



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

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**

(11) 

CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

1-0022652

(51)⁷ **C07D 505/24, A61K 31/5365, 31/546, 31/55, A61P 31/04, C07D 501/46, 519/06**

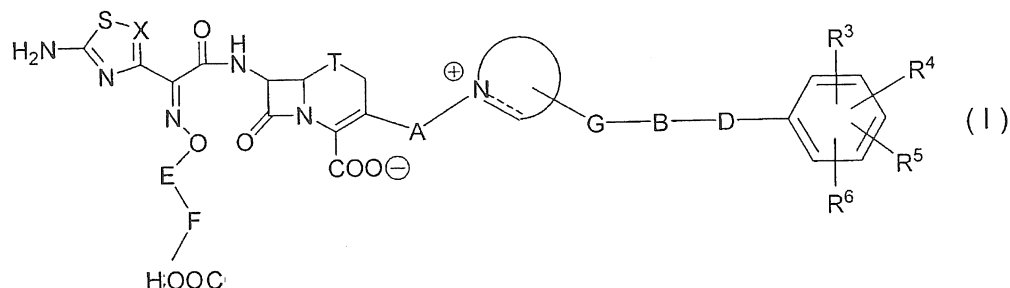
(13) **B**

-
- | | | | | | |
|------|---|------------|------------|-----------------|------------|
| (21) | 1-2011-01403 | (22) | 27.10.2009 | | |
| (86) | PCT/JP2009/068400 | 27.10.2009 | (87) | WO2010/050468A1 | 06.05.2010 |
| (30) | 2008-280828 | 31.10.2008 | JP | | |
| (45) | 27.01.2020 | 382 | (43) | 25.09.2011 | 282 |
| (73) | SHIONOGI & CO., LTD. (JP)
1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, Japan | | | | |
| (72) | NISHITANI, Yasuhiro (JP), YAMAWAKI, Kenji (JP), TAKEOKA, Yusuke (JP), SUGIMOTO, Hideki (JP), HISAKAWA, Shinya (JP), AOKI, Toshiaki (JP) | | | | |
| (74) | Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD) | | | | |
-

(54) **HỢP CHẤT XEPHALOSPORIN CÓ NHÓM CATECHOL VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề xuất các hợp chất xephem mà có phổ kháng vi sinh vật rộng và có hoạt tính kháng vi sinh vật hiệu nghiệm chống lại vi khuẩn Gram âm sản xuất beta-latamaza như dưới đây:

hợp chất có công thức:



trong đó:

X là N, CH hoặc C-Cl;

T là S hoặc tương tự;

A và G là alkylen thấp hoặc tương tự;

B là liên kết đơn hoặc tương tự;

D là liên kết đơn, -NR⁷-, -CO-, -CO-NR⁷-NR⁷-CO-, -NR⁷-CO-NR⁷ hoặc tương tự;

E là alkylen thấp tùy ý được thế;

F là liên kết đơn hoặc phenylen tùy ý được thế;

R³, R⁴, R⁵ và R⁶ độc lập là hydro, halogen, nitril, hoặc tương tự;

hoặc este, hợp chất được bảo vệ tại vị trí amino trên vòng trong mạch bên ở vị trí -7, muối được dùng, hoặc solvat của chúng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất xephem, mà có phổ kháng vi sinh vật rộng, và cụ thể là thể hiện tính kháng vi sinh vật hiệu nghiệm chống lại vi khuẩn Gram âm sản xuất beta-lactamaza, và được phẩm chứa chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Đến nay, nhiều loại thuốc beta-lactam đã được phát triển và thuốc beta-lactam đã trở thành thuốc kháng vi sinh vật vô cùng quan trọng về mặt lâm sàng. Tuy nhiên, có sự tăng lên về số lượng các loại vi khuẩn mà tạo ra tính kháng lại các thuốc beta-lactam bằng cách sản xuất beta-lactamaza, có tác dụng phân hủy thuốc beta-lactam.

Theo phân loại phân tử Ambler, beta-lactamaza được phân loại một cách rộng rãi thành bốn lớp. Cụ thể, đó là lớp A (tip TEM, tip SHV, tip CTX-M và tương tự), lớp B (tip IMP, tip VIM, tip L-1 và tương tự), lớp C (tip AmpC) và lớp D (tip OXA và tương tự). Trong số đó, các tip nhóm A, C và D được phân loại một cách rộng rãi vào serin-beta-lactamaza, và mặt khác, tip lớp B được phân loại vào metallo-beta-lactamaza. Đã được biết rằng cả hai tip này lần lượt có cơ chế khác nhau về mặt thủy phân thuốc beta-lactam.

Gần đây, vấn đề lâm sàng đã xảy ra do sự có mặt của vi khuẩn Gram âm mà trở lên có tính kháng lại thuốc beta-lactam cao bao gồm các Xephem và các Carbapenem bằng cách sản xuất các tip lớp A hoặc D serin-beta-lactamaza và metallo-beta-lactamaza tip lớp B có phổ chất tác dụng của chúng được mở rộng. Cụ thể là, metallo-beta-lactamaza được biết đến là một trong các nguyên nhân thu được tính đa kháng trong vi khuẩn Gram âm. Các hợp chất Xephem thể hiện hoạt tính trung gian chống lại vi khuẩn Gram âm sản xuất metallo-beta-lactamaza đã được biết đến (ví dụ, tài liệu sáng chế 1 và tài liệu phi sáng chế 1). Tuy nhiên, vẫn có các nhu cầu phát triển các hợp chất Xephem mà thể hiện hoạt tính kháng vi sinh vật hiệu quả hơn, cụ thể là chống lại một cách hiệu quả các loại vi khuẩn Gram âm sản xuất beta-lactamaza khác nhau.

Một trong số các thuốc kháng vi khuẩn có hoạt tính kháng vi khuẩn Gram âm cao là các hợp chất Xephem có nhóm catechol nội phân tử (ví dụ, các tài

liệu phi sáng chế 2-4). Tác động của nó là nhóm catechol tạo phức càng của với Fe^{3+} , nhờ vậy hợp chất được kết hợp một cách hiệu quả vào trong cơ thể vi khuẩn bằng hệ vận chuyển Fe^{3+} trên màng tế bào (hệ vận chuyển sắt dựa vào-tonB). Vì thế, nghiên cứu đã được tiến hành trên các hợp chất có nhóm catechol hoặc có cấu trúc tương tự với nó, trên mạch bên ở vị trí -3 hoặc mạch bên vị trí -7 của khung Xephem.

Các tài liệu sáng chế 2-8 và các tài liệu phi sáng chế 2-11 và 16 bộc lộ các hợp chất có nhóm catechol hoặc cấu trúc tương tự với nó trên mạch bên ở vị trí -3 trên khung Xephem.

Tài liệu sáng chế 9 và các tài liệu phi sáng chế 12-15 bộc lộ các hợp chất có catechol hoặc cấu trúc tương tự với nó trên mạch bên ở vị trí -7 trên khung Xephem.

Các tài liệu phi sáng chế 7, 9, 10 và 12-15 bộc lộ các hợp chất Xephem mà đã được làm ổn định để chống lại beta-lactamaza.

Tuy nhiên, các tài liệu viện dẫn không bộc lộ hợp chất của sáng chế. Hơn nữa, các tài liệu này, mới chỉ mô tả các hợp chất Xephem có nhóm catechol nội phân tử, không có mô tả cụ thể về metalo-beta-lactamaza của tip lớp B, hoặc hoạt tính kháng vi khuẩn kháng lại vi khuẩn Gram âm phổ rộng bao gồm tip lớp B.

JP62-30788 bộc lộ hợp chất xephem hữu ích dùng làm tác nhân kháng vi khuẩn

Các tài liệu sáng chế 10 và 11 không mô tả cụ thể các hợp chất Xephem có các phân tử thế thuộc lại catechol.

Tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: Công bố quốc tế số 2007/119511

Tài liệu sáng chế 2: Công bố đơn Nhật Bản số H3-173893

Tài liệu sáng chế 3: Công bố đơn Nhật Bản số H2-15090

Tài liệu sáng chế 4: Công bố đơn Nhật Bản số H2-28187

Tài liệu sáng chế 5: Công bố đơn Nhật Bản số H2-117678

Tài liệu sáng chế 6: Công bố pha quốc gia Nhật Bản số H6-510523 của đơn PCT

Tài liệu sáng chế 7: Công bố đơn Nhật Bản số H5-213971

Tài liệu sáng chế 8: Công bố đơn Nhật Bản số H2-28185

Tài liệu sáng chế 9: Công bố đơn Nhật Bản số H6-345776

Tài liệu sáng chế 10: Công bố quốc tế số 2007/096740

Tài liệu sáng chế 11: Công bố quốc tế số 2003/078440

Tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: The Journal of Antibiotics, VVol 61, pp.36-39(2008)

Tài liệu phi sáng chế 2: The Journal of Antibiotics, Vol. 43, pp.1617-1620(1990)

Tài liệu phi sáng chế 3: The Journal of Antibiotics, Vol.42, pp.795-806(1989)

Tài liệu phi sáng chế 4: The Journal of Antibiotics, Vol.46, pp.833-839(1993)

Tài liệu phi sáng chế 5: The Journal of Antibiotics, Vol.46, pp.840-849(1993)

Tài liệu phi sáng chế 6: The Journal of Antibiotics, Vol.46, pp.850-857(1993)

Tài liệu phi sáng chế 7: The Journal of Antibiotics, Vol.46, pp.1458-1470(1993)

Tài liệu phi sáng chế 8: The Journal of Antibiotics, Vol.48, pp.1371-1374(1995)

Tài liệu phi sáng chế 9: The Journal of Medicinal Chemistry, Vol.35, pp.2631-2642(1992)

Tài liệu phi sáng chế 10: The Journal of Medicinal Chemistry, Vol.35, pp.2643-2651(1992)

Tài liệu phi sáng chế 11: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol.5, pp.963-966(1995)

Tài liệu phi sáng chế 12: The Journal of Antibiotics, Vol.48, pp.417-424(1995)

Tài liệu phi sáng chế 13: The Journal of Antibiotics, Vol.41, pp.377-391(1988)

Tài liệu phi sáng chế 14: The Journal of Antibiotics, Vol.49, pp.496-498(1996)

Tài liệu phi sáng chế 15: The Journal of Antibiotics, Vol.46, pp.1279-1288(1993)

Tài liệu phi sáng chế 16: Applied Microbiology và Biotechnology, Vol.40, pp.892-897(1994)

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề được giải quyết bởi sáng chế

Sáng chế đề xuất các hợp chất Xephem mà thể hiện phổ kháng vi sinh vật hiệu nghiệm chống lại các loại vi khuẩn khác nhau bao gồm vi khuẩn Gram âm và/hoặc vi khuẩn Gram dương.

Tốt hơn là, sáng chế đề xuất các hợp chất Xephem mà thể hiện hoạt tính kháng vi sinh vật hiệu nghiệm chống lại vi khuẩn Gram âm sản xuất beta-lactamaza.

Tốt hơn nữa là, sáng chế đề xuất các hợp chất Xephem mà thể hiện hoạt tính kháng vi sinh vật hiệu nghiệm chống lại vi sinh vật kháng đa thuốc, cụ thể là, vi khuẩn Gram âm sản xuất metalo-beta-lactamaza tip lớp B.

Tốt hơn nữa, sáng chế đề xuất các hợp chất Xephem mà không thể hiện tính kháng chéo chống lại các thuốc Xephem hoặc các thuốc Carbapenem đã biết.

Cách thức giải quyết vấn đề

Sáng chế đề xuất các hợp chất Xephem để giải quyết các vấn đề được đề cập ở trên có ít nhất một đặc điểm cấu trúc dưới đây:

1) Hợp chất của sáng chế có nhóm amoni bậc bốn vòng trên mạch bên ở vị trí -3, và phần tử thể dạng catechol trên vị trí đầu tận cùng của nó, tốt hơn nữa, có nguyên tử clorua trên vòng benzen của nhóm catechol;

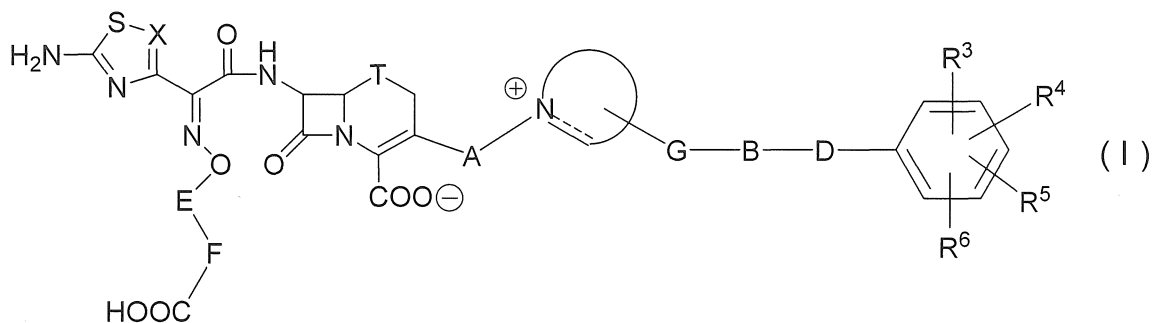
2) Hợp chất của sáng chế có góc không gian (-G-B-D) giữa nhóm amoni bậc bốn và phần tử thể dạng catechol;

3) Hợp chất của sáng chế có vòng aminothiadiazol hoặc vòng aminothiazol trên mạch bên ở vị trí -7, và nhóm carboxylic trên đầu tận cùng của gốc oxim.

Cụ thể là, sáng chế đề xuất các phương án sau:

1) Hợp chất có công thức:

[Công thức 1]



trong đó :

X là N, CH hoặc C-Cl;

T là S, S=O, CH₂ hoặc O;

A là alkylen thấp, alkenylen thấp hoặc alkynylen thấp;

G là liên kết đơn, alkylen thấp tùy ý được thế, alkenylen thấp tùy ý được thế, hoặc alkynylen thấp tùy ý được thế;

B là liên kết đơn hoặc nhóm dị vòng 5 hoặc 6 cạnh chứa ít nhất từ 1 đến 3 nguyên tử N;

D là liên kết đơn, -CO-, -O-CO-, -CO-O-, -NR⁷-, -NR⁷-CO-, -CO-NR⁷-, -NR⁷-CO-NR⁷-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-NR⁷-, -NR⁷-SO₂-, -CH₂-NR⁷-CO- hoặc -SO₂-;

E là alkylen thấp tùy ý được thế;

F là liên kết đơn hoặc phenylen tùy ý được thế;

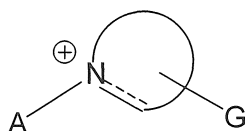
R³, R⁴, R⁵ và R⁶ độc lập là hydro, halogen, nitril, hoặc -OR⁸;

R⁷ độc lập là hydro hoặc alkyl thấp tùy ý được thế;

R^8 độc lập là hydro, alkyl thấp, alkyl halo (thấp), alkylcacbonyl thấp hoặc carbamoyl;

Nhóm có công thức:

[Công thức 2]

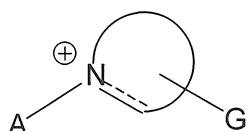


là nhóm amino bậc bốn vòng ngưng tụ hoặc đơn vòng, no hoặc không no, tùy ý được thể chứa ít nhất một hoặc nhiều nguyên tử N;

đường nét đứt biểu thị liên kết trong vòng;

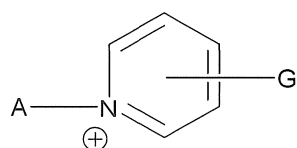
với điều kiện là khi G liên kết với nguyên tử N cation, đường nét đứt không tồn tại, và khi G không liên kết vào nguyên tử N cation, đường nét đứt biểu thị liên kết đơn giữa nguyên tử N cation và nguyên tử bên cạnh hoặc thể hiện alkylen thấp giữa nguyên tử N cation và nguyên tử tạo nên vòng ngoài các nguyên tử bên cạnh; và khi G là liên kết đơn, B là liên kết đơn và D là -NH-CO- hoặc -S-, nhóm có công thức:

[Công thức 3]



không phải là nhóm có công thức:

[Công thức 4]



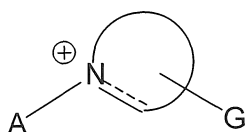
trong đó, (các) nguyên tử hydro có thể được thể;

este, hợp chất được bảo vệ tại vị trí amino trên vòng trong mạch bên ở vị trí -7, muối được dụng, hoặc solvat của chúng.

2) Hợp chất, hoặc este, hợp chất được bảo vệ tại vị trí amino trên vòng trong mạch bên ở vị trí -7, muối được dụng, hoặc solvat của chúng theo mục 1), trong đó

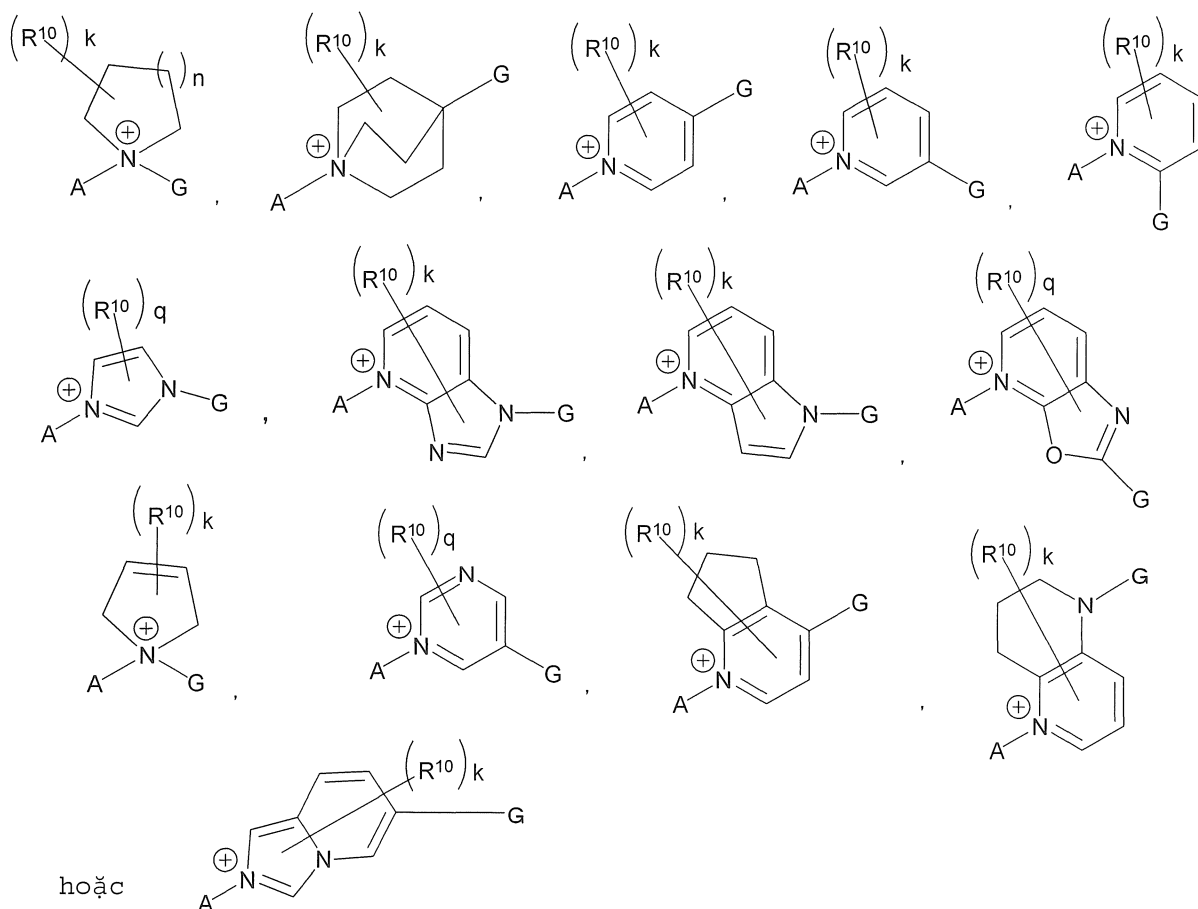
công thức nói trên

[Công thức 5]



là công thức dưới đây:

[Công thức 6]

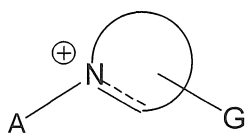


trong đó n là số nguyên từ 0 đến 5, k là số nguyên từ 0 đến 5, q là số nguyên từ 0 đến 3, R^{10} là halogen, hydroxy, alkyl thấp, alkyl halo (thấp), alkoxy thấp, hoặc alkoxy halo (thấp), với điều kiện là R^{10} có thể giống hoặc khác với các trường hợp xảy ra của k hoặc q , và A và G như được xác định trong mục 1).

3) Hợp chất, hoặc este, hợp chất được bảo vệ tại vị trí amino trên vòng trong mạch bên ở vị trí -7, muối được dùng, hoặc solvat của chúng theo mục 1), trong đó

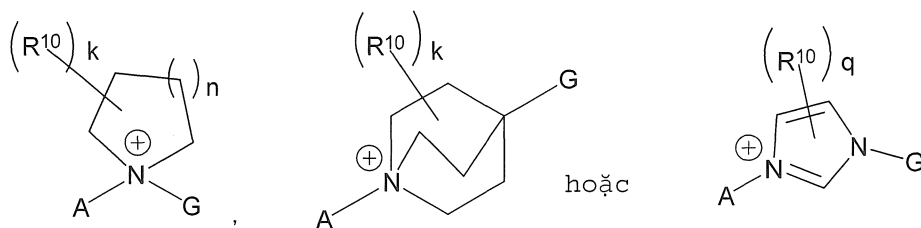
công thức nói trên

[Công thức 7]



là công thức:

[Công thức 8]



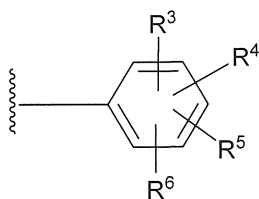
trong đó n , k và R^{10} như được xác định trong mục 2), và A và G như được xác định trong mục 1).

4) Hợp chất, hoặc este, hợp chất được bảo vệ tại vị trí amino trên vòng trong mạch bên ở vị trí -7, muối được dùng, hoặc solvat của chúng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1) đến 3), trong đó R^3 và R^4 là $-OR^8$, trong đó R^8 như được xác định trong mục 1).

5) Hợp chất, hoặc este, hợp chất được bảo vệ tại vị trí amino trên vòng trong mạch bên ở vị trí -7, muối được dùng, hoặc solvat của chúng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1) đến 3), trong đó

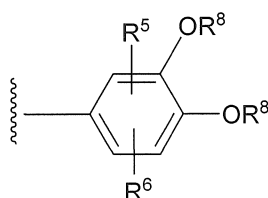
công thức

[Công thức 9]



là công thức:

[Công thức 10]

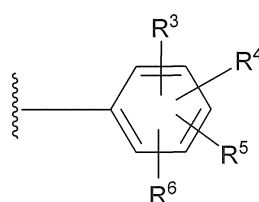


trong đó R^3 , R^4 , R^5 , R^6 và R^8 như được xác định trong mục 1).

6) Hợp chất, hoặc este, hợp chất được bảo vệ tại vị trí amino trên vòng trong mạch bên ở vị trí -7, muối được dùng, hoặc solvat của chúng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1) đến 3), trong đó

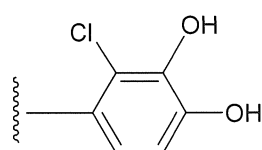
công thức:

[Công thức 11]



là công thức

[Công thức 12]



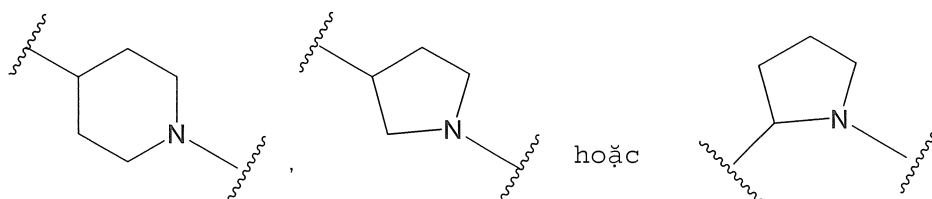
trong đó R^3 , R^4 , R^5 và R^6 như được xác định trong mục 1).

7) Hợp chất, hoặc este, hợp chất được bảo vệ tại vị trí amino trên vòng trong mạch bên ở vị trí -7, muối được dùng, hoặc solvat của chúng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1) đến 6), trong đó A là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$.

8) Hợp chất, hoặc este, hợp chất được bảo vệ tại vị trí amino trên vòng trong mạch bên ở vị trí -7, muối được dùng, hoặc solvat của chúng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1) đến 7), trong đó G là liên kết đơn, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{}^i\text{Pr})-$ hoặc $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Ph})-$, trong đó ^iPr là nhóm isopropyl, và Ph là nhóm phenyl.

9) Hợp chất, hoặc este, hợp chất được bảo vệ tại vị trí amino trên vòng trong mạch bên ở vị trí -7, muối được dùng, hoặc solvat của chúng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1) đến 8), trong đó B là liên kết đơn hoặc có công thức:

[Công thức 13]

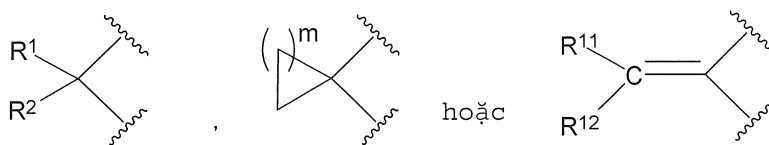


10) Hợp chất, hoặc este, hợp chất được bảo vệ tại vị trí amino trên vòng trong mạch bên ở vị trí -7, muối được dùng, hoặc solvat của chúng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1-9, trong đó D là liên kết đơn, $-\text{CO}-$, $-\text{O}-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{O}-$, $-\text{NR}^7-$, $-\text{NR}^7-\text{CO}-\text{NR}^7-$, $-\text{NR}^7-\text{CO}-$ hoặc $-\text{CO}-\text{NR}^7-$, trong đó R^7 như được xác định trong mục 1).

11) Hợp chất, hoặc este, hợp chất được bảo vệ tại vị trí amino trên vòng trong mạch bên ở vị trí -7, muối được dùng, hoặc solvat của chúng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1) đến 9), trong đó D là liên kết đơn, $-\text{CO}-$, $-\text{NR}^7-\text{CO}-\text{NR}^7-$, $-\text{NR}^7-\text{CO}-$ hoặc $-\text{CO}-\text{NR}^7-$, trong đó R^7 như được xác định trong mục 1).

12) Hợp chất, hoặc este, hợp chất được bảo vệ tại vị trí amino trên vòng trong mạch bên ở vị trí -7, muối được dùng, hoặc solvat của chúng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1) đến 11), trong đó E là công thức:

[Công thức 14]



trong đó R^1 và R^2 độc lập là hydro, halogen, alkyl thấp tùy ý được thế, alkylthio thấp tùy ý được thế, hoặc phenyl tùy ý được thế, R^{11} và R^{12} độc lập là hydro, alkyl thấp tùy ý được thế, carboxyl tùy ý được thế, hoặc carbamoyl, và m là số nguyên từ 1 đến 5.

13) Hợp chất, hoặc este, hợp chất được bảo vệ tại vị trí amino trên vòng trong mạch bên ở vị trí -7, muối được dụng, hoặc solvat của chúng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1) đến 12), trong đó R^7 và R^8 độc lập là hydro hoặc alkyl thấp.

14) Hợp chất, hoặc este, hợp chất được bảo vệ tại vị trí amino trên vòng trong mạch bên ở vị trí -7, muối được dụng, hoặc solvat của chúng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1) đến 13), trong đó X là N.

15) Hợp chất, hoặc este, hợp chất được bảo vệ tại vị trí amino trên vòng trong mạch bên ở vị trí -7, muối được dụng, hoặc solvat của chúng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1) đến 13), trong đó X là CH hoặc C-Cl.

16) Hợp chất, hoặc este, hợp chất được bảo vệ tại vị trí amino trên vòng trong mạch bên ở vị trí -7, muối được dụng, hoặc solvat của chúng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1) đến 15), trong đó T là S.

17) Hợp chất, hoặc este, hợp chất được bảo vệ tại vị trí amino trên vòng trong mạch bên ở vị trí -7, muối được dụng, hoặc solvat của chúng theo mục 1, trong đó

X là N, CH hoặc C-Cl;

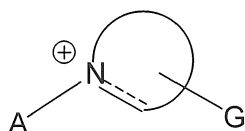
T là S;

A là alkylen thấp;

G là liên kết đơn hoặc alkylen thấp;

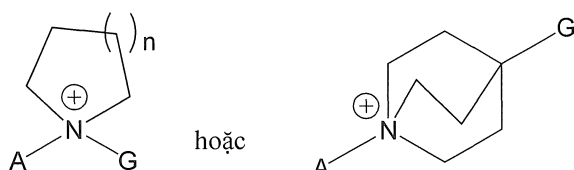
công thức:

[Công thức 15]



là công thức:

[Công thức 16]



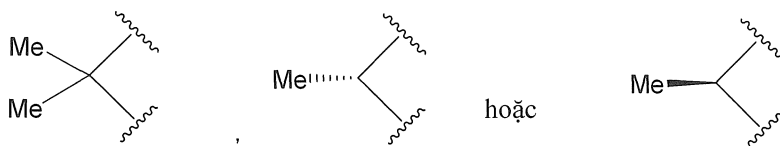
B là liên kết đơn;

n là số nguyên từ 0-3;

D là -NH-CO- hoặc -CO-NH-;

E là công thức:

[Công thức 17]



trong đó Me là nhóm methyl;

F là liên kết đơn;

R^3 và R^4 là -OH, và R^5 là hydro hoặc Cl, và R^6 là hydro.

18) Dược phẩm bao gồm hợp chất, hoặc este, hợp chất được bảo vệ tại vị trí amino trên vòng trong mạch bên ở vị trí -7, muối được dụng, hoặc solvat của chúng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 17.

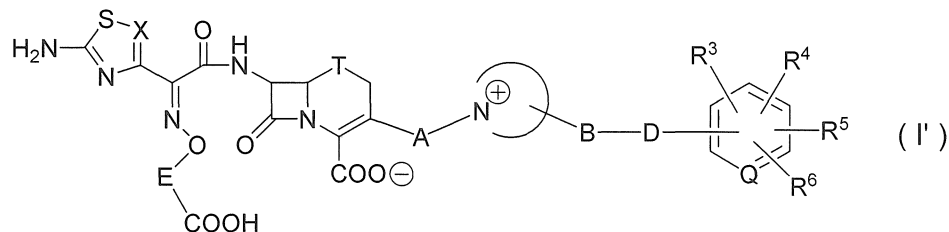
19) Dược phẩm theo mục 18), mà có hoạt tính kháng vi sinh vật.

20) Hợp chất, hoặc este, hợp chất được bảo vệ tại vị trí amino trên vòng trong mạch bên ở vị trí -7, muối được dụng, hoặc solvat của chúng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 17, được dùng để điều trị bệnh nhiễm khuẩn.

Sáng chế đề xuất các phương án sau làm phương án thay thế:

1') Hợp chất có công thức:

[Công thức 18]



trong đó

X là N, CH hoặc C-Cl;

T là S, S=O, CH₂ hoặc O;

A là alkylen thấp, alkenylen thấp hoặc alkynylen thấp;

B là alkylen thấp, alkenylen thấp, alkynylen thấp hoặc nhóm dị vòng 5 hoặc 6 cạnh chứa ít nhất từ 1 đến 3 nguyên tử N;

D là liên kết đơn, alkylen thấp, -CO-, -O-CO-, -CO-O-, -NR⁷-, -NR⁷-CO-, -CO-NR⁷-, -NR⁷-CO-NR⁷-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-NR⁷-, -NR⁷-SO₂- hoặc -SO₂-;

E là alkylen thấp tùy ý được thế;

Q là N hoặc CR⁹,

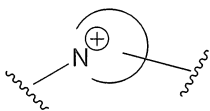
R³, R⁴, R⁵, R⁶ và R⁹ độc lập là hydro, halogen, nitril, hoặc -OR⁸;

R⁷ độc lập là hydro hoặc alkyl thấp tùy ý được thế;

R⁸ độc lập là hydro, alkyl thấp, alkyl halo (thấp), alkylcarbonyl thấp hoặc carbamoyl; và

nhóm có công thức

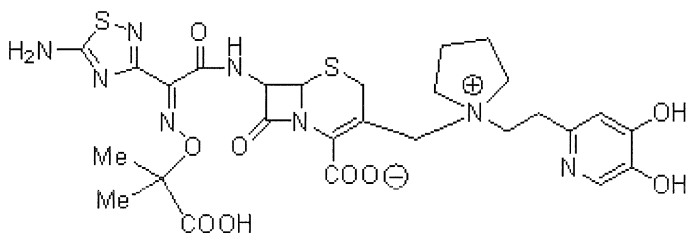
[Công thức 19]



là nhóm amino bậc bốn vòng ngưng tụ hoặc đơn vòng, no hoặc không no, tùy ý được thế chứa ít nhất một hoặc nhiều nguyên tử N;

hoặc este, hợp chất được bảo vệ tại vị trí amino trên vòng trong mạch bên ở vị trí -7, muối được dùng, hoặc solvat của chúng, với điều kiện là trường hợp dưới đây được loại trừ:

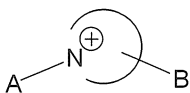
[Công thức 20]



2') Hợp chất, hoặc este, hợp chất được bảo vệ tại vị trí amino trên vòng trong mạch bên ở vị trí -7, muối được dùng, hoặc solvat của chúng theo mục 1'), trong đó

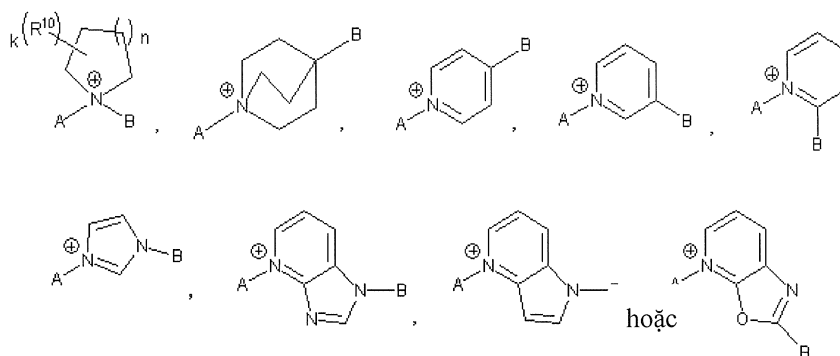
công thức nói trên

[Công thức 21]



là công thức dưới đây:

[Công thức 22]

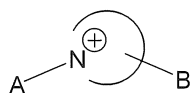


trong đó n là số nguyên từ 0 đến 5, R^{10} là halogen, hydroxy, hoặc alkyl thấp, k là số nguyên từ 0 đến 4, và A và B như được xác định trong mục 1').

3') Hợp chất, hoặc este, hợp chất được bảo vệ tại vị trí amino trên vòng trong mạch bên ở vị trí -7, muối được dụng, hoặc solvat của chúng theo mục 1, trong đó

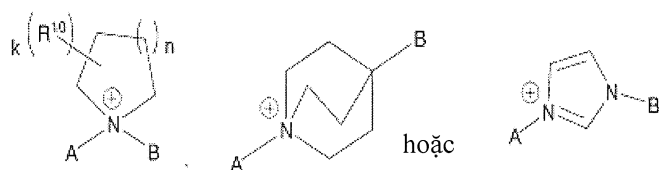
công thức nói trên

[Công thức 23]



là công thức:

[Công thức 24]



trong đó n , R^{10} và k như được xác định trong mục 2'), và A và B như được xác định trong mục 1').

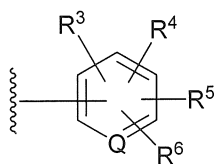
4') Hợp chất, hoặc este, hợp chất được bảo vệ tại vị trí amino trên vòng trong mạch bên ở vị trí -7, muối được dụng, hoặc solvat của chúng theo mục bất kỳ

trong số các mục từ 1') đến 3'), trong đó R^3 và R^4 là $-OR^8$, trong đó R^8 như được xác định trong mục 1').

5') Hợp chất, hoặc este, hợp chất được bảo vệ tại vị trí amino trên vòng trong mạch bên ở vị trí -7, muối được dụng, hoặc solvat của chúng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 3, trong đó

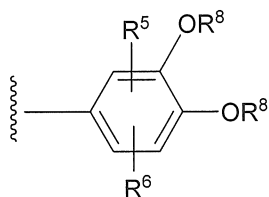
công thức:

[Công thức 25]



là công thức:

[Công thức 26]

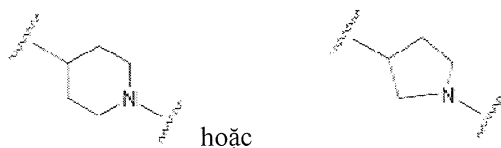


trong đó R^5 , R^6 và R^8 như được xác định trong mục 1').

6') Hợp chất, hoặc este, hợp chất được bảo vệ tại vị trí amino trên vòng trong mạch bên ở vị trí -7, muối được dụng, hoặc solvat của chúng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1') đến 5'), trong đó A là $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-$ hoặc $-CH_2-CH=CH-$.

7') Hợp chất, hoặc este, hợp chất được bảo vệ tại vị trí amino trên vòng trong mạch bên ở vị trí -7, muối được dụng, hoặc solvat của chúng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1') đến 6'), trong đó B là $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-$ hoặc công thức:

[Công thức 27]

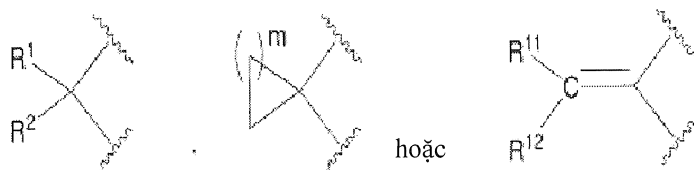


8') Hợp chất, hoặc este, hợp chất được bảo vệ tại vị trí amino trên vòng trong mạch bên ở vị trí -7, muối được dụng, hoặc solvat của chúng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1') đến 7'), trong đó D là liên kết đơn, $-\text{CO}-$, $-\text{O}-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{O}-$, $-\text{NR}^7-$, $-\text{NR}^7-\text{CO}-\text{NR}^7-$, $-\text{NR}^7-\text{CO}-$ hoặc $-\text{CO}-\text{NR}^7-$, trong đó R^7 như được xác định trong mục 1').

9') Hợp chất, hoặc este, hợp chất được bảo vệ tại vị trí amino trên vòng trong mạch bên ở vị trí -7, muối được dụng, hoặc solvat của chúng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1') đến 7'), trong đó D là $-\text{CO}-$, $-\text{NR}^7-\text{CO}-\text{NR}^7-$, $-\text{NR}^7-\text{CO}-$ hoặc $-\text{CO}-\text{NR}^7-$, trong đó R^7 như được xác định trong mục 1').

10') Hợp chất, hoặc este, hợp chất được bảo vệ tại vị trí amino trên vòng trong mạch bên ở vị trí -7, muối được dụng, hoặc solvat của chúng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1') đến 9'), trong đó E là công thức:

[Công thức 28]



trong đó R^1 và R^2 độc lập là hydro, halogen, alkyl thấp tùy ý được thế, alkylthio thấp, hoặc phenyl tùy ý được thế, R^{11} và R^{12} độc lập là hydro, alkyl thấp tùy ý được thế, carboxyl tùy ý được thế, hoặc carbamoyl, và m là số nguyên từ 1 đến 5.

11') Hợp chất, hoặc este, hợp chất được bảo vệ tại vị trí amino trên vòng trong mạch bên ở vị trí -7, muối được dụng, hoặc solvat của chúng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1') đến 10'), trong đó R^7 và R^8 độc lập là hydro hoặc alkyl thấp.

12') Hợp chất, hoặc este, hợp chất được bảo vệ tại vị trí amino trên vòng trong mạch bên ở vị trí -7, muối được dụng, hoặc solvat của chúng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1') đến 11'), trong đó X là N.

13') Hợp chất, hoặc este, hợp chất được bảo vệ tại vị trí amino trên vòng trong mạch bên ở vị trí -7, muối được dụng, hoặc solvat của chúng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1') đến 11'), trong đó X là CH hoặc C-Cl.

14') Hợp chất, hoặc este, hợp chất được bảo vệ tại vị trí amino trên vòng trong mạch bên ở vị trí -7, muối được dụng, hoặc solvat của chúng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1') đến 13'), trong đó T là S.

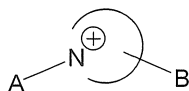
15') Hợp chất, hoặc este, hợp chất được bảo vệ tại vị trí amino trên vòng trong mạch bên ở vị trí -7, muối được dụng, hoặc solvat của chúng theo mục 1'), trong đó

X là N, CH hoặc C-Cl;

T là S;

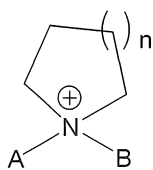
công thức:

[Công thức 29]



là công thức:

[Công thức 30]



;

A là alkylen thấp;

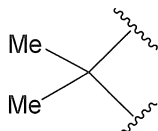
B là alkylen thấp;

n là số nguyên từ 0 đến 3;

D là -NH-CO- hoặc -CO-NH-;

E là công thức:

[Công thức 31]



trong đó Me là nhóm metyl;

Q là CH;

R^3 và R^4 là -OH, và R^5 là hydro hoặc Cl, và R^6 là hydro.

16') Dược phẩm chứa hợp chất, hoặc este, hợp chất được bảo vệ tại vị trí amino trên vòng trong mạch bên ở vị trí -7, muối dược dụng, hoặc solvat của chúng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1') đến 15').

17') Dược phẩm theo mục 16'), mà có hoạt tính kháng vi sinh vật.

Hiệu quả của sáng chế

Hợp chất của sáng chế là hữu dụng dùng làm dược phẩm trong đó hợp chất này có ít nhất một trong các đặc điểm sau:

1) Hợp chất thể hiện phổ kháng vi sinh vật hiệu nghiệm chống lại các loại vi khuẩn khác nhau bao gồm vi khuẩn Gram âm và/hoặc vi khuẩn Gram âm;

2) Hợp chất thể hiện hoạt tính kháng vi sinh vật hiệu nghiệm chống lại vi khuẩn Gram âm sản xuất beta-lactamaza;

3) Hợp chất thể hiện hoạt tính kháng vi sinh vật hiệu nghiệm chống lại vi khuẩn kháng đa thuốc, cụ thể là, vi khuẩn Gram âm sản xuất metallo-beta-lactamaza tip lớp B;

4) Hợp chất không thể hiện tính kháng chéo với các thuốc Xephem và/hoặc các thuốc Carbapenem đã biết;

5) Hợp chất không thể hiện tác dụng phụ như sốt sau khi dùng vào trong cơ thể.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các thuật ngữ tương ứng được sử dụng ở đây được xác định độc lập hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác như dưới đây:

"Halogen" bao gồm flo, clo, brom và iot. Tốt hơn nữa, halogen là flo, clo hoặc brom, và tốt hơn nữa halogen là clo.

"Alkyl thấp" bao gồm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1-8 nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa là 1-6 nguyên tử cacbon, và tốt hơn nữa là 1-3 nguyên tử cacbon, và bao gồm, ví dụ, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, isohexyl, n-heptyl, isoheptyl, n-octyl và tương tự.

Gốc alkyl thấp trong alkyl halo (thấp)", "alkylcabonyl thấp", "alkylthio thấp", "alkoxy thấp", "hydroxy alkoxy (thấp)", "alkoxy thấp alkoxy (thấp)", "hydroxy alkoxy (thấp)", "alkoxy thấp alkoxy (thấp)", "alkylamino thấp", "alkylimino thấp", "alkylcarbamoyl thấp", "hydroxy alkylcarbamoyl (thấp)", "alkylsulfamoyl thấp", "alkylsulfinyl thấp", "alkylthio thấp", và tương tự như trong trường hợp "alkyl thấp".

Các phần tử thể trong "alkyl thấp tùy ý được thể" là ít nhất một trong các nhóm được chọn từ "Alpha thuộc nhóm các phần tử thể".

"Alpha thuộc nhóm các phần tử thể" là nhóm bao gồm halogen, hydroxy, alkoxy thấp, hydroxy alkoxy (thấp), alkoxy thấp alkoxy (thấp), carboxy, hydroxy alkoxy (thấp), alkoxy thấp alkoxy (thấp), amino, axylamino, alkylamino thấp, imino, hydroxyimino, alkoxyimino thấp, alkylthio thấp, carbamoyl, alkylcarbamoyl thấp, hydroxy alkylcarbamoyl (thấp), sulfamoyl, alkylsulfamoyl thấp, alkylsulfinyl thấp, xyano, nitro, nhóm vòng cacbon, và nhóm dị vòng.

"Alkyl halo (thấp)" là nhóm trong đó ít nhất một vị trí của alkyl thấp được thể với "halogen" trên, và bao gồm, ví dụ, monoflometyl, diflometyl, triflometyl, monoclometyl, monobrommetyl, monoflometyl, monocloetyl, và tương tự.

"Alkylen thấp" bao gồm alkylen mạch thẳng có 1-8 nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa là 1-6 nguyên tử cacbon, và tốt hơn nữa là 1-3 nguyên tử cacbon. và

bao gồm, ví dụ, metylen, etylen, n-propylen, n-butylen, n-pentylen, n-hexylen và tương tự.

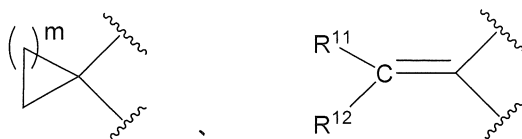
"Alkenylen thấp" bao gồm alkenyl mạch thẳng có 2-8 nguyên tử cacbon, tốt hơn là 2-6 nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa là 2-4 nguyên tử cacbon có ít nhất một liên kết đôi ở vị trí bất kỳ, và bao gồm, ví dụ, vinylen, allylen, propenylen, butenylen, prenylen, butadienylen, pentenylen, pentadienylen, hexenylen, hexadienylen, và tương tự.

"Alkynylen thấp" bao gồm alkynylen mạch thẳng có 2-8 nguyên tử cacbon, tốt hơn là 2-6 nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa là 2-4 nguyên tử cacbon, có ít nhất một liên kết ba ở vị trí bất kỳ, và bao gồm, ví dụ, etynylen, propynylen, butynylen, pentynylen, hexynylen và tương tự.

Các phần tử thể của "alkylen thấp tùy ý được thể", "alkenylen thấp tùy ý được thể", và "alkynylen thấp tùy ý được thể" bao gồm ít nhất một nhóm được chọn từ alpha nhóm phần tử thể.

"Alkylen thấp tùy ý được thể" là nhóm trong đó gốc $-CH_2-$ của "alkylen thấp" bao gồm các trường hợp như được mô tả trong công thức:

[Công thức 32]



R^{11} và R^{12} độc lập là hydro, alkyl thấp tùy ý được thể, carboxyl tùy ý được thể, hoặc carbamoyl, và m là số nguyên từ 1 đến 5, các trường hợp mà các phần tử thể cùng nhau tạo ra vòng, và các trường hợp mà các phần tử thể cùng nhau tạo liên kết với nguyên tử cacbon liền kề.

Các phần tử thể của "phenylen tùy ý được thể" và "phenyl tùy ý được thể" bao gồm ít nhất một nhóm được chọn từ alpha nhóm phần tử thể.

"Nhóm vòng cacbon" bao gồm xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl và nhóm vòng cacbon đóng vòng không thơm và tương tự.

"Xycloalkyl" là nhóm vòng cacbon có 3-10 nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa là 3-8 nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa là 4-8 nguyên tử cacbon, và bao gồm,

ví dụ, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl, xyclononyl và xyclodexyl, và tương tự.

"Xycloalkenyl" bao gồm chất trong đó có ít nhất một liên kết đôi trong vòng của xycloalkyl tại vị trí bất kỳ, và cụ thể là bao gồm, ví dụ, xyclopropenyl, xyclobutenyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xycloheptynyl, xyclooctynyl, và xyclohexadienyl và tương tự.

"Aryl" bao gồm phenyl, naphtyl, anthryl và phenanthryl và tương tự, và cụ thể, tốt hơn là phenyl.

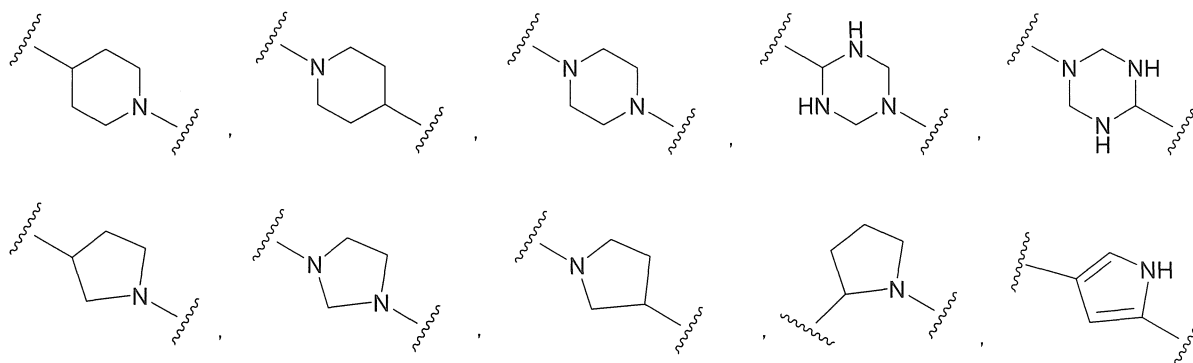
"Nhóm vòng cacbon ngưng tụ không thơm" bao gồm nhóm trong đó hai hoặc nhiều nhóm vòng được chọn từ "xycloalkyl", "xycloalkenyl" và "aryl" được ngưng tụ, và cụ thể là, bao gồm, ví dụ, indanyl, indenyl, tetrahydronaphtyl, và florenyl và tương tự.

"Nhóm dị vòng" bao gồm các nhóm dị vòng có ít nhất một nguyên tử khác loại tùy ý được chọn từ O, S và N, trong vòng của nó, và cụ thể là bao gồm, ví dụ, heteroaryl 5 cạnh hoặc 6 cạnh như pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazolyl, triazinyl, tetrazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, isothiazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, furyl và thienyl và tương tự; các nhóm dị vòng ngưng tụ hai vòng như indolyl, isoindolyl, indazolyl, indolyliziny, indolynyl, isoindolynyl, quinolyl, isoquinolyl, cinnoninyl, phtalazinyl, quinazoliny, naphtyliziny, quinoxanilyl, purinyl, pteridinyl, benzopyranyl, benzimidazolyl, benzotriazolyl, benzisoxazolyl, benzoxazolyl, benzoxadiazoyl, benzisothiazolyl, benzothiazolyl, benzothiadiazolyl, benzofuryl, isobenzofuryl, benzothienyl, benzotriazolyl, imidazopyridyl, pyrazolopyridin, quinazoliny, quinolyl, isoquinolyl, naphtylidiny, dihydrobenzofuryl, tetrahydroquinolyl, tetrahydroisoquinolyl, dihydrobenzoxazin, tetrahydrobenzothienyl, và tương tự; nhóm dị vòng ba vòng ngưng tụ như carbazolyl, acridinyl, xantenyl, phenothiadiny, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, dibenzofuryl, imidazoquinolyl và tương tự; nhóm dị vòng không thơm như dioxanyl, thiiranyl, oxiranyl, oxathioranyl, azetidiny, thianyl, thiazolidin, pyrolidiny, pyrolinyl, imidazolidiny, imidazoliny, pyrazolidiny, pyrazoliny, pyperadiny, morpholiny, morpholino, thiomorpholiny, thiomorpholino, dihydropyridyl, dihyrobenzimidazolyl, tetrahydropyridyl, tetrahydrofuryl, tetrahydropyranyl,

tetrahydrothiazolyl, tetrahydroisothiazolyl, dihydrooxazinyl, hexahydroazepinyl, tetrahydrodiazepinyl, và tương tự.

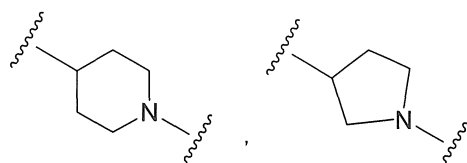
"nhóm dị vòng 5 hoặc 6 cạnh chứa ít nhất từ 1 đến 3 nguyên tử N" bao gồm, ví dụ, bất kỳ trong số nhóm dưới đây:

[Công thức 33]



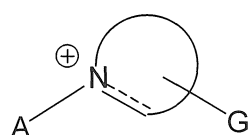
Tốt hơn nữa, nó bao gồm nhóm bất kỳ dưới đây:

[Công thức 34]



trong đó nhóm amoni bậc bốn như được thể hiện trong công thức:

[Công thức 35]



là nhóm amino bậc bốn vòng ngưng tụ hoặc đơn vòng, no hoặc không no tốt hơn nữa là bao gồm 1-4 nguyên tử N, tốt hơn nữa là 1-3 nguyên tử N, và tốt hơn nữa là 1-2 nguyên tử N, và bao gồm 1-4, tốt hơn nữa 1-2 phần tử thế, và vòng này có thể bao gồm thêm một hoặc nhiều nguyên tử O và/hoặc S.

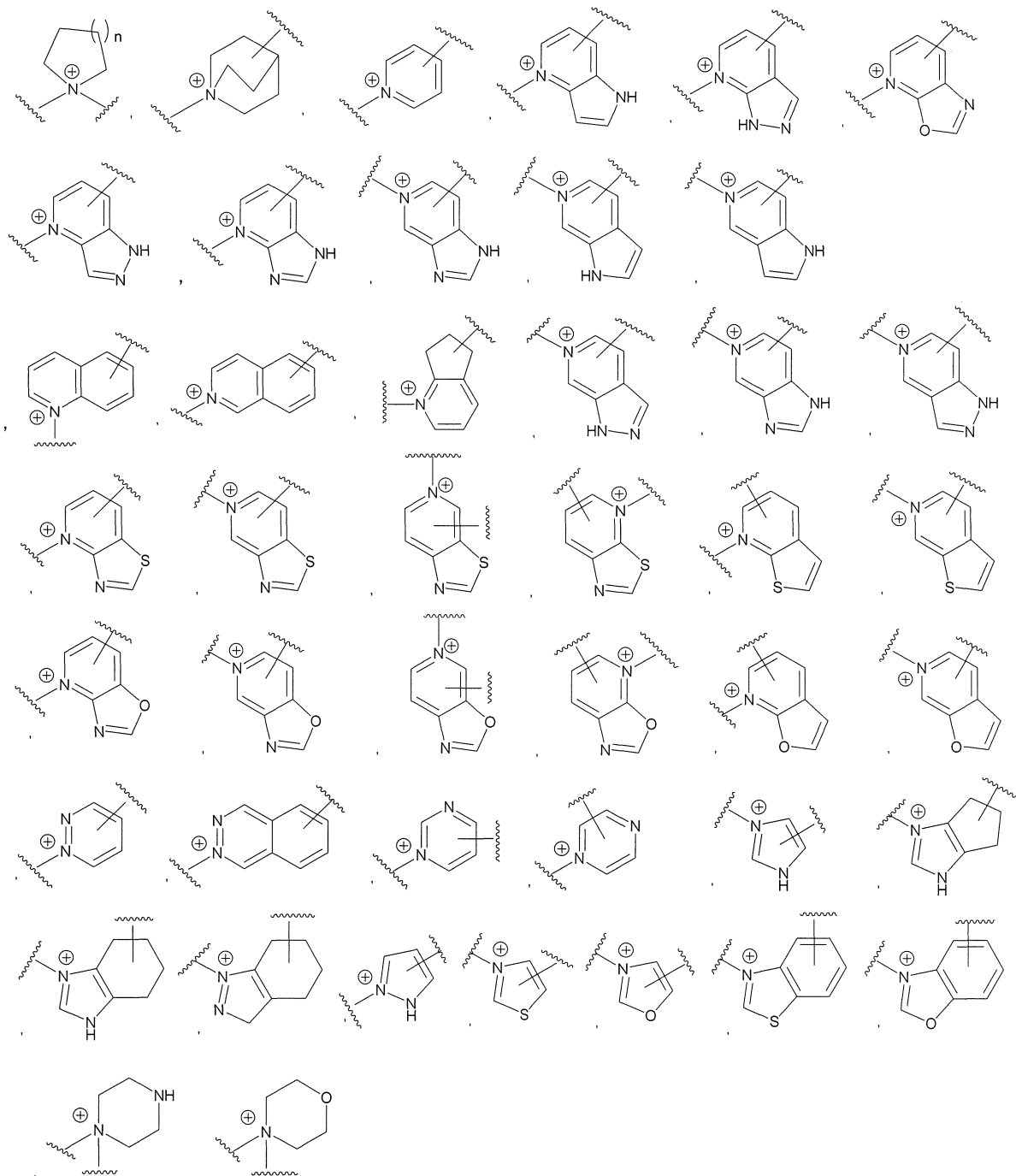
Các vòng dị vòng tạo ra nhóm amino bậc bốn là như dưới đây:

Dị vòng no chứa nguyên tử N bao gồm, ví dụ, azetidin, pyrrolidin, pyrazolidin, thiazolidin, oxazolidin, imidazolidin, piperidin, piperazin, morpholin, thiomorpholin, azepan, azocan, quinuclidin, và vòng ngưng tụ chứa nhóm này, và tốt hơn nữa là pyrrolidin, piperazin, azepan, hoặc quinuclidin.

Dị vòng không no chứa nguyên tử N bao gồm, ví dụ, đơn vòng (ví dụ, pyrol, pirazol, imidazol, oxazol, isoxazol, thiazol, isothiazol, pyridin, pyridazin, pyridimin, pyrazin, triazin, triazol, 2,3-dihydro-1H-pyrol, 2,5-dihydro-1H-pyrol, và hai vòng ngưng tụ chứa đơn vòng này trong vòng (ví dụ, indol, benzimidazol, benzopyrazol, indolydin, quinolin, isoquinolin, quinolin, phtalazin, quinazolin, benzoisoxazol, benzoxazol, benzoxadiazol, benzoisothiazol, benzthiazol, benzoxadiazol, benzisothiazol, benzthiazol, benzotriazol, purin, indolin, 1H-pyrol[3,2-b]pyridin, 1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin, 1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin, thiazolo[4,5-c]pyridin, 1,4-dihydro-pyrido[3,4-b]pyrazin, 1,3-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin và tương tự), và tốt hơn nữa là, pyrol, imidazol, pyridin, benzimidazol, 2,5-dihydro-1H-pyrol.

Cụ thể là, ví dụ, các nhóm dị vòng mà tùy ý có nhiều phần tử thế ở vị trí thích hợp, ví dụ, như được mô tả dưới đây được bao gồm. Các phần tử thế bao gồm ít nhất một nhóm được chọn từ alkyl thấp tùy ý được thế hoặc alpha thuộc nhóm được thế:

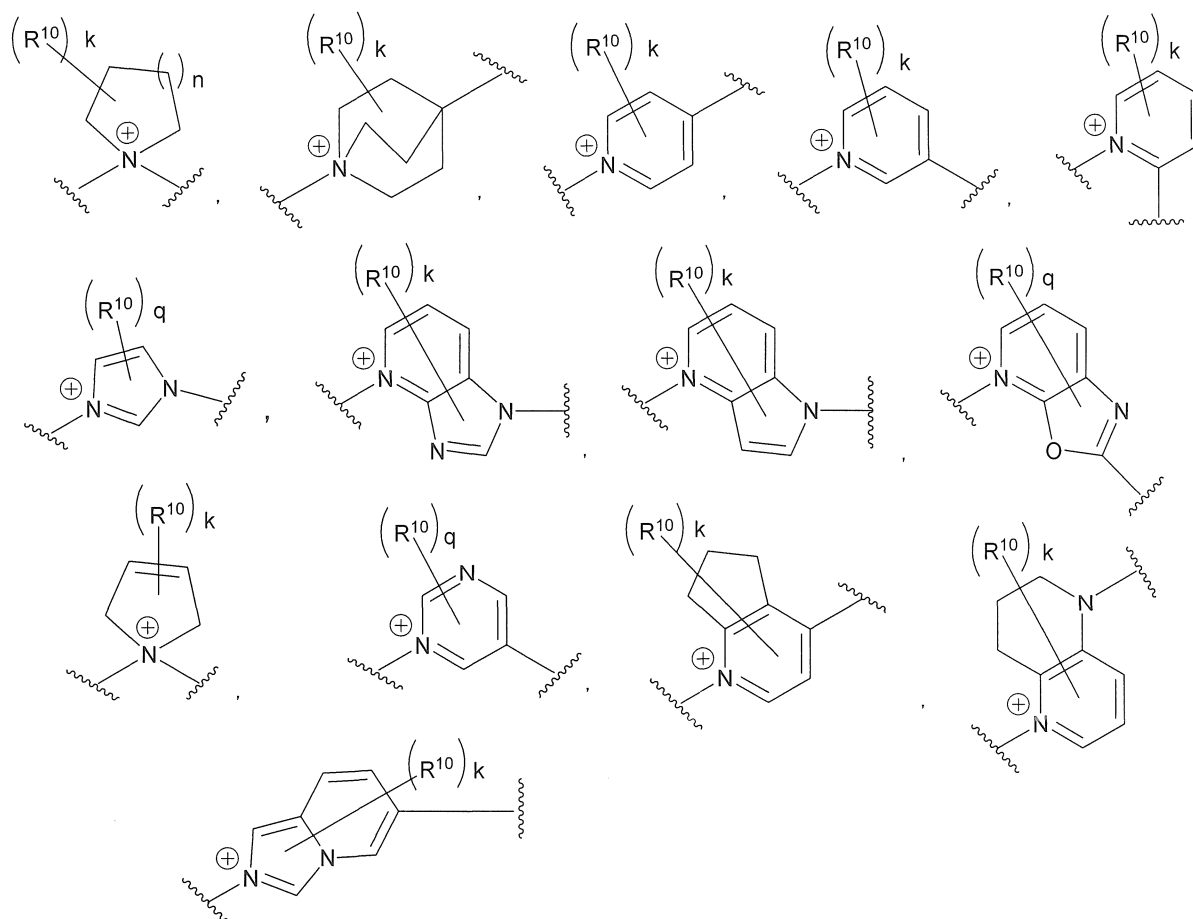
[Công thức 36]



trong đó n là số nguyên từ 0 đến 5, k là số nguyên từ 0 đến 4, R^{10} là halogen, hydroxy, alkyl thấp, alkyl halo (thấp), alkoxy thấp, hoặc alkoxy halo (thấp), với điều kiện là R^{10} có thể là giống hoặc khác với các trường hợp xảy ra của k .

Tốt hơn nữa, các nhóm dị vòng dưới đây được bao gồm như dưới đây:

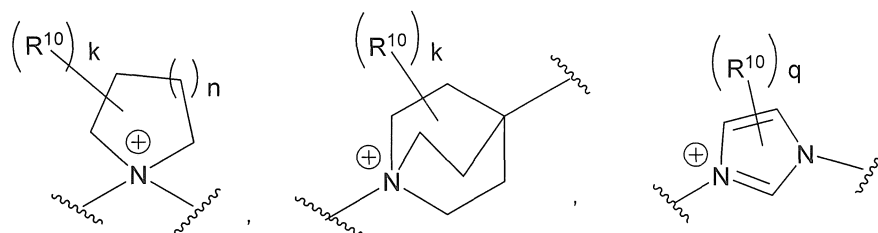
[Công thức 37]



trong đó n là số nguyên từ 0 đến 5, k là số nguyên từ 0 đến 4, q là số nguyên từ 0 đến 3, R^{10} là halogen, hydroxy, alkyl thấp, alkyl halo (thấp), alkoxy thấp, hoặc alkoxy halo (thấp), với điều kiện là R^{10} có thể giống hoặc khác với các trường hợp xảy ra của k hoặc q

Tốt hơn nữa, các nhóm dị vòng được bao gồm như dưới đây:

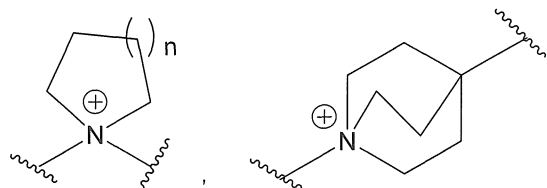
[Công thức 38]



n , k , g và R^{10} như được xác định ở trên.

Nhóm dị vòng như được thể hiện dưới đây là được ưu tiên nhất.

[Công thức 39]

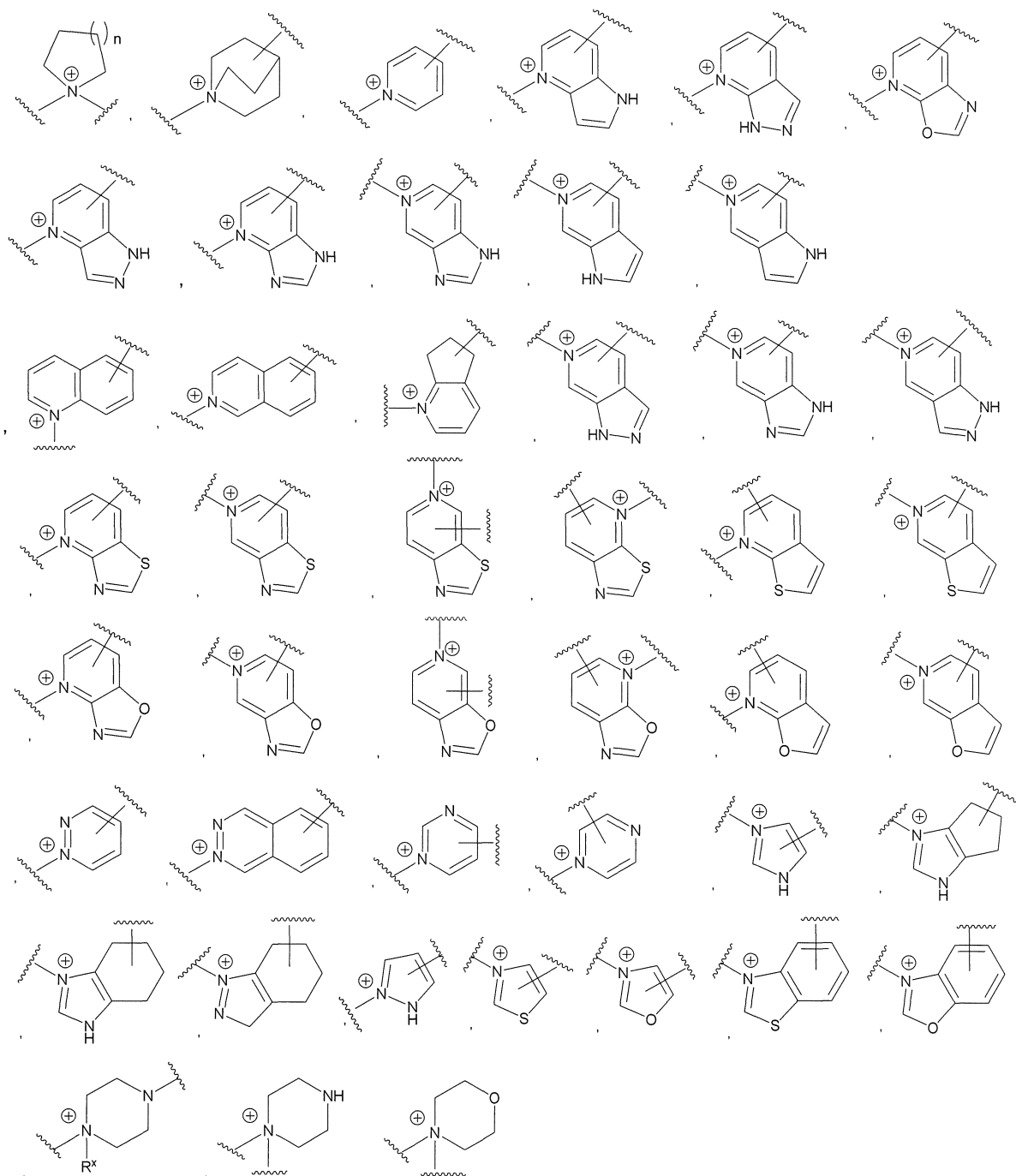


trong đó n như được xác định ở trên.

"Nhóm amoni bậc bốn vòng ngưng tụ hoặc đơn vòng, no hoặc không no bao gồm ít nhất một nguyên tử N" là nhóm amino bậc bốn vòng ngưng tụ hoặc đơn vòng, no hoặc không no tốt hơn nữa bao gồm 1-4 nguyên tử N, tốt hơn nữa là 1-3 nguyên tử N, và tốt hơn nữa là 1-2 nguyên tử N, và bao gồm 1-4, tốt hơn nữa 1-2 phần tử thế, và vòng này có thể bao gồm thêm một hoặc nhiều nguyên tử O và/hoặc S.

Cụ thể là, các nhóm dị vòng mà có thể có nhiều phần tử thế ở vị trí thích hợp được bao gồm như dưới đây, chẳng hạn. Các phần tử thế bao gồm nhóm được chọn từ alkyl thấp tùy ý được thế hoặc alpha thuộc nhóm các phần tử thế:

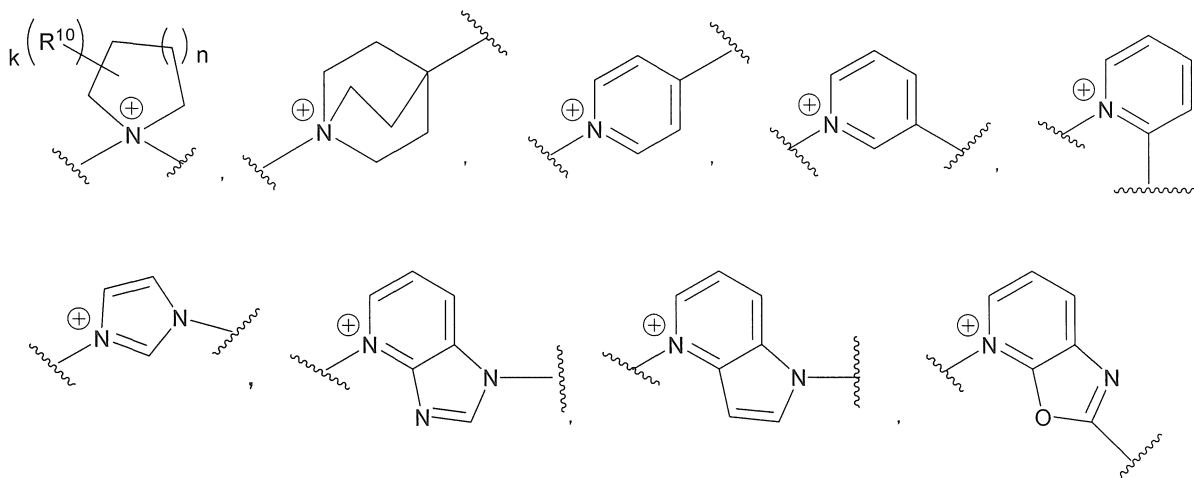
[Công thức 40]



trong đó n là số nguyên từ 0 đến 5, R^{13} là halogen, hydroxy, alkyl thấp, k là số nguyên từ 0 đến 4, R_x là alkyl thấp tùy ý được thế, và hơn nữa, nguyên tử hydro trong NH được thế bằng nhóm được chọn từ alkyl thấp tùy ý được thế hoặc alpha thuộc nhóm các phần tử thế.

Tốt hơn nữa, nhóm dị vòng có thể được thế ở vị trí thích hợp như dưới đây. Các phần tử thế bao gồm các nhóm được chọn từ alkyl thấp tùy ý được thế hoặc nhóm phân tử thế alpha.

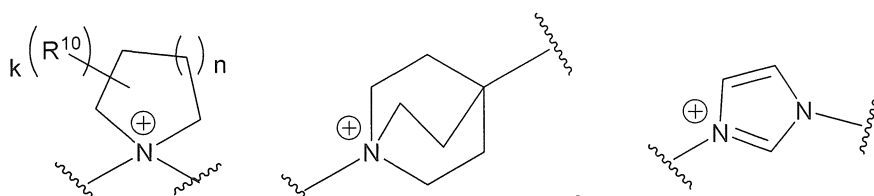
[Công thức 41]



trong đó n , R^{13} và k như được xác định ở trên.

Tốt hơn nữa, các nhóm dị vòng được bao gồm như dưới đây:

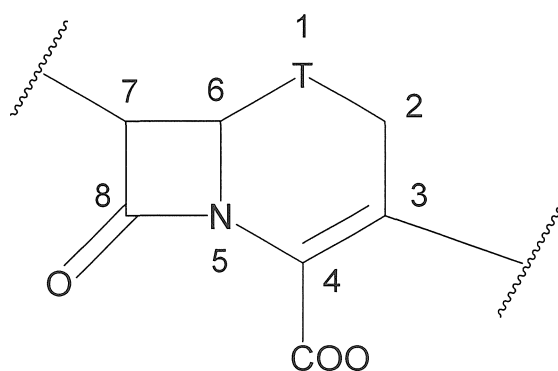
[Công thức 42]



trong đó n , R^{13} và k như được xác định ở trên.

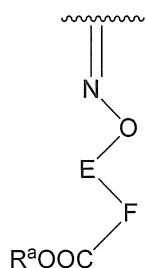
Danh pháp của vị trí thế trên khung Xephem của các hợp chất (I) và (I') là như dưới đây. Mạch bên vị trí -7 và mạch bên vị trí -3 như được sử dụng ở đây là nhóm mà liên kết vào vị trí -7 hoặc vị trí -3 của khung Xephem như thể hiện dưới đây.

[Công thức 43]



Các este của hợp chất (I) và (I') tốt hơn nữa là bao gồm, các este tại nhóm cacboxyl tại mạch bên ở vị trí -7 hoặc vị trí -4. Các este tại nhóm cacboxyl tại mạch bên ở vị trí -7 là hợp chất mà có cấu trúc este hóa như được thể hiện trong công thức dưới đây:

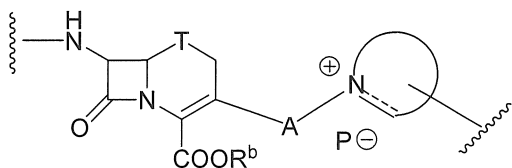
[Công thức 44]



trong đó E và F như được xác định trong mục 1), và R¹ là phần gốc este của nhóm bảo vệ carboxyl và tương tự. Các este bao gồm các este mà dễ dàng được chuyển hóa trong cơ thể để tạo ra trạng thái carboxy.

Các este ở vị trí -4 của các hợp chất (I) và (I') là hợp chất mà có cấu trúc este hóa ở gốc vị trí -4 như được thể hiện trong công thức dưới đây:

[Công thức 45]

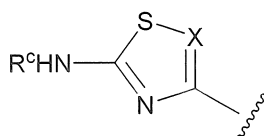


trong đó A và T như được xác định trong mục 1), và Rb là gốc este như nhóm bảo vệ carboxylic và tương tự, và P- là ion đối như halogen. Các este này bao gồm các este mà dễ dàng được chuyển hóa thành trạng thái carboxylic.

Các nhóm bảo vệ carboxylic được đề cập ở trên bao gồm alkyl thấp (ví dụ, methyl, ethyl, t-butyl), aralkyl tùy ý được thế (ví dụ, benzyl, benzhydryl, phenetyl, p-metoxycarbonyl, p-nitrobenzyl), nhóm silyl (t-butyldimethylsilyl, diphenyl t-butylsilyl) và tương tự.

Các hợp chất được bảo vệ tại vị trí amino của vòng thiazol hoặc thiadiazol của mạch bên ở vị trí -7 của các hợp chất (I) hoặc (I') là các hợp chất trong đó các vòng thiazol hoặc thiadiazol là vòng như được thể hiện trong công thức:

[Công thức 46]



trong đó X như được xác định trong mục 1, và R^c là nhóm bảo vệ amino. Các nhóm bảo vệ amino này bao gồm các nhóm mà dễ dàng được chuyển hóa trong cơ thể để tạo ra amino. Các nhóm bảo vệ amino này bao gồm alkoxycarbonyl thấp (ví dụ, t-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, p-nitrobenzyloxycarbonyl), aralkanoyl tùy ý được thế (ví dụ, p-nitrobenzoyl), axyl (ví dụ, formyl, cloaxetyl) và tương tự.

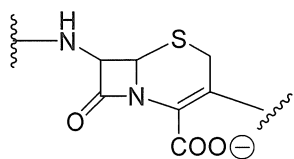
Các muối được dụng của các hợp chất (I) và (I') bao gồm, ví dụ, các muối hoặc các muối nội phân tử tạo ra với bazơ vô cơ, amoniac, bazơ hữu cơ, axit vô cơ, axit hữu cơ, axit amin bazơ, các ion halogen và tương tự. Bazơ vô cơ này bao gồm kim loại kiềm (Na, K và tương tự), kim loại kiềm thổ (Mg và tương tự), bazơ hữu cơ bao gồm procain, 2-phenylethylbenzyl amin, dibenzylethylen diamin, etanolamin, dietanolamin, trishydroxymethyl aminometan, polyhydroxalkylamin, N-methyl glucosamin và tương tự. Các axit vô cơ bao gồm, ví dụ, axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric và tương tự. Các axit hữu cơ bao gồm, ví dụ, axit p-toluen sulfonic, axit metan sulfonic, axit formic, axit axetic, axit trifloaxetic, axit maleic và tương tự. Các axit amin bazơ bao gồm, ví dụ, lysin, arginin (アルギニン), ornithin, histidin và tương tự.

Như được sử dụng ở đây, "solvat" là solvat với nước hoặc dung môi hữu cơ (ví dụ, metanol, etanol, rượu isopropyl, axeton), và tốt hơn nữa là hydrat.

Các hợp chất (I) và (I') của sáng chế không bị giới hạn ở các đồng phân cụ thể mà bao gồm bất kỳ đồng phân và raxemat nào như được minh họa dưới đây:

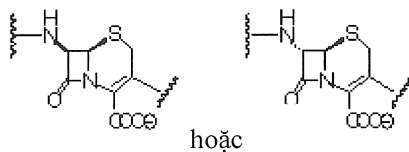
Trong các hợp chất (I) và (I'):

[Công thức 47]



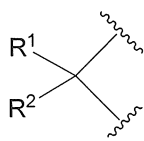
bao gồm

[Công thức 48]



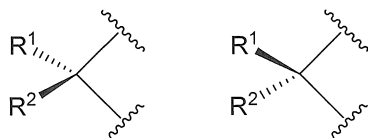
Trong E của các hợp chất (I) và (I'),

[Công thức 49]



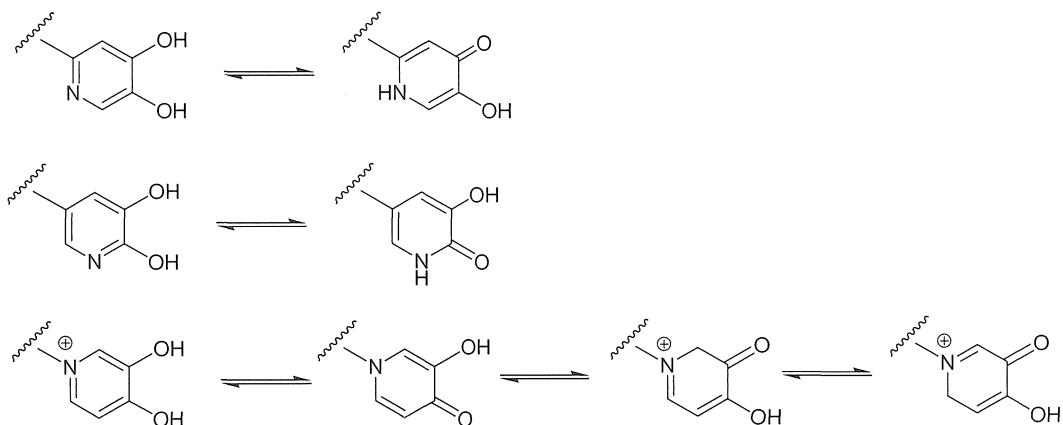
bao gồm

[Công thức 50]



Hơn nữa, công thức (I') bao gồm các đồng phân dưới đây:

[Công thức 51]

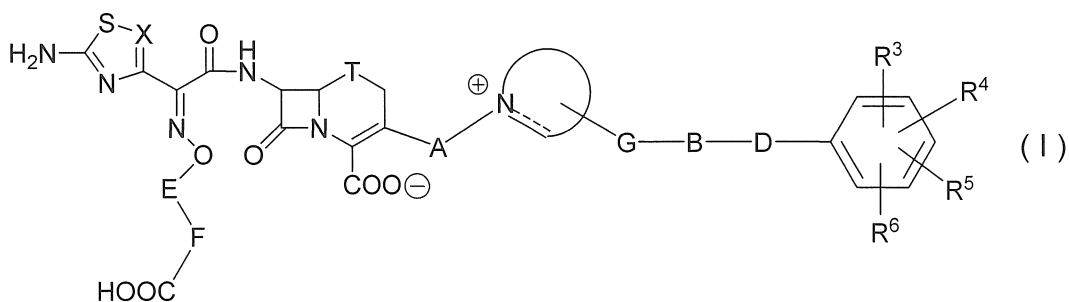


, trong đó nhóm -OH có thể tạo muối với ion đối (ví dụ, Na^+ , K^+ , Li^+ và tương tự).

Hợp chất của sáng chế tốt hơn nữa là các hợp chất như thể hiện cụ thể dưới đây:

Công thức (I):

[Công thức 52]



Các phương án ưu tiên của công thức (I) là như dưới đây:

- 1) Các hợp chất trong đó T là S (dưới đây T là s1)
 - 2) Các hợp chất trong đó A là alkylen thấp hoặc alkenylen thấp (dưới đây A là a1);
- các hợp chất trong đó A là $-\text{CH}_2-$ (dưới đây A là a2);

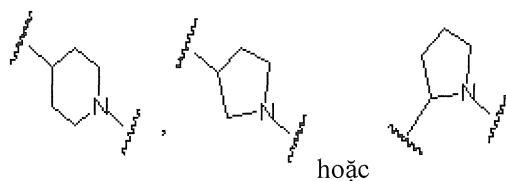
các hợp chất trong đó A là $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ (dưới đây A là a3);

Tốt hơn nữa, A là a2 như được mô tả ở trên.

3) Các hợp chất trong đó B là liên kết đơn (dưới đây B là b1)

các hợp chất trong đó B là

[Công thức 53]



(dưới đây B là b2)

Tốt hơn nữa, B là b1.

4) Các hợp chất trong đó D là liên kết đơn hoặc $-\text{CO}-$ (dưới đây D là d1);

các hợp chất trong đó D là $-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{NH}-$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)-$ hoặc $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ (dưới đây D là d2)

tốt hơn nữa, D là d2 như được mô tả ở trên.

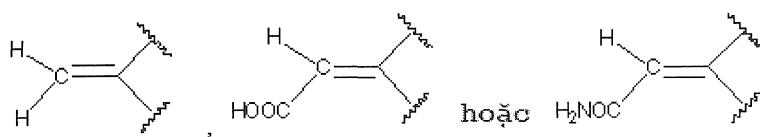
5) Các hợp chất trong đó E là $-\text{CH}_2-$ (dưới đây E là e1);

các hợp chất trong đó E là $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ (dưới đây E là e2);

các hợp chất trong đó E là $-\text{C}(\text{CH}_3)_3-$ (dưới đây E là e3);

các hợp chất trong đó E như dưới đây:

[Công thức 54]



Tốt hơn nữa, E là e2 hoặc e3 như được mô tả ở trên.

6) Các hợp chất trong đó F là liên kết đơn hoặc phenylen (dưới đây F là f1)

7) Các hợp chất trong đó G là alkylen thấp or alkenylen thấp (dưới đây G là g1);

các hợp chất trong đó G là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, hoặc $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (dưới đây G là g2);

Các hợp chất trong đó G là $-\text{CH}=\text{CH}-$ hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ (dưới đây G là g3);

Các hợp chất trong đó G là liên kết đơn (dưới đây G là g4)

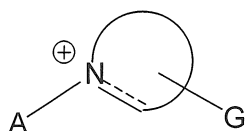
các hợp chất trong đó G là $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{iPr})-$ hoặc $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Ph})-$ (trong đó iPr là nhóm isopropyl, PH là nhóm phenyl) (dưới đây G là g5).

Tốt hơn nữa, G là g2 ở trên.

8) Các hợp chất trong đó X là CH, C-Cl hoặc X (dưới đây X là x1).

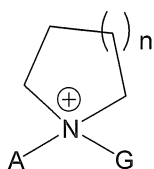
9) Các hợp chất trong đó công thức:

[Công thức 55]



là công thức:

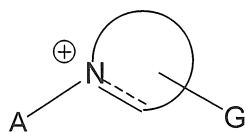
[Công thức 56]



(trong đó n là số nguyên từ 1 đến 5, và A và G như được xác định ở trên) (dưới đây là h1);

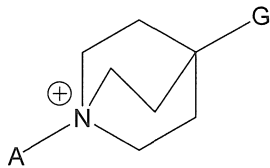
các hợp chất trong đó công thức:

[Công thức 57]



là công thức:

[Công thức 58]:



trong đó A và G như được xác định ở trên (dưới đây là h2).

10) Các hợp chất trong đó R^3 và R^4 là -OH, và R^5 và R^6 là hydro, dưới đây là i1);

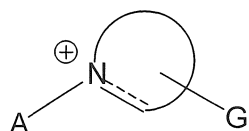
các hợp chất trong đó R^3 và R^4 là -OH, và R^5 là hydro và R^6 là halogen (dưới đây là i2);

các hợp chất trong đó R^3 và R^4 là -OH, và R^5 và R^6 là halogen (dưới đây là i3);

Tốt hơn nữa, R^3 , R^4 , R^5 và R^6 là i2 được đề cập ở trên.

Các phương án ưu tiên hơn nữa của hợp chất (I) là các hợp chất trong đó có sự kết hợp của T, A, B, D, E, F G, X và công thức:

[Công thức 59]



và R^3 , R^4 , R^5 và R^6 là như dưới đây:

(s1, a1, b1, d1, e1, f1, g1, x1, h1, i1),(s1, a1, b1, d1, e1, f1, g1, x1, h1, i2),(s1, a1, b1, d1, e1, f1, g1, x1, h1, i3),(s1, a1, b1, d1, e1, f1, g1, x1, h2, i1),(s1, a1, b1, d1, e1, f1, g1, x1, h2, i2),(s1, a1, b1, d1, e1, f1, g1, x1, h2, i3),(s1, a1, b1, d1, e1, f1, g2, x1, h1, i1),(s1, a1, b1, d1, e1, f1, g2, x1, h1, i2),(s1, a1, b1, d1, e1, f1, g2, x1, h1, i3),(s1, a1, b1, d1, e1, f1, g2, x1, h2, i1),(s1, a1, b1, d1, e1, f1, g2, x1, h2, i2),(s1, a1, b1, d1, e1, f1, g2, x1, h2, i3),(s1, a1, b1, d1, e1, f1, g3, x1, h1, i1),(s1, a1, b1, d1, e1, f1, g3, x1, h1, i2),(s1, a1, b1, d1, e1, f1, g3, x1, h1, i3),(s1, a1, b1, d1, e1, f1, g3, x1, h2, i1),(s1, a1, b1, d1, e1, f1, g3, x1, h2, i2),(s1, a1, b1, d1, e1, f1, g3, x1, h2, i3),(s1, a1, b1, d1, e1, f1, g4, x1, h1, i1),(s1, a1, b1, d1, e1, f1, g4, x1, h1, i2),(s1, a1, b1, d1, e1, f1, g4, x1, h1, i3)

[illegible]

$i2), (s1, a1, b1, d2, e4, f1, g5, x1, h1, i3), (s1, a1, b1, d2, e4, f1, g5, x1, h2, i1), (s1, a1, b1, d2, e4, f1, g5, x1, h2, i2), (s1, a1, b1, d2, e4, f1, g5, x1, h2, i3),$

[illegible]

[illegible]

(s1, a1, b2, d2, e1, f1, g1, x1, h1, i1),(s1, a1, b2, d2, e1, f1, g1, x1, h1, i2),(s1, a1, b2, d2, e1, f1, g1, x1, h1, i3),(s1, a1, b2, d2, e1, f1, g1, x1, h2, i1),(s1, a1, b2, d2, e1, f1, g1, x1, h2, i2),(s1, a1, b2, d2, e1, f1, g1, x1, h2, i3),(s1, a1, b2, d2, e1, f1, g2, x1, h1, i1),(s1, a1, b2, d2, e1, f1, g2, x1, h1, i2),(s1, a1, b2, d2, e1, f1, g2, x1, h1, i3),(s1, a1, b2, d2, e1, f1, g2, x1, h2, i1),(s1, a1, b2, d2, e1, f1, g2, x1, h2, i2),(s1, a1, b2, d2, e1, f1, g2, x1, h2, i3),(s1, a1, b2, d2, e1, f1, g3, x1, h1, i1),(s1, a1, b2, d2, e1, f1, g3, x1, h1, i2),(s1, a1, b2, d2, e1, f1, g3, x1, h1, i3),(s1, a1, b2, d2, e1, f1, g3, x1, h2, i1),(s1, a1, b2, d2, e1, f1, g3, x1, h2,

[illegible]

(i3),(s1,a2,b1,d1,e2,f1,g2,x1,h2,i1),(s1,a2,b1,d1,e2,f1,g2,x1,h2,
i2),(s1,a2,b1,d1,e2,f1,g2,x1,h2,i3),(s1,a2,b1,d1,e2,f1,g3,x1,h1,
i1),(s1,a2,b1,d1,e2,f1,g3,x1,h1,i2),(s1,a2,b1,d1,e2,f1,g3,x1,h1,
i3),(s1,a2,b1,d1,e2,f1,g3,x1,h2,i1),(s1,a2,b1,d1,e2,f1,g3,x1,h2,
i2),(s1,a2,b1,d1,e2,f1,g3,x1,h2,i3),(s1,a2,b1,d1,e2,f1,g4,x1,h1,
i1),(s1,a2,b1,d1,e2,f1,g4,x1,h1,i2),(s1,a2,b1,d1,e2,f1,g4,x1,h1,
i3),(s1,a2,b1,d1,e2,f1,g4,x1,h2,i1),(s1,a2,b1,d1,e2,f1,g4,x1,h2,
i2),(s1,a2,b1,d1,e2,f1,g4,x1,h2,i3),(s1,a2,b1,d1,e2,f1,g5,x1,h1,
i1),(s1,a2,b1,d1,e2,f1,g5,x1,h1,i2),(s1,a2,b1,d1,e2,f1,g5,x1,h1,
i3),(s1,a2,b1,d1,e2,f1,g5,x1,h2,i1),(s1,a2,b1,d1,e2,f1,g5,x1,h2,
i2),(s1,a2,b1,d1,e2,f1,g5,x1,h2,i3),(s1,a2,b1,d1,e3,f1,g1,x1,h1,
i1),(s1,a2,b1,d1,e3,f1,g1,x1,h1,i2),(s1,a2,b1,d1,e3,f1,g1,x1,h1,
i3),(s1,a2,b1,d1,e3,f1,g1,x1,h2,i1),(s1,a2,b1,d1,e3,f1,g1,x1,h2,
i2),(s1,a2,b1,d1,e3,f1,g1,x1,h2,i3),(s1,a2,b1,d1,e3,f1,g2,x1,h1,
i1),(s1,a2,b1,d1,e3,f1,g2,x1,h1,i2),(s1,a2,b1,d1,e3,f1,g2,x1,h1,
i3),(s1,a2,b1,d1,e3,f1,g2,x1,h2,i1),(s1,a2,b1,d1,e3,f1,g2,x1,h2,
i2),(s1,a2,b1,d1,e3,f1,g2,x1,h2,i3),(s1,a2,b1,d1,e3,f1,g3,x1,h1,
i1),(s1,a2,b1,d1,e3,f1,g3,x1,h1,i2),(s1,a2,b1,d1,e3,f1,g3,x1,h1,
i3),(s1,a2,b1,d1,e3,f1,g3,x1,h2,i1),(s1,a2,b1,d1,e3,f1,g3,x1,h2,
i2),(s1,a2,b1,d1,e3,f1,g3,x1,h2,i3),(s1,a2,b1,d1,e3,f1,g4,x1,h1,
i1),(s1,a2,b1,d1,e3,f1,g4,x1,h1,i2),(s1,a2,b1,d1,e3,f1,g4,x1,h1,
i3),(s1,a2,b1,d1,e3,f1,g4,x1,h2,i1),(s1,a2,b1,d1,e3,f1,g4,x1,h2,
i2),(s1,a2,b1,d1,e3,f1,g4,x1,h2,i3),(s1,a2,b1,d1,e3,f1,g5,x1,h1,
i1),(s1,a2,b1,d1,e3,f1,g5,x1,h1,i2),(s1,a2,b1,d1,e3,f1,g5,x1,h1,
i3),(s1,a2,b1,d1,e3,f1,g5,x1,h2,i1),(s1,a2,b1,d1,e3,f1,g5,x1,h2,
i2),(s1,a2,b1,d1,e3,f1,g5,x1,h2,i3),(s1,a2,b1,d1,e4,f1,g1,x1,h1,
i1),(s1,a2,b1,d1,e4,f1,g1,x1,h1,i2),(s1,a2,b1,d1,e4,f1,g1,x1,h1,
i3),(s1,a2,b1,d1,e4,f1,g1,x1,h2,i1),(s1,a2,b1,d1,e4,f1,g1,x1,h2,
i2),(s1,a2,b1,d1,e4,f1,g1,x1,h2,i3),(s1,a2,b1,d1,e4,f1,g2,x1,h1,
i1),(s1,a2,b1,d1,e4,f1,g2,x1,h1,i2),(s1,a2,b1,d1,e4,f1,g2,x1,h1,
i3),(s1,a2,b1,d1,e4,f1,g2,x1,h2,i1),(s1,a2,b1,d1,e4,f1,g2,x1,h2,
i2),(s1,a2,b1,d1,e4,f1,g2,x1,h2,i3),(s1,a2,b1,d1,e4,f1,g3,x1,h1,
i1),(s1,a2,b1,d1,e4,f1,g3,x1,h1,i2),(s1,a2,b1,d1,e4,f1,g3,x1,h1,
i3),(s1,a2,b1,d1,e4,f1,g3,x1,h2,i1),(s1,a2,b1,d1,e4,f1,g3,x1,h2,
i2),(s1,a2,b1,d1,e4,f1,g3,x1,h2,i3),(s1,a2,b1,d1,e4,f1,g4,x1,h1,
i1),(s1,a2,b1,d1,e4,f1,g4,x1,h1,i2),(s1,a2,b1,d1,e4,f1,g4,x1,h1,

i3),(s1, a2, b1, d1, e4, f1, g4, x1, h2, i1),(s1, a2, b1, d1, e4, f1, g4, x1, h2, i2),(s1, a2, b1, d1, e4, f1, g4, x1, h2, i3),(s1, a2, b1, d1, e4, f1, g5, x1, h1, i1),(s1, a2, b1, d1, e4, f1, g5, x1, h1, i2),(s1, a2, b1, d1, e4, f1, g5, x1, h1, i3),(s1, a2, b1, d1, e4, f1, g5, x1, h2, i1),(s1, a2, b1, d1, e4, f1, g5, x1, h2, i2),(s1, a2, b1, d1, e4, f1, g5, x1, h2, i3),

[illegible]

[illegible]

(s1, a2, b2, d1, e1, f1, g1, x1, h1, i1),(s1, a2, b2, d1, e1, f1, g1, x1, h1, i2),(s1, a2, b2, d1, e1, f1, g1, x1, h1, i3),(s1, a2, b2, d1, e1, f1, g1, x1, h2, i1),(s1, a2, b2, d1, e1, f1, g1, x1, h2, i2),(s1, a2, b2, d1, e1, f1, g1, x1, h2, i3),(s1, a2, b2, d1, e1, f1, g2, x1, h1, i1),(s1, a2, b2, d1, e1, f1, g2, x1, h1, i2),(s1, a2, b2, d1, e1, f1, g2, x1, h1, i3),(s1, a2, b2, d1, e1, f1, g2, x1, h2, i1),(s1, a2, b2, d1, e1, f1,

[illegible]

[illegible]

i3),(s1, a2, b2, d2, e4, f1, g3, x1, h2, i1),(s1, a2, b2, d2, e4, f1, g3, x1, h2, i2),(s1, a2, b2, d2, e4, f1, g3, x1, h2, i3),(s1, a2, b2, d2, e4, f1, g4, x1, h1, i1),(s1, a2, b2, d2, e4, f1, g4, x1, h1, i2),(s1, a2, b2, d2, e4, f1, g4, x1, h1, i3),(s1, a2, b2, d2, e4, f1, g4, x1, h2, i1),(s1, a2, b2, d2, e4, f1, g4, x1, h2, i2),(s1, a2, b2, d2, e4, f1, g4, x1, h2, i3),(s1, a2, b2, d2, e4, f1, g5, x1, h1, i1),(s1, a2, b2, d2, e4, f1, g5, x1, h1, i2),(s1, a2, b2, d2, e4, f1, g5, x1, h1, i3),(s1, a2, b2, d2, e4, f1, g5, x1, h2, i1),(s1, a2, b2, d2, e4, f1, g5, x1, h2, i2),(s1, a2, b2, d2, e4, f1, g5, x1, h2, i3),

[illegible]

[illegible]

(s1, a3, b1, d2, e1, f1, g1, x1, h1, i1),(s1, a3, b1, d2, e1, f1, g1, x1, h1, i2),(s1, a3, b1, d2, e1, f1, g1, x1, h1, i3),(s1, a3, b1, d2, e1, f1, g1, x1, h2, i1),(s1, a3,

[illegible]

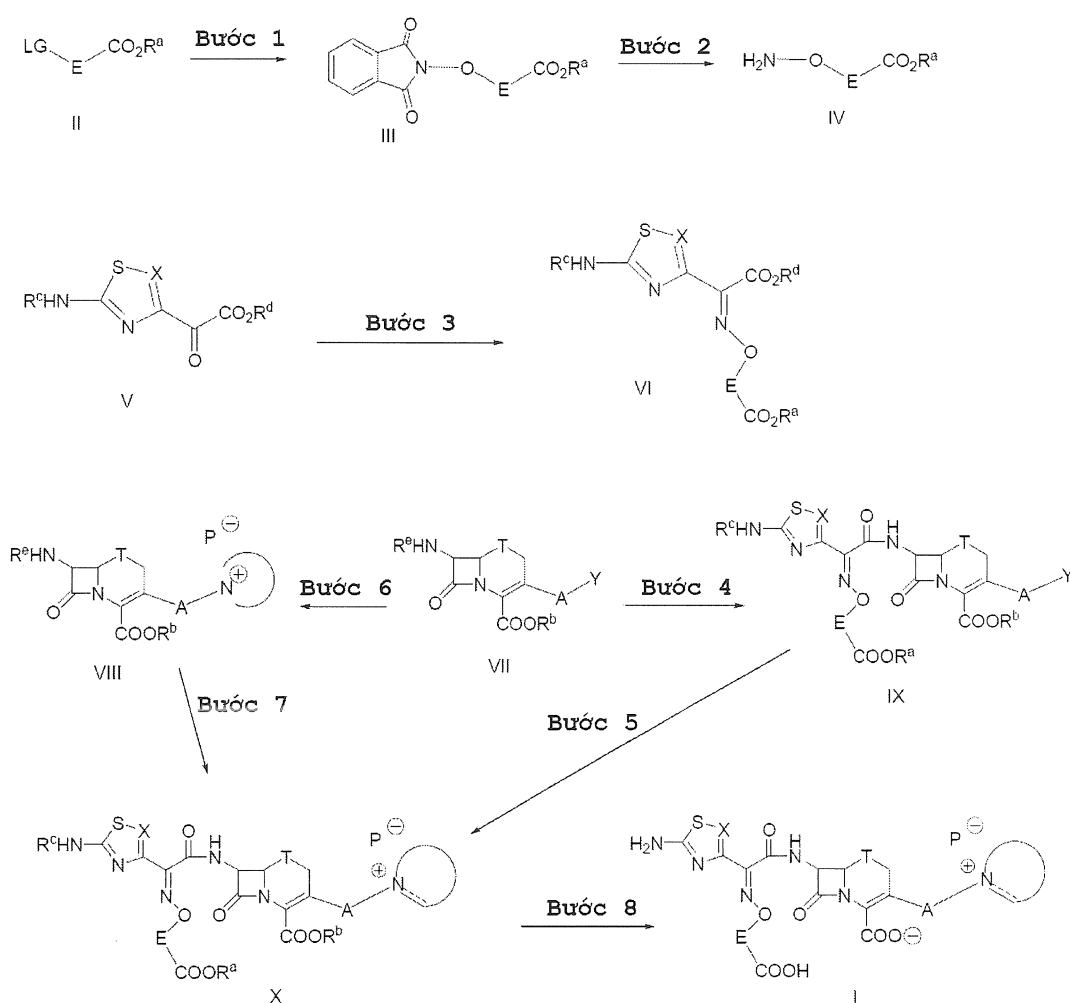
[illegible]

[illegible]

Trong số các kết hợp ở trên, sự kết hợp được ưu tiên cụ thể là như dưới đây: (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h2, i3), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h2, i3), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g2, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g2, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g2, x1, h2, i3), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g4, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g4, x1, h2, i3).

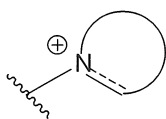
Các hợp chất có công thức (I) của sáng chế có thể được sản xuất, ví dụ, bằng phương pháp tổng hợp thông thường dưới đây.

[Công thức 60]



(trong đó, E, F, X, A, T, R^a , R^b , R^c , P^- , và

[Công thức 61]



như được xác định ở trên; LG và Y là các nhóm rời chuyển (ví dụ, hydroxy, halogen (Cl, Br, I), carbamoyloxy, axyloxy, metansulfonyloxy, toluensulfonyloxy mà có thể được thế, v.v.); R^d là hydro hoặc nhóm bảo vệ carboxy; R^e là hydro hoặc nhóm bảo vệ amino.)

1) Các nguyên liệu cho mạch bên ở vị trí -7: Tổng hợp hợp chất (IV)

Bước một:

Hợp chất (III) thu được bằng phản ứng với N-hydroxyphtalimit với sự có mặt của hợp chất (II) (LG là hydroxy) và chất phản ứng Mitsunobu, hoặc với sự có mặt của hợp chất (II) (LG là nhóm rời chuyển khác) và bazơ (như natri hydroxit, natri metoxit).

Lượng N-hydroxyphtalimit được sử dụng thường là 1-5 đương lượng mol, tốt hơn nữa là, 1-2 đương lượng mol, so với hợp chất (II).

Ví dụ về các dung môi phản ứng bao gồm các ete (ví dụ, đioxan, tetrahydrofuran, dietyl ete, tert-butyl methyl ete, diisopropyl ete), các hydrocacbon halogen hóa (ví dụ, diclometan, clorofom, cacbon tetraclorea), các hydrocacbon (ví dụ, n-hexan, benzen, toluen), các amit (ví dụ, formamit, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, N-metylpyrrolidon), và tương tự, và các dung môi hỗn hợp và tương tự của chúng.

Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng, thông thường, khoảng -50-100°C, tốt hơn nữa khoảng -40-50°C, và tốt hơn nữa là khoảng -30-0°C.

Bước 2:

N-Metylhydrazin hoặc hydrazin được thêm vào và phản ứng với hợp chất (III) để tạo ra hợp chất (IV).

Lượng N-metylhydrazin hoặc hydrazin được sử dụng nằm trong khoảng khoảng 1-10 đương lượng mol, tốt hơn nữa 1-5 đương lượng mol, tốt hơn nữa là 1-2 đương lượng mol, so với hợp chất (III).

Ví dụ về các dung môi phản ứng bao gồm các ete (ví dụ, đioxan, tetrahydrofuran, dietyl ete, tert-butyl methyl ete, diisopropyl ete), các este (ví dụ, etyl format, etyl axetat, isopropyl axetat), các hydrocacbon halogen hóa (ví dụ, diclometan, clorofom, cacbon tetraclorea), các hydrocacbon (ví dụ, n-hexan, benzen, toluen), các rượu (ví dụ, metanol, etanol, isopropanol), các amit (ví dụ, formamit, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, N-metylpyrrolidon), các xeton (ví dụ, axeton, methyl etyl xeton), các nitril (ví dụ, MeCN, propionitril), dimetylsulfoxit, nước, và tương tự, và các dung môi hỗn hợp và tương tự của chúng.

Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng, thông thường, khoảng 0-100°C, tốt hơn nữa khoảng 0-50°C, tốt hơn nữa là khoảng 10-30°C.

Bước 3:

Hợp chất (IV) được thêm vào và phản ứng với hợp chất (V), mà có sẵn trên thị trường hoặc thu được bằng phương pháp đã biết, để tạo ra hợp chất (VI). (Ví dụ, phương pháp được mô tả trong Bioorganic & Medicinal Chemistry, Vol. 15, p. 6716-6732 (2007)).

N-Methylhydrazin hoặc hydrazin được thêm vào và phản ứng với hợp chất (III) để tạo ra hợp chất (IV).

Ví dụ về các dung môi phản ứng bao gồm các ete (ví dụ, đioxan, tetrahydrofuran, diethyl ete, tert-butyl methyl ete, diisopropyl ete), các este (ví dụ, etyl format, etyl axetat, isopropyl axetat), các hydrocacbon halogen hóa (ví dụ, diclometan, clorofom, cacbon tetraclorea), các hydrocacbon (ví dụ, n-hexan, benzen, toluen), các rượu (ví dụ, metanol, etanol, isopropanol), các amit (ví dụ, formamit, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, N-metylpyrrolidon), các xeton (ví dụ, axeton, methyl etyl xeton), các nitril (ví dụ, MeCN, propionitril), dimetylsulfoxit, nước và tương tự, và các dung môi hỗn hợp và tương tự của chúng.

Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng, thông thường, khoảng 0-100°C, tốt hơn nữa là khoảng 0-50°C, tốt hơn nữa là khoảng 10-30°C.

2) quá trình amit hóa ở vị trí -7 và quá trình tạo thành mạch bên vị trí -3; tổng hợp hợp chất (X)

Bước 4 (phản ứng amit hóa ở vị trí -7):

Hợp chất (IX) được tạo ra bằng phản ứng của hợp chất (VI) và hợp chất (VII), mà có sẵn trên thị trường hoặc được tổng hợp theo các phương pháp mô tả trong tài liệu (ví dụ, công bố đơn Nhật Bản số 60-231684, công bố đơn Nhật Bản số 62-149682, v.v.). Trong trường hợp này, tốt hơn nữa, R^a và R^b là nhóm bảo vệ carboxy, R^c là nhóm bảo vệ amino, và R^d và R^e là hydro.

Lượng hợp chất (VI) được sử dụng nằm trong khoảng, thông thường, khoảng 1-5 mol, tốt hơn nữa 1-2 mol, so với 1 mol của hợp chất (VII).

Ví dụ về các dung môi phản ứng bao gồm các ete (ví dụ, đioxan, tetrahydrofuran, diethyl ete, tert-butyl methyl ete, diisopropyl ete), các este (ví dụ, etyl format, etyl axetat, isopropyl axetat), các hydrocacbon halogen hóa (ví dụ, diclometan, clorofom, cacbon tetraclorea), các hydrocacbon (ví dụ, n-hexan, benzen, toluen), các amit (ví dụ, formamit, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylxetamit, N-metylpyrrolidon), các xeton (ví dụ, axeton, methyl etyl xeton), các nitril (ví dụ, MeCN, propionitril), dimetylsulfoxit, nước, và tương tự, và các dung môi hỗn hợp và tương tự của chúng.

Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng, thông thường, khoảng $-40-80^{\circ}\text{C}$, tốt hơn nữa khoảng $-20-50^{\circ}\text{C}$, tốt hơn nữa là khoảng $-10-30^{\circ}\text{C}$.

Hơn nữa, hợp chất mà có T là SO trong hợp chất (IX) có thể tạo ra bằng cách oxi hóa hợp chất mà có T là S trong hợp chất (IX). Ví dụ về các chất oxi hóa bao gồm axit m-cloperbenzoic (m-CPBA), hydro peroxit, axit peraxetic, và tương tự.

Phản ứng amit hóa được mô tả ở trên có thể xảy ra sau khi gốc carboxy được chuyển đổi thành dẫn xuất phản ứng (ví dụ, muối bazơ vô cơ, muối bazơ hữu cơ, halogenua axit, azit axit, anhydrit axit, anhydrit axit hỗn hợp, amit hoạt hóa, este hoạt hóa, thioeste hoạt hóa). Các ví dụ về bazơ vô cơ này bao gồm các kim loại kiềm (ví dụ, Na, K, v.v.), các kim loại kiềm thổ (ví dụ, Ca, Mg), và tương tự. Các ví dụ về các bazơ hữu cơ bao gồm trimetylamin, trietylamin, tert-butyl dimetylamin, dibenzylmetylamin, benzyldimetylamin, N-metylmorpholin, diisopropyletylamin, và tương tự. Các ví dụ về các halogenua axit bao gồm các clorua axit, các bromua axit, và tương tự. Ví dụ về các anhydrit axit hỗn hợp bao gồm các anhydrit axit hỗn hợp của mono-alkyl cacbonat, các anhydrit axit hỗn hợp của axit carboxylic béo, các anhydrit axit hỗn hợp của axit carboxylic thơm, các anhydrit axit hỗn hợp của axit sulfonic hữu cơ, và tương tự. Các ví dụ về các amit hoạt hóa bao gồm các amit với hợp chất dị vòng chứa nitơ, và tương tự. Các ví dụ về các este hoạt hóa bao gồm các este phosphoric hữu cơ (ví dụ, các este dietoxyphosphoric, các este diphenoxyphosphoric, và tương tự), các este p-nitrophenyl, các este 2,4-dinitrophenyl, các este xyanometyl, và tương tự. Các ví dụ về thioeste hoạt hóa bao gồm các este với hợp chất thiol dị vòng thơm (ví dụ, các este 2-pyridylthiol), và tương tự. Hơn nữa, trong phản ứng mô tả ở trên, chất ngưng tụ thích hợp có thể được sử dụng theo mong muốn. Ví dụ, muối axit clohydric của 1-dimetylaminopropyl-3-etylcarbodiimide (WSCD·HCl),

N,N'-dicyclohexylcarbodiimide, N,N'-carbonyldiimidazole, N,N'-thiocarbonyldiimidazole, N-ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydroquinoline, phosphoroxal, alkoxyethylene, 2-chloromethylpyridinium iodide, 2-fluoromethylpyridinium iodide, trifluoroacetic anhydride, and analogs can be used as condensing agents.

Step 5 (reaction to form side chain at position -3):

Compound (X) is formed by the reaction of compound (IX) and a tertiary amine (for example, a cyclic amine or a cyclic secondary amine and a nitrogen atom or not, or a nitrogen atom or not). In this case, it is preferable that R^a and R^b are carboxyl groups, and R^c is an amino group.

The amount of the tertiary amine used is in the range, usually, 1-5 mol, preferably 1-2 mol, based on 1 mol of compound (IX).

For example, the reaction medium includes various solvents (for example, dioxane, tetrahydrofuran, diethyl ether, tert-butyl methyl ether, diisopropyl ether), esters (for example, ethyl formate, ethyl acetate, isopropyl acetate), halogenated hydrocarbons (for example, dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride), hydrocarbons (for example, n-hexane, benzene, toluene), amides (for example, formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methylpyrrolidone), ketones (for example, acetone, methyl ethyl ketone), nitriles (for example, MeCN, propionitrile), dimethyl sulfoxide, water, and analogs, and the reaction medium and analogs.

The reaction temperature is in the range, usually, -20-60°C, preferably -10-40°C, more preferably 0-20°C.

Moreover, compound (X) in which T is SO can be formed by the reaction of compound (X) in which T is SO. Examples of the reaction reagent include potassium iodide - acetyl chloride, and analogs.

3) the reaction to form side chain at position -3 and amidation at position -7; the reaction of compound (X)

Step 6 (reaction to form side chain at position -3):

Compound (VIII) is formed by the reaction of compound (VII) and a tertiary amine (for example, a cyclic amine or a cyclic secondary amine and a nitrogen atom or not, or a nitrogen atom or not). In this case, it is preferable that R^a and R^b are carboxyl groups, and R^c is an amino group.

hợp này, tốt hơn nữa, R^b là nhóm bảo vệ carboxy, và R^e nhóm bảo vệ amino.

Lượng của amin bậc ba tương ứng được sử dụng nằm trong khoảng, thông thường, 1-5 mol, tốt hơn nữa 1-2 mol, so với 1 mol của hợp chất (VIII).

Ví dụ về các dung môi phản ứng bao gồm các ete (ví dụ, đioxan, tetrahydrofuran, diethyl ete, tert-butyl methyl ete, diisopropyl ete), các este (ví dụ, ethyl format, ethyl axetat, isopropyl axetat), các hydrocacbon halogen hóa (ví dụ, diclometan, clorofom, cacbon tetraclorea), các hydrocacbon (ví dụ, n-hexan, benzen, toluen), các amit (ví dụ, formamit, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, N-metylpyrrolidon), các xeton (ví dụ, axeton, methyl ethyl xeton), các nitril (ví dụ, MeCN, propionitril), dimetylsulfoxit, nước, và tương tự, và các dung môi hỗn hợp và tương tự của chúng.

Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng, thông thường, $-20-60^{\circ}\text{C}$, tốt hơn nữa $-10-40^{\circ}\text{C}$, tốt hơn nữa là $0-20^{\circ}\text{C}$.

Bước 7 (phản ứng amit hóa ở vị trí -7):

Hợp chất (X) được tạo ra bằng phản ứng của hợp chất (VIII) và hợp chất (VI). Trong trường hợp này, tốt hơn nữa, R^a và R^b là nhóm bảo vệ carboxy, R^c là nhóm bảo vệ amino, R^d và R^e là hydro.

Lượng hợp chất (VI) được sử dụng nằm trong khoảng, thông thường, khoảng 1-5 mol, tốt hơn nữa 1-2 mol, so với 1 mol hợp chất (VIII).

Ví dụ về các dung môi phản ứng bao gồm các ete (ví dụ, đioxan, tetrahydrofuran, diethyl ete, tert-butyl methyl ete, diisopropyl ete), các este (ví dụ, ethyl format, ethyl axetat, isopropyl axetat), các hydrocacbon halogen hóa (ví dụ, diclometan, clorofom, cacbon tetraclorea), các hydrocacbon (ví dụ, n-hexan, benzen, toluen), các amit (ví dụ, formamit, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, N-metylpyrrolidon), các xeton (ví dụ, axeton, methyl ethyl xeton), các nitril (ví dụ, MeCN, propionitril), dimetylsulfoxit, và tương tự, và các dung môi hỗn hợp và tương tự của chúng.

Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng, thông thường, khoảng $-40-80^{\circ}\text{C}$, tốt hơn nữa khoảng $-20-50^{\circ}\text{C}$, tốt hơn nữa là khoảng $-10-30^{\circ}\text{C}$.

Phản ứng amit hóa được mô tả ở trên có thể xảy ra sau khi gốc cacboxy được chuyển đổi thành dẫn xuất phản ứng (ví dụ, muối bazơ vô cơ, muối bazơ hữu cơ, halogenua axit, azit axit, anhydrit axit, anhydrit axit hỗn hợp, amit hoạt hóa, este hoạt hóa, thioeste hoạt hóa). Các ví dụ về bazơ vô cơ này bao gồm kim loại kiềm (ví dụ, Na, K, và tương tự), kim loại kiềm thổ (ví dụ, Ca, Mg). Các ví dụ về các bazơ hữu cơ bao gồm trimetylamin, trietylamin, tert-butyl dimetylamin, dibenzylmetylamin, benzyldimetylamin, N-metylmorpholin, diisopropyletylamin, và tương tự. Các ví dụ về các halogenua axit bao gồm các clorua axit, các bromua axit, và tương tự. Các ví dụ về các anhydrit axit hỗn hợp bao gồm các anhydrit axit hỗn hợp của mono-alkyl cacbonat, các anhydrit axit hỗn hợp của axit carboxylic béo, các anhydrit axit hỗn hợp của axit carboxylic thơm, các anhydrit axit hỗn hợp của axit sulfonic hữu cơ, và tương tự. Các ví dụ về các amit hoạt hóa bao gồm các amit với hợp chất dị vòng chứa nitơ, và tương tự. Ví dụ về các este hoạt hóa bao gồm các este phosphoric hữu cơ (ví dụ, este dietoxyphosphoric, este diphenoxyphosphoric, và tương tự), este p-nitrophenyl, este 2,4-dinitrophenyl, este xyanometyl, và tương tự. Các ví dụ về thioeste hoạt hóa bao gồm các este với hợp chất thiol dị vòng thơm (ví dụ, các este 2-pyridylthiol), và tương tự. Hơn nữa, trong phản ứng mô tả ở trên, chất ngưng tụ thích hợp có thể được sử dụng theo mong muốn. Ví dụ, muối axit clohydric của 1-dimetylaminopropyl-3-ethylcarbodiimide (WSCD·HCl), N,N'-dicyclohexylcarbodiimide, N,N'-cacbonyldiimidazol, N,N'-thiocacbonyldiimidazol, N-etoxycacbonyl-2-etoxy-1,2-dihydroquinolin, phospho oxyclorea, alkoxyaxetylen, 2-clometylpyridinium iodua, 2-flometylpyridinium iodua, trifloaxetic anhydrit, và tương tự có thể sử dụng làm chất ngưng tụ.

Hơn nữa, hợp chất mà có T là SO trong hợp chất (X) được tạo ra bằng cách khử hợp chất mà có T là SO trong hợp chất (X). Các ví dụ về tác nhân khử bao gồm kali iodua - axetyl clorua, và tương tự.

4) Phản ứng khử bảo vệ

Bước 8:

Hợp chất (I) được tạo ra bằng cách khử bảo vệ hợp chất (X) với phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Ví dụ về các dung môi phản ứng bao gồm các ete (ví dụ, anisol, đioxan, tetrahydrofuran, diethyl ete, tert-butyl methyl ete, diisopropyl ete), các este (ví dụ, etyl format, etyl axetat, n-butyl axetat), các hydrocacbon halogen hóa (ví dụ, diclometan, clorofom, cacbon tetraclorea), các hydrocacbon (ví dụ, n-hexan, benzen, toluen), các amit (ví dụ, formamit, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, N-metylpyrrolidon), các xeton (ví dụ, axeton, methyl etyl xeton), các nitril (ví dụ, MeCN, propionitril), các nitro (ví dụ, nitrometan, nitroetan, nitrobenzen), dimetylsulfoxit, nước, và tương tự. Các dung môi này có thể sử dụng độc lập hoặc kết hợp từ hai hoặc nhiều dung môi trên.

Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng, thông thường, khoảng $-30-100^{\circ}\text{C}$, tốt hơn nữa khoảng $0-50^{\circ}\text{C}$, tốt hơn nữa là khoảng $0-10^{\circ}\text{C}$.

Với chất xúc tác, axit Lewis (ví dụ, AlCl_3 , SnCl_4 , TiCl_4), axit proton (ví dụ, HCl , HBr , H_2SO_4 , HCOOH), và tương tự có thể được sử dụng.

Hợp chất (I) thu được được biến đổi thêm về mặt hóa học, và nhờ vậy este, hoặc hợp chất mà có amino trên vòng thiazol ở vị trí -7 của nó được bảo vệ, hoặc muối được dùng, hoặc solvat của chúng có thể được tổng hợp.

Hợp chất của sáng chế có phổ hoạt tính kháng vi sinh vật rộng, và có thể được sử dụng để ngăn chặn hoặc điều trị chống lại các loại bệnh khác nhau gây ra bởi vi khuẩn gây bệnh trong các loại động vật có vú khác nhau bao gồm con người, ví dụ, các bệnh nhiễm khuẩn qua đường không khí, bệnh nhiễm khuẩn hệ tiết niệu, bệnh nhiễm khuẩn hệ hô hấp, bệnh nhiễm trùng huyết, bệnh viêm thận, bệnh viêm túi mật, bệnh nhiễm khuẩn khoang miệng, bệnh viêm nội mạc tim, bệnh viêm phổi, bệnh viêm màng tủy xương, viêm tai giữa, viêm ruột, viêm màng phổi mủ, bệnh nhiễm khuẩn vết thương, nhiễm khuẩn tiềm ẩn và tương tự.

Hợp chất của sáng chế có hiệu quả cụ thể chống lại vi khuẩn Gram âm, tốt hơn nữa, vi khuẩn Gram âm của vi khuẩn ruột (*E. coli*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Morganella*, *Providentia*, *Proteus* và tương tự), vi khuẩn Gram âm khu trú trong hệ hô hấp (*Haemophilus*, *Moraxella* và tương tự), và vi khuẩn Gram âm của lên men không glucoza (*Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas* ngoại trừ *P. aeruginosa*, *Stenotrophomonas*, *Burkholderia*, *Acinetobacter* và tương tự). Beta-lactamaza lớp A, B, C và D sản xuất bởi các vi khuẩn Gram âm này là vô cùng ổn định chống lại metallo-beta-

lactamaza thuộc về lớp B bao gồm cụ thể tip IMP, tip VIM, tip L-1 và tương tự, hiểu theo nghĩa này, nó có hiệu quả chống lại các loại vi khuẩn Gram âm kháng thuốc beta-lactam khác nhau bao gồm Xephem và Carbapenem. Hơn nữa, hợp chất của sáng chế có hoạt tính kháng vi sinh vật chống lại vi khuẩn Gram dương bao gồm methixilin kháng *Staphylococcus aureus* (tụ cầu khuẩn) (MRSA), penixilin kháng *Staphylococcus pneumoniae*, và tương tự. Tốt hơn nữa là các hợp chất có các tính chất như cô đặc máu trong đó chúng là tính thích hợp sinh học cao, thời gian hiệu lực dài, và /hoặc khu trú trong mô tế bào không đáng kể. Tốt hơn là các hợp chất là an toàn về khía cạnh tác dụng phụ. Tốt hơn là các hợp chất có độ tan trong nước cao, và do đó thích hợp là thuốc tiêm.

Các hợp chất (I) có thể được dùng để điều trị qua đường miệng hoặc ngoài ruột dưới dạng thuốc tiêm, viên nang, viên nén, và viên hạt, và tốt hơn nữa, được dùng để điều trị dưới dạng thuốc tiêm. Lượng dùng để điều trị thường là, trên 1 kg thể trọng của bệnh nhân hoặc động vật, khoảng 0,1-100mg/ngày, tốt hơn nữa, khoảng 0,5-50 mg/ngày, nếu muốn, chia thành 2-4 lần một ngày. Chất mang khi được sử dụng dưới dạng thuốc tiêm là ví dụ, nước chung cất, nước muối và tương tự, và bazơ và tương tự có thể được sử dụng để điều chỉnh độ pH. Khi được sử dụng dưới dạng viên nang, viên hạt, viên nén, chất mang có thể là các tá dược đã biết (ví dụ, tinh bột, lactoza, sucroza, canxi cacbonat, canxi phosphat và tương tự), các chất kết dính (ví dụ, tinh bột, gôm cây keo, carboxymetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, xenluloza tinh thể, và tương tự), các chất bôi trơn (ví dụ, magiê stearat, talc và tương tự), và tương tự.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Dưới đây, sáng chế được mô tả chi tiết với các ví dụ làm việc và ví dụ thực nghiệm. Tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn bởi các ví dụ này.

Trong các ví dụ, nghĩa của từ viết tắt như được mô tả dưới đây.

AcOEt: etyl axetat

THF: tetrahydrofuran

DMF: N,N-dimetylformamit

PMB-Cl: para-metoxibenzylclorua

i-Pr₂O: diisopropyl ete

MeOH: rượu metylic

NaOH: natri hydroxit

Et₃N: trietylamin

MsCl: metansulfonylclorua

MgSO₄: magiê sulfat

AcCl: axetylclorua

AlCl₃: nhôm clorua

ODS: octadodecylsilyl

MeCN: axetonitril

DMA: dimetylaxetamit

AcOi-Pr: isopropyl axetat

NaHSO₃: natri hydro sulfit

NaHSO₄: natri hydro sulfat

TFA: axit trifloaxetic

WSCD·HCl: muối axit clohydric của N-etyl-N'-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit

Me: metyl

Et: etyl

Pr: propyl

Ph: phenyl

PMB: para-metoxibenzyl

t-Bu: tert-butyl

i-Pr: isopropyl

Boc: tert-butoxycarbonyl

BH: benzhydryl

Ms: metansulfonyl

Trt: trityl

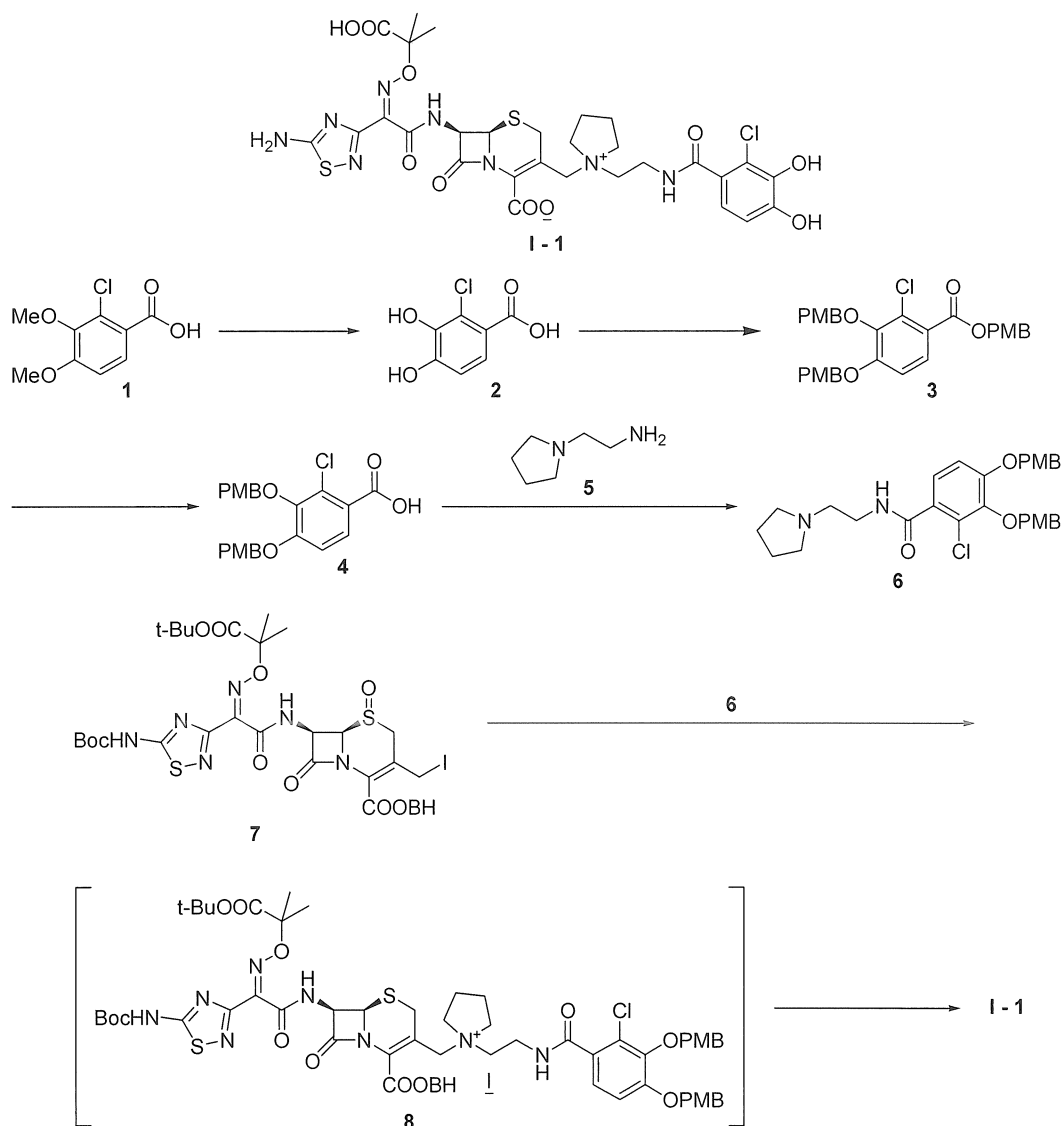
TBS: tert-butyldimetylsilyl

Bn: benzyl

Ví dụ 1

Tổng hợp hợp chất (I-1)

[Công thức 62]



Bước (1) Hợp chất 1 → Hợp chất 2

Huyền phù của hợp chất 1 (10,83 g, 50 mmol) trong diclometan (100 ml) được làm lạnh tới 0°C, và sau đó BBr₃ (18,91 ml, 200 mmol) được thêm vào từng giọt trong 15 phút. Nó được khuấy ở 0°C trong 15 phút và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào trong axit clohydric 2M chứa đá, sau đó thêm vào AcOEt và THF, và sau đó diclometan được làm bay hơi trong áp suất giảm, sau đó tách dung dịch. Lớp hữu cơ được rửa với nước hai lần, rửa với nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô trên MgSO₄.

MgSO₄ được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó cô đặc và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất 2 dưới dạng bột màu cam nhạt (5,46g, hiệu suất 58%).

Hợp chất 2:

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (delta): 6,78 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,24 (1H, d, J = 8,1 Hz), 9,28 (1H, br), 10,38 (1H, br), 12,56 (1H, br).

Bước (2) Hợp chất 2 → Hợp chất 3

Dung dịch của hợp chất 2 (5,43 g, 28,8 mmol) trong DMF (58 ml) được thêm vào lần lượt K₂CO₃ (13,93 g, 101 mmol), PMB-Cl (15,69 ml, 115 mmol), và natri iodua (4,32 g, 28,8 mmol), tiếp đó khuấy ở 70°C trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được làm lạnh tới nhiệt độ trong phòng, và sau đó đổ vào trong nước và AcOEt. Tại thời điểm này, vì chất rắn đã được kết tủa, i-Pr₂O được thêm vào đó, và nhờ vậy chất rắn được kết tủa hoàn toàn. Chất rắn được lọc, rửa với nước, rửa với i-Pr₂O, và sau đó được làm khô bằng không khí để tạo ra hợp chất 3 dưới dạng chất rắn màu cam nhạt (13,5 g, hiệu suất 86%).

Hợp chất 3:

¹H-NMR (CDCl₃) δ (delta): 3,80 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,93 (2H, s), 5,08 (2H, s), 5,27 (2H, s), 6,81-6,92 (7H, m), 7,32-7,40 (6H, m), 7,63 (1H, d, J = 9,0 Hz).

Bước (3): Hợp chất 3 → Hợp chất 4

Dung dịch của hợp chất 3 (13,53 g, 24,64 mmol) trong MeOH (100 ml) và THF (100 ml) được thêm vào dung dịch nước NaOH 2M (37,0 ml, 73,9 mmol), tiếp đó khuấy ở 70°C trong 80 phút. Sau khi dung dịch phản ứng được làm lạnh tới nhiệt độ trong phòng, THF và MeOH được làm bay hơi trong áp suất giảm, và sau đó AcOEt, axit clohydric 2M, và nước được thêm vào đó. Kết quả là, chất rắn được kết tủa. Chất rắn được lọc và sau đó được làm khô bằng không khí để tạo ra hợp chất 4 dưới dạng chất rắn màu trắng (8,58 g, hiệu suất 81%).

Hợp chất 4:

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (delta): 3,75 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,88 (2H, s), 5,18 (2H, s), 6,86 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,23 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,61 (1H, d, J = 7,8 Hz).

Bước (4): Hợp chất 4 → Hợp chất 6

Dung dịch của hợp chất 4 (0,858 g, 2 mmol) trong DMA (10 ml) được thêm vào Et₃N (0,36 ml, 2,6 mmol), được làm lạnh tới -15°C, và sau đó MsCl (0,187 ml, 2,4 mmol) được thêm vào, sau đó khuấy thêm ở -15°C trong 1 giờ. Hợp chất 5 (0,507 ml, 4 mmol) được thêm vào đó, tiếp đó khuấy trong 1 giờ ở -15°C. Dung dịch phản ứng được thêm vào dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% và AcOEt, và sau đó dung dịch được tách ra. Sau khi chiết 1 lần từ lớp chứa nước với AcOEt, lớp hữu cơ được rửa với nước, và sau đó rửa với nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄, sau đó MgSO₄ được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó cô đặc. Cặn được thêm vào AcOi-Pr, và sau đó chất rắn được kết tủa được lọc, được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất 6 dưới dạng chất rắn màu trắng (0,708 g, hiệu suất 67%).

Hợp chất 6:

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (delta): 1,65-1,68 (4H, m), 2,44-2,56 (4H, m), 3,26-3,34 (4H, m), 3,74 (3H, s), 3,76 (3H, s), 4,87 (2H, s), 5,14 (2H, s), 6,86 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,97 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,11 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,7 Hz), 8,22 (1H, t, J = 5,7 Hz).

Bước (5): Hợp chất 7 → Hợp chất (I-1)

Hợp chất 7 (0,935 g, 1 mmol) và hợp chất 6 (0,525 g, 1 mmol) được thêm vào DMF (3 ml) để hòa tan chúng, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. DMF (3 ml) được thêm tiếp vào đó, được làm lạnh tới -40°C, và sau đó kali iodua (1,16 g, 7 mmol) và AcCl (0,285 ml, 4 mmol) được thêm vào đó, sau đó khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được đổ vào trong nước đá và AcOEt, và sau đó dung dịch được tách ra. Sau khi chiết 1 lần từ lớp chứa nước với AcOEt, lớp hữu cơ được rửa với nước, và sau đó rửa với nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄, sau đó MgSO₄ được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó cô đặc và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất 8 dưới dạng dầu màu nâu. Chất này được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

Toàn bộ lượng hợp chất 8 thu được được hòa tan trong diclometan (15 ml), được làm lạnh tới -40°C, và sau đó anisol (1,09 ml, 10,00 mmol) và dung dịch

2M AlCl_3 -nitrometan (5,00 ml, 10 mmol) được thêm lần lượt vào đó, sau đó khuấy ở 0°C trong 90 phút. Dung dịch phản ứng được thêm vào axit clohydric 2M, MeCN, $i\text{-Pr}_2\text{O}$, và hexan mà đã được làm lạnh tới 0°C , sau đó khuấy một lúc. Kết quả là, phần không tan xuất hiện. Phần nổi và phần không tan được tách ra, sau khi dung dịch của phần nổi được tách ra, lớp chứa nước được kết hợp với phần không tan. Axit clohydric 2M và MeCN được thêm vào đó, và nhờ vậy phần không tan được hòa tan. Nhựa HP được thêm vào đó, và sau đó MeCN được làm bay hơi trong áp suất giảm. Hỗn hợp dung dịch tạo ra được làm tinh khiết bằng sắc ký HP và ODS. Dung dịch tạo ra của hợp chất được cô đặc trong chân không, và sau đó được đông khô nhanh để tạo ra hợp chất (I-1) dưới dạng bột màu trắng (246 mg, hiệu suất 33%).

Hợp chất (I-1):

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (delta): 1,47 (6H, s), 1,99-2,09 (4H, m), 3,37-3,51 (8H, m), 3,76-3,80 (2H, m), 3,91 (1H, d, $J = 14,1$ Hz), 5,08 (1H, d, $J = 13,2$ Hz), 5,15 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 5,72 (1H, dd, $J = 5,1, 8,3$ Hz), 6,78 (2H, s), 8,21 (2H, m), 8,43 (1H, br), 9,51 (1H, d, $J = 8,1$ Hz).

Phân tích nguyên tố cho $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{ClN}_8\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 3,6\text{H}_2\text{O}$

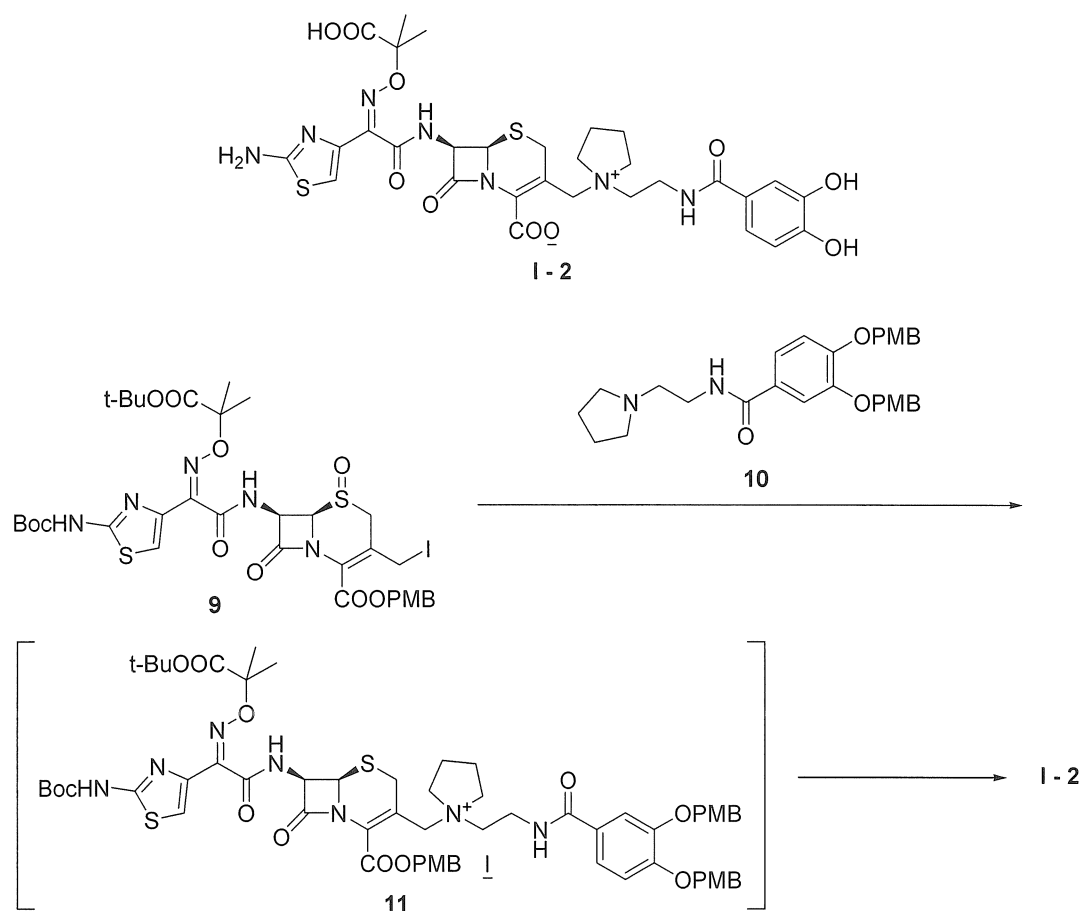
Theo lý thuyết: C, 42,58; H, 4,95; Cl, 4,33; N, 13,70; S, 7,84 (%)

Theo thực nghiệm: C, 42,55; H, 4,80; Cl, 4,16; N, 13,72; S, 7,62 (%)

Ví dụ 2

Tổng hợp hợp chất (I-2)

[Công thức 63]



Bước (1): Hợp chất 9 → Hợp chất (I-2)

Hợp chất 9 (3,55 g, 4 mmol) và hợp chất 10 (1,96 g, 4 mmol) được thêm vào DMF (10 ml) để hòa tan chúng, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3,5 giờ. DMF (20 ml) được thêm tiếp vào đó, được làm lạnh tới -40°C , và sau đó kali iodua (4,65 g, 28 mmol) và AcCl (1,14 ml, 16 mmol) được thêm vào đó, sau đó khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được đổ vào trong nước đá và AcOEt, và sau đó dung dịch được tách ra. Sau khi chiết 1 lần từ lớp chứa nước với AcOEt, lớp hữu cơ được rửa với nước, và sau đó rửa với nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 , sau đó là MgSO_4 được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó cô đặc và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất 13 dưới dạng dầu màu nâu đỏ. Chất này được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

Toàn bộ lượng hợp chất 11 thu được được hòa tan trong diclometan (60 ml), được làm lạnh tới -40°C , và sau đó anisol (4,37 ml, 40 mmol) và dung dịch 2M AlCl_3 -nitrometan (20,00 ml, 40,0 mmol) được thêm lần lượt vào đó, sau đó khuấy ở 0°C trong 40 phút. Trong khi duy trì nhiệt độ phản ứng ở 0°C , $i\text{-Pr}_2\text{O}$ được thêm vào dung dịch phản ứng, và sau đó axit clohydric 2M được thêm vào dạng giọt nhỏ vào đó, sau đó khuấy trộn. Kết quả là, chất không tan xuất hiện, và sau đó phần không tan tạo ra được tập hợp và kết tụ. Sau khi phần nổi được loại bỏ, $i\text{-Pr}_2\text{O}$ được thêm vào khối phần không tan, sau đó rửa phần không tan, và sau đó phần nổi được thải bỏ. Quy trình này được lặp lại vài lần. Nước đá và MeCN được thêm vào phần không tan để hòa tan, và sau đó nhựa HP được thêm vào đó, sau đó làm bay hơi MeCN dưới áp suất giảm. Hỗn hợp dung dịch tạo ra được làm tinh khiết bằng sắc ký HP và ODS. Dung dịch tạo ra của hợp chất được cô đặc trong chân không, và sau đó được đông khô nhanh để tạo ra hợp chất (I-2) dưới dạng bột màu vàng nhạt (0,65 g, hiệu suất 23%).

Hợp chất (I-2):

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (delta): 1,45 (3H, s), 1,46 (3H, s), 1,98-2,08 (4H, m), 3,36-3,48 (8H, m), 3,77-3,84 (2H, m), 3,94 (1H, d, $J = 13,5$ Hz), 5,03 (1H, d, $J = 13,2$ Hz), 5,18 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 5,76 (1H, dd, $J = 5,1, 8,1$ Hz), 6,72 (1H, s), 6,77 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,20 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,53 (2H, m), 9,23 (1H, s), 9,43 (1H, d, $J = 8,1$), 9,61 (1H, s).

Phân tích nguyên tố cho $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 4,9\text{H}_2\text{O}$

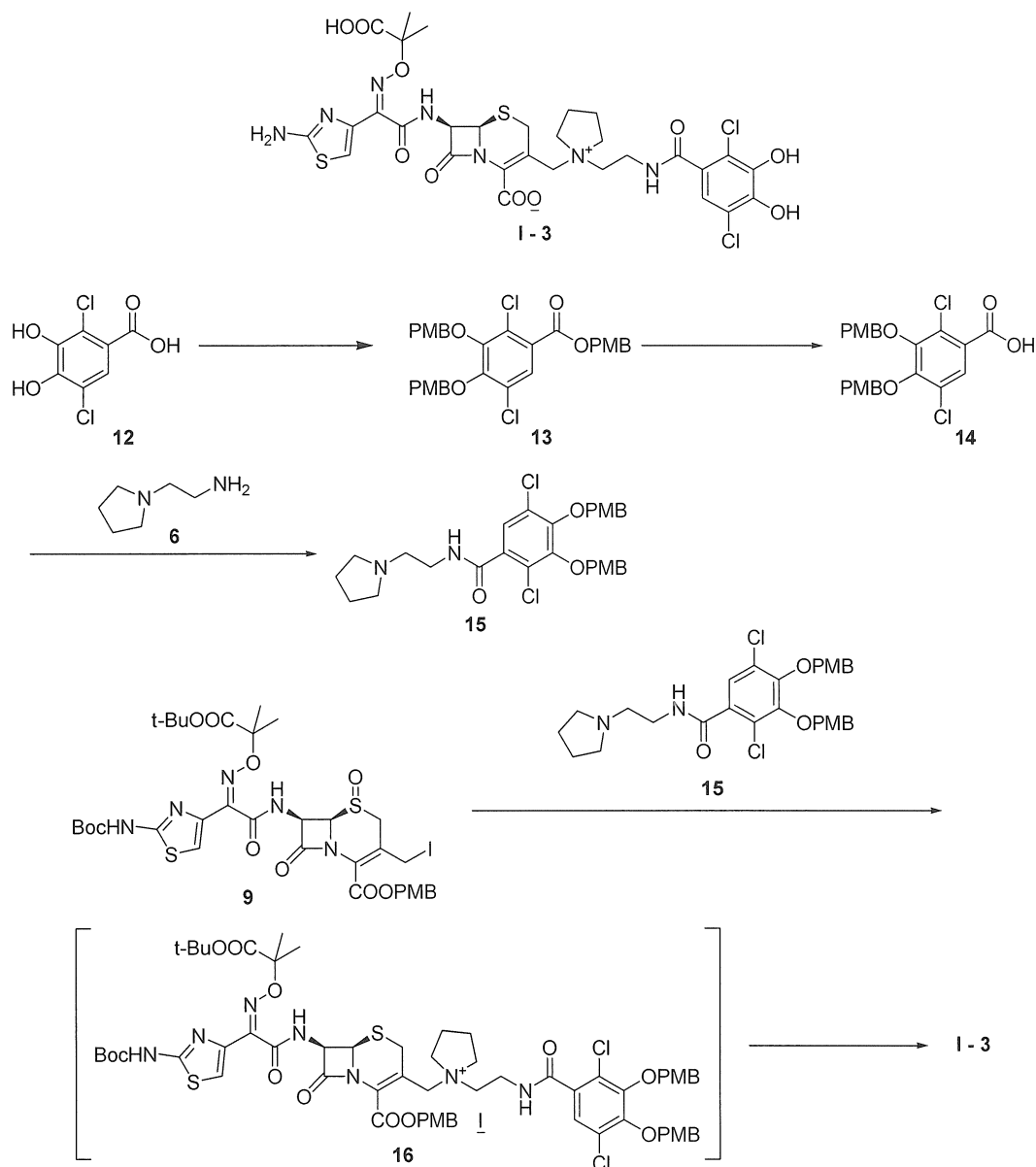
Theo lý thuyết: C, 44,70; H, 5,60; N, 12,16; S, 7,96 (%)

Theo thực nghiệm: C, 44,69; H, 5,10; N, 12,28; S, 7,47 (%)

Ví dụ 3

Tổng hợp hợp chất (I-3)

[Công thức 64]



Bước (1): Hợp chất 12 → Hợp chất 13

Dung dịch của hợp chất 12 (2,23 g, 10 mmol) trong DMF (22 ml) được thêm vào lần lượt K_2CO_3 (4,84 g, 35 mmol), PMBCl (5,45 ml, 40 mmol), và kali iodua (1,5 g, 10 mmol), tiếp đó khuấy ở 70°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được làm lạnh tới nhiệt độ trong phòng, và sau đó đổ vào trong nước đá và AcOEt, sau đó tách dung dịch ra. Sau khi chiết 1 lần từ lớp chứa nước với AcOEt, lớp hữu cơ được rửa với nước, và sau đó rửa với nước muối bão hòa.

Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 , tiếp đó là MgSO_4 được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó được cô đặc. Sản phẩm thô được làm tinh khiết bằng sắc ký cột bay hơi để tạo ra hợp chất 13 chất lỏng màu vàng nhạt (5,37 g, hiệu suất 92%).

Hợp chất 13:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 3,816 (3H, s), 3,823 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,97 (2H, s), 5,05 (2H, s), 5,29 (2H, s), 6,86-6,93 (6H, m), 7,33-7,41 (6H, m), 7,65 (1H, s).

Bước (2): Hợp chất 13 $\rightarrow$ Hợp chất 14

Dung dịch của hợp chất 13 (5,37 g, 9,2 mmol) trong MeOH (54 ml) và THF (54 ml) được thêm vào dung dịch nước NaOH 2M (13,8 ml, 27,6 mmol), tiếp đó khuấy ở 70°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được làm lạnh tới nhiệt độ trong phòng, sau đó làm bay hơi THF và MeOH dưới áp suất giảm, và sau đó AcOEt, axit clohydric 2M, và nước được thêm vào đó, sau đó tách dung dịch. Sau khi chiết 1 lần từ lớp chứa nước với AcOEt, lớp hữu cơ được rửa với nước, và sau đó rửa với nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 , tiếp đó là MgSO_4 được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó được cô đặc. $i\text{-Pr}_2\text{O}$ được thêm vào cạn, và sau đó chất rắn được kết tủa được lọc, được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất 14 dưới dạng chất rắn màu trắng (2,19 g, hiệu suất 52%).

Hợp chất 14:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (delta): 3,76 (3H, s), 3,77 (3H, s), 4,98 (2H, s), 5,06 (2H, s), 6,91-6,97 (4H, m), 7,33-7,39 (4H, m), 7,65 (1H, s).

Bước (3): Hợp chất 14 $\rightarrow$ Hợp chất 15

Dung dịch của hợp chất 14 (1,390 g, 3 mmol) trong DMA (14 ml) được thêm vào Et_3N (0,582 ml, 4,2 mmol), được làm lạnh tới -15°C , và sau đó MsCl (0,304 ml, 3,9 mmol) được thêm vào, sau đó khuấy ở -15°C trong 70 phút. Hợp chất 5 (0,760 ml, 6 mmol) được thêm vào đó, sau đó khuấy thêm ở -15°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được thêm vào nước và AcOEt, sau đó tách dung dịch ra. Sau khi chiết 1 lần từ lớp chứa nước với AcOEt, lớp hữu cơ được rửa với nước, và sau đó rửa với nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên

MgSO₄, tiếp đó đến MgSO₄ được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó phần lọc được cô đặc. Sản phẩm thô được làm tinh khiết bằng sắc ký cột bay hơi để tạo ra hợp chất 15 dưới dạng bột màu trắng (1,01 g, hiệu suất 60%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ (delta): 1,81 (4H, br), 2,61 (4H, br), 2,75 (2H, m), 3,56-3,58 (2H, m), 3,823 (3H, s), 3,828 (3H, s), 4,98 (2H, s), 5,01 (2H, s), 6,87-6,92 (4H, m), 7,36-7,40 (4H, m), 7,47 (1H, s).

Bước (4): Hợp chất 9 → Hợp chất (I-3)

Dung dịch của hợp chất 15 (0,89 g, 1,59 mmol) trong DMF (5 ml) được loại khí, và sau đó hợp chất 9 (f = 0,92) (1,54 g, 1,59 mmol) được thêm vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. DMF (10 ml) được thêm tiếp vào đó, được làm lạnh tới -40°C, và sau đó kali iodua (1,85 g, 11,1 mmol) và AcCl (0,454 ml, 6,36 mmol) được thêm vào đó, sau đó khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được đổ vào trong nước đá và AcOEt, và sau đó NaHSO₃ được thêm vào đó, sau đó tách dung dịch ra. Sau khi chiết 1 lần từ lớp chứa nước với AcOEt, lớp hữu cơ được rửa với nước, và sau đó rửa với nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄, sau đó MgSO₄ được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó phần lọc được cô đặc và làm khô trong chân không tạo ra hợp chất 16 dưới dạng bột màu vàng cam. Chất này được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

Toàn bộ lượng hợp chất 16 thu được được hòa tan trong diclometan (20 ml), được làm lạnh tới -40°C, và sau đó anisol (1,74 ml, 15,9 mmol) và dung dịch 2M AlCl₃-nitrometan (7,96 ml, 15,9 mmol) được thêm lần lượt vào đó, sau đó khuấy ở 0°C trong 90 phút. Trong khi duy trì nhiệt độ phản ứng ở 0°C, i-Pr₂O được thêm vào dung dịch phản ứng, và sau đó axit clohydric 2M được thêm vào dạng giọt nhỏ, sau đó khuấy trộn. Kết quả là, chất không tan xuất hiện, và sau đó phần không tan tạo ra được tập hợp và kết tụ. Sau khi phần nổi được loại bỏ, i-Pr₂O được thêm vào khối phần không tan, sau đó rửa phần không tan, và sau đó phần nổi được thải bỏ. Quy trình này được lặp lại vài lần. Nước đá và MeCN được thêm vào phần không tan, sau đó hòa tan nó, và sau đó nhựa HP được thêm vào, sau đó làm bay hơi MeCN dưới áp suất giảm. Hỗn hợp dung dịch tạo ra được làm tinh khiết bằng sắc ký HP và ODS. Dung dịch tạo ra của hợp chất được cô đặc trong chân không, và sau đó được đông khô nhanh để tạo ra hợp chất (I-3) dưới dạng bột màu trắng (498 mg, hiệu suất 40%).

Hợp chất (I-3):

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (delta): 1,44 (3H, s), 1,45 (3H, s), 2,04-2,09 (4H, m), 3,28-3,54 (8H, m), 3,75-3,86 (2H, m), 3,92 (1H, d, $J = 13,5$ Hz), 5,05 (1H, d, $J = 13,5$ Hz), 5,17 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 5,73 (1H, dd, $J = 4,8, 8,1$ Hz), 6,72 (1H, s), 6,98 (1H, s), 7,29 (2H, br), 8,58 (1H, m), 9,43 (1H, d, $J = 8,1$ Hz).

Phân tích nguyên tố cho $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$

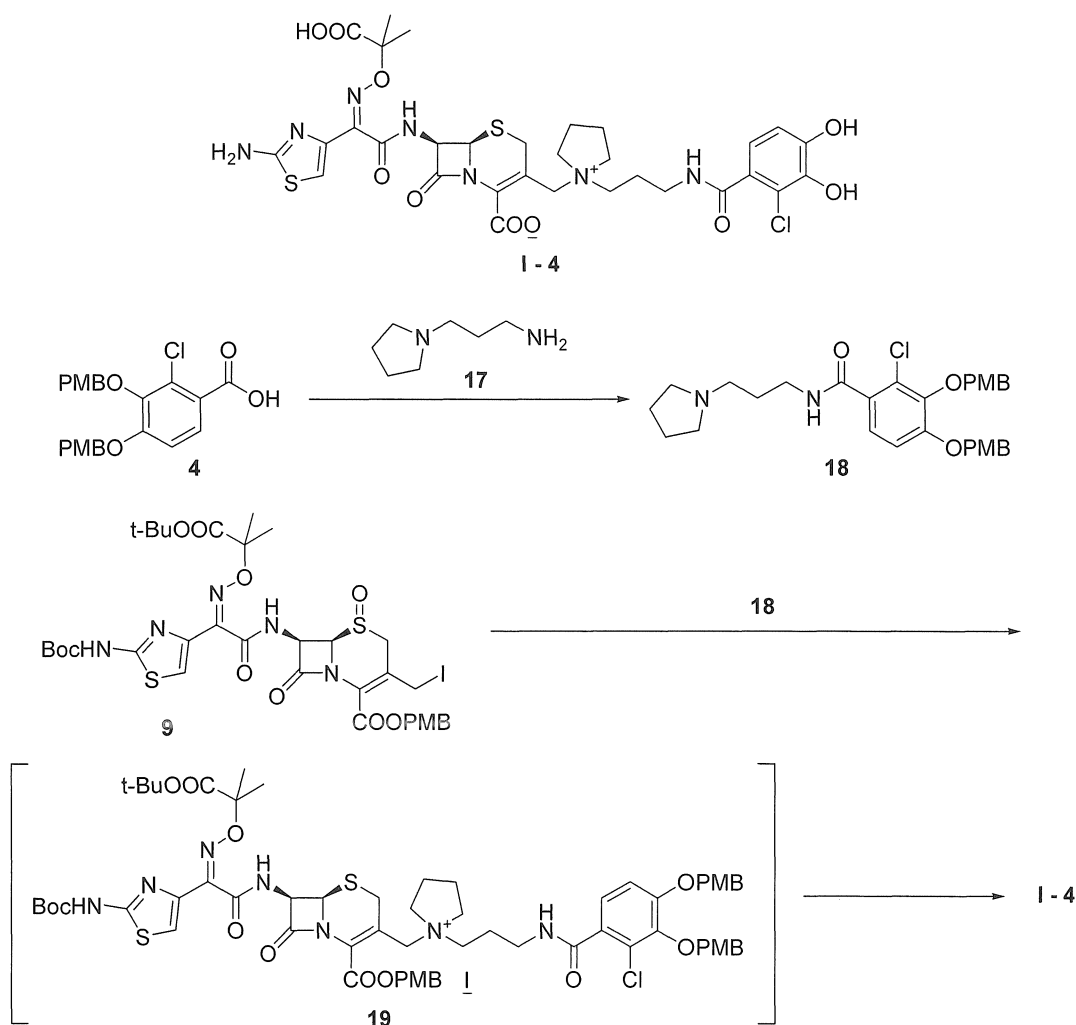
Theo lý thuyết: C, 42,41; H, 4,74; Cl, 8,34; N, 11,54; S, 7,55 (%)

Theo thực nghiệm: C, 42,54; H, 4,80; Cl, 7,78; N, 11,58; S, 7,45 (%)

Ví dụ 4

Tổng hợp hợp chất (I-4)

[Công thức 65]



Bước (1): Hợp chất 4 → Hợp chất 18

Dung dịch của hợp chất 4 (3,43 g, 8 mmol) trong DMA (35 ml) được thêm vào Et₃N (1,55 ml, 11,2 mmol), được làm lạnh tới -15°C, và sau đó MsCl (0,810 ml, 10,4 mmol) được thêm vào, sau đó khuấy ở -15°C trong 1 giờ. Hợp chất 17 (2,02 ml, 16 mmol) được thêm vào đó, sau đó khuấy thêm ở -15°C trong 1 giờ. Nước và AcOEt được thêm vào dung dịch phản ứng, và sau đó được tách ra. Sau khi chiết 1 lần từ lớp chứa nước với AcOEt, lớp hữu cơ được rửa với nước, và sau đó rửa với nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄, sau đó MgSO₄ được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó phân lọc được cô đặc. AcOi-Pr được thêm vào cặn, và sau đó chất rắn được kết tủa được

lọc, được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất 18 dưới dạng chất rắn màu trắng (2,98 g, hiệu suất 69%).

Hợp chất 18:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 1,67 (4H, br), 1,77-1,81 (2H, m), 2,48 (4H, br), 2,62 (2H, t, $J = 6,3$ Hz), 3,55 (2H, q, $J = 6,0$ Hz), 3,80 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,94 (2H, s), 5,07 (2H, s), 6,84 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,90-6,93 (3H, m), 7,34-7,37 (5H, m), 7,76 (1H, m).

Bước (2): Hợp chất 9 $\rightarrow$ Hợp chất (I-4)

Dung dịch của hợp chất 18 (1,62 g, 3 mmol) trong DMF (8 ml) được loại khí, và sau đó hợp chất 9 ($f = 0,92$) (2,89 g, 3 mmol) được thêm vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4,5 giờ. DMF (16 ml) được thêm tiếp vào đó, được làm lạnh tới -40°C , và sau đó kali iodua (3,49 g, 21 mmol) và AcCl (0,856 ml, 12 mmol) được thêm vào đó, sau đó khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được đổ vào trong nước đá và AcOEt, và sau đó NaHSO_3 được thêm vào, sau đó tách dung dịch ra. Sau khi chiết 1 lần từ lớp chứa nước với AcOEt, lớp hữu cơ được rửa với nước, và sau đó rửa với nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 , rồi đến MgSO_4 được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó cô đặc và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất 19 dưới dạng bột màu nâu. Chất này được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

Toàn bộ lượng hợp chất 19 thu được được hòa tan trong diclometan (40 ml), được làm lạnh tới -40°C , và sau đó anisol (3,28 ml, 30 mmol) và dung dịch 2M AlCl_3 -nitrometan (15 ml, 30 mmol) được thêm lần lượt vào đó, sau đó khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Trong khi duy trì nhiệt độ phản ứng ở 0°C , $i\text{-Pr}_2\text{O}$ được thêm vào dung dịch phản ứng, và sau đó axit clohydric 2M được thêm vào dạng giọt nhỏ vào đó, sau đó khuấy trộn. Kết quả là, chất không tan xuất hiện, và sau đó phần không tan tạo ra được tập hợp và kết tụ. Sau khi phần nổi trên mặt được loại bỏ, $i\text{-Pr}_2\text{O}$ được thêm vào khối phần không tan, sau đó rửa phần không tan, và sau đó phần nổi được thải bỏ. Quy trình này được lặp lại vài lần. Nước đá và MeCN được thêm vào phần không tan, sau đó hòa tan nó, và sau đó nhựa HP được thêm vào đó, sau đó làm bay hơi MeCN dưới áp suất giảm. Hỗn hợp dung dịch tạo ra được làm tinh khiết bằng sắc ký HP và ODS. Dung dịch tạo ra của

hợp chất được cô đặc trong chân không, và sau đó được đông khô nhanh để tạo ra hợp chất (I-4) dưới dạng bột màu trắng (0,56 g, hiệu suất 24%).

Hợp chất (I-4):

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (delta): 1,21 (3H, s), 1,22 (3H, s), 1,72-1,82 (6H, m), 3,19 (8H, m), 3,64 (2H, d, $J = 16,8$ Hz), 3,71 (1H, d, $J = 13,8$ Hz), 4,68 (1H, d, $J = 14,1$ Hz), 4,94 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 5,50-5,55 (1H, m), 6,49 (1H, s), 6,53 (2H, d, $J = 3,3$ Hz), 7,07 (2H, br), 8,17 (1H, m), 9,04 (1H, br), 9,20 (1H, d, $J = 8,7$), 9,90 (1H, br).

Phân tích nguyên tố cho $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{ClN}_7\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 4,6\text{H}_2\text{O}$

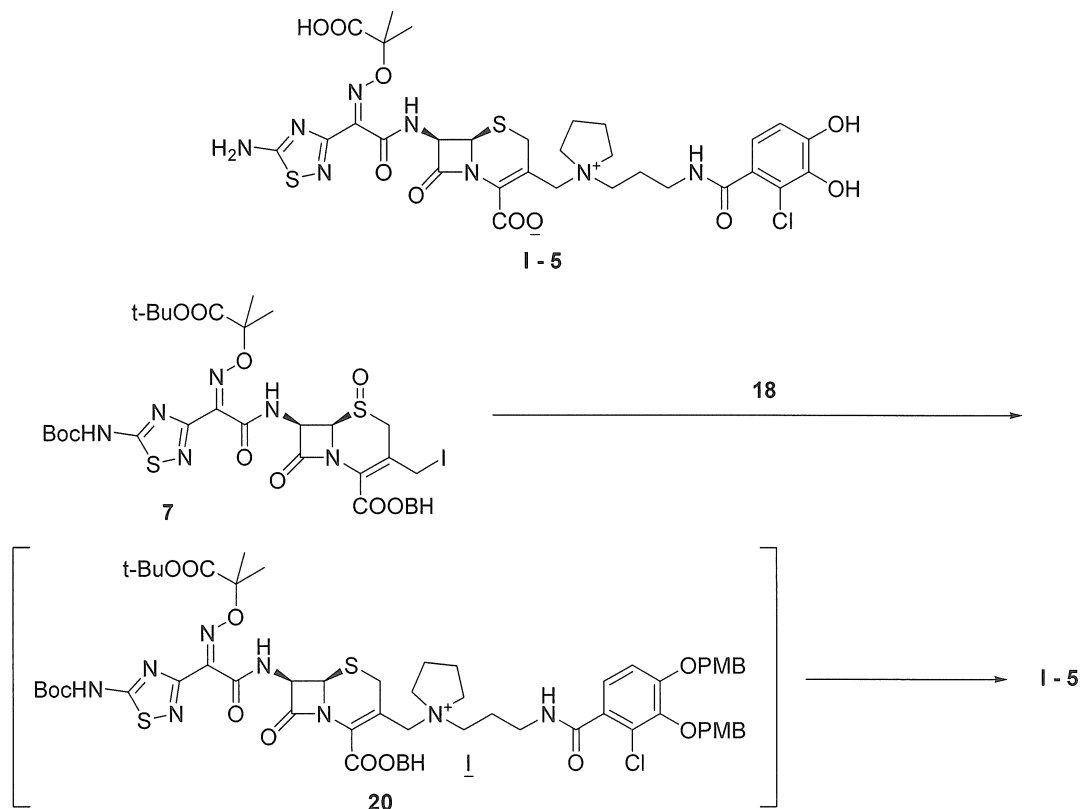
Theo lý thuyết: C, 43,85; H, 5,37; Cl, 4,18; N, 11,55; S, 7,55 (%)

Theo thực nghiệm: C, 43,81; H, 5,19; Cl, 5,63; N, 11,58; S, 7,36 (%)

Ví dụ 5

Tổng hợp hợp chất (I-5)

[Công thức 66]



Bước (1):

Dung dịch của hợp chất 18 (1,62 g, 3 mmol) trong DMF (9 ml) được loại khí, và sau đó hợp chất 7 (2,80 g, 3 mmol) được thêm vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4,5 giờ. DMF (18 ml) được thêm tiếp vào đó, được làm lạnh tới -40°C , kali iodua (3,49 g, 21 mmol) và AcCl (0,856 ml, 12 mmol) được thêm vào, sau đó khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Nước đá và AcOEt được đổ vào trong dung dịch phản ứng, và sau đó NaHSO_3 được thêm vào, sau đó tách dung dịch ra. Sau khi chiết 1 lần từ lớp chứa nước với AcOEt, lớp hữu cơ được rửa với nước, và sau đó rửa với nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 , rồi đến MgSO_4 được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó cô đặc và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất 20 dưới dạng bột màu nâu. Chất này được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

Toàn bộ lượng hợp chất 20 thu được được hòa tan trong diclometan (40 ml), được làm lạnh tới -40°C , và sau đó anisol (3,28 ml, 30 mmol) và dung dịch 2M AlCl_3 -nitrometan (15 ml, 30 mmol) được thêm vào lần lượt, sau đó khuấy ở 0°C trong 3 giờ. Trong khi duy trì nhiệt độ phản ứng ở 0°C , $i\text{-Pr}_2\text{O}$ được thêm vào dung dịch phản ứng, và sau đó axit clohydric 2M được thêm vào dạng giọt nhỏ vào đó, sau đó khuấy trộn. Kết quả là, chất không tan xuất hiện, và sau đó phần không tan tạo ra được tập hợp và kết tụ. Sau khi phần nổi trên mặt được loại bỏ, khối phần không tan được thêm vào $i\text{-Pr}_2\text{O}$, sau đó rửa phần không tan, và sau đó phần nổi được thải bỏ. Quy trình này được lặp lại vài lần. Nước đá và MeCN được thêm vào phần không tan để hòa tan, và sau đó nhựa HP được thêm vào đó, sau đó làm bay hơi MeCN dưới áp suất giảm. Hỗn hợp dung dịch tạo ra được làm tinh khiết bằng sắc ký HP và ODS. Dung dịch tạo ra của hợp chất được cô đặc trong chân không, và sau đó được đông khô nhanh để tạo ra hợp chất (I-5) dưới dạng bột màu vàng nhạt (188 mg, hiệu suất 8%).

Hợp chất (I-5):

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (delta): 1,46 (6H, s), 1,95-2,07 (6H, m), 3,27-3,37 (8H, m), 3,77-3,83 (3H, m), 5,02 (1H, d, $J = 14,1$ Hz), 5,08 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,64 (1H, dd, $J = 4,8, 8,4$ Hz), 6,71-6,79 (2H, m), 8,20 (2H, br), 8,50 (1H, m), 9,23 (1H, br), 9,50 (1H, d, $J = 7,5$).

Phân tích nguyên tố cho $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{ClN}_8\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 4,5\text{H}_2\text{O}$

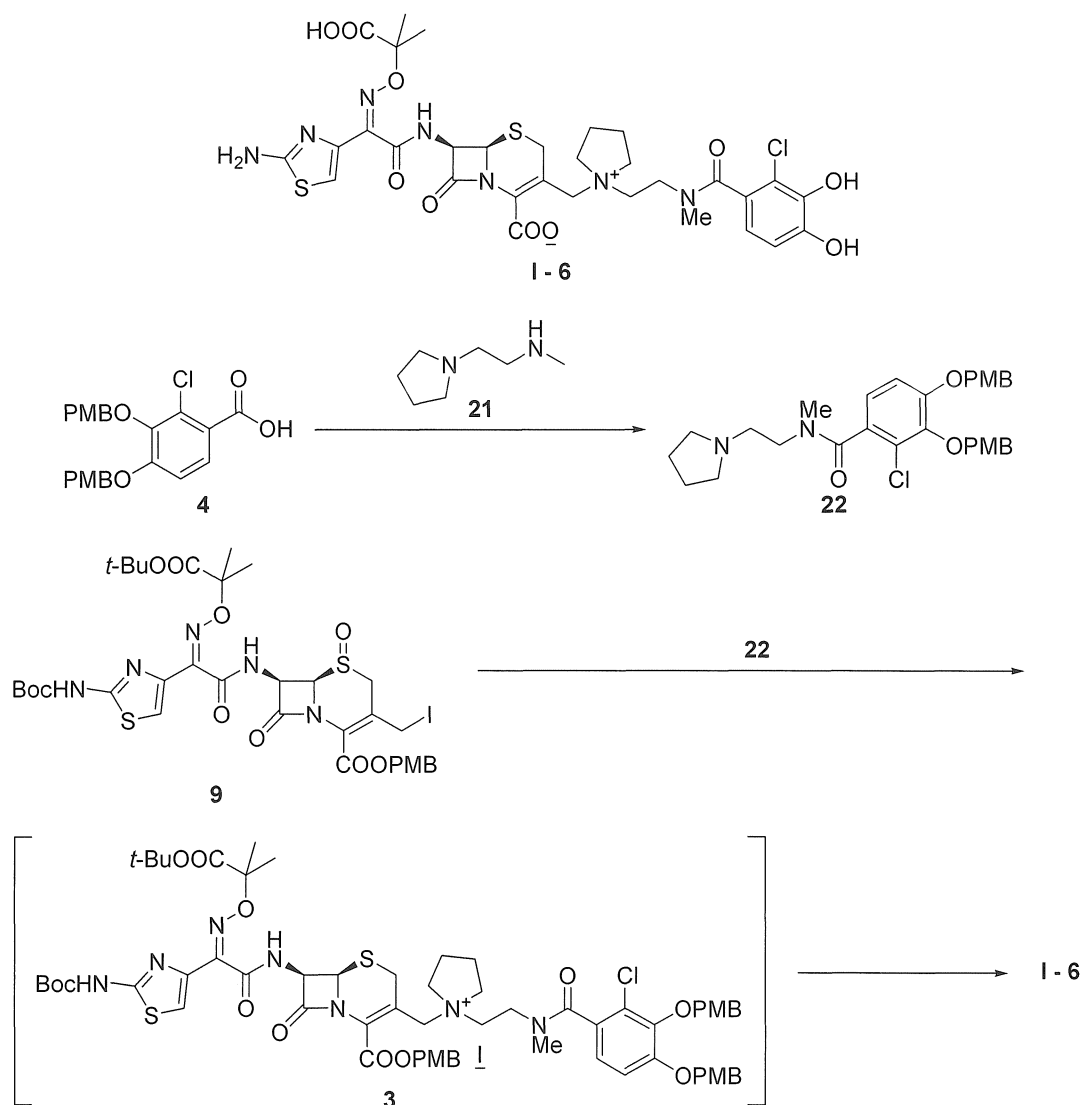
Theo lý thuyết: C, 42,48; H, 5,23; Cl, 4,18; N, 13,21; S, 7,56 (%)

Theo thực nghiệm: C, 42,64; H, 5,09; Cl, 3,91; N, 13,07; S, 7,17 (%)

Ví dụ 6

Tổng hợp hợp chất (I-6)

[Công thức 67]



Bước (1): Hợp chất 4 → Hợp chất 22

Dung dịch của hợp chất 4 (2,57 g, 6 mmol) trong DMA (25 ml) được thêm vào Et₃N (1,16 ml, 8,4 mmol), được làm lạnh tới -15°C, và sau đó MsCl (0,608 ml, 7,8 mmol) được thêm vào, sau đó khuấy ở -15°C trong 50 phút. Hợp chất 21

(1,81 g, 12 mmol) được thêm vào đó, sau đó khuấy thêm ở -15°C trong 70 phút. Nước và AcOEt được thêm vào dung dịch phản ứng, sau đó tách dung dịch. Sau khi chiết 1 lần từ lớp chứa nước với AcOEt, lớp hữu cơ được rửa với nước, và sau đó rửa với nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 , sau đó MgSO_4 được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó được cô đặc. Sản phẩm thô được kết hợp với hợp chất 22 chưa tinh khiết (4 mmol), mà đã được tổng hợp ở chỗ khác, và sau đó được làm tinh khiết bằng sắc ký cột bay hơi để tạo ra hợp chất 22 dưới dạng chất dầu màu vàng (4,87 g, hiệu suất 84%).

Hợp chất 22:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 1,68 (2H, s), 1,77-1,80 (2H, m), 2,28-2,30 (2H, m), 2,53-2,60 (3H, m), 2,75 (1H, t, $J = 7,2$), 2,81 (1,5H, s), 3,12 (1,5H, s), 3,17 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,97 (2H, s), 5,05 (2H, s), 6,80-6,84 (2H, m), 6,89-6,97 (4H, m), 7,31-7,36 (4H, m).

Bước (2): Hợp chất 9 $\rightarrow$ Hợp chất (I-6)

Dung dịch của hợp chất 22 ($f = 0,95$) (1,70 g, 3 mmol) trong DMF (8 ml) được loại khí, và sau đó hợp chất 9 ($f = 0,92$) (2,89 g, 3 mmol) được thêm vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. DMF (16 ml) được thêm tiếp vào đó, được làm lạnh tới -40°C , và sau đó kali iodua (3,49 g, 21 mmol) và AcCl (0,856 ml, 12 mmol) được thêm vào đó, sau đó khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Nước đá và AcOEt được đổ vào dung dịch phản ứng, và sau đó NaHSO_3 được thêm vào, sau đó tách dung dịch ra. Sau khi chiết 1 lần từ lớp chứa nước với AcOEt, lớp hữu cơ được rửa với nước, và sau đó rửa với nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 , sau đó MgSO_4 được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó cô đặc và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất 23 dưới dạng bột màu vàng cam. Chất này được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

Toàn bộ lượng hợp chất 23 thu được được hòa tan trong diclometan (40 ml), được làm lạnh tới -40°C , và sau đó anisol (3,28 ml, 30 mmol) và dung dịch 2M AlCl_3 -nitrometan (15 ml, 30 mmol) được thêm lần lượt vào đó, sau đó khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Trong khi duy trì nhiệt độ phản ứng ở 0°C , $i\text{-Pr}_2\text{O}$ được thêm vào dung dịch phản ứng, và sau đó axit clohydric 2M được thêm vào dạng giọt nhỏ vào đó, sau đó khuấy trộn. Kết quả là, chất không tan xuất hiện, và sau đó phần không tan tạo ra được tập hợp và kết tụ. Sau khi phần nổi trên mặt được

loại bỏ, $i\text{-Pr}_2\text{O}$ được thêm vào khối phần không tan, sau đó rửa phần không tan, và sau đó phần nổi được thải bỏ. Quy trình này được lặp lại vài lần. Nước đá và MeCN được thêm vào phần không tan, sau đó hòa tan nó, và sau đó nhựa HP được thêm vào đó, sau đó làm bay hơi MeCN dưới áp suất giảm. Hỗn hợp dung dịch tạo ra được làm tinh khiết bằng sắc ký HP và ODS. Dung dịch tạo ra của hợp chất được cô đặc trong chân không, và sau đó được đông khô nhanh để tạo ra hợp chất (I-6) dưới dạng bột màu trắng (0,94 g, hiệu suất 41%).

Hợp chất (I-6):

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (delta): 1,43 (3H, s), 1,44 (3H, s), 2,06 (4H, m), 2,80 (3H, s), 3,43 (8H, br), 3,71-3,87 (2H, m), 3,99 (1H, d, $J = 13,5$ Hz), 5,03 (1H, d, $J = 13,5$ Hz), 5,15 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 5,72 (1H, dd, $J = 5,1, 8,4$ Hz), 6,56 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,71 (1H, s), 6,80 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,27 (2H, br), 9,43 (1H, d, $J = 8,1$ Hz).

Phân tích nguyên tố cho $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{ClN}_7\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 4,2\text{H}_2\text{O}$

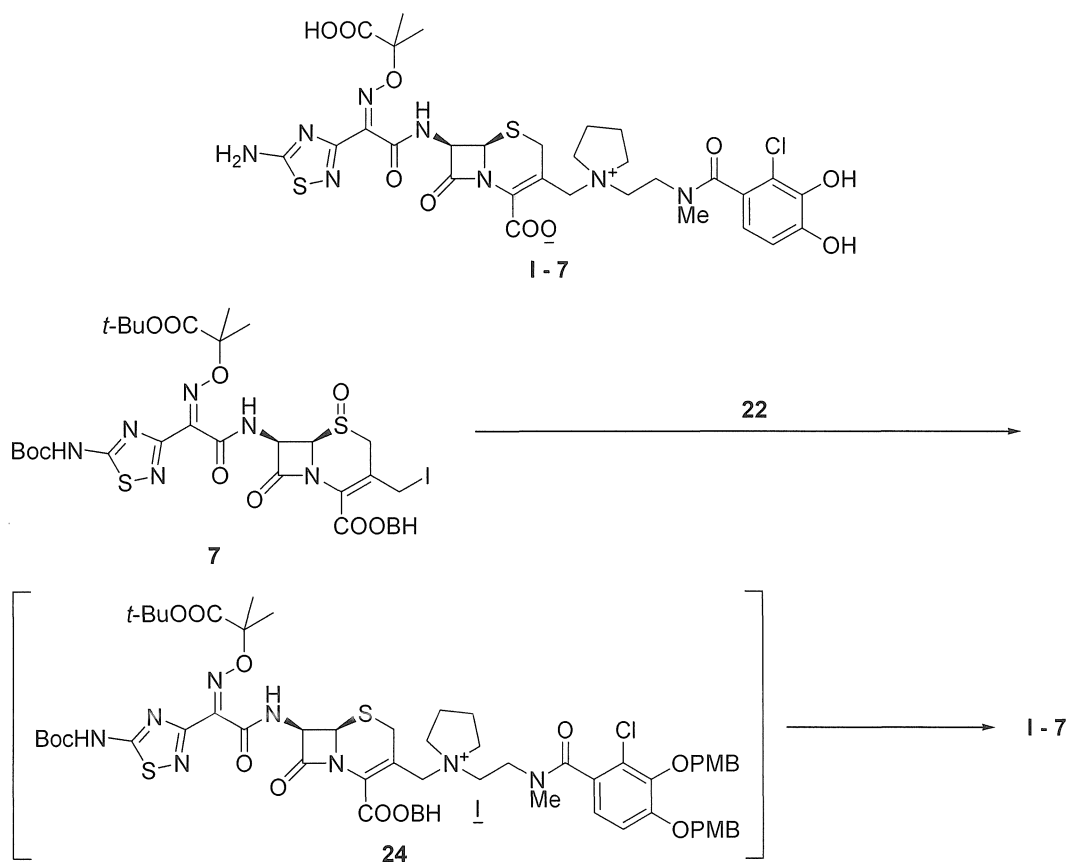
Theo lý thuyết: C, 44,22; H, 5,32; Cl, 4,21; N, 11,65; S, 7,62 (%)

Theo thực nghiệm: C, 44,20; H, 5,32; Cl, 4,25; N, 11,73; S, 7,84 (%)

Ví dụ 7

Tổng hợp hợp chất (I-7)

[Công thức 68]



Bước (1): Hợp chất 7 → Hợp chất (I-7)

Dung dịch của hợp chất 22 ($f = 0,95$) (1,70 g, 3 mmol) trong DMF (8 ml) được loại khí, và sau đó hợp chất 7 (2,80 g, 3 mmol) được thêm vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. DMF (16 ml) được thêm tiếp vào đó, được làm lạnh tới -40°C , và sau đó kali iodua (3,49 g, 21 mmol) và AcCl (0,856 ml, 12 mmol) được thêm vào, sau đó khuấy ở 0°C trong 1,5 giờ. Dung dịch phản ứng được đổ vào trong nước đá và AcOEt, và sau đó NaHSO_3 được thêm vào, sau đó tách dung dịch ra. Sau khi chiết 1 lần từ lớp chứa nước với AcOEt, lớp hữu cơ được rửa với nước, và sau đó rửa với nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 , sau đó MgSO_4 được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó cô đặc và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất 24 dưới dạng bột màu nâu. Chất này được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

Toàn bộ lượng hợp chất 24 thu được được hòa tan trong diclometan (40 ml), được làm lạnh tới -40°C , và sau đó anisol (3,28 ml, 30 mmol) và dung dịch 2M AlCl_3 -nitrometan (15 ml, 30 mmol) được thêm vào lần lượt, sau đó khuấy ở 0°C

trong 1 giờ. Trong khi duy trì nhiệt độ phản ứng ở 0°C, i-Pr₂O được thêm vào dung dịch phản ứng, và sau đó axit clohydric 2M được thêm vào dạng giọt nhỏ vào đó, sau đó khuấy trộn. Kết quả là, chất không tan xuất hiện, và sau đó phần không tan tạo ra được tập hợp và kết tụ. Sau khi phần nổi trên mặt được loại bỏ, i-Pr₂O được thêm vào khối phần không tan, sau đó rửa phần không tan, và sau đó phần nổi được thải bỏ. Quy trình này được lặp lại vài lần. Nước đá và MeCN được thêm vào phần không tan để hòa tan nó, và sau đó nhựa HP được thêm vào đó, sau đó làm bay hơi MeCN dưới áp suất giảm. Hỗn hợp dung dịch tạo ra được làm tinh khiết bằng sắc ký HP và ODS. Dung dịch tạo ra của hợp chất được cô đặc trong chân không, và sau đó được đông khô nhanh để tạo ra hợp chất (I-7) dưới dạng bột màu trắng (0,78 g, hiệu suất 34%).

Hợp chất (I-7):

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (delta): 1,47 (6H, s), 2,07 (4H, br), 2,82 (3H, s), 3,35-3,57 (8H, m), 3,76-3,88 (2H, m), 4,01 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,06 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,16 (1H, d, J = 5,1 Hz), 5,73 (1H, dd, J = 5,4, 8,4 Hz), 6,58 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,82 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,21 (2H, br), 9,49 (1H, d, J = 8,4).

Phân tích nguyên tố cho C₃₀H₃₅ClN₈O₁₀S₂ · 4,1H₂O

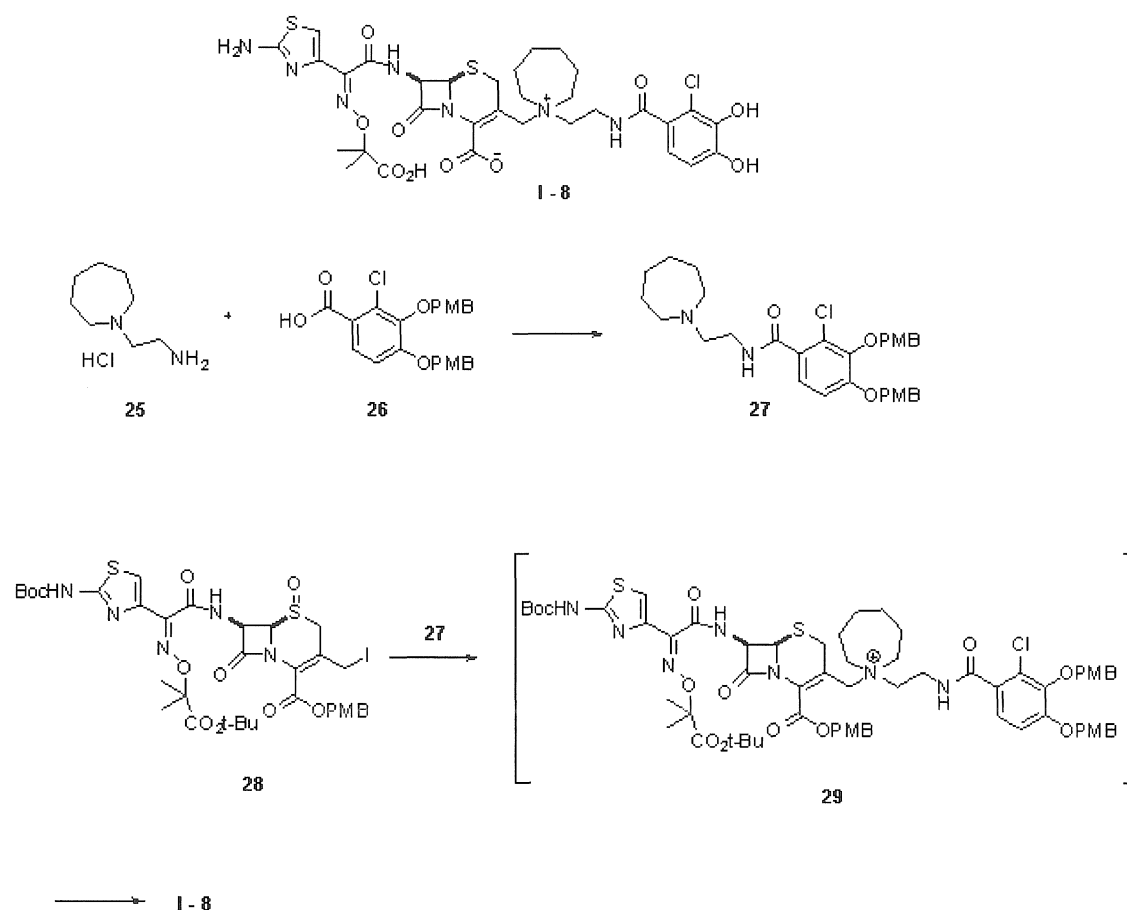
Theo lý thuyết: C, 42,84; H, 5,18; Cl, 4,22; N, 13,32; S, 7,62 (%)

Theo thực nghiệm: C, 42,81; H, 5,10; Cl, 4,30; N, 13,36; S, 7,77 (%)

Ví dụ 8

Tổng hợp hợp chất (I-8)

[Công thức 69]



Bước (1): Hợp chất 25 $\rightarrow$ Hợp chất 27

Dung dịch của hợp chất 26 (1,25 g, 7,0 mmol) trong dimethylacetamid (12 ml) được thêm vào triethylamin (2,43 ml, 17,5 mmol), được làm lạnh tới -15°C , và sau đó metansulfonyl clorua (0,35 ml, 4,55 mmol) được thêm vào, sau đó khuấy trong 1 giờ ở -15°C . Sau đó dung dịch của hợp chất 25 trong dimethylacetamid (5 ml) được thêm vào đó, tiếp đó khuấy trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được thêm vào etyl axetat (50 ml) và dung dịch natri hydro cacbonat 5%. Lớp hữu cơ được rửa với nước, rửa với nước muối bão hòa, được làm khô trên magiê sulfat, được lọc, và sau đó bay hơi trong áp suất giảm. Isopropyl ete được thêm vào căn để kết tủa chất rắn, và sau đó thu thập để tạo ra hợp chất 27 (1,90g, hiệu suất 98%).

Hợp chất 27:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 1,48-1,85 (8H, m), 2,63-2,75 (6H, m), 3,40-3,50 (2H, m), 3,80 (3H, s), 3,83 (3H, s), 6,80-6,84 (2H, m), 6,85-7,00 (3H, m), 7,15-7,20 (1H, m), 7,32-7,37 (m, 3H), 7,48-7,52 (1H, m).

Bước (2): Hợp chất 28 $\rightarrow$ Hợp chất 29 $\rightarrow$ Hợp chất (I-8)

Hợp chất 28 (888 mg, 1 mmol) và hợp chất 27 (553 mg, 1 mmol) được hòa tan trong dimethylformamit (2 ml), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dimethylformamit (2 ml) và kali iodua (1,16 g, 7 mmol) được thêm vào đó, được làm lạnh tới -40°C , và sau đó axetyl clorua (0,285 ml, 4 mmol) được thêm vào đó, sau đó khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được thêm vào nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước, rửa với nước muối bão hòa, được làm khô trên magiê sulfat, được lọc, và sau đó bay hơi trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất 29 dưới dạng bột.

Hợp chất 29 được hòa tan trong metylen clorua (10 ml) và anisol (1 ml), được làm lạnh tới -40°C . Dung dịch 2M AlCl_3 -nitrometan (5 ml) được thêm vào, sau đó khuấy ở 0°C trong 50 phút. Dung dịch phản ứng được thêm vào dung dịch nước HCl 2M (60 ml), axetonitril (50 ml), và ete (100 ml). Lớp chứa nước được rửa với ete, được cô đặc trong chân không, và sau đó đem đi sắc ký cột HP-20SS rửa giải hợp chất mong muốn với axetonitril-nước. Các phân đoạn rửa giải thu hồi được cô đặc trong chân không. Dung dịch đã cô đặc được đông khô nhanh để tạo ra hợp chất (I-8) dưới dạng bột màu trắng (252 mg, hiệu suất 32%).

Hợp chất (I-8):

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ (delta): 1,49 (3H, s), 1,50 (3H, s), 1,60-1,80 (4H, m), 1,82-2,10 (4H, m), 3,39-3,70 (6H, m), 3,72-3,85 (4H, m), 3,93 (1H, d, $J = 13,8$ Hz), 4,14 (1H, d, $J = 13,8$ Hz), 5,36 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 5,87 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 6,70-6,72 (2H, m), 6,98 (1H, s).

Phân tích nguyên tố cho $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{ClN}_7\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 4,8\text{H}_2\text{O}$

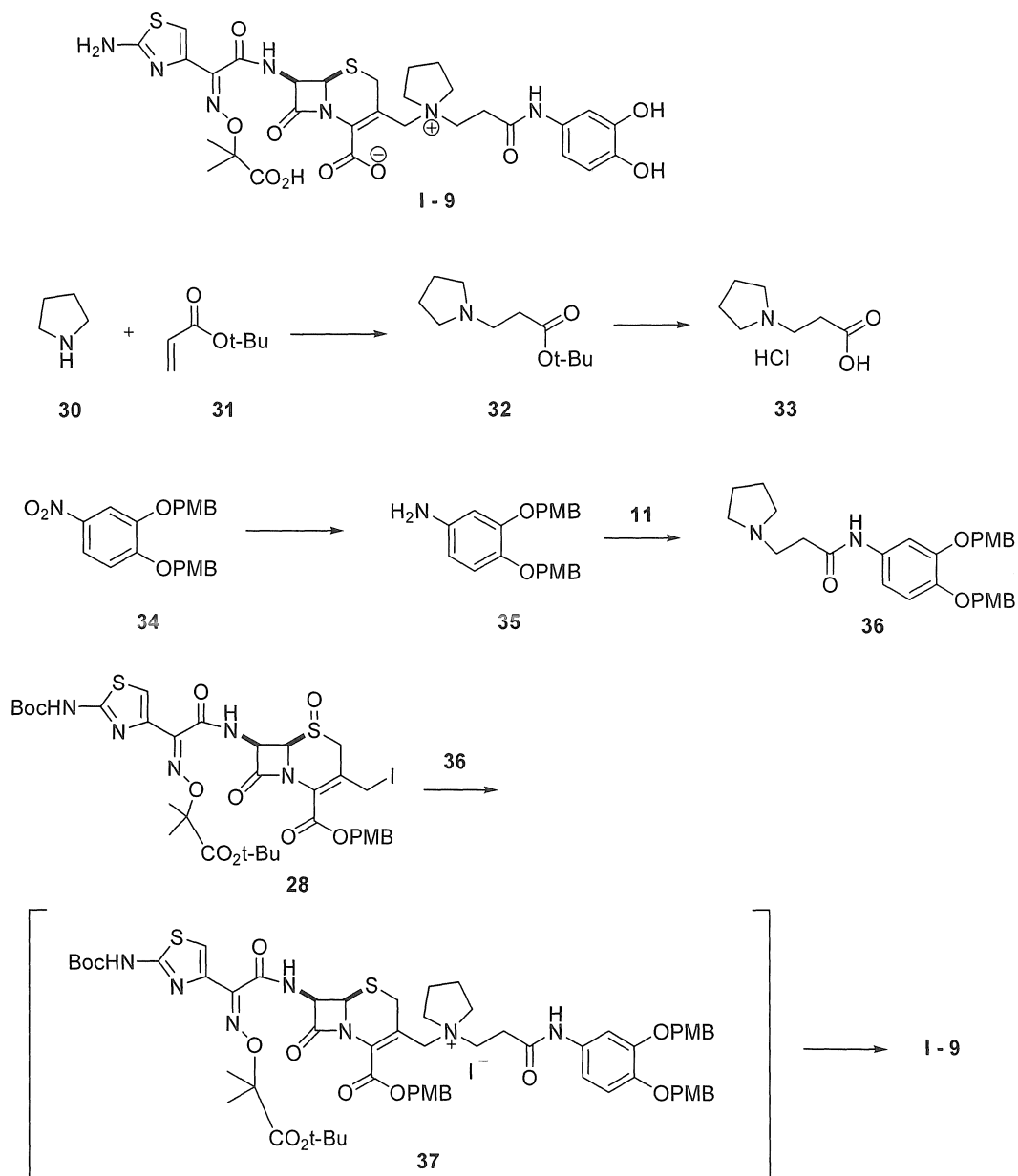
Theo lý thuyết: C, 44,34; H, 5,54; Cl, 4,09; N, 11,31; O, 27,32; S, 7,40 (%)

Theo thực nghiệm: C, 44,51; H, 5,39; Cl, 3,79; N, 11,30; S, 7,44 (%)

Ví dụ 9

Tổng hợp hợp chất (I-9)

[Công thức 70]



Bước (1): Hợp chất 30 $\rightarrow$ Hợp chất 32

Dung dịch của hợp chất 31 (2 g, 28,1 mmol) trong THF (10 ml) được thêm vào hợp chất 30 (5,41 g, 42,2 mmol), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Ethyl axetat và nước được thêm vào đó, sau đó chiết từ lớp nước bằng ethyl axetat, và sau đó lớp hữu cơ được rửa với nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được

làm khô trên magiê sulfat, được lọc, và sau đó được cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất 32 (4,98 g, hiệu suất 89%).

Hợp chất 32:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 1,46 (9H, s), 1,74-1,80 (4H, m), 2,40-2,60 (m, 6H), 2,70-2,75 (m, 2H).

Bước (2): Hợp chất 32 $\rightarrow$ Hợp chất 33

Dung dịch của hợp chất 32 (4,98 g, 25 mmol) trong metylen clorua (20 ml) được thêm vào axit trifloaxetic (20 ml), tiếp đó khuấy qua đêm. Sau khi cô đặc trong chân không, HCl 4M trong dung dịch etyl axetat (9,37 ml, 37,5 mmol) được thêm vào đó. Chất rắn được kết tủa của hợp chất 33 được rửa với etyl axetat (3,74 g, hiệu suất 83%).

Hợp chất 33:

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ (delta): 1,95-2,20 (4H, m), 2,84-2,89 (2H, m), 3,10-3,20 (2H, m), 3,44-3,52 (2H, m), 3,62-3,80 (2H, m).

Bước (3): Hợp chất 34 $\rightarrow$ Hợp chất 35

Dung dịch của hợp chất 34 (7,08 g, 17,9 mmol) trong etyl axetat (350 ml) và metylen clorua (100 ml) được loại khí dưới áp suất giảm, và sau đó thay thế với nitơ. Paladi đioxit (350 mg, 1,54 mmol) được thêm vào đó, sau đó hydro hóa. Sau 2 giờ, dung dịch phản ứng được lọc, và sau đó phần lọc được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Isopropyl ete được thêm vào cặn để kết tủa chất rắn, và sau đó thu thập chất rắn kết tủa để tạo ra hợp chất 35 (5,64 g, hiệu suất 86%).

Hợp chất 35:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 3,80 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,94 (2H, s), 5,01 (2H, s), 6,18-6,23 (1H, m), 6,30-6,32 (1H, m), 6,72-6,78 (1H, m), 6,80-6,90 (4H, m), 7,26-7,42 (4H, m).

Bước (4): Hợp chất 33 + Hợp chất 35 $\rightarrow$ Hợp chất 36

Dung dịch của hợp chất 33 (359 mg, 2 mmol) trong dimethylaxetamit (6 ml) được thêm vào triethylamin (1,38 ml, 10 mmol), được làm lạnh tới -15°C , và sau đó metansulfonyl clorua (0,21 ml, 2,80 mmol) được thêm vào, sau đó khuấy

trong 1 giờ ở -15°C . Dung dịch của hợp chất 35 trong dimethylacetamid (5 ml) được thêm vào, và sau đó dung dịch được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng. Ethyl acetat (50 ml) được thêm vào trong dung dịch phản ứng và dung dịch natri hydro cacbonat 5% được thêm vào. Lớp hữu cơ được rửa với nước, rửa với nước muối bão hòa, được làm khô trên magiê sulfat, được lọc, và sau đó bay hơi trong áp suất giảm. Cặn được làm tinh khiết bằng sắc ký cột gel silica để tạo ra hợp chất 36 (266 mg, hiệu suất 27%).

Hợp chất 36:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 1,82-1,87 (4H, m), 2,50-2,60 (2H, m), 2,62-2,66 (4H, m), 2,80-2,86 (m, 2H), 3,79(3H, s), 3,80(3H, s), 5,02 (2H, s), 5,07 (2H, s), 6,70-6,90 (m, 6H), 7,29-7,50 (5H, m).

Bước (5): Hợp chất 28 + Hợp chất 36 $\rightarrow$ Hợp chất (I-9)

Hợp chất 28 (517 mg, 0,54 mmol) và hợp chất 36 (266 mg, 0,54 mmol) được hòa tan trong dimethylformamid (4 ml), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dimethylformamid (3 ml) và kali iodua (630 mg, 3,79 mmol) được thêm vào đó, được làm lạnh tới -40°C , và sau đó axetyl clorua (0,155 ml, 2,17 mmol) được thêm vào đó, sau đó khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Sau đó phospho tribromua 1M trong dung dịch metylen clorua (1,08 ml) được thêm tiếp vào đó ở 0°C , sau đó khuấy trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được thêm vào nước và ethyl acetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước, rửa với nước muối bão hòa, được làm khô trên magiê sulfat, được lọc, và sau đó bay hơi trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất 37 dưới dạng bột.

Hợp chất 37 được hòa tan trong metylen clorua (10 ml) và anisol (0,6 ml), được làm lạnh tới -40°C . Dung dịch 2M AlCl_3 -nitrometan (2,7 ml) được thêm vào đó, sau đó khuấy ở 0°C trong 50 phút. Dung dịch phản ứng được thêm vào dung dịch nước HCl 2M (60 ml), axetonitril (50 ml), và ete (100 ml). Lớp chứa nước được rửa với ete, sau đó cô đặc trong chân không, và sau đó đem đi sắc ký cột HP-20SS, sau đó rửa giải hợp chất mong muốn với axetonitril-nước. Các phân đoạn rửa giải thu hồi được cô đặc trong chân không. Dung dịch đã cô đặc được đông khô nhanh để tạo ra hợp chất (I-9) dưới dạng bột màu trắng (129 mg, hiệu suất 33%).

Hợp chất (I-9):

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ (delta): 1,49 (3H, s), 1,50 (3H, s), 2,10-2,30 (4H, m), 2,80-3,12 (2H, m), 3,41-3,80 (8H, m), 4,02 và 3,92 (2H, ABq, $J = 15,5$ Hz), 5,34 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,84 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 6,77-6,80 (1H, m), 6,83-6,96 (1H, m), 6,90-6,98 (2H, m).

Phân tích nguyên tố cho $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 4,6\text{H}_2\text{O}$

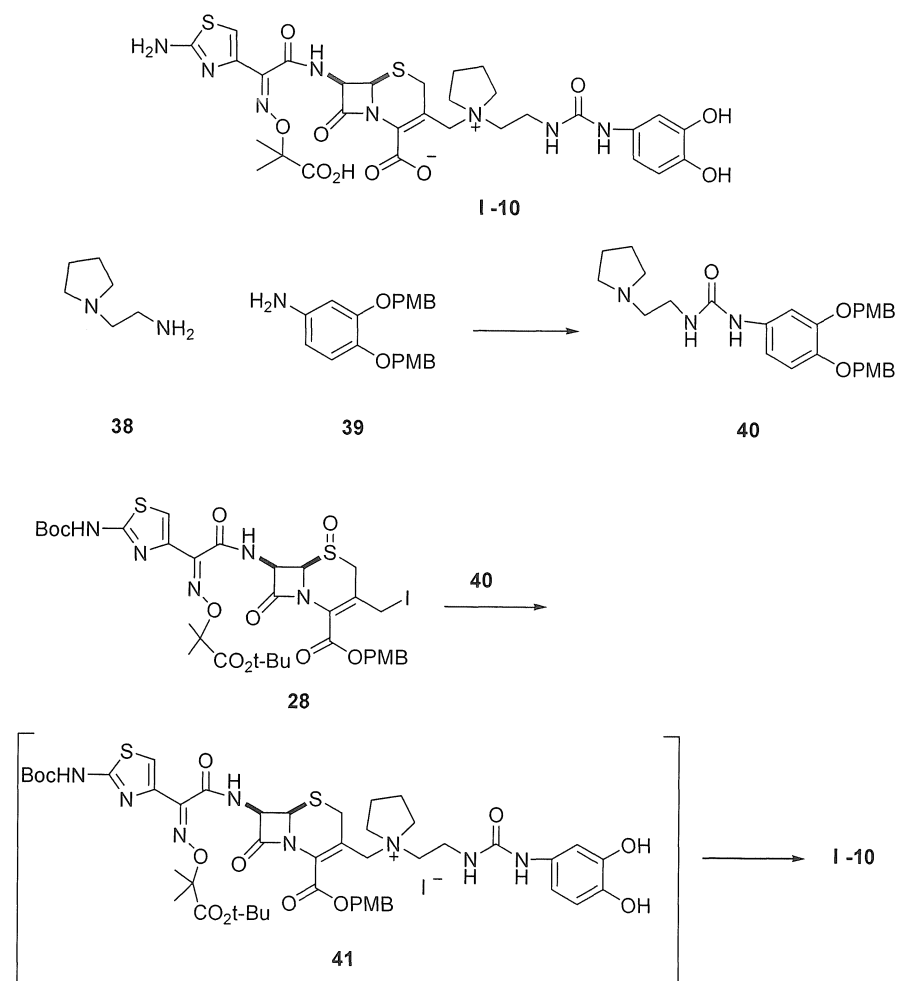
Theo lý thuyết: C, 45,00; H, 5,56; N, 12,25; O, 29,18; S, 8,01 (%)

Theo thực nghiệm: C, 45,02; H, 5,39; N, 12,35; S, 7,92 (%)

Ví dụ 10

Tổng hợp hợp chất (I-10)

[Công thức 71]



Bước (1): Hợp chất 39 + Hợp chất 38 → Hợp chất 40

Hợp chất 39 (914 mg, 2,5 mmol) được thêm vào tetrahydrofuran (100 ml), được làm lạnh tới 0°C. Triphosgen (297 mg, 1 mmol) và triethylamin (0,52 ml, 3,75 mmol) được thêm vào, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau khi làm lạnh tới 0°C một lần nữa, triethylamin (0,52 ml, 3,75 mmol) và hợp chất 38 (314mg, 2,75mmol) được thêm vào, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Etyl axetat(50 ml) và dung dịch natri hydro cacbonat 5% được thêm vào dung dịch phản ứng. Sau khi chiết từ lớp chứa nước với etyl axetat, lớp hữu cơ được rửa với nước muối bão hòa, được làm khô trên magiê sulfat, được lọc, và sau đó bay hơi trong áp suất giảm. Isopropyl ete sau đó được thêm vào cần để kết tủa chất rắn. Thu thập chất rắn kết tủa để tạo ra hợp chất 40 (1,06 g, hiệu suất 84%).

Hợp chất 40:

¹H-NMR (CDCl₃) δ (delta): 1,62-1,68 (4H, m), 2,43-2,55 (4H, m), 2,62 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,31 (2H, dd, J = 5,1, 11,1 Hz), 3,79 (3H, s), 3,80 (3H, s), 5,00 (2H, s), 5,03 (2H, s), 6,60-6,69 (1H, m), 6,82-6,88 (5H, m), 7,11-7,13 (1H, m), 7,27-7,37 (4H, m).

Bước (2): Hợp chất 28 → Hợp chất 41 → Hợp chất (I-10)

Hợp chất 28 (955 mg, 1 mmol) và hợp chất 40 (506 mg, 1 mmol) được hòa tan trong dimetylformamit (4 ml), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dimetylformamit (3 ml) và kali iodua (630 mg, 3,79 mmol) được thêm vào đó, được làm lạnh tới -40°C, và sau đó axetyl clorua (0,155 ml, 2,17 mmol) được thêm vào đó, sau đó khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Nước và etyl axetat được thêm vào dung dịch phản ứng. Lớp hữu cơ được rửa với nước, rửa với nước muối bão hòa, được làm khô trên magiê sulfat, được lọc, và sau đó bay hơi trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất 41 (738 mg) dưới dạng bột.

Hợp chất 41 (1,38 g) được hòa tan trong metylen clorua (10 ml) và anisol (1 ml), được làm lạnh tới -40°C. Dung dịch 2M AlCl₃-nitrometan (5 ml) sau đó được thêm vào, sau đó khuấy ở 0°C trong 50 phút. Dung dịch nước HCl 2M (60 ml), axetonitril (50 ml), và ete (100 ml) sau đó được thêm vào dung dịch phản ứng. Lớp chứa nước được rửa với ete, sau đó cô đặc trong chân không, và sau đó đem đi sắc ký cột HP-20SS, sau đó rửa giải hợp chất mong muốn với

axetonitril-nước. Các phân đoạn rửa giải thu hồi được được cô đặc trong chân không. Dung dịch đã cô đặc được đông khô nhanh để tạo ra hợp chất (I-10) dưới dạng bột màu trắng (98,3 mg, hiệu suất 13%).

Hợp chất (I-10):

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ (delta): 1,48 (3H, s), 1,49 (3H, s), 2,12-2,20 (4H, m), 3,20-3,80 (10H, m), 3,90 (1H, d, $J = 16,8$ Hz), 4,04 (1H, d, $J = 16,8$ Hz), 5,32 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,84 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 6,60-6,70 (1H, m), 6,80-6,85 (2H, m), 6,96 (1H, s).

Phân tích nguyên tố cho $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 4,6\text{H}_2\text{O}$

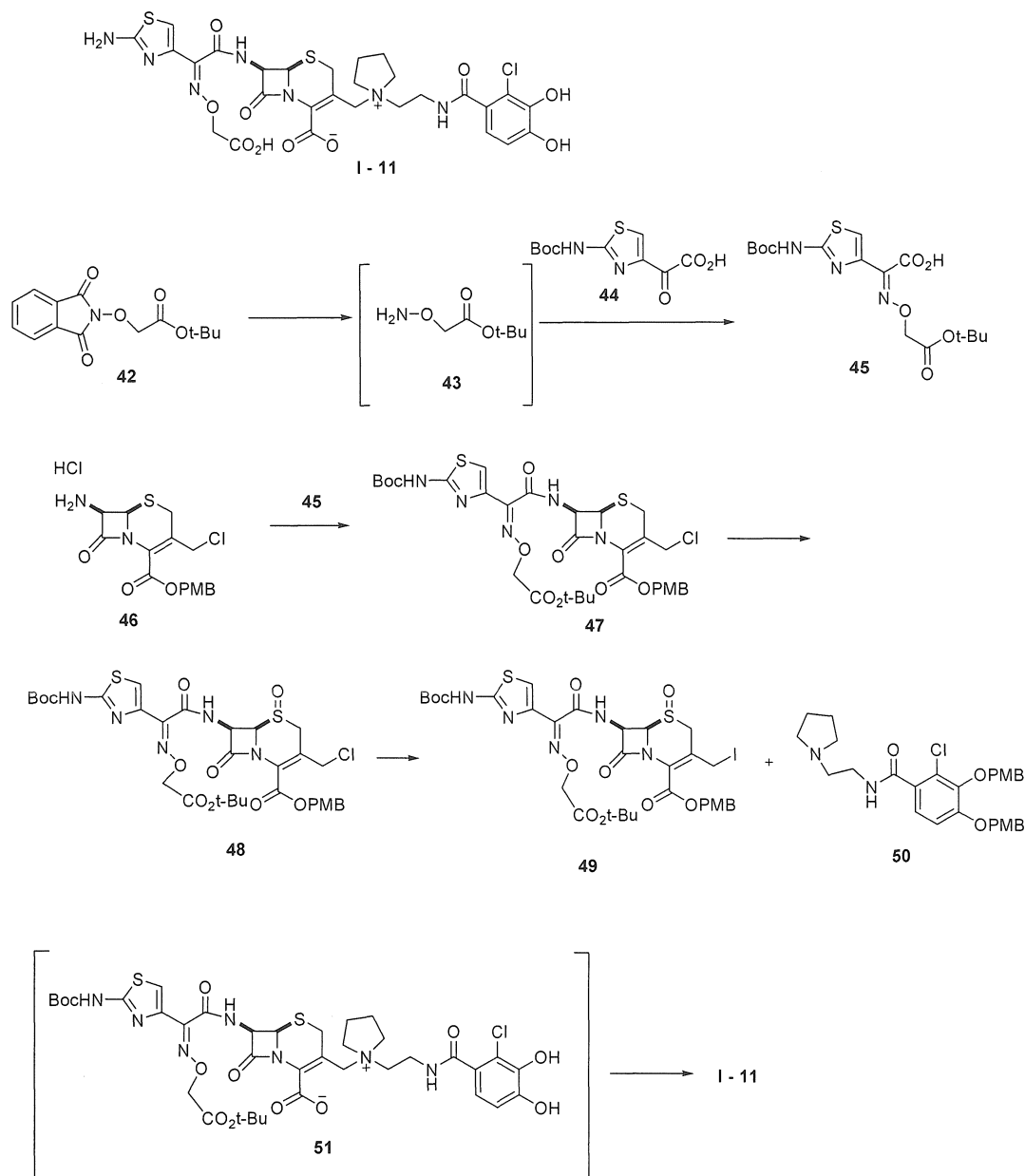
Theo lý thuyết: C, 44,18; H, 5,59; N, 13,74; O, 28,64; S, 7,86 (%)

Theo thực nghiệm: C, 44,26; H, 5,38; N, 13,74; S, 7,56 (%)

Ví dụ 11

Tổng hợp hợp chất (I-11)

[Công thức 72]



Bước (1): Hợp chất 42 → Hợp chất 43 → Hợp chất 45

Dung dịch của hợp chất 42 (2,77 g, 10 mmol) trong metylen clorua (12 ml) được làm lạnh tới 0°C, và sau đó metylhydrazin (0,53 ml, 10 mmol) được thêm vào đó, tiếp đó khuấy trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được lọc, và sau đó được cô đặc cho tới khi phần lọc còn khoảng 1 nửa thể tích. Sau khi metanol (25 ml) được thêm vào đó được làm lạnh tới 0°C, hợp chất 44 (2,72 g, 10 mmol) được thêm vào đó, sau đó khuấy trong 30 phút và sau đó khuấy ở nhiệt

độ trong phòng trong 90 phút. Sau đó etyl axetat (200 ml) và dung dịch 0,2M HCl được thêm vào đó. Lớp hữu cơ được rửa với nước, rửa với nước muối bão hòa, được làm khô trên magiê sulfat, được lọc, và sau đó bay hơi trong áp suất giảm. Cặn được thêm vào ete, và sau đó thu thập chất rắn kết tủa để tạo ra hợp chất 45 (3,22 g, hiệu suất 80%).

Hợp chất 45:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (delta): 1,42 (9H, s), 1,47 (9H, s), 4,62 (2H, s), 7,41 (1H, s).

Bước (2): Hợp chất 45 $\rightarrow$ Hợp chất 47

Dung dịch của hợp chất 45 (3,22 g, 8,02 mmol) trong dimetylxetamit (30 ml) được thêm vào trietylamin (1,45 ml, 10,4 mmol), được làm lạnh tới -15°C . Metansulfonyl clorua (0,75 ml, 9,63 mmol) được thêm vào, tiếp đó khuấy trong 15 phút, và sau đó N-metylmorpholin (1,76 ml, 16,0 mmol) và hợp chất 46 (3,09 g, 7,62 mmol) được thêm vào đó, sau đó khuấy trong 1 giờ. Sau đó etyl axetat (200 ml) và axit clohydric loãng được thêm vào đó. Lớp hữu cơ được tách ra, rửa với dung dịch nước natri hydro cacbonat 5%, rửa với nước, rửa với nước muối bão hòa, được làm khô trên magiê sulfat, được lọc, và sau đó bay hơi trong áp suất giảm. Cặn được làm tinh khiết bằng sắc ký cột gel silica để tạo ra hợp chất mong muốn (5,28 g, hiệu suất 88%).

Hợp chất 47:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 1,42 (9H, s), 1,49 (9H, s), 3,61 và 3,48 (2H, ABq, $J = 18,0$ Hz), 3,81 (3H, s), 4,47 (2H, s), 4,77 và 4,72 (2H, ABq, $J = 17,1$ Hz), 5,05 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,20 (1H, d, $J = 12,0$ Hz), 5,25 (1H, d, $J = 12,0$ Hz), 5,93 (1H, dd, $J = 4,8, 8,7$ Hz), 6,87-6,91 (2H, m), 7,33-7,37 (m, 3H), 8,10-8,15 (1H, br), 8,74 (1H, d, $J = 8,7$ Hz).

Bước (3): Hợp chất 47 $\rightarrow$ Hợp chất 48

Dung dịch của hợp chất 47 (5,28 g, 7,02 mmol) trong metylen clorua (50 ml) được làm lạnh tới -40°C , và sau đó axit m-cloperbenzoic (1,62 g, 7,02 mmol) được thêm vào, sau đó được làm ấm từ -40°C đến -10°C một cách từ từ. Dung dịch nước natri thiosulfat 5% được thêm vào để dừng phản ứng. Metylen clorua được làm bay hơi trong áp suất giảm, và sau đó etyl axetat và nước được

thêm vào đó. Lớp hữu cơ được rửa với dung dịch nước natri hydro cacbonat 5%, rửa với nước muối bão hòa, được làm khô trên magiê sulfat, được lọc, và sau đó bay hơi trong áp suất giảm. Chất này được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế. Lượng thu được là 5,39 g (hiệu suất 100%).

Hợp chất 48:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 1,42 (9H, s), 1,54 (9H, s), 3,40 (1H, dd, $J = 1,5, 18,3$ Hz), 3,80 (1H, d, $J = 18,3$ Hz), 4,22 (1H, d, $J = 12,6$ Hz), 4,57 (1H, dd, $J = 1,5, 4,8$ Hz), 4,74 (2H, s), 5,10 (1H, d, $J = 12,6$ Hz), 5,24 (1H, d, $J = 12,0$ Hz), 5,29 (1H, d, $J = 12,0$ Hz), 6,07 (1H, dd, $J = 4,5, 9,2$ Hz), 6,88-6,92 (2H, m), 7,34-7,37 (2H, m), 8,38 (1H, d, $J = 9,2$ Hz).

Bước (4): Hợp chất 48 $\rightarrow$ Hợp chất 49

Hợp chất 48 (5,39 g, 3,15 mmol) trong THF (60 ml) được làm lạnh tới 15°C , và sau đó kali iodua (3,15 g, 21,05 mmol) được thêm vào, tiếp đó khuấy trong 1 giờ. Sau đó etyl axetat và dung dịch nước natri thiosulfat 5% được thêm vào đó. Lớp hữu cơ được rửa với nước, rửa với nước muối bão hòa, được làm khô trên magiê sulfat, được lọc, và sau đó bay hơi trong áp suất giảm. Chất này được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế. Lượng thu được là 5,42 g (hiệu suất 90%).

Hợp chất 49:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 1,41 (9H, s), 1,50 (9H, s), 3,55 (1H, d, $J = 18,0$ Hz), 3,72 (1H, d, $J = 18,0$ Hz), 3,80 (3H, s), 4,17 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz), 4,57 (1H, d, $J = 4,5$ Hz), 4,71 (2H, s), 4,79 (1H, d, $J = 9,6$ Hz), 5,24 (1H, d, $J = 11,7$ Hz), 5,30 (1H, d, $J = 11,7$ Hz), 6,02 (1H, dd, $J = 4,5, 9,6$ Hz), 6,80-6,92 (2H, m), 7,24-7,39 (3H, m), 8,36 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz).

Bước (5): Hợp chất 49 + Hợp chất 50 $\rightarrow$ Hợp chất 51

Hợp chất 49 (1,85 g, 2 mmol) và hợp chất 50 (1,05 g, 2 mmol) được hòa tan trong dimethylformamit (2 ml), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dimethylformamit (4 ml) và kali iodua (2,32 g, 14mmol) được thêm vào đó, được làm lạnh tới -40°C , và sau đó axetyl clorua (0,571, 8,00 mmol) được thêm vào, sau đó khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được thêm vào nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước, rửa với nước muối bão hòa, được

làm khô trên magiê sulfat, được lọc, và sau đó bay hơi trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất 51 dưới dạng bột.

Hợp chất 51 được hòa tan trong metylen clorua (20 ml) và anisol (2 ml), được làm lạnh tới -40°C . Dung dịch 2M AlCl_3 -nitrometan (10 ml) sau đó được thêm vào đó, sau đó khuấy ở 0°C trong 50 phút. Dung dịch phản ứng được thêm vào sau đó dung dịch nước HCl 2M (50 ml), axetonitril (50 ml), và ete (100 ml). Lớp chứa nước được rửa với ete, sau đó cô đặc trong chân không, và sau đó đem đi sắc ký cột HP-20SS, sau đó rửa giải hợp chất mong muốn với axetonitril-nước. Các phân đoạn rửa giải thu hồi được cô đặc trong chân không. Dung dịch đã cô đặc được đông khô nhanh để tạo ra hợp chất (I-11) dưới dạng bột màu trắng (430 mg, hiệu suất 30%).

Hợp chất (I-11):

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ (delta): 2,10-2,35 (4H, m), 3,40-3,80 (10H, m), 3,94 (1H, d, $J = 14,1$ Hz), 4,12 (1H, d, $J = 14,1$ Hz), 4,57 (2H, s), 5,34 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,87 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 6,67 (2H, s), 7,02 (1H, s).

Phân tích nguyên tố cho $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{ClN}_7\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 4,0\text{H}_2\text{O}$

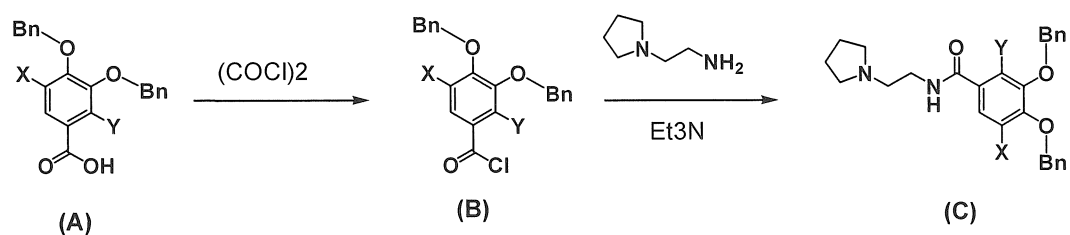
Theo lý thuyết: C, 42,24; H, 4,81; Cl, 4,45; N, 12,31; O, 28,13; S, 8,05 (%)

Theo thực nghiệm: C, 42,52; H, 4,73; Cl, 4,21; N, 12,46; S, 7,70 (%)

Ví dụ tham khảo 1

Các phương pháp tổng hợp thông thường của các amin mạch bên (a)-(n)

[Công thức 73]

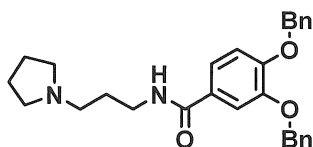


Như được minh họa trong con đường tổng hợp trên, đương lượng mol của oxalyl clorua được thêm vào dung dịch (huyền phù) metylen clorua (10 V) của

dẫn xuất axit benzoic (A), mà tương đương với các mạch bên (a)-(n), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi cô đặc trong chân không cho tới khi đạt tới nửa thể tích, chất tạo ra được thêm vào amin (1,0 đương lượng/ Et_3N (1,2 đương lượng)/dung dịch THF), mà tương đương với các mạch bên (a)-(n), mà đã được làm lạnh tới -20°C , sau đó khuấy trong 30 phút. Pha loãng với metylen clorua, rửa với nước, làm khô, và sau đó cô đặc phân lọc để tạo ra amin mong muốn (C) (các mạch bên (a)-(n)) (hiệu suất 90% hoặc lớn hơn). Các thông số vật lý học của các mạch bên (a)-(n) được thể hiện dưới đây.

Mạch bên (a)

[Công thức 74]

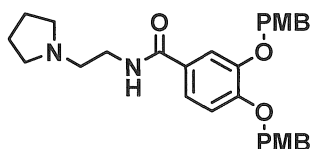


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 1,72-1,88 (6H, m), 2,50-2,62 (4H, m), 2,68 (2H, t, $J = 5,7$ Hz), 3,52-3,57 (2H, m), 5,19 (4H, s), 6,90 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,21-7,60 (11H, m), 7,56 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 8,49 (1H, bs).

LC/MS (ES +): 445 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Mạch bên (b)

[Công thức 75]

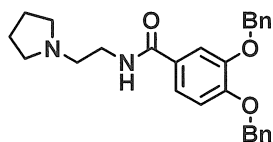


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 1,72 (4H, bs), 2,59 (4H, bs), 2,70 (2H, t, $J = 4,5$ Hz), 3,51-3,55 (2H, m), 3,79 (6H, s), 5,10 (4H, s), 6,81-6,95 (6H, m), 7,26-7,37 (5H, m), 7,53 (1H, bs).

LC/MS (ES +): 491 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Mạch bên (c)

[Công thức 76]

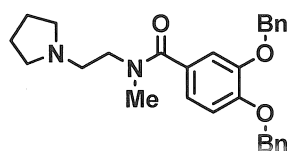


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 1,75-3,05 (12H, m), 5,17 (2H, s), 5,18 (2H, s), 6,85-6,97 (3H, m), 6,25-6,45 (11H, m).

LC/MS (ES +): 431 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Mạch bên (d)

[Công thức 77]

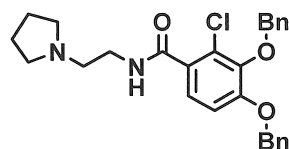


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (delta): 1,45-3,60 (12H, m), 2,89 (3H, s), 5,15 (2H, s), 5,17 (2H, s), 6,90-7,16 (3H, m), 7,22-7,48 (10H, m).

LC/MS (ES +): 445 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Mạch bên (e)

[Công thức 78]

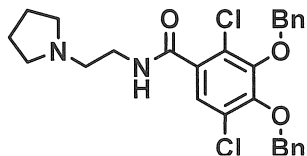


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 1,70-1,83 (4H, m), 2,50-2,59 (4H, m), 2,70 (2H, t, $J = 6,3$ Hz), 3,52-3,60 (2H, m), 5,04 (2H, s), 5,16 (2H, s), 6,89-6,96 (2H, m), 7,26-7,51 (11H, m).

LC/MS (ES +): 465 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Mạch bên (f)

[Công thức 79]

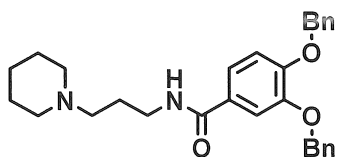


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 1,63-1,86 (4H, m), 2,57 (4H, bs), 2,72 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 3,52-3,59 (2H, m), 5,07 (2H, s), 5,13 (2H, s), 6,96 (1H, bs), 7,23-7,50 (12H, m).

LC/MS (ES +): 499 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Mạch bên (g)

[Công thức 80]

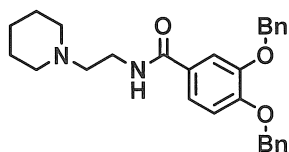


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 1,38-1,80 (8H, m), 3,35-3,56 (6H, m), 5,18 (2H, s), 5,19 (2H, s), 6,91 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,24-7,52 (11H, m), 7,57 (1H, d, $J = 2$ Hz), 8,32 (1H, b.s).

LC/MS (ES +): 459 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Mạch bên (h)

[Công thức 81]

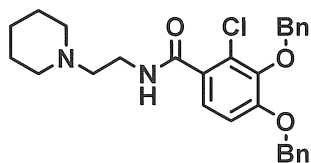


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 1,47-1,48 (2H, m), 1,52-1,63 (4H, bs), 2,35-2,50 (4H, m), 2,57 (2H, t, $J = 4,5$ Hz), 3,49-3,53 (2H, m), 5,20 (2H, s), 5,21 (2H, s), 6,93 (1H, d, $J = 6,3$ Hz), 7,03 (1H, bs), 7,25-7,55 (12H, m).

LC/MS (ESI dương): 445 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Mạch bên (i)

[Công thức 82]

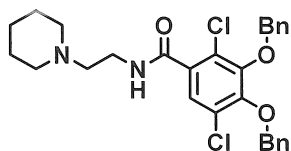


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 1,40-1,63 (8H, m), 2,42 (2H, bs), 2,54 (2H, t, $J = 6$ Hz), 3,50-3,58 (2H, m), 5,05 (2H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,17 (2H, d, $J = 4,8$ Hz), 6,96 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,10 (1H, bs), 7,22-7,58 (11H, m).

LC/MS (ES +): 479 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Mạch bên (j)

[Công thức 83]

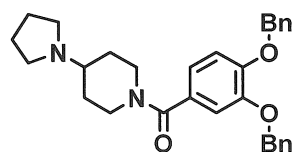


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 1,40-1,75 (6H, m), 2,42 (4H, bs), 2,53 (2H, t, $J = 6$ Hz), 3,48-3,56 (2H, m), 7,01 (1H, bs), 7,25-7,62 (10H, m), 7,56 (1H, s).

LC/MS (ES +): 513 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Mạch bên (k)

[Công thức 84]

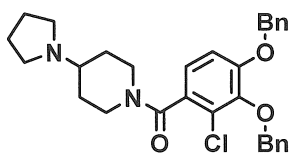


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 1,30-1,95 (14H, m), 2,45-2,58 (4H, m), 2,45-2,90 (1H, m), 5,18 (2H, s), 5,19 (2H, s), 6,89-6,96, 3H, m), 7,23-7,45 (12H, m).

LC/MS (ES +): 471 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Mạch bên (l)

[Công thức 85]

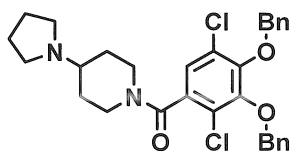


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 1,45-1,70 (4H, m), 1,80 (4H, bs), 2,12-2,30 (1H, m), 2,83-3,10 (1H, m), 2,57 (4H, bs), 2,83-3,10 (2H, m), 4,55-4,72 (1H, m), 6,85-6,92 (2H, m), 7,23-7,70 (10H, m).

LC/MS (ES +): 505 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Mạch bên (m)

[Công thức 86]

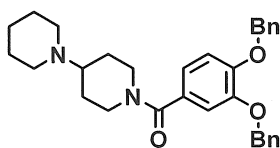


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 1,30-1,70 (4H, m), 1,81 (5H, bs), 1,93-2,12 (1H, m), 2,25-2,34 (1H, m), 2,57 (4H, bs), 4,50-4,61 (1H, m), 5,02-5,09 (4H, m), 7,24-7,50 (11H, m).

LC/MS (ES +): 539 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Mạch bên (n)

[Công thức 87]



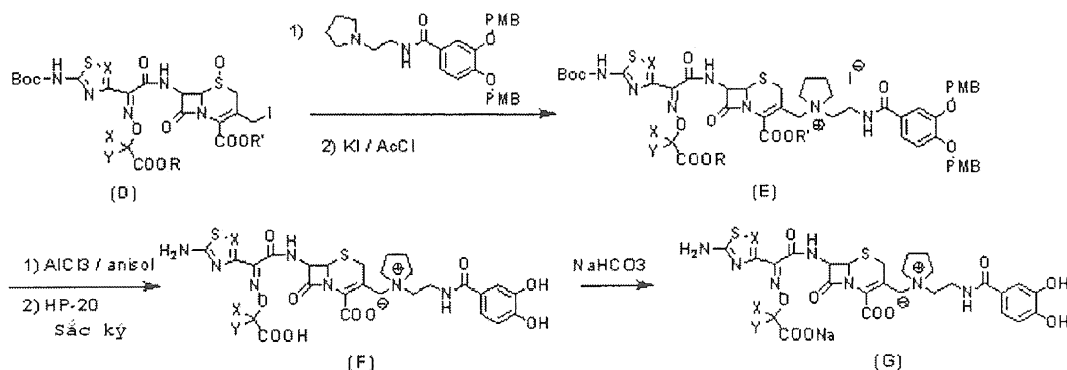
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 1,38-1,80 (8H, m), 3,35-3,56 (6H, m), 5,18 (2H, s), 5,19 (2H, s), 6,91 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,24-7,52 (11H, m), 7,57 (1H, d, $J = 2$ Hz), 8,32 (1H, b.s).

LC/MS (ES +): 485 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Ví dụ tham khảo 2

Bằng phương pháp dưới đây, hợp chất (F) hoặc (G) được tổng hợp.

[Công thức 88]



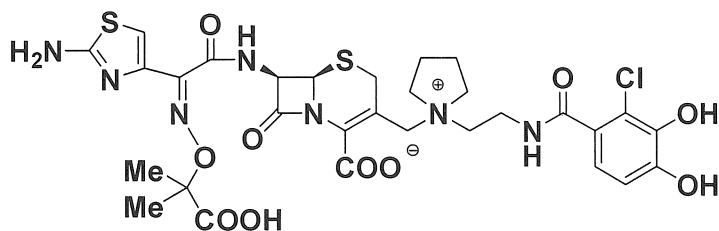
Xephem (D), là nguyên liệu thô thu được bằng phương pháp đã biết, được hòa tan trong DMF (5 V), và sau đó amin (đương lượng mol) của mạch bên (a)-(n), thể hiện ở trên, được thêm vào, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong vài giờ. Sau khi làm lạnh bằng đá, kali iodua (7 đương lượng) và axetyl clorua (5 đương lượng) được thêm vào, sau đó khuấy trong 1 giờ. Nước muối 5% (50 V) chứa natri thiosulfat được thêm vào từ từ cùng với khuấy. Lốp chất kết tủa được lọc, và sau đó rửa với nước, sau đó được làm đông khô. Phần khô (E) được hòa tan trong metylen clorua (20 V) và nitrometan (10 V), sau đó thêm vào, ở nhiệt độ trong phòng, anisol (10 đương lượng) và sau đó dung dịch 2M nhôm clorua/nitrometan (10 đương lượng), sau đó khuấy trong 1 giờ. Sau phản ứng, hỗn hợp phản ứng được đổ vào trong 1M axit clohydric/axetonitril/isopropyl ete (3/1/5) lạnh. Lốp chứa nước được tách ra, được đem đi sắc ký cột HP-20, và sau đó được tinh chế. Sau khi rửa giải với axetonitril/nước, nước giải hấp được cô đặc trong chân không, và sau đó được đông khô nhanh để tạo ra sản phẩm (F). Cần thiết, hợp chất (F) mong muốn được hòa tan trong dung dịch natri hydro cacbonat, và sau đó được đem đi sắc ký cột HP-20. Các phần rửa giải được cô đặc, và sau đó được đông khô nhanh để tạo ra muối natri (G).

Các ví dụ về hợp chất (F) hoặc (G) (Hợp chất (I-12) - Hợp chất (I-34)) được thể hiện dưới đây.

Ví dụ 12

Hợp chất (I-12)

[Công thức 89]



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (delta): 1,45 (3H, s), 1,46 (3H, s), 1,92-2,19 (4H, m), 3,00-3,95 (11H, m), 3,95, 5,07 (2H, ABq, $J = 13,8$ Hz), 5,16 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 5,73 (1H, dd, $J = 5,1, 9,6$ Hz), 6,73 (1H, s), 6,78 (2H, s), 7,29 (2H, bs), 8,43 (1H, bs), 9,44 (1H, d, $J = 8,4$).

LC/MS (ES +): 752 ($\text{M}+\text{H}^+$)

IR (KBr) cm^{-1} : 3308, 1773, 1607, 1532, 1471

Phân tích nguyên tố cho $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{ClN}_7\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 3,8\text{H}_2\text{O}$

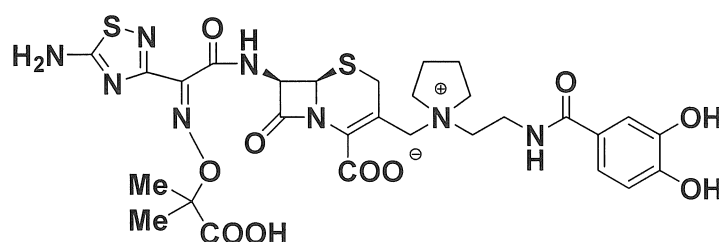
Theo lý thuyết: C, 43,99; H, 5,24; Cl, 4,49; N, 12,11; S, 7,77 (%)

Theo thực nghiệm: C, 43,91; H, 5,11; Cl, 4,32; N, 11,95; S, 7,81 (%)

Ví dụ 13

Hợp chất (I-13)

[Công thức 90]



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (delta): 1,40 (3H, s), 1,41 (3H, s), 1,72-2,10 (4H, m), 3,05-3,80 (10H, m), 3,85, 5,02 (2H, ABq, $J = 9,9$ Hz), 5,09 (1H, d, $J = 3,9$ Hz), 5,67 (1H, dd, $J = 3,9, 6,5$ Hz), 6,72 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 7,14 (1H, d, $J = 6$ Hz), 7,23 (1H, s).

LC/MS (ES +): 719 ($\text{M}+\text{H}^+$)

IR (KBr) cm^{-1} : 3301, 1777, 1599, 1514, 1464

Phân tích nguyên tố cho $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{ClN}_8\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 3,9\text{H}_2\text{O}$

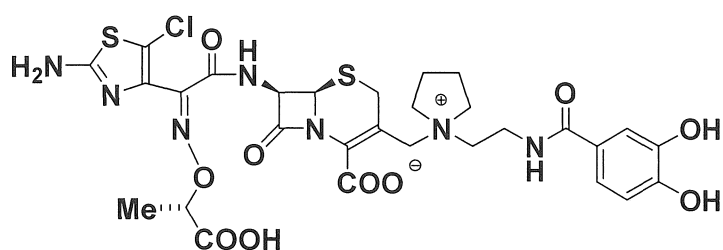
Theo lý thuyết: C, 44,15; H, 5,51; N, 14,05; S, 8,18 (%)

Theo thực nghiệm: C, 44,14; H, 5,34; N, 14,20; S, 8,13 (%)

Ví dụ 14

Hợp chất (I-14)

[Công thức 91]



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (delta): 1,43(3H, d, $J = 5,1$ Hz), 1,84-2,16 (4H, m), 3,20-5,10 (13H, m), 5,14 (1H, d, $J = 3,9$ Hz), 5,74 (1H, dd, $J = 3,9, 6,3$ Hz), 6,78 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 7,21 (1H, d, $J = 6,3$ Hz), 7,31 (1H, s).

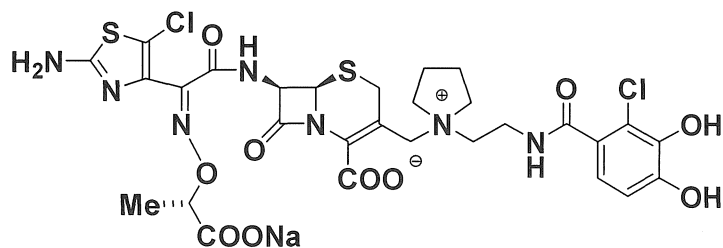
LC/MS (ES +): 738 ($\text{M}+\text{H}^+$)

IR (KBr) cm^{-1} : 3301, 1778, 1599, 1542, 1512

Ví dụ 15

Hợp chất (I-15)

[Công thức 92]



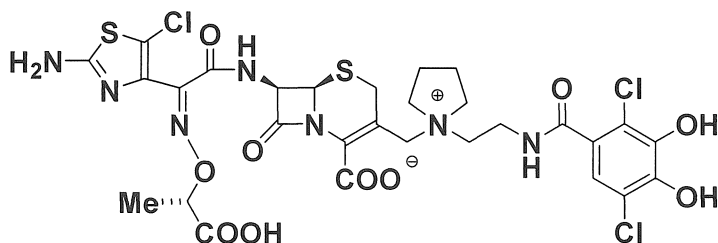
LC/MS (ES +): 772 ($\text{M}+\text{H}^+$)

IR (KBr) cm^{-1} : 3292, 1771, 1589, 1537, 1473

Ví dụ 16

Hợp chất (I-16)

[Công thức 93]



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 + CD_3OD) δ (delta): 1,41 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 1,79-2,23 (4H, m), 2,98-3,90 (10H, m), 3,94, 5,03 (2H, ABq, $J = 13,5$ Hz), 4,57 (1H, q, $J = 6,6$ Hz), 5,14 (1H, d, $J = 5,4$ Hz), 6,9 (1H, bs).

LC/MS (ES $+$): 808 ($\text{M}+\text{H}^+$)

IR (KBr) cm^{-1} : 3305, 1779, 1613, 1538, 1474, 1403

Phân tích nguyên tố cho $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{Cl}_3\text{N}_7\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 2,4\text{H}_2\text{O}$

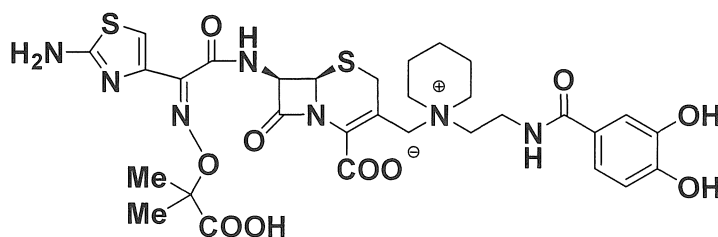
Theo lý thuyết: C, 40,81; H, 3,83; N, 12,11 (%)

Theo thực nghiệm: C, 40,96; H, 4,13; N, 11,53; (%)

Ví dụ 17

Hợp chất (I-17)

[Công thức 94]



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (delta): 1,46 (3H, s), 1,47 (3H, s), 1,50-1,99 (6H, m), 2,80-3,93 (10H, m), 3,97, 5,01 (2H, ABq, $J = 14,4$ Hz), 5,18 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,75 (1H, dd, $J = 4,8, 7,8$ Hz), 6,74 (1H, s), 6,79 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,21 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,30 (3H, s), 8,52 (1H, bs).

LC/MS (ES +): 732(M+H⁺)

IR (KBr) cm⁻¹: 3301, 1774, 1600, 1515, 1470

Phân tích nguyên tố cho C₃₁H₃₇N₇O₁₀S₂·4,5H₂O

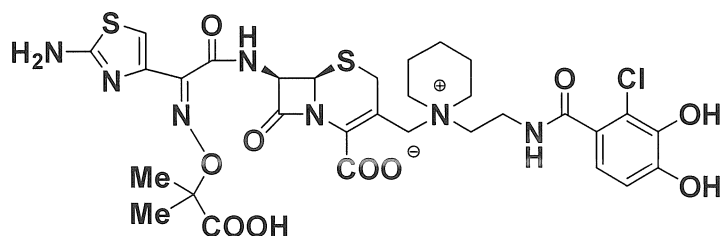
Theo lý thuyết: C, 45,88; H, 5,91; N, 11,81; S, 7,87 (%)

Theo thực nghiệm: C, 45,80; H, 5,70; N, 12,06; S, 7,89 (%)

Ví dụ 18

Hợp chất (1-18)

[Công thức 95]



¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (delta): 1,43 (3H, s), 1,49 (3H, s), 1,22-1,95 (6H, m), 3,07-4,08 (11H, m), 4,95-5,13 (1H, m), 5,15 (1H, d, J = 4,8 Hz), 5,72-5,83 (1H, m), 6,63-6,84 (3H, m).

LC/MS (ES +): 766 (M+H⁺)

IR (KBr) cm⁻¹: 3324, 1770, 1600, 1537, 1470

Phân tích nguyên tố cho C₃₁H₃₆ClN₇O₁₀S₂·8H₂O

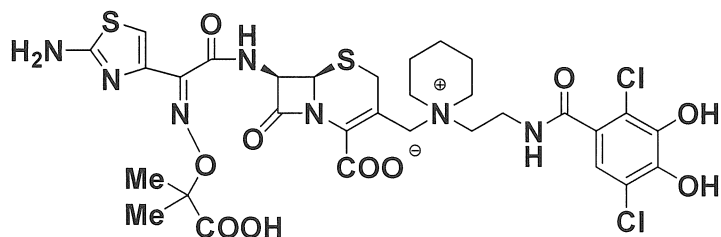
Theo lý thuyết: C, 41,07; H, 6,54; N, 10,37; S, 6,75 (%)

Theo thực nghiệm: C, 40,90; H, 5,76; N, 10,77; S, 7,04 (%)

Ví dụ 19

Hợp chất (I-19)

[Công thức 96]



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (delta): 1,44 (3H, s), 1,46 (3H, s), 1,58-1,97 (6H, m), 3,08-3,95 (10H, m), 4,44, 5,07 (2H, Abq, $J = 14,1$ Hz), 5,18 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 5,78 (1H, dd, $J = 5,1, 8,1$ Hz), 6,72 (1H, s), 7,00 (1H, s), 7,30 (2H, bs), 8,50 (1H, bs), 9,43 (1H, d, $J = 8,1$ Hz).

LC/MS (ES +): 800 ($\text{M}+\text{H}^+$)

IR (KBr) cm^{-1} : 3322, 1778, 1614, 1531, 1470

Phân tích nguyên tố cho $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 5,0\text{H}_2\text{O}$

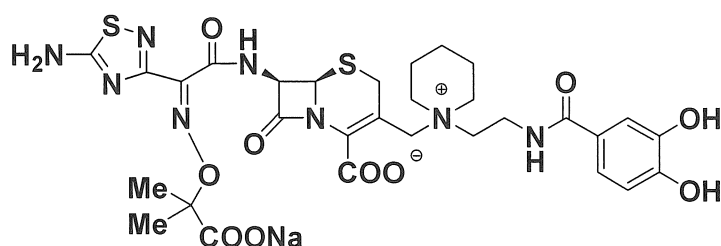
Theo lý thuyết: C, 41,91; H, 5,36; N, 10,66 (%)

Theo thực nghiệm: C, 41,80; H, 5,09; N, 11,01 (%)

Ví dụ 20

Hợp chất (I-20)

[Công thức 97]



$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ (delta): 1,36 (6H, S), 1,50-1,91 (6H, m), 2,92-4,06 (13H, m), 4,58-4,80 (1H, m), 5,21 (1H, d, $J = 3,9$ Hz), 5,72 (1H, d, $J = 3,9$ Hz), 6,58 (1H, d, $J = 6,6$ Hz), 7,04 (2H, bs).

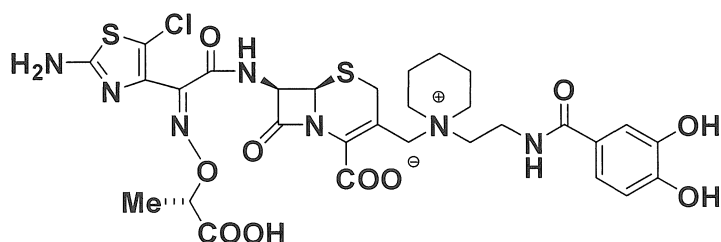
LC/MS (ES +): 733 ($\text{M}+\text{H}^+$)

IR (KBr) cm^{-1} : 3296, 1772, 1592, 1519, 1468

Ví dụ 21

Hợp chất (I-21)

[Công thức 98]



$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-d}_6 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ (delta): 1,45 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 1,50-1,95 (6H, m), 2,83-3,90 (10H, m), 3,96, 5,09 (2H, ABq, $J = 13,8$ Hz), 4,63 (1H, q, $J = 6,3$ Hz), 5,16 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 5,73 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 6,79 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,21 (1H, dd, $J = 2,4, 8,4$ Hz), 7,30 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).

LC/MS (ES +): 752 ($\text{M}+\text{H}^+$)

IR (KBr) cm^{-1} : 3308, 1779, 1601, 1538, 1513, 1453

Phân tích nguyên tố cho $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{ClN}_7\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 3,8\text{H}_2\text{O}$

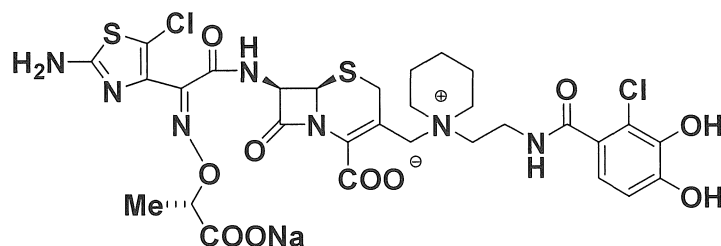
Theo lý thuyết: C, 44,12; H, 5,27; Cl, 4,40; N, 11,74; S, 7,58 (%)

Theo thực nghiệm: C, 43,91; H, 5,11; Cl, 4,32; N, 11,95; S, 7,81 (%)

Ví dụ 22

Hợp chất (I-22)

[Công thức 99]



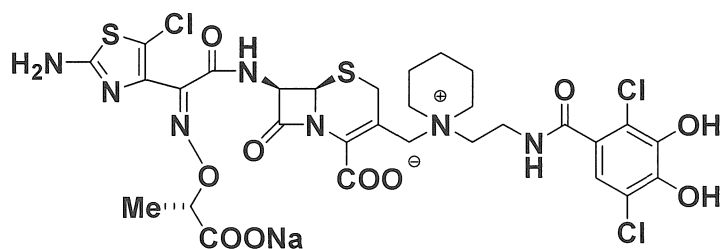
LC/MS (ES +): 786 ($\text{M}+\text{H}^+$)

IR (KBr) cm^{-1} : 3290, 1772, 1599, 1539, 1473

Ví dụ 23

Hợp chất (I-23)

[Công thức 100]



$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ (delta): 1,11 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 1,03-1,74 (6H, m), 2,82-3,38 (11H, m), 4,20-4,60 (2H, m), 5,00 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 5,54 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 6,63 (1H, s).

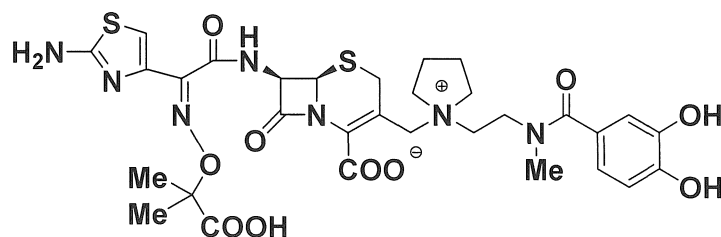
LC/MS (ES +): 822 ($\text{M}+\text{H}^+$)

IR (KBr) cm^{-1} : 3298, 1770, 1600, 1538, 1470

Ví dụ 24

Hợp chất (I-24)

[Công thức 101]



$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-d}_6 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ (delta): 1,45 (3H, s), 1,47 (3H, s), 1,83-2,21 (4H, m), 3,00 (3H, s), 3,25-3,97 (10H, m), 4,01, 4,96 (2H, Abq, $J = 13,5$ Hz), 5,14 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 6,74 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 6,72-6,80 (3H, m), 6,87 (1H, s).

LC/MS (ES +): 732 ($\text{M}+\text{H}^+$)

IR (KBr) cm^{-1} : 3194, 1778, 1595, 1530, 1490

Phân tích nguyên tố cho $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 3,4\text{H}_2\text{O}$

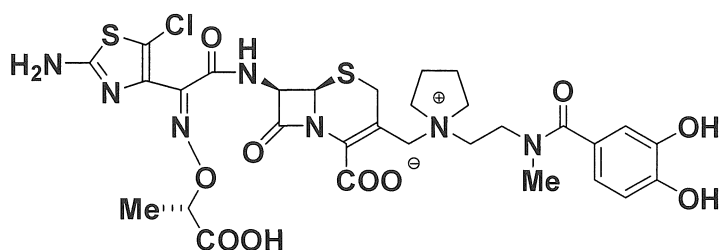
Theo lý thuyết: C, 47,01; H, 5,65; N, 12,23; S, 8,05 (%)

Theo thực nghiệm: C, 46,95; H, 5,57; N, 12,36; S, 8,09 (%)

Ví dụ 25

Hợp chất (I-25)

[Công thức 102]



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 + CD_3OD) δ (delta): 1,42 (3H, d, $J = 6,9$ Hz), 1,52-2,21 (4H, m), 2,99 (3H, s), 3,09-4,00 (10H, m), 4,05, 4,90 (2H, ABq, $J = 12$ Hz), 4,60 (1H, q, $J = 6,9$ Hz), 5,12 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 5,75 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 6,70-6,98 (3H, m).

LC/MS (ES +): 752 ($\text{M}+\text{H}^+$)

IR (KBr) cm^{-1} : 3308, 1779, 1669, 1593, 1537, 1489, 1447

Phân tích nguyên tố cho $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{ClN}_7\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 1,9\text{H}_2\text{O}$

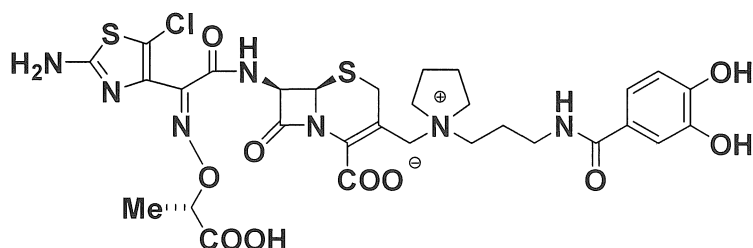
Theo lý thuyết: C, 45,44; H, 4,54; Cl, 5,01; N, 12,88 (%)

Theo thực nghiệm: C, 45,82; H, 4,84; Cl, 4,51; N, 12,45 (%)

Ví dụ 26

Hợp chất (I-26)

[Công thức 103]



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (delta): 1,43 (3H, d, $J = 7,2\text{Hz}$), 1,78-2,16 (6H, m), 2,93-3,82 (10H, m), 3,82, 5,03 (2H, ABq, $J = 14,1\text{ Hz}$), 4,60 (1H, q, $J = 7,2\text{ Hz}$), 4,74 (1H, d, $J = 4,8\text{ Hz}$), 5,54 (1H, dd, $J = 4,8, 8,4\text{ Hz}$), 6,71 (1H, d $J = 8,1\text{ Hz}$), 6,30-6,40 (2H,m).

LC/MS (ES +): 752 ($\text{M}+\text{H}^+$)

IR (KBr) cm^{-1} : 3311, 1777, 1595, 1540, 1512, 1457

Phân tích nguyên tố cho $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{ClN}_7\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$

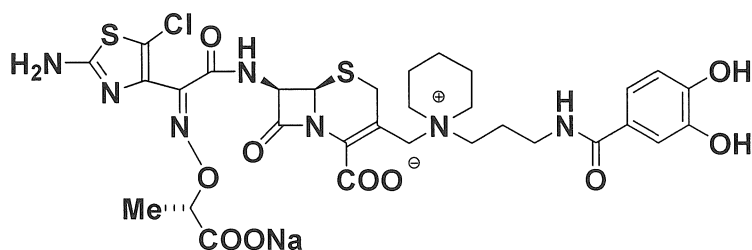
Theo lý thuyết: C, 45,10; H, 4,90; Cl, 4,59; N, 12,59 (%)

Theo thực nghiệm: C, 45,20; H, 4,93; Cl, 4,45; N, 12,30 (%)

Ví dụ 27

Hợp chất (I-27)

[Công thức 104]



$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ (delta): 1,29 (3H, d, $J = 6,9\text{ Hz}$), 1,33-1,97 (8H, m), 2,88-3,90 (11H, m), 4,38-4,67 (2H, m), 4,76 (1H, d, $J = 5,1\text{ Hz}$), 5,50 (1H, d, $J = 5,1\text{ Hz}$), 6,65 (1H, d, $J = 8,1\text{ Hz}$), 6,98-7,17 (2H, m).

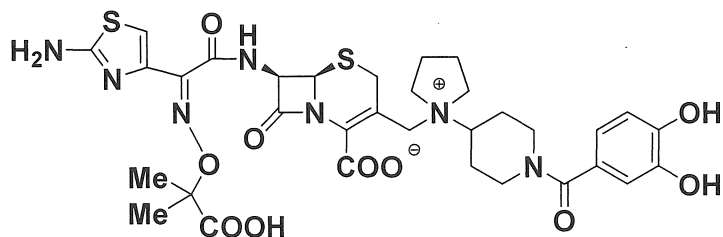
LC/MS (ES +): 766 ($\text{M}+\text{H}^+$)

IR (KBr) cm^{-1} : 3929, 1776, 1594, 1543, 1447, 1397

Ví dụ 28

Hợp chất (I-28)

[Công thức 105]



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (delta): 1,43 (3H, s), 1,46 (3H, s), 1,50-2,22 (8H, m), 2,60-4,30 (11H, m), 3,95, 5,01 (2H, ABq, $J = 12,9$ Hz), 5,17 (1H, b, $J = 4,8$ Hz), 5,73 (1H, dd, $J = 4,8, 7,8$), 6,60-6,97 (4H, m), 7,27 (2H, bs), 9,49 (1H, bs).

LC/MS (ES +): 758 ($\text{M}+\text{H}^+$)

IR (KBr) cm^{-1} : 3196, 1778, 1590, 1530, 1444

Phân tích nguyên tố cho $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_7\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$

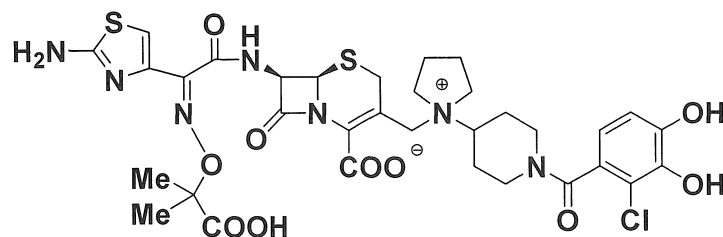
Theo lý thuyết: C, 47,97; H, 5,51; N, 12,24 (%)

Theo thực nghiệm: C, 48,28; H, 5,65; N, 11,94 (%)

Ví dụ 29

Hợp chất (I-29)

[Công thức 106]



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (delta): 1,44 (3H, s), 1,46 (3H, s), 1,30-2,33 (6H, m), 2,60-4,06 (11H, m), 4,44-4,72 (1H, m), 4,83-5,03 (1H, m), 6,47-6,88 (3H, m), 7,28 (2H, bs).

LC/MS (ES +): 792 ($\text{M}+\text{H}^+$)

IR (KBr) cm^{-1} : 3302, 2970, 1773, 1606, 1532, 1445

Phân tích nguyên tố cho $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{ClN}_7\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 4,8\text{H}_2\text{O}$

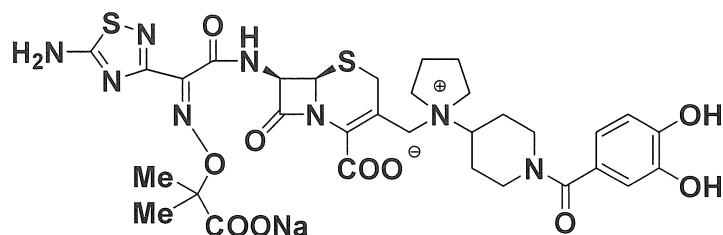
Theo lý thuyết: C, 45,23; H, 5,63; Cl, 4,10; N, 10,89; S, 7,08 (%)

Theo thực nghiệm: C, 45,10; H, 5,46; Cl, 4,03; N, 11,16; S, 7,30 (%)

Ví dụ 30

Hợp chất (I-30)

[Công thức 107]



$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ (delta): 1,34 (3H, s), 1,36 (3H, s), 1,52-2,29 (8H, m), 2,68-3,80 (11H, m), 3,88,4,53 (2H, ABq, $J = 13,8$ Hz), 5,17 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 5,71 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 6,60-6,82 (3H, m).

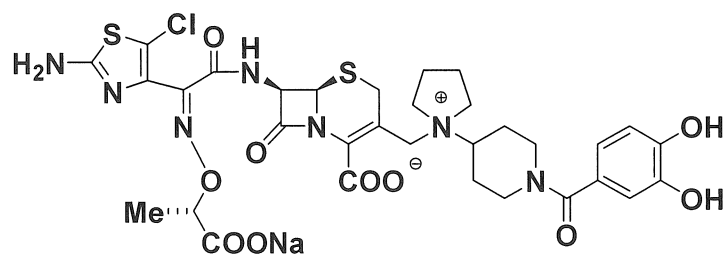
LC/MS (ES +): 759 ($\text{M}+\text{H}^+$)

IR (KBr) cm^{-1} : 3309, 1772, 1588, 1526, 1448

Ví dụ 31

Hợp chất (I-31)

[Công thức 108]



$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ (delta): 1,30 (3H, d, $J = 6,9$ Hz), 1,55-2,28 (8H, m), 2,63-4,10 (11H, m), 4,38-4,62 (2H, m), 5,17, d, $J = 4,8$ Hz, 5,72 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 6,63-6,82 (3H, m).

LC/MS (ES +): 778 ($\text{M}+\text{H}^+$)

22652

IR (KBr) cm^{-1} : 3292, 1773, 1589, 1446, 1374

Phân tích nguyên tố cho $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{ClN}_7\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Na}\cdot 7,5\text{H}_2\text{O}$

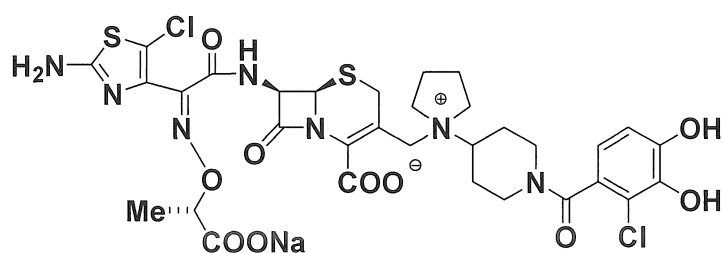
Theo lý thuyết: C, 41,33; H, 5,86; Cl, 3,53; N, 10,31 (%)

Theo thực nghiệm: C, 41,09; H, 5,39; Cl, 3,79; N, 10,48 (%)

Ví dụ 32

Hợp chất (I-32)

[Công thức 109]



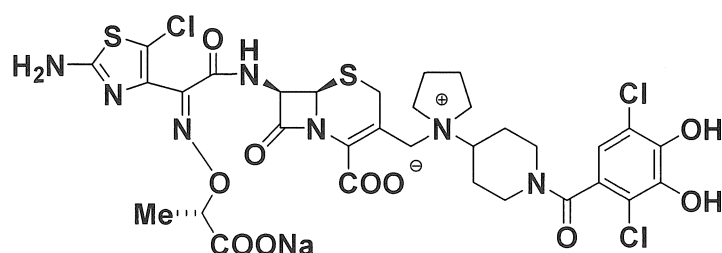
LC/MS (ES +): 812 ($\text{M}+\text{H}^+$)

IR (KBr) cm^{-1} : 3313, 1772, 1599, 1541, 1449

Ví dụ 33

Hợp chất (I-33)

[Công thức 110]



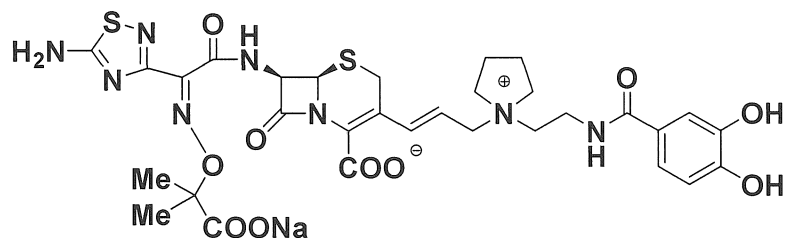
LC/MS (ES +): 845 ($\text{M}+\text{H}^+$)

IR (KBr) cm^{-1} : 3315, 1769, 1597, 1540

Ví dụ 34

Hợp chất (I-34)

[Công thức 111]



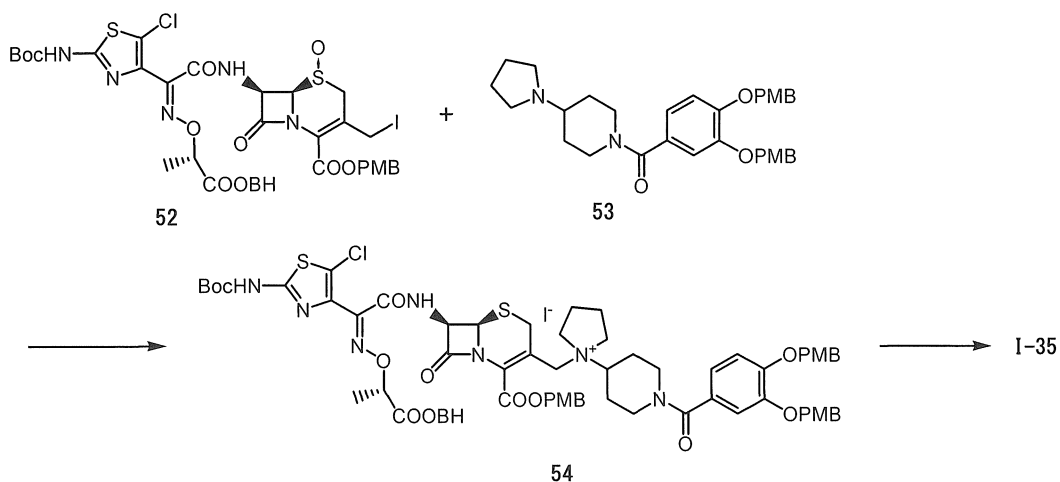
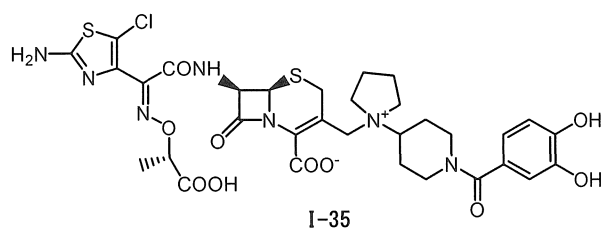
LC/MS (ES +): 745 (M+H⁺)

IR (KBr) cm⁻¹: 3305, 1770, 1673, 1589, 1521

Ví dụ 35

Tổng hợp hợp chất (I-35)

[Công thức 112]



Bước (1): Hợp chất 52 + Hợp chất 43 → Hợp chất 54

Hợp chất 52 (3,65 g, 3,58 mmol) và hợp chất 53 (1,90 g, 3,58 mmol) được hòa tan trong dimethylformamit (10 ml), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng

trong 6 giờ. Dung dịch phản ứng được thêm vào DMF (30ml), sau đó làm lạnh tới -40°C , và sau đó kali iôđua (4,16 g, 25,06 mmol) sau đó AcCl (1,022 ml, 14,32 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 1 giờ dưới điều kiện làm lạnh bằng đá, dung dịch phản ứng được đổ vào trong dung dịch hỗn hợp của etyl axetat và dung dịch nước của NaHSO_3 . Lớp hữu cơ được tách ra, rửa với nước, làm khô, và sau đó được bay hơi để tạo ra hợp chất 54 dưới dạng bột. Hợp chất 54 tạo ra được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước (2): Hợp chất 54 $\rightarrow$ Hợp chất (I-35)

Hợp chất 54 (3,58 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (20 ml) và anisol (3,9 ml), được làm lạnh tới -30°C . Dung dịch 2M AlCl_3 -nitrometan (17,9 ml, 35,8 mmol) sau đó được thêm vào, sau đó khuấy trong 30 phút. Dung dịch phản ứng sau đó được thêm vào $i\text{-Pr}_2\text{O}$ (40 ml) sau đó thêm vào axit clohydric 2M, sau đó khuấy trong 5 phút. Kết quả là, lớp chất dầu được kết tủa. Dung dịch phần nổi được loại bỏ bằng cách gạn, và sau đó axit clohydric loãng và MeCN được thêm vào lớp kết tủa để hòa tan. Nhựa HP-20SS được thêm vào dung dịch, sau đó cô đặc, và sau đó đem đi sắc ký cột HP-20SS, sau đó rửa giải với nước-axetonitril. Các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn được cô đặc trong chân không, và sau đó được đông khô nhanh để tạo ra hợp chất (I-35) dưới dạng bột (180 mg, hiệu suất 6%).

Hợp chất (I-35):

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ (delta): 1,43 (3H, d, $J = 6,9$ Hz), 1,60-2,19 (8H, m), 2,80-3,62 (9H, m), 3,42, 3,75 (2H, Abq, $J = 15,6$ Hz), 3,95, 4,98 (2H, ABq, $J = 12,9$ Hz), 4,61 (1H, q, $J = 7,2$ Hz), 5,14 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 5,71 (1H, dd, $J = 4,8, 8,4$ Hz), 6,45 (1H, m), 6,71 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,75 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,86 (1H, s), 7,43 (2H, bs), 9,32-9,68 (3H, m).

MS(ESI): 778 $^+$ (M+H) $^+$

Phân tích nguyên tố cho $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_7\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Cl}_1 \cdot 5,5\text{H}_2\text{O}$

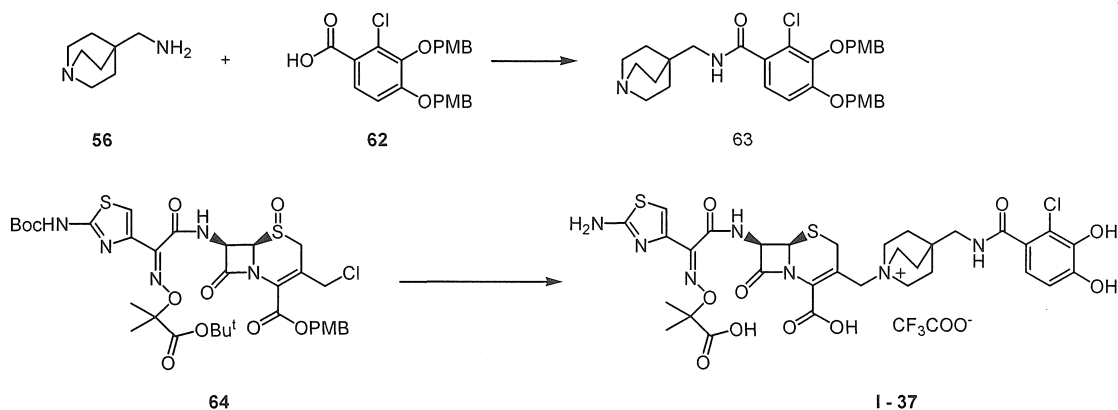
Theo lý thuyết: C, 43,81; H, 5,40; N, 11,18; S, 7,31; Cl, 4,04 (%)

Theo thực nghiệm: C, 43,78; H, 5,26; N, 11,29; S, 7,39; Cl, 3,93 (%)

Ví dụ 37

Tổng hợp hợp chất (I-37)

[Công thức 113]

Bước (1): Hợp chất 62 $\rightarrow$ Hợp chất 63

Dung dịch của hợp chất 62 (1,72 g, 4,0 mmol) trong dimetylformamit (7 ml), được làm lạnh bằng đá có khuấy, được thêm vào 1-hydroxybenzotriazol (595 mg, 4,40 mmol) và muối axit clohydric của etyldimetylaminopropylcarbodiimide (843 mg, 4,40 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, dung dịch phản ứng được làm lạnh bằng đá lần nữa, dung dịch của hợp chất 56 (1,03 g, 7,37 mmol) trong dimetylformamit (3 ml) được thêm vào trong thời gian 5 phút. Sau khi khuấy ở cùng nhiệt độ trong 4 giờ, dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm. Cặn được đổ vào trong nước lạnh (30 ml), và sau đó điều chỉnh tới độ pH bằng 10 với dung dịch nước natri cacbonat 20%. Phần kết tủa được lọc, và sau đó được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất 63 (1,99 g, hiệu suất 90%).

Hợp chất 63:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (delta): 1,49 (6H, t, $J = 7,8$ Hz), 2,95 (6H, t, $J = 7,8$ Hz), 3,26 (2H, d, $J = 6,3$ Hz), 3,80 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,95 (2H, s), 5,09 (2H, s), 6,36 (1H, t, 6,3 Hz), 6,82-6,96 (5H, m), 7,25 (1H, s), 7,31-7,36 (4H, m), 7,47 (1H, d, $J = 8,7$ Hz).

Bước (2): Hợp chất 64 $\rightarrow$ Hợp chất (I-37)

Dung dịch của hợp chất 64 (637 mg, 0,8 mmol) trong dimetylformamit (2,0 ml) được thêm vào hợp chất 63 (507 mg, 0,92 mmol) và natri bromua (165 mg, 1,6 mmol) dưới điều kiện làm lạnh bằng đá. Dung dịch phản ứng được khuấy

trong 3 giờ trong bể nước ở 15°C, và sau đó dimethylformamit (4 ml) được thêm vào, và sau đó được làm lạnh tới -40°C. Ở -40°C, phospho tribromua (151 µl, 1,6 mmol) sau đó được thêm vào, tiếp đó khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được đổ vào nước muối 5% (100 ml), sau đó khuấy trong 15 phút, và sau đó phần kết tủa được lọc. Phần cặn lọc sau đó được làm khô trong chân không để tạo ra chất rắn màu nâu nhạt. Dung dịch của chất rắn này trong metylen clorua (4 ml) được thêm vào dung dịch của TFA (7,0 ml) với anisol (746 µl) được làm lạnh bằng đá có khuấy. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ, và sau đó TFA được làm bay hơi trong áp suất giảm, trong khi duy trì nhiệt độ của bể nước ở 25°C hoặc thấp hơn. Cặn được thêm vào trong diisopropyl ete (80 ml) được làm lạnh bằng đá có khuấy, được lọc phần kết tủa. Cặn được cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất (I-37) (808 mg, hiệu suất 69%) dưới dạng bột.

Hợp chất (I-37):

¹H-NMR (D₂O) δ (delta): 1,48 (3H, s), 1,50 (3H, s), 1,95 (6H, brs), 3,32-3,51 (9H, m), 3,88 (2H, m), 4,60 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,35 (1H, d, J = 5,1 Hz), 5,86 (1H, d, J = 5,1 Hz), 6,68 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,73 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Phân tích nguyên tố cho C₃₀H₃₇ClF₃N₇O₁₂S₂·4,0
H₂O·0,4CF₃COOH·0,3(C₃H₇OC₃H₇)

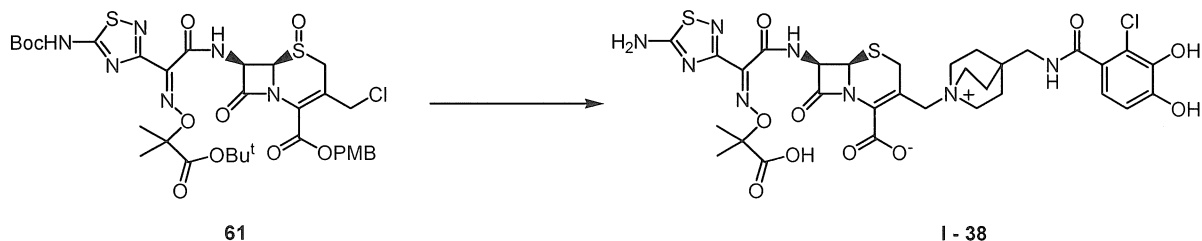
Theo lý thuyết: C, 42,19 ; H, 4,39 ; N, 9,01 ; S, 5,54 ; Cl, 3,53 ; F, 7,91 (%)

Theo thực nghiệm: C, 42,24 ; H, 4,80 ; N, 9,42 ; S, 6,16 ; Cl, 3,41 ; F, 7,67 (%)

Ví dụ 38

Tổng hợp hợp chất (I-38)

[Công thức 114]



Bước (1): Hợp chất 61 → Hợp chất (I-38)

Dung dịch của hợp chất 61 (675 mg, 0,8 mmol) trong dimetylformamit (2,0 ml) được thêm vào hợp chất 63 (485 mg, 0,88 mmol) và natri bromua (165 mg, 1,6 mmol) dưới điều kiện làm lạnh bằng đá. Dung dịch phản ứng được khuấy trong 3 giờ trong bể nước ở 15°C, và sau đó dimetylformamit (4 ml) được thêm vào đó, và sau đó được làm lạnh tới -40°C. Ở -40°C, phospho tribromua (151 µl, 1,6 mmol) sau đó được thêm vào, tiếp đó khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được đổ vào nước muối 5% (100 ml), sau đó khuấy trong 15 phút, và sau đó phần kết tủa được lọc. Phần cặn lọc được làm khô trong chân không để tạo ra chất rắn màu nâu nhạt. Dung dịch của chất rắn này trong metylen clorua (4 ml) được thêm vào dung dịch của TFA (7,0 ml) với anisol (738 µl, 6,76 mmol) được làm lạnh bằng đá có khuấy. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ, và sau đó TFA được làm bay hơi trong áp suất giảm, trong khi duy trì nhiệt độ của bể nước ở 25°C hoặc thấp hơn. Cặn được thêm vào trong diisopropyl ete (80 ml) được làm lạnh bằng đá có khuấy, được lọc kết tủa. Chất rắn này được làm khô, hòa tan trong dung dịch nước của natri hydro cacbonat, và sau đó đem đi sắc ký cột ODS, sau đó rửa giải hợp chất mong muốn với nước-axetonitril. Các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn được cô đặc trong chân không, và sau đó dung dịch đã cô đặc được đông khô nhanh để tạo ra bột (264 mg). Bột này được hòa tan trong nước/axetonitril/0,1M HCl. HP20SS được thêm vào đó, được cô đặc, và sau đó đem đi sắc ký cột HP rửa giải hợp chất mong muốn với nước-axetonitril. Các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn được cô đặc trong chân không, và sau đó dung dịch đã cô đặc được đông khô nhanh để tạo ra hợp chất (I-38) (100 mg, hiệu suất 13%) dưới dạng bột.

Hợp chất (I-38):

¹H-NMR (D₂O) δ (delta): 1,52 (3H, s), 1,53 (3H, s), 1,94 (6H, t, J = 7,5 Hz), 3,34-3,51 (9H, m), 3,85-3,91 (2H, m), 4,58 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,35 (1H, d, J = 4,8 Hz), 5,88 (1H, d, J = 4,8 Hz), 6,85 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,89 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Phân tích nguyên tố cho C₃₁H₃₅ClN₈O₁₀S₂·4,9 H₂O

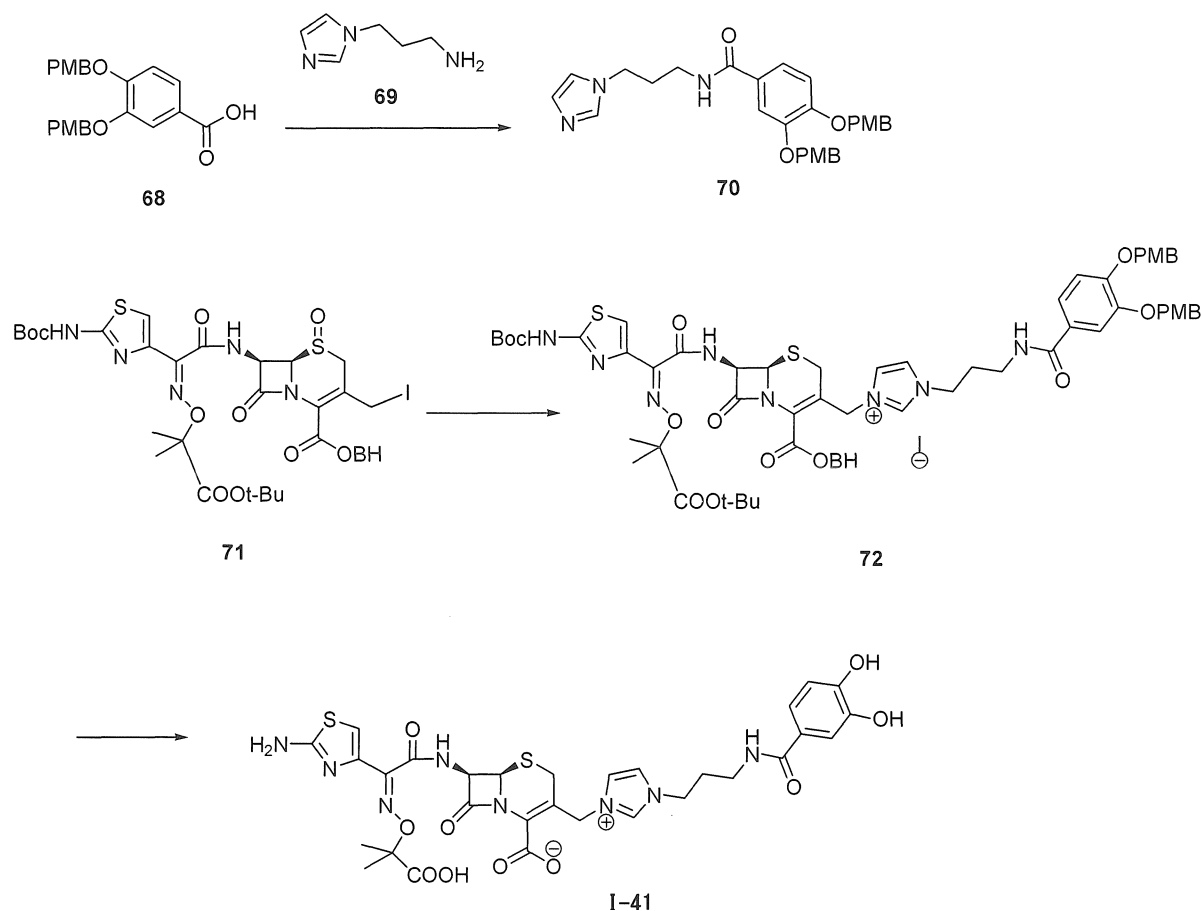
Theo lý thuyết: C, 43,07 ; H, 5,30 ; N, 12,89 ; S, 7,06 (%)

Theo thực nghiệm: C, 42,92 ; H, 5,30 ; N, 12,92 ; S, 7,39 (%)

Ví dụ 41

Tổng hợp hợp chất (I-41)

[Công thức 115]



Bước (1): Hợp chất 68 → Hợp chất 70

Hợp chất 68 (1,58 g, 4,00 mmol) được hòa tan trong diclometan (30 ml), và sau đó hợp chất 69 (0,48 ml, 4,00 mmol) và WSCD·HCl (920 mg, 4,80 mmol) được thêm vào, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau khi thêm nước, lớp hữu cơ được rửa với nước, rửa với nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô trên magiê sulfat, sau đó làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Diethyl ete được thêm vào cần tạo ra, và sau đó được lọc để tạo ra hợp chất 70 dưới dạng bột không màu (1,71 g, hiệu suất 85%).

Hợp chất 70:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 2,09 (2H, m), 3,43 (2H, m), 3,80 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,03 (2H, t, $J = 6,9$ Hz), 5,09 (2H, s), 5,10 (2H, s), 6,28 (1H, t, $J = 6,5$ Hz), 6,86-6,91 (5H, m), 6,96 (1H, s), 7,06 (1H, s), 7,20 (1H, dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz), 7,31-7,36 (4H, m), 7,45-7,50 (2H, m).

Bước (2): Hợp chất 71 $\rightarrow$ Hợp chất 72 $\rightarrow$ Hợp chất (I-41)

Hợp chất 71 (934 mg, 1,00 mmol) được hòa tan trong dimetylformamit (2 ml), và sau đó hợp chất 70 (0,48 ml, 4,00 mmol) được thêm vào, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Dimetylformamit (6 ml) được thêm vào, và sau đó dung dịch phản ứng được làm lạnh tới -40°C . Sau đó, kali iodua (1,16 g, 7,00 mmol) và axetyl clorua (0,357 ml, 5,00 mmol) được thêm vào, và hỗn hợp được làm ấm tới 0°C trong 1 giờ và khuấy thêm ở 0°C trong 1 giờ. Etyl axetat và dung dịch nước NaHSO_4 được thêm vào. Lớp hữu cơ được rửa với nước, rửa với nước muối bão hòa, được làm khô trên magiê sulfat, được lọc, và sau đó được cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất 72 dưới dạng bột.

Hợp chất 72 thô được mô tả ở trên (1,42 g) được hòa tan trong metylen clorua (15 ml) và anisol (1,1 ml), và sau đó được làm lạnh tới -25°C . Dung dịch 2M AlCl_3 -nitrometan (5,0 ml) được thêm vào, tiếp đó khuấy ở nhiệt độ giữa -25°C và -5°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng sau đó được chuyển vào trong dung dịch của 1N-HCl:MeCN (1:1) ở 0°C . Diisopropyl ete được thêm vào, sau đó tách và chiết. Lớp chứa nước được thêm vào nhựa HP-20SS, và sau đó axetonitril được làm bay hơi trong áp suất giảm. Dung dịch hỗn hợp được đem đi sắc ký cột HP-20SS rửa giải hợp chất mong muốn với axetonitril-nước. Các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn được thu thập, và sau đó được cô đặc trong chân không. Dung dịch đã cô đặc được đông khô nhanh để tạo ra hợp chất (I-41) dưới dạng bột (470 mg, hiệu suất 60%).

Hợp chất (I-41):

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (delta): 1,42 (6H, br), 2,05 (2H, br), 3,17-4,20 (6H, m), 4,87 (1H, d, $J = 12,0$ Hz), 5,03 (1H, m), 5,15 (1H, d, $J = 12,0$ Hz), 5,71 (1H, m), 6,71 (1H, s), 6,77 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 7,16 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 7,28 (3H, br), 7,76 (1H, s), 7,93 (1H, s), 8,27 (1H, br), 9,28 (1H, s), 9,52 (1H, br).

MS(ESI): 729 $^+$ (M+H) $^+$

Phân tích nguyên tố cho $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 3,0\text{H}_2\text{O}$

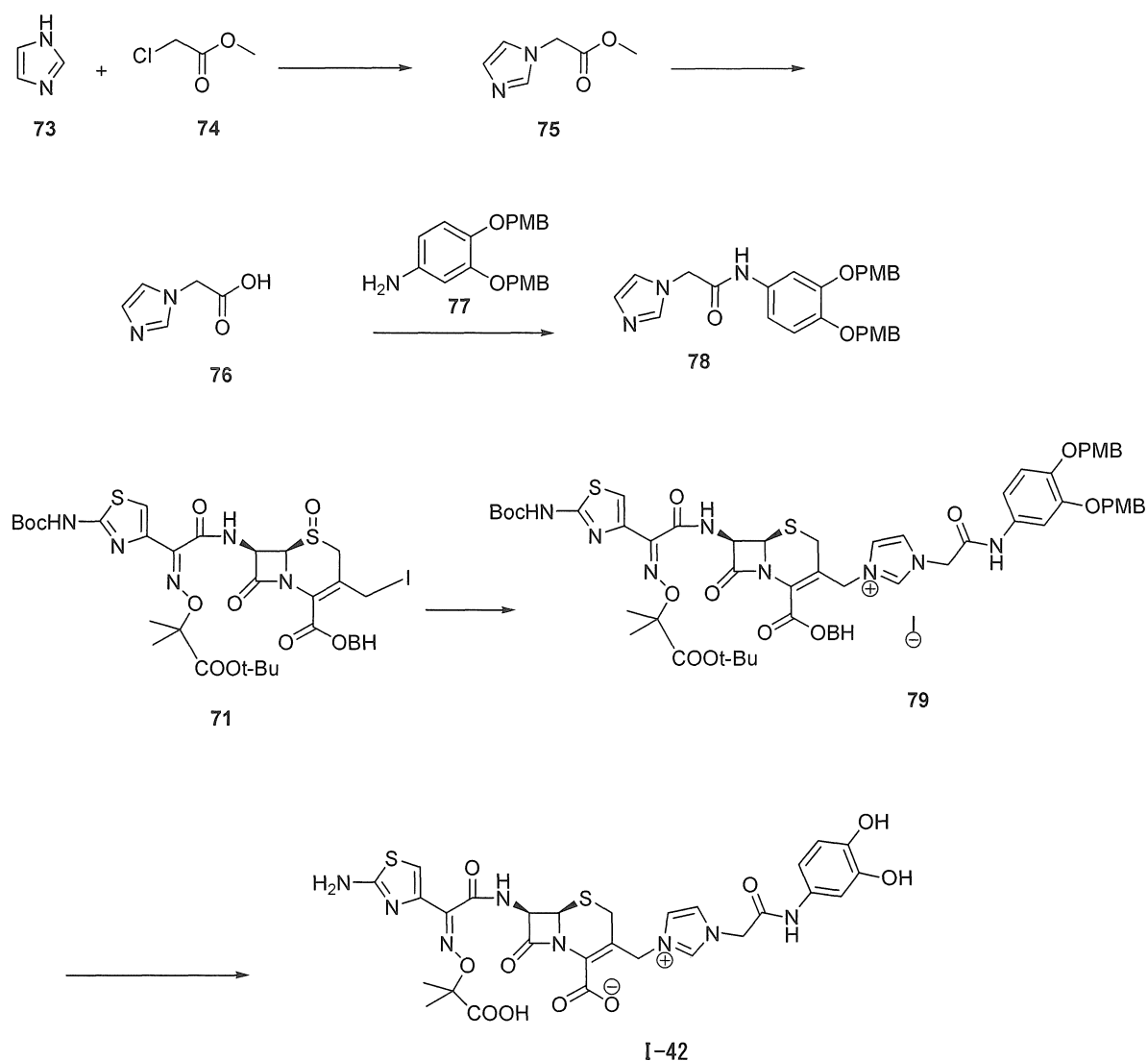
Theo lý thuyết: C, 45,88; H, 4,78; N, 14,55; S, 8,44 (%)

Theo thực nghiệm: C, 46,03; H, 4,89; N, 14,31; S, 8,19 (%)

Ví dụ 42

Tổng hợp hợp chất (I-42)

[Công thức 116]



Bước (1): Hợp chất 73 + Hợp chất 74 → Hợp chất 75 → Hợp chất 76

Hợp chất 73 (2,04 g, 30,0 mmol) được thêm vào toluen (8 ml), dimetylformamit (0,8 ml), kali iodua (199 mg, 1,2 mmol), và kali cacbonat (3,73 g, 27 mmol), sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. Dung dịch phản ứng được thêm vào hợp chất 74 (3,94 ml, 45 mmol), tiếp đó khuấy ở

65°C trong 2 giờ. Etyl axetat và nước được thêm vào dung dịch phản ứng. Lớp hữu cơ được rửa với nước, rửa với nước muối bão hòa, được làm khô trên magiê sulfat, được lọc, và sau đó được cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất 75 (3,28 g).

Hợp chất 75 (3,28 g, 23,4 mmol) được thêm vào nước (10 ml), sau đó gia nhiệt ở hồi lưu trong 5 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc, sau đó thêm vào metanol, và sau đó lọc để tạo ra hợp chất 76 (3,28 g).

Hợp chất 76:

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (delta): 4,82 (2H, s), 6,89 (1H, s), 7,14 (1H, s), 7,63 (1H, s).

Bước (2): Hợp chất 76 + Hợp chất 77 → Hợp chất 78

Hợp chất 76 (126 mg, 1,0 mmol) được thêm vào diclometan (4 ml), hợp chất 77 (365 mg, 1,00 mmol), và WSCD·HCl (249 mg, 1,30 mmol), tiếp đó khuấy ở 0°C trong 1 giờ và sau đó ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dimetylformamit (2 ml) được thêm vào, sau đó khuấy trong 1 giờ, và sau đó được cô đặc trong chân không để làm bay hơi diclometan. Dimetylformamit (2 ml) được thêm vào, và sau đó để yên trong 3 ngày. Diclometan và nước sau đó được thêm vào. Lớp hữu cơ được rửa với nước, rửa với nước muối bão hòa, được làm khô trên magiê sulfat, và sau đó được lọc để tạo ra hợp chất 78 (390 mg, hiệu suất 58%, hiệu lực 70%).

Bước (3): Hợp chất 71 + Hợp chất 78 → Hợp chất 79 → Hợp chất (I-42)

Hợp chất 71 (538 mg, 0,58 mmol) được hòa tan trong dimetylformamit (2 ml), và sau đó hợp chất 78 (390 mg, 0,58 mmol, hiệu lực 70%) được thêm vào đó, tiếp đó khuấy ở 0°C trong 2 giờ và sau đó ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Dimetylformamit (6 ml) được thêm vào, và sau đó dung dịch phản ứng được làm lạnh tới -40°C. Sau đó, kali iodua (670 mg, 4,04 mmol) và axetyl clorua (0,206 ml, 2,88 mmol) được thêm vào, tiếp đó khuấy ở -40°C trong 30 phút và khuấy thêm ở 0°C trong 1 giờ. Etyl axetat và dung dịch nước NaHSO₄ được thêm vào. Lớp hữu cơ được rửa với nước, rửa với nước muối bão hòa, được làm khô trên magiê sulfat, được lọc, và sau đó được cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất 79 dưới dạng bột.

Hợp chất 79 thô mô tả ở trên được hòa tan trong metylen clorua (10 ml) và anisol (0,63 ml), được làm lạnh tới -30°C . Dung dịch 2M AlCl_3 -nitrometan (2,89 ml) được thêm vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ giữa -30°C và -10°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được chuyển vào trong dung dịch của 1N-HCl:MeCN (1:1) ở 0°C . Diisopropyl ete được thêm vào, và sau đó dung dịch được tách ra. Nhựa HP-20SS được thêm vào lớp chứa nước, và sau đó axetonitril được làm bay hơi trong áp suất giảm. Dung dịch hỗn hợp được đem đi sắc ký cột HP-20SS, sau đó rửa giải hợp chất mong muốn với axetonitril-nước. Các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn được thu thập, và sau đó được cô đặc trong chân không. Dung dịch đã cô đặc được đông khô nhanh để tạo ra hợp chất (I-42) dưới dạng bột (70 mg, hiệu suất 17%).

Hợp chất (I-42):

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (delta): 1,42 (6H, d, $J = 5,6$ Hz), 2,91-3,91 (2H, m), 4,77 (1H, d, $J = 13,6$ Hz), 4,99 (1H, m), 5,11 (2H, br), 5,20 (1H, d, $J = 13,6$ Hz), 5,66 (1H, m), 6,58 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,64 (1H, s), 6,74 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,04 (1H, s), 7,20 (1H, br), 7,63 (1H, s), 7,91 (1H, s), 9,29 (1H, s), 9,50 (1H, br), 10,4 (1H, s).

MS(ESI): 701 $^+$ (M+H) $^+$

Phân tích nguyên tố cho $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 4,4\text{H}_2\text{O}$

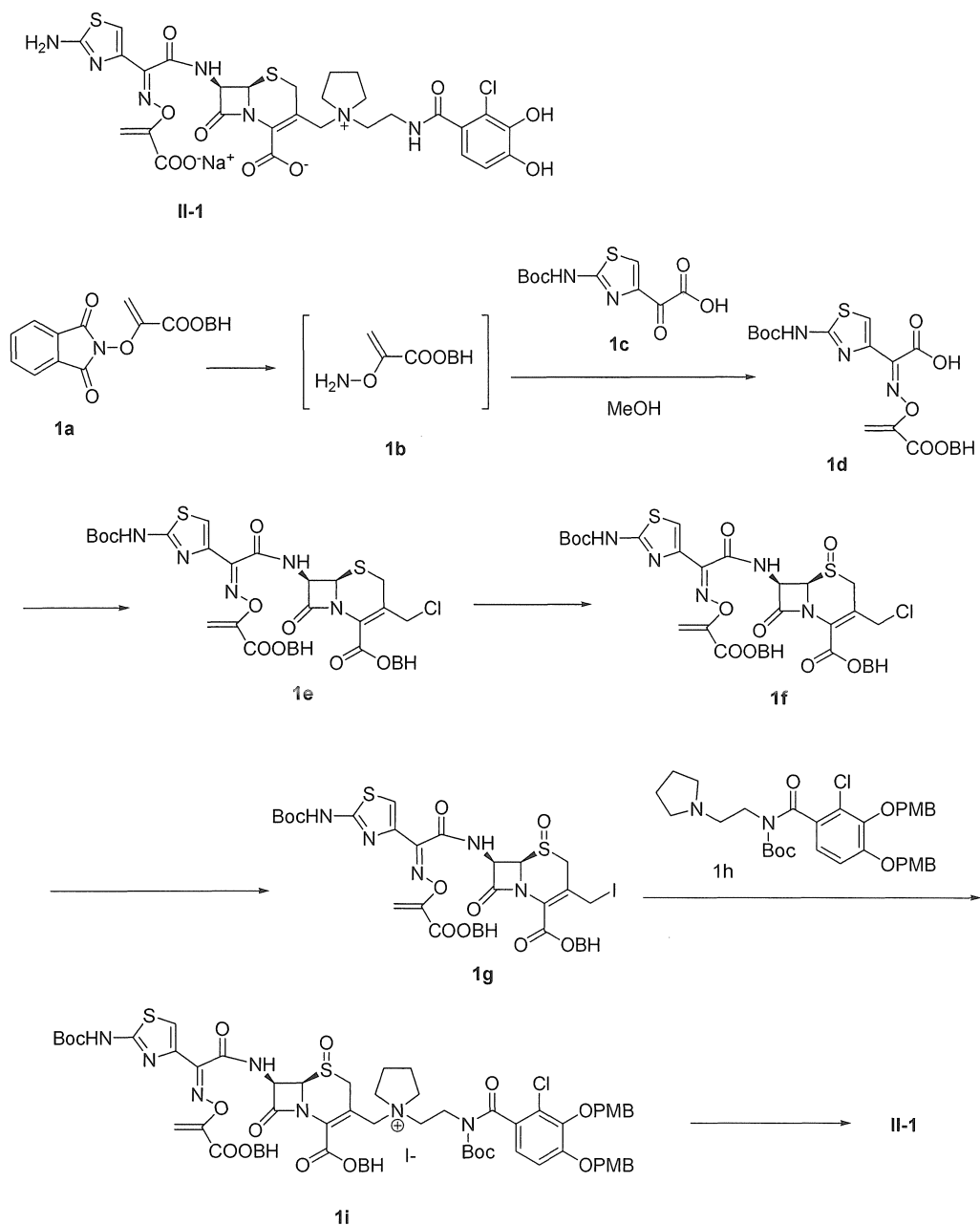
Theo lý thuyết: C, 43,02; H, 4,53; N, 14,33; S, 8,50 (%)

Theo thực nghiệm: C, 43,12; H, 4,76; N, 14,37; S, 8,22 (%)

Ví dụ 43

Tổng hợp hợp chất (II-1)

[Công thức 117]



Bước (1): Hợp chất 1a → Hợp chất 1d

Hợp chất 1a (3 g, 7,51 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (30 ml), được làm lạnh tới -30°C, và sau đó metylhydrazin (0,402 ml, 7,51 mmol) được thêm vào đó, sau đó khuấy trong 40 phút. Dung dịch phản ứng được lọc, và sau đó phần lọc được thêm vào metanol (15 ml) sau đó thêm vào hợp chất 1c (2,045 g, 7,51 mmol), sau đó khuấy trộn. Dung dịch phản ứng được cô đặc trong chân không, và sau đó cặn được thêm vào nước tinh khiết, được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách ra được rửa với nước tinh khiết, rửa với nước muối bão

hòa, và sau đó được làm khô trên magiê sulfat khan. Magiê sulfat được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất 1d dưới dạng hợp chất dầu màu vàng (3,96 g, hiệu suất 100%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 7,40-7,13 (10H, m), 6,86 (1H, s), 5,71-5,56 (2H, m), 1,11 (9H, s).

Bước (2): Hợp chất 1d $\rightarrow$ Hợp chất 1e

Muối axit clohydric (3,41 g, 7,56 mmol) của diphenylmetyl 7-amino-3-clometyl-3-xephem-4-carboxylat được phân tán trong etyl axetat (40 ml), và sau đó hợp chất 1d được thêm vào đó, và sau đó được làm lạnh tới -40°C . Dung dịch phản ứng được thêm vào phenyl diclophosphat (1,356 ml, 9,08 mmol), và sau đó thêm vào dạng giọt N-metylmorpholin (2,459 ml, 22,69 mmol), tiếp đó khuấy ở -40°C . Dung dịch phản ứng sau đó được thêm vào dung dịch nước của axit suxinic 10%. Lớp hữu cơ được tách ra, rửa với dung dịch nước natri hydro cacbonat 5%, được rửa với nước tinh khiết, và sau đó rửa với nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên magiê sulfat khan, và sau đó magiê sulfat được loại bỏ bằng cách lọc. Dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm, và sau đó cặn tạo ra được làm tinh khiết bằng sắc ký gel silica để tạo ra 1e dưới dạng hợp chất dầu màu vàng (3,65 g, hiệu suất 49%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 7,46-7,20 (21H, m), 6,93 (1H, s), 6,92 (1H, s), 5,89 (1H, dd, $J = 9,2, 5,0$ Hz), 5,87 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 5,63 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 4,87 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 4,47 (1H, d, $J = 12,0$ Hz), 4,29 (1H, d, $J = 11,1$ Hz), 3,42 (1H, d, $J = 18,5$ Hz), 3,23 (1H, d, $J = 18,8$ Hz), 1,52 (9H, s).

Bước (3): Hợp chất 1e $\rightarrow$ Hợp chất 1f

Hợp chất 1e (3,67 g, 3,71 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (40 ml), và sau đó được làm lạnh tới -30°C . Axit m-cloperbenzoic 65% (0,984 g, 3,71 mmol) được thêm vào, tiếp đó khuấy trong 80 phút. Dung dịch nước natri hydro sulfit 1% (40 ml) được thêm vào, và sau đó lớp hữu cơ được tách ra. Lớp hữu cơ rửa với dung dịch nước natri hydro cacbonat 5%, được rửa với nước tinh khiết, rửa với nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô trên magiê sulfat khan. Magiê sulfat được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm. Cặn tạo ra được đem đi sắc ký gel silica để tạo ra hợp chất 1f dưới dạng hợp chất dầu màu vàng (2,67 g, hiệu suất 77%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 7,49-7,26 (24H, m), 6,94 (1H, s), 6,89 (1H, s), 6,16 (1H, dd, $J = 9,8, 4,7$ Hz), 5,75 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 5,57 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 5,29 (1H, br s), 4,88 (1H, d, $J = 12,4$ Hz), 4,13-4,10 (1H, m), 3,37 (1H, d, $J = 18,6$ Hz), 2,81 (1H, d, $J = 19,7$ Hz), 1,52 (9H, s).

Bước (4): Hợp chất 1f $\rightarrow$ Hợp chất 1g

Hợp chất 1f (2,67 g, 2,8 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (25 ml), và sau đó được loại khí trong điều kiện chân sáng. Trong môi trường nito, dung dịch phản ứng sau đó được thêm vào kali iodua (1,28 g, 8,55 mmol), sau đó khuấy trộn. Dung dịch phản ứng sau đó được thêm vào dung dịch nước của natri hydrosulfit 4% (25 ml), sau đó chiết từ lớp chứa nước với etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách ra được rửa với nước tinh khiết, rửa với nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô trên magiê sulfat khan. Magiê sulfat được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất 1g dưới dạng hợp chất dầu màu vàng.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 7,50-7,26 (36H, m), 6,98 (1H, s), 6,90 (1H, s), 6,12 (1H, dd, $J = 9,5, 4,6$ Hz), 5,73 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 5,54 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 5,28 (1H, br s), 4,74 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 4,10-4,04 (1H, m), 3,30 (1H, d, $J = 17,2$ Hz), 2,96 (1H, d, $J = 18,1$ Hz), 1,59-1,47 (9H, m).

Bước (5): Hợp chất 1g $\rightarrow$ Hợp chất 1i $\rightarrow$ Hợp chất (II-1)

Hợp chất 1g (1,12 g, 1 mmol) được hòa tan trong dimetylaxetamit (3 ml), và sau đó hợp chất 1h (659 mg, 1 mmol) được thêm vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ 30 phút. Dung dịch phản ứng được thêm vào nước tinh khiết, được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước tinh khiết, rửa với nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô trên magiê sulfat khan. Magiê sulfat được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất 1i.

Sau đó, hợp chất 1i được hòa tan trong metylen clorua (15 ml), và sau đó được làm lạnh tới -50°C . Dung dịch phản ứng sau đó được thêm vào phospho tribromua (0,189 ml, 2 mmol), tiếp đó khuấy ở -50°C trong 1 giờ. Anisol (1,09 ml, 10 mmol) và dung dịch 2 mol/l nhôm clorua/nitrometan (5 ml, 10 mmol) sau đó được thêm vào, tiếp đó khuấy ở 0°C . Dung dịch phản ứng sau đó được thêm vào nước tinh khiết (30 ml) và diisopropyl ete (50 ml). Dung dịch phản ứng

được thêm vào axetonitril và axit clohydric 2 N, và sau đó phần kết tủa được hòa tan, sau đó lớp chứa nước được tách ra. Lớp hữu cơ được chiết với hỗn hợp dung dịch của nước/axetonitril/axit clohydric loãng, và sau đó lớp chứa nước hỗn hợp này được thêm vào nhựa HP20SS, sau đó cô đặc. Huyền phù được cô đặc được đem đi sắc ký cột HP20SS/ODS, sau đó rửa giải với nước-axetonitril. Dung dịch nước của natri hydroxit 0,2 N được sử dụng cho các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn để tạo ra muối natri, và sau đó được cô đặc trong chân không. Dung dịch đã cô đặc được đông khô nhanh để tạo ra hợp chất (II-1) dưới dạng bột (245 mg, hiệu suất 32%).

MS (m+1) = 736,00

Phân tích nguyên tố cho $C_{29}H_{29}Cl_1N_7O_{10}S_2Na_1(H_2O)_{4,5}(NaHCO_3)_{1,1}$

Theo lý thuyết: C, 38,81; H, 4,23; Cl, 3,81; N, 10,52; S, 6,88; Na, 5,18

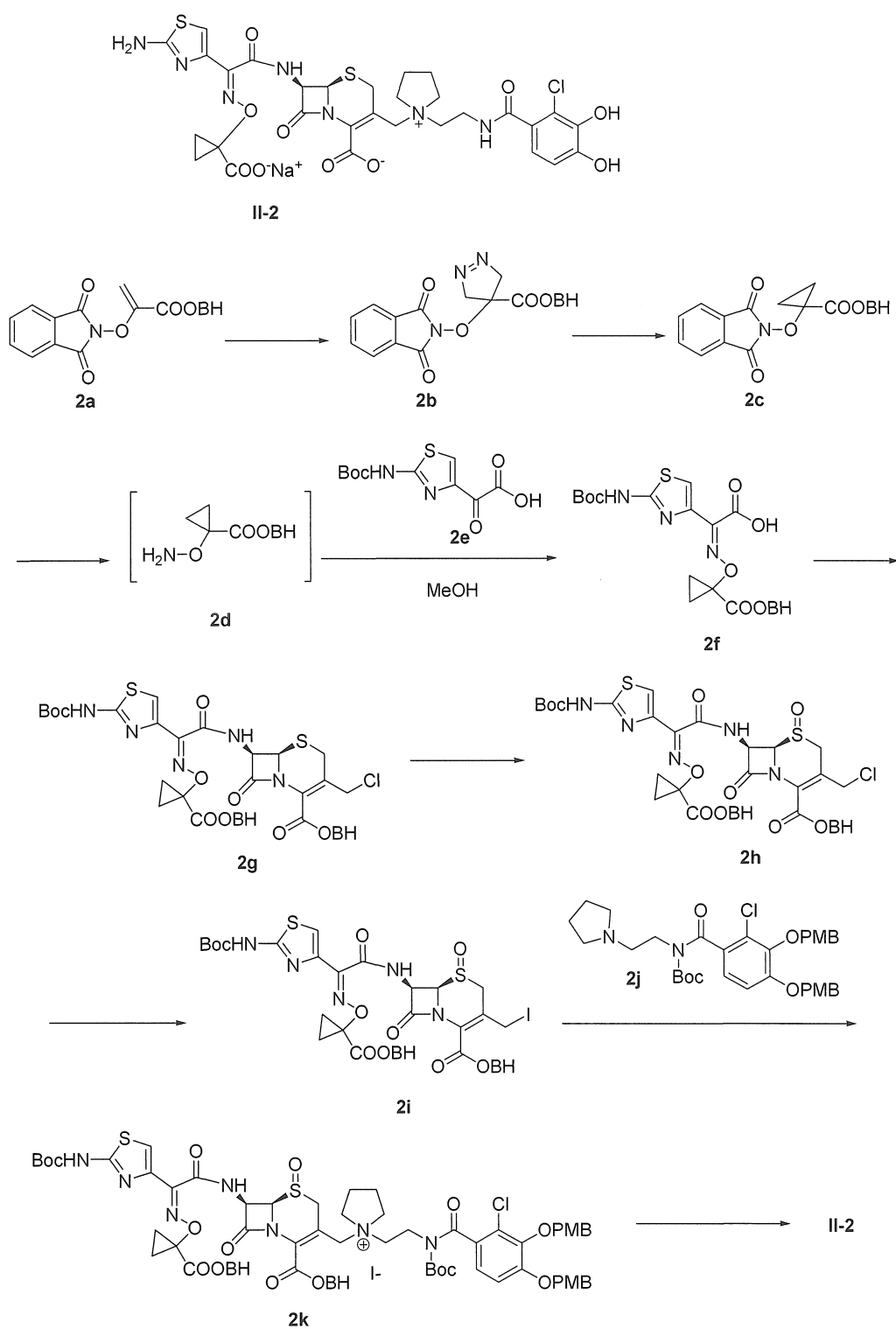
Theo thực nghiệm: C, 38,56; H, 4,50; Cl, 4,55; N, 11,08; S, 7,19; Na, 5,38

1H -NMR (D_2O) δ (delta): 7,18 (1H, s), 6,78-6,75 (2H, m), 5,91 (1H, d, J = 4,9 Hz), 5,32-5,28 (2H, m), 5,15 (1H, br s), 4,74-4,82 (1H, m), 4,10 (1H, d, J = 13,9 Hz), 3,82-3,54 (13H, m), 2,21-2,07 (5H, m).

Ví dụ 44

Tổng hợp hợp chất (II-2)

[Công thức 118]



Bước (1): Hợp chất 2a → Hợp chất 2b

Hợp chất 2a (3,77 g, 9,44 mmol) được phân tán trong diethyl ete (280 ml), và sau đó dung dịch ete (100 ml) của diazometan (29,1 mmol), được điều chế từ N-methyl-N-nitrosoure (3 g, 29,1 mmol), được thêm vào. Sau khi khuấy ở 0°C qua đêm, diethyl ete được cô đặc trong chân không cho tới khi thể tích còn khoảng 200 ml, và sau đó được lọc. Thu thập cặn được lọc để tạo ra hợp chất 2b (2,911 g, hiệu suất 70%). Chất này được sử dụng trong bước tiếp theo (2) mà không cần tinh chế, v.v.

Bước (2): Hợp chất 2b → Hợp chất 2c

Hợp chất 2b (2,911 g, 6,59 mmol) được phân tán trong toluen (30 ml), và sau đó đem gia nhiệt tại hồi lưu trong 8 giờ và 30 phút. Sau khi dung dịch phản ứng được làm lạnh, chất rắn được kết tủa được lọc, và sau đó được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất 2c (1,35 g, 3,28 mmol).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (delta): 7,85 (4H, s), 7,50-7,21 (10H, m), 6,86 (1H, s), 1,78 (2H, dd, J = 8,6, 5,4 Hz), 1,52 (2H, dd, J = 8,6, 5,4 Hz).

Bước (3): Hợp chất 2c → Hợp chất 2g

Hợp chất 2c (1,35 g, 3,27 mmol) được sử dụng, và được xử lý tương tự như được mô tả ở trên để tạo ra hợp chất 2g (2,52 g, hiệu suất 92%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ (delta): 8,19 (1H, br s), 8,02 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,49-7,18 (27H, m), 6,97 (1H, s), 6,89 (1H, s), 5,98 (1H, dd, J = 9,1, 5,0 Hz), 5,02 (1H, d, J = 5,0 Hz), 4,52 (1H, d, J = 11,8 Hz), 4,32 (1H, d, J = 11,8 Hz), 3,48 (1H, d, J = 18,3 Hz), 3,23 (1H, d, J = 18,3 Hz), 1,75-1,54 (15H, m).

Bước (4): Hợp chất 2g → Hợp chất 2h

Hợp chất 2g (2,52 g, 2,5 mmol) được sử dụng, và được xử lý tương tự như được mô tả ở trên để tạo ra hợp chất 2h (2,07 g, hiệu suất 87%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ (delta): 8,32 (1H, br s), 7,86 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,49-7,20 (27H, m), 6,97 (1H, s), 6,91 (1H, s), 6,16 (1H, dd, J = 9,7, 4,5 Hz), 4,90 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,54 (1H, dd, J = 4,6, 1,3 Hz), 4,18 (1H, d, J = 12,3 Hz), 3,73 (1H, d, J = 18,5 Hz), 3,32 (1H, d, J = 18,6 Hz), 1,64-1,53 (15H, m).

Bước (5): Hợp chất 2h → Hợp chất 2i

Hợp chất 2h (2,07 g, 2,18 mmol) được sử dụng, và được xử lý tương tự như được mô tả ở trên để tạo ra hợp chất 2i (2,23 g, hiệu suất 91%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 8,36 (1H, br s), 7,86 (1H, d, $J = 9,7$ Hz), 7,50-7,10 (23H, m), 6,98 (1H, s), 6,90 (1H, s), 6,11 (1H, dd, $J = 9,7, 4,9$ Hz), 4,75 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 4,52 (1H, dd, $J = 4,9, 1,1$ Hz), 4,07 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 3,66 (1H, d, $J = 18,8$ Hz), 3,49 (1H, d, $J = 18,8$ Hz), 1,69-1,43 (15H, m).

Bước (6): Hợp chất 2i $\rightarrow$ Hợp chất 2k $\rightarrow$ Hợp chất (II-2)

Hợp chất 2i (1,12 g, 1 mmol) được sử dụng, và được xử lý tương tự như được mô tả ở trên để tạo ra hợp chất (II-2) (312 mg, hiệu suất 40%).

MS ($m+1$) = 750,00

Phân tích nguyên tố cho

$\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{ClN}_7\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{NaHCO}_3)_1(\text{NaCl})_{1,5}(\text{H}_2\text{O})_{1,3}$

Theo lý thuyết: C, 36,46; H, 4,01; Cl, 8,68; N, 9,60; S, 6,28; Na, 7,88

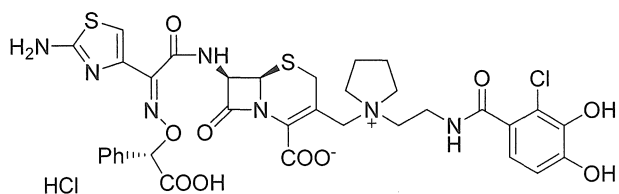
Theo thực nghiệm: C, 36,48; H, 4,15; Cl, 4,26; N, 9,82; S, 6,33; Na, 7,93

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ (delta): 7,03 (1H, br s), 6,84-6,73 (2H, m), 5,84 (1H, d, $J = 4,5$ Hz), 5,34 (1H, d, $J = 4,5$ Hz), 4,76-4,71 (1H, m), 4,11 (1H, d, $J = 13,3$ Hz), 3,98-3,42 (11H, m), 2,31-2,05 (4H, m), 1,43-1,17 (4H, m).

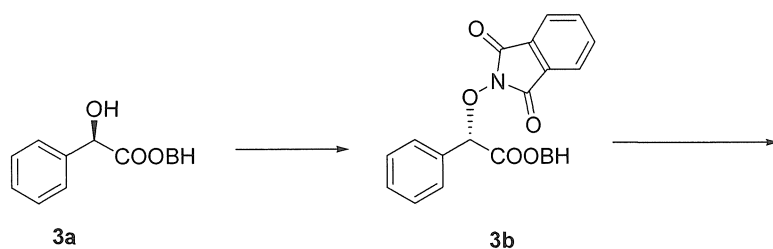
Ví dụ 45

Tổng hợp hợp chất (II-3)

[Công thức 119]

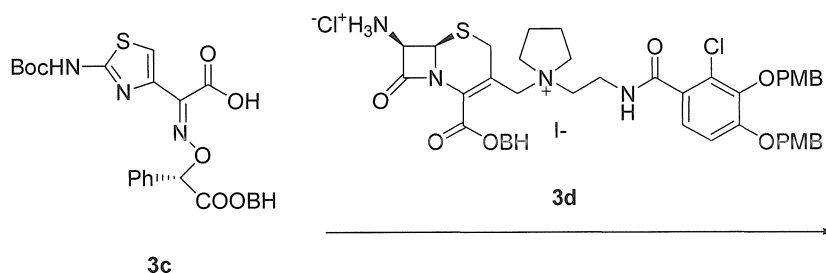


II-3



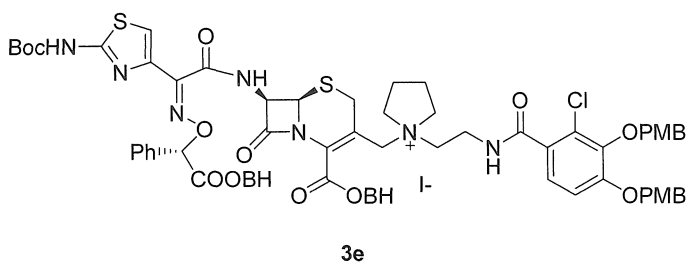
3a

3b



3c

3d



3e

II-3

Bước (1): Hợp chất 3a → Hợp chất 3b

Hợp chất 3a (18,6 g, 58,4 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (190 ml), và sau đó N-hydroxyphtalimit (11,44 g, 70,1 mmol) và triphenylphosphin (18,39 g, 70,1 mmol) được thêm vào đó. Dung dịch phản ứng sau đó được thêm vào dạng giọt diisopropyl azodicarboxylat (13,63 ml, 70,1 mmol), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng được cô đặc trong chân không, và sau đó cặn tạo ra được thêm vào metanol (300 ml), tiếp đó khuấy ở 0°C. Chất rắn được kết tủa được lọc và sau đó làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất 3b (8,70 g, hiệu suất 32%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ (delta): 7,77-7,69 (4H, m), 7,56 (2H, dd, J = 7,7, 1,7 Hz), 7,39-7,36 (3H, m), 7,31-7,23 (7H, m), 7,18-7,15 (3H, m), 7,09-7,01 (2H, m), 6,93 (1H, s), 6,04 (1H, s).

Bước (2): Hợp chất 3b → Hợp chất (II-3)

Hợp chất 3b (4,63 g, 10 mmol) được sử dụng, và được xử lý tương tự như được mô tả ở trên để tạo ra hợp chất 3c. Hợp chất 3c (1,068 g, 1 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (10 ml), và sau đó hợp chất 3d (0,588 g, 1 mmol), muối axit clohydric (0,23 g, 1,2 mmol) của 1-(dimetylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide, và pyridin (0,105 ml, 1,3 mmol) được thêm vào đó, tiếp đó khuấy ở -10°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được thêm vào nước tinh khiết, sau đó chiết từ lớp chứa nước với metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa với nước tinh khiết, rửa với nước muối bão hòa, và được làm khô trên magiê sulfat khan. Magiê sulfat được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất 3e.

Sau đó hợp chất 3e được hòa tan trong metylen clorua (15 ml), và sau đó được làm lạnh tới -30°C. Anisol (1,1 ml, 10 mmol) và dung dịch 2 mol/l nhôm clorua/nitrometan (5 ml, 10 mmol) được thêm vào, tiếp đó khuấy ở 0°C. Dung dịch phản ứng sau đó được thêm vào nước tinh khiết (30 ml) và diisopropyl ete (50 ml). Axetonitril và axit clohydric 2 N được thêm vào dung dịch phản ứng đã xử lý để hòa tan phần kết tủa, sau đó lớp chứa nước được tách ra. Lớp hữu cơ được chiết với hỗn hợp dung dịch của nước tinh khiết/axetonitril/axit clohydric loãng, và sau đó nhựa HP20SS được thêm vào lớp chứa nước hỗn hợp, sau đó cô đặc. Huyền phù được cô đặc được đem đi sắc ký cột HP20SS/ODS, sau đó rửa giải hợp chất mong muốn với dung dịch axit clohydric loãng-axetonitril, và sau đó các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn được cô đặc trong chân không. Dung dịch đã cô đặc được đông khô nhanh để tạo ra hợp chất (II-3) dưới dạng bột (91 mg, hiệu suất 11%).

Phân tích nguyên tố cho C₃₄H₃₄ClN₇O₁₀S₂(H₂O)₄(HCl)_{1,5}

Theo lý thuyết: C, 44,05; H, 4,73; Cl, 9,56; N, 10,58; S, 6,92

Theo thực nghiệm: C, 43,80; H, 4,55; Cl, 9,53; N, 10,41; S, 6,65

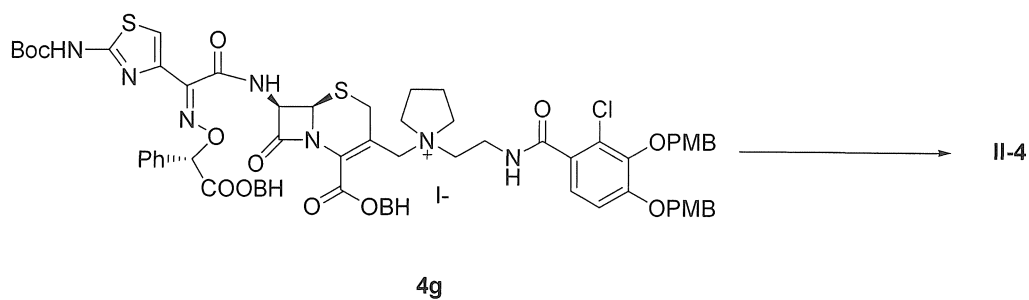
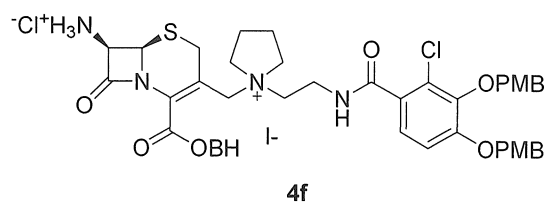
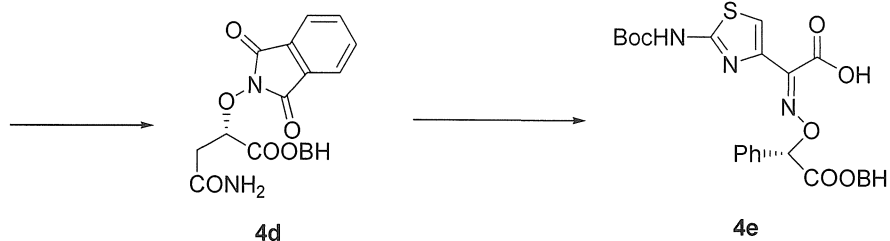
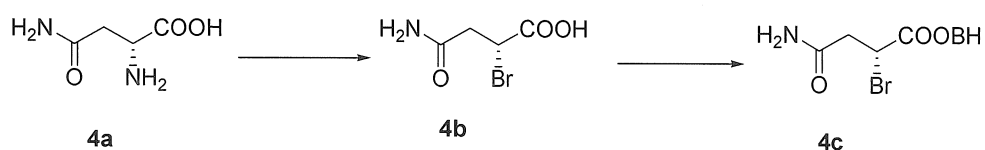
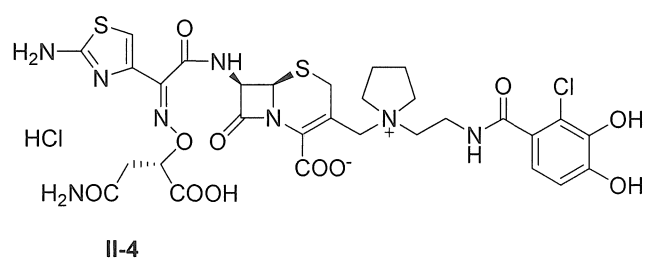
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (delta): 10,20 (1H, br s), 9,64 (1H, d, J = 7,0 Hz), 8,53 (1H, br s), 7,51-7,36 (6H, m), 6,85-6,75 (3H, m), 5,94 (1H, dd, J = 8,0, 5,0 Hz),

5,58 (1H, s), 5,26 (1H, d, J = 5,0 Hz), 4,65 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,30 (1H, d, J = 14,3 Hz), 3,93 (1H, d, J = 16,6 Hz), 3,69-3,50 (9H, m), 2,17-1,96 (4H, br m).

Ví dụ 46

Tổng hợp hợp chất (II-4)

[Công thức 120]



Bước (1): Hợp chất 4a $\rightarrow$ Hợp chất 4c

D-arginin 4a (10,42 g, 70 mmol) được hòa tan trong dung dịch nước của axit sulfuric 2 N, và sau đó kali bromua được thêm vào đó, và sau đó được làm lạnh tới -10°C . Natri nitrit (9,58 g, 139 mmol) sau đó được thêm vào dung dịch phản ứng, tiếp đó khuấy. Dung dịch phản ứng được chiết với tetrahydrofuran, và sau đó lớp hữu cơ được làm khô trên magiê sulfat khan. Magiê sulfat được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm để tạo ra 11,14 g của hợp chất 4b.

Hợp chất 4b (5,88 g) được phân tán trong clorofom (60 ml) và tetrahydrofuran (30 ml), diphenyldiazometan (6,12 g, 31,5 mmol), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ 30 phút. Dung dịch phản ứng được cô đặc trong chân không, và sau đó etyl axetat và dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% được thêm vào, sau đó tách lớp hữu cơ ra. Lớp hữu cơ được rửa với nước tinh khiết, rửa với nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô trên magiê sulfat khan. Magiê sulfat được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm. Cặn tạo ra được đem đi sắc ký gel silica để tạo ra hợp chất 4c dưới dạng chất dầu (8,62 g, hiệu suất 79%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 7,42-7,30 (14H, m), 6,87 (1H, s), 4,81 (1H, dd, $J = 8,1, 6,6$ Hz), 3,16 (1H, dd, $J = 15,7, 8,1$ Hz), 2,88 (1H, dd, $J = 15,7, 6,5$ Hz).

Bước (2): Hợp chất 4c $\rightarrow$ Hợp chất 4d

N-hydroxyphtalimit (7,77 g, 47,7 mmol) được hòa tan trong dimetylformamit (85 ml), và sau đó kali cacbonat (4,94 g, 35,7 mmol) được thêm vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng sau đó được thêm vào dung dịch của hợp chất 4c (8,63 g, 23,83 mmol) trong dimetylformamit (45 ml), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ và 40 phút. Dung dịch phản ứng được đổ vào trong 400 ml nước tinh khiết, và sau đó chất rắn kết tủa vô định hình được lọc. Chất rắn thu được sau đó được phân tán trong metanol. Chất rắn tạo ra được lọc, và sau đó cặn được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất 4d (1,83 g, 17%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 7,78-7,71 (4H, m), 7,35-7,22 (10H, m), 6,91 (1H, s), 6,51 (1H, br s), 5,45 (1H, br s), 5,25 (1H, dd, $J = 7,5, 5,0$ Hz), 3,04 (1H, dd, $J = 16,5, 7,5$ Hz), 2,95 (1H, dd, $J = 16,5, 5,0$ Hz).

Bước (3): Hợp chất 4d $\rightarrow$ Hợp chất (II-4)

Hợp chất 4d được sử dụng, và được xử lý tương tự như được mô tả ở trên để tạo ra hợp chất (II-4) (88 mg, hiệu suất 11%).

MS (m+1) = 781,03

Phân tích nguyên tố cho $C_{30}H_{33}ClN_8O_{11}S_2(H_2O)_{3,8}(HCl)_{0,5}$

Theo lý thuyết: C, 41,52; H, 4,77; Cl, 6,13; N, 12,91; S, 7,39

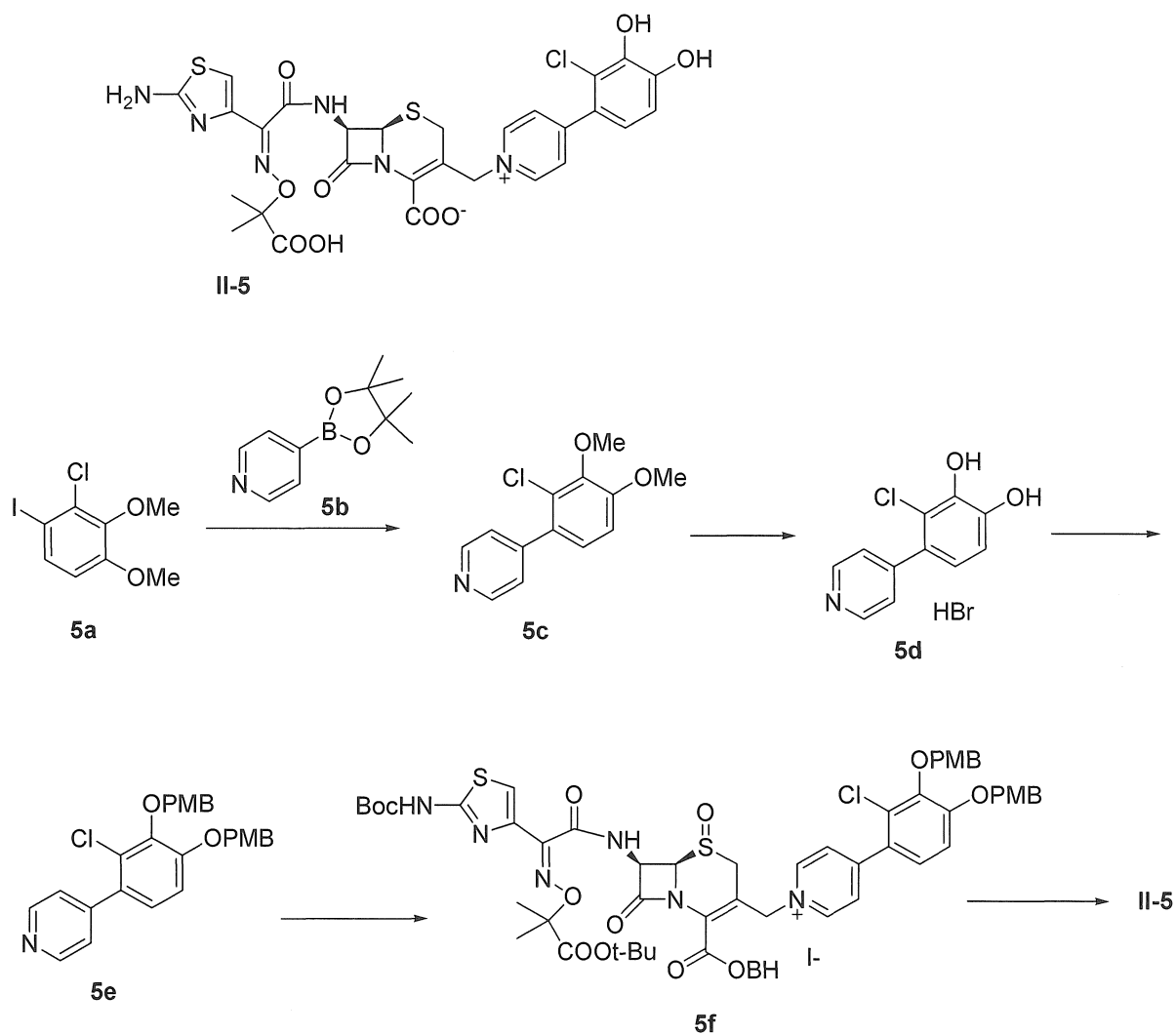
Theo thực nghiệm: C, 41,52; H, 4,73; Cl, 6,29; N, 12,94; S, 7,48

1H -NMR (DMSO- d_6) δ (delta): 10,23 (1H, br s), 9,47 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 9,34 (1H, br s), 8,45 (1H, br s), 7,42 (1H, br s), 7,29 (2H, s), 6,97 (1H, br s), 6,81-6,75 (3H, m), 5,78 (1H, dd, $J = 8,2, 5,0$ Hz), 5,19 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 5,00-4,87 (2H, m), 4,02 (1H, d, $J = 13,1$ Hz), 3,88 (1H, d, $J = 17,1$ Hz), 3,81-3,17 (6H, m), 2,64 (2H, d, $J = 6,4$ Hz), 2,16-1,98 (4H, m).

Ví dụ 47

Tổng hợp hợp chất (II-5)

[Công thức 121]



Bước (1): Hợp chất 5a → Hợp chất 5c

Hợp chất 5a (Ref. Journal of Labelled Compound and Radiopharmaceuticals 45; 5; 2002; 371-378) (1194 mg, 4 mmol) được hòa tan trong 1,4-đioxan (10 ml). Sau đó được tinh chế nước (1 ml), Hợp chất 5b (820 mg, 4 mmol), kali cacbonat (1658 mg, 12 mmol), và tetrakis(triphenyl)phosphin paladi (231 mg, 0,2 mmol) được thêm lần lượt vào đó, sau đó gia nhiệt ở hồi lưu. Nước tinh khiết được thêm vào dung dịch phản ứng, sau đó chiết từ lớp chứa nước với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước tinh khiết, và sau đó rửa với nước muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô trên magiê sulfat khan, magiê sulfat được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dung môi được làm bay hơi trong áp suất

giảm. Cặn tạo ra sau đó được thêm vào diisopropyl ete. Phần không hòa tan được lọc, rửa với diisopropyl ete, và sau đó được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất 5c (415 mg, hiệu suất 42%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 8,64 (2H, dd, $J = 4,5, 1,6$ Hz), 7,35 (2H, dd, $J = 4,5, 1,6$ Hz), 7,05 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,91 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 3,93 (3H, s), 3,91 (3H, s).

Bước (2): Hợp chất 5c $\rightarrow$ Hợp chất 5d

Hợp chất 5c (415 mg, 1,66 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (4 ml), và sau đó dung dịch 1 mol/l chứa bo tribromua trong metylen clorua (4,16 ml, 4,16 mmol) được thêm vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được thêm vào metanol, và sau đó dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm. Cặn tạo ra được lọc, rửa với metylen clorua, và sau đó được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất 5d.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ (delta): 8,74 (2H, d, $J = 6,4$ Hz), 8,14 (2H, d, $J = 6,4$ Hz), 7,06 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,01 (1H, d, $J = 8,5$ Hz).

Bước (3): Hợp chất 5d $\rightarrow$ Hợp chất 5e

Hợp chất 5d (332 mg, 1,097 mmol) được phân tán trong dimetylformamit (3 ml), và sau đó kali cacbonat (531 mg, 3,84 mmol) và 4-metoxymethyl clorua (0,329 ml, 2,414 mmol) được thêm lần lượt vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Nước tinh khiết sau đó được thêm vào dung dịch phản ứng, sau đó chiết từ lớp chứa nước với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước tinh khiết, và sau đó rửa với nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên magiê sulfat khan, sau đó loại bỏ magiê sulfat bằng cách lọc, và sau đó dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm. Cặn tạo ra được đem đi sắc ký gel silica để tạo ra hợp chất 5e (276 mg, hiệu suất 55%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 8,65 (2H, dt, $J = 7,6, 2,7$ Hz), 7,37 (6H, dt, $J = 9,5, 3,6$ Hz), 7,03-6,97 (2H, m), 6,93 (2H, ddd, $J = 9,3, 5,0, 2,5$ Hz), 6,84 (2H, dt, $J = 9,2, 2,5$ Hz), 5,10 (2H, s), 5,01 (2H, s), 3,84 (3H, s), 3,80 (3H, s).

Bước (4): Hợp chất 5e $\rightarrow$ Hợp chất 5f $\rightarrow$ Hợp chất (II-5)

Hợp chất 5e (276 mg, 0,598 mmol) được sử dụng, và được xử lý tương tự như được mô tả ở trên để tạo ra hợp chất (II-5) (240 mg, hiệu suất 58%).

MS (m+1) = 689,08

Phân tích nguyên tố cho $C_{28}H_{25}ClN_6O_9S_2(H_2O)_{2,6}$

Theo lý thuyết: C, 45,70; H, 4,14; Cl, 4,82; N, 11,42; S, 8,71

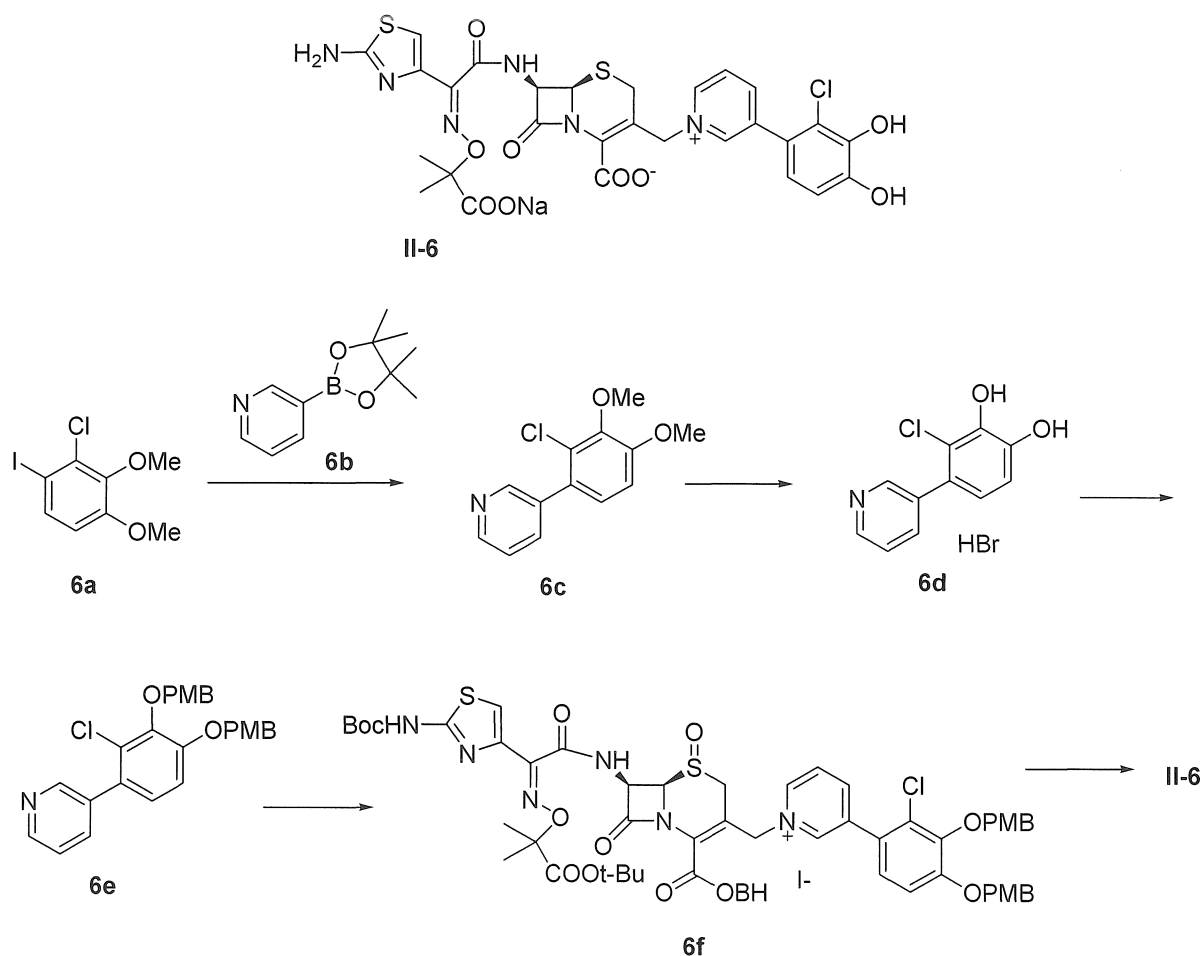
Theo thực nghiệm: C, 45,96; H, 4,05; Cl, 4,85; N, 11,39; S, 8,36

1H -NMR (DMSO- d_6) δ (delta): 9,44-9,36 (3H, m), 8,21 (2H, d, $J = 6,7$ Hz), 7,27 (2H, s), 6,94 (2H, s), 6,69 (1H, s), 5,73 (1H, dd, $J = 8,3, 5,0$ Hz), 5,64 (1H, d, $J = 13,4$ Hz), 5,14-5,04 (2H, m), 3,56 (1H, d, $J = 17,8$ Hz), 3,15 (1H, d, $J = 17,8$ Hz), 1,40 (6H, s).

Ví dụ 48

Tổng hợp hợp chất (II-6)

[Công thức 122]



Bước (1): Hợp chất 6a → Hợp chất 6c

Hợp chất 6a (2,99 g, 10 mmol) và hợp chất 6b (2,26 g, 11 mmol) được sử dụng, và được xử lý tương tự như được mô tả ở trên để tạo ra hợp chất 6c (1,92 g, hiệu suất 77%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 8,68-8,62 (1H, m), 8,59 (1H, td, $J = 3,1, 1,6$ Hz), 7,76 (1H, dtd, $J = 7,8, 1,6, 1,6$ Hz), 7,34 (1H, ddt, $J = 7,8, 4,8, 1,1$ Hz), 7,05 (1H, dd, $J = 8,6, 1,2$ Hz), 6,92 (1H, dd, $J = 8,6, 1,2$ Hz), 3,96-3,90 (6H, m).

Bước (2): Hợp chất 6c → Hợp chất 6d → Hợp chất 6e → Hợp chất 6f → Hợp chất (II-6)

Hợp chất 6c (1,9 g, 7,61 mmol) được sử dụng, và được xử lý tương tự như được mô tả ở trên để tạo ra hợp chất 6d (1,54 g, hiệu suất 67%). Sau đó hợp chất 6d (1,54 g, 5,90 mmol) được sử dụng, và được xử lý tương tự như được mô tả ở trên để tạo ra hợp chất 6e (1,16g, hiệu suất 49%). Hợp chất 6f (1,16 g, 1,09 mmol) được sử dụng, và được xử lý tương tự như được mô tả ở trên để tạo ra hợp chất (II-6) (410 mg, hiệu suất 53%).

MS ($m+1$) = 689,10

Phân tích nguyên tố cho $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{Cl}_1\text{N}_6\text{O}_9\text{S}_2(\text{H}_2\text{O})_3(\text{NaHCO}_3)_{1,1}$

Theo lý thuyết: C, 41,88; H, 3,76; Cl, 4,25; N, 10,07; S, 7,68; Na, 3,03

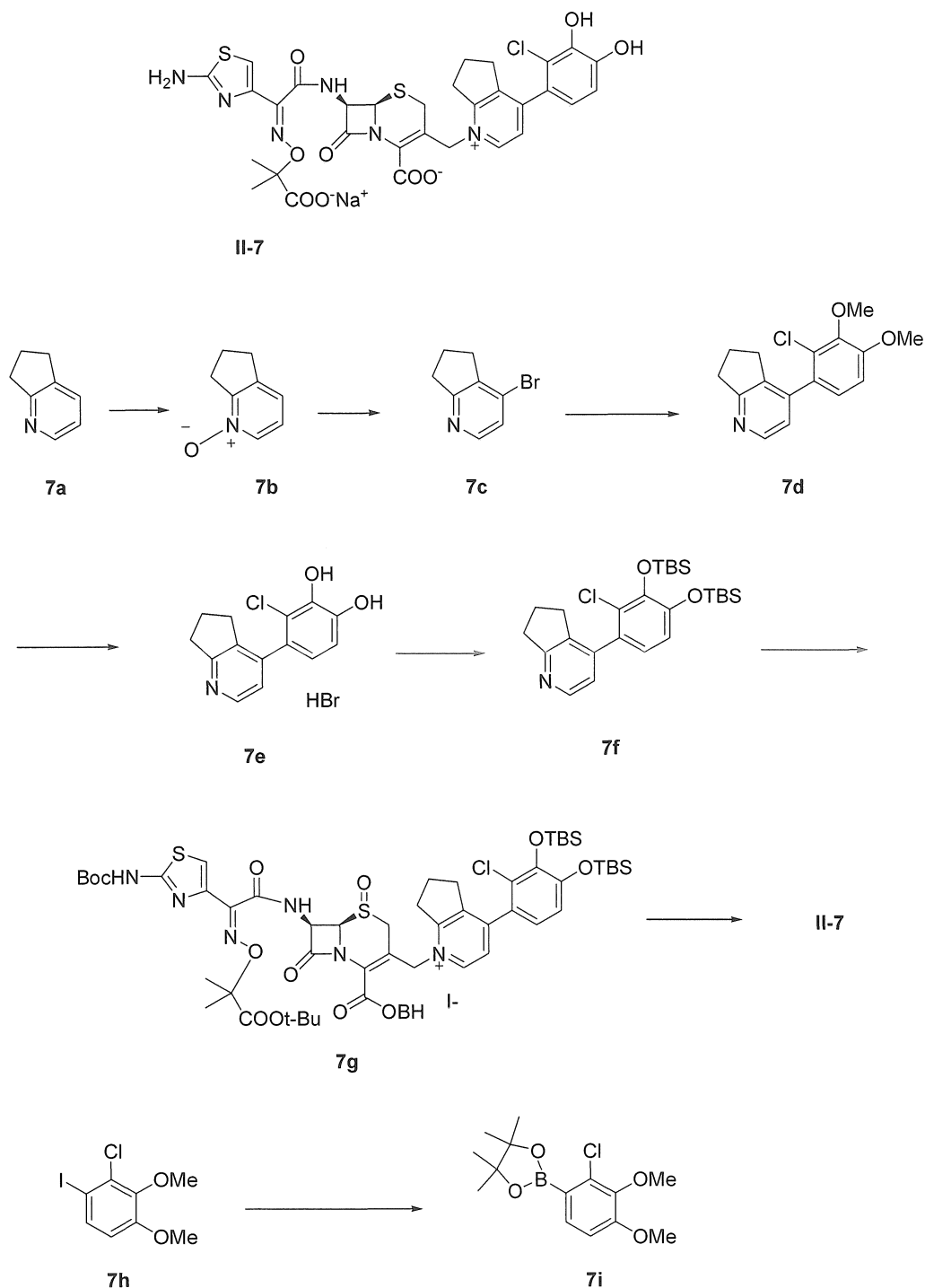
Theo thực nghiệm: C, 41,84; H, 4,15; Cl, 4,65; N, 10,35; S, 7,65; Na, 3,30

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ (delta): 9,10 (1H, s), 8,89 (1H, d, $J = 5,8$ Hz), 8,58 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,08 (1H, t, $J = 7,1$ Hz), 6,95-6,90 (3H, m), 5,83 (1H, d, $J = 4,7$ Hz), 5,64 (1H, d, $J = 14,6$ Hz), 5,33 (1H, d, $J = 15,1$ Hz), 5,28 (1H, d, $J = 4,7$ Hz), 3,68 (1H, d, $J = 17,8$ Hz), 3,22 (1H, d, $J = 17,8$ Hz), 1,44 (6H, s).

Ví dụ 49

Tổng hợp hợp chất (II-7)

[Công thức 123]



Bước (1): Hợp chất 7a → Hợp chất 7b

Hợp chất 7a (8,34 g, 70 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (80 ml), và sau đó axit m-cloperbenzoic (18,58 g, 70 mmol) được thêm vào đó, sau đó khuấy ở 0°C trong 45 phút. Dung dịch phản ứng được thêm vào dung dịch nước của natri hydro sunfit (8,01 g, 77 mmol), và sau đó điều chỉnh tới độ pH bằng 10

với dung dịch nước natri hydroxit 2 N. Sau khi chiết từ lớp chứa nước với clorofom và tetrahydrofuran, lớp hữu cơ được làm khô trên magiê sulfat khan. Magiê sulfat được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất 7b dưới dạng chất rắn màu xám (8,46 g, hiệu suất 89%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 8,05 (1H, d, $J = 6,3$ Hz), 7,14-7,05 (2H, m), 3,18 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 3,03 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 2,28-2,10 (2H, m).

Bước (2): Hợp chất 7b $\rightarrow$ Hợp chất 7c

Hợp chất 7b (4 g, 29,6 mmol) được hòa tan trong clorofom (20 ml), và sau đó được làm lạnh tới 0°C . Dung dịch phản ứng được thêm vào phospho oxybromua (16,97 g, 59,2 mmol), sau đó gia nhiệt ở hồi lưu. Băng (5 g) được thêm vào trong dung dịch phản ứng, và sau đó điều chỉnh tới độ pH bằng 10 bằng dung dịch nước natri hydroxit 2 N. Lớp chứa nước sau đó được chiết với clorofom. Lớp hữu cơ được tách ra được rửa với nước tinh khiết, rửa với nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô trên magiê sulfat khan. Magiê sulfat được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm. Cặn tạo ra được đem đi sắc ký gel silica để tạo ra hợp chất 7c (922 mg, hiệu suất 16%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 8,12 (1H, d, $J = 5,5$ Hz), 7,22 (1H, d, $J = 5,5$ Hz), 3,12 (2H, t, $J = 7,7$ Hz), 2,98 (2H, t, $J = 7,7$ Hz), 2,22-2,09 (2H, m).

Bước (3): Hợp chất 7h $\rightarrow$ Hợp chất 7i

Hợp chất 7h (2,19 g, 7,34 mmol) được hòa tan trong dimetylsulfoxit (20 ml), và sau đó 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaboran) (2,05 g, 8,07 mmol), phức [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen] diclopalađi(II)-metylen clorua (599 mg, 0,734 mmol), và kali axetat (2,16 g, 22,01 mmol) được thêm lần lượt vào đó, sau đó gia nhiệt tới 80°C và khuấy. Dung dịch phản ứng sau đó được thêm vào nước tinh khiết, được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước tinh khiết, và sau đó rửa với nước muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô trên magiê sulfat khan, magiê sulfat được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm. Cặn tạo ra được đem đi sắc ký gel silica để tạo ra hợp chất 7i (413 mg, hiệu suất 19%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 7,43 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,79 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 3,88 (3H, s), 3,83 (3H, s), 1,36 (14H, s).

Bước (4): Hợp chất 7c $\rightarrow$ Hợp chất 7d $\rightarrow$ Hợp chất 7e

Hợp chất 7c (923 mg, 4,66 mmol) và hợp chất 7i (1,08 g, 3,60 mmol) được sử dụng, và được xử lý tương tự như được mô tả ở trên để tạo ra hợp chất 7d (845 mg, hiệu suất 81%). Sau đó hợp chất 7d (845 mg, 2,92 mmol) được sử dụng, và được xử lý tương tự như được mô tả ở trên để tạo ra hợp chất 7e (741,6 mg, hiệu suất 74,1%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (delta): 10,28 (1H, br s), 9,54 (1H, br s), 8,64 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 7,65 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 6,89 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 6,75 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 3,27 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 2,90 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 2,22-2,12 (2H, m).

Bước (5): Hợp chất 7e $\rightarrow$ Hợp chất 7f

Hợp chất 7e (741 mg, 2,16 mmol) được hòa tan trong dimetylformamit (7 ml), và sau đó triethylamin (0,899 ml, 6,49 mmol), imidazol (442 mg, 6,49 mmol), và clo-*t*-butyldimetylsilan (978 mg, 6,49 mmol) được thêm vào, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng sau đó được thêm vào nước tinh khiết, được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước tinh khiết, và sau đó rửa với nước muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô trên magiê sulfat khan, magiê sulfat được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm. Cặn tạo ra được thêm vào diisopropyl ete, và sau đó được lọc. Cặn được rửa với diisopropyl ete để tạo ra hợp chất 7f (971 mg, hiệu suất 92%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 8,35 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 6,93 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 6,80 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,67 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 3,08 (2H, t, $J = 7,7$ Hz), 2,77 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,13-2,03 (2H, m), 1,04 (9H, s), 1,00 (9H, s), 0,26 (6H, s), 0,22 (6H, s).

Bước (6): Hợp chất 7f $\rightarrow$ Hợp chất 7g $\rightarrow$ Hợp chất (II-7)

Hợp chất 7f (490 mg, 1 mmol) được sử dụng, và được xử lý tương tự như được mô tả ở trên để tạo ra hợp chất (II-7) (287 mg, hiệu suất 38%).

MS ($m+1$) = 729,21

Phân tích nguyên tố cho $C_{31}H_{28}ClN_6O_9S_2Na(H_2O)_{5,5}$

Theo lý thuyết: C, 43,79; H, 4,62; Cl, 4,17; N, 9,88; S, 7,54; Na, 2,70

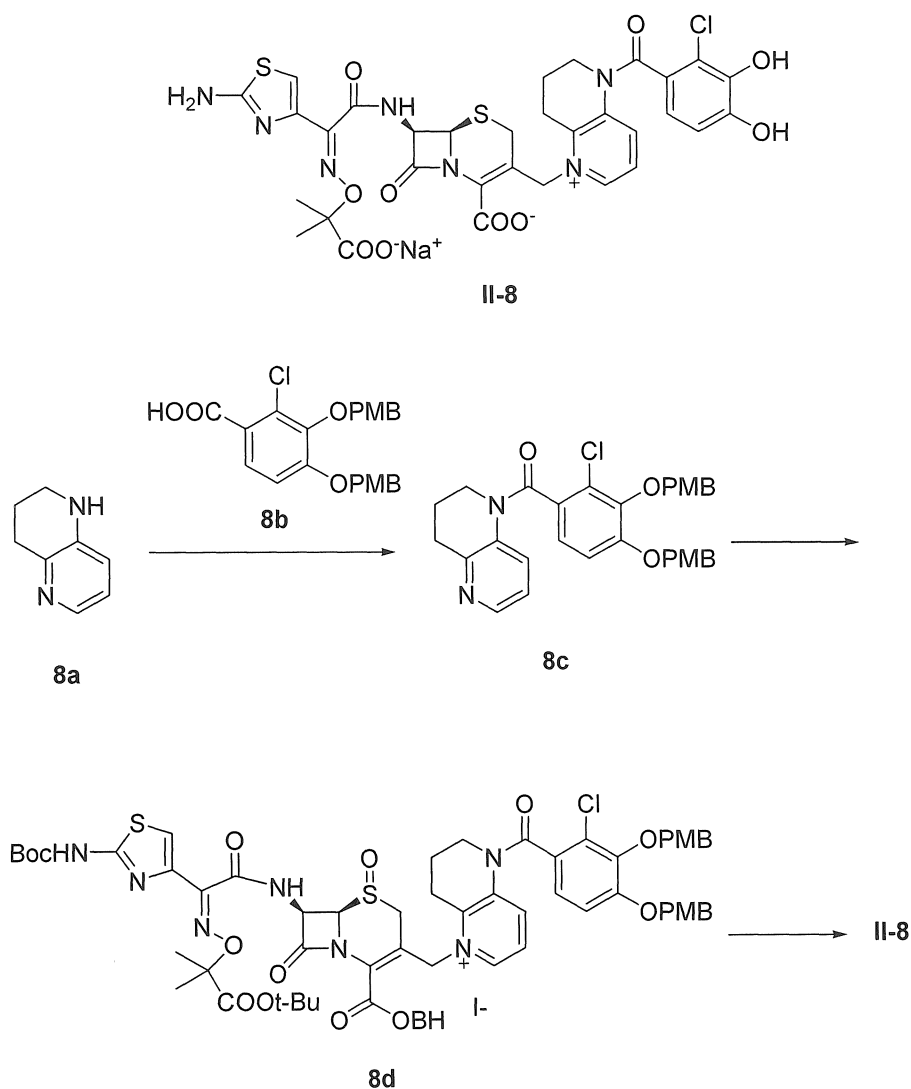
Theo thực nghiệm: C, 44,09; H, 4,57; Cl, 5,02; N, 8,82; S, 6,71; Na, 2,76

1H -NMR (DMSO- d_6) δ (delta): 9,15 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,70 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 6,79 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,71 (1H, s), 6,59 (1H, dd, $J = 10,5, 8,2$ Hz), 5,76 (1H, t, $J = 6,2$ Hz), 5,50 (1H, d, $J = 13,9$ Hz), 5,13 (1H, s), 5,06 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 3,46 (1H, d, $J = 11,7$ Hz), 3,15 (1H, d, $J = 17,5$ Hz), 2,94 (3H, q, $J = 7,0$ Hz), 2,25-2,07 (2H, m), 1,41 (6H, d, $J = 16,8$ Hz).

Ví dụ 50

Tổng hợp hợp chất (II-8)

[Công thức 124]



Bước (1): Hợp chất 8a → Hợp chất 8c

Hợp chất 8b (3,26 g, 7,6 mmol) được hòa tan trong dimethylacetamid, và sau đó được làm lạnh tới -15°C . Dung dịch phản ứng sau đó được thêm vào triethylamin (1,475 ml, 10,64 mmol) và metansulfonyl clorua (0,829 ml, 10,64 mmol), tiếp đó khuấy. Dung dịch phản ứng sau đó được thêm vào dung dịch của hợp chất 8a (1,02 g, 7,6 mmol) hòa tan trong dimethylacetamid (1 ml), sau đó khuấy ở 0°C . Nước tinh khiết được thêm vào dung dịch phản ứng, được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước tinh khiết, và sau đó rửa với nước muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô trên magiê sulfat khan, magiê sulfat được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dung môi được làm bay hơi

trong áp suất giảm. Cặn tạo ra được đem đi sắc ký gel silica để tạo ra hợp chất 8c (1,25 g, hiệu suất 30%).

MS (m+1) = 545,2

Bước (2): Hợp chất 8c → Hợp chất 8d → Hợp chất (II-8)

Hợp chất 8c (623 mg, 1 mmol) được sử dụng, và được xử lý tương tự như được mô tả ở trên để tạo ra hợp chất (II-8) (305 mg, hiệu suất 34%).

MS (m+1) = 772,16

Phân tích nguyên tố cho $C_{32}H_{29}ClN_7O_{10}S_2Na(NaHCO_3)_{0,2}(H_2O)_{4,7}$

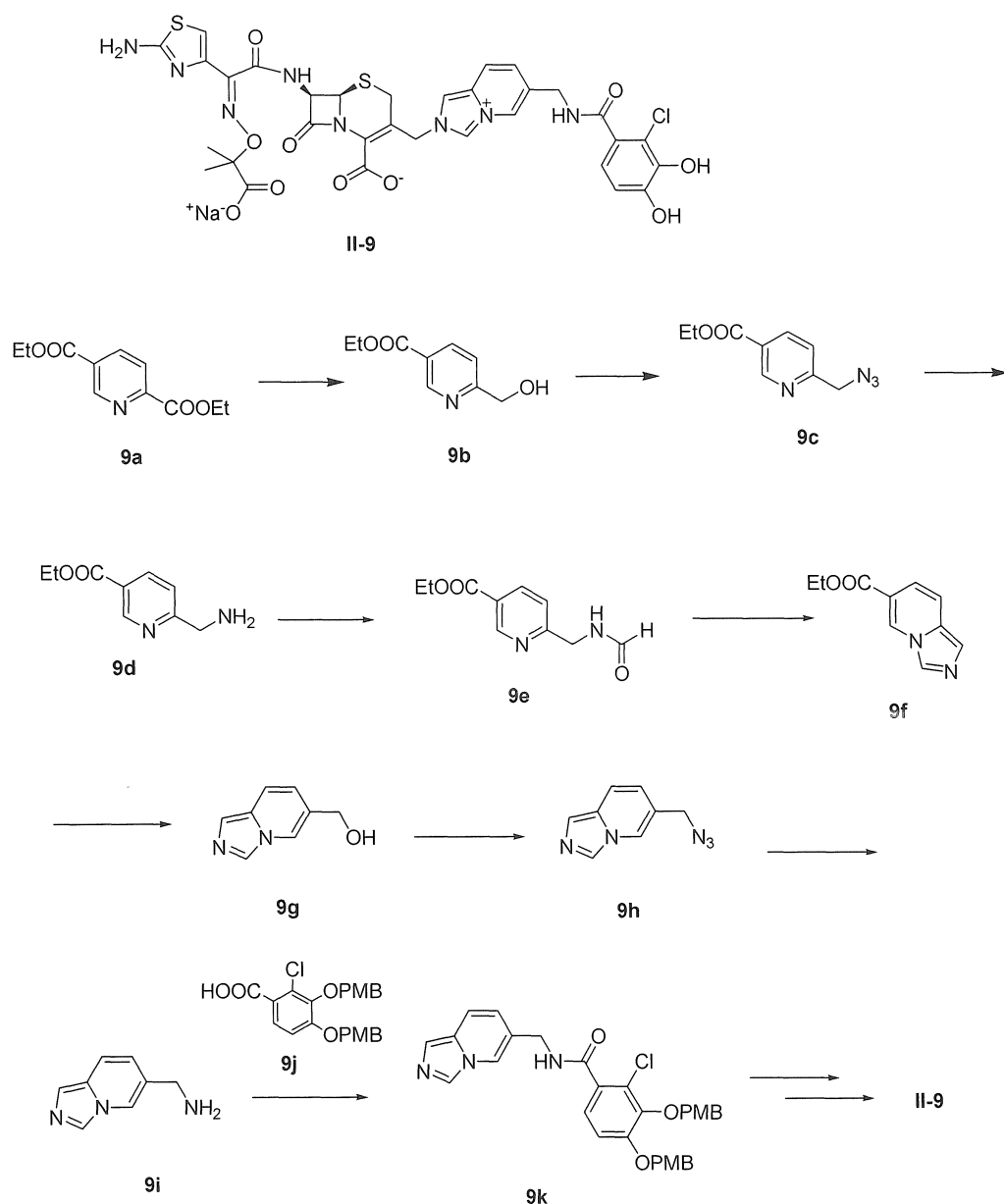
Theo lý thuyết: C, 43,18; H, 4,34; Cl, 3,96; N, 10,95; S, 7,16; Na, 3,08

Theo thực nghiệm: C, 44,09; H, 4,57; Cl, 5,02; N, 8,82; S, 6,71; Na, 2,76

Ví dụ 51

Tổng hợp hợp chất (II-9)

[Công thức 125]



Bước (1): Hợp chất 9a → Hợp chất 9b

Hợp chất 9a (12,8 g, 57,3 mmol) được hòa tan trong etanol, và sau đó được làm lạnh tới -5°C . Dung dịch phản ứng được thêm vào natri borohydrua (1,41 g, 37,3 mmol), và sau đó canxi clorua (4,14 g, 37,3 mmol) được thêm vào dạng giọt nhỏ, tiếp đó khuấy trong 45 phút. Dung dịch phản ứng được đổ vào trong nước tinh khiết (120 ml), và sau đó là etanol, được cô đặc trong chân không. Chất rắn được kết tủa được lọc để tạo ra hợp chất 9b (4,71 g, hiệu suất 45%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 9,16 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 8,29 (1H, dd, $J = 1,8, 8,4$ Hz), 7,35 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 4,83 (2H, br s), 4,42 (2H, q, $J = 6,9$ Hz), 3,69 (1H, s), 1,42 (3H, t, $J = 6,9$ Hz).

Bước (2): Hợp chất 9b $\rightarrow$ Hợp chất 9c

Hợp chất 9b (7,56 g, 41,7 mmol) được phân tán trong metylen clorua, và sau đó được làm lạnh tới 0°C . Dung dịch phản ứng sau đó được thêm vào lần lượt triethylamin (6,36 ml, 45,9 mmol) và metansulfonyl clorua (3,57 ml, 45,9 mmol), tiếp đó khuấy ở 0°C . Nước tinh khiết sau đó được thêm vào dung dịch phản ứng, được chiết với etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa với nước tinh khiết, và sau đó rửa với nước muối bão hòa. Sau khi lóp hữu cơ được làm khô trên magiê sulfat khan, magiê sulfat được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dung môi được cô đặc trong chân không. Cặn tạo ra được hòa tan trong dimetylformamit (110 ml), và sau đó natri nitrua (4,07 g, 62,6 mmol) được thêm vào, sau đó khuấy ở 60°C . Dung dịch phản ứng được thêm vào nước tinh khiết, được chiết với etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa với nước tinh khiết, và sau đó rửa với nước muối bão hòa. Sau khi lóp hữu cơ được làm khô trên magiê sulfat khan, magiê sulfat được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dung môi được cô đặc trong chân không. Cặn tạo ra sau đó được đem đi sắc ký gel silica để tạo ra hợp chất 9c (8,18 g, hiệu suất 95%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 9,18 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 8,32 (1H, dd, $J = 8,1, 2,1$ Hz), 7,44 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 4,57 (2H, br s), 4,42 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 1,42 (3H, t, $J = 7,0$ Hz).

Bước (3): Hợp chất 9c $\rightarrow$ Hợp chất 9d

Hợp chất 9c (8,18 g, 39,7 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (80 ml), và sau đó triphenylphosphin (11,45 g, 43,6 mmol) được thêm vào, sau đó khuấy trộn cho tới khi khí ngừng sinh ra. Dung dịch phản ứng sau đó được thêm vào nước tinh khiết (7,15 g, 397 mmol), tiếp đó khuấy ở 60°C . Dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm, và sau đó cặn tạo ra được đem đi sắc ký gel silica để tạo ra hợp chất 9d dưới dạng hợp chất dầu màu xanh (6,81 g, hiệu suất 95%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 9,15 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,25 (1H, dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz), 7,38 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 4,41 (2H, q, $J = 7,4$ Hz), 4,05 (2H, s), 1,71 (2H, s), 1,41 (3H, t, $J = 7,4$ Hz).

Bước (4): Hợp chất 9d → Hợp chất 9e

Axit formic (7,25 ml) được thêm vào axetic anhydrit (7,14 ml, 76 mmol), sau đó gia nhiệt tới 50°C trong 30 phút, và nhờ vậy anhydrit axit hỗn hợp được điều chế. Hợp chất 9d (6,81 g, 37,8 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (70 ml), và sau đó anhydrit axit hỗn hợp được điều chế được thêm vào dạng giọt, tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng sau đó được thêm vào dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước tinh khiết, và sau đó rửa với nước muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô trên magiê sulfat khan, magiê sulfat được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm. Cặn tạo ra sau đó được đem đi sắc ký gel silica để tạo ra hợp chất 9e (7,16 g, hiệu suất 91%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 9,14 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 8,35 (1H, s), 8,28 (1H, dd, $J = 2,1, 8,1$ Hz), 7,35 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,88 (1H, br s), 4,68 (2H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,42 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 1,42 (3H, t, $J = 7,1$ Hz).

Bước (5): Hợp chất 9e → Hợp chất 9f

Hợp chất 9e (7,15 g, 34,3 mmol) được hòa tan trong toluen (70 ml), và sau đó phospho oxyclorea (6,38 ml, 68,7 mmol) được thêm vào, sau đó hồi lưu có gia nhiệt. Dung dịch phản ứng sau đó được thêm vào dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước tinh khiết, và sau đó rửa với nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên magiê sulfat khan, sau đó loại bỏ magiê sulfat bằng cách lọc, và sau đó dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm. Cặn tạo ra được thêm vào diisopropyl ete, và sau đó được lọc. Cặn được lọc được rửa với diisopropyl ete để tạo ra hợp chất 9f dưới dạng chất rắn màu vàng (5,38 g, hiệu suất 82%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 8,75-8,70 (1H, m), 8,21 (1H, s), 7,47-7,41 (2H, m), 7,23 (1H, dd, $J = 9,7, 1,2$ Hz), 4,40 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 1,41 (3H, t, $J = 7,1$ Hz).

Bước (6): Hợp chất 9f → Hợp chất 9g

Hợp chất 9f (2,85 g, 15 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (30 ml), và sau đó được làm lạnh tới -78°C. Dung dịch phản ứng sau đó được thêm vào dạng giọt dung dịch 1 mol/l diisobutyl nhôm hydrua/toluen (37,5 ml, 37,5 mmol), tiếp đó khuấy ở -78°C. Dung dịch phản ứng được thêm vào natri sulfat

decahydrat, và sau đó natri sulfat khan được thêm vào, sau đó khuấy trộn trong khi làm ấm tới nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng đã xử lý sau đó được lọc. Phần lọc được làm bay hơi trong áp suất giảm, và sau đó cặn tạo ra được đem đi sắc ký gel silica để tạo ra hợp chất 9g (1,18 g, hiệu suất 53%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 8,06 (1H, s), 7,95-7,91 (1H, m), 7,46-7,36 (2H, m), 6,70 (1H, dd, $J = 9,3, 1,3$ Hz), 4,66-4,62 (2H, m).

Bước (7): Hợp chất 9g $\rightarrow$ Hợp chất 9h

Hợp chất 9g (1,18 g, 7,96 mmol) được hòa tan trong dimetylformamit (10 ml), và sau đó được làm lạnh tới 0°C . Dung dịch phản ứng được thêm vào diphenylphosphoryl azit (2,05 ml, 9,56 mmol), và sau đó 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (1,44 ml, 9,56 mmol) được thêm vào dạng giọt, tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Nước tinh khiết sau đó được thêm vào dung dịch phản ứng, được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước tinh khiết, và sau đó rửa với nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên magiê sulfat khan, và sau đó magiê sulfat được loại bỏ bằng cách lọc. Dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm, và sau đó cặn tạo ra được đem đi sắc ký gel silica để tạo ra hợp chất 9h.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 8,02 (1H, s), 7,93-7,90 (1H, m), 7,47 (1H, d, $J = 9,4$ Hz), 7,44 (1H, s), 6,66 (1H, dd, $J = 9,4, 1,3$ Hz), 4,29 (2H, s).

Bước (8): Hợp chất 9h $\rightarrow$ Hợp chất 9i $\rightarrow$ Hợp chất 9k

Hợp chất 9h (1,13 g, 6,53 mmol) được sử dụng, và được xử lý tương tự như được mô tả ở trên để tạo ra hợp chất 9i. Hợp chất 9i được hòa tan trong dimetylformamit, và sau đó hợp chất 9j (3,08 g, 7,18 mmol), 1-hydroxybenzotriazol (971 mg, 7,18 mmol), và muối axit clohydric (345 mg, 1,8 mmol) của 1-(dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide được thêm vào lần lượt, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng được thêm vào nước tinh khiết, và sau đó chất rắn được kết tủa được lọc. Cặn được lọc được rửa với etyl axetat để tạo ra hợp chất 9k (2,2 g, hiệu suất 60%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (delta): 8,93-8,80 (2H, m), 8,33 (1H, s), 7,69-7,59 (2H, m), 7,43 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,31 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,21 (2H, s), 7,03-6,93 (3H, m), 6,90-6,83 (2H, m), 5,16 (2H, s), 4,88 (2H, s), 4,37 (2H, d, $J = 5,7$ Hz), 3,78-3,73 (6H, m).

Bước (9): Hợp chất 9k $\rightarrow$ Hợp chất (II-9)

Hợp chất 9k (558 mg, 1 mmol) được xử lý tương tự như được mô tả ở trên để tạo ra hợp chất (II-9) (377 mg, hiệu suất 47%).

MS (m+1) = 785,31

Phân tích nguyên tố cho $C_{32}H_{28}ClN_8O_{10}S_2Na(NaHCO_3)_{0,3}(H_2O)_{5,8}$

Theo lý thuyết: C, 41,41; H, 4,29; Cl, 3,78; N, 11,96; S, 6,85; Na, 3,19

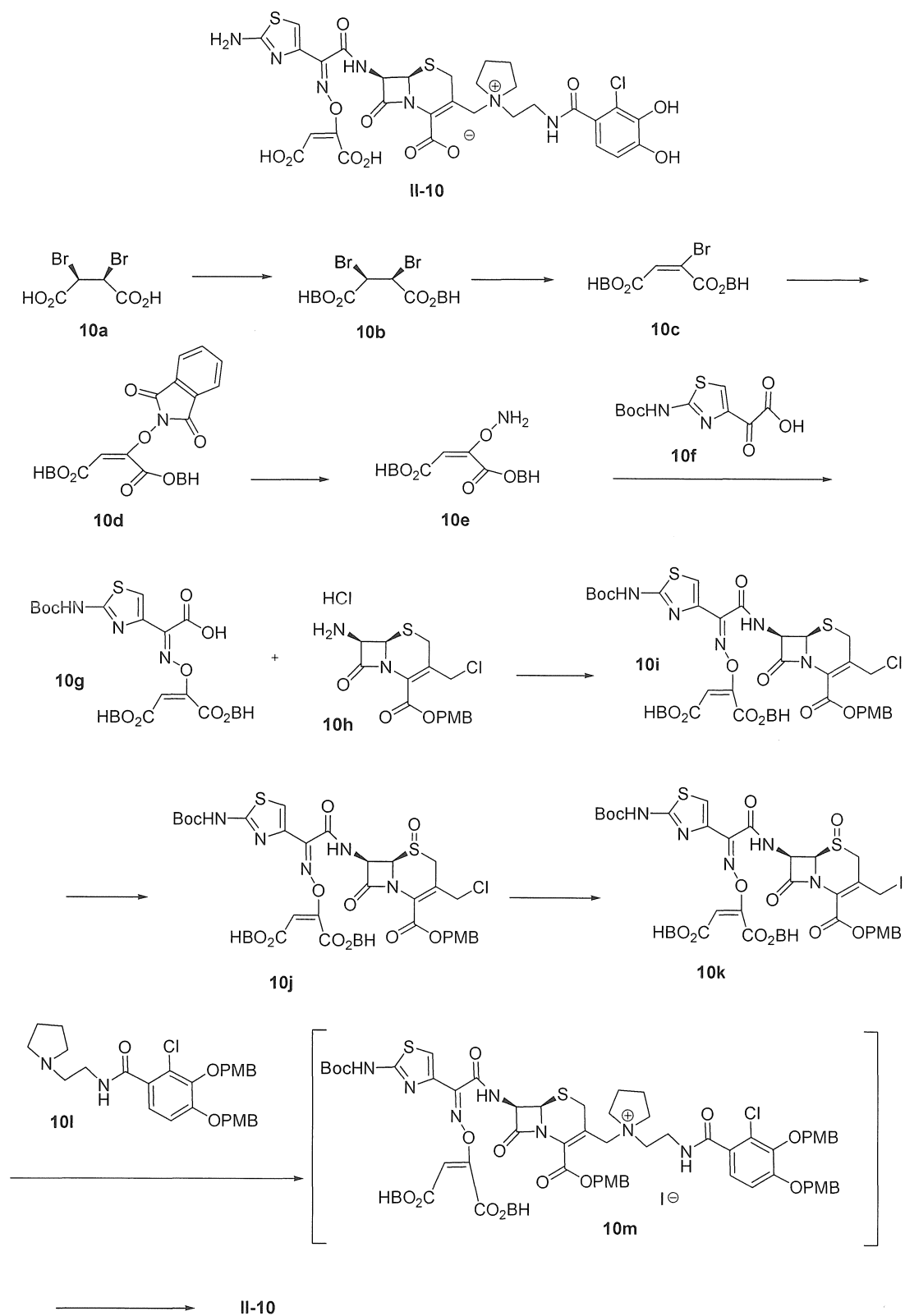
Theo thực nghiệm: C, 41,19; H, 4,23; Cl, 4,03; N, 12,24; S, 6,87; Na, 2,79

1H -NMR (D_2O) δ (delta): 9,41 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,00 (1H, s), 7,68 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,18 (1H, d, J = 9,6 Hz), 6,95-6,86 (2H, m), 6,79 (1H, d, J = 8,4 Hz), 5,81 (1H, d, J = 4,6 Hz), 5,40 (1H, d, J = 14,5 Hz), 5,26 (1H, d, J = 4,9 Hz), 5,18 (1H, d, J = 14,5 Hz), 4,51 (2H, s), 3,65 (1H, d, J = 18,0 Hz), 3,24 (1H, d, J = 18,0 Hz), 1,52-1,38 (6H, m).

Ví dụ 52

Tổng hợp hợp chất (II-10)

[Công thức 126]



Bước (1): Hợp chất 10a → Hợp chất 10b

Hợp chất 10a (11,04 g, 40 mmol) được hòa tan trong dietyl ete (100 ml) và metylen clorua (400 ml), và sau đó diphenyldiazometan (17,09 g, 88 mmol) được thêm vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc trong chân không, và sau đó hexan được thêm vào đó. Chất rắn tạo ra được lọc để tạo ra hợp chất 10b (22,6 g, 93%).

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ (delta): 5,15 (2H, s), 6,93 (2H, s), 7,30-7,50 (20H, m).

Bước (2): Hợp chất 10b → Hợp chất 10c

Hợp chất 10b (12,17 g, 20 mmol) được hòa tan trong dimetylformamit (60 ml), và sau đó trietylamin (3,05 ml, 22,0 mmol) được thêm vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng sau đó được đổ vào trong dung dịch nước của axit hydrocloric loãng, được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước, và sau đó rửa với nước muối bão hòa. Sau khi làm khô trên magiê sulfat khan, dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất 10c (10,3 g, 98%).

$^1\text{H-NMR(CDCl}_3\text{)}$ δ (delta): 5,29 (1H, s), 6,59 (1H, s), 6,60 (1H, s), 7,10-7,50 (20H, m).

Bước (3): Hợp chất 10c → Hợp chất 10d

N-hydroxyphtalimit (2,28 g, 14 mmol) được phân tán trong dimetylformamit (10 ml), và sau đó natri hydrua (60%, 480 mg, 12 mmol) tiếp đó hợp chất 10c được thêm vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung dịch phản ứng sau đó được đổ vào trong nước đá lạnh, được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với dung dịch nước của natri hydro cacbonat 10%, và sau đó rửa với nước muối bão hòa. Sau khi làm khô trên magiê sulfat khan sau đó lọc, dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm. Cặn được thêm vào dietyl ete, và sau đó chất rắn tạo ra được lọc để tạo ra hợp chất 10d (2,50 g, 41%).

$^1\text{H-NMR(CDCl}_3\text{)}$ δ (delta): 5,87 (1H, s), 6,84 (1H, s), 6,86 (1H, s), 7,10-7,40 (20H, m), 7,27-7,90 (4H, m).

Bước (4): Hợp chất 10d → Hợp chất 10e → Hợp chất 10g

Hợp chất 10d được hòa tan trong metylen clorua (70 ml), sau đó được làm lạnh tới -78°C , và sau đó metylhydrazin (0,60 ml, 11,34 mmol) được thêm vào đó, tiếp đó khuấy trong 1 giờ dưới điều kiện làm lạnh bằng đá. Chất rắn được kết tủa được lọc, và sau đó phần lọc được cô đặc trong chân không. Cặn sau đó được thêm vào etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách ra được rửa với dung dịch nước natri hydro cacbonat 5%, và sau đó rửa với nước muối bão hòa. Sau khi làm khô trên magiê sulfat khan sau đó lọc, dung môi được cô đặc trong chân không. Cặn được thêm vào metanol (100 ml), và sau đó, ở 0°C , hợp chất 10f được thêm vào, sau đó khuấy trộn qua đêm. Dung dịch phản ứng được cô đặc trong chân không, và sau đó etyl axetat được thêm vào đó. Lớp hữu cơ được tách ra được rửa với dung dịch nước của axit clohydric 0,2 N, và sau đó rửa với nước muối bão hòa. Sau khi làm khô trên magiê sulfat khan sau đó lọc, dung môi được cô đặc trong chân không. Cặn tạo ra được làm tinh khiết bằng sắc ký cột gel silica để tạo ra hợp chất 10g (2,91 g, 35%).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ (delta): 1,49 (9H, s), 6,12 (1H, s), 6,80-7,00 (3H, m), 7,20-7,60 (20H, m).

Bước (5): Hợp chất 10g + Hợp chất 10h $\rightarrow$ Hợp chất 10i

Hợp chất 10g (2,91 g, 3,97 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (30 ml), sau đó được làm lạnh tới -30°C , và sau đó hợp chất 10h (1,60 g, 3,97 mmol), N-metylmorpholin (2,18 ml, 19,8 mmol), và phenyl diclophosphat (0,589 ml, 3,97 mmol) được thêm lần lượt vào đó. Dung dịch phản ứng được khuấy ở -30°C trong 1 giờ. Dung dịch nước của axit hydrocloric loãng được thêm vào dung dịch phản ứng, sau đó cô đặc trong chân không. Sau khi dung dịch đã cô đặc được chiết với etyl axetat, lớp hữu cơ được rửa với dung dịch nước natri hydro cacbonat 5%, và sau đó rửa với nước muối bão hòa. Sau khi làm khô trên magiê sulfat khan sau đó lọc, dung môi được cô đặc trong chân không. Cặn tạo ra được làm tinh khiết bằng sắc ký cột gel silica để tạo ra hợp chất 10i (2,79 g, 88%).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ (delta): 1,53 (9H, s), 3,25 (1H, d, $J = 18,0$ Hz), 3,46 (1H, d, $J = 18,0$ Hz), 3,78 (3H, s), 4,33 (1H, d, $J = 11,7$ Hz), 4,57 (1H, d, $J = 11,7$ Hz), 4,81 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,16 (1H, d, $J = 5,7$ Hz), 5,21 (1H, d, $J = 5,7$ Hz), 5,85-5,90 (1H, m), 6,03 (1H, s), 6,80-7,00 (7H, m), 7,10-7,40 (20H, m).

Bước (6): Hợp chất 10i $\rightarrow$ Hợp chất 10j

Hợp chất 10i (2,79 g, 2,26 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (30 ml), sau đó được làm lạnh tới -40°C , và sau đó axit m-cloperbenzoic 65% (573 mg, 2,49 mmol) được thêm vào đó, sau đó làm ấm tới -10°C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được thêm vào dung dịch nước natri thiosulfat 5%, và sau đó được cô đặc trong chân không. Dung dịch đã cô đặc sau đó được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với dung dịch nước natri hydro cacbonat 5%, và sau đó rửa với nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên magiê sulfat khan, và sau đó dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất 10j (2,61 g, 100%).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (delta): 1,45 (9H, s), 3,39 (1H, d, $J = 17,7$ Hz), 3,79 (3H, s), 4,00-4,30 (2H, m), 4,93 (1H, d, $J = 17,7$ Hz), 5,16 (1H, d, $J = 11,7$ Hz), 5,33 (1H, d, $J = 11,7$ Hz), 5,80-6,20 (2H, m), 6,80-7,10 (4H, m), 7,11-7,60 (24H, m).

Bước (7): Hợp chất 10j $\rightarrow$ Hợp chất 10k

Hợp chất 10j (2,48 g, 2,26 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (30 ml), sau đó được làm lạnh tới 15°C , và sau đó kali iodua (1,06 g, 6,78 mmol) được thêm vào đó, tiếp đó khuấy trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được thêm vào dung dịch nước natri thiosulfat 5%, và sau đó dung môi được cô đặc trong chân không. Dung dịch đã cô đặc được chiết với etyl axetat, và sau đó lớp hữu cơ được rửa với nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên magiê sulfat khan, và sau đó dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất 10k (2,72 g, 98%).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (delta): 1,43 (9H, m), 3,35 (1H, d, $J = 18,3$ Hz), 3,79 (3H, s), 4,00-4,30 (2H, m), 4,63 (1H, d, $J = 18,3$ Hz), 5,15 (1H, d, $J = 11,7$ Hz), 5,35 (1H, d, $J = 11,7$ Hz), 5,90-6,20 (2H, m), 6,80-7,14 (4H, m), 7,15-7,60 (24H, m).

Bước (8): Hợp chất 10k $\rightarrow$ Hợp chất 10m $\rightarrow$ Hợp chất (II-10)

Hợp chất 10k (1,23 g, 1 mmol) và hợp chất 10l (525 mg, 1 mmol) được hòa tan trong dimetylformamit (3 ml), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng với dimetylformamit (6 ml), và sau đó kali iodua (1,16 g, 7 mmol) được thêm vào, được làm lạnh tới -40°C . Axetyl clorua (0,285 ml, 4 mmol) sau đó được thêm vào, sau đó khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Băng và etyl axetat sau đó được thêm vào. Lớp hữu cơ được tách ra, rửa với nước, và sau đó rửa với nước muối bão hòa. Sau khi làm khô trên magiê

sulfat khan sau đó lọc, dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất 10m.

Sau đó hợp chất 10m được hòa tan trong metylen clorua (10 ml) và anisol (0,6 ml), và sau đó được làm lạnh tới -40°C . Dung dịch phản ứng sau đó được thêm vào dung dịch 2M-nhôm clorua/nitrometan (2,7 ml), tiếp đó khuấy ở 0°C trong 50 phút. Dung dịch phản ứng sau đó được thêm vào dung dịch nước của axit clohydric 2 N (60 ml), axetonitril (50 ml), và dietyl ete (100 ml). Lớp chứa nước được tách ra, và sau đó rửa với dietyl ete. Dung môi sau đó được cô đặc trong chân không. Dung dịch đã cô đặc được đem đi sắc ký cột HP-20SS rửa giải với axetonitril-nước, và sau đó các phân đoạn mong muốn được cô đặc trong chân không. Dung dịch đã cô đặc được đông khô nhanh để tạo ra hợp chất (II-10) dưới dạng bột màu trắng (205 mg, 26%).

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$ δ (delta): 2,22-2,40 (4H, m), 3,40-4,20 (12H, m), 5,34 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,65 (1H, s), 5,85 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 6,72 (2H, s), 7,19 (1H, s).

Phân tích nguyên tố cho $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{ClN}_7\text{O}_{12}\text{S}_2 \cdot 3,0\text{H}_2\text{O}$

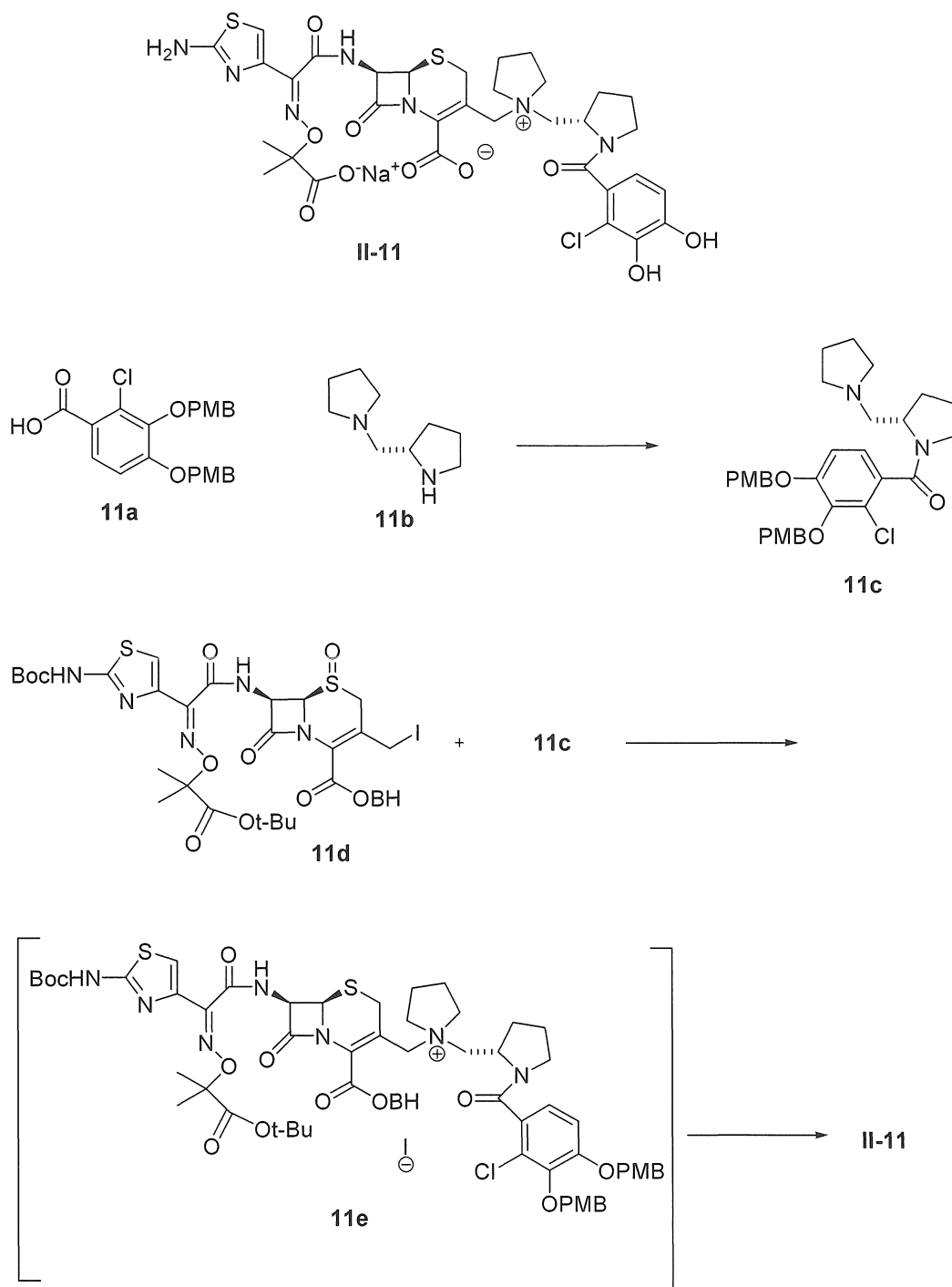
Theo lý thuyết: C, 43,19; H, 4,35; Cl, 4,25; N, 11,75; O, 28,77; S, 7,69 (%)

Theo thực nghiệm: C, 43,12; H, 4,47; Cl, 4,22; N, 11,79; S, 7,55 (%)

Ví dụ 53

Tổng hợp hợp chất (II-11)

[Công thức 127]



Bước (1): Hợp chất 11a + Hợp chất 11b → Hợp chất 11c

Hợp chất 11a (3,00 g, 7,0 mmol) được hòa tan trong dimetylxetamit (30 ml), và sau đó triethylamin (1,26 ml, 9,10 mmol) được thêm vào, và sau đó được làm lạnh tới -15°C . Dung dịch phản ứng được thêm vào metansulfonyl clorua (0,66 ml, 8,40 mmol), tiếp đó khuấy trong 1 giờ ở -15°C . Dung dịch phản ứng

sau đó được thêm vào dung dịch của hợp chất 11b trong dimethylacetat (5 ml), sau đó khuấy trong 1 giờ. Ethyl acetat (50 ml) và dung dịch natri hydro cacbonat 5% được thêm vào dung dịch phản ứng, và sau đó lớp hữu cơ được tách ra. Lớp hữu cơ được rửa với nước, và sau đó rửa với nước muối bão hòa. Sau khi làm khô trên magiê sulfat khan, dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm. Cặn tạo ra được làm tinh khiết bằng sắc ký cột gel silica để tạo ra hợp chất 11c (3,63 g, 92%).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (delta): 1,50-2,10 (8H, m), 2,20-2,80 (4H, m), 2,81-3,10 (2H, m), 3,40-4,00 (9H, m), 4,80-5,05 (m, 2H), 5,06-5,20 (m, 2H), 6,80-7,00 (4H, m), 7,20-7,40 (6H, m).

Bước (2): Hợp chất 11d + Hợp chất 11c $\rightarrow$ Hợp chất 11e $\rightarrow$ Hợp chất (II-11)

Hợp chất 11d (1,06 g, 1 mmol) và hợp chất 11c (565 mg, 1 mmol) được hòa tan trong dimethylformamid (3 ml), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng với dimethylformamid (6 ml), được làm lạnh tới -40°C , và sau đó phospho tribromua (0,189 ml, 2 mmol) được thêm vào đó, sau đó khuấy trong 1 giờ. Benzyl và ethyl acetat sau đó được thêm vào dung dịch phản ứng. Lớp hữu cơ được tách ra được rửa với nước, và sau đó rửa với nước muối bão hòa. Sau khi làm khô trên magiê sulfat khan sau đó lọc, dung môi được cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất 11e.

Sau đó, hợp chất 11e được hòa tan trong metylen clorua (10 ml) và anisol (0,6 ml), và sau đó được làm lạnh tới -40°C . Dung dịch 2M-nhôm clorua/nitrometan (2,7 ml) sau đó được thêm vào dung dịch phản ứng, tiếp đó khuấy ở 0°C trong 50 phút. Dung dịch phản ứng sau đó được thêm vào dung dịch nước của axit clohydric 2 N (60 ml), axetonitril (50 ml), và diethyl ete (100 ml). Lớp chứa nước được tách ra, và sau đó rửa với diethyl ete. Dung môi sau đó được cô đặc trong chân không. Dung dịch đã cô đặc được đem đi sắc ký cột HP-20SS rửa giải với axetonitril-nước, và sau đó các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn được thu thập. Dung dịch nước thu thập được được điều chỉnh tới độ pH=6 bằng dung dịch nước của natri hydroxit 0,02 N, và sau đó được cô đặc trong chân không. Dung dịch đã cô đặc được đông khô nhanh để tạo ra hợp chất (II-11) dưới dạng bột màu trắng (222 mg, 27%).

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$ δ (delta): 1,48 (3H, s), 1,50 (3H, s), 1,80-2,60 (8H, m), 3,90 (1H, d, $J = 14,1$ Hz), 4,24 (1H, d, $J = 14,1$ Hz), 5,36 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,86 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 6,50-6,90 (2H, m), 6,98 (1H, s).

Phân tích nguyên tố cho $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{ClN}_7\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Na}\cdot 4,8\text{H}_2\text{O}\cdot 0,8(\text{NaHCO}_3)$

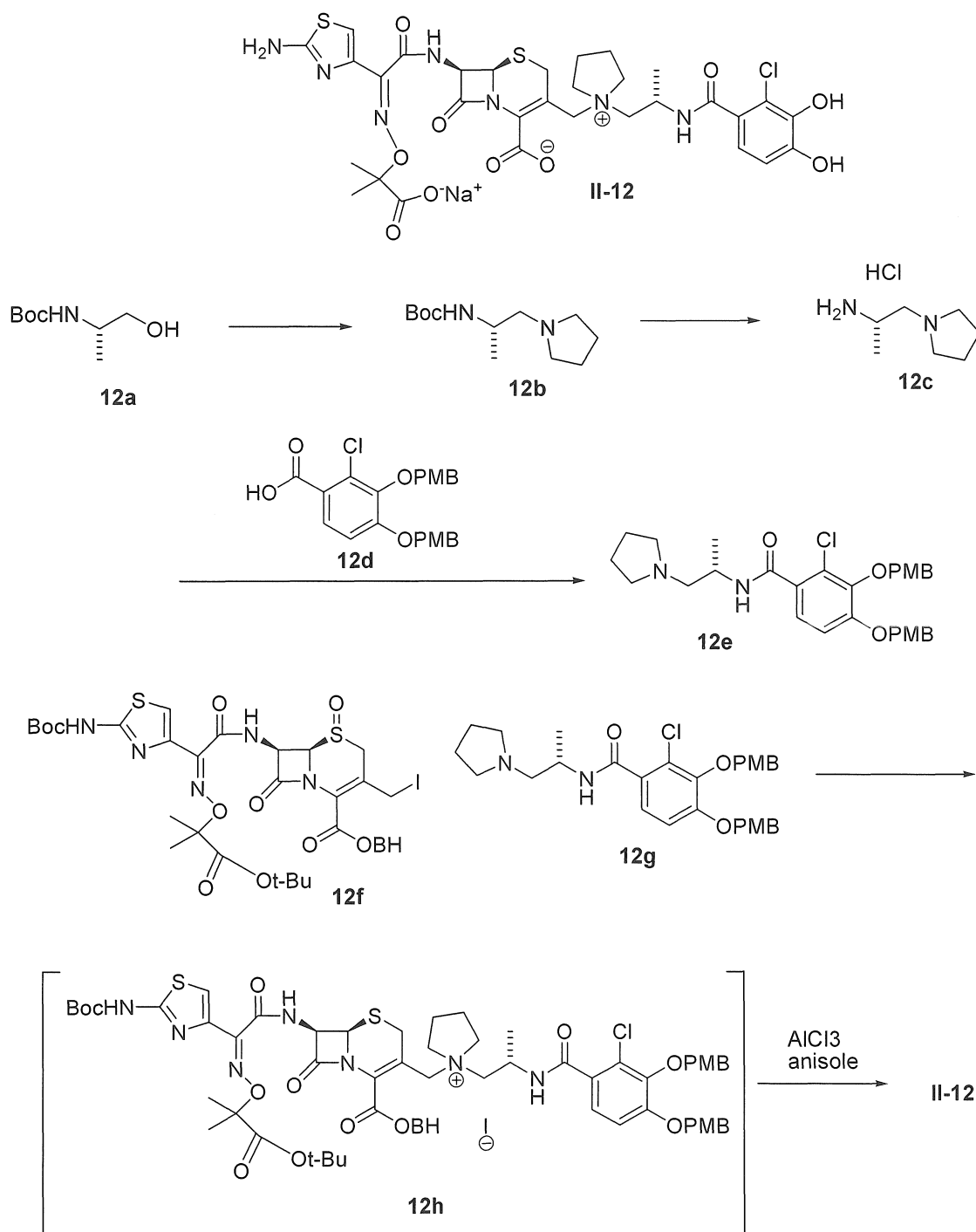
Theo lý thuyết: C, 41,90; H, 5,03; Cl, 3,66; N, 10,12; O, 28,40; S, 6,22; Na, 4,27 (%)

Theo thực nghiệm: C, 41,74; H, 5,03; Cl, 3,24; N, 10,61; S, 6,97; Na, 4,79 (%)

Ví dụ 54

Tổng hợp hợp chất (II-12)

[Công thức 128]



Bước (1): Hợp chất 12a $\rightarrow$ Hợp chất 12b

Hợp chất 12a (2,63 g, 15 mmol) và triethylamin (4,16 ml, 30 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (20 ml), và sau đó làm lạnh tới 0°C. Dung dịch phản ứng sau đó được thêm vào metansulfonyl clorua (1,29 ml, 16,5 mmol), sau đó làm ấm tới nhiệt độ trong phòng một cách từ từ. Dung dịch phản ứng được

khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ, và sau đó triethylamin (4,16 ml, 30 mmol) và metansulfonyl clorua (1,29 ml, 16,5 mmol) được thêm vào. Dung dịch phản ứng sau đó được thêm vào dung dịch natri hydro cacbonat 5%, được chiết với metylen clorua. Lớp hữu cơ được làm khô trên magiê sulfat khan, được lọc, và sau đó được cô đặc trong chân không. Dung dịch đã cô đặc sau đó được thêm pyrolidin (16,1 ml, 195 mmol), sau đó gia nhiệt tới 50°C có khuấy. Dung dịch phản ứng được thêm vào dung dịch nước của axit hydrocloric 1 N, và sau đó lớp chứa nước được tách ra. Lớp chứa nước được thêm vào dung dịch nước của natri hydroxit 1 N, và sau đó được chiết với etyl axetat sau đó với metylen clorua. Lớp hữu cơ được làm khô trên magiê sulfat, sau đó lọc, và sau đó dung môi được cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất 12b dưới dạng sản phẩm thô. Hợp chất 12b được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (delta): 1,76 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,44 (9H, s), 1,70-1,90 (4H, m), 2,20-2,65 (6H, m), 3,35-3,50 (1H, s).

Bước (2): Hợp chất 12b $\rightarrow$ Hợp chất 12c

Sản phẩm thô (lượng tương đương với 2 mmol), mà chứa hợp chất 12b thu được trong bước trên, được hòa tan trong metylen clorua (1 ml), và sau đó axit trifloaxetic (4,62 ml) được thêm vào đó, sau đó để yên qua đêm. Dung dịch phản ứng được cô đặc trong chân không, và sau đó metylen clorua (2 ml) được thêm vào đó. Axit clohydric/etyl axetat 4 N (1,25 ml, 5 mmol) sau đó được thêm vào ở 0°C, tiếp đó khuấy. Dung môi sau đó được cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất 12c dưới dạng sản phẩm thô. Hợp chất 12c được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$ δ (delta): 1,45 (3H, d, $J = 6,0$ Hz), 1,80-2,40 (4H, m), 3,00-3,50 (4H, m), 3,51-3,64 (2H, m), 3,68-4,00 (1H, m).

Bước (3): Hợp chất 12c + Hợp chất 12d $\rightarrow$ Hợp chất 12e

Hợp chất 12d (686 mg, 1,6 mmol) được hòa tan trong dimetylformamit (7 ml), và sau đó làm lạnh tới 0°C. Muối axit clohydric (337 mg, 1,76 mmol) của N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide, và 1-hydroxybenzotriazol (270 mg, 1,76 mmol) được thêm vào lần lượt, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau khi dung dịch phản ứng được làm lạnh tới 0°C, dung dịch

dimethylformamit (2 ml) của chế phẩm (lượng tương đương với 2 mmol), mà bao gồm hợp chất 12c thu được trong bước (2), được thêm vào đó, sau đó thêm vào triethylamin (0,99 ml, 7,2 mmol). Dung dịch phản ứng sau đó được thêm vào ethyl axetat (50 ml) và dung dịch natri hydro cacbonat 5%. Lớp hữu cơ được tách ra được rửa với nước, và sau đó rửa với nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên magiê sulfat khan, và sau đó dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất 12e (714 mg, hiệu suất 83% từ hợp chất 12a).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (delta): 1,32 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,60-1,80 (4H, m), 2,40-2,80 (6H, m), 3,80 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,10-4,25 (1H, m), 4,94 (2H, s), 5,07 (2H, s), 6,80-7,00 (6H, m), 7,25-7,50 (4H, m).

Bước (4): Hợp chất 12f + Hợp chất 12e $\rightarrow$ Hợp chất 12g $\rightarrow$ Hợp chất (II-12)

Xử lý tương tự như mô tả ở trên để tạo ra hợp chất (II-12) (140 mg, 18%).

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$ δ (delta): 1,20-1,80 (9H, m), 2,00-2,40 (4H, m), 3,20-3,80 (8H, m), 3,95 (1H, d, $J = 14,1$ Hz), 4,20 (1H, d, $J = 14,1$ Hz), 5,36 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,89 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 6,60-6,80 (2H, m), 6,97(1H, s).

Phân tích nguyên tố cho $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{ClN}_7\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Na}\cdot 4,8\text{H}_2\text{O}\cdot 0,8(\text{NaHCO}_3)$

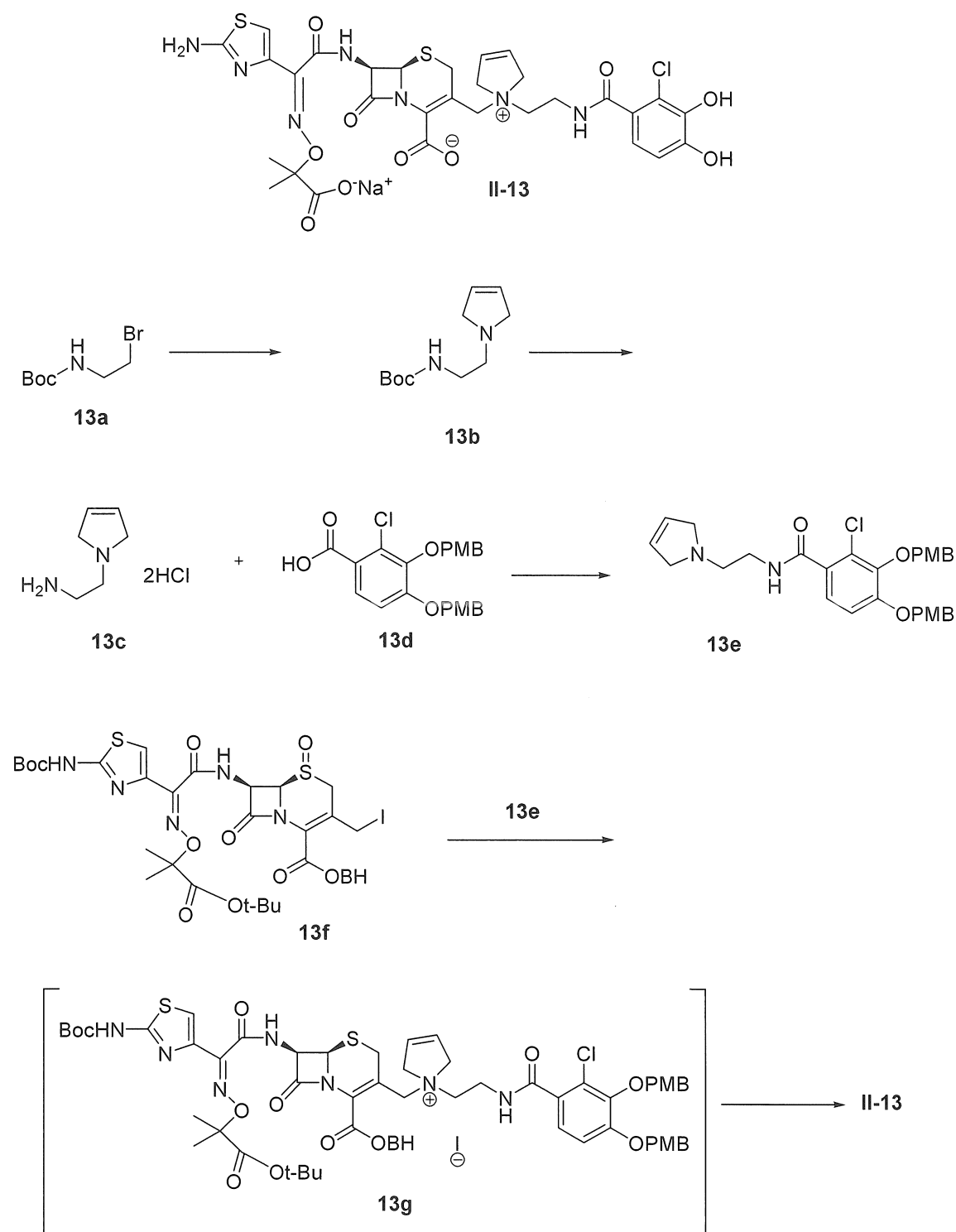
Theo lý thuyết: C, 41,90; H, 5,03; Cl, 3,66; N, 10,12; O, 28,40; S, 6,22; Na, 4,27 (%)

Theo thực nghiệm: C, 41,74; H, 5,03; Cl, 3,24; N, 10,61; S, 6,97; Na, 4,79 (%)

Ví dụ 55

Tổng hợp hợp chất (II-13)

[Công thức 129]



Bước (1): Hợp chất 13a → Hợp chất 13b

Hợp chất 13a (336 mg, 1,5 mmol) và 3-pyrrolin (0,251 ml, 3,3 mmol) được hòa tan trong axetonitril, và sau đó kali iodua (249 mg, 1,5 mmol) và kali

cacbonat (622 mg, 4,5 mmol) được thêm vào, sau đó gia nhiệt tới 50°C trong 1 giờ. Axit clohydric 1 N và etyl axetat được thêm vào, và sau đó lớp chứa nước được tách ra. Lớp chứa nước được tách ra được thêm vào dung dịch nước của natri hydroxit 1 N, và sau đó lớp chứa nước được chiết với etyl axetat, sau đó với metylen clorua (hai lần). Lớp hữu cơ được làm khô trên magiê sulfat khan, sau đó lọc, và sau đó dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất 13b (288 mg, hiệu suất 90%).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (delta): 1,44 (9H, s), 2,70-2,90 (2H, m), 3,10-3,40 (2H, m), 3,60-3,70 (4H, m), 5,77 (2H, s).

Bước (2): Hợp chất 13b $\rightarrow$ Hợp chất 13c

Hợp chất 13b (289 mg, 1,36 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (1 ml), và sau đó axit trifloaxetic (3 ml) được thêm vào đó, sau đó để yên qua đêm. Dung dịch phản ứng sau đó bay hơi trong áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong metylen clorua (2 ml), và sau đó dung dịch axit clohydric/etyl axetat 4 N (0,85 ml) được thêm vào đó, tiếp đó khuấy. Dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất 13c dưới dạng sản phẩm thô. Hợp chất 13c được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$ δ (delta): 3,40-3,50 (2H, m), 3,60-3,80 (2H, m), 4,00-4,60 (4H, m), 5,95 (2H, s).

Bước (3): Hợp chất 13c + Hợp chất 13d $\rightarrow$ Hợp chất 13e

Xử lý tương tự như được mô tả ở trên để tạo ra hợp chất 13e (468 mg, 85%).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (delta): 2,80-3,00 (2H, m), 3,51-3,55 (6H, m), 3,79 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,96 (2H, s), 5,07 (2H, s), 5,77 (2H, s), 6,80-7,00 (4H, m), 7,25-7,60 (6H, m).

Bước (4): Hợp chất 13f + Hợp chất 13e $\rightarrow$ Hợp chất 13g $\rightarrow$ Hợp chất (II-13)

Xử lý tương tự như được mô tả ở trên để tạo ra hợp chất (II-13) (300 mg, 43%).

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$ δ (delta): 1,48 (3H, s), 1,50 (3H, s), 3,40-4,00 (6H, m), 4,20-4,60 (6H, m), 5,33 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 5,85 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 5,99 (2H, s), 6,72 (2H, s), 6,97 (1H, s).

Phân tích nguyên tố cho $C_{30}H_{31}ClN_7O_{10}S_2Na \cdot 4,1H_2O \cdot 1,0(NaHCO_3)$

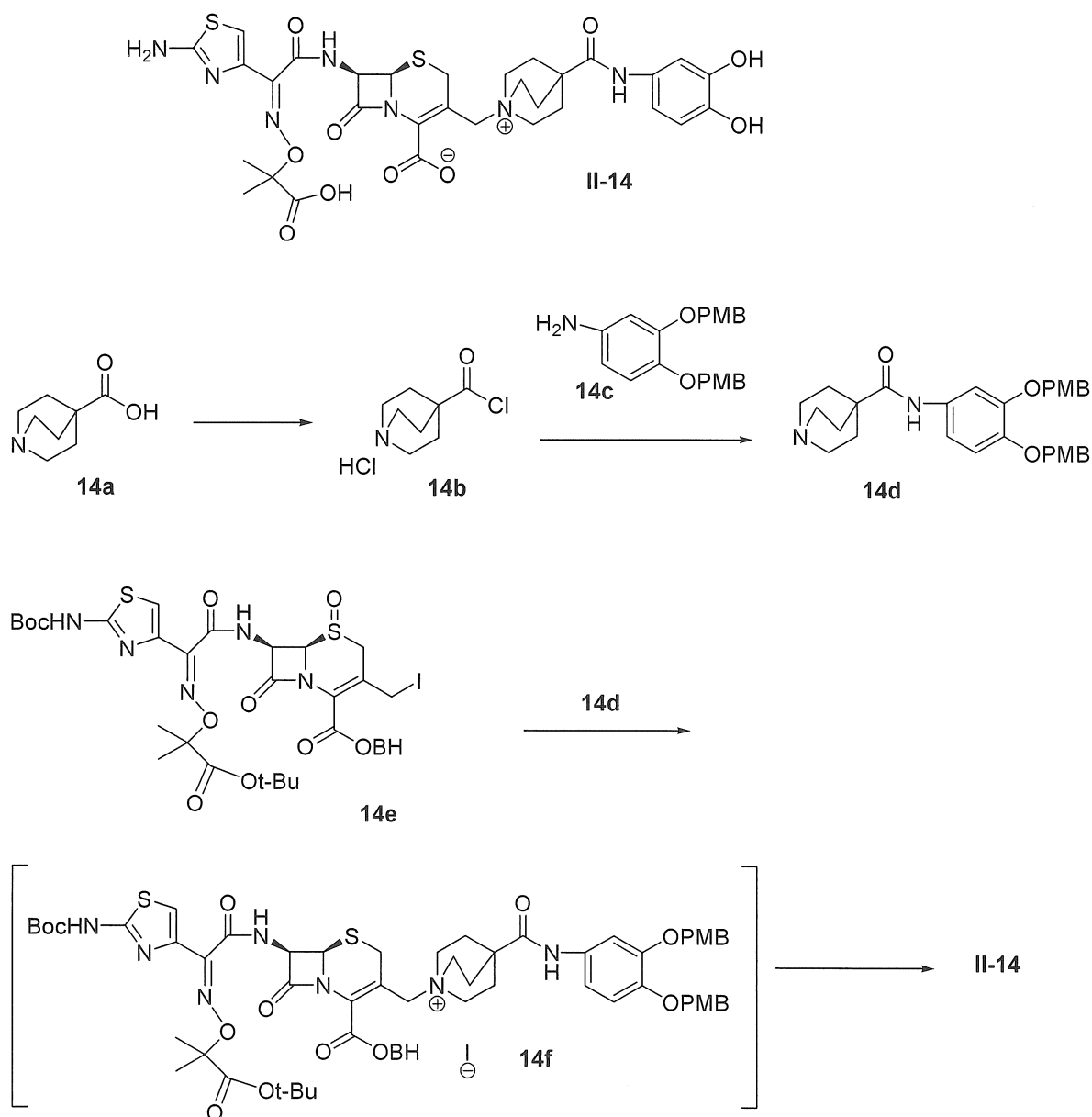
Theo lý thuyết: C, 40,03; H, 4,36; Cl, 3,81; N, 10,54; O, 29,42; S, 6,90; Na, 4,94 (%)

Theo thực nghiệm: C, 39,90; H, 4,46; Cl, 3,71; N, 10,88; S, 7,12; Na, 5,32 (%)

Ví dụ 56

Tổng hợp hợp chất (II-14)

[Công thức 130]



Bước (1): Hợp chất 14a → Hợp chất 14c → Hợp chất 14d

Hợp chất 14a (859 mg, 5,54 mmol) được phân tán trong thionyl clorua (3,94 ml, 54,0 mmol), sau đó khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Sau khi thionyl clorua được làm bay hơi trong áp suất giảm, dimethylacetamid được thêm vào cạn. Dung dịch phản ứng được làm lạnh tới 0°C, và sau đó hợp chất 14c (1,64 g, 4,5 mmol) được thêm vào đó, sau đó thêm vào triethylamin (1,25 ml, 9 mmol). Dung dịch phản ứng sau đó được đổ vào trong dung dịch nước natri cacbonat, được chiết với etyl axetat. Lốp hữu cơ được làm khô trên magiê sulfat khan, và sau đó dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất 14d (1,70 g, 75%).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (delta): 1,70-1,90 (6H, m), 2,90-3,10 (6H, m), 3,80 (3H, s), 3,81 (3H, s), 5,01 (2H, s), 5,05 (2H, s), 6,80-7,00 (5H, m), 7,20-7,40 (6H, m).

Bước (2): Hợp chất 14e + Hợp chất 14d → Hợp chất 14f → Hợp chất (II-14)

Xử lý tương tự như được mô tả ở trên để tạo ra hợp chất (II-14) (318 mg, 44%).

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$ δ (delta): 1,49 (3H, s), 1,51 (3H, s), 2,10-2,40 (6H, m), 3,20-4,00 (10H, m), 5,35 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,88 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 6,70-6,80 (1H, m), 6,80-6,90 (2H, m), 6,97 (1H, s).

Phân tích nguyên tố cho $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Na}\cdot 4,3\text{H}_2\text{O}$

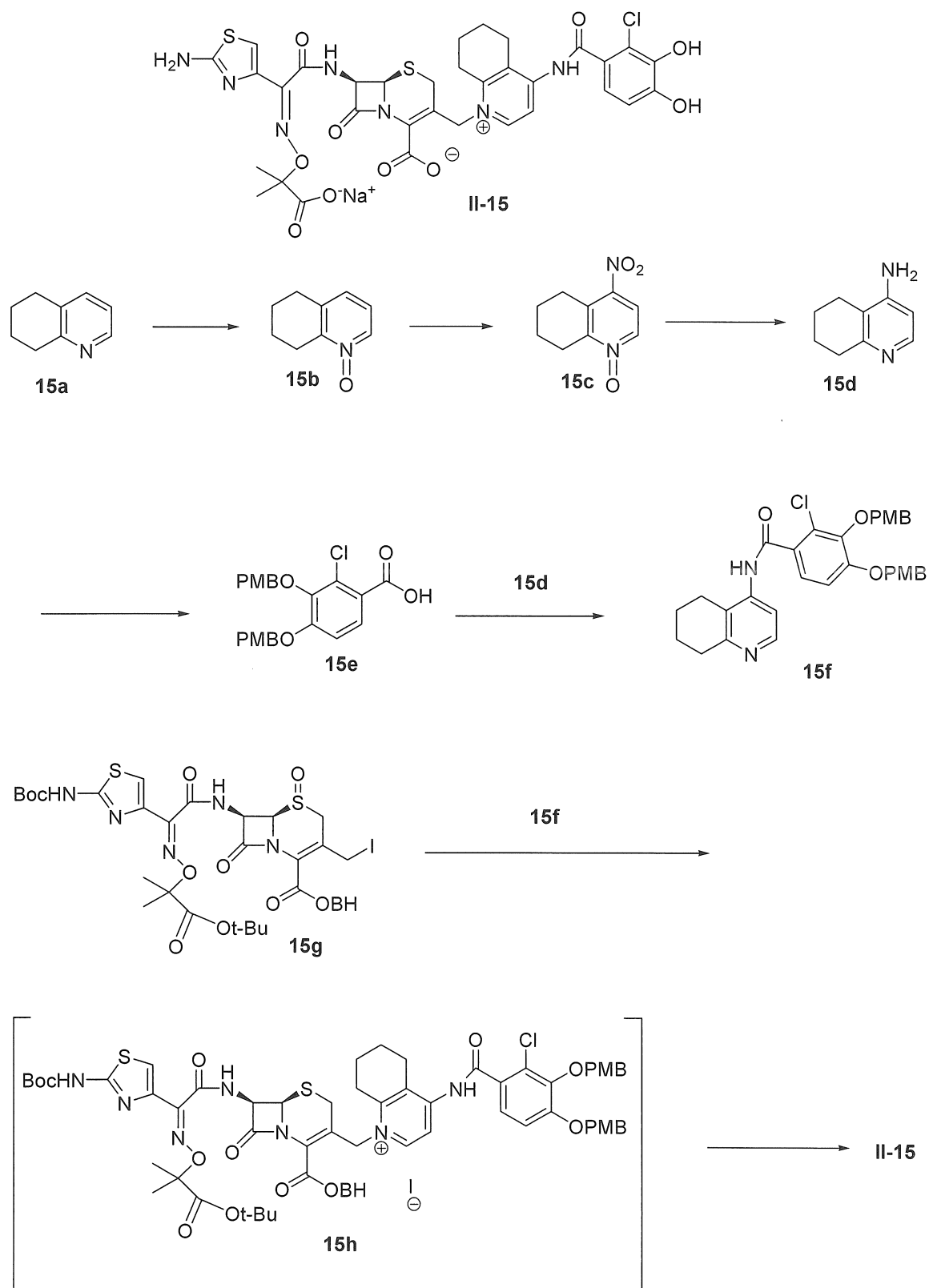
Theo lý thuyết: C, 46,12; H, 5,44; N, 12,15; O, 28,34; S, 7,94 (%)

Theo thực nghiệm: C, 46,01; H, 5,20; N, 12,13; S, 8,05 (%)

Ví dụ 57

Tổng hợp hợp chất (II-15)

[Công thức 131]



Bước (1): Hợp chất 15a → Hợp chất 15d

Tổng hợp hợp chất 15d từ hợp chất 15a thực hiện theo WO 2002/076979,

Bước (2): Hợp chất 15e + Hợp chất 15d → Hợp chất 15f

Hợp chất 15e (1,51 g, 3,52 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (20 ml), và sau đó diisopropyletylamin (1,48 ml, 8,45 mmol), 1-metylimidazol, hợp chất 15d (621 mg, 4,19 mmol), và diphenyl clophosphat (0,872 ml, 4,19 mmol) được thêm vào lần lượt, tiếp đó khuấy. Dung môi được cô đặc trong chân không, và sau đó cặn được làm tinh khiết bằng sắc ký cột gel silica để tạo ra hợp chất 15f (981 mg, 50%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ (delta): 1,80-2,00 (2H, m), 2,60-2,72 (2H, m), 2,82-3,00 (2H, m), 3,80 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,99 (2H, s), 5,13 (2H, s), 6,80-8,40 (12H, m).

Bước (3): Hợp chất 15g + Hợp chất 15f → Hợp chất 15h → Hợp chất (II-15)

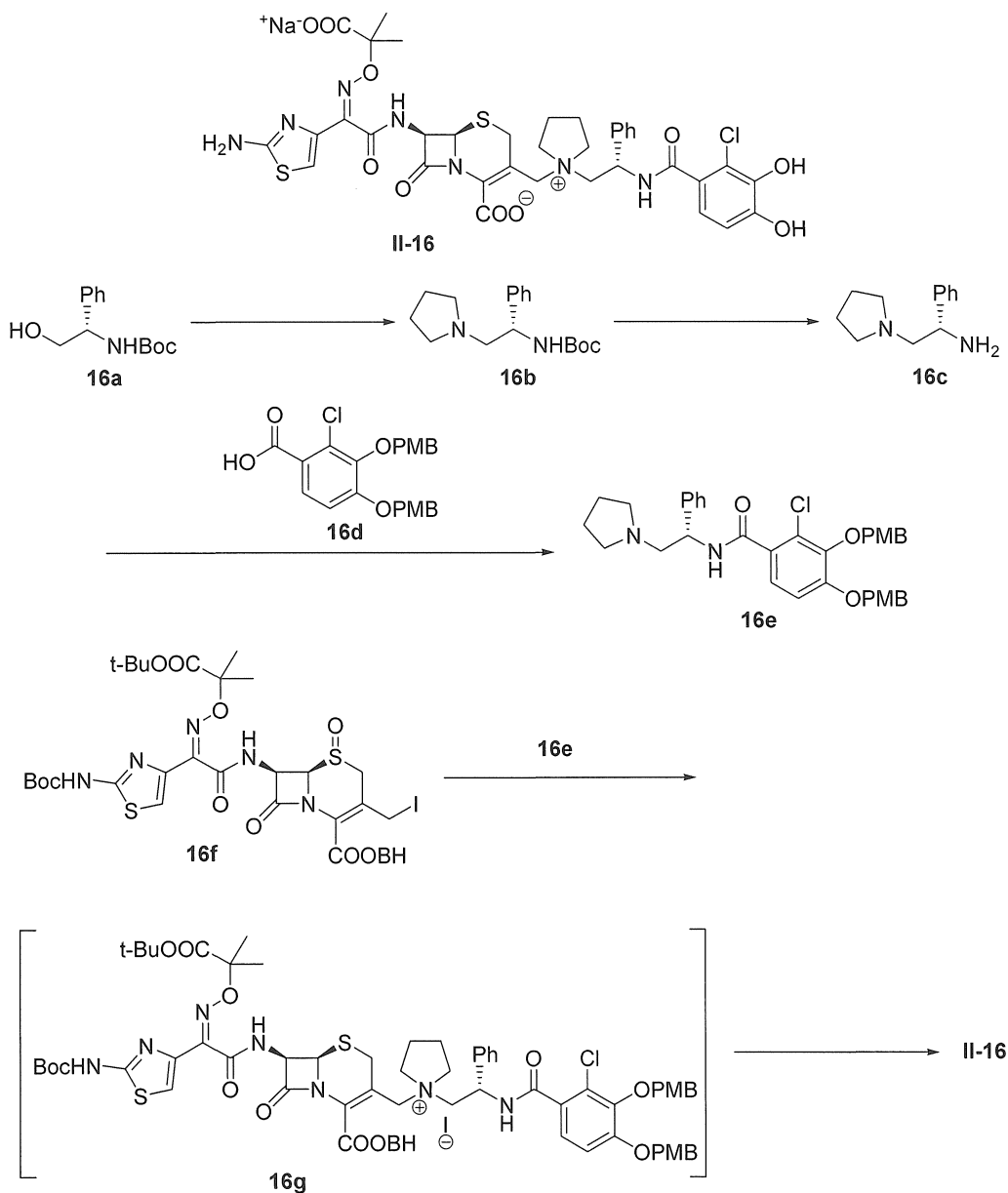
Xử lý tương tự như được mô tả ở trên để tạo ra hợp chất (II-15) (249 mg, 31%).

¹H-NMR (D₂O) δ (delta): 1,48 (6H, s), 1,60-2,00 (4H, m), 2,60-2,80 (2H, m), 2,90-3,10 (2H, m), 3,23 (1H, d, J = 18,3 Hz), 3,43 (1H, d, J = 18,3 Hz), 5,13 (1H, d, J = 14,7 Hz), 5,23 (1H, d, J = 4,5 Hz), 5,82 (1H, d, J = 4,5 Hz), 6,73-6,77 (1H, m), 6,92 (1H, s), 7,00-7,07 (1H, m), 8,33-8,35 (1H, m), 8,44-8,47 (1H, m).

Ví dụ 58

Tổng hợp hợp chất (II-16)

[Công thức 132]



Bước (1): Hợp chất 16a → Hợp chất 16b

Hợp chất 16a (7,12 g, 30 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (50 ml), và sau đó triethylamin (8,32 ml, 60 mmol) được thêm vào. Dung dịch phản ứng được làm lạnh tới 0°C, và sau đó metansulfonyl clorua (2,57 ml, 33 mmol) được thêm vào dạng giọt trong 10 phút. Sau khi dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được thêm vào đó, sau đó lớp hữu cơ được tách ra. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, natri sulfat được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó

dung môi được cô đặc trong chân không. Pyrolidin (32,3 ml, 390 mmol) sau đó được thêm vào cặn đã cô đặc thu được, sau đó gia nhiệt tới 50°C trong 2,5 giờ có khuấy. Pyrolidin thừa được làm bay hơi trong áp suất giảm, và sau đó nước được thêm vào cặn đã cô đặc thu được, được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước, rửa với nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô trên magiê sulfat khan. Magiê sulfat được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dung môi được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô tạo ra được làm tinh khiết bằng sắc ký cột gel silica để tạo ra 16b dưới dạng chất rắn màu trắng (7,23 g, 83%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ (delta): 1,39 (9H, s), 1,73-1,77 (4H, m), 2,42-2,57 (5H, m), 2,76 (1H, dd, J = 9,9, 12,3 Hz), 4,59 (1H, br), 5,54 (1H, d, J = 4,2 Hz), 7,20-7,34 (5H, m).

Bước (2): Hợp chất 16b → Hợp chất 16c → Hợp chất 16e

Hợp chất 16b (7,23 g, 24,9 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (35 ml), và sau đó axit trifloaxetic (34,5 ml, 448 mmol) được thêm vào, sau đó khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm, và sau đó etyl axetat được thêm vào cặn đã cô đặc thu được, được chiết với dung dịch nước của axit hydrocloric 2 N. Dung dịch nước của natri hydroxit 2 N sau đó được thêm vào lớp chứa nước cho tới khi nó có độ pH bằng 7-8, được chiết với metylen clorua. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó natri sulfat được loại bỏ bằng cách lọc. Dung môi được cô đặc dưới áp suất giảm, và sau đó được làm khô thêm trong chân không để tạo ra hợp chất 16c dưới dạng dầu màu nâu. Hợp chất 16c thu được được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

Hợp chất 16d (6,43 g, 15 mmol) được hòa tan trong dimetylformamit (70 ml), sau đó được làm lạnh tới 0°C, và sau đó muối axit clohydric (3,16 g, 16,5 mmol) của N-(3-dimetylaminopropyl)-N'-etylcarbodiimit và 1-hydroxybenzotriazol (2,53 g, 16,5 mmol) được thêm lần lượt vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Dung dịch phản ứng được làm lạnh tới 0°C, và sau đó hợp chất 16c (3,43 g, 18 mmol) và trietylamin (6,24 ml, 45 mmol) được thêm vào đó, sau đó khuấy ở 0°C trong 2 giờ và sau đó để yên qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Nước và tetrahydrofuran được thêm vào hỗn hợp phản ứng, được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, rửa với nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô trên magiê sulfat khan. Magiê sulfat được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó

dung môi được cô đặc trong chân không. Isopropyl axetat sau đó được thêm vào cần thu được. Chất rắn tạo ra được lọc, và sau đó được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất 16e dưới dạng chất rắn màu trắng (6,31 g, 70%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (delta): 1,66 (4H, br), 2,50 (4H, br), 2,56 (1H, q, $J = 6,3$ Hz), 2,81 (1H, dd, $J = 9,3, 12,0$ Hz), 3,74 (3H, s), 3,76 (3H, s), 4,87 (2H, s), 5,06 (1H, dd, $J = 9,0, 15,0$ Hz), 5,16 (2H, s), 6,87 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 6,97 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,09 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,18-7,26 (2H, m), 7,29-7,34 (4H, m), 7,37-7,40 (2H, m), 7,42 (2H, d, $J = 8,7$ Hz).

Bước (3): Hợp chất 16e + Hợp chất 16f $\rightarrow$ Hợp chất 16g $\rightarrow$ Hợp chất (II-16)

Hợp chất 16e (1,20 g, 2,0 mmol) được phân tán trong hỗn hợp dung môi của dimetylformamit (6 ml) và tetrahydrofuran (4 ml). Sau đó hợp chất 16f (2,12 g, 2,0 mmol) và natri hydro cacbonat (0,34 g, 4,0 mmol) được thêm lần lượt vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng được làm lạnh tới -40°C , và sau đó phospho tribromua (0,377 ml, 4 mmol) được thêm vào, sau đó khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Nước đá lạnh được thêm vào hỗn hợp phản ứng, được chiết với etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa với nước, rửa với nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô trên magiê sulfat khan. Magiê sulfat sau đó được loại bỏ bằng cách lọc. Dung môi được cô đặc dưới áp suất giảm, và sau đó được làm khô thêm trong chân không để tạo ra hợp chất 16 g dưới dạng chất rắn màu nâu. Hợp chất 16g thu được được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

Toàn bộ lượng hợp chất 16g thu được được hòa tan trong metylen clorua (30 ml), sau đó được làm lạnh tới -40°C , và sau đó anisol (2,19 ml, 20 mmol) và dung dịch 2M-nhôm clorua/nitrometan (10 ml, 20 mmol) được thêm lần lượt vào đó, tiếp đó khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng sau đó được thêm vào dung dịch nước của axit hydrocloric 2 N, axetonitril, và diisopropyl ete mà đã được làm lạnh tới 0°C , sau đó khuấy trộn để hòa tan hoàn toàn phần không tan. Lóp chứa nước được tách ra được thêm vào nhựa HP20-SS, và sau đó axetonitril được cô đặc trong chân không. Hỗn hợp dung dịch tạo ra được làm tinh khiết bằng sắc ký cột ODS. Dung dịch tạo ra của hợp chất mong muốn sau đó được thêm vào dung dịch nước natri hydroxit 0,2 N cho tới khi dung dịch có độ pH=6,0. Natri hydroxit thừa sau đó được trung hòa bằng cách thêm vào 1 miếng băng khô. Dung dịch tạo ra được cô đặc trong chân không, và sau đó

được đông khô nhanh để tạo ra hợp chất (II-16) dưới dạng bột màu trắng (0,48 g, 28%).

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ (delta): 1,48 (3H, s), 1,49 (3H, s), 3,42-3,94 (9H, m), 4,25 (1H, d, $J = 14,4$ Hz), 5,25 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,71 (1H, br), 5,83 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 6,57 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,67 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,48 (5H, br).

Phân tích nguyên tố cho: $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{ClN}_7\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Na} \cdot 0,1\text{NaHCO}_3 \cdot 4,8\text{H}_2\text{O}$

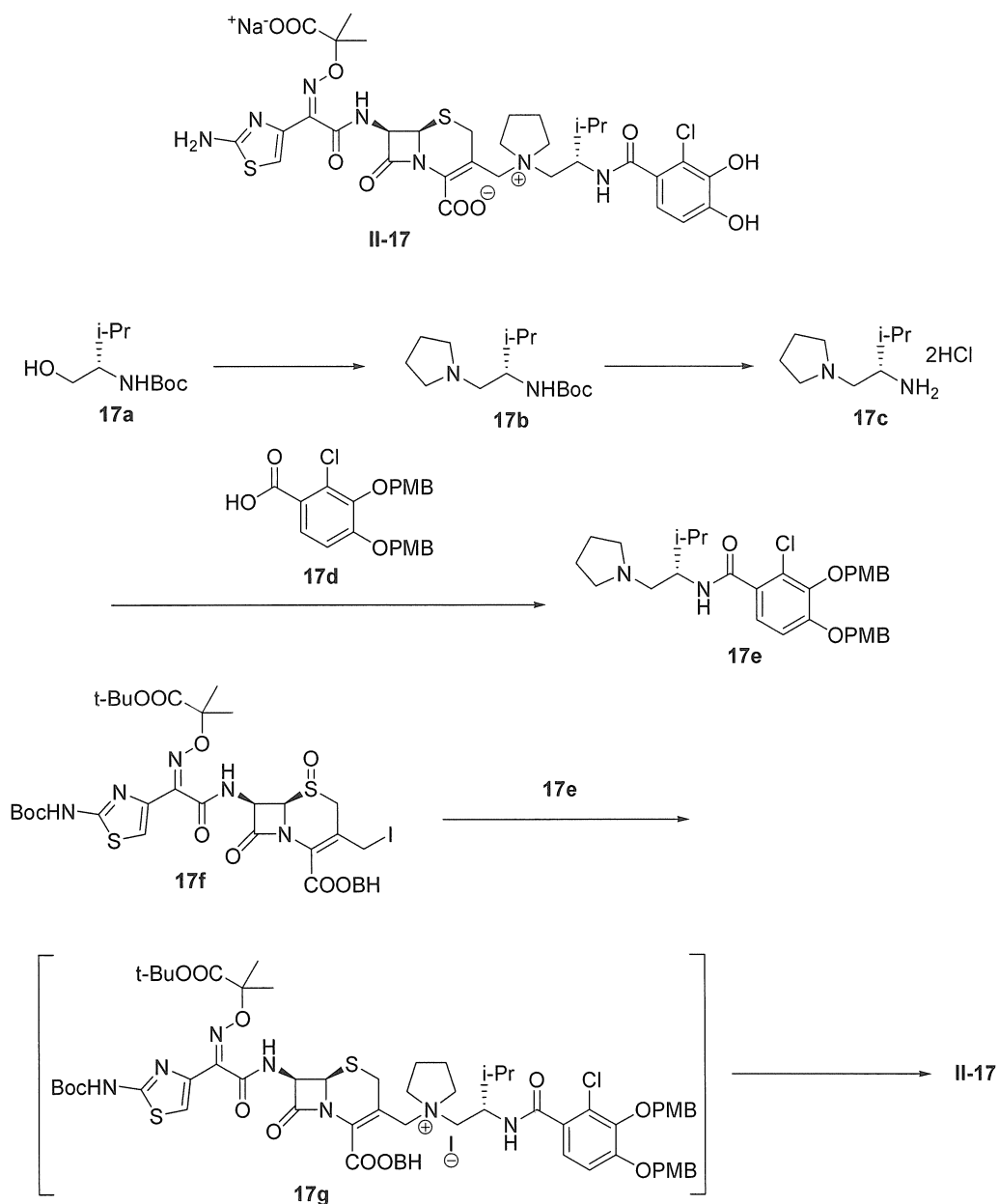
Theo lý thuyết: C, 45,87; H, 4,98; Cl, 3,75; N, 10,37; S, 6,79 (%)

Theo thực nghiệm: C, 45,85; H, 5,05; Cl, 3,93; N, 10,29; S, 6,72 (%)

Ví dụ 59

Tổng hợp hợp chất (II-17)

[Công thức 133]



Bước (1): Hợp chất 17a → Hợp chất 17b → Hợp chất 17c

Hợp chất 17a (5,0 g, 24,6 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (40 ml), và sau đó triethylamin (6,82 ml, 49,2 mmol) được thêm vào đó, sau đó làm lạnh tới 0°C. Metansulfonyl clorua (2,11 ml, 27,1 mmol) được thêm vào dạng giọt dung dịch phản ứng qua 10 phút. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và sau đó dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được thêm vào đó, được chiết với metylen clorua. Lớp hữu cơ được làm khô trên magiê sulfat khan, và sau đó magiê sulfat được loại bỏ bằng cách lọc. Dung

môi sau đó bay hơi trong áp suất giảm. Pyrolidin (26,4 ml, 320 mmol) được thêm vào căn đã cô đặc thu được, sau đó gia nhiệt tới 50°C trong 2,5 giờ có khuấy. Pyrolidin thừa được làm bay hơi trong áp suất giảm, và sau đó etyl axetat được thêm vào căn đã cô đặc thu được, được chiết với dung dịch nước của axit hydrocloric 1 N. Lớp chứa nước được thêm vào dung dịch nước natri hydroxit 2 N cho tới khi dung dịch có độ pH 7-8, được chiết với metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa với nước, và sau đó được làm khô trên magiê sulfat khan. Magiê sulfat được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó được cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất 17b dưới dạng chất rắn màu trắng. Hợp chất 17b thu được được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

Toàn bộ lượng hợp chất 17b thu được được hòa tan trong metylen clorua (22 ml), và sau đó axit trifloaxetic (22,0 ml, 285 mmol) được thêm vào, sau đó khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm, và sau đó etyl axetat được thêm vào căn được cô đặc, được làm lạnh tới 0°C. Dung dịch axit clohydric/etyl axetat 4N (40 ml) sau đó được thêm vào dung dịch này, sau đó khuấy ở 0°C trong 15 phút. Chất rắn tạo ra được lọc, và sau đó được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất 17c dưới dạng chất rắn màu trắng (3,50 g, 62%).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (delta): 0,97 (6H, dd, J = 3,3, 6,9 Hz), 1,87-2,13 (5H, m), 2,93-3,15 (2H, m), 3,45-3,59 (4H, m), 3,76 (1H, br), 5,75 (2H, br).

Bước (2): Hợp chất 17c → Hợp chất 17e

Hợp chất 17d (6,43 g, 15 mmol) được hòa tan trong dimetylformamit (70 ml), sau đó làm lạnh tới 0°C, và sau đó muối axit clohydric (3,16 g, 16,5 mmol) của N-(3-dimetylaminopropyl)-N'-etylcarbodiimit, và 1-hydroxybenzotriazol (2,53 g, 16,5 mmol) được thêm lần lượt vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Dung dịch phản ứng được làm lạnh tới 0°C lần nữa, và sau đó hợp chất 17c (3,44 g, 15 mmol) và trietylamin (10,4 ml, 75 mmol) được thêm vào, sau đó khuấy ở 0°C trong 2 giờ và để yên tiếp qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Nước và tetrahydrofuran được thêm vào hỗn hợp phản ứng, được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, rửa với nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô trên magiê sulfat khan. Magiê sulfat được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dung môi được cô đặc trong chân không. Diisopropyl ete sau đó được thêm vào căn tạo ra.

Chất rắn tạo ra được lọc, và sau đó được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất 17e dưới dạng chất rắn màu trắng (6,21 g, 73%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (delta): 0,89 (6H, dd, $J = 6,9, 16,2$ Hz), 1,66 (4H, br), 1,84 (1H, td, $J=7,2, 18,6$ Hz), 2,39-2,51 (6H, m), 3,75 (1H, s), 3,76 (1H, s), 3,94 (1H, m), 4,87 (2H, s), 5,15 (2H, s), 6,87 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 6,96 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,05 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,18 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,32 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,42 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,97 (2H, d, $J = 9,0$ Hz).

Bước (3): Hợp chất 17e + Hợp chất 17f $\rightarrow$ Hợp chất 17g $\rightarrow$ Hợp chất (II-17)

Hợp chất 17e (1,20 g, 2,0 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp dung môi của dimetylformamit (6 ml) và tetrahydrofuran (2 ml), và sau đó hợp chất 17f (2,12 g, 2,0 mmol) và natri hydro cacbonat (0,34 g, 4,0 mmol) được thêm vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được làm lạnh tới -40°C , và sau đó phospho tribromua (0,377 ml, 4 mmol) được thêm vào, tiếp đó khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Nước đá lạnh sau đó được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước, rửa với nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô trên magiê sulfat khan. Magiê sulfat được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất 17g dưới dạng chất rắn màu nâu. Hợp chất 17g thu được được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

Sau đó toàn bộ định mức của hợp chất 17g thu được được hòa tan trong metylen clorua (30 ml), và sau đó anisol (2,19 ml, 20 mmol) và dung dịch 2M-nhôm clorua/nitrometan (10 ml, 20 mmol) được thêm vào lần lượt ở -40°C , sau đó khuấy ở 0°C trong 1,5 giờ. Dung dịch phản ứng được thêm vào axit clohydric 2 N, axetonitril, và diisopropyl ete mà đã được làm lạnh tới 0°C , tiếp đó khuấy để hòa tan hoàn toàn phần không tan. Lớp chứa nước sau đó được tách ra. Nhựa HP20-SS được thêm vào lớp chứa nước, và sau đó axetonitril được cô đặc trong chân không. Dung dịch được cô đặc thu được được làm tinh khiết bằng sắc ký cột ODS. Dung dịch nước của natri hydroxit 0,2 N được thêm vào dung dịch của hợp chất mong muốn thu được cho tới khi dung dịch có độ pH=6,0. Natri hydroxit thừa sau đó được trung hòa bằng cách thêm vào 1 miếng băng khô. Dung dịch tạo ra được cô đặc trong chân không, và sau đó được đông khô nhanh để tạo ra hợp chất (II-17) dưới dạng bột màu trắng (823 mg, 50%).

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ (delta): 0,95-1,05 (5H, m), 1,49 (3H, s), 1,51 (3H, s), 2,07 (1H, br), 2,19 (4H, br), 3,43-3,69 (8H, m), 3,99 (1H, d, $J = 16,8$ Hz), 4,18 (1H, d, $J = 13,8$ Hz), 4,54 (1H, m), 5,37 (1H, d, $J = 5,4$ Hz), 5,90 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 6,73 (2H, m), 6,98 (1H, s).

Phân tích nguyên tố cho: $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{ClN}_7\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Na} \cdot 0,2\text{NaHCO}_3 \cdot 4,0\text{H}_2\text{O}$

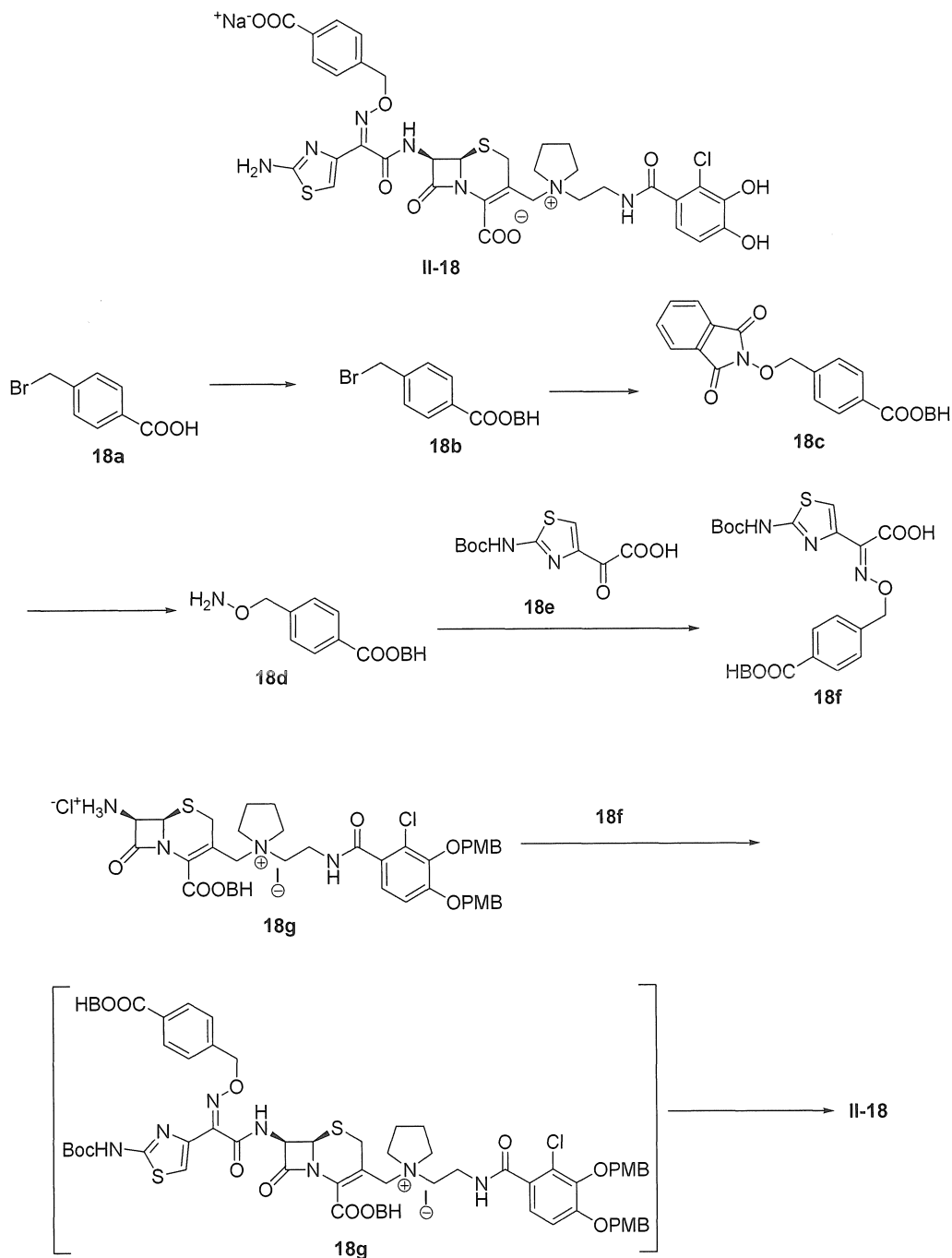
Theo lý thuyết: C, 44,05; H, 5,26; Cl, 3,92; N, 10,83; S, 7,09 (%)

Theo thực nghiệm: C, 44,07; H, 5,30; Cl, 4,14; N, 10,72; S, 6,93 (%)

Ví dụ 60

Tổng hợp hợp chất (II-18)

[Công thức 134]



Bước (1): Hợp chất 18a $\rightarrow$ Hợp chất 18b

Hợp chất 18a (6,45 g, 30 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (70 ml), và sau đó diphenyldiazometan (6,99 g, 36 mmol) được thêm vào đó. Dung dịch phản ứng sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó gia nhiệt ở hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không, và sau đó metanol được thêm vào căn. Chất rắn tạo ra được lọc, và sau đó được

làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất 18b dưới dạng chất rắn màu trắng (9,01 g, 79%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 4,50 (2H, s), 7,11 (1H, s), 7,25-7,49 (12H, m), 8,11 (2H, d, $J = 8,1$ Hz).

Bước (2): Hợp chất 18b $\rightarrow$ Hợp chất 18c

Hợp chất 18b (9,0 g, 23,6 mmol) và N-hydroxyphtalimit (4,62 g, 28,3 mmol) được hòa tan trong dimetylformamit (90 ml), và sau đó triethylamin (3,93 ml, 28,3 mmol) được thêm vào đó, sau đó gia nhiệt tới 50°C trong 1 giờ có khuấy. Nước đá lạnh và tetrahydrofuran sau đó được thêm vào dung dịch phản ứng, được chiết với etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa với dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, rửa với nước muối bão hòa, và được làm khô trên magiê sulfat khan. Magiê sulfat được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dung môi được cô đặc trong chân không. n-hexan sau đó được thêm vào cặn tạo ra. Chất rắn tạo ra được lọc, và sau đó được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất 18c dưới dạng chất rắn màu trắng (9,28g, 85%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 5,27 (2H, s), 7,10 (1H, s), 7,25-7,44 (10H, m), 7,63 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,71-7,82 (4H, m), 8,14 (2H, d, $J = 8,4$ Hz)

Bước (3): Hợp chất 18c $\rightarrow$ Hợp chất 18d $\rightarrow$ Hợp chất 18f

Hợp chất 18c (6,95 g, 15 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (70 ml), sau đó làm lạnh tới 0°C , và sau đó metylhydrazin (0,88 ml, 16,5mmol) được thêm vào dưới dạng lượng nhỏ, tiếp đó khuấy ở 0°C trong 1,5 giờ. Chất rắn tạo ra sau đó được loại bỏ bằng cách lọc. Dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm, và được làm khô thêm trong chân không để tạo ra hợp chất 18d dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Hợp chất 18d thu được được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

Sau đó dung dịch của hợp chất 18e (4,08 g, 15 mmol) trong metanol (40 ml) được làm lạnh tới 0°C . Dung dịch này được thêm vào dung dịch metylen clorua (20 ml) của toàn bộ lượng hợp chất 18c thu được như được mô tả ở trên, tiếp đó khuấy ở 0°C trong 1 giờ và khuấy thêm ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc trong chân không, và sau đó nước được thêm vào cặn, được chiết với etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa với nước, rửa với nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô trên magiê sulfat khan. Magiê sulfat

được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dung môi được cô đặc trong chân không. Sau khi metanol được thêm vào cặn tạo ra, chất rắn tạo ra được lọc, và sau đó được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất 18f dưới dạng chất rắn màu trắng (6,23g, 71%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (delta): 1,46 (9H, s), 5,31 (2H, s), 7,04 (1H, s), 7,27-7,43 (7H, m), 7,52-7,55 (6H, m), 8,11 (2H, d, $J = 8,4$ Hz).

Bước (4): Hợp chất 18f + Hợp chất 18g $\rightarrow$ Hợp chất 18h $\rightarrow$ Hợp chất (II-18)

Hợp chất 18g (2,37 g, 2,22 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (30 ml), sau đó làm lạnh tới -10°C . Sau đó hợp chất 18f (1,18 g, 2,0 mmol), muối axit clohydric (0,51 g, 2,67 mmol) của N-(3-dimetylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide, và pyridin (0,233 ml, 2,89 mmol) được thêm lần lượt vào đó, sau đó khuấy ở -10°C trong 1,5 giờ. Dung dịch nước axit clohydric 2 N (2 ml) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó được cô đặc trong chân không. Nước sau đó được thêm vào đó, được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước, rửa với nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô trên magiê sulfat khan. Sau khi magiê sulfat được loại bỏ bằng cách lọc, dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm, và được làm khô thêm trong chân không để tạo ra hợp chất 18h dưới dạng chất rắn màu nâu. Hợp chất 18h thu được được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

Toàn bộ lượng hợp chất 18h thu được được hòa tan trong metylen clorua (15 ml), sau đó làm lạnh tới -40°C , và sau đó anisol (1,97 ml, 18 mmol) và axit trifloaxetic (30 ml) được thêm lần lượt vào đó, tiếp đó khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm, và sau đó nước đá lạnh, axetonitril, và diisopropyl ete được thêm vào đó. Sau khi lớp chứa nước được tách ra, nhựa HP20-SS được thêm vào đó, axetonitril được cô đặc trong chân không. Hỗn hợp dung dịch tạo ra được làm tinh khiết bằng sắc ký cột ODS. Dung dịch nước của natri hydroxit 0,2 N được thêm vào dung dịch tạo ra của hợp chất mong muốn cho tới khi dung dịch có độ pH=6,0, và sau đó natri hydroxit thừa được trung hòa bằng cách thêm vào một miếng băng khô. Dung dịch tạo ra được cô đặc trong chân không, và sau đó được đông khô nhanh để tạo ra hợp chất (II-18) dưới dạng bột màu trắng (138 mg, 7%).

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ (delta): 2,20 (4H, br), 3,24 (1H, d, $J = 17,4$ Hz), 3,41-3,91 (10H, m), 4,08 (1H, d, $J = 14,1$ Hz), 5,22 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 5,26 (2H, s), 5,76

(1H, d, J = 4,8 Hz), 6,80 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,89 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,93 (1H, s), 7,46 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,1 Hz).

Phân tích nguyên tố cho: $C_{34}H_{33}ClN_7O_{10}S_2Na \cdot 0,2NaHCO_3 \cdot 5,6H_2O$

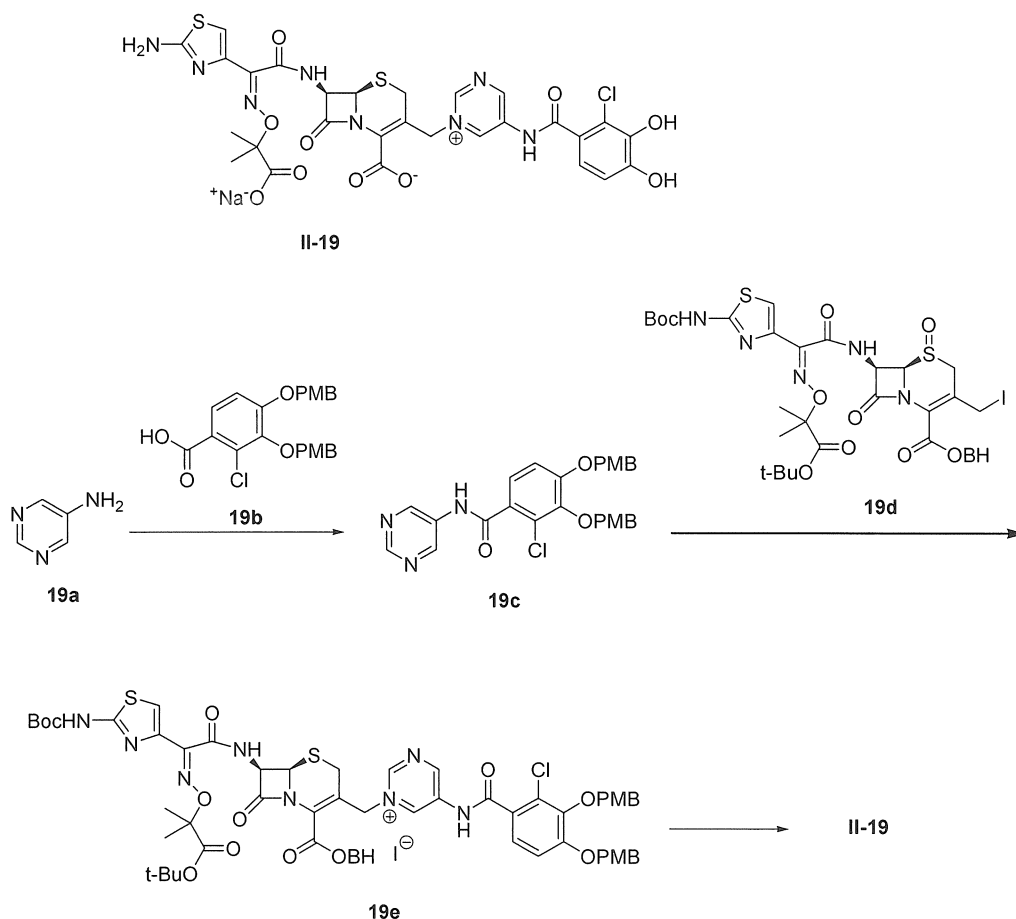
Theo lý thuyết: C, 43,70; H, 4,76; Cl, 3,77; N, 10,43; S, 6,82 (%)

Theo thực nghiệm: C, 43,67; H, 4,70; Cl, 3,80; N, 10,44; S, 7,05 (%)

Ví dụ 61

Tổng hợp hợp chất (II-19)

[Công thức 135]



Bước (1): Hợp chất 19a + Hợp chất 19b → Hợp chất 19c

5-Aminopyridin 19a (0,951 g, 10 mmol), hợp chất 19b (4,72 g, 11,00 mmol), 1-hydroxybenzotriazol (1,486 g, 11,00 mmol), và muối axit clohydric (2,109 g, 11,00 mmol) của N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-etylcarbodiimide được

hòa tan trong dimethylacetamid (19,5 ml), sau đó khuấy ở 70°C trong 8,5 giờ. Nước chung cất được thêm vào dung dịch phản ứng, và sau đó chất rắn được kết tủa được lọc. Cặn được lọc được rửa với dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, rửa với nước chung cất, và sau đó rửa với diisopropyl ete. Cặn được hòa tan trong metanol, tiếp đó khuấy trong 3,5 giờ có hồi lưu. Dung dịch phản ứng được lọc, và sau đó cặn được lọc được rửa với metanol. Cặn được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất 19c dưới dạng chất rắn màu trắng (1,41 g, 28%).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (delta): 10,80 (1H, s), 9,09 (2H, s), 8,93 (1H, s), 7,48-7,26 (6H, m), 6,99 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 5,21 (2H, s), 4,93 (2H, s), 3,77 (3H, s), 3,75 (3H, s).

Bước (2): Hợp chất 19c + Hợp chất 19d → Hợp chất 19e

Hợp chất 19c (0,506 g, 1,00 mmol) và hợp chất 19d (0,940 g, 1,00 mmol) được hòa tan trong dimethylacetamid (3 ml), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Dimethylformamid (30 ml) được thêm vào dung dịch phản ứng, được làm lạnh tới -40°C, và sau đó phospho tribromua (0,19 ml, 2,00 mmol) được thêm vào đó. Dung dịch phản ứng được khuấy ở -40°C trong 3 giờ, và sau đó ethyl axetat và nước đá được thêm vào đó. Lớp hữu cơ được chiết cùng với tách, sau đó rửa với nước muối bão hòa, và được làm khô thêm trên magiê sulfat khan. Magiê sulfat được lọc, dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất 19e dưới dạng chất rắn định hình. Hợp chất 19e thu được được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước (3): Hợp chất 19e → Hợp chất (II-19)

Toàn bộ lượng hợp chất 19e thu được bằng phản ứng trước được hòa tan trong metylen clorua (15 ml), sau đó làm lạnh tới -40°C. Anisol (1,09 ml, 10,0 mmol) và dung dịch 2M-nhôm clorua/nitrometan (5,00 ml, 10,0 mmol) được thêm lần lượt vào đó, tiếp đó khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được thêm vào nước chung cất, axetonitril, diisopropyl ete, và dung dịch nước của axit hydrocloric 2 N, và sau đó khuấy. Vì chất kết tủa xuất hiện, phần nổi được tách ra bằng cách gạn. Lớp chứa nước được tách ra từ phần nổi bằng cách tách. Lớp chứa nước được kết hợp với cặn sau gạn, và sau đó dung dịch nước axit clohydric 2 N và axetonitril được thêm vào để tạo ra dung dịch đồng thể. Nhựa HP-20SS được thêm vào dung dịch, được cô đặc, được đem đi sắc ký cột

liên kết cột HP20SS và tiếp sau là cột ODS, và sau đó được tinh chế. Dung dịch tạo ra của hợp chất mong muốn được cô đặc trong chân không, và sau đó được đông khô nhanh để tạo ra hợp chất (II-19) dưới dạng bột màu trắng (58 mg, 8%).

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ (delta): 8,34 (1H, s), 7,18 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,86 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,58 (1H, s), 6,35 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 5,79 (1H, d, $J = 4,7$ Hz), 5,46 (1H, d, $J = 4,7$ Hz), 5,12 (1H, d, $J = 10,6$ Hz), 5,03-4,66 (3H, m), 4,48 (1H, d, $J = 10,6$ Hz), 1,32 (6H, s).

MS ($m+1$) = 733

Phân tích nguyên tố cho $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{ClN}_8\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Na}(\text{NaHCO}_3)_{1,5}(\text{H}_2\text{O})_{6,1}$

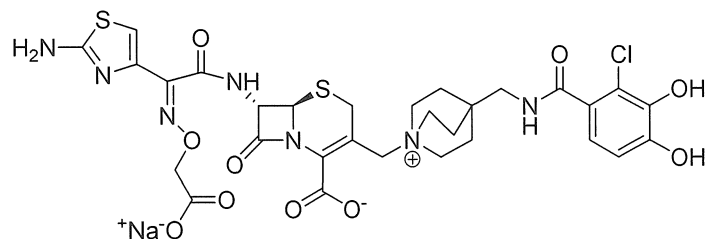
Theo lý thuyết: C, 35,75; H, 3,83; Cl, 3,58; N, 11,31; S, 6,47; Na, 5,80 (%)

Theo thực nghiệm: C, 35,53; H, 3,63; Cl, 5,26; N, 11,80; S, 6,59; Na, 3,04 (%)

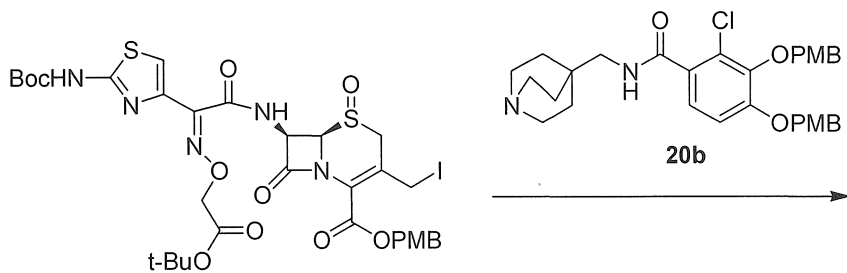
Ví dụ 62

Tổng hợp hợp chất (II-20)

[Công thức 136]

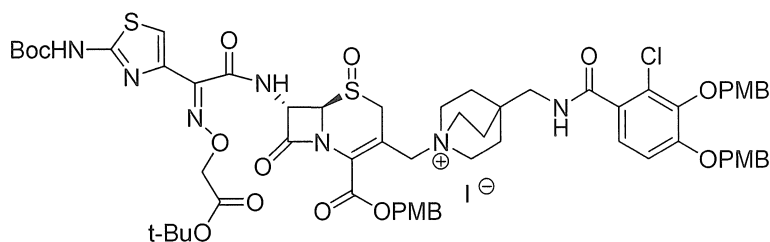


II-20



20a

20b



20c

II-20

Bước (1): Hợp chất 20a + Hợp chất 20b → Hợp chất 20c

Hợp chất 20a (1,00 g, 1,16 mmol) và hợp chất 20b (0,606 g, 1,10 mmol) được hòa tan trong dimetylformamit (3,5 ml), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Etyl axetat và dung dịch nước của axit clohydric 0,2 N sau đó được thêm vào dung dịch phản ứng. Lớp hữu cơ được tách ra, rửa với dung dịch nước của axit hydrocloric 0,2 N, rửa với nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô trên magiê sulfat khan. Magiê sulfat được lọc, và sau đó dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm để tạo ra 20c dưới dạng chất rắn định hình. Hợp chất 20c thu được được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước (2): Hợp chất 20c → Hợp chất (II-20)

Toàn bộ lượng hợp chất 20c thô thu được bằng phản ứng trước được xử lý tương tự như được mô tả ở trên để tạo ra hợp chất (II-20) dưới dạng bột màu trắng (83 mg, 10%).

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ (delta): 7,00 (1H, s), 6,93 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,88 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 5,23 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 5,13 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 4,94-4,56 (3H, m), 4,33 (1H, d, $J = 13,6$ Hz), 3,97-3,85 (2H, m), 3,53-3,33 (8H, m), 1,98-1,91 (6H, m).

MS ($m+1$) = 751

Phân tích nguyên tố cho $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{ClN}_7\text{NaO}_{10}\text{S}_2(\text{NaHCO}_3)_{0,5}(\text{H}_2\text{O})_{4,5}$

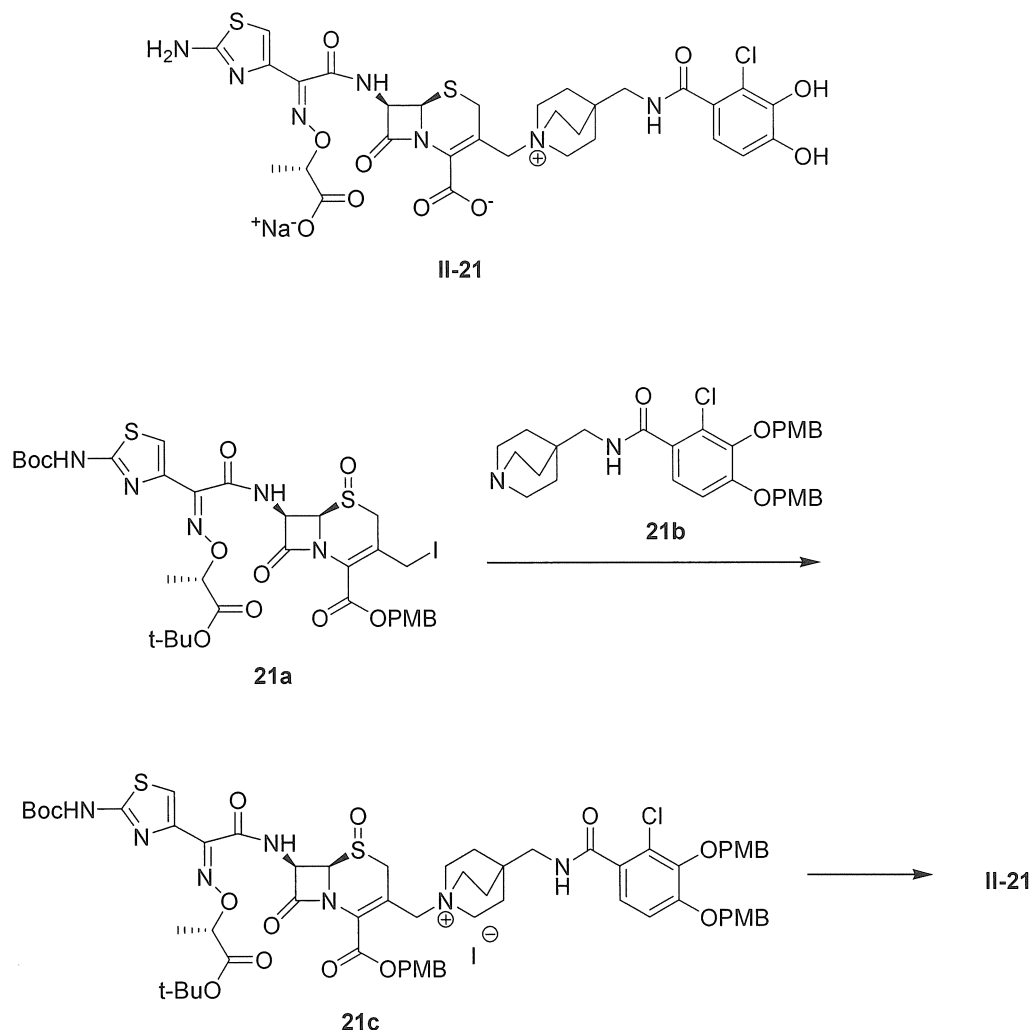
Theo lý thuyết: C, 40,92; H, 4,56; Cl, 3,96; N, 10,95; S, 7,16; Na, 3,85 (%)

Theo thực nghiệm: C, 40,76; H, 4,63; Cl, 4,09; N, 10,89; S, 7,34; Na, 2,77 (%)

Ví dụ 63

Tổng hợp hợp chất (II-21)

[Công thức 137]



Bước (1): Hợp chất 21a + Hợp chất 21b → Hợp chất 21c

Xử lý tương tự như mô tả ở trên để tạo ra hợp chất 20c dưới dạng chất rắn định hình. Hợp chất 20c thu được được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước (2): Hợp chất 21c → Hợp chất (II-21)

Toàn bộ lượng hợp chất 21c thô thu được bằng phản ứng trước được xử lý tương tự với phản ứng đã mô tả ở trên để tạo ra hợp chất (II-21) dưới dạng bột màu trắng (406 mg, 48%).

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ (delta): 6,98 (1H, s), 6,92 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,87 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 5,85 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 5,32 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 3,88-3,80 (2H, m),

4,86-4,55 (3H, m), 3,53-3,27 (8H, m), 1,94-1,88 (6H, m), 1,47 (3H, d, J = 7,1 Hz).

MS (m+1) = 765

Phân tích nguyên tố cho $C_{31}H_{33}ClN_7NaO_{10}S_2(NaHCO_3)_{0,5}(H_2O)_{4,5}$

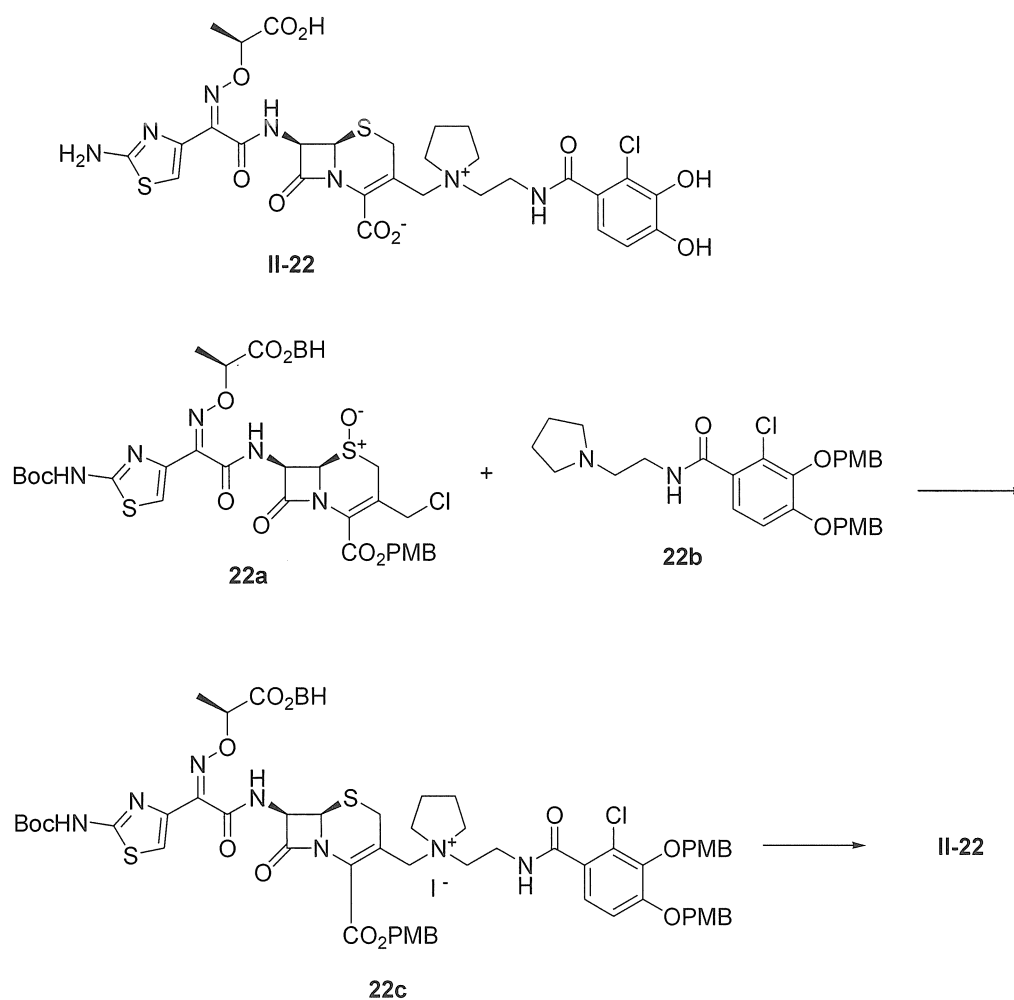
Theo lý thuyết: C, 41,61; H, 4,71; Cl, 3,90; N, 10,78; S, 7,05; Na, 3,79 (%)

Theo thực nghiệm: C, 41,78; H, 4,87; Cl, 4,01; N, 10,77; S, 7,07; Na, 2,74 (%)

Ví dụ 64

Tổng hợp hợp chất (II-22)

[Công thức 138]



Bước (1): Hợp chất 22a + Hợp chất 22b → Hợp chất 22c

Theo phương pháp tương tự với phương pháp đã được mô tả trong Bioorg. Med. Chem. 2007, 15, 6716, hợp chất 22a (892 mg, 1 mmol) và hợp chất 22b (525 mg, 0,99 mmol) thu được được hòa tan trong dimethylacetamid (3 ml), và sau đó kali iodua (450 mg, 3 mmol) được thêm vào dung dịch phản ứng trong bể nước, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 100 phút. Dimethylformamid (6 ml) được thêm vào dung dịch phản ứng, được làm lạnh tới 0°C, kali iodua (1,33 g, 8 mmol) và axetyl clorua (0,43 ml, 6 mmol) được thêm lần lượt vào đó, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ trong một giờ. Dung dịch phản ứng sau đó được pha loãng với etyl axetat. Dung dịch nước natri hydro sunfit 10% được thêm vào đó, và sau đó lớp hữu cơ được tách ra. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô trên magiê sunfat. Magiê sunfat được lọc, và sau đó được cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất 22c. Hợp chất 22c được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước (2): Hợp chất 22c → Hợp chất (II-22)

Toàn bộ lượng hợp chất 22c thô mô tả ở trên được hòa tan trong metylen clorua (8 ml) và anisol (1,1 ml, 10 mmol), và sau đó làm lạnh tới -40°C. Dung dịch 2M-nhôm clorua/nitrometan (5 ml, 10 mmol) sau đó được thêm vào đó, sau đó khuấy trong một giờ trong bể nước đá. Dung dịch phản ứng được hòa tan vào trong hỗn hợp dung dịch của dung dịch nước của axit hydrocloric 1 N và axetonitril, và sau đó diisopropyl ete được thêm vào đó. Sau khi lớp chứa nước được tách ra, nhựa HP-20SS được thêm vào, và sau đó được cô đặc trong chân không. Dung dịch đã cô đặc được đem đi sắc ký cột ODS rửa giải với nước-axetonitril. Các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn được cô đặc trong chân không, và sau đó được đông khô nhanh để tạo ra hợp chất (II-22) (338,3 mg, 46%) dưới dạng bột.

MS: 738,03 (M+H)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (delta): 9,60 (1H, d, J = 8,52 Hz), 8,48 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,28 (2H, br s), 6,88-6,78 (3H, m), 5,78 (1H, dd, J = 8,2, 5,2 Hz), 5,19 (1H, d, J = 5,2 Hz), 5,08 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,63 (1H, q, J = 7,2 Hz), 3,96 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,87 (1H, d, J = 16,5 Hz), 3,60-3,55 (9H, m), 2,17-2,01 (4H, m), 1,45 (3H, d, J = 7,2 Hz).

Phân tích nguyên tố cho C₂₉H₃₂ClN₇O₁₀S₂ · 5,1(H₂O)

22652

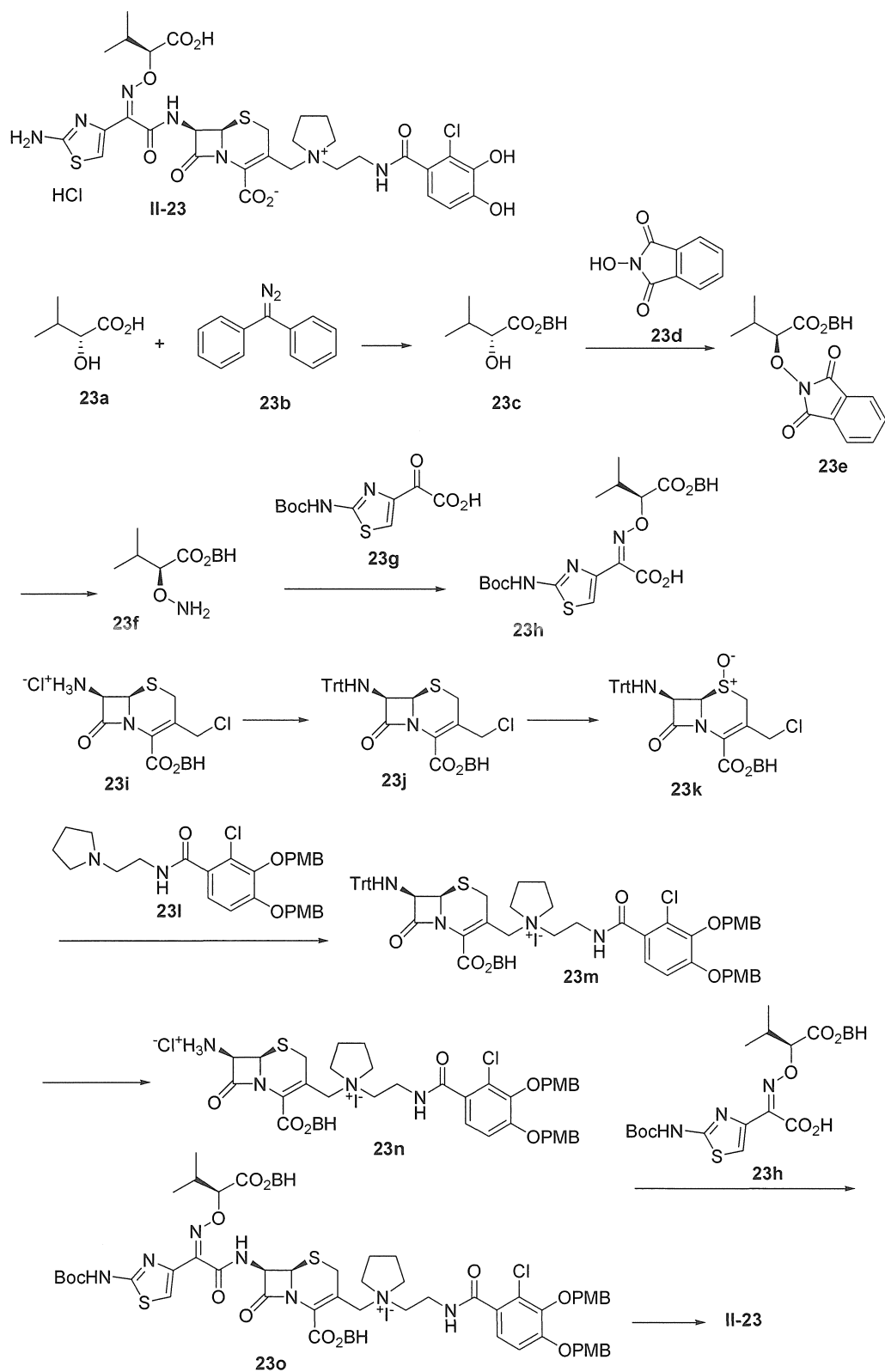
Theo lý thuyết: C, 41,96 ; H, 5,12 ; N, 11,81 ; S, 7,73 ; Cl, 4,27 (%)

Theo thực nghiệm: C, 41,91 ; H, 4,92 ; N, 12,07 ; S, 7,78 ; Cl, 4,08 (%)

Ví dụ 65

Tổng hợp hợp chất (II-23)

[Công thức 139]



Bước (1): Hợp chất 23a + Hợp chất 23b → Hợp chất 23c

Hợp chất 23a (4 g, 33,9 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (50 ml). Trong khi khuấy, dung dịch tetrahydrofuran (30 ml) của diphenyldiazometan 23b (6,91 g, 35,6 mmol) được thêm vào dạng giọt. Sau khi dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm. n-hexan (100 ml) sau đó được thêm vào căn. Chất rắn tạo ra được lọc, và sau đó rửa với n-hexan để tạo ra hợp chất 23c (8,25 g, 86%) dưới dạng chất rắn.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 7,36-7,29 (10H, m), 6,96 (1H, s), 4,16 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 2,67 (1H, br s), 2,23-2,13 (1H, m), 1,02 (3H, d, $J = 7,0\text{Hz}$), 0,77 (3H, d, $J = 7,0$ Hz).

Bước (2): Hợp chất 23c + Hợp chất 23d $\rightarrow$ Hợp chất 23e

Hợp chất 23c (8,17 g, 28,7 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (80 ml), và sau đó triphenylphosphin (8,29 g, 31,6 mmol), hợp chất 23d (5,16 g, 31,6 mmol), và diisopropyl azodicarboxylat (6,15 ml, 31,6 mmol) được thêm lần lượt vào đó. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong ba giờ, triphenylphosphin (1,51 g, 5,74 mmol), hợp chất 23d (0,93 g, 5,74 mmol), và diisopropyl azodicarboxylat (1,1 ml, 5,74 mmol) được thêm lần lượt vào đó, sau đó khuấy thêm trong 45 phút. Dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm, và sau đó metanol (120 ml) được thêm vào. Chất rắn tạo ra được lọc, và sau đó rửa với metanol để tạo ra hợp chất 23e (7,46 g, 60%) dưới dạng chất rắn.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 7,79-7,72 (4H, m), 7,38-7,20 (10H, m), 6,98 (1H, s), 4,65 (1H, d, $J = 7,14$ Hz), 2,45-2,34 (1H, m), 1,18 (3H, d, $J = 6,73$ Hz), 1,00 (3H, d, $J = 6,73$ Hz).

Bước (3): Hợp chất 23e $\rightarrow$ Hợp chất 23f $\rightarrow$ Hợp chất 23h

Hợp chất 23e (3,01 g, 7 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (30 ml), và sau đó metylhydrazin (0,39 ml, 7,35 mmol) được thêm vào đó dưới điều kiện làm lạnh bằng đá, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ trong một giờ. Chất rắn tạo ra sau đó được loại bỏ bằng cách lọc. Metanol (15 ml) được thêm vào phần nước lọc ra, và sau đó hợp chất 23g (2,00 g, 7,35 mmol) được thêm vào đó dưới điều kiện làm lạnh bằng đá, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ trong ba giờ. Dung môi sau đó bay hơi trong áp suất giảm. Etyl axetat và nước được thêm vào đó, và sau đó lớp hữu cơ được tách ra. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối bão hòa,

và sau đó được làm khô trên magiê sulfat khan. Magiê sulfat được lọc, và sau đó dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm. Sau khi bay hơi, etyl axetat được thêm vào chất rắn tạo ra để tạo ra hợp chất 23h (1,66 g, 44%) dưới dạng chất rắn.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 7,38-7,26 (10H, m), 6,94 (1H, s), 4,96 (1H, d, $J = 3,7$ Hz), 2,41-2,30 (1H, m), 1,07 (3H, d, $J = 7,0$ Hz), 0,85 (3H, d, $J = 7,0$ Hz).

MS: 552,22 (M-H).

Bước (4): Hợp chất 23i $\rightarrow$ Hợp chất 23j

Hợp chất 23i (45,1 g, 100 mmol) được phân tán trong metylen clorua (750 ml), và sau đó 2,6-lutidin (24,5 ml, 210 mmol) và trityl clorua (30,7 g, 110 mmol) được thêm vào lần lượt dưới điều kiện làm lạnh bằng đá, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. 2,6-Lutidin (5,8 ml, 50 mmol) được thêm vào dung dịch phản ứng, tiếp đó khuấy 165 phút, và sau đó trityl clorua (8,37 g, 30mmol) được thêm vào đó, sau đó khuấy trong 30 phút. 2,6-Lutidin (5,8 ml, 50 mmol) được thêm tiếp vào dung dịch phản ứng, và sau đó để yên qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch nước của axit clohydric 1 N được thêm vào dung dịch phản ứng, và sau đó lớp hữu cơ được tách ra. Lớp hữu cơ được rửa với nước, rửa với nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô trên magiê sulfat khan. Magiê sulfat được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó làm bay hơi để tạo ra hợp chất 23j (84,7 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 7,51-7,24 (25H, m), 6,98 (1H, s), 4,80 (1H, dd, $J = 9,8, 4,8$ Hz), 4,28-4,43 (3H, m), 3,49 (1H, d, $J = 18,1$ Hz), 3,35 (1H, d, $J = 18,1$ Hz), 3,00 (1H, d, $J = 9,9$ Hz).

Bước (5): Hợp chất 23j $\rightarrow$ Hợp chất 23k

Hợp chất 23j thô (84,7 g) thu được như được mô tả ở trên được hòa tan trong metylen clorua, và sau đó dung dịch của axit m-cloperbenzoic (75%, 23 g, 100 mmol) trong metylen clorua (200 ml) được thêm vào đó dưới điều kiện làm lạnh bằng đá, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Axit m-cloperbenzoic (75%, 6,90 g, 30 mmol) được thêm tiếp vào, tiếp đó khuấy trong 30 phút dưới điều kiện làm lạnh bằng đá. Dung dịch nước natri hydro cacbonat được thêm vào dung dịch phản ứng, và sau đó lớp hữu cơ được tách ra. Lớp hữu cơ được rửa với dung dịch nước natri sulfite 5%, rửa với nước, rửa với nước

muối bão hòa, và sau đó được làm khô trên magiê sulfat khan. Magiê sulfat được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm. Cặn tạo ra được hòa tan trong lượng nhỏ của metylen clorua, và sau đó diisopropyl ete được thêm vào. Sau khi chất rắn tạo ra được lọc, cặn được lọc được rửa với diisopropyl ete, và sau đó được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất 23k (59,8 g, 89%) dưới dạng chất rắn.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 7,57-7,28 (25H, m), 6,92 (1H, s), 4,89-4,84 (2H, m), 4,04 (1H, d, $J = 12,2$ Hz), 3,46-3,56 (3H, m), 3,05 (1H, d, $J = 18,5$ Hz).

Bước (6): Hợp chất 23k + Hợp chất 23l $\rightarrow$ Hợp chất 23m

Hợp chất 23k (13,5 g, 20 mmol) và hợp chất 23l (10,5 g, 20 mmol) được hòa tan trong dimethylacetamid (60 ml), và sau đó được loại khí trong bể nước. Trong khi dung dịch phản ứng được khuấy, kali iodua (8,99 g, 60 mmol) được thêm vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút. Dimethylformamid (100 ml) được thêm vào dung dịch phản ứng dưới điều kiện làm lạnh bằng đá, sau đó loại khí, và sau đó kali iodua (26,6 g, 160 mmol) và axetyl clorua (8,56 ml, 120 ml) được thêm lần lượt vào đó, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ trong một giờ. Dung dịch phản ứng sau đó được đổ vào trong dung dịch của natri hydro sulfit (68 g) được hòa tan trong nước muối (1200 ml). Chất rắn tạo ra được lọc, và sau đó rửa với nước. Cặn được lọc được hòa tan trong metylen clorua, rửa với nước, và sau đó rửa với nước muối bão hòa. Lốp hữu cơ sau đó được làm khô trên magiê sulfat khan. Magiê sulfat được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất 23m (27,3 g).

Bước (7): Hợp chất 23m $\rightarrow$ Hợp chất 23n

Hợp chất 23m thô (27,3 g) thu được như được mô tả ở trên được hòa tan trong axeton (130 ml), và sau đó dung dịch nước của axit hydrocloric 6 N (4,93 ml, 29,6 mmol) được thêm vào đó ở nhiệt độ trong phòng trong 3,5 giờ. Metylen clorua (500 ml) được thêm vào dung dịch phản ứng để pha loãng, và sau đó được làm khô trên magiê sulfat khan. Magiê sulfat được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm để tạo ra 23n (26,6 g).

MS: 903,35 (M+H).

Bước (8): Hợp chất 23n + Hợp chất 23h $\rightarrow$ Hợp chất 23o

Hợp chất 23n (1,18 g, 1,1 mmol), hợp chất 23h (554 mg, 1 mmol), và muối axit clohydric (253 mg, 1,32 mmol) của N-(3-dimetylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide được hòa tan trong metylen clorua (15 ml), và sau đó làm lạnh tới 0°C. Pyridin (0,12 ml, 1,43 mmol) được thêm vào dung dịch phản ứng, tiếp đó khuấy trong một giờ dưới điều kiện làm lạnh bằng đá. Dung dịch nước axit clohydric 2 N (1 ml), etyl axetat, và nước được thêm vào dung dịch phản ứng, và sau đó lớp hữu cơ được tách ra. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô trên magiê sulfat khan. Magiê sulfat được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất 23o (1,52 g).

MS: 1438,58 (M+H)

Bước (9): Hợp chất 23o $\rightarrow$ Hợp chất (II-23)

Hợp chất 23o thô (1,52 g) thu được như được mô tả ở trên được hòa tan trong metylen clorua (8 ml) và anisol (1,1 ml, 10 mmol), và sau đó làm lạnh tới -40°C. Dung dịch 2M nhôm clorua/nitrometan (5 ml, 10 mmol) được thêm vào đó, tiếp đó khuấy ở nhiệt độ giữa -10°C và -5°C trong một giờ. Dung dịch phản ứng được hòa tan trong dung dịch nước của axit clohydric 1 N và axetonitril, và sau đó lớp chứa nước được tách ra. Sau đó lớp chứa nước được rửa với diisopropyl ete, nhựa HP-20SS được thêm vào đó, và sau đó được cô đặc trong chân không. Dung dịch đã cô đặc được đem đi sắc ký cột ODS, được rửa giải bằng dung dịch nước của axit clohydric-axetonitril. Các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn được cô đặc trong chân không, và sau đó được đông khô nhanh để tạo ra hợp chất (II-23) (195,9 mg, 26%) dưới dạng bột.

MS: 766,07 (M+H).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (delta): 9,67 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,53 (1H, t, J = 5,2 Hz), 6,82 (1H, s), 6,78-6,75 (2H, m), 5,93 (1H, dd, J = 8,0, 5,2 Hz), 5,31 (1H, d, J = 5,0 Hz), 4,66 (1H, d, J = 13,9 Hz), 4,36 (1H, d, J = 5,1 Hz), 4,29 (2H, d, J = 14,6 Hz), 3,99 (3H, d, J = 17,1 Hz), 3,62-3,40 (9H, m), 2,15-1,89 (5H, m), 0,96 (6H, dd, J = 5,1, 6,7 Hz).

Phân tích nguyên tố cho C₃₁H₃₆ClN₇O₁₀S₂ · 4,2(H₂O) · 1,9(HCl)

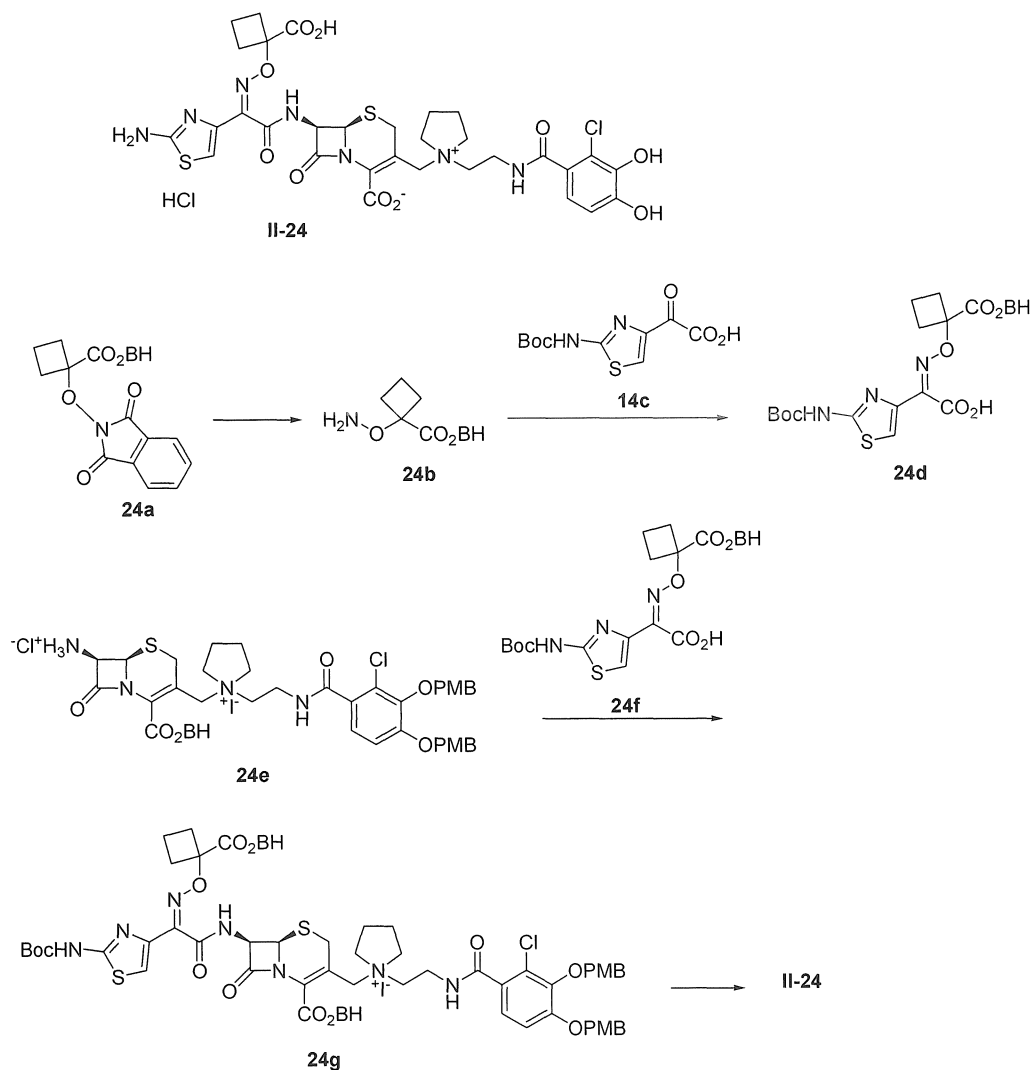
Theo lý thuyết.: C, 40,86 ; H, 5,12 ; N, 10,76 ; S, 7,04 ; Cl, 11,28 (%)

Theo thực nghiệm: C, 40,86 ; H, 5,03 ; N, 10,72 ; S, 6,99 ; Cl, 11,20 (%)

Ví dụ 66

Tổng hợp hợp chất (II-24)

[Công thức 140]



Bước (1): Hợp chất 24a → Hợp chất 24b → Hợp chất 24d

Hợp chất 24a (2,99 g, 7 mmol), được tổng hợp một cách tương tự bằng phương pháp được mô tả trong Bioorg. Med. Chem. 2007, 15, 6716, được hòa tan trong metylen clorua (30 ml). Metylhydrazin (0,37 ml, 7 mmol) sau đó được thêm vào đó dưới điều kiện làm lạnh bằng đá, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ trong một giờ. Chất rắn xuất hiện trong quá trình phản ứng sau đó được loại bỏ

bằng cách lọc. Metanol (15 ml) được thêm vào phần nước lọc ra, và sau đó hợp chất 24c (1,91 g, 7 mmol) được thêm vào đó dưới điều kiện làm lạnh bằng đá, tiếp đó khuấy ở cùng nhiệt độ trong một giờ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong ba giờ nữa, etyl axetat và dung dịch nước của axit clohydric 0,1 N được thêm vào đó. Lớp hữu cơ được tách ra, rửa với nước, rửa với nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô trên magiê sulfat khan. Sau khi magiê sulfat được loại bỏ bằng cách lọc, dung môi được cô đặc trong chân không, và sau đó diisopropyl ete được thêm vào căn. Chất rắn tạo ra được lọc, và sau đó rửa với diisopropyl ete để tạo ra hợp chất 24d (2,29 g, 59%) dưới dạng chất rắn.

MS: 552,05 (M+H).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 7,37-7,23 (10H, m), 6,92 (1H, s), 2,64-2,51 (4H, m), 2,06-2,03 (2H, m), 1,55 (9H, s).

Bước (2): Hợp chất 24e + Hợp chất 24f $\rightarrow$ Hợp chất 24g $\rightarrow$ Hợp chất (II-24)

Hợp chất 24e (1,18 g, 1,1 mmol) và hợp chất 24f (546 mg, 0,99 mmol) được sử dụng, và hợp chất 24g và hợp chất (II-24) thu được theo quy trình tương tự như quy trình đã được mô tả ở trên.

Hợp chất 24g (1,67 g). MS: 1437,59 (M+H).

Hợp chất (II-24) (251,7 mg, 33%)

MS: 764,04 (M+H)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (delta): 9,75 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,55 (1H, br s), 6,86-6,78 (2H, m), 5,97 (1H, dd, $J = 8,2, 5,2$ Hz), 5,35 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,68 (1H, d, $J = 14,6$ Hz), 4,31 (1H, d, $J = 13,7$ Hz), 4,02 (1H, d, $J = 17,1$ Hz), 3,66-3,10 (9H, m), 2,78-2,67 (2H, m), 2,46-1,84 (10H, m).

Phân tích nguyên tố cho $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{ClN}_7\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 3,9(\text{H}_2\text{O}) \cdot 1,7(\text{HCl})$

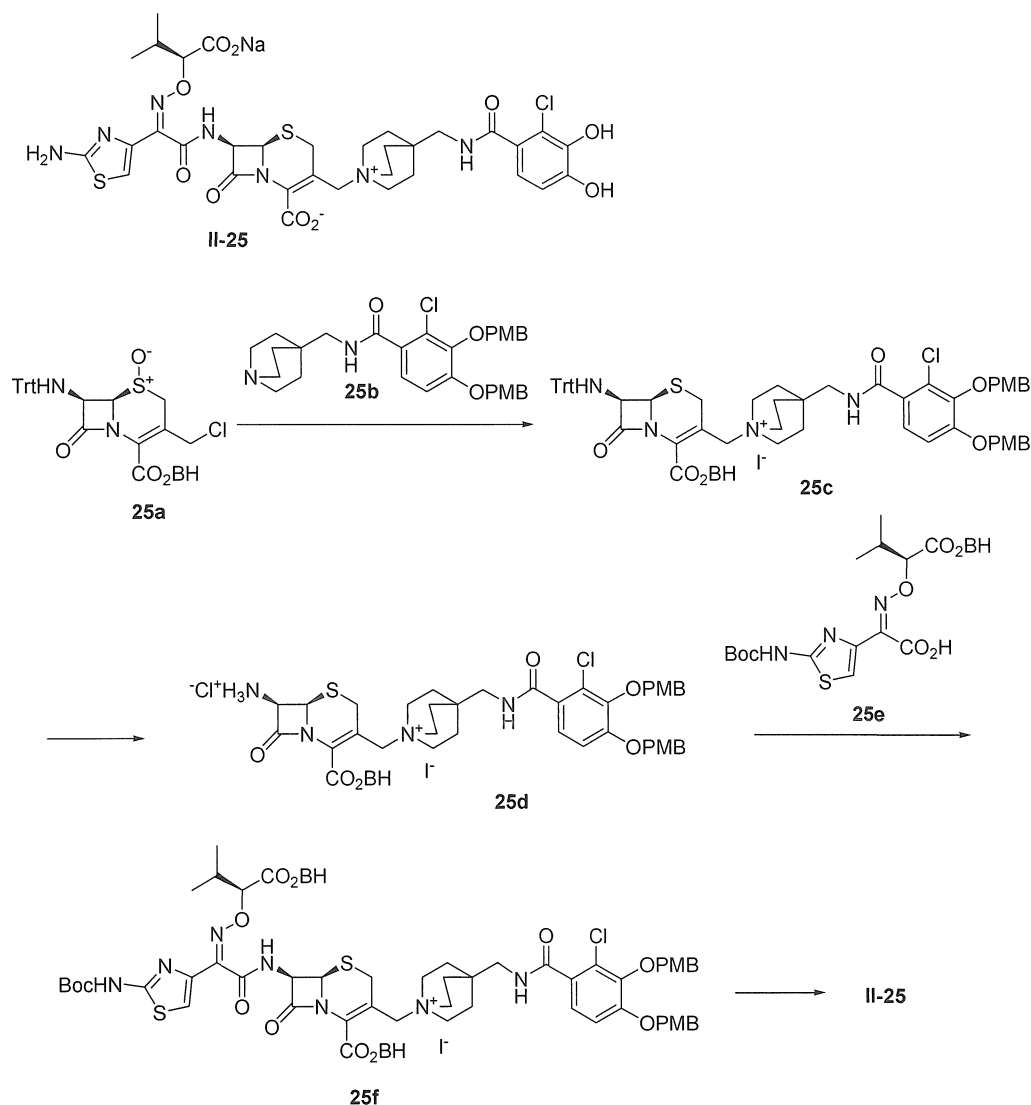
Theo lý thuyết.: C, 41,53 ; H, 4,89 ; N, 10,94 ; S, 7,15 ; Cl, 10,68 (%)

Theo thực nghiệm: C, 41,33 ; H, 4,85 ; N, 11,66 ; S, 6,89 ; Cl, 10,75 (%)

Ví dụ 67

Tổng hợp hợp chất (II-25)

[Công thức 141]



Bước (1): Hợp chất 25a + Hợp chất 25b → Hợp chất 25c

Hợp chất 25a (1,91 g, 2,83 mmol) và hợp chất 25b (1,56 g, 2,83 mmol) được hòa tan trong dimethylacetamid (9 ml), và sau đó loại khí trong bể nước. trong khi dung dịch phản ứng được khuấy, kali iodua (1,27 g, 8,49 mmol) được thêm vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 40 phút. Dimethylformamid (15 ml) được thêm vào dung dịch phản ứng dưới điều kiện làm lạnh bằng đá, sau đó loại khí, và sau đó kali iodua (3,76 g, 22,6 mmol) và axetyl clorua (1,21 ml, 17,0 mmol) được thêm lần lượt vào đó, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ trong một giờ. Dung dịch phản ứng sau đó được đổ vào trong dung dịch của natri hydro sulfite (8,5 g) được hòa tan trong nước muối (150 ml). Chất rắn tạo ra được lọc, và sau đó rửa với nước. Chất rắn thu được được hòa

tan trong metylen clorua, rửa với nước, và sau đó nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ sau đó được làm khô trên magiê sulfat khan. Magiê sulfat được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất 25c (3,56 g).

MS: 1171,44 (M+H).

Bước (2): Hợp chất 25c $\rightarrow$ Hợp chất 25d

Hợp chất 25c thô (3,56 g) thu được như được mô tả ở trên được hòa tan trong axeton (20 ml), và sau đó dung dịch nước của axit clohydric 6 N (0,68 ml, 4,06 mmol) được thêm vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Metylen clorua và metanol được thêm vào dung dịch phản ứng để pha loãng, và sau đó được làm khô trên magiê sulfat khan. Magiê sulfat được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm để tạo ra 25d (3,83 g).

MS: 929,56 (M+H).

Bước (3): Hợp chất 25d + Hợp chất 25e $\rightarrow$ Hợp chất 25f

Hợp chất 25d (1,20 g, 1,1 mmol) và hợp chất 25e (554 mg, 1 mmol) được sử dụng, và hợp chất 25f (1,34 g) được tạo ra theo quy trình tương tự đã mô tả ở trên.

MS: 1464,89 (M+H)

Bước (4): Hợp chất 25f $\rightarrow$ Hợp chất (II-25)

Toàn bộ lượng 25f thu được như được mô tả ở trên được hòa tan trong metylen clorua (2 ml) và anisol (0,83 ml, 7,63 mmol), và sau đó làm lạnh bằng đá. Axit trifloaxetic (8,5 ml, 110 mmol) sau đó được thêm vào đó, sau đó khuấy trộn dưới điều kiện làm lạnh bằng đá trong một giờ. Axit trifloaxetic (2 ml) được thêm tiếp vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau khi dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm, diisopropyl ete được thêm vào đó, và sau đó chất rắn tạo ra được lọc. Chất rắn thu được sau đó hòa tan trong axetonitril và dung dịch nước của axit clohydric 1 N. Nhựa HP-20SS được thêm vào đó, và sau đó được cô đặc trong chân không. Dung dịch đã cô đặc sau đó được đem đi sắc ký cột ODS, rửa giải với nước-axetonitril. Dung dịch nước của natri hydroxit 0,2 N sau đó được thêm vào các phân đoạn chứa

hợp chất mong muốn để tạo ra muối natri. Dung môi được cô đặc trong chân không, và sau đó được đông khô nhanh để tạo ra hợp chất (II-25) (201,2 mg, 29%) dưới dạng bột.

MS: 792,21 (M+H)

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ (delta): 6,97 (1H, s), 6,90-6,83 (2H, m), 5,85 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,34 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 4,58 (1H, d, $J = 14,5$ Hz), 4,34 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 3,89-3,83 (2H, m), 3,50-3,33 (9H, m), 2,15-2,13 (1H, m), 1,98-1,84 (6H, m), 0,99 (6H, t, $J = 6,9$ Hz).

Phân tích nguyên tố cho $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{ClN}_7\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Na}\cdot 4,8(\text{H}_2\text{O})\cdot 0,1(\text{NaHCO}_3)$

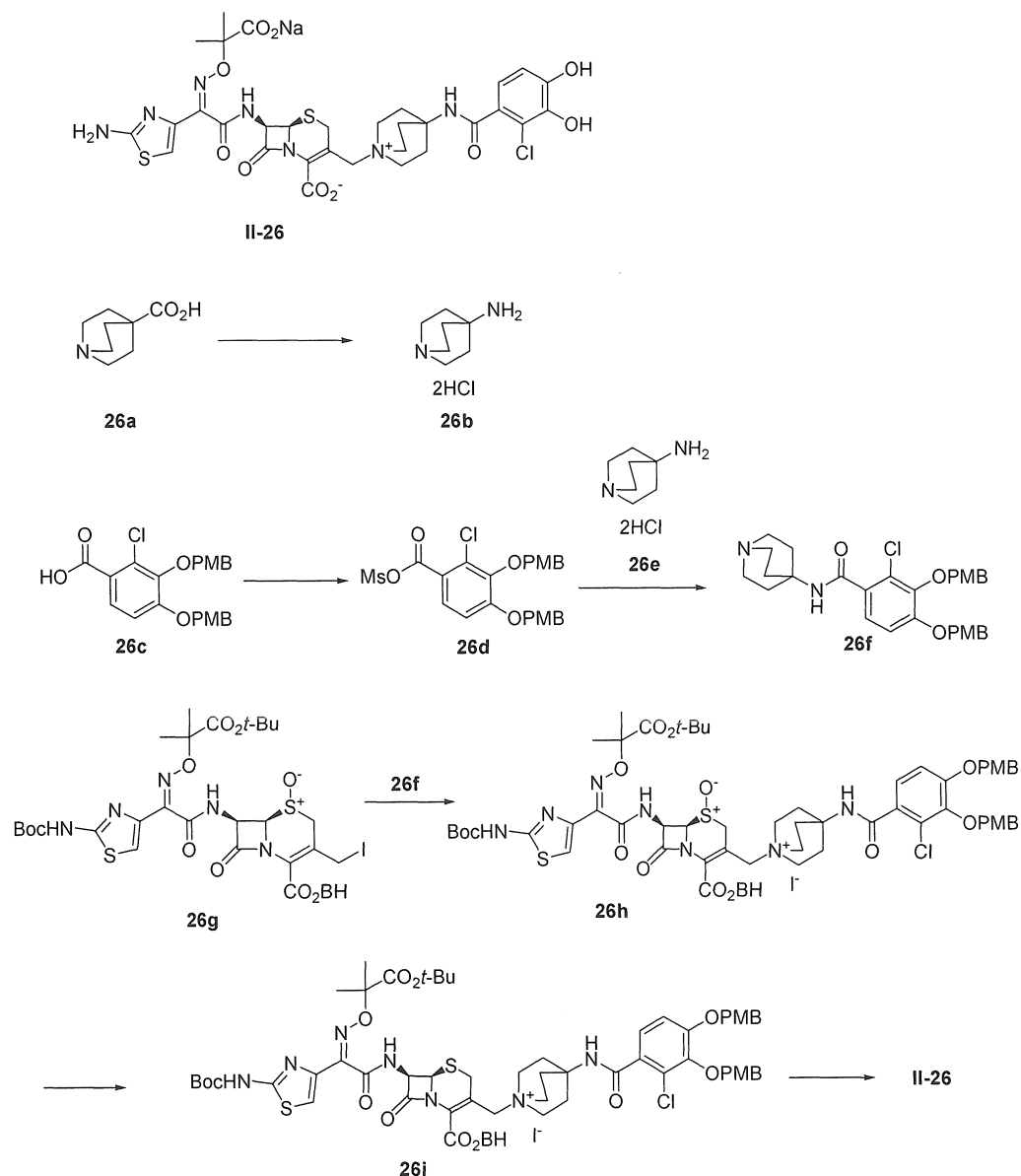
Theo lý thuyết.: C, 43,73 ; H, 5,18 ; N, 10,78 ; S, 7,05 ; Cl, 3,90 ; Na, 2,78 (%)

Theo thực nghiệm: C, 43,87 ; H, 5,17 ; N, 10,72 ; S, 6,63 ; Cl, 3,94 ; Na, 2,88 (%)

Ví dụ 68

Tổng hợp hợp chất (II-26)

[Công thức 142]



Bước (1): Hợp chất 26a → Hợp chất 26b

Hợp chất 26a (1 g, 6,44 mmol), được tổng hợp một cách tương tự bằng phương pháp được mô tả trong Helv. Chim. Acta. 1954, 37, 1672, được thêm vào thionyl clorua (7 ml), sau đó gia nhiệt ở hồi lưu trong 2 giờ. Sau khi thionyl clorua được làm bay hơi trong áp suất giảm, xylen được thêm vào đó, và sau đó được cô đặc trong chân không lần nữa. Dung dịch đã cô đặc được làm lạnh tới 0°C, và sau đó dung dịch nước (25 ml) của natri nitrua (1,67 g, 25,7 mmol) được thêm vào đó có khuấy, tiếp đó khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. Kali cacbonat sau đó được thêm vào dung dịch phản ứng cho tới khi bọt khí ngừng

sinh ra. Sau khi chiết với toluen, lớp hữu cơ được rửa với magiê sulfat khan, và sau đó magiê sulfat được loại bỏ bằng cách lọc. Dung dịch tạo ra sau đó được gia nhiệt ở hồi lưu trong 45 phút. Sau khi chiết với dung dịch nước của axit clohydric 6 N, lớp chứa nước được tách ra được gia nhiệt thêm ở hồi lưu trong 150 phút. Dung dịch phản ứng được làm lạnh tới nhiệt độ trong phòng, và sau đó được cô đặc trong chân không. Sau khi isopropanol được thêm vào cạn, chất rắn tạo ra được lọc, rửa với isopropanol, và sau đó được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất 26b (655,9 mg, 51%).

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ (delta): 3,57 (6H, t, $J = 7,6$ Hz), 2,26 (6H, t, $J = 7,6$ Hz).

MS: 127,11 (M+H).

Bước (2): Hợp chất 26c $\rightarrow$ Hợp chất 26d + Hợp chất 26b $\rightarrow$ Hợp chất 26e

Hợp chất 26c (858 mg, 2 mmol) được hòa tan trong dimethylacetamid (9 ml), và sau đó làm lạnh tới -15°C . Triethylamin (0,33 ml, 2,4 mmol) được thêm vào dung dịch, và sau đó metansulfonyl clorua (0,20 ml, 2,6 mmol) được thêm vào đó, tiếp đó khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ giữa -10°C và -5°C . Dung dịch phản ứng được làm lạnh tới -15°C , và sau đó triethylamin (0,92 ml, 7,2 mmol) và hợp chất 26b (478 mg, 2,4 mmol) được thêm lần lượt vào đó, sau đó khuấy trong 90 phút dưới điều kiện làm lạnh bằng đá. Dung dịch nước của natri hydroxit 0,2 N được thêm vào dung dịch phản ứng, được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước, rửa với nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô trên magiê sulfat khan. Magiê sulfat được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dung môi được cô đặc trong chân không. Dung dịch đã cô đặc được đem đi sắc ký cột gel silica, rửa giải với clorofom/metanol. Các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn được cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất 26e (459,5 mg, 43%).

MS: 537,19 (M+H).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 7,37-7,34 (4H, m), 6,91 (2H, dd, $J = 8,5, 2,1$ Hz), 6,83 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 5,85 (1H, br s), 5,08 (2H, s), 4,94 (2H, s), 3,83 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,01 (6H, t, $J = 7,6$ Hz), 1,98 (6H, t, $J = 7,6$ Hz).

Bước (3): Hợp chất 26f + Hợp chất 26e $\rightarrow$ Hợp chất 26g

Hợp chất 26f (450 mg, 0,84 mmol) được hòa tan trong dimethylformamid (3 ml), và sau đó loại khí. Hợp chất 26e (783 mg, 0,84 mmol) sau đó được thêm

vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 40 phút. Sau khi dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat, dung dịch nước natri hydro sulfite 10% được thêm vào, và sau đó lớp hữu cơ được tách ra. Lớp hữu cơ được rửa với nước, và sau đó rửa với nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên magiê sulfat, và sau đó magiê sulfat được lọc. Dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất 26g (1,04 g).

MS: 1343,92 (M+H).

Bước (4): Hợp chất 26g → Hợp chất 26h

Toàn bộ lượng (1,04 g) của hợp chất 26g thô thu được như được mô tả ở trên được hòa tan trong dimethylformamit (6 ml), và sau đó làm lạnh tới -40°C . Phospho tribromua (0,10 ml, 1,06 mmol) được thêm vào dung dịch phản ứng, tiếp đó khuấy ở cùng nhiệt độ trong 40 phút. Etyl axetat được thêm vào dung dịch phản ứng để pha loãng, và sau đó lớp hữu cơ được tách ra. Lớp hữu cơ được rửa với nước, và sau đó rửa với nước muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô trên magiê sulfat khan, magiê sulfat được lọc, và sau đó dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất 26h (931 mg).

MS: 1327,87 (M+H)

Bước (4): Hợp chất 26h → Hợp chất (II-26)

Toàn bộ lượng (931 mg) của hợp chất 26h thô thu được như được mô tả ở trên được sử dụng, và được xử lý theo quy trình tương tự đã được mô tả ở trên, và nhờ vậy hợp chất (II-26) (292,7 mg, 59%) được tạo ra dưới dạng bột.

MS: 764,28 (M+H).

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ (delta): 6,99 (1,0H, s), 6,89 (2H, dd, $J = 8,1, 14,5$ Hz), 5,89 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 5,37 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 4,63 (1H, d, $J = 13,1$ Hz), 3,92 (2H, dd, $J = 15,0, 10,4$ Hz), 3,49-3,79 (6H, m), 3,43 (1H, d, $J = 17,5$ Hz), 2,34-2,56 (6H, m), 1,52 (6H, d, $J = 4,6$ Hz).

Phân tích nguyên tố cho $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{ClN}_7\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Na}\cdot 6,6(\text{H}_2\text{O})\cdot 0,2(\text{NaHCO}_3)$

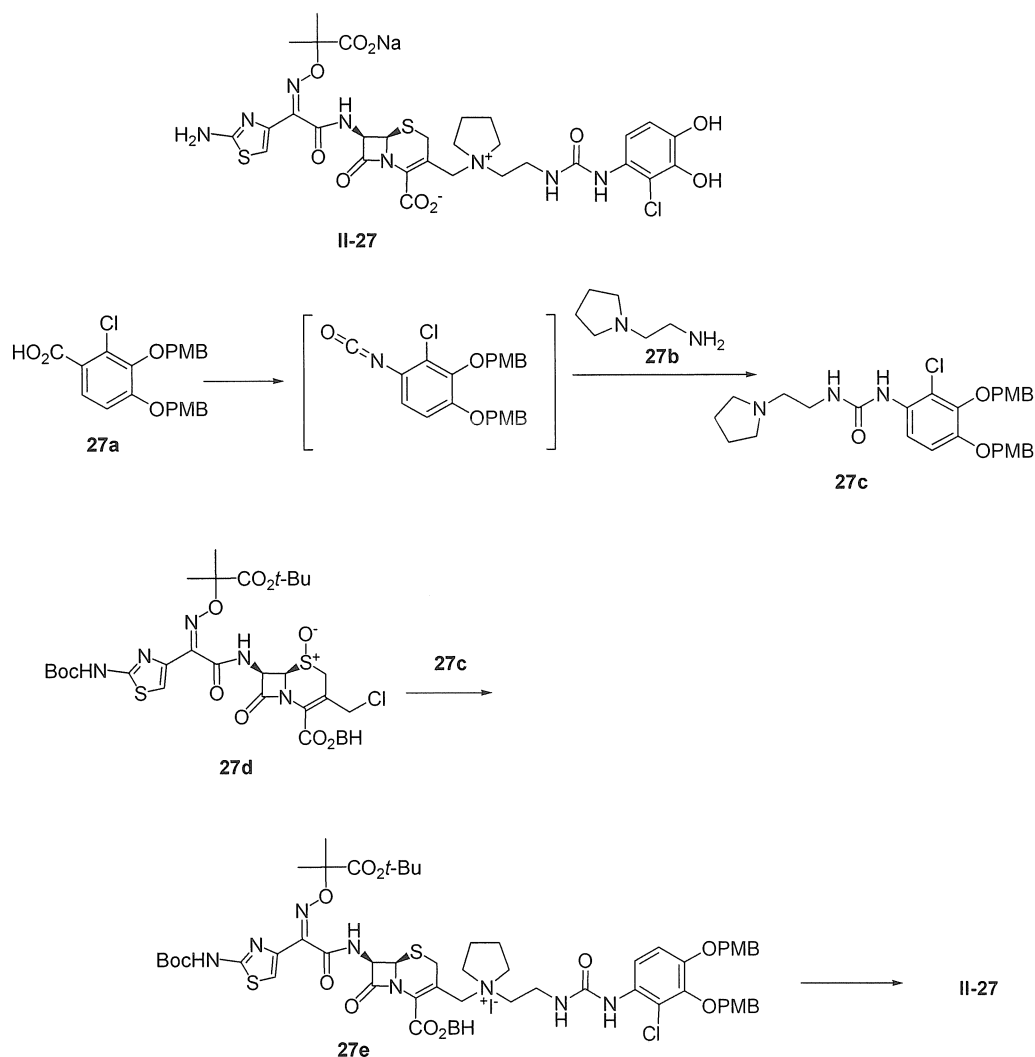
Theo lý thuyết: C, 40,65 ; H, 5,07 ; N, 10,64 ; S, 6,96 ; Cl, 3,85 ; Na, 2,99 (%)

Theo thực nghiệm: C, 40,54 ; H, 4,85 ; N, 10,81 ; S, 7,26 ; Cl, 3,79 ; Na, 3,05 (%)

Ví dụ 69

Tổng hợp hợp chất (II-27)

[Công thức 143]



Bước (1): Hợp chất 27a + Hợp chất 27b → Hợp chất 27c

Hợp chất 27a (2,14 g, 5 mmol) được phân tán trong toluen (25 ml), và sau đó triethylamin (0,83 ml, 6 mmol) và diphenylphosphoryl azit (1,29 ml, 6 mmol) được thêm lần lượt vào đó, sau đó gia nhiệt ở hồi lưu trong một giờ. Hợp chất 27b (0,86 g, 7,5 mmol) sau đó được thêm vào, sau đó gia nhiệt ở hồi lưu trong 2 giờ nữa. Dung dịch phản ứng được làm lạnh tới nhiệt độ trong phòng, và sau đó

dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm. Nước được thêm vào cặn, được chiết với etyl axetat và tetrahydrofuran, và sau đó lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Isopropanol được thêm vào cặn tạo ra, và sau đó chất rắn tạo ra được lọc để tạo ra 27c (1,84 g, 68%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (delta): 8,65 (1H, br s), 7,91 (1H, br s), 7,67 (1H, dd, $J = 14,9, 9,6$ Hz), 7,39 (2H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,29 (2H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,09 (1H, dd, $J = 18,4, 8,9$ Hz), 6,95 (2H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,86 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 5,06 (2H, s), 4,89 (2H, s), 3,76 (3H, s), 3,74 (3H, s), 3,29-3,10 (2H, m), 2,48-2,42 (6H, m), 1,70-1,67 (4H, m).

MS: 540,36 (M+H).

Bước (2): Hợp chất 27d + Hợp chất 27c $\rightarrow$ Hợp chất 27e

Hợp chất 27d (1011 mg, 1,2 mmol) được hòa tan trong dimethylaxetamit (5 ml), và sau đó loại khí trong bể nước. Kali iodua (540 mg, 3,6 mmol) sau đó được thêm vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Hợp chất 27c (648 mg, 1,2 mmol) được thêm vào dung dịch phản ứng, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ. Etyl axetat và nước được thêm vào dung dịch phản ứng, và phần không tan được loại bỏ bằng cách lọc. Lớp hữu cơ được tách ra từ phần lọc được rửa với dung dịch nước natri hydro sulfit 10%, rửa với nước, rửa với nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô trên magiê sulfat khan. Magiê sulfat được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dung môi được cô đặc trong chân không. Cặn được cô đặc được hòa tan trong dimethylformamit (12 ml), và sau đó làm lạnh tới -40°C . Phospho tribromua (0,17 ml, 1,84 mmol) được thêm vào đó, tiếp đó khuấy ở cùng nhiệt độ trong 90 phút. Etyl axetat được thêm vào dung dịch phản ứng để pha loãng, và sau đó nước được thêm vào đó. Lớp hữu cơ được tách ra, và sau đó được làm khô trên magiê sulfat khan. Magiê sulfat được lọc, và sau đó dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất 27e (1,05 g).

MS: 1330,11 (M+H)

Bước (3): Hợp chất 27e $\rightarrow$ Hợp chất (II-27)

Toàn bộ lượng (1,05 g) hợp chất 27e thô thu được như được mô tả ở trên được sử dụng, và được xử lý theo quy trình tương tự đã được mô tả ở trên, và nhờ vậy hợp chất (II-27) (90,7 mg, 16%) được tạo ra dưới dạng bột.

MS: 767,37 (M+H).

^1H -NMR (D_2O) δ (delta): 6,99 (1H, s), 6,88 (2H, s), 5,87 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 5,35 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 4,78 (1H, d, $J = 14,0$ Hz), 4,08 (1H, d, $J = 14,0$ Hz), 3,91 (1H, d, $J = 16,9$ Hz), 3,76-3,33 (9H, m), 2,25-2,15 (4H, m), 1,50 (6H, d, $J = 4,1$ Hz).

Phân tích nguyên tố cho $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{ClN}_8\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Na} \cdot 5,7(\text{H}_2\text{O})$

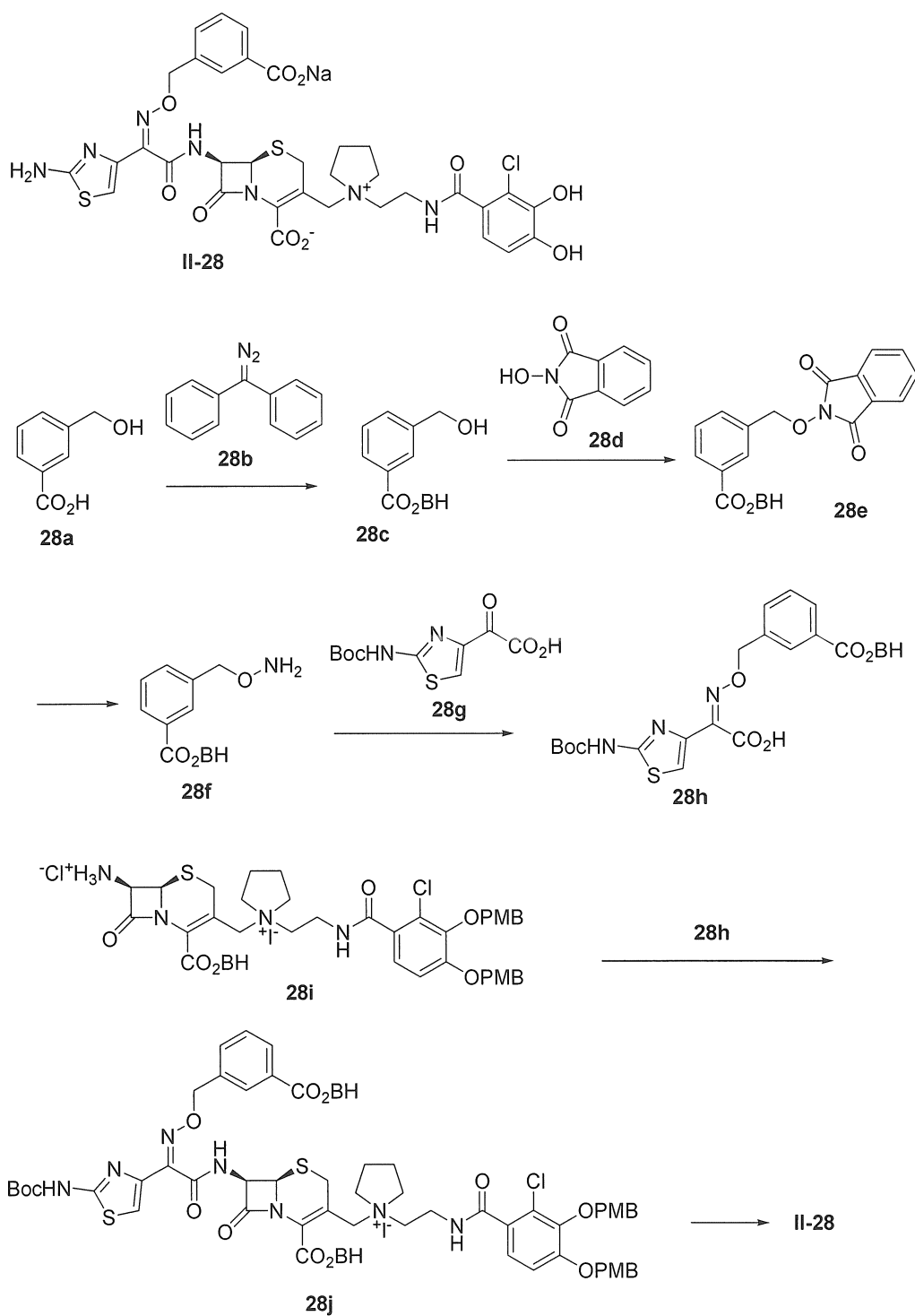
Theo lý thuyết: C, 40,40 ; H, 5,13 ; N, 12,56 ; S, 7,19 ; Cl, 3,98 ; Na, 2,58 (%)

Theo thực nghiệm: C, 40,37 ; H, 5,00 ; N, 12,48 ; S, 7,48 ; Cl, 3,83 ; Na, 2,36 (%)

Ví dụ 70

Tổng hợp hợp chất (II-28)

[Công thức 144]



Bước (1): Hợp chất 28a + Hợp chất 28b → Hợp chất 28c

Hợp chất 28a (4,29 g, 28,2 mmol), được tổng hợp một cách tương tự bằng phương pháp được mô tả trong J. Org. Chem. 1993, 58, 6372, được hòa tan trong tetrahydrofuran (40 ml), và sau đó diphenyldiazometan 28b (8,21 g, 42,3

mmol) được thêm vào, sau đó gia nhiệt ở hồi lưu trong 20 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm, và sau đó được đem đi sắc ký cột gel silica, rửa giải với etyl axetat-hexan. Các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn được cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất 28c (7,95 g, 89%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 8,11 (1H, s), 8,07 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,59 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,48-7,26 (9H, m), 7,12 (1H, s), 4,76 (2H, d, $J = 5,7$ Hz), 1,78 (1H, t, $J = 5,7$ Hz).

Bước (2): Hợp chất 28c + Hợp chất 28d $\rightarrow$ Hợp chất 28e

Hợp chất 28c (7,95 g, 25,0 mmol) được thêm vào tetrahydrofuran (140 ml), và sau đó N-hydroxyphtalimit 28d (4,89 g, 30 mmol) và triphenylphosphin (7,86 g, 30 mmol) được thêm lần lượt vào đó, sau đó làm lạnh tới 0°C . Diisopropyl azodicarboxylat (7,28 ml, 37,5 mmol) sau đó được thêm vào dung dịch phản ứng, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm. Sau khi metanol được thêm vào cần tạo ra dưới điều kiện làm lạnh bằng đá, chất rắn tạo ra được lọc, và sau đó được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất 28e (7,84 g, 68%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 8,24 (1H, s), 8,15 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,85-7,78 (3H, m), 7,75-7,68 (2H, m), 7,51 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 7,43 (4H, dd, $J = 7,9, 1,4$ Hz), 7,38-7,26 (6H, m), 7,10 (1H, s), 5,27 (2H, s).

Bước (3): Hợp chất 28e $\rightarrow$ Hợp chất 28f $\rightarrow$ Hợp chất 28h

Hợp chất 28e (5,56 g, 12 mmol) được thêm vào metylen clorua (25 ml), và sau đó metylhydrazin (0,64 ml, 12 mmol) được thêm vào đó dưới điều kiện làm lạnh bằng đá, tiếp đó khuấy ở cùng nhiệt độ trong một giờ. Dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm, và sau đó metanol (45 ml) được thêm vào. Dưới điều kiện làm lạnh bằng đá, hợp chất 28g (3,27 g, 12 mmol) sau đó được thêm vào, sau đó khuấy trong ba giờ. Dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm, và sau đó etyl axetat, tetrahydrofuran, và nước muối bão hòa được thêm vào đó. Lóp hữu cơ được tách ra, và sau đó dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất 28h (7,49 g, 97%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 8,11 (1H, s), 8,04 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,56 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,46-7,24 (12H, m), 7,12 (1H, s), 5,26 (2H, s).

Bước (4): Hợp chất 28i + Hợp chất 28h $\rightarrow$ Hợp chất 28j

Hợp chất 28i (1,60 g, 1,5 mmol) và hợp chất 28h (793 mg, 1,35 mmol) được sử dụng, và hợp chất 28j (1,68 g) được tạo ra theo quy trình tương tự đã mô tả ở trên.

MS: 1472,84 (M+H).

Bước (5): Hợp chất 28j $\rightarrow$ Hợp chất (II-28)

Toàn bộ lượng hợp chất 28j thô thu được như được mô tả ở trên được hòa tan trong metylen clorua (3 ml) và anisol (1,07 ml, 9,78 mmol), và sau đó làm lạnh tới 0°C. Axit trifloaxetic (12 ml, 110 mmol) sau đó được thêm vào dung dịch phản ứng, tiếp đó khuấy trong 30 phút dưới điều kiện làm lạnh bằng đá. Axit trifloaxetic (4 ml) được thêm tiếp vào dung dịch phản ứng, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút. Sau khi dung môi được làm bay hơi trong áp suất giảm, diisopropyl ete được thêm vào, và sau đó chất rắn tạo ra được lọc. Chất rắn được hòa tan trong axetonitril và dung dịch nước của axit clohydric 1 N, và sau đó nhựa HP-20SS được thêm vào. Dung môi được cô đặc trong chân không, đem đi sắc ký cột ODS, rửa giải với nước-axetonitril. Dung dịch nước của natri hydroxit 0,2 N được sử dụng cho các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn để tạo ra muối natri. Các phân đoạn được cô đặc trong chân không, và sau đó được đông khô nhanh để tạo ra hợp chất (II-28) (204,6 mg, 23%) dưới dạng bột.

MS: 800,24 (M+H)

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ (delta): 7,90 (1H, s), 7,79 (1H, d, $J = 7,63$ Hz), 7,55 (1H, d, $J = 7,17$ Hz), 7,41 (1H, t, $J = 7,93$ Hz), 6,97-6,92 (2H, m), 6,82 (1H, d, $J = 8,08$ Hz), 5,75 (1H, d, $J = 4,88$ Hz), 5,26 (2H, s), 5,21, 4,73 (1H, d, $J = 4,88$ Hz) (1H, d, $J = 4,88$ Hz), 4,10 (1H, d, $J = 14,64$ Hz), 3,93-3,47 (9H, m), 3,27 (1H, d, $J = 16,62$ Hz), 2,12-2,26 (4H, m).

Phân tích nguyên tố cho $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{ClN}_7\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Na}\cdot 5,2(\text{H}_2\text{O})\cdot 0,1(\text{NaHCO}_3)$

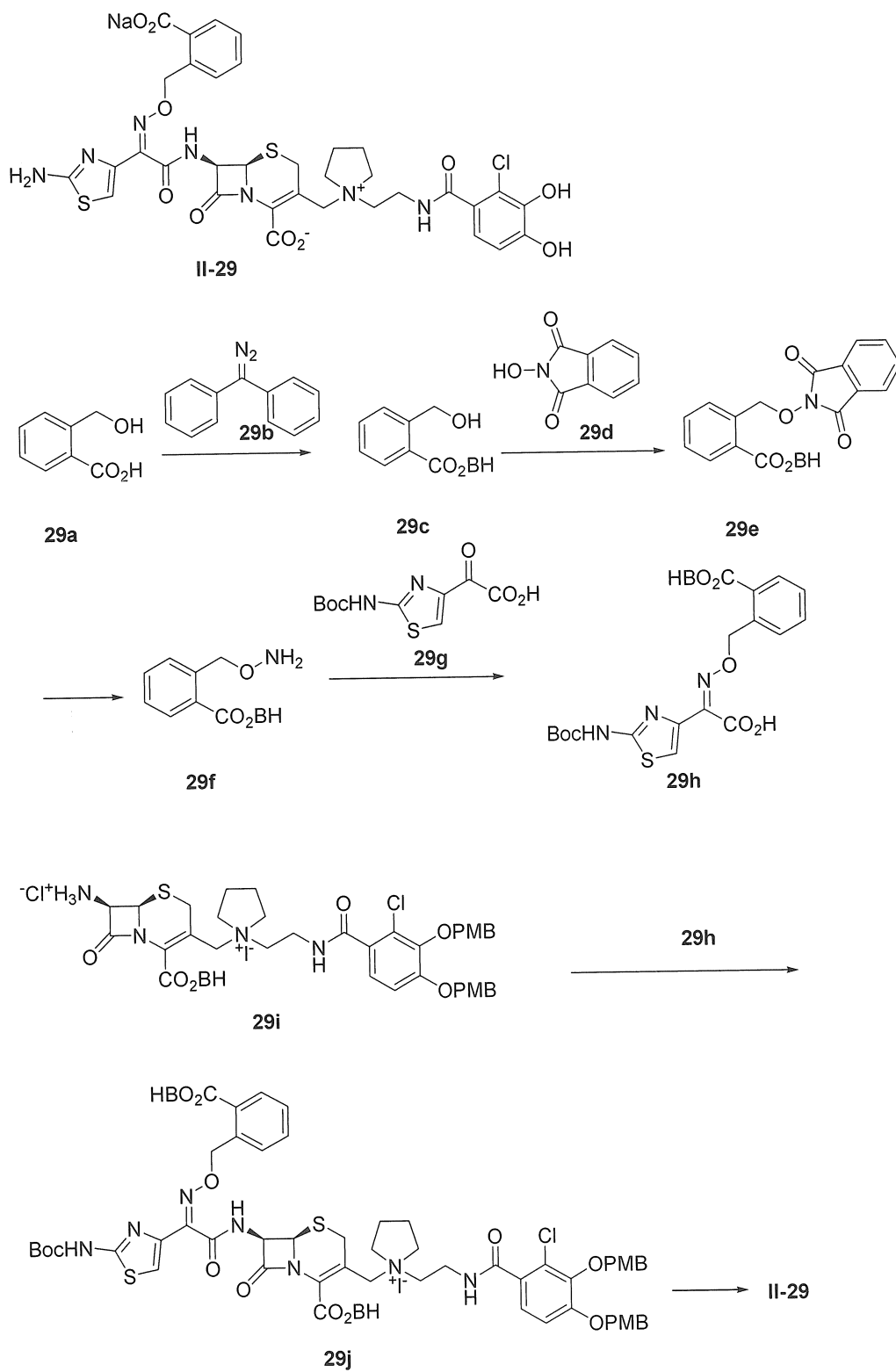
Theo lý thuyết: C, 44,31 ; H, 4,74 ; N, 10,61 ; S, 6,94 ; Cl, 3,84 ; Na, 2,74 (%)

Theo thực nghiệm: C, 44,16 ; H, 4,62 ; N, 10,77 ; S, 7,12 ; Cl, 4,07 ; Na, 2,86 (%)

Ví dụ 71

Tổng hợp hợp chất (II-29)

[Công thức 145]



Bước (1): Hợp chất 29a → Hợp chất 29h

Hợp chất 29a, được tổng hợp một cách tương tự bằng phương pháp được mô tả trong J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 1856, được sử dụng, và hợp chất 29h được tạo ra theo quy trình tương tự đã mô tả ở trên.

Hợp chất 29c (7,75 g, 107%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 8,18 (1H, dd, $J = 8,5, 1,1$ Hz), 7,55 (1H, td, $J = 7,5, 1,2$ Hz), 7,47-7,25 (12H, m), 7,11 (1H, s), 4,76 (2H, d, $J = 7,4$ Hz), 3,72 (1H, t, $J = 7,4$ Hz).

Hợp chất 29e (10,2 g, 90%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 8,16 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,86-7,70 (5H, m), 7,59 (1H, t, $J = 7,5$ Hz), 7,46-7,24 (11H, m), 7,05 (1H, s), 5,66 (2H, s).

Hợp chất 29h (4,03 g, 69%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 8,08 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,59 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,52-7,24 (13H, m), 7,06 (1H, s), 5,66 (2H, s).

MS: 588,20 (M+H).

Bước (2): Hợp chất 29i + Hợp chất 29h → Hợp chất 29j → Hợp chất (II-29)

Hợp chất 29i (793 mg, 1,35 mmol) và hợp chất 29h (793 mg, 1,35 mmol) được sử dụng, và hợp chất (II-29) được tạo ra theo quy trình tương tự đã mô tả ở trên.

Hợp chất 29j (1,78 g)

MS: 1473,89 (M+H).

Hợp chất (II-29) (157,3 mg, 17%)

MS: 800,23 (M+H)

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ (delta): 7,52-7,44 (2H, m), 7,40-7,30 (2H, m), 6,95 (1H, s), 6,90 (1H, d, $J = 8,24$ Hz), 6,82 (1H, d, $J = 8,24$ Hz), 5,80 (1H, d, $J = 4,73$ Hz), 5,44 (2H, s), 5,28 (1H, d, $J = 5,03$ Hz), 4,83 (1H, d, $J = 14,18$ Hz), 4,10 (1H, d, $J = 14,18$ Hz), 3,92-3,36 (10H, m), 2,21-2,18 (4H, m).

Phân tích nguyên tố cho $C_{34}H_{33}ClN_7O_{10}S_2Na \cdot 4,6(H_2O) \cdot 0,2(NaHCO_3)$

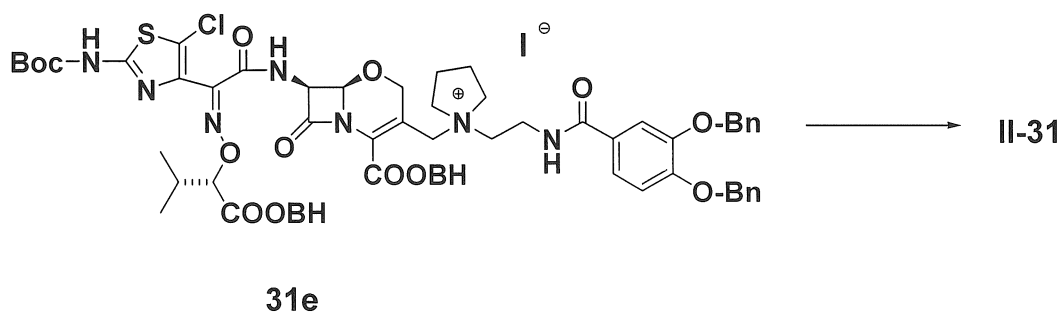
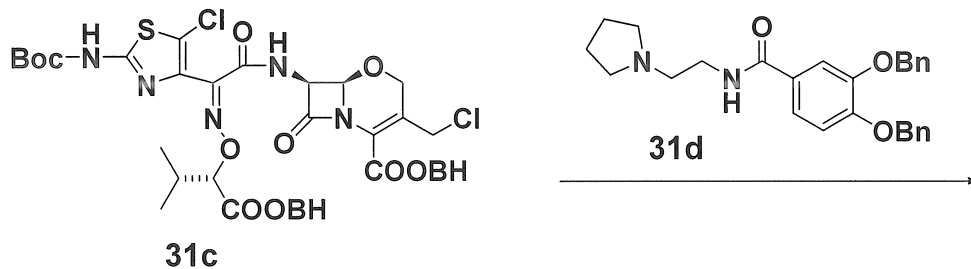
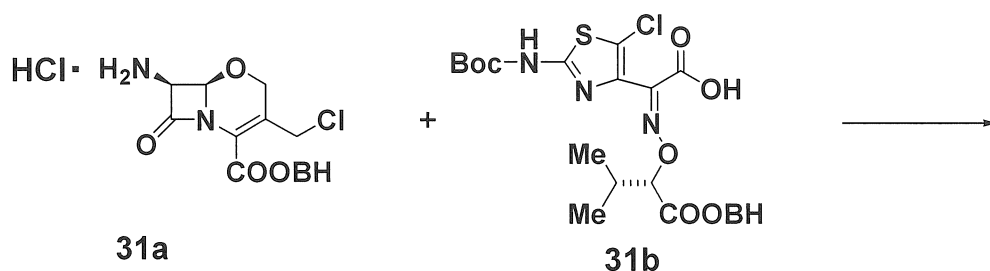
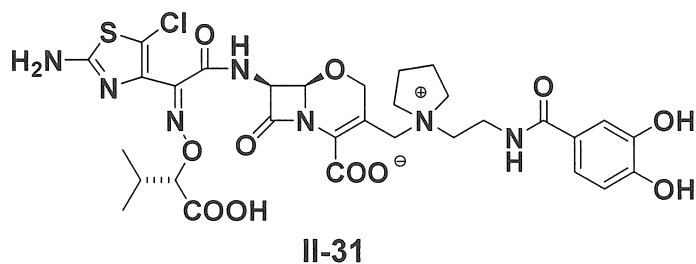
Theo lý thuyết: C, 44,56 ; H, 4,64 ; N, 10,64 ; S, 6,96 ; Cl, 3,85 ; Na, 2,99 (%)

Theo thực nghiệm: C, 44,51 ; H, 4,60 ; N, 10,71 ; S, 6,85 ; Cl, 3,74 ; Na, 2,98 (%)

Ví dụ 73

Tổng hợp hợp chất (II-31)

[Công thức 146]



Bước (1): Hợp chất 31a + Hợp chất 31b $\longrightarrow$ Hợp chất 31c

Hợp chất 31a (2,18 g, 5 mmol) và hợp chất 31b (2,94 g, 5 mmol) được phân tán trong metylen clorua (20 ml). Pyridin (0,48 ml) và muối axit clohydric (1,05 g) của N-(3-dimetylaminopropyl)-N'-etylcarbodiimide sau đó được thêm vào dưới điều kiện làm lạnh bằng đá, tiếp đó khuấy trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat và nước, và sau đó lớp hữu cơ được tách ra.

Lớp hữu cơ được rửa với nước, được làm khô trên magiê sulfat khan, và sau đó được cô đặc trong chân không. Cặn được làm tinh khiết bằng sắc ký cột gel silica để tạo ra hợp chất 31c (3,82 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (delta): 0,93 (3H, d, $J = 3,9$ Hz), 0,95 (3H, d, $J = 4,8$ Hz), 1,47 (9H, s), 2,15-2,20 (1H, m), 4,40-4,66 (5H, m), 5,33 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 5,82 (1H, dd, $J = 3,0, 7,0$ Hz), 6,89 (1H, s), 6,94 (11H, s), 7,12-7,63 (21H, m), 9,39 (1H, d, $J = 6$ Hz).

Bước (2): Hợp chất 31c + Hợp chất 31d $\rightarrow$ Hợp chất 31e $\rightarrow$ Hợp chất (II-31)

Hợp chất 31c được hòa tan trong DMF (5 lần thể tích), và sau đó kali iodua (1,5 đương lượng) và hợp chất 31d (đương lượng mol) được thêm vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch này được thêm từ từ vào nước muối 5% được khuấy (50 lần thể tích), và sau đó lớp kết tủa được lọc. Chất rắn được lọc được rửa với nước, phân tán trong nước, và sau đó được đông khô nhanh để tạo ra sản phẩm thô 31e (100%). Sản phẩm thô 31e được hòa tan trong metylen clorua (20 lần thể tích) và nitrometan (10 lần thể tích). Dung dịch 2M nhôm clorua/nitrometan (10 đương lượng) sau đó được thêm vào anisol (10 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy trong 1 giờ. Sau phản ứng, dung dịch phản ứng được đổ vào trong 1N axit clohydric/axetonitril/diisopropyl ete lạnh (3/1/5). Lớp chứa nước được tách ra, và sau đó được đem đi sắc ký cột HP-20 để tinh chế nó. Sau khi rửa giải với axetonitril/nước, nước giải hấp được cô đặc trong chân không, và sau đó được đông khô nhanh để tạo ra hợp chất (II-31).

LC/MS (ES +): 750 ($\text{M}+\text{H}^+$)

IR (KBr) cm^{-1} : 3309, 1784, 1667, 1608, 1532

Phân tích nguyên tố cho $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{ClN}_7\text{O}_{11}\text{S}\cdot 3,6\text{H}_2\text{O}$

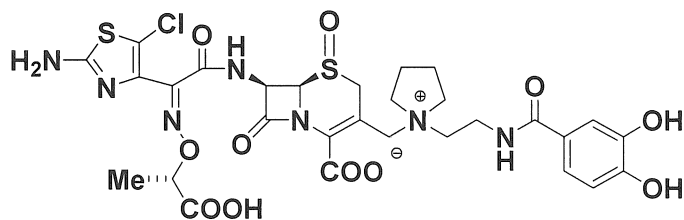
Theo lý thuyết: C, 45,68; H, 5,34; N, 12,03; Cl, 4,35; S, 3,93 (%)

Theo thực nghiệm: C, 45,56; H, 5,02; N, 12,25; Cl, 4,56; S, 4,06 (%)

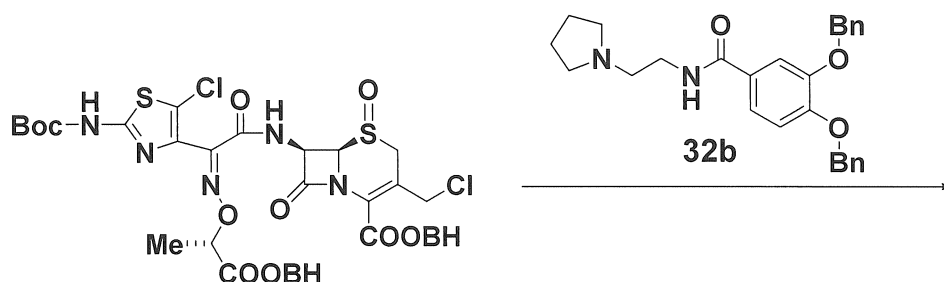
Ví dụ 74

Tổng hợp hợp chất (II-32)

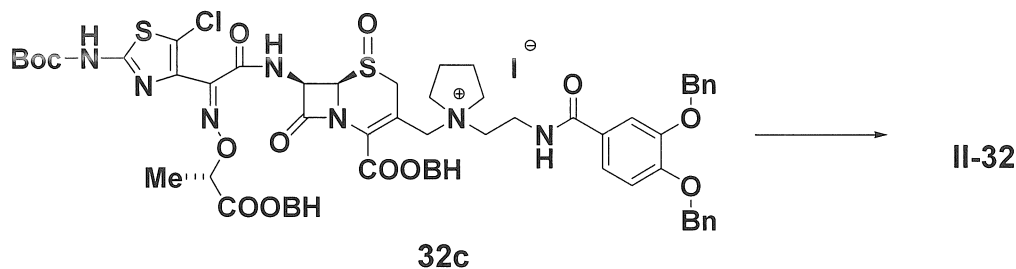
[Công thức 147]



II-32



32a



32c

Bước (1): Hợp chất 32a + Hợp chất 32b → Hợp chất 32c → Hợp chất (II-32)

Hợp chất 32a (hỗn hợp của α (alpha), β (beta)-sulfoxit = 7:2) (0,68 g, 0,7 mmol) và hợp chất 32b được hòa tan trong dimetylformamit (6 ml), và sau đó kali iodua (0,21g , 2 đương lượng) được thêm vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Dung dịch này được thêm từ từ vào nước muối 5% được khuấy (50 lần thể tích), và sau đó lớp kết tủa được lọc. Chất rắn được lọc được rửa với nước, phân tán trong nước, và sau đó được đông khô nhanh để tạo ra sản phẩm thô 32c (1,07g). Sản phẩm thô 32c được hòa tan trong metylen clorua (20 lần thể tích) và nitrometan (10 lần thể tích). Dung dịch 2M nhôm clorua/nitrometan (10 đương lượng) được thêm vào anisol (10 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy trong 1 giờ. Sau phản ứng, dung dịch phản ứng được đổ vào trong 1N axit clohydric/axetonitril/diisopropyl ete lạnh (3/1/5). Lớp chứa nước được tách ra, và sau đó được đem đi sắc ký cột HP-20 để tinh chế nó. Sau khi rửa giải với axetonitril/nước, nước giải hấp được cô đặc trong

chân không, và sau đó được đông khô nhanh để tạo ra hợp chất (hỗn hợp của α (alpha), β (beta)-sulfoxit = 80:15) (II-32).

LC/MS (ES +): 755 ($M+H^+$)

IR (KBr) cm^{-1} : 3297, 1790, 1611, 1530,

Phân tích nguyên tố cho $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{ClN}_7\text{O}_{11}\text{S}_2 \cdot 3,4\text{H}_2\text{O}$

Theo lý thuyết: C, 42,71; H, 4,80; N, 12,02; Cl, 4,35; S, 7,86 (%)

Theo thực nghiệm: C, 42,67; H, 4,68; N, 12,17; Cl, 4,30; S, 7,71 (%)

Ví dụ thử nghiệm 1

Hợp chất (I) của sáng chế được kiểm tra về hoạt tính kháng vi sinh vật của nó.

Các phương pháp thử nghiệm

Vi khuẩn/các chủng vi khuẩn số 1-14:

Đo nồng độ ức chế tối thiểu (MIC, microg/ml) được thực hiện theo phương pháp tiêu chuẩn của hóa học trị liệu Nhật Bản (Japan Society for Chemotherapy), và lượng vi khuẩn nuôi cấy là 1000cfu/giếng, và môi trường nhạy cảm trên đĩa được sử dụng làm môi trường thử nghiệm, và thực hiện thử nghiệm sử dụng nuôi cấy trên đĩa thạch.

Vi khuẩn/các chủng vi khuẩn số 15-17:

Đo nồng độ ức chế tối thiểu (MIC, microg/ml) được thực hiện theo CLSI (Clinical và Laboratory Standards Institute) và lượng vi khuẩn nuôi cấy là 10000cfu/giếng, và môi trường thạch Mueller-Hinton được sử dụng làm môi trường thử nghiệm, và thực hiện thử nghiệm sử dụng nuôi cấy trên đĩa thạch.

Các kết quả thử nghiệm được thể hiện trong các bảng 1-6. Trong các bảng này, đơn vị của hoạt tính ức chế là microg/ml ($\mu\text{g/ml}$).

Bảng 1

Chủng vi khuẩn số	Loài vi khuẩn	Tên chủng	Hợp chất so sánh 1	Hợp chất (I-1)	Hợp chất (I-2)	Hợp chất (I-3)
1	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC 700603	16	0,5	0,25	0,125
2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	SR24	4	0,063	0,063	0,031
3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	SR27060	32	0,25	0,125	0,125
4	<i>Acinetobacter baumannii</i>	SR24396	62	0,125	0,25	0,125
5	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	SR21970	16	0,5		

Bảng 2

Chủng vi khuẩn số	Loài vi khuẩn	Tên chủng	Hợp chất (I-8)	Hợp chất (I-12)	Hợp chất (I-15)	Hợp chất (I-17)
1	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC 700603	0,125	0,25	0,125	0,25
2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	SR24	0,031	0,063	0,063	0,063
3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	SR27060	0,125	0,125	0,125	0,125
4	<i>Acinetobacter baumannii</i>	SR24396	0,25	0,25	0,25	0,5
5	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	SR21970		0,5	4	0,5

Bảng 3

Chủng vi khuẩn số	Loài vi khuẩn	Tên chủng	Hợp chất (I-18)	Hợp chất (I-19)	Hợp chất (I-22)	Hợp chất (I-23)
1	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC 700603	0,125	0,125	0,125	0,031
2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	SR24	0,063	0,063	0,063	0,031
3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	SR27060	0,25	0,125	0,125	0,125
4	<i>Acinetobacter baumannii</i>	SR24396	0,25	0,125	0,25	0,125
5	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	SR21970	0,5	0,25	4	

Bảng 4

Chủng vi khuẩn số	Loài vi khuẩn	Tên chủng	Hợp chất (I-25)	Hợp chất (I-26)	Hợp chất (II-1)	Hợp chất (II-2)	Hợp chất (II-3)
1	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC 700603	0,5	0,5	0,5	0,5	0,125
2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	SR24	0,125	0,125	0,125	0,125	0,125
3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	SR27060	0,25	0,5	0,25	0,25	0,5
4	<i>Acinetobacter baumannii</i>	SR24396	0,5	1	0,125	0,125	0,25
5	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	SR21970			2	0,5	1

Bảng 5

Chủng vi khuẩn số	Loài vi khuẩn	Tên chủng	Hợp chất (II-4)	Hợp chất (II-10)	Hợp chất (II-12)	Hợp chất (II-13)	Hợp chất (II-16)
1	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC 700603	0,5	0,5	0,25	0,25	0,125
2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	SR24	0,125	0,125	0,063	0,063	0,125
3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	SR27060	0,25	0,25	0,25	0,5	0,25
4	<i>Acinetobacter baumannii</i>	SR24396	0,25	0,25	0,25	0,25	0,5
5	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	SR21970	1	1	1	1	1

Bảng 6

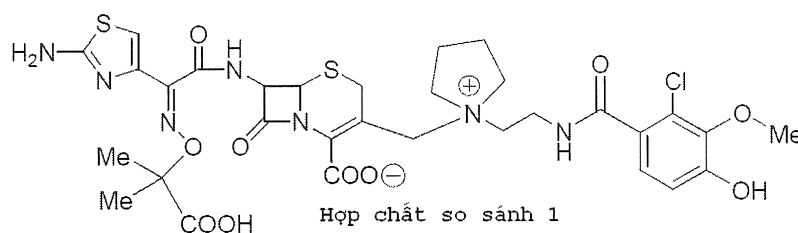
Chủng vi khuẩn số	Loài vi khuẩn	Tên chủng	Hợp chất (II-17)	Hợp chất (II-22)	Hợp chất (II-23)	Hợp chất (II-24)	Hợp chất (II-25)
1	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC 700603	0,25	0,5	0,125	0,125	0,25
2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	SR24	0,063	0,125	0,125	0,063	0,063
3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	SR27060	0,25	0,25	0,25	0,5	0,25
4	<i>Acinetobacter baumannii</i>	SR24396	0,5	0,125	0,25	0,125	0,25
5	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	SR21970	1	2	0,5	0,5	1

Chủng vi khuẩn được mô tả trong các bảng trên và enzym (beta-lactamaza) được sản xuất bằng cách đó được giải thích trong bảng 7.

Bảng 7

Loài vi khuẩn	Tên chủng	Enzym được sản xuất	Loại chủng
K. pneumoniae	ATCC 700603	SHV-18	Chủng sản xuất ESBL
P. aeruginosa	SR24	Không	Chủng nhạy cảm với ceftazidime
P. aeruginosa	SR27060	IMP-1	Chủng sản xuất MBL (chủng kháng carbapenem)
A. baumannii	SR24396	Không	
S. maltophilia	SR21970	L-1	Chủng sản xuất MBL (chủng kháng carbapenem)

[Công thức 148]



Như được thể hiện trong các kết quả trên, hợp chất của sáng chế thể hiện có phổ kháng vi sinh vật rộng, cụ thể là, phổ kháng vi sinh vật hiệu nghiệm chống lại các vi khuẩn Gram âm, và/hoặc chống lại một cách hiệu quả vi khuẩn kháng đa thuốc, và thể hiện tính ổn định cao chống lại vi khuẩn Gram âm sản xuất beta-lactamaza. So sánh với hợp chất so sánh 1 không có nhóm catechol, nó thể hiện rằng hợp chất của sáng chế có hoạt tính kháng vi sinh vật hiệu nghiệm hơn.

Ví dụ về chế phẩm 1

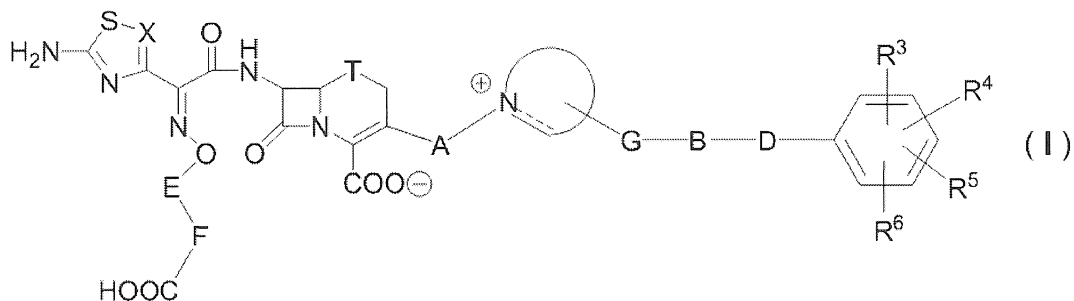
Bột hợp chất của sáng chế được nạp để điều chế thuốc tiêm.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Hợp chất của sáng chế có phổ kháng vi sinh vật rộng, và hữu ích làm thuốc kháng vi sinh vật có tính ổn định cao chống lại vi khuẩn Gram âm sản xuất beta-lactamaza. Hơn nữa, các hợp chất có khả năng sinh học cao, và độ tan trong nước cao, và nhờ vậy đặc biệt hữu ích làm thuốc tiêm.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó:

X là N, CH hoặc C-Cl;

T là S, S=O hoặc O;

A là alkylen thấp;

G là liên kết đơn, alkylen thấp tùy ý được thế, alkenylen thấp tùy ý được thế, hoặc alkynylen thấp tùy ý được thế;

B là liên kết đơn hoặc nhóm dị vòng 5 hoặc 6 cạnh chứa ít nhất từ 1 đến 3 nguyên tử N;

D là liên kết đơn, -CO-, -O-CO-, -CO-O-, -NR⁷-, -NR⁷-CO-, -CO-NR⁷-, -NR⁷-CO-NR⁷-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-NR⁷-, -NR⁷-SO₂-, -CH₂-NR⁷-CO- hoặc -SO₂-;

E là alkylen thấp tùy ý được thế;

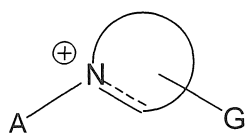
F là liên kết đơn hoặc phenylen tùy ý được thế;

R³ và R⁴ là -OR⁸; và R⁵ và R⁶ mỗi nhóm độc lập là hydro, halogen, nitril, hoặc -OH⁸;

R⁷ độc lập là hydro hoặc alkyl thấp tùy ý được thế;

R⁸ là hydro;

nhóm có công thức:



là nhóm amoni bậc bốn vòng ngưng tụ hoặc đơn vòng no, tùy ý được thể chứa một hoặc nhiều nguyên tử N;

đường nét đứt biểu thị liên kết trong vòng;

với điều kiện là

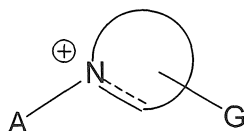
nếu G liên kết với nguyên tử N cation, đường nét đứt không tồn tại;

nếu G không liên kết với nguyên tử N cation, đường nét đứt biểu thị alkylen thấp giữa nguyên tử N cation với nguyên tử tạo vòng khác nguyên tử bên cạnh;

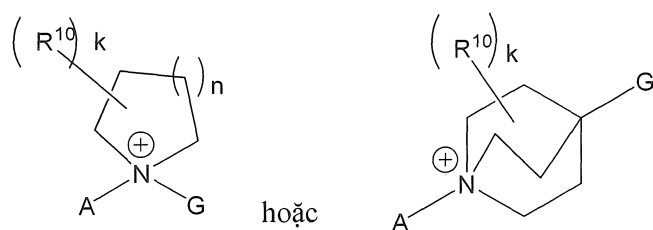
hoặc este, hợp chất được bảo vệ ở vị trí amino trên vòng trong mạch bên ở vị trí 7, muối được dùng, hoặc solvate của nó, mà ở đó “alkyl thấp” là alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1-8 cacbon, “alkylen thấp” là alkylen mạch thẳng có 1-8 cacbon, “alkenylen thấp” là alkenylen mạch thẳng có 2-8 cacbon và “alkynylen thấp” gồm alkynylen mạch thẳng có 2-8 cacbon.

2. Hợp chất, hoặc este, hợp chất được bảo vệ tại vị trí amino trên vòng trong mạch bên ở vị trí -7, muối được dùng, hoặc solvat của chúng theo điểm 1, trong đó:

công thức:



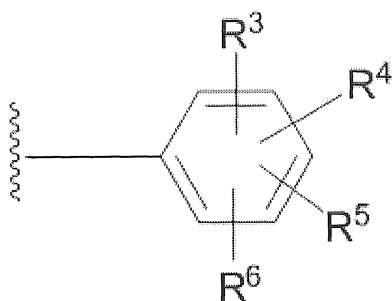
là công thức dưới đây:



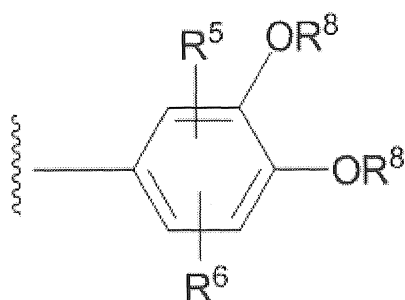
trong đó n là số nguyên từ 0 đến 5, k là số nguyên từ 0 đến 5, R^{10} là halogen, hydroxy, alkyl thấp, alkyl halo (thấp), alkoxy thấp, hoặc alkoxy halo (thấp), với điều kiện là R^{10} có thể giống hoặc khác với các trường hợp xảy ra của k , và A và G như được xác định trong điểm 1.

3. Hợp chất, hoặc este, hợp chất được bảo vệ tại vị trí amino trên vòng trong mạch bên ở vị trí -7, muối được dụng, hoặc solvat của chúng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 2, trong đó:

công thức:



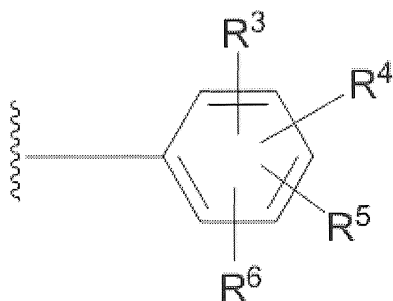
là công thức:



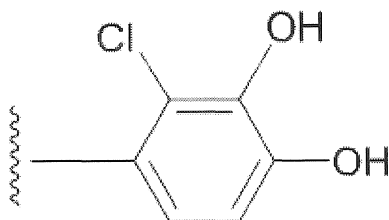
trong đó R^5 , R^6 và R^8 là như được xác định trong điểm 1.

4. Hợp chất, hoặc este, hợp chất được bảo vệ tại vị trí amino trên vòng trong mạch bên ở vị trí -7, muối được dụng, hoặc solvat của chúng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó:

công thức:



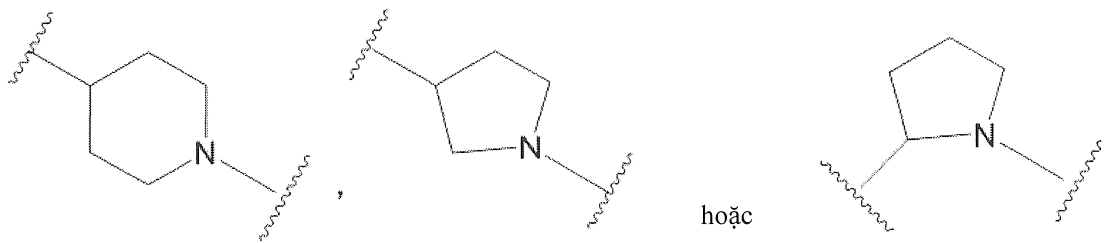
là công thức:



5. Hợp chất, hoặc este, hợp chất được bảo vệ tại vị trí amino trên vòng trong mạch bên ở vị trí -7, muối được dụng, hoặc solvat của chúng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó A là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

6. Hợp chất, hoặc este, hợp chất được bảo vệ tại vị trí amino trên vòng trong mạch bên ở vị trí -7, muối được dụng, hoặc solvat của chúng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó G là liên kết đơn, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{iPr})-$ hoặc $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Ph})-$, trong đó iPr là nhóm isopropyl, và Ph là nhóm phenyl.

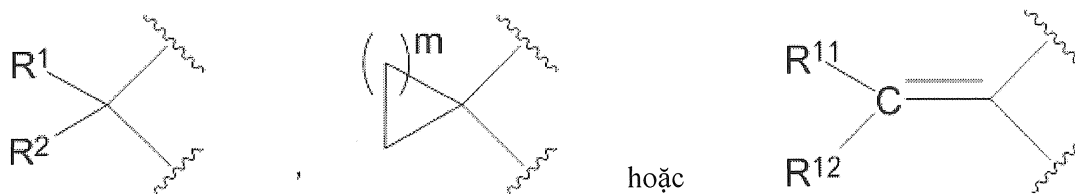
7. Hợp chất, hoặc este, hợp chất được bảo vệ tại vị trí amino trên vòng trong mạch bên ở vị trí -7, muối được dụng, hoặc solvat của chúng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó B là liên kết đơn hoặc công thức:



8. Hợp chất, hoặc este, hợp chất được bảo vệ tại vị trí amino trên vòng trong mạch bên ở vị trí -7, muối được dụng, hoặc solvat của chúng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó D là liên kết đơn, $-\text{CO}-$, $-\text{O}-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{O}-$, $-\text{NR}^7-$, $-\text{NR}^7-\text{CO}-\text{NR}^7-$, $-\text{NR}^7-\text{CO}-$ hoặc $-\text{CO}-\text{NR}^7-$, trong đó R^7 là như được xác định trong điểm 1.

9. Hợp chất, hoặc este, hợp chất được bảo vệ tại vị trí amino trên vòng trong mạch bên ở vị trí -7, muối được dụng, hoặc solvat của chúng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó D là liên kết đơn, $-\text{CO}-$, $-\text{NR}^7-\text{CO}-\text{NR}^7-$, $-\text{NR}^7-\text{CO}-$ hoặc $-\text{CO}-\text{NR}^7-$, trong đó R^7 là như được xác định trong điểm 1.

10. Hợp chất, hoặc este, hợp chất được bảo vệ tại vị trí amino trên vòng trong mạch bên ở vị trí -7, muối được dụng, hoặc solvat của chúng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó E là công thức:



trong đó R^1 và R^2 độc lập là hydro, halogen, alkyl thấp tùy ý được thế, alkylthio thấp, hoặc phenyl tùy ý được thế, R^{11} và R^{12} độc lập là hydro, alkyl thấp tùy ý được thế, carboxyl tùy ý được thế, hoặc carbamoyl, và m là số nguyên từ 1 đến 5.

11. Hợp chất, hoặc este, hợp chất được bảo vệ tại vị trí amino trên vòng trong mạch bên ở vị trí -7, muối được dụng, hoặc solvat của chúng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó R^7 và R^8 độc lập là hydro hoặc alkyl thấp.

12. Hợp chất, hoặc este, hợp chất được bảo vệ tại vị trí amino trên vòng trong mạch bên ở vị trí -7, muối được dụng, hoặc solvat của chúng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó X là N.

13. Hợp chất, hoặc este, hợp chất được bảo vệ tại vị trí amino trên vòng trong mạch bên ở vị trí -7, muối được dụng, hoặc solvat của chúng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó X là CH hoặc C-Cl.

14. Hợp chất, hoặc este, hợp chất được bảo vệ tại vị trí amino trên vòng trong mạch bên ở vị trí -7, muối được dụng, hoặc solvat của chúng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, trong đó T là S.

15. Hợp chất, hoặc este, hợp chất được bảo vệ tại vị trí amino trên vòng trong mạch bên ở vị trí -7, muối được dụng, hoặc solvat của chúng theo điểm 1, trong đó:

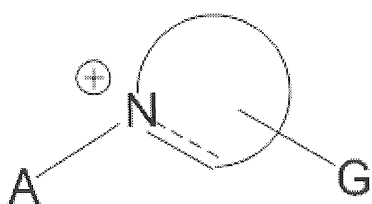
X là N, CH hoặc C-Cl;

T là S;

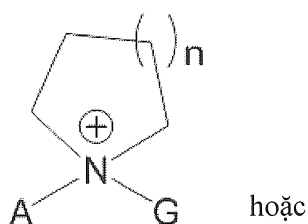
A là alkylen thấp;

G là liên kết đơn hoặc alkylen thấp;

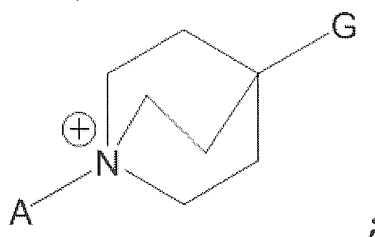
công thức:



là công thức:



hoặc



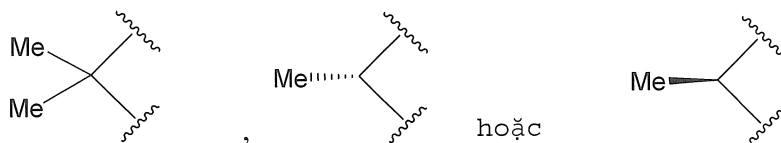
;

B là liên kết đơn;

n là số nguyên từ 0-3;

D là $-\text{NH}-\text{CO}-$ hoặc $-\text{CO}-\text{NH}-$;

E là công thức:

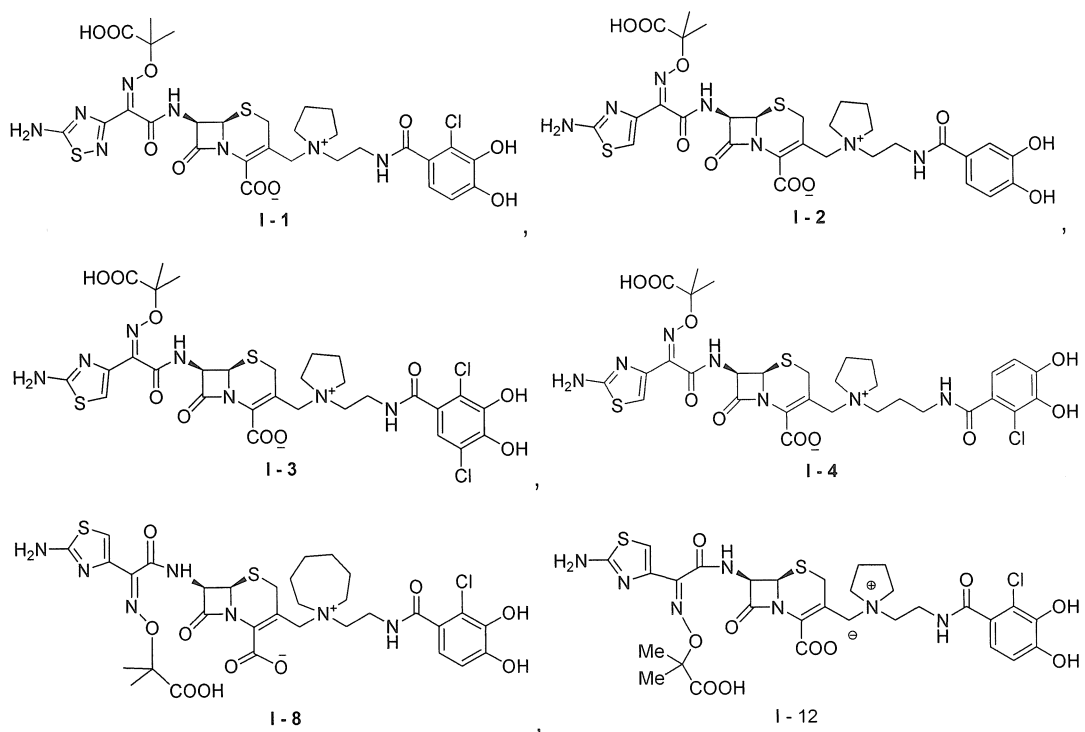


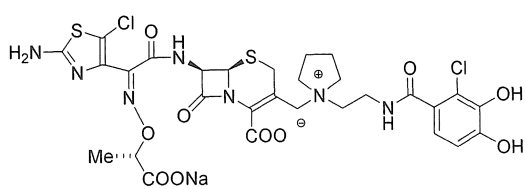
trong đó Me là nhóm metyl;

F là liên kết đơn;

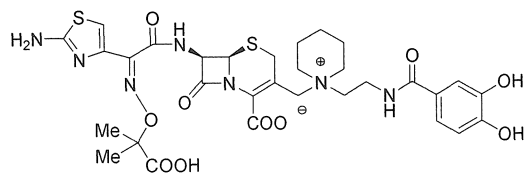
R^3 và R^4 là $-\text{OH}$, và R^5 là hydro hoặc Cl, và R^6 là hydro.

16. Hợp chất theo điểm 1 được chọn từ nhóm bao gồm:

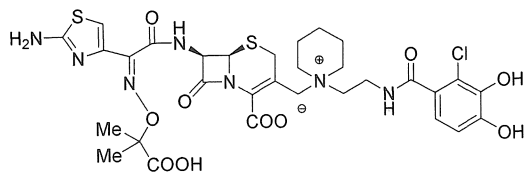




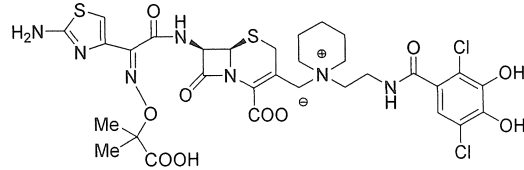
I - 15



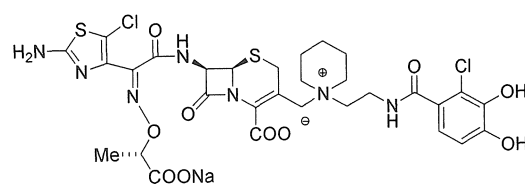
I - 17



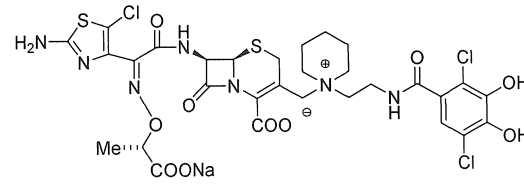
I - 18



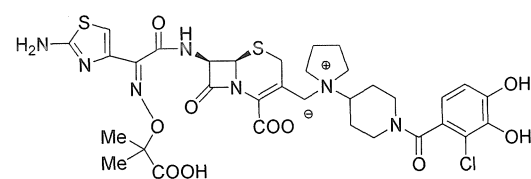
I - 19



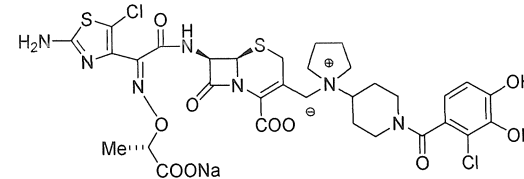
I - 22



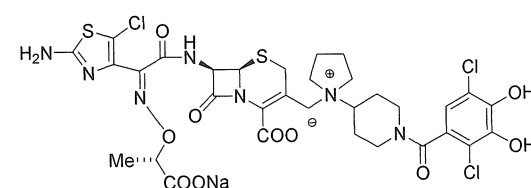
I - 23



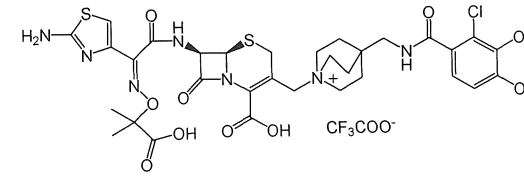
I - 29



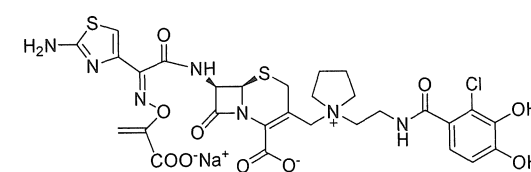
I - 32



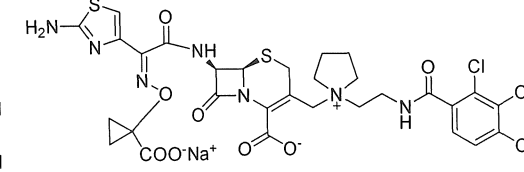
I - 33



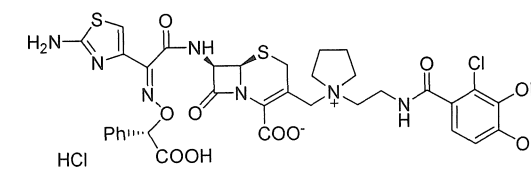
I - 37



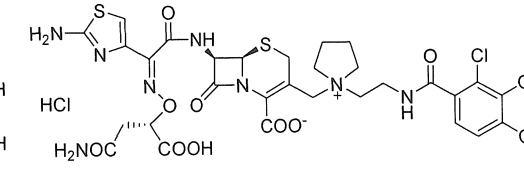
II-1



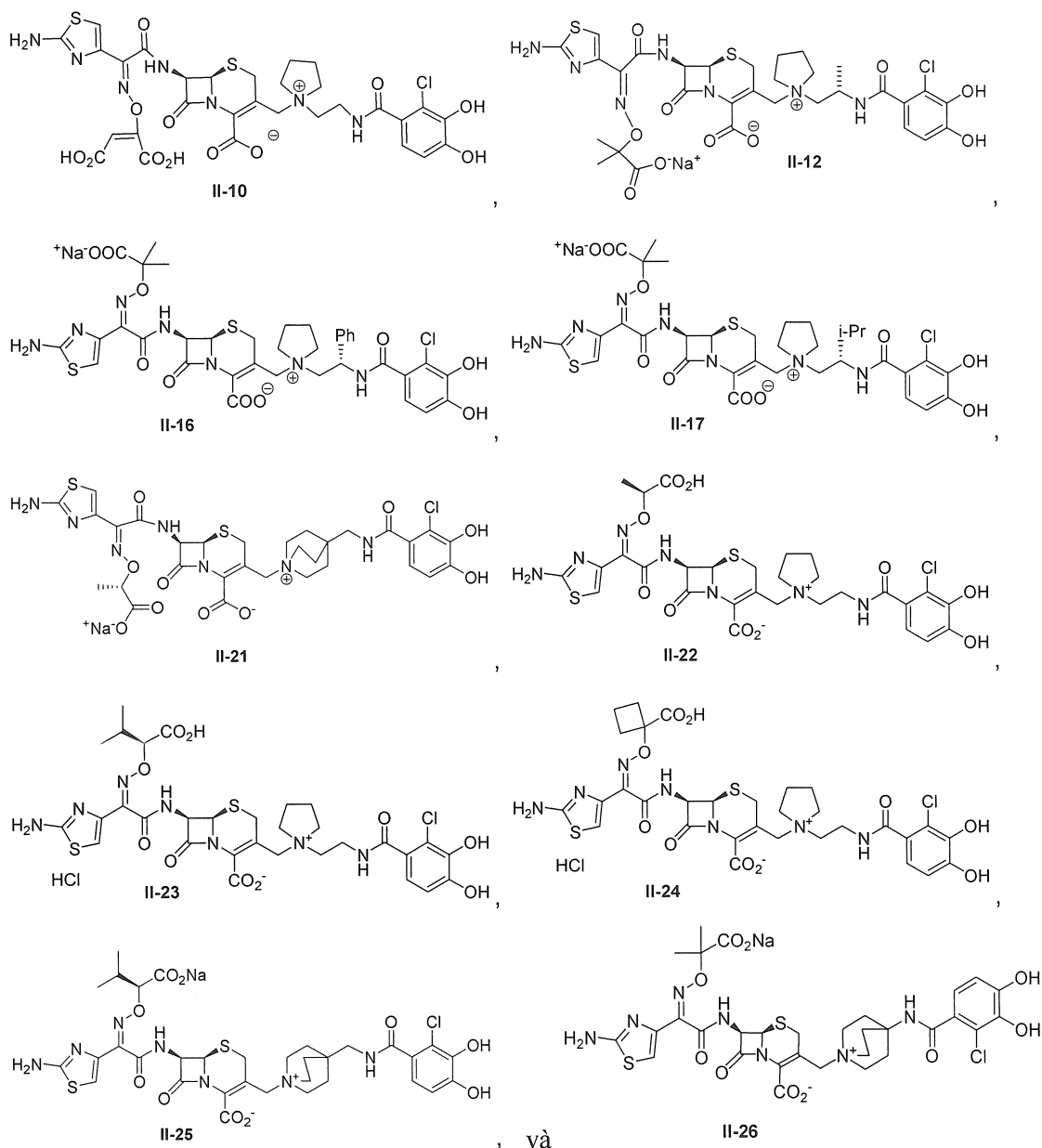
II-2



II-3



II-4



và este, hợp chất được bảo vệ tại vị trí amino trên vòng trong mạch bên ở vị trí -7, các muối được dụng, và solvat của chúng.

17. Dược phẩm chứa hợp chất, hoặc este, hợp chất được bảo vệ tại vị trí amino trên vòng trong mạch bên ở vị trí -7, muối được dụng, hoặc solvat của chúng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16.