



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

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

(11)



1-0025707

(51)⁷ C07D 513/08; A61K 31/554; A61P
35/00

(13) B

(21) 1-2017-01124

(22) 28/08/2015

(86) PCT/US2015/047472 28/08/2015

(87) WO 2016/033486 03/03/2016

(30) 62/043,929 29/08/2014 US

(45) 26/10/2020 391

(43) 25/08/2017 353A

(73) Amgen Inc. (US)

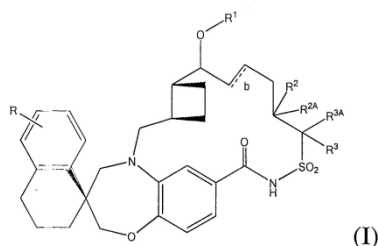
One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California 91320-1799, United States of America

(72) BROWN, Sean P. (US); LI, Yunxiao (US); LIZARZABURU, Mike Elias (US); LUCAS, Brian S. (US); PARAS, Nick A. (US); TAYGERLY, Joshua (US); VIMOLRATANA, Marc (US); WANG, Xianghong (US); YU, Ming (CN); ZANCANELLA, Manuel (IT); ZHU, Liusheng (US); GONZALEZ BUENROSTRO, Ana (US); LI, Zhihong (US).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT CÓ TÁC DỤNG ỨC CHẾ PROTEIN 1 TRONG BỆNH BẠCH CẦU TUY BÀO (MCL-1) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến chất ức chế protein 1 trong bệnh bạch cầu tủy bào (Mcl-1) và dược phẩm chứa nó. Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I:



và muối dược dụng của nó và dược phẩm chứa hợp chất này. Hợp chất và dược phẩm được đề xuất trong bản mô tả có thể được sử dụng, theo một phương án, để điều trị các bệnh hoặc tình trạng bệnh lý như bệnh ung thư.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất có tác dụng ức chế protein 1 trong bệnh bạch cầu tủy bào (Mcl-1: myeloid cell leukemia 1, còn được viết tắt là MCL-1 hoặc MCL1) thích hợp để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý như bệnh ung thư và được phẩm chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Một đặc điểm chung của bệnh ung thư ở người là sự biểu hiện quá mức của Mcl-1. Sự biểu hiện quá mức của Mcl-1 ngăn các tế bào ung thư không phải trải qua quá trình chết theo chương trình (apoptosis), cho phép các tế bào này vẫn sống sót dù có sự tổn thương di truyền lan rộng.

Mcl-1 là một thành viên thuộc họ protein Bcl-2. Họ Bcl-2 bao gồm các thành viên gây chết tế bào theo chương trình (như BAX và BAK) mà, khi được hoạt hóa, chúng tạo thành homo-oligome trong màng ngoài của ty thể, dẫn đến sự hình thành lỗ rỗng và sự thoát ra ngoài của các thành phần trong ty thể, là bước khởi đầu quá trình chết tế bào theo chương trình. Các thành viên chống lại sự chết tế bào theo chương trình thuộc họ Bcl-2 (như Bcl-2, Bcl-XL và Mcl-1) ức chế hoạt tính của BAX và BAK. Các protein khác (như BID, BIM, BIK và BAD) có các chức năng điều hòa bổ sung.

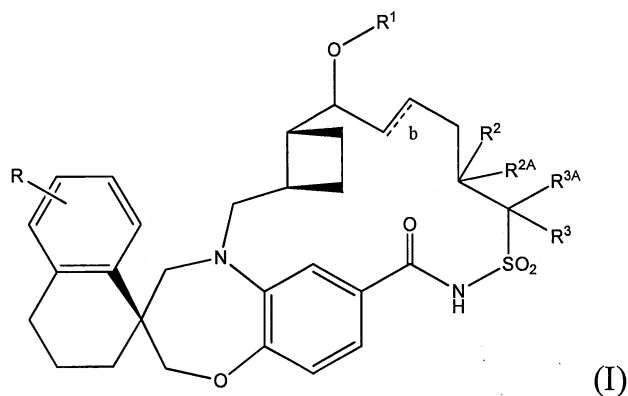
Nghiên cứu đã chứng minh rằng các chất ức chế Mcl-1 có thể hữu ích cho việc điều trị các bệnh ung thư. Mcl-1 được biểu hiện quá mức trong nhiều bệnh ung thư. Xem tài liệu Beroukhim et al. (2010) Nature 463, 899-90. Các tế bào ung thư chứa các sản phẩm khuếch đại xung quanh các gen chống lại sự chết tế bào theo chương trình Mcl-1 và Bcl-2-l-1 phụ thuộc vào sự biểu hiện của các gen này để sống sót. (Beroukhim và các đồng tác giả). Mcl-1 là đích nhắm thích hợp để khởi động lại quá trình chết tế bào theo chương trình trong rất nhiều tế bào ung thư. Xem tài liệu G. Lessene, P. Czabotar and P. Colman, Nat. Rev. Drug. Discov., 2008, 7, 989–1000; C. Akgul Cell. Mol. Life Sci. Vol. 66, 2009; và Arthur M. Mandelin II, Richard M. Pope, Expert Opin. Ther. Targets (2007) 11(3):363-373.

Các chế phẩm và phương pháp mới để điều chế và bảo chế các chất ức chế Mcl-1 sẽ rất hữu ích.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

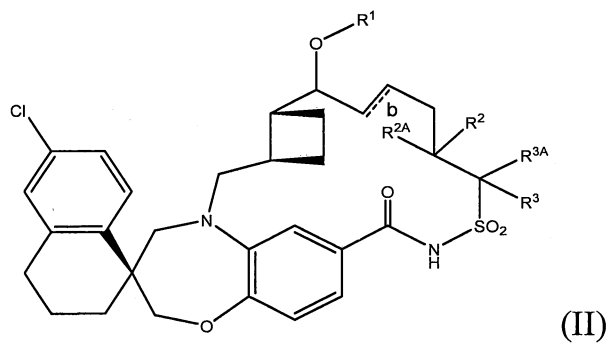
Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có tác dụng ức chế protein 1 trong bệnh bạch cầu tủy bào thích hợp để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý như bệnh ung thư và dược phẩm chứa hợp chất này.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I:



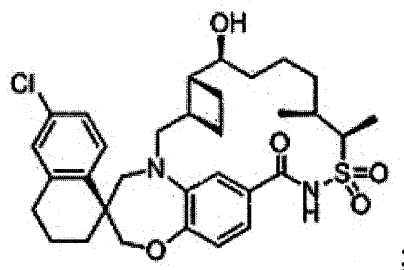
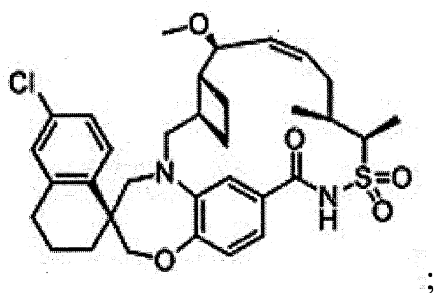
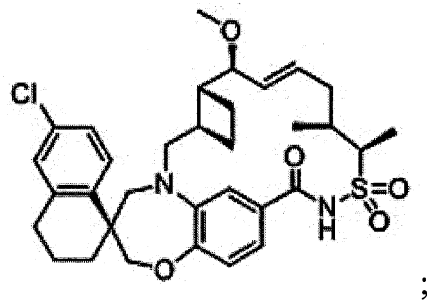
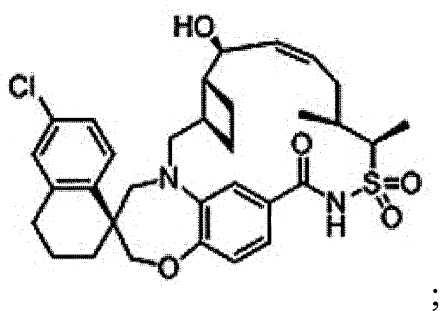
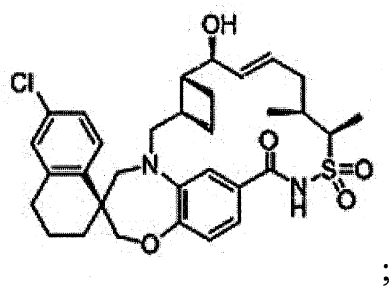
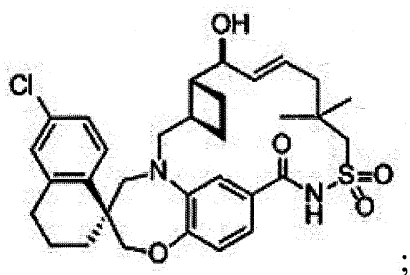
trong đó: b, được biểu diễn bằng ký hiệu ----- , là liên kết hóa học đơn hoặc liên kết hóa học đôi mà có thể là dạng cis hoặc trans; R là halo; R^1 là H, C_{1-6} alkyl hoặc $(CH_2CH_2O)_nCH_3$, trong đó n là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 4; R^2 là H hoặc C_{1-6} alkyl; R^{2A} là H hoặc C_{1-6} alkyl; R^3 là H hoặc C_{1-6} alkyl; và R^{3A} là H, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl hoặc $(CH_2)_m-C_{3-6}$ xycloalkyl, trong đó m là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 4. Theo một phương án, R là Cl. Theo một phương án, R^1 là C_{1-6} alkyl. Theo một phương án khác, R^1 là CH_3 . Theo một phương án, R^2 là H và R^{2A} là C_{1-6} alkyl. Theo một phương án, R^3 là H và R^{3A} là C_{1-6} alkyl. Theo một phương án khác, b là liên kết đôi.

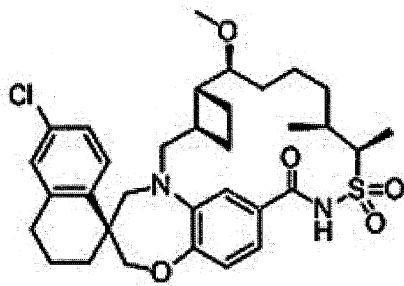
Theo một số phương án của sáng chế, hợp chất có công thức I là hợp chất có công thức II:



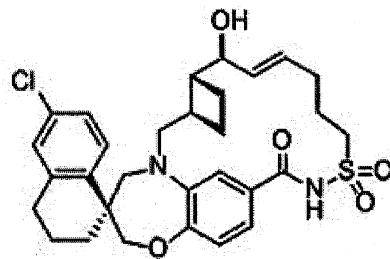
trong đó R^1 , R^2 , R^{2A} , R^3 và R^{3A} được định nghĩa ở trên.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có các cấu trúc nêu dưới đây:

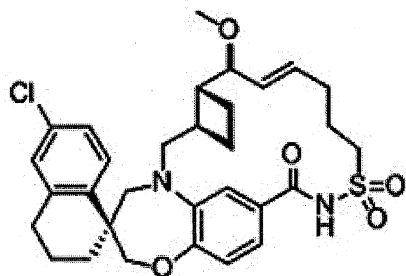




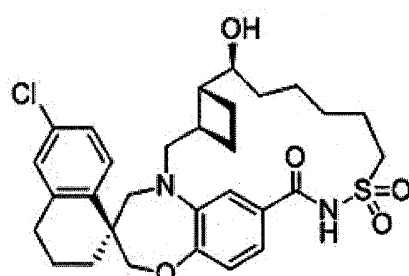
;



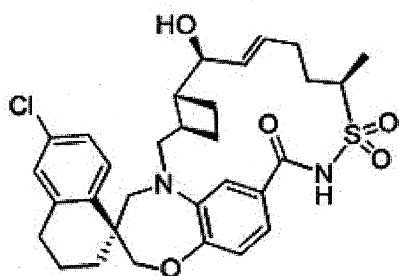
;



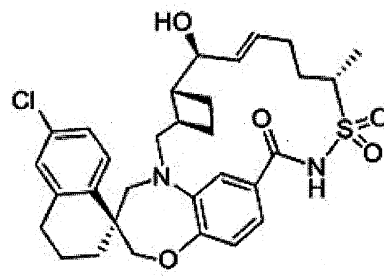
;



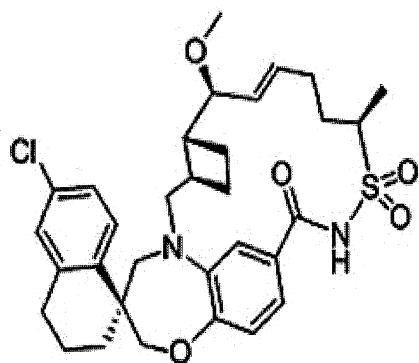
;



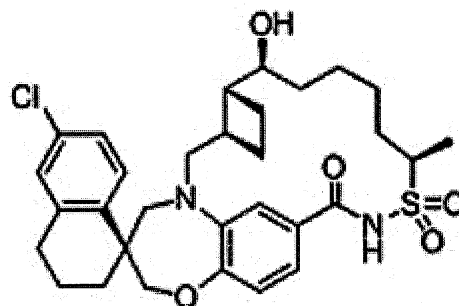
;



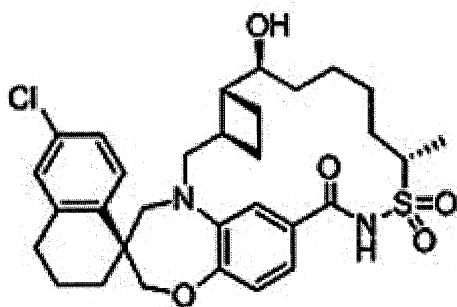
;



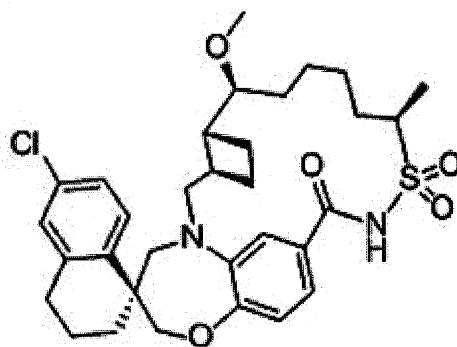
;



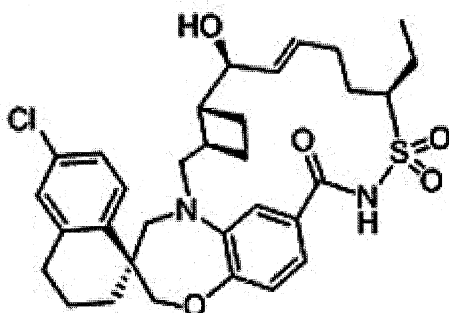
;



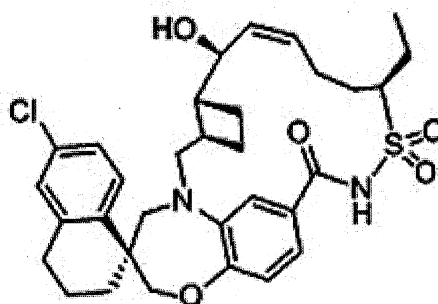
;



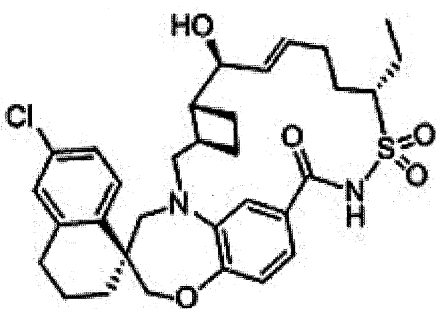
;



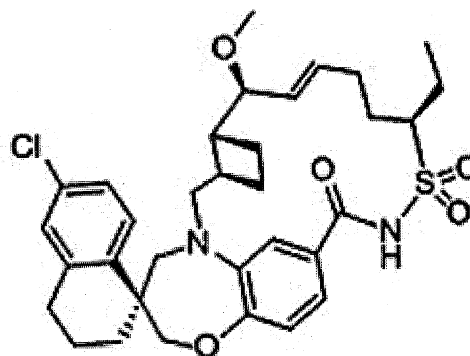
;



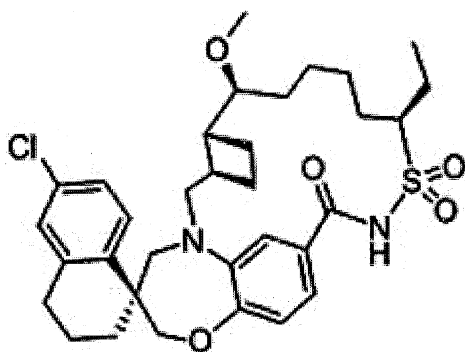
;



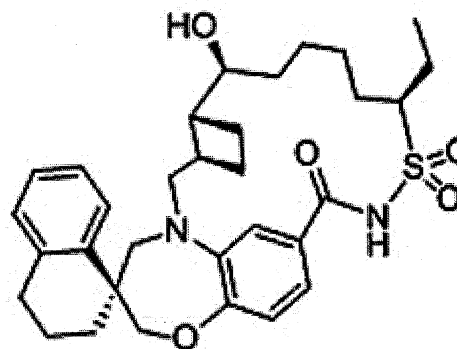
;



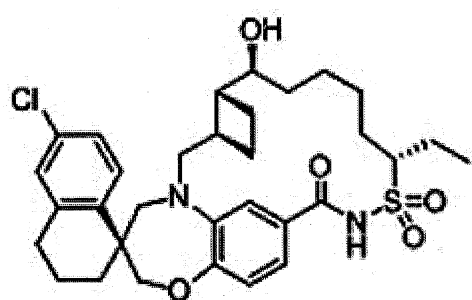
;



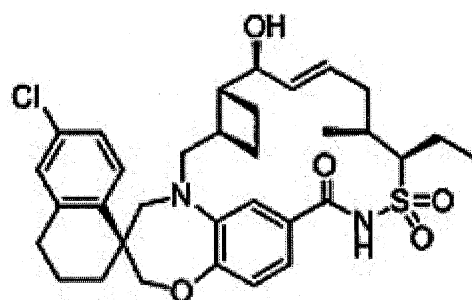
;



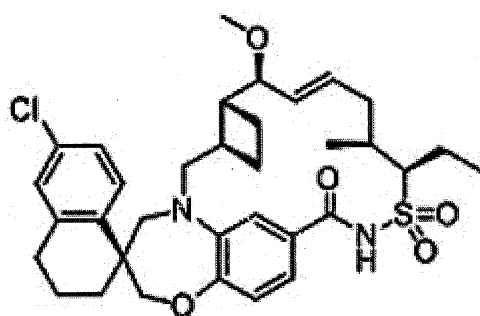
;



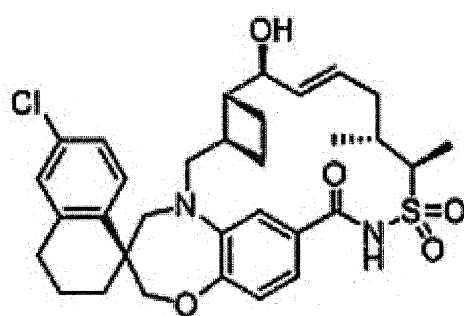
;



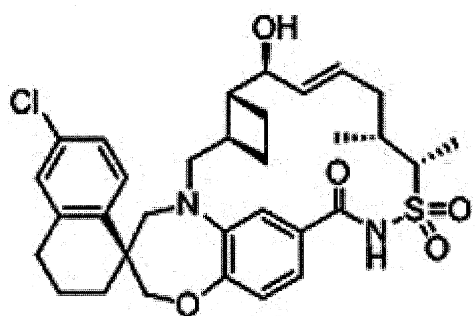
;



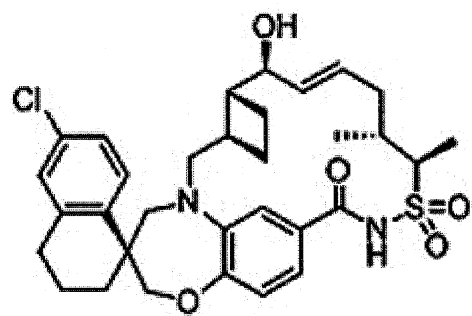
;



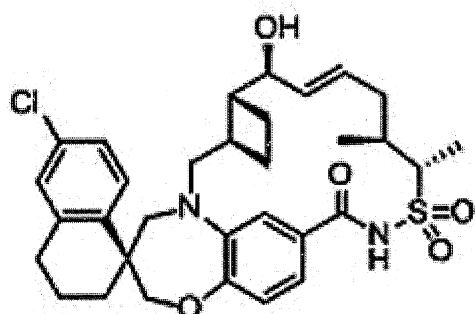
;



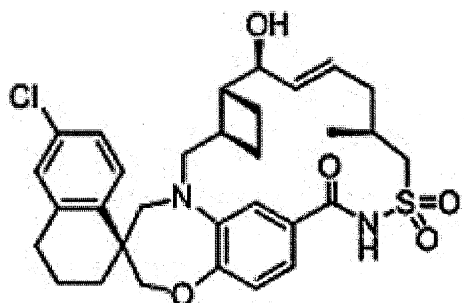
;



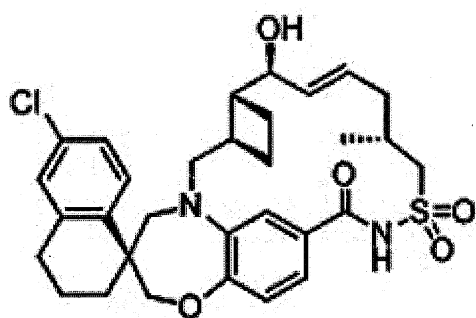
;



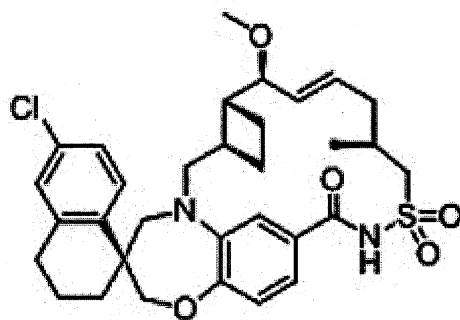
;



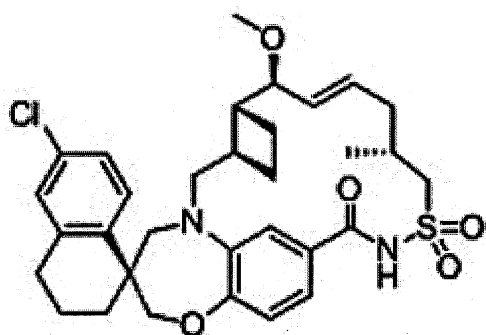
;



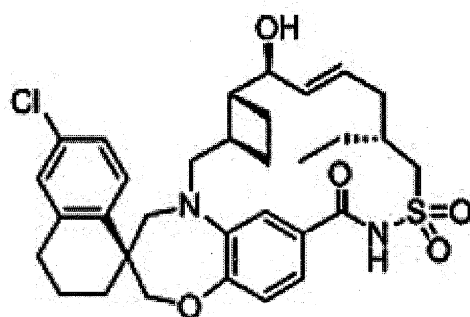
;



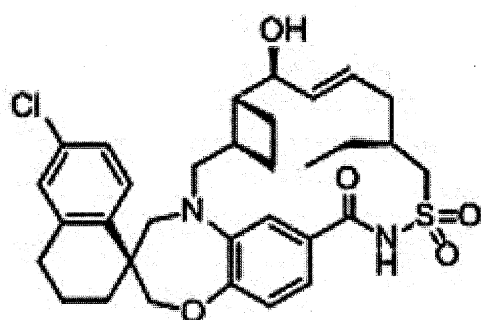
;



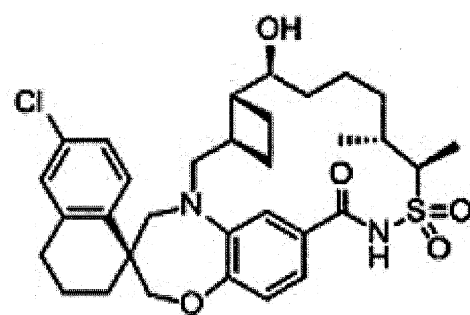
;



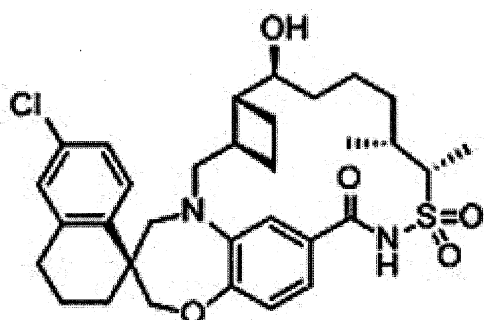
;



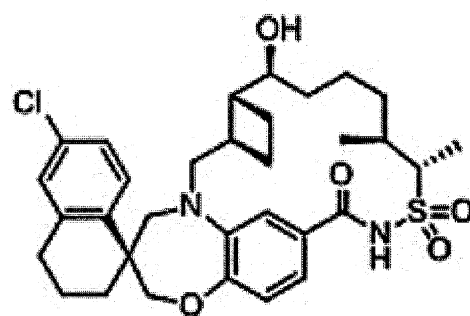
;



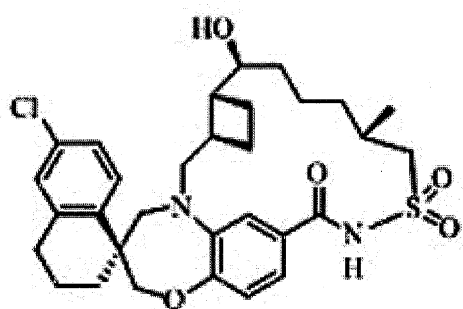
;



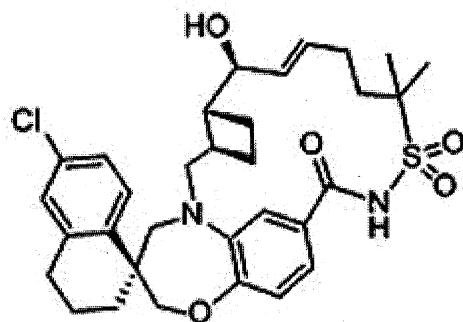
;



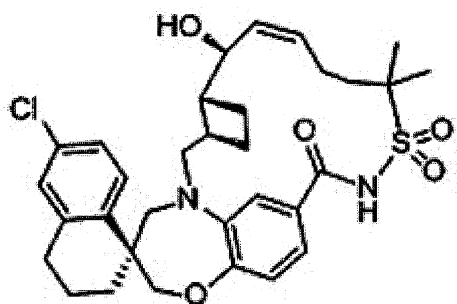
;



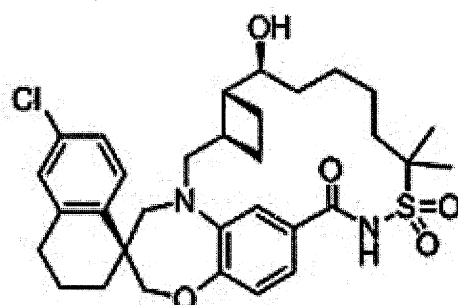
;



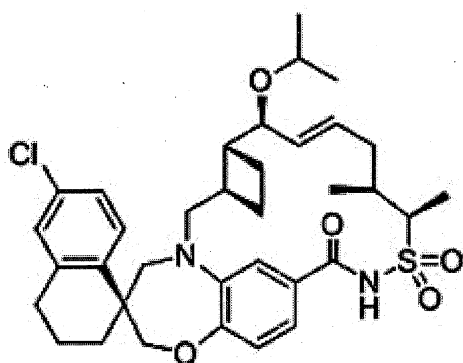
;



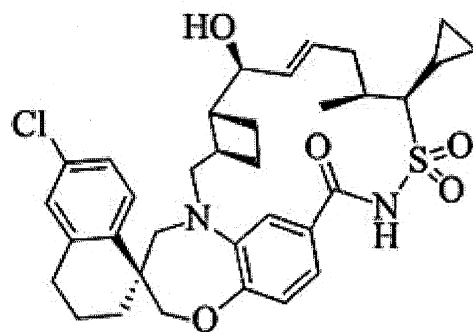
;



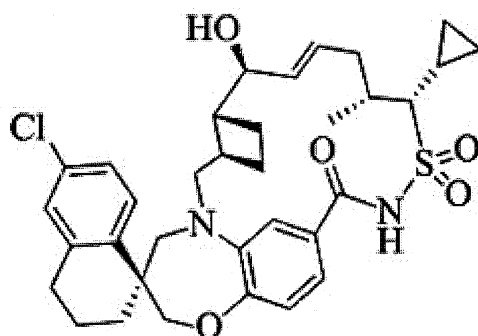
;



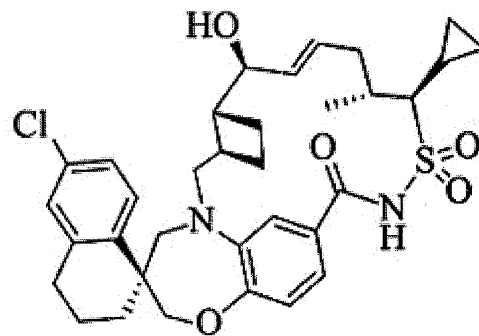
;



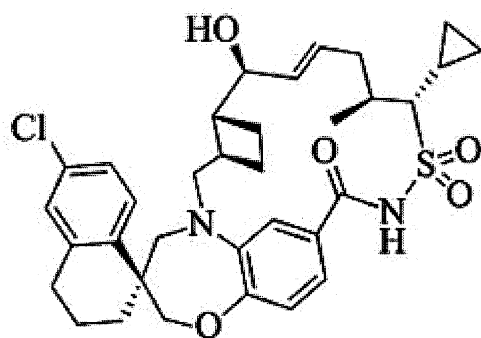
;



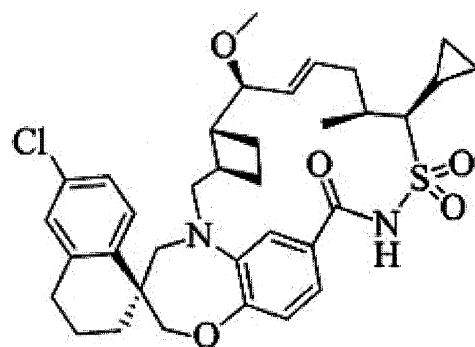
;



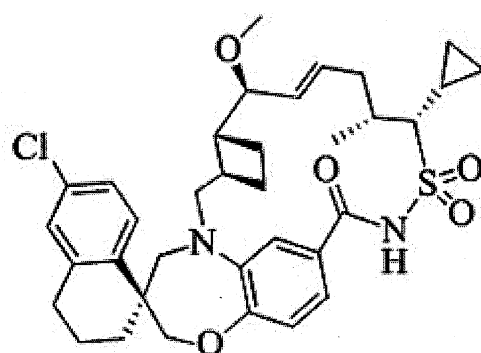
;



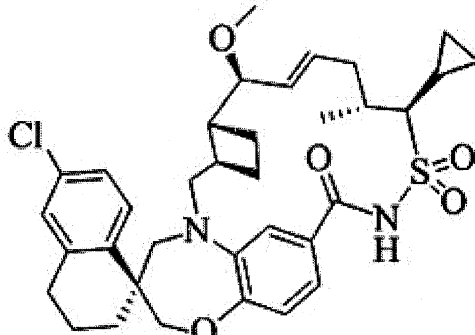
;



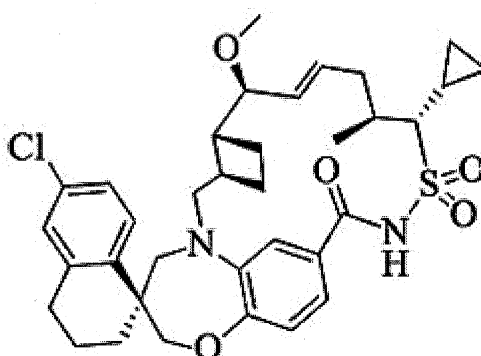
;



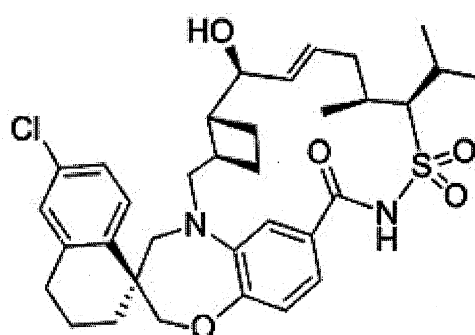
;



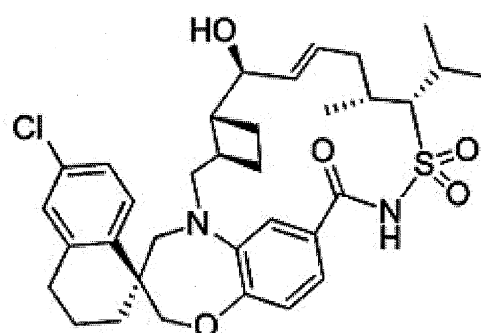
;



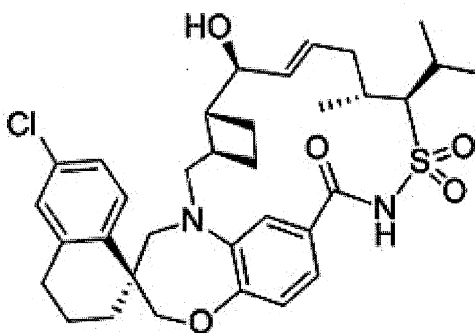
;



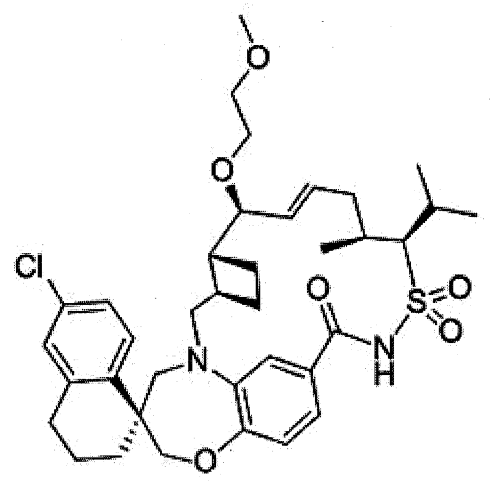
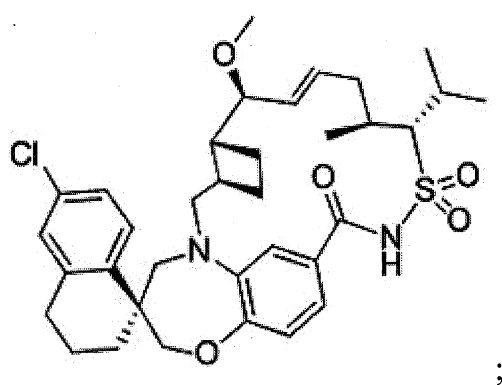
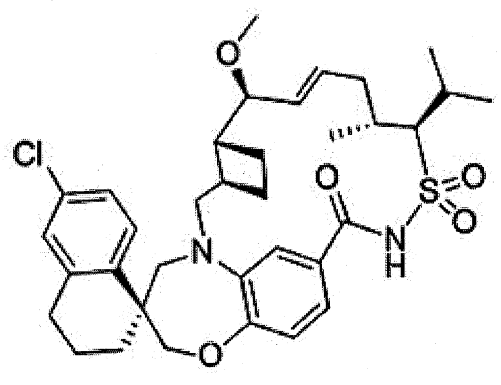
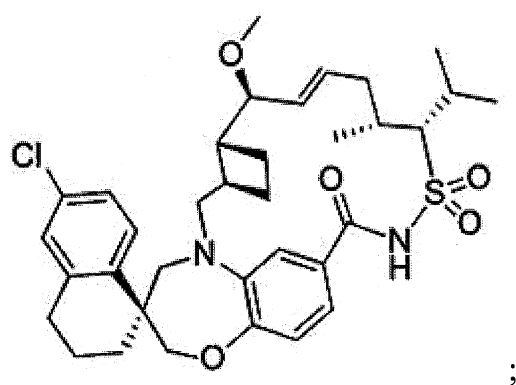
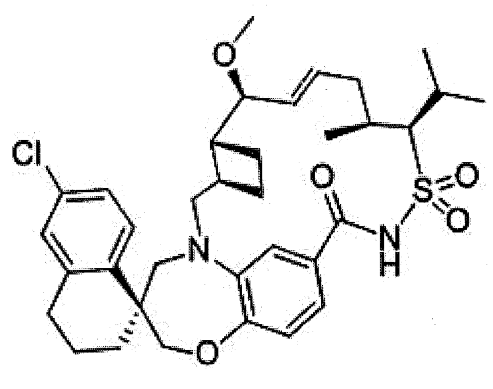
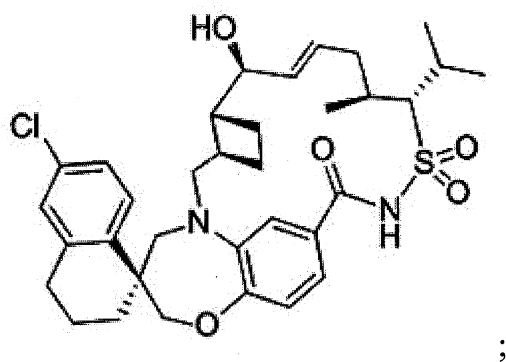
;

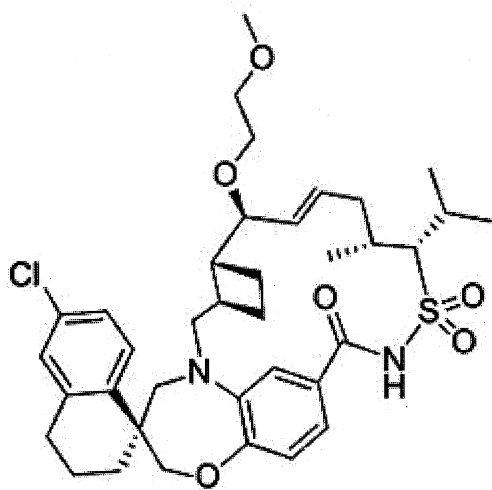


;

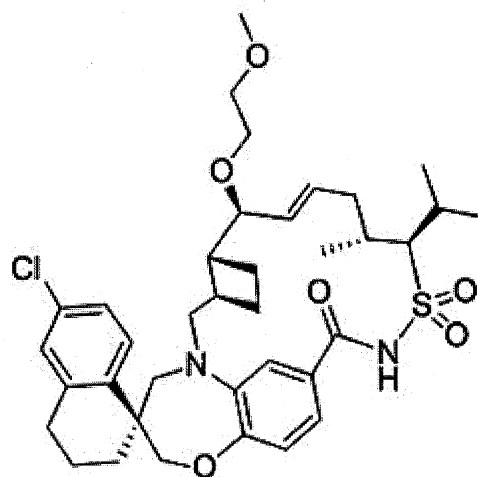


;

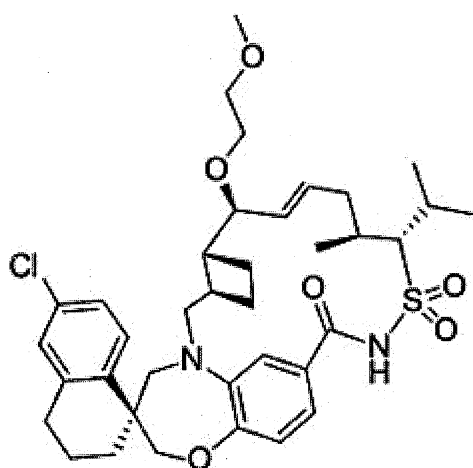




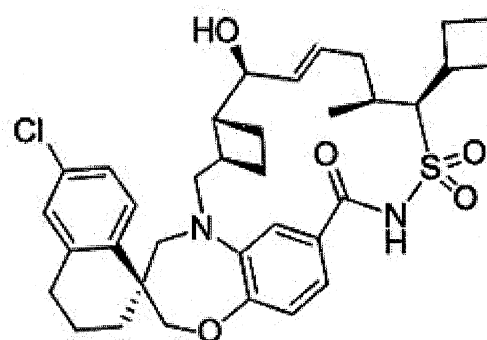
;



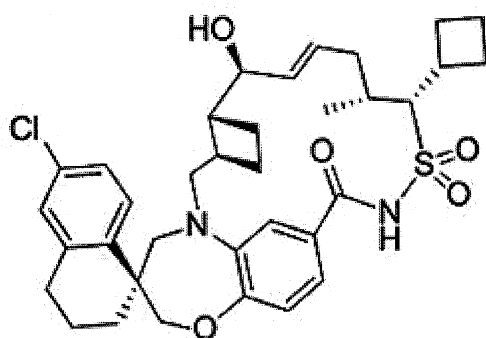
;



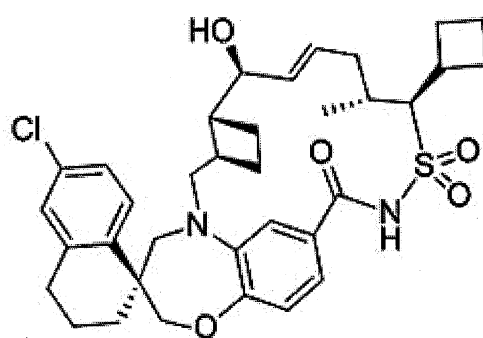
;



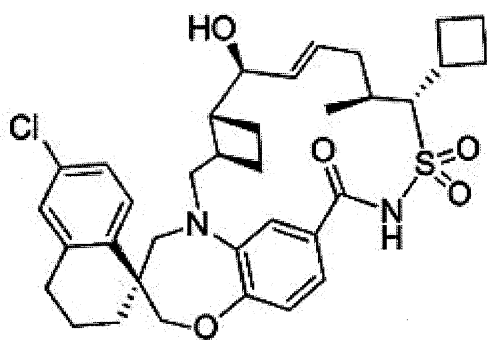
;



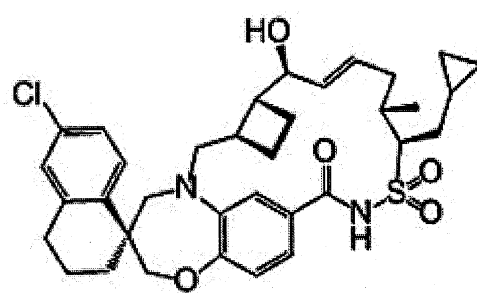
;



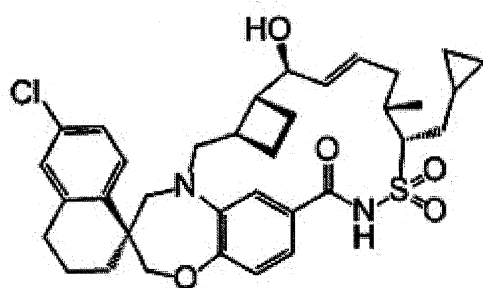
;



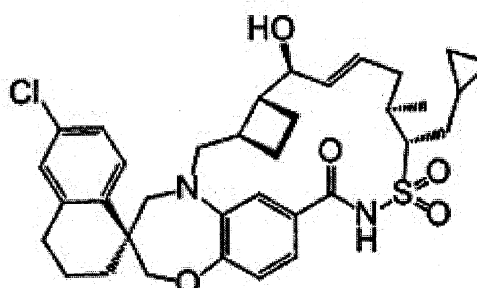
;



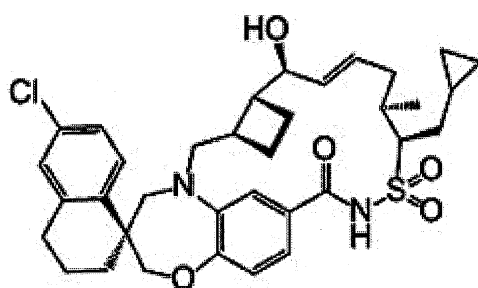
;



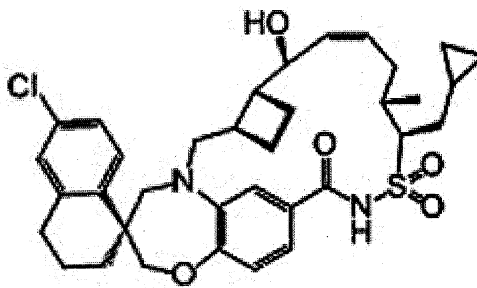
;



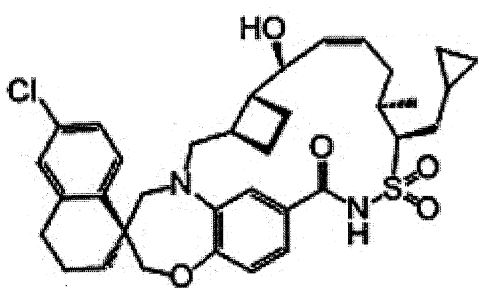
;



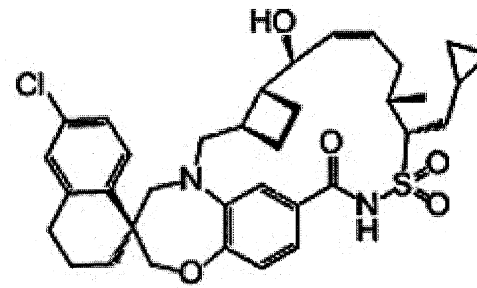
;



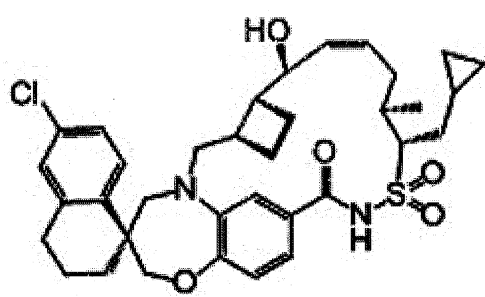
;



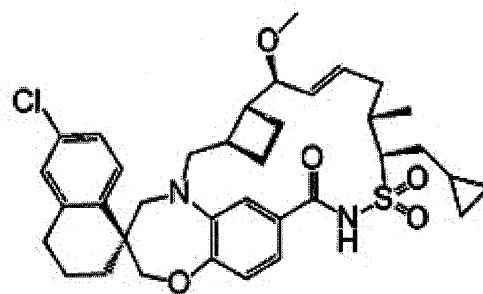
;



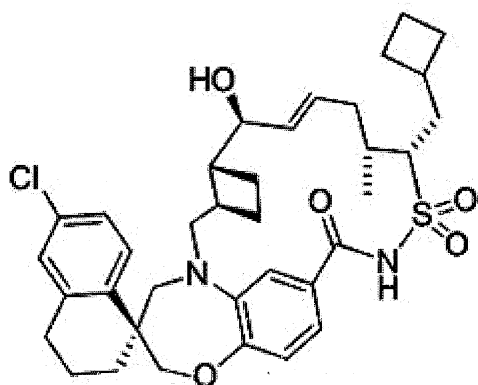
;



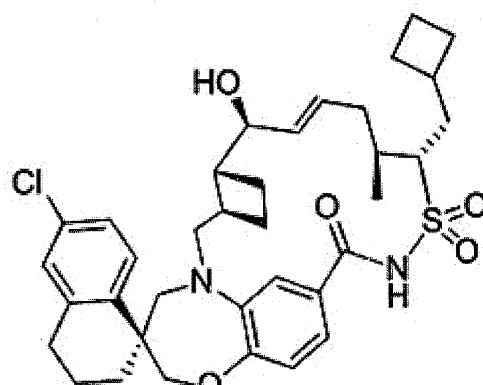
;



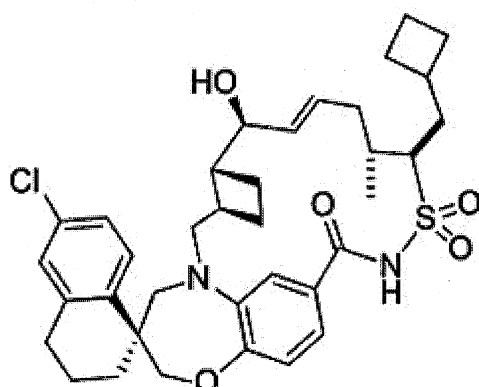
;



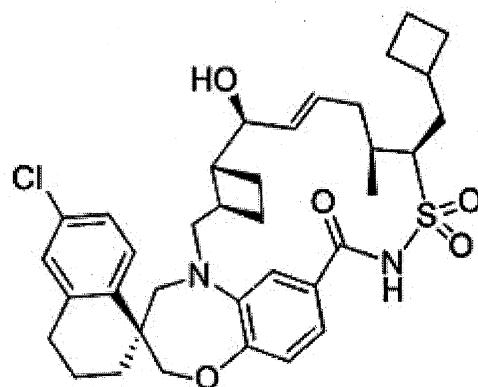
;



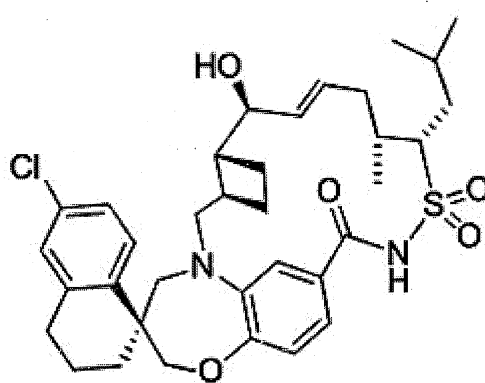
;



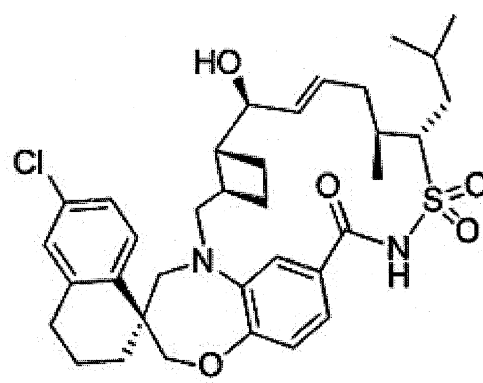
;



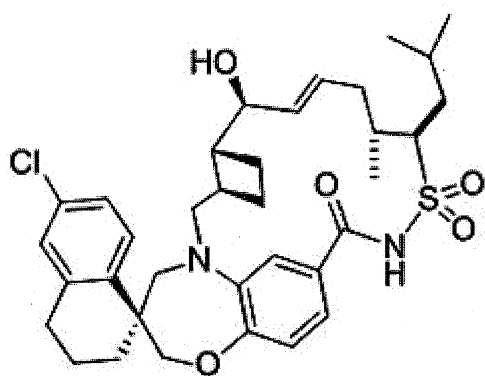
;



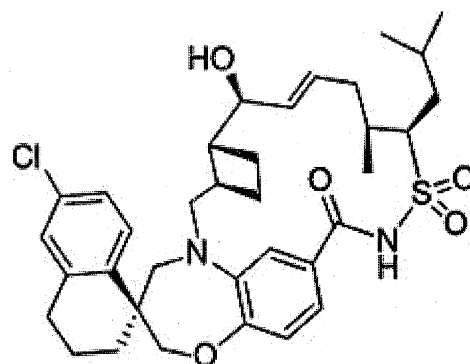
;



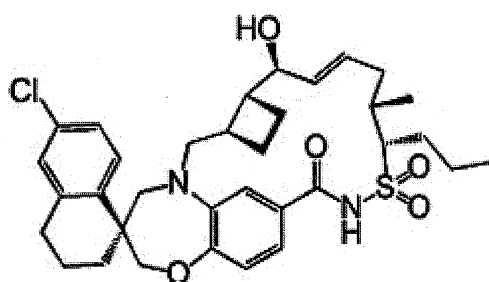
;



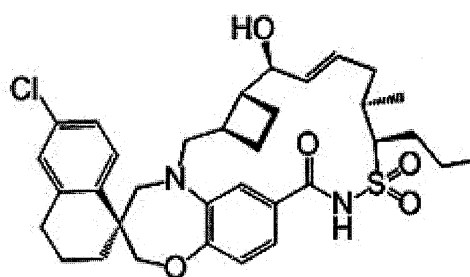
;



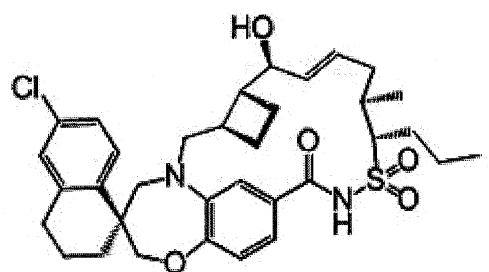
;



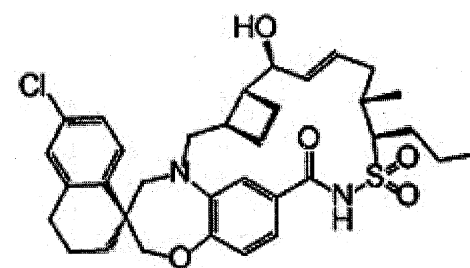
;



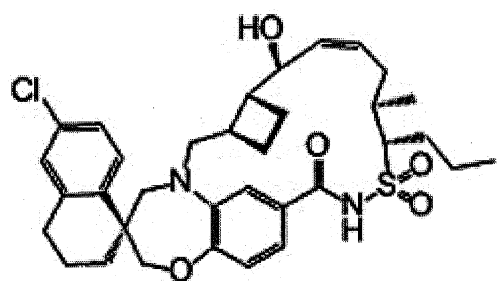
;



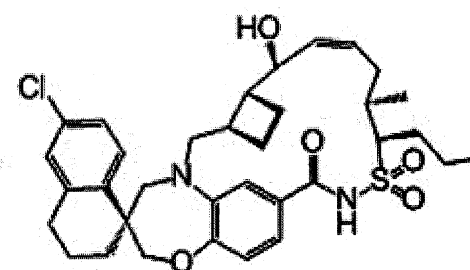
;



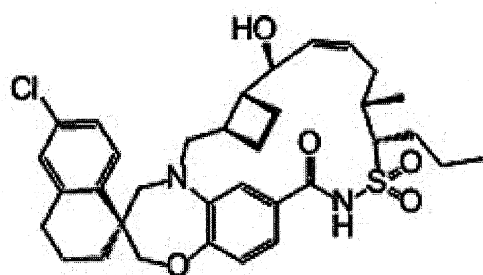
;



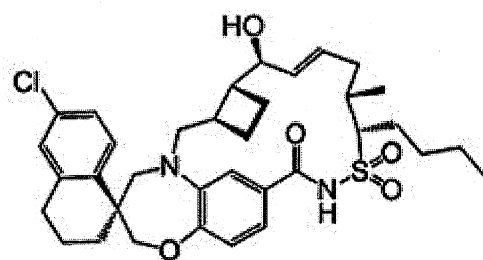
;



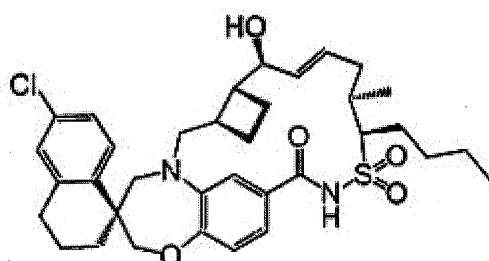
;



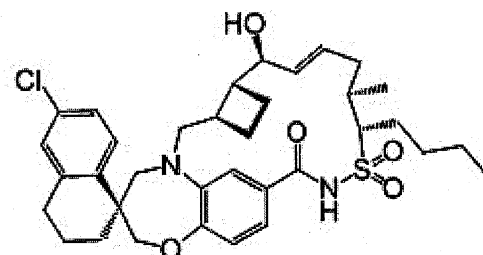
;



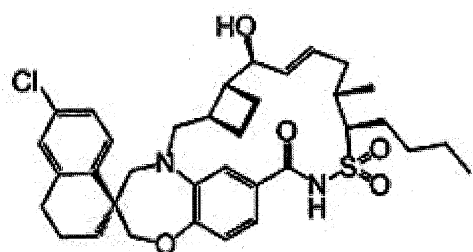
;



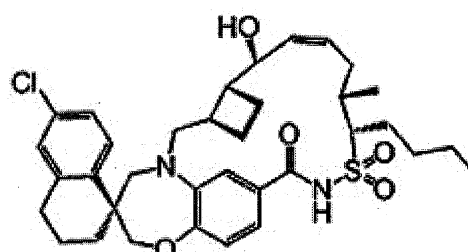
;



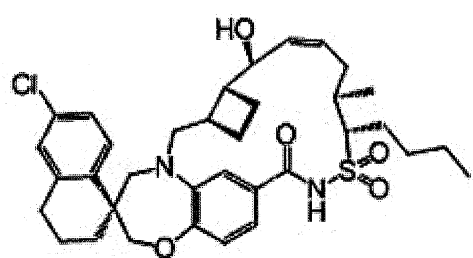
;



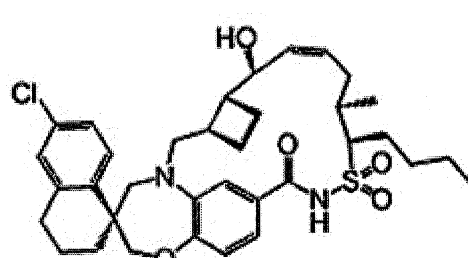
;



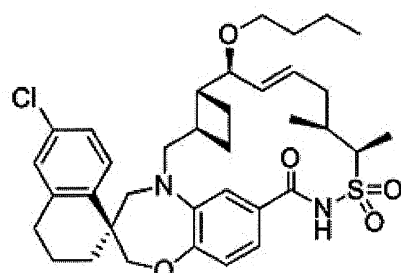
;



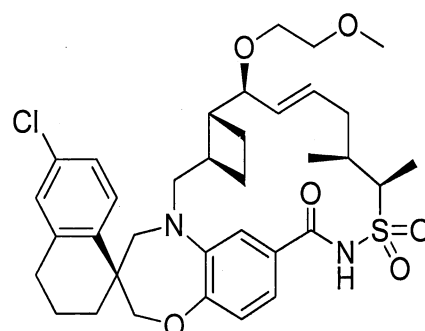
;



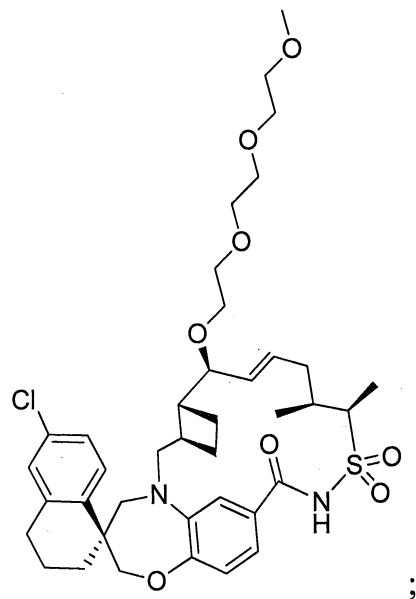
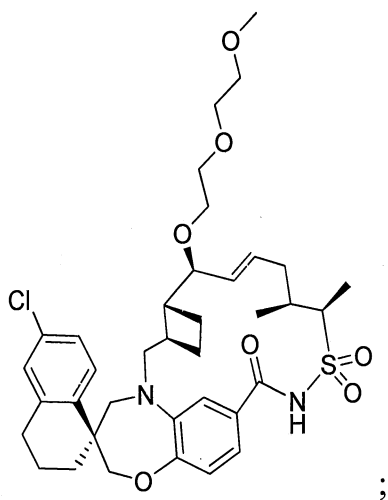
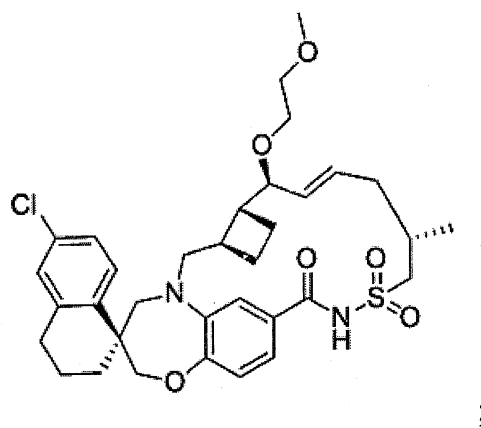
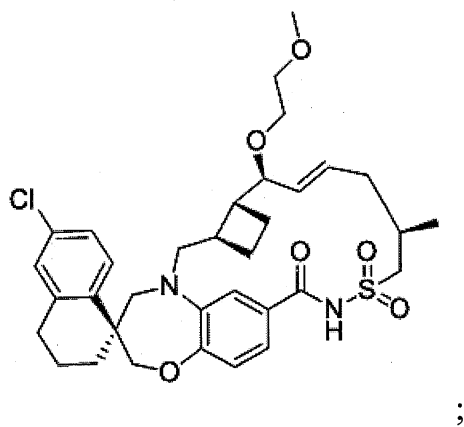
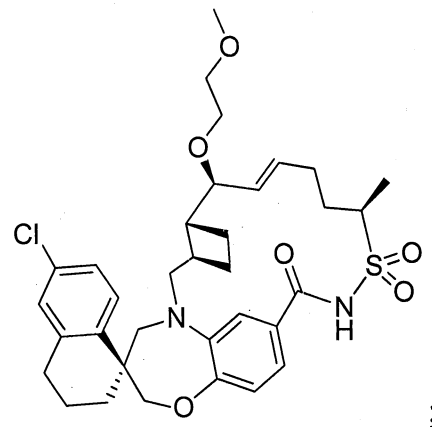
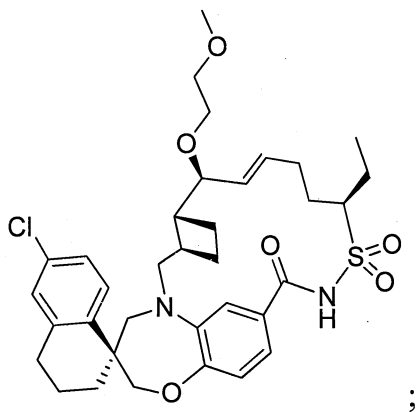
;

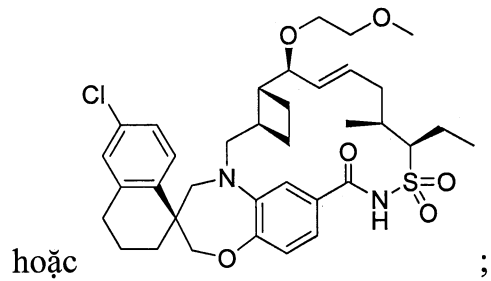
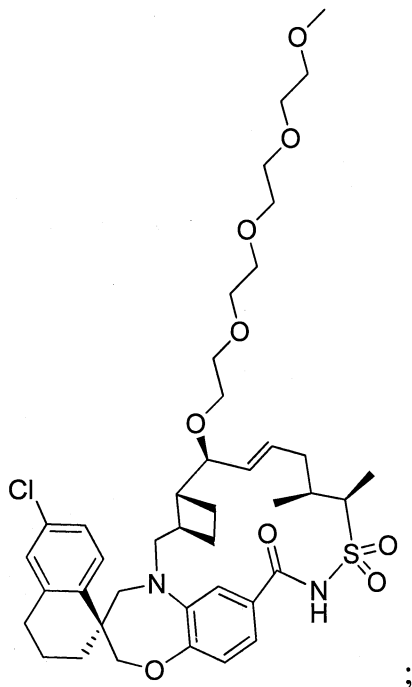


;



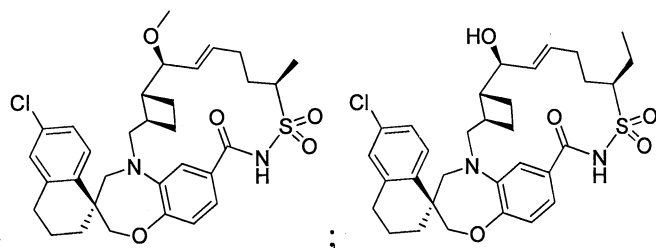
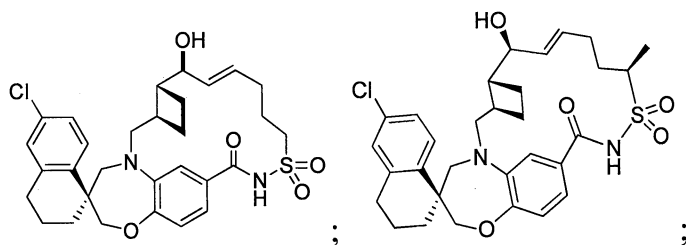
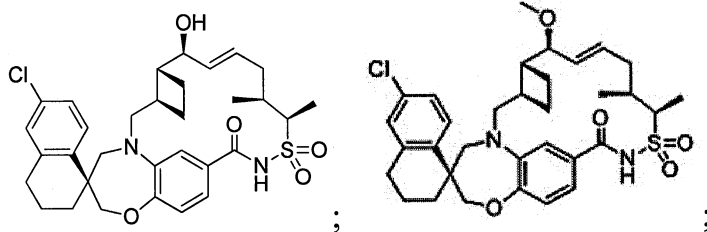
;

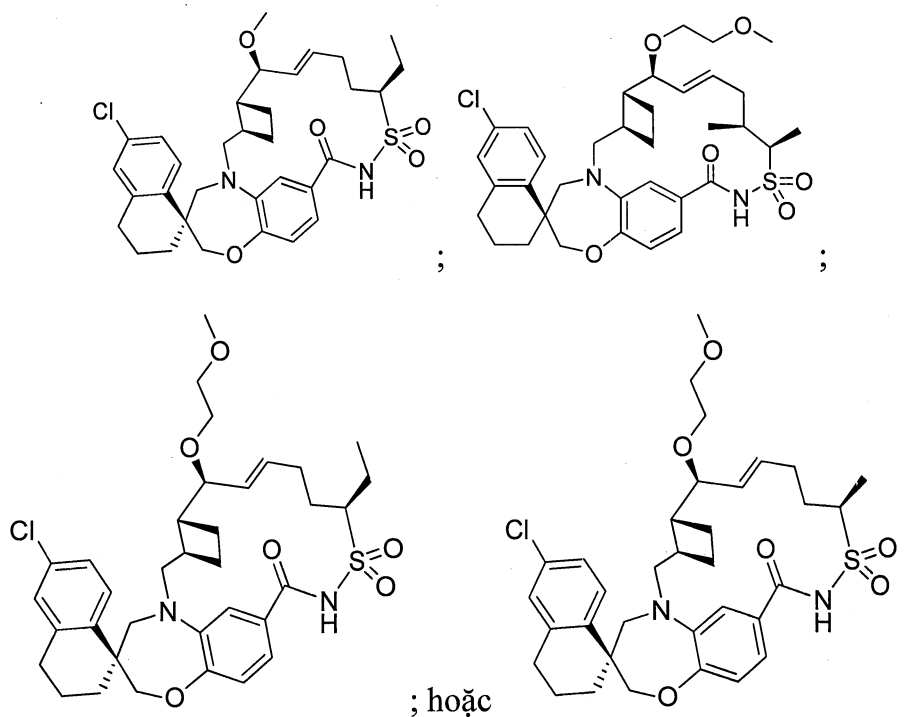




hoặc muối được dụng của nó và tá được dụng dụng, ở dạng kết hợp với phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây và dưới đây.

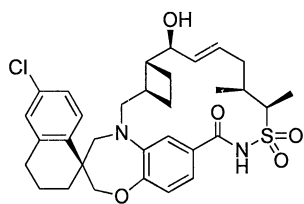
Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có cấu trúc được chọn từ nhóm bao gồm:





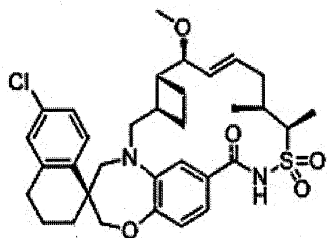
hoặc muối được dụng của nó và tá dược được dụng, ở dạng kết hợp với phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây và dưới đây.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có cấu trúc:



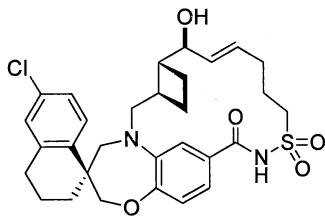
hoặc muối được dụng của nó và tá dược được dụng, ở dạng kết hợp với phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây và dưới đây.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có cấu trúc:



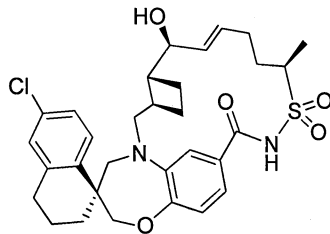
hoặc muối được dụng của nó và tá dược được dụng, ở dạng kết hợp với phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây và dưới đây.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có cấu trúc:



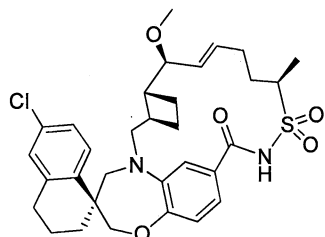
hoặc muối được dụng của nó và tá được dụng dụng, ở dạng kết hợp với phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây và dưới đây.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có cấu trúc:



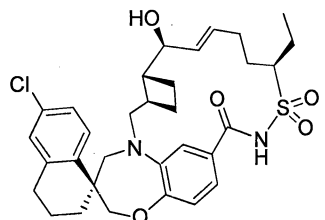
hoặc muối được dụng của nó và tá được dụng dụng, ở dạng kết hợp với phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây và dưới đây.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có cấu trúc:



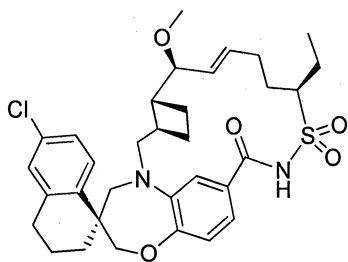
hoặc muối được dụng của nó và tá được dụng dụng, ở dạng kết hợp với phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây và dưới đây.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có cấu trúc:



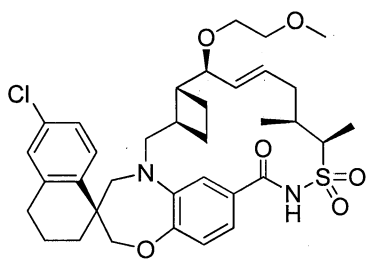
hoặc muối được dụng của nó và tá được dụng dụng, ở dạng kết hợp với phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây và dưới đây.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có cấu trúc:



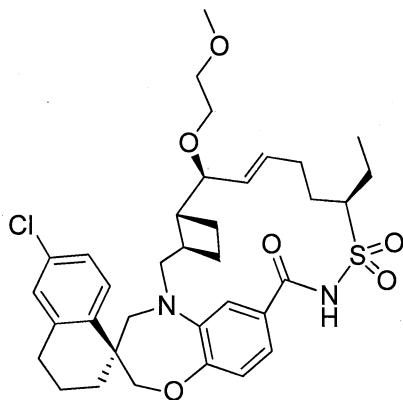
hoặc muối được dụng của nó và tá được dụng, ở dạng kết hợp với phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây và dưới đây.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có cấu trúc:



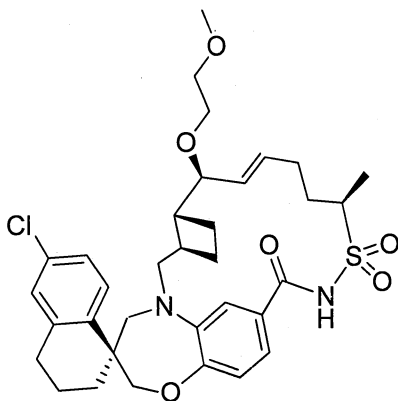
hoặc muối được dụng của nó và tá được dụng, ở dạng kết hợp với phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây và dưới đây.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có cấu trúc:



hoặc muối được dụng của nó và tá được dụng, ở dạng kết hợp với phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây và dưới đây.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có cấu trúc:



hoặc muối được dụng của nó và tá dược được dụng, ở dạng kết hợp với phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây và dưới đây.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó và tá dược được dụng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I dùng để ức chế protein 1 trong bệnh bạch cầu tủy bào (Mcl-1) của tế bào bao gồm việc cho tế bào này tiếp xúc với hợp chất có công thức I với lượng có hiệu quả ức chế Mcl-1, ở dạng kết hợp với phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây và dưới đây. Theo một phương án, việc tiếp xúc này là *in vitro*. Theo một phương án khác, việc tiếp xúc này là *in vivo*. Theo một phương án, việc tiếp xúc này bao gồm việc dùng hợp chất cho đối tượng. Theo một phương án, việc dùng hợp chất này là qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, qua đường tiêm, qua đường xông hít, qua da hoặc qua niêm mạc. Theo một phương án, đối tượng này bị bệnh ung thư.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc dược phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó và tá dược được dụng, ở dạng kết hợp với phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây và dưới đây, với lượng có hiệu quả điều trị, dùng để điều trị bệnh ung thư. Theo một phương án, bệnh ung thư là bệnh máu ác tính. Theo một phương án, bệnh ung thư được chọn từ nhóm bao gồm ung thư vú, ung thư đại trực tràng, ung thư da, u hắc sắc tố, ung thư buồng trứng, ung thư thận, ung thư phổi, ung thư phổi tế bào không nhỏ, u lympho, u lympho không Hodgkin, u tủy, đa u tủy, bệnh bạch cầu và bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính. Theo một phương án, bệnh ung thư là bệnh đa u tủy. Theo phương án khác, hợp chất này còn được dùng cho bệnh nhân cần điều trị cùng với một lượng có hiệu quả điều trị của ít nhất một hoạt chất thuốc bổ sung. Theo một

phương án, hoạt chất thuốc bổ sung này là carfilzomib, ở dạng kết hợp với phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây.

Trừ khi được định nghĩa khác, tất cả các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa giống như được hiểu một cách thông thường bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các phương pháp và vật liệu được mô tả ở đây để sử dụng cho sáng chế này; các phương pháp hoặc vật liệu thích hợp khác đã biết trong lĩnh vực này cũng có thể được sử dụng. Các vật liệu, các phương pháp và các ví dụ được nêu chỉ nhằm mục đích minh họa cho sáng chế và không nhằm làm giới hạn phạm vi của sáng chế. Trong trường hợp không thống nhất, cần phải hiểu theo nội dung của bản mô tả này, bao gồm cả các định nghĩa.

Các đặc điểm và các lợi ích khác của sáng chế sẽ được thể hiện rõ thông qua phần mô tả chi tiết dưới đây, các hình vẽ kèm theo và yêu cầu bảo hộ đi kèm.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 minh họa hiệu lực ức chế Mcl-1 *in-vivo* của hợp chất nêu trong ví dụ 4.

Fig.2 minh họa hiệu lực ức chế Mcl-1 *in-vivo* của hợp chất nêu trong ví dụ 17.

Fig.3 minh họa hiệu lực ức chế Mcl-1 *in-vivo* của hợp chất nêu trong ví dụ 20.

Mô tả chi tiết sáng chế

Ký hiệu “—” biểu diễn liên kết cộng hóa trị và cũng có thể được sử dụng trong nhóm gốc để chỉ điểm gắn vào một nhóm khác. Trong các cấu trúc hóa học, ký hiệu “—” thường được sử dụng để chỉ nhóm methyl trong phân tử.

Như được sử dụng ở đây, các cấu trúc hóa học chứa một hoặc nhiều tâm lập thể được thể hiện bằng liên kết đứt đoạn hoặc liên kết được in đậm (tức là, và —) dùng để thể hiện hóa học lập thể tuyệt đối của (các) tâm lập thể có mặt trong cấu trúc hóa học này. Như được sử dụng ở đây, các liên kết được ký hiệu bằng một đường đơn giản không thể hiện sự ưu tiên lập thể. Trừ khi có quy định khác ngược lại, các cấu trúc hóa học bao gồm một hoặc nhiều tâm lập thể được minh họa ở đây mà không chỉ ra hóa học lập thể tuyệt đối hoặc tương đối sẽ bao gồm tất cả các dạng

đồng phân lập thể có thể có của hợp chất (ví dụ, các chất đồng phân không đối quang, các chất đồng phân đối ảnh) và các hỗn hợp của chúng. Các cấu trúc có một đường in đậm hoặc một đường đứt đoạn đơn lẻ và ít nhất một đường đơn giản bổ sung, bao gồm nhóm chất đồng phân đối ảnh đơn lẻ của tất cả các chất đồng phân không đối quang có thể có.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “khoảng” có nghĩa là để tính đến các biến thiên, dao động do sai số thử nghiệm. Tất cả các giá trị đo được báo cáo ở đây được hiểu là có thể được thay đổi bởi thuật ngữ “khoảng”, cho dù thuật ngữ này có được sử dụng một cách rõ ràng hay không, trừ khi có chỉ dẫn khác một cách rõ ràng.

Thuật ngữ “alkyl” có nghĩa là hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Các ví dụ đại diện về các nhóm alkyl bao gồm methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, sec-butyl, pentyl và hexyl. Các nhóm alkyl điển hình là các nhóm alkyl có từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon, các nhóm này thường được thể hiện là C₁₋₈ alkyl.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “hợp chất” có nghĩa là bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân hình học, các chất đồng biến và các chất đồng vị của cấu trúc được mô tả. Các hợp chất được nhận biết ở đây bằng tên hoặc cấu trúc ở một dạng chất đồng biến cụ thể được dự định là bao gồm cả các dạng chất đồng biến khác, trừ khi có quy định khác.

Tất cả các hợp chất và các muối được dùng của nó có thể được tìm thấy cùng với các chất khác như nước và các dung môi (ví dụ, hydrat và solvat).

Thuật ngữ “xycloalkyl” có nghĩa là hydrocacbon dạng vòng, không thơm. Các ví dụ đại diện về các nhóm xycloalkyl bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và xycloheptyl. Nhóm xycloalkyl có thể chứa một hoặc nhiều liên kết đôi. Các ví dụ đại diện về các nhóm xycloalkyl chứa liên kết đôi bao gồm xyclopentenyl, xyclohexenyl, xyclohexadienyl và xyclobutadienyl. Các nhóm xycloalkyl phổ biến là các nhóm C₃₋₈ xycloalkyl.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “tá dược” có nghĩa là chất phụ gia, chất mang, chất pha loãng, chất phụ trợ hoặc thành phần được dùng khác bất kỳ, mà không phải là thành phần có dược tính (API: active pharmaceutical ingredient),

thường được sử dụng để bào chế thuốc và/hoặc để dùng thuốc cho bệnh nhân (Tài liệu Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th Edition, R.C. Rowe, P.J. Sheskey, and S.C. Owen, editors, Pharmaceutical Press, 2005, Hardback, 928, 0853696187).

Đối với các thuật ngữ “ví dụ” và “như” và các dạng ngữ pháp tương đương của chúng, cần phải hiểu là các thuật ngữ này được theo sau bởi cụm từ “và không giới hạn ở”, trừ khi có quy định rõ ràng khác.

Thuật ngữ “halogen” hoặc “halo” có nghĩa là F, Cl, Br hoặc I.

Thuật ngữ “bệnh nhân” có nghĩa là các đối tượng bao gồm động vật, như chó, mèo, bò, ngựa, cừu và người. Bệnh nhân cụ thể là động vật có vú. Thuật ngữ bệnh nhân bao gồm cả các đối tượng giống đực và giống cái.

Thuật ngữ “bệnh nhân cần điều trị” nghĩa là bệnh nhân mắc phải, hoặc có nguy cơ mắc phải, một hoặc nhiều bệnh hoặc tình trạng bệnh lý có liên quan đến protein Mcl-1, như bệnh ung thư. Việc nhận biết bệnh nhân cần điều trị có thể là theo đánh giá của đối tượng hoặc của chuyên gia chăm sóc sức khỏe và có thể mang tính chủ quan (ví dụ, ý kiến) hoặc khách quan (ví dụ, có thể đo được bằng phương pháp chẩn đoán hoặc thử nghiệm).

Như được sử dụng ở đây, các cụm từ “dùng ngoài đường tiêu hóa” và “được dùng ngoài đường tiêu hóa” có nghĩa là các phương thức dùng khác với phương thức dùng trong ruột và dùng cục bộ, thường là bằng cách tiêm và bao gồm, nhưng không giới hạn ở, tiêm trong tĩnh mạch, trong cơ, trong động mạch, trong vỏ, trong bao, trong ổ mắt, trong tim, trong chân bì, trong màng bụng, qua khí quản, dưới da, dưới biểu bì, trong khớp, dưới bao, dưới màng nhện, trong cột sống và trong thân và truyền.

Các chế phẩm thích hợp để tiêm ngoài đường tiêu hóa có thể bao gồm dung dịch, thể phân tán, hỗn dịch hoặc nhũ tương, chứa nước hoặc không chứa nước, vô trùng và chấp nhận được về mặt sinh lý học và bột vô trùng để hoàn nguyên thành dung dịch hoặc thể phân tán vô trùng có thể tiêm được. Các ví dụ về các chất mang, các chất pha loãng, các dung môi hoặc các chất dẫn thích hợp, chứa nước và không chứa nước, bao gồm nước, etanol, polyol (propylen glycol, polyetylen glycol, glyxerol và các chất tương tự), các hỗn hợp thích hợp của chúng, các loại dầu thực

vật (như dầu ôliu) và các este hữu cơ tiêm được như etyl oleat. Độ chảy thích hợp có thể được duy trì, ví dụ, bằng cách sử dụng chất phủ như lexitin, bằng cách duy trì kích cỡ hạt cần thiết trong trường hợp các thể phân tán và bằng cách sử dụng các chất hoạt động bề mặt.

Thuật ngữ “được dụng” được sử dụng ở đây để chỉ các phối tử, vật liệu, chế phẩm và/hoặc dạng bào chế mà, trong phạm vi đánh giá y khoa có cơ sở hợp lý, thích hợp để dùng cho bệnh nhân, tương xứng với tỷ lệ lợi ích/rủi ro hợp lý.

Như được sử dụng ở đây, cụm từ “chất mang được dụng” có nghĩa là vật liệu, chế phẩm hoặc chất dẫn được dụng như chất gia trọng, chất pha loãng, tá dược, dung môi dạng lỏng hoặc dạng rắn, hoặc vật liệu bao nang. Như được sử dụng ở đây, cụm từ “chất mang được dụng” bao gồm chất đệm, nước pha tiêm vô trùng, dung môi, môi trường phân tán, chất phủ, chất chống nấm và chống vi khuẩn, chất làm chậm hấp thụ và đẳng trương và các chất tương tự, tương thích với dược phẩm. Mỗi chất mang phải là “chấp nhận được” theo nghĩa là tương thích với các thành phần khác của chế phẩm và không gây hại cho bệnh nhân. Một số ví dụ về các vật liệu mà có thể sử dụng làm chất mang được dụng bao gồm: (1) đường, như lactoza, glucoza và sucroza; (2) tinh bột, như tinh bột ngô, tinh bột khoai tây và β -xyclodextrin được thể hoặc không được thể; (3) xenluloza và các dẫn xuất của nó, như natri carboxymetyl xenluloza, etyl xenluloza và xenluloza axetat; (4) tragacan dạng bột; (5) mạch nha; (6) gelatin; (7) đá talc; (8) tá dược, như bơ ca cao và sáp dùng cho thuốc đạn; (9) dầu, như dầu lạc, dầu hạt bông, dầu cây hoa rum, dầu vừng, dầu ôliu, dầu ngô, dầu đậu tương; (10) glycol, như propylen glycol; (11) polyol, như glyxerin, sorbitol, manitol và polyetylen glycol; (12) este, như etyl oleat và etyl laurat; (13) aga; (14) chất đệm, như magie hydroxit và nhôm hydroxit; (15) axit alginic; (16) nước không có chất gây sốt (pyrogen); (17) nước muối đẳng trương; (18) dung dịch Ringer; (19) rượu etylic; (20) dung dịch đệm phosphat; và (21) các chất tương thích không độc khác được sử dụng trong dược phẩm. Theo một số phương pháp nhất định, các dược phẩm được đề xuất trong bản mô tả này không gây sốt, có nghĩa là không gây ra sự tăng nhiệt độ đáng kể khi được dùng cho bệnh nhân.

Thuật ngữ “muối được dụng” dùng để chỉ các muối cộng axit vô cơ hoặc hữu cơ tương đối không độc của hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này. Các muối này có thể được điều chế tại chỗ (*in situ*) trong bước tách và tinh chế cuối cùng đối với hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này, hoặc bằng cách cho hợp chất ở dạng bazơ tự do của nó phản ứng một cách riêng rẽ với axit vô cơ hoặc hữu cơ thích hợp và tách muối được tạo thành. Các muối đại diện bao gồm các muối hydrobromua, hydroclorua, sulfat, bisulfat, phosphat, nitrat, axetat, valerat, oleat, palmitat, stearat, laurat, benzoat, lactat, phosphat, tosylat, xitrat, maleat, fumarat, suxinat, tartrat, naphtylat, mesylat, glucoheptonat, lactobionat, laurylsulfonat và các muối axit amin và các muối tương tự (ví dụ, xem tài liệu Berge et al. (1977) “Pharmaceutical Salts”, J. Pharm. Sci. 66: 1-19.).

Như được sử dụng ở đây, các cụm từ “dùng toàn thân”, “được dùng toàn thân”, “dùng ngoại vi” và “được dùng ngoại vi” có nghĩa là việc dùng phối tử, thuốc hoặc vật liệu khác qua đường khác với đường dùng trực tiếp vào hệ thần kinh trung ương, sao cho vật liệu này đi vào toàn thân bệnh nhân và như vậy nó trải qua quá trình chuyển hóa hoặc các quá trình tương tự khác, ví dụ, dùng dưới da.

Thuật ngữ “lượng có hiệu quả điều trị” có nghĩa là lượng hợp chất mà cải thiện, làm thuyên giảm hoặc loại bỏ một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý cụ thể, hoặc ngăn ngừa hoặc làm chậm sự khởi phát của một trong nhiều triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý cụ thể.

Các thuật ngữ “điều trị”, “sự điều trị” hoặc “việc điều trị” và các dạng diễn đạt tương tự bao gồm điều trị phòng ngừa (ví dụ, dự phòng) và điều trị giảm nhẹ.

Các phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm phương pháp sản xuất và sử dụng được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất trong số các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này. Bản thân các được phẩm này cũng thuộc phạm vi của sáng chế.

Theo một số phương án, hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có thể chứa một hoặc nhiều nhóm chức axit và như vậy, có khả năng tạo thành các muối được dụng với các bazơ được dụng. Thuật ngữ “muối được dụng” trong các trường hợp này dùng để chỉ các muối cộng bazơ vô cơ hoặc hữu cơ tương đối không độc

của hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này. Các muối này cũng có thể được điều chế tại chỗ (*in situ*) trong bước tách và tinh chế hợp chất cuối cùng, hoặc bằng cách cho hợp chất đã được tinh chế ở dạng axit tự do của nó phản ứng với bazơ thích hợp, như hydroxit, cacbonat hoặc bicacbonat của cation kim loại được dùng, với amoniac hoặc với amin hữu cơ bậc một, bậc hai hoặc bậc ba được dùng. Các muối kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ đại diện bao gồm các muối lithi, natri, kali, canxi, magie và nhôm và các muối tương tự. Các amin hữu cơ đại diện hữu dụng để tạo thành các muối cộng bazơ bao gồm etylamin, dietylamin, etylendiamin, etanolamin, dietanolamin, piperazin và các amin tương tự (ví dụ, xem tài liệu Berge et al., nêu trên).

Các chất thẩm ướt, chất tạo nhũ và chất làm trơn, như natri lauryl sulfat và magie stearat, cũng như các chất tạo màu, chất phóng thích, chất phủ, chất làm ngọt, tạo mùi và tạo hương, chất bảo quản và chất chống oxy hóa.

Các ví dụ về các chất chống oxy hóa được dùng bao gồm: (1) chất chống oxy hóa tan được trong nước, như axit ascorbic, xystein hydroclorua, natri bisulfat, natri metabisulfite, natri sulfite và các chất tương tự; (2) chất chống oxy hóa tan được trong dầu, như ascorbyl palmitat, hydroxyanisol được butyl hóa (BHA), hydroxytoluen được butyl hóa (BHT), lexitin, propyl galat, alpha-tocopherol và các chất tương tự; và (3) chất tạo chelat kim loại, như axit xitric, axit etylendiamin tetraaxetic (EDTA), sorbitol, axit tartric, axit phosphoric và các chất tương tự.

Dược phẩm cũng có thể chứa các chất phụ trợ như chất bảo quản, chất thẩm ướt, chất tạo nhũ và chất làm phân tán. Việc ngăn ngừa tác động của các vi sinh vật có thể được đảm bảo bằng cách bổ sung các chất chống nấm và chống vi khuẩn khác nhau, ví dụ, paraben, clobutanol, axit phenol sorbic và các chất tương tự. Các chất điều chỉnh độ đẳng trương, như đường và các chất tương tự cũng có thể được mong muốn đưa vào chế phẩm này. Ngoài ra, có thể đạt được sự hấp thụ kéo dài đối với dạng dược phẩm tiêm được bằng cách thêm các chất làm chậm sự hấp thụ như nhôm monostearat và gelatin.

Trong một số trường hợp, để kéo dài tác dụng của một hoặc nhiều hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này, cần làm chậm sự hấp thụ hợp chất tiêm dưới da hoặc trong cơ. Ví dụ, có thể thực hiện quá trình hấp thụ chậm hợp chất dùng ngoài

đường tiêu hóa bằng cách hòa tan hoặc tạo hỗn dịch cho hợp chất này trong chất dẫn dạng dầu.

Các hợp chất theo sáng chế được dùng cho bệnh nhân với lượng có hiệu quả điều trị. Các hợp chất này có thể được dùng dưới dạng riêng lẻ hoặc dưới dạng một phần của chế phẩm hoặc hợp phần được dụng. Ngoài ra, các hợp chất hoặc các chế phẩm này có thể được dùng tất cả cùng một lúc, như ví dụ, bằng cách tiêm thuốc liều cao (bolus), nhiều lần, như bằng một loạt các viên nén, hoặc được đưa vào cơ thể theo cách về cơ bản là đồng đều trong một khoảng thời gian, như ví dụ, bằng cách đưa vào cơ thể qua da. Liều dùng của hợp chất hoặc chế phẩm có thể thay đổi theo thời gian. Tất cả các dạng kết hợp, các phương pháp đưa vào cơ thể và các trình tự dùng đều thuộc phạm vi của sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế, và theo một số phương án là các hoạt chất thuốc bổ sung khác, có thể được dùng cho bệnh nhân qua đường miệng, đường trực tràng, ngoài đường tiêu hóa, (ví dụ, trong tĩnh mạch, trong cơ hoặc dưới da), trong bề, trong âm đạo, trong màng bụng, trong bàng quang, tại chỗ (ví dụ, thuốc bột, thuốc mỡ hoặc thuốc nhỏ), hoặc dưới dạng thuốc xịt qua đường mũi hoặc đường miệng. Tất cả các phương pháp được sử dụng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này khi dùng hoạt chất thuốc đều thuộc phạm vi của sáng chế.

Các chế phẩm được bào chế như được nêu trong bản mô tả này có thể được dùng dưới các dạng khác nhau, tùy thuộc vào rối loạn cần được điều trị và độ tuổi, tình trạng bệnh lý và trọng lượng cơ thể của bệnh nhân, như đã được biết rõ trong lĩnh vực này. Ví dụ, khi các chế phẩm được dùng qua đường miệng, thì chúng có thể được bào chế dưới dạng viên nén, viên nang, viên cứng, bột hoặc si-rô; hoặc để dùng ngoài đường tiêu hóa, thì chúng có thể được bào chế dưới dạng chế phẩm tiêm (trong tĩnh mạch, trong cơ hoặc dưới da), chế phẩm truyền nhỏ giọt hoặc thuốc đạn. Để dùng qua đường màng nhày trong mắt, chúng có thể được bào chế dưới dạng thuốc nhỏ mắt hoặc thuốc mỡ tra mắt. Các chế phẩm này có thể được bào chế bằng phương pháp thông thường kết hợp với các phương pháp được mô tả ở đây và, nếu muốn, thành phần hoạt tính có thể được trộn với chất phụ gia hoặc tá dược thông thường bất kỳ, như chất kết dính, chất gây rã, chất làm trơn, chất giảm nhẹ (chất làm giảm tác dụng phụ do một thành phần khác của thuốc gây ra), chất làm tan, chất trợ

huyền phù, chất tạo nhũ hoặc chất phủ.

Các chế phẩm thích hợp để dùng qua đường miệng có thể ở dạng viên nang (ví dụ, viên nang gelatin), viên nhện, viên tròn, viên nén, viên thuốc hình thoi (sử dụng chất nền có hương vị, thường là sucroza và acacia hoặc tragacan), bột,片片 thuốc ngậm, viên cốm, hoặc dưới dạng dung dịch hoặc hỗn dịch trong chất lỏng chứa nước hoặc không chứa nước, hoặc dưới dạng nhũ tương lỏng dầu trong nước hoặc nước trong dầu, hoặc dưới dạng cồn ngọt hoặc si-rô, hoặc dưới dạng viên ngậm (bằng cách sử dụng chất nền trợ, như gelatin và glycerin, hoặc sucroza và acacia) và/hoặc dưới dạng nước súc miệng và các dạng tương tự, mỗi dạng chứa một lượng đã định trước của hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này làm thành phần hoạt tính. Chế phẩm cũng có thể được dùng dưới dạng thuốc liều cao (bolus), thuốc tễ, thuốc nhào. Chế phẩm dùng qua đường miệng thường chứa chất pha loãng trợ hoặc chất mang có thể ăn được.

Các chất kết dính và/hoặc các chất phụ trợ tương thích về mặt dược học có thể được đưa vào làm một phần của chế phẩm dùng qua đường miệng. Ở dạng bào chế rắn để dùng qua đường miệng (viên nang, viên nén, viên tròn, viên bao đường, thuốc bột, viên cốm, các dạng tương tự), thành phần hoạt tính có thể được trộn với một hoặc nhiều chất mang dược dụng, như natri xitrat hoặc dicanxi phosphat và/hoặc chất bất kỳ trong số các chất sau: (1) chất gia trọng hoặc chất độn, như tinh bột, xyclodextrin, lactoza, sucroza, sacarin, glucoza, manitol và/hoặc axit silixic; (2) chất kết dính, ví dụ như carboxymetylxenluloza, xenluloza vi tinh thể, gồm tragacan, alginat, gelatin, polyvinyl pyrrolidon, sucroza và/hoặc acacia; (3) chất tạo ẩm, như glyxerol; (4) chất gây rã, như aga-aga, canxi cacbonat, tinh bột khoai tây, tinh bột ngô hoặc tinh bột sắn, axit alginic, Primogel, một số silicat nhất định và natri cacbonat; (5) chất làm chậm dung dịch, như parafin; (6) chất làm tăng tốc độ hấp thu, như các hợp chất amoni bậc bốn; (7) chất thẩm ướt, ví dụ như rượu axetyl và glyxerol monostearat; (8) chất hấp thụ, như cao lanh và đất sét bentonit; (9) chất làm trơn, như đá talc, canxi stearat, magie stearat, Sterote, polyetylen glycol rắn, natri lauryl sulfat và các hỗn hợp của chúng; (10) chất trợ chảy, như silic dioxit keo; (11) chất tạo màu; và (12) chất tạo hương như hương bạc hà, metyl salixylat hoặc hương cam. Trong trường hợp viên nang, viên nén và viên tròn, các dược phẩm

cũng có thể chứa chất đậm. Các chế phẩm rắn có dạng tương tự cũng có thể được sử dụng làm chất gia trọng trong viên nang gelatin cứng hoặc mềm đã được nhồi bằng cách sử dụng tá dược như lactoza hoặc đường sữa, cũng như polyetylen glycol có phân tử lượng cao và các chất tương tự.

Viên nén có thể được tạo ra bằng cách ép hoặc đúc, tùy ý với một hoặc nhiều thành phần phụ trợ. Viên nén dạng ép có thể được bào chế bằng cách sử dụng chất kết dính (ví dụ, gelatin hoặc hydroxypropylmetyl xenluloza), chất làm trơn, chất pha loãng trợ, chất bảo quản, chất gây rã (ví dụ, natri tinh bột glycolat hoặc natri carboxymetyl xenluloza được liên kết ngang), chất hoạt động bề mặt hoặc chất làm phân tán. Các viên nén dạng đúc có thể được tạo ra bằng cách đúc hỗn hợp chứa hợp chất dạng bột được làm ẩm bằng chất pha loãng trợ dạng lỏng trong thiết bị thích hợp.

Viên nén và các dạng bào chế rắn khác, như viên bao đường, viên nang, viên tròn và viên cốm, có thể tùy ý được khía rãnh hoặc được bào chế cùng với lớp bao và vỏ bọc, như lớp bao tan trong ruột và các lớp bao khác đã được biết rõ trong lĩnh vực bào chế dược phẩm. Chúng cũng có thể được bào chế để mang lại tác dụng phóng thích thành phần hoạt tính trong đó theo cách từ từ hoặc có kiểm soát bằng cách sử dụng, ví dụ, hydroxypropylmetyl xenluloza với các tỷ lệ khác nhau để mang lại profin phóng thích mong muốn, các chất nền polyme, liposom, hạt vi cầu cỡ micro và/hoặc vi hạt cỡ nano khác. Chúng có thể được khử trùng bằng cách, ví dụ, lọc qua màng lọc giữ lại vi khuẩn, hoặc bằng cách đưa các chất khử trùng vào dưới dạng chế phẩm rắn vô trùng mà có thể hòa tan được trong nước vô trùng hoặc một số môi trường tiêm vô trùng khác ngay trước khi sử dụng. Các chế phẩm này cũng có thể tùy ý chứa chất cản quang và có thể là chế phẩm chỉ giải phóng (các) thành phần hoạt tính, hoặc tốt hơn là tại một phần nhất định của đường dạ dày ruột, tùy ý theo cách phóng thích chậm. Các ví dụ về các chế phẩm kết bao mà có thể được sử dụng bao gồm các chất polyme và sáp. Thành phần hoạt tính cũng có thể ở dạng được bao vi nang, nếu thích hợp, với một hoặc nhiều tá dược trong số các tá dược được mô tả ở trên.

Các dạng bào chế lỏng để dùng qua đường miệng bao gồm nhũ tương, vi nhũ tương, dung dịch, hỗn dịch, si-rô và cồn ngọt được dùng. Ngoài thành phần hoạt

tính ra, các dạng bào chế lỏng có thể chứa các chất pha loãng trợ thường được sử dụng trong lĩnh vực này, ví dụ như nước hoặc dung môi khác, chất làm tan và chất tạo nhũ như rượu etylic, rượu isopropylic, etyl cacbonat, etyl axetat, rượu benzylic, benzyl benzoat, propylen glycol, 1,3-butylen glycol, dầu (cụ thể là dầu hạt bông, dầu lạc, dầu ngô, dầu mầm, dầu ôliu, dầu thầu dầu và dầu vừng), glyxerol, rượu tetrahydrofuryl, polyetylen glycol và este axit béo của sorbitan và các hỗn hợp của chúng.

Bên cạnh các chất pha loãng trợ, các chế phẩm dùng qua đường miệng cũng có thể chứa chất phụ trợ như chất thấm ướt, chất tạo nhũ và tạo hỗn dịch, chất làm ngọt, chất tạo hương, chất tạo màu, chất làm thơm và chất bảo quản.

Các hỗn dịch, ngoài (các) hoạt chất ra còn có thể chứa chất tạo hỗn dịch, ví dụ như rượu isostearyl được etoxyl hóa, polyoxyetylen sorbitol và sorbitan este, xenluloza vi tinh thể, nhôm metahydroxit, bentonit, aga-aga và tragacan và các hỗn hợp của chúng.

Các dược phẩm thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa có thể chứa một hoặc nhiều hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này ở dạng kết hợp với một hoặc nhiều dung dịch, thể phân tán, hỗn dịch hoặc nhũ tương vô trùng, được dụng, chứa nước hoặc không chứa nước, hoặc bột vô trùng mà có thể hoàn nguyên được thành dung dịch hoặc thể phân tán tiêm được vô trùng ngay trước khi sử dụng, mà có thể chứa chất chống oxy hóa, chất đệm, chất kìm hãm vi khuẩn, chất tan tạo ra cho chế phẩm tính đẳng trương với máu của đối tượng tiếp nhận được nhắm tới hoặc chất tạo hỗn dịch và chất làm đặc.

Theo một phương án, chế phẩm dùng trong tĩnh mạch (IV) bao gồm chế phẩm chứa hydroxypropyl beta cyclodextrin với độ pH nằm trong khoảng từ 8 đến 10 dưới dạng dung dịch được đệm hoặc không được đệm. Chế phẩm dùng trong tĩnh mạch có thể được bào chế dưới dạng dung dịch vô trùng sẵn sàng để tiêm, dung dịch vô trùng sẵn sàng để pha loãng thành hỗn hợp pha trộn dùng trong tĩnh mạch hoặc chất rắn vô trùng để hoàn nguyên. Thành phần có dược tính (API) trong chế phẩm dùng trong tĩnh mạch có thể tồn tại dưới dạng axit/bazơ tự do hoặc muối được tạo ra tại chỗ.

Các ví dụ về các chất mang chứa nước và không chứa nước thích hợp mà có thể được sử dụng trong các dược phẩm được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm nước pha tiêm (ví dụ, nước pha tiêm vô trùng), nước kìm vi khuẩn, etanol, polyol (như glyxerol, propylen glycol, polyetylen glycol như polyetylen glycol lỏng và các chất tương tự), chất đệm vô trùng (như chất đệm xitrat) và các hỗn hợp thích hợp của chúng, dầu thực vật, như dầu ôliu, este hữu cơ có thể tiêm được, như etyl oleat và Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, NJ). Trong tất cả các trường hợp, chế phẩm đều phải vô trùng và cần phải dễ chảy đến mức độ mà dễ dàng đi ra khỏi ống tiêm. Độ chảy thích hợp có thể được duy trì, ví dụ, bằng cách sử dụng vật liệu phủ, như lexitin, bằng cách duy trì kích cỡ hạt cần thiết trong trường hợp thể phân tán và bằng cách sử dụng chất hoạt động bề mặt.

Chế phẩm cần phải ổn định trong các điều kiện sản xuất và lưu trữ, và phải được bảo quản chống lại hoạt động gây nhiễm của các vi sinh vật như vi khuẩn và nấm. Khả năng ngăn ngừa hoạt động của các vi sinh vật có thể đạt được nhờ các loại chất chống nấm và chống vi khuẩn khác nhau, ví dụ, paraben, clobutanol, phenol, axit ascorbic, thimerosal và các chất tương tự. Trong nhiều trường hợp, tốt hơn nếu chế phẩm chứa chất đẳng trương, ví dụ, đường, rượu polyhydric như manitol, sorbitol và natri clorua trong chế phẩm. Có thể đạt được sự hấp thụ chế phẩm tiêm kéo dài bằng cách đưa vào chế phẩm này chất làm chậm sự hấp thụ, ví dụ, nhôm monostearat và gelatin.

Các dung dịch tiêm vô trùng có thể được bào chế bằng cách đưa hoạt chất với lượng cần thiết vào dung môi thích hợp chứa một thành phần hoặc hỗn hợp các thành phần được liệt kê ở trên, nếu cần thiết, tiếp đó khử trùng bằng cách lọc. Nhìn chung, các thể phân tán được điều chế bằng cách đưa hoạt chất vào chất dẫn vô trùng chứa môi trường phân tán cơ sở và các thành phần cần thiết khác trong số các thành phần được liệt kê ở trên. Trong trường hợp là bột vô trùng dùng để bào chế dung dịch tiêm vô trùng, phương pháp bào chế là phương pháp làm khô lạnh (đông khô), phương pháp này tạo ra sản phẩm bột chứa thành phần hoạt tính cộng với thành phần mong muốn bổ sung bất kỳ từ dung dịch được lọc vô trùng trước đó của nó.

Các dạng chế phẩm tiêm phóng thích chậm có thể được bào chế bằng cách

tạo các chất nền bao vi nang cỡ micro hoặc vi nang cỡ nano chứa hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này trong các polyme có thể phân hủy sinh học như polylactit-polyglycolit. Tùy thuộc vào tỷ lệ của thuốc với polyme và bản chất của polyme cụ thể được sử dụng, tốc độ phóng thích thuốc có thể được kiểm soát. Các ví dụ về các polyme có thể phân hủy sinh học khác bao gồm poly(orthoeste) và poly(anhydrit). Các chế phẩm tiêm phóng thích chậm cũng được bào chế bằng cách giữ thuốc trong liposom, vi nhũ tương cỡ micro và vi nhũ tương cỡ nano tương thích với mô trong cơ thể.

Để dùng qua đường xông hít, các hợp chất này có thể được đưa vào cơ thể dưới dạng phun khí dung từ bình chứa hoặc bình phân phối được điều áp chứa chất đẩy thích hợp (ví dụ, khí như cacbon dioxit) hoặc thiết bị khí dung. Các phương pháp này bao gồm các phương pháp được mô tả trong patent Mỹ số 6,468,798. Ngoài ra, việc đưa vào cơ thể qua đường mũi có thể được thực hiện như được mô tả trong tài liệu, không kể những tài liệu khác, Hamajima et al., Clin. Immunol. Immunopathol., 88(2), 205-10 (1998). Các liposom (ví dụ, như được mô tả trong Patent Mỹ số 6,472,375), các hạt bao vi nang cỡ micro hoặc các hạt bao vi nang cỡ nano cũng có thể được sử dụng. Các hệ đưa thuốc vào cơ thể dạng vi hạt cỡ micro có thể nhắm đích có khả năng phân hủy sinh học hoặc các hệ đưa thuốc vào cơ thể dạng vi hạt cỡ nano có thể nhắm đích có khả năng phân hủy sinh học cũng có thể được sử dụng (ví dụ, như được mô tả trong patent Mỹ số 6,471,996).

Việc dùng hợp chất trị liệu toàn thân như được nêu trong bản mô tả này cũng có thể được thực hiện bằng cách cho dùng qua niêm mạc hoặc qua da. Các dạng bào chế để dùng hợp chất cục bộ hoặc qua da được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm thuốc bột, thuốc phun, thuốc mỡ, thuốc nhão, thuốc kem, thuốc kem lỏng, thuốc gel, dung dịch, miếng dán và thuốc xông hít. Thành phần hoạt tính có thể được trộn trong các điều kiện vô trùng cùng với chất mang dược dụng và với chất bảo quản, chất đệm hoặc chất đẩy bất kỳ mà có thể cần thiết. Để dùng qua niêm mạc hoặc qua da, các chất thẩm thích hợp đối với lớp màng chắn cần thẩm qua được sử dụng trong chế phẩm này. Các chất thẩm này nhìn chung đã được biết đến trong lĩnh vực này và bao gồm, ví dụ, chất tẩy rửa, muối mật và dẫn xuất của axit fusidic để dùng qua niêm mạc. Việc dùng qua niêm mạc có thể được thực hiện thông qua việc sử

dụng thuốc phun xịt mũi hoặc thuốc đạn. Để dùng qua da, hoạt chất được bào chế thành thuốc mỡ, thuốc xoa, thuốc gel hoặc thuốc kem như thường được biết đến trong lĩnh vực này.

Thuốc mỡ, thuốc nhão, thuốc kem và thuốc gel có thể chứa, ngoài một hoặc nhiều hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này, tá dược, như chất béo động vật và thực vật, dầu, sáp, parafin, tinh bột, tragacan, dẫn xuất xenluloza, polyetylen glycol, silicon, bentonit, axit silicic, đá talc và kẽm oxit, hoặc các hỗn hợp của chúng.

Thuốc bột và thuốc phun xịt có thể chứa, ngoài hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này, tá dược như lactoza, đá talc, axit silicic, nhôm hydroxit, canxi silicat và bột polyamit, hoặc các hỗn hợp của các chất này. Thuốc phun xịt có thể chứa thêm chất đẩy thông thường như các hợp chất cloflohydrocacbon và các hydrocacbon không được thể dễ bay hơn, như butan và propan.

Hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có thể được cho dùng bằng cách khí dung. Việc này được thực hiện bằng cách bào chế chế phẩm khí dung chứa nước, chế phẩm liposom hoặc các hạt rắn chứa hợp chất hoặc chế phẩm được đề xuất trong bản mô tả này. Hỗn dịch không chứa nước (ví dụ, chất đẩy flocacbon) cũng có thể được sử dụng. Theo một số phương án, các thiết bị khí dung bằng sóng âm được sử dụng vì chúng giúp giảm thiểu sự tiếp xúc của chất điều trị với lực cắt mà có thể gây ra sự phân hủy hợp chất.

Thông thường, chế phẩm khí dung chứa nước có thể được tạo ra bằng cách bào chế dung dịch hoặc hỗn dịch nước chứa chất điều trị cùng với các chất mang và các chất làm ổn định được dụng thông thường. Các chất mang và các chất làm ổn định thay đổi theo các yêu cầu của chế phẩm cụ thể, nhưng thường bao gồm các chất hoạt động bề mặt không ion (TWEEN® (polysorbat), PLURONIC® (poloxame), sorbitan este, lexitin, CREMOPHOR® (polyetoxylat)), đồng dung môi được dụng như polyetylen glycol, protein không độc như albumin huyết thanh, sorbitan este, axit oleic, lexitin, axit amin như glyxin, đệm, muối, đường hoặc rượu đường. Nhìn chung, các chế phẩm khí dung được bào chế từ các dung dịch đẳng trương.

Miếng dán thấm qua da có lợi ích bổ sung là giúp đưa hợp chất được đề xuất

trong bản mô tả này vào cơ thể theo cách có kiểm soát. Dạng bào chế này có thể được tạo ra bằng cách hòa tan hoặc làm phân tán chất điều trị trong môi trường thích hợp. Các chất tăng cường hấp thụ cũng có thể được sử dụng để làm tăng luồng hợp chất đi qua da. Tốc độ luồng đi qua này có thể được kiểm soát bằng cách tạo ra màng kiểm soát tốc độ hoặc phân tán hợp chất này trong chất nền polyme hoặc gel.

Các dược phẩm cũng có thể được bào chế dưới dạng thuốc đạn hoặc thuốc thụt giữ để đưa thuốc vào cơ thể qua đường trực tràng và/hoặc âm đạo. Các chế phẩm được trình bày dưới dạng thuốc đạn có thể được bào chế bằng cách trộn một hoặc nhiều hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này với một hoặc nhiều tá dược hoặc chất mang không gây kích thích thích hợp bao gồm, ví dụ, bơ ca cao, glyxerit, polyetylen glycol, sáp dùng cho thuốc đạn hoặc salixylat, mà ở dạng rắn ở nhiệt độ trong phòng nhưng ở dạng lỏng ở nhiệt độ cơ thể và vì vậy sẽ tan chảy trong trực tràng hoặc khoang âm đạo và phóng thích hoạt chất. Các chế phẩm thích hợp để dùng qua đường âm đạo còn bao gồm vòng đỡ, nút gạc, thuốc kem, thuốc gel, thuốc nhão, thuốc bột hoặc các chế phẩm phun xịt chứa chất mang đã được biết đến trong lĩnh vực này là thích hợp.

Theo một phương án, các hợp chất trị liệu được bào chế cùng với các chất mang mà sẽ bảo vệ các hợp chất trị liệu này tránh bị bài tiết nhanh chóng khỏi cơ thể, như chế phẩm phóng thích có kiểm soát, bao gồm mô cấy và hệ đưa thuốc vào cơ thể dạng bao vi nang. Các polyme tương thích về mặt sinh học, có khả năng phân hủy sinh học có thể được sử dụng, như etylen vinyl axetat, polyanhydrit, axit polyglycolic, collagen, polyorthoeste và axit polylactic. Các chế phẩm này có thể được bào chế bằng các kỹ thuật tiêu chuẩn, hoặc được mua trên thị trường (ví dụ, từ Alza Corporation và Nova Pharmaceuticals, Inc). Các hỗn dịch liposom (bao gồm liposom nhắm đích đến các tế bào được chọn cùng với các kháng thể đơn dòng kháng kháng nguyên tế bào) cũng có thể được sử dụng làm chất mang dược dụng. Các chế phẩm này có thể được bào chế theo các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến, ví dụ, như được mô tả trong Patent Mỹ số 4,522,811.

Các hợp chất theo sáng chế được sử dụng trong việc điều trị bệnh, rối loạn hoặc triệu chứng được điều tiết bởi sự ức chế Mcl-1. Các ví dụ về các bệnh, rối loạn

hoặc triệu chứng được điều tiết bởi sự ức chế Mcl-1 bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các bệnh ung thư. Các ví dụ không làm giới hạn phạm vi của sáng chế về các bệnh ung thư bao gồm ung thư vú, ung thư đại trực tràng, ung thư da, u hắc sắc tố, ung thư buồng trứng, ung thư thận, ung thư phổi, ung thư phổi tế bào không nhỏ, u lympho, u lympho không Hodgkin, u tủy, đa u tủy, bệnh bạch cầu và bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính.

Bệnh ung thư có thể bao gồm bệnh ung thư biểu mô (khởi phát ở lớp ngoài cùng của các tế bào da và màng trong, ví dụ, vú, thận, phổi, da), sacôm (phát sinh từ mô liên kết như xương, cơ, sụn và mạch máu) và bệnh máu ác tính (ví dụ, bệnh u lympho và bệnh bạch cầu, phát sinh trong máu hoặc các cơ quan tạo máu như lá lách, các hạch bạch huyết và tủy xương). Các tế bào ung thư có thể bao gồm, ví dụ, tế bào khối u, tế bào tân sinh, tế bào ác tính, tế bào di căn và tế bào tăng sản.

Theo một phương án, bệnh, rối loạn hoặc triệu chứng là rối loạn tăng sinh, ví dụ, bệnh u lympho, bệnh bạch cầu, bệnh ung thư biểu mô (ví dụ, thận, vú, phổi, da), bệnh đa u tủy hoặc sacôm. Theo một phương án, bệnh bạch cầu là bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính. Theo một phương án, rối loạn tăng sinh là bệnh ung thư tái phát hoặc dai dẳng.

Mức liều thực tế của các thành phần hoạt tính trong các dược phẩm được đề xuất trong bản mô tả này có thể thay đổi nhằm đạt được lượng thành phần hoạt tính hữu hiệu để đạt được đáp ứng điều trị mong muốn đối với bệnh nhân, chế phẩm và phương thức dùng thuốc cụ thể, mà không gây độc cho bệnh nhân.

Liều và khoảng liều cụ thể phụ thuộc vào một số yếu tố, bao gồm các yêu cầu của bệnh nhân, mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh lý hoặc bệnh cần được điều trị, các đặc tính dược động học của (các) hợp chất được sử dụng và đường dùng thuốc. Theo một số phương án, các chế phẩm được đề xuất trong bản mô tả này có thể được tạo ra trong dung dịch chứa nước chứa hợp chất được bộc lộ ở đây với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 đến 10% trọng lượng/thể tích, ngoài các chất khác, để dùng ngoài đường tiêu hóa. Các khoảng liều thông thường có thể bao gồm khoảng từ khoảng 0,01 đến khoảng 50 mg/kg trọng lượng cơ thể một ngày, được dùng trong 1 đến 4 liều chia nhỏ. Mỗi liều chia nhỏ có thể chứa các hợp chất giống hoặc khác nhau. Liều này sẽ là lượng có hiệu quả điều trị tùy thuộc vào một

số yếu tố bao gồm sức khỏe tổng thể của bệnh nhân và chế phẩm và đường dùng (các) hợp chất được chọn.

Các dạng bào chế hoặc các chế phẩm chứa hợp chất nêu trong bản mô tả này với lượng nằm trong khoảng từ 0,005% đến 100% với phần còn lại được tạo thành từ chất mang không độc có thể được bào chế. Các phương pháp bào chế các chế phẩm này đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ. Các chế phẩm được dự liệu theo sáng chế có thể chứa thành phần hoạt tính với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,001% đến 100%, theo một phương án là nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 đến khoảng 95%, theo một phương án khác là nằm trong khoảng từ khoảng 75 đến khoảng 85%. Mặc dù liều sẽ thay đổi tùy thuộc vào các triệu chứng, tuổi tác và trọng lượng cơ thể của bệnh nhân, bản chất và mức độ nghiêm trọng của rối loạn cần được điều trị hoặc ngăn ngừa, đường dùng và dạng bào chế của thuốc, nhưng nhìn chung, liều hằng ngày nằm trong khoảng từ 0,01 đến khoảng 3000 mg hợp chất được khuyến nghị cho bệnh nhân là người trưởng thành, và chế phẩm có thể được dùng dưới dạng liều đơn hoặc các liều chia nhỏ. Lượng thành phần hoạt tính mà có thể được kết hợp với chất mang để tạo ra dạng bào chế đơn liều nhìn chung sẽ chính là lượng hợp chất mà tạo ra hiệu quả trị liệu.

Dược phẩm có thể được dùng một lần, hoặc có thể được chia thành nhiều liều nhỏ hơn để dùng vào các khoảng thời gian giãn cách. Cần phải hiểu rằng liều và thời gian điều trị chính xác phụ thuộc vào bệnh cần điều trị và có thể được xác định theo kinh nghiệm bằng cách sử dụng các quy trình thử nghiệm đã biết hoặc bằng cách ngoại suy từ dữ liệu thử nghiệm *in vivo* hoặc *in vitro*. Cần lưu ý rằng các nồng độ và các giá trị liều dùng cũng có thể thay đổi theo mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh lý cần làm giảm nhẹ. Cần phải hiểu thêm rằng đối với một bệnh nhân cụ thể bất kỳ, chế độ liều cụ thể cần được điều chỉnh theo thời gian theo nhu cầu cá nhân và sự đánh giá chuyên môn của người cho dùng hoặc giám sát việc dùng chế phẩm, và các khoảng nồng độ được nêu ở đây chỉ là ví dụ minh họa và không nhằm mục đích làm giới hạn phạm vi hoặc việc thực hành đối với các chế phẩm được yêu cầu bảo hộ.

Thời gian dùng thuốc và/hoặc lượng chế phẩm chính xác mà tạo ra các kết quả hữu hiệu nhất xét về hiệu quả điều trị ở một bệnh nhân xác định phụ thuộc vào

hoạt tính, đặc tính dược động học và tính sinh khả dụng của hợp chất cụ thể, tình trạng sinh lý của bệnh nhân (bao gồm tuổi tác, giới tính, loại bệnh và giai đoạn bệnh, tình trạng tổng thể của cơ thể, sự đáp ứng với liều đã cho và loại dược phẩm), đường dùng thuốc, v.v.. Tuy nhiên, các hướng dẫn nêu trên có thể được sử dụng làm cơ sở để tinh chỉnh việc điều trị, ví dụ, xác định thời gian và/hoặc lượng dùng tối ưu, mà không đòi hỏi gì nhiều hơn là thử nghiệm thông thường bao gồm việc theo dõi bệnh nhân và điều chỉnh liều và/hoặc thời gian.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng riêng một mình, kết hợp với các hợp chất khác theo sáng chế, hoặc với các dược chất hoặc hoạt chất thuốc khác. Các dược chất hoặc hoạt chất thuốc khác có thể được dự định để điều trị cùng loại bệnh hoặc tình trạng bệnh lý giống như các hợp chất theo sáng chế hoặc loại bệnh hoặc tình trạng bệnh lý khác. Nếu bệnh nhân sẽ được cho dùng hoặc đang được cho dùng nhiều dược chất hoặc hoạt chất thuốc khác nhau, thì các hợp chất này có thể được dùng đồng thời hoặc dùng theo tuần tự.

Các hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều dược chất/hoạt chất thuốc bổ sung.

Một hoặc nhiều dược chất hoặc hoạt chất thuốc bổ sung có thể được dùng một cách riêng rẽ, dưới dạng một phần của chế độ đa liều, với hợp chất có công thức I (ví dụ, theo tuần tự, ví dụ, theo các lịch trình đan xen khác nhau với việc dùng một hoặc nhiều hợp chất có công thức I (bao gồm phân nhóm bất kỳ hoặc các hợp chất cụ thể của nó). Theo các phương án khác, một hoặc nhiều dược chất/hoạt chất thuốc bổ sung này có thể là một phần của dạng bào chế đơn liều, được trộn cùng với hợp chất có công thức I trong một chế phẩm đơn liều. Theo một phương án khác nữa, một hoặc nhiều dược chất/hoạt chất thuốc bổ sung này có thể được dùng dưới dạng một liều riêng mà được dùng vào thời điểm gần như là cùng với thời điểm dùng một hoặc nhiều hợp chất có công thức I (ví dụ, đồng thời với việc dùng một hoặc nhiều hợp chất có công thức I (bao gồm phân nhóm bất kỳ hoặc các hợp chất cụ thể của nó). Cả hợp chất có công thức I và một hoặc nhiều dược chất/hoạt chất thuốc bổ sung đều có thể có mặt với mức liều nằm trong khoảng từ 1 đến 100% và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 5 đến 95% so với liều thường được dùng theo chế độ đơn trị liệu.

Theo một phương án cụ thể, dược chất/hoạt chất thuốc bổ sung là hợp chất hoặc chất mà có thể được sử dụng để điều trị bệnh ung thư. Ví dụ, dược chất/hoạt chất thuốc bổ sung có thể được chọn từ chất chống khối u, chất chống tạo mạch, chất hóa trị liệu và chất điều trị ung thư dạng peptit. Theo một phương án khác, chất chống khối u được chọn từ chất dạng kháng sinh, chất alkyl hóa, chất chống chuyển hóa, chất hormon, chất miễn dịch, chất dạng interferon, chất ức chế kinaza, chất ức chế proteasom và các dạng kết hợp của chúng. Cần lưu ý rằng dược chất/hoạt chất thuốc bổ sung có thể là một phân tử hóa học hữu cơ nhỏ thông thường hoặc có thể là một đại phân tử như protein, kháng thể, thể dung hợp của peptit và kháng thể (peptibody), ADN, ARN hoặc một đoạn của các đại phân tử này.

Các ví dụ về các dược chất/hoạt chất thuốc mà có thể được sử dụng trong việc điều trị các bệnh ung thư và có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế bao gồm: axemannan, aclarubixin, aldesleukin, alitretinoin, amifostin, amrubixin, amsacrin, anagrelit, arglabin, arsenic trioxit, BAM 002 (Novelos), bicalutamid, broxuridin, xelmoleukin, xetrorelis, cladribin, clotrimazol, DA 3030 (Dong-A), daclizumab, denileukin diftitox, deslorelin, dilazep, docosanol, doxercalciferol, doxifluridin, bromcriptin, xytarabin, HIT diclofenac, interferon alfa, tretinoin, edelfosin, edrecolomab, eflornithin, emitefur, epirubixin, epoetin beta, etoposid phosphat, exisulind, fadrozol, finasterit, fludarabin phosphat, formestan, fotemustin, gali nitrat, gemtuzumab zogamixin, dạng kết hợp của gimeraxil/oteraxil/tegafur, glycopin, goserelin, heptaplatin, gonadotropin màng đệm ở người (kích tố sinh dục màng đệm ở người, HCG), alpha fetoprotein bào thai người, axit ibandronic, interferon alfa, interferon alfa tự nhiên, interferon alfa-2, interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, interferon alfa-N1, interferon alfa-n3, interferon alfacon-1, interferon alfa tự nhiên, interferon beta, interferon beta-1a, interferon beta-1b, interferon gama tự nhiên, interferon gama-1a, interferon gama-1b, interleukin-1 beta, iobenguan, irsogladin, lanreotit, LC 9018 (Yakult), leflunomit, lenograstim, lentinan sulfat, letrozol, alpha interferon bạch cầu, leuprorelin, levamisol+flouraxil, liarozol, lobaplatin, lonidamin, lovastatin, masoprolol, melarsoprol, metoclopramid, mifepriston, miltefosin, mirimostim, ARN

sợi đôi bắt cặp sai lệch, mitoguazon, mitolactol, mitoxantron, molgramostim, nafarelin, naloxon+pentazoxin, nartograstim, nedaplatin, nilutamit, noscapin, protein kích thích tạo hồng cầu mới, NSC 631570 octreotit, oprelvekin, osateron, paclitaxel, axit pamidronic, peginterferon alfa-2b, pentosan polysulfat natri, pentostatin, pixibanil, pirarubixin, kháng thể đa dòng kháng tế bào tuyến ức của thỏ, polyetylen glycol interferon alfa-2a, porfime natri, raltitrexed, rasburicaza, reni Re 186 etidronat, RII retinamit, romurtit, samari (153 Sm) lexicidronam, sargramostim, sizofuran, sobuzoxan, sonermin, stronti-89 clorua, suramin, tasonermin, tazaroten, tegafur, temoporfin, teniposit, tetraclodecaoxit, thymalfasin, thyrotropin alfa, toremifen, tositumomab-iot 131, treosulfan, tretinoin, trilostan, trimetrexat, triptorelin, yếu tố hoại tử khối u alpha tự nhiên, ubenimex, vaccin ung thư bằng quang, vaccin Maruyama, vaccin làm tiêu tế bào u hắc sắc tố, valrubixin, verteporfin, virulizin, zinostatin stimalame, abarelix, AE 941 (Aeterna), ambamustin, oligonucleotit đối nghĩa, bcl-2 (Genta), APC 8015 (Dendreon), dexaminoglutethimit, diaziqun, EL 532 (Elan), EM 800 (Endorecherche), eniluraxil, etanidazol, fenretinit, galoxitabin, chất gây miễn dịch gastrin 17, liệu pháp gen HLA-B7 (Vical), yếu tố kích thích quần thể đại thực bào - bạch cầu hạt, histamin dihydroclorua, ibritumomab tiuxetan, ilomastat, IM 862 (Cytran), interleukin-2, iproxifen, LDI 200 (Milkhaus), leridistim, lintuzumab, kháng thể đơn dòng CA 125 (MAb) (Biomira), MAb ung thư (Japan Pharmaceutical Development), HER-2 và Fc MAb (Medarex), MAb 105AD7 idiotyp (CRC Technology), MAb CEA idiotyp (Trilex), LYM-1-iot 131 MAb (Techniclone), MAb dịch nhầy biểu mô đa hình - ytri 90 (Antisoma), marimastat, menogaril, mitumomab, motexafin gadolini, MX 6 (Galderma), nolatrexed, P 30 protein, pegvisomant, porfiromyxin, prinomastat, RL 0903 (Shire), rubitecan, satraplatin, natri phenylaxetat, axit sparfosic, SRL 172 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN), TA 077 (Tanabe), tetrathiomolybdat, thaliblastin, thrombopoietin, kẽm etyl etiopurpurin, tirapazamin, vaccin ung thư (Biomira), vaccin u hắc sắc tố, vaccin làm tiêu hoặc phá hủy tế bào (oncolysate) u hắc sắc tố, vaccin làm tiêu tế bào u hắc sắc tố dạng virus, valspodaril, flouraxil, 5-flouraxil, paxitaxel, imatinib, altretamin, cladibrin, xyclophosphamin, decarazin, irinotecan, mitosmyxin, mitoxan, topotecan, vinorelbin, adriamycin, mithram, imiquimod, alemtuzmab, exemestan,

bevaxizumab, xetuximab, azaxitidin, clofarabin, dexitabin, desatinib, dexrazoxan, doxetaxel, epirubixin, oxaliplatin, erlotinib, raloxifen, fulvestrant, letrozol, gefitinib, gemtuzumab, trastuzumab, gefitinib, ixabepilone, lapatinib, lenalidomit, axit aminolevulinic, temozolomit, nelarabin, sorafenib, nilotinib, pegaspargaza, pemetrexed, rituximab, dasatinib, thalidomit, bexaroten, temsirolimus, bortezomib, carfilozmib, oprozomib, vorinostat, capexitabin, axit zoledronic, anastrozol, sunitinib, aprepitant và nelarabin, hoặc muối được dùng của nó.

Các được chất/hoạt chất thuốc mà có thể được sử dụng trong việc điều trị các bệnh ung thư và có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế bao gồm: epoetin alfa, darbepoetin alfa, panitumumab, pegfilgrastim, palifermin, filgrastim, denosumab, anxestim, AMG 102, AMG 386, AMG 479, AMG 655, AMG 745, AMG 951 và AMG 706, hoặc muối được dùng của nó.

Theo một số phương pháp nhất định, chế phẩm được đề xuất trong bản mô tả này được dùng cùng với chất hóa trị liệu. Các chất hóa trị liệu thích hợp có thể bao gồm các sản phẩm tự nhiên như alkaloit chiết từ cây dừa cạn (ví dụ, vinblastin, vincristin và vinorelbin), paclitaxel, epidipodophylotoxin (ví dụ, etoposid và teniposit), chất kháng sinh (ví dụ, dactinomycin (actinomycin D), daunorubicin, doxorubicin và idarubicin), anthracyclin, mitoxantron, bleomycin, plicamycin (mithramycin), mitomycin, enzym (ví dụ, enzym L-asparaginaza mà chuyển hóa L-asparagin toàn thân và loại bỏ các tế bào mà không có khả năng tổng hợp asparagin của riêng chúng), chất chống tiểu cầu, chất alkyl hóa chống tăng sinh/chống nguyên phân như mù tạc nitơ (ví dụ, mechlorethamin, cyclophosphamid và các chất tương tự, melphalan và clorambuxil), etylenimin và metylmelamin (ví dụ, hexametylmelamin và thiotepa), chất ức chế CDK (ví dụ, seliciclib, UCN-01, P1446A-05, PD-0332991, dinaciclib, P27-00, AT-7519, RGB286638 và SCH727965), alkyl sulfonat (ví dụ, busulfan), nitrosoure (ví dụ, carmustin (BCNU) và các chất tương tự và streptozoxin), trazen-dacarbazine (DTIC), chất chống chuyển hóa chống tăng sinh/chống nguyên phân như chất tương tự axit folic (ví dụ, metotrexat), chất tương tự pyrimidin (ví dụ, flouxuridin, floxuridin và xytarabin), chất tương tự purin và các chất ức chế liên quan (ví dụ, mercaptopurin, thioguanin, pentostatin và 2-clodeoxyadenosin), chất ức chế aromataza (ví dụ, anastrozol,

exemestan và letrozol) và phức chất phối trí platin (ví dụ, cisplatin và carboplatin), procarbazin, hydroxyure, mitotan, aminoglutethimit, chất ức chế histon deacetylaza (HDAC) (ví dụ, trichostatin, natri butyrat, apixidan, axit suberoyl anilic hydroamic, vorinostat, LBH 589, romidepsin, ACY-1215 và panobinostat), chất ức chế mTor (ví dụ, temsirolimus, everolimus, ridaforolimus và sirolimus), chất ức chế KSP(Eg5) (ví dụ, Array 520), chất liên kết ADN (ví dụ, Zalypsis), chất ức chế PI3K delta (ví dụ, GS-1101 và TGR-1202), chất ức chế PI3K delta và gamma (ví dụ, CAL-130), chất ức chế đa-kinaza (ví dụ, TG02 và sorafenib), hormon (ví dụ, estrogen) và chất chủ vận hormon như chất chủ vận hormon phóng thích hormon kích thích thể vàng (LHRH) (ví dụ, goserelin, leuprolit và triptorelin), kháng thể trung hòa BAF (ví dụ, LY2127399), chất ức chế IKK, chất ức chế p38MAPK, kháng thể kháng-IL-6 (ví dụ, CNT0328), chất ức chế telomeraza (ví dụ, GRN 163L), chất ức chế aurora kinaza (ví dụ, MLN8237), kháng thể đơn dòng bề mặt tế bào (ví dụ, kháng thể kháng-CD38 (HUMAX-CD38), kháng thể kháng-CS1 (ví dụ, elotuzumab), chất ức chế HSP90 (ví dụ, 17 AAG và KOS 953), chất ức chế P13K / Akt (ví dụ, perifosin), chất ức chế Akt (ví dụ, GSK-2141795), chất ức chế PKC (ví dụ, enzastaurin), FTI (ví dụ, Zarnestra™), kháng thể kháng-CD138 (ví dụ, BT062), chất ức chế kinaza đặc hiệu Torc1/2 (ví dụ, INK128), chất ức chế kinaza (ví dụ, GS-1101), chất nhắm đích ER/UPR (ví dụ, MKC-3946), chất nhắm đích cFMS (ví dụ, ARRY-382), chất ức chế JAK1/2 (ví dụ, CYT387), chất ức chế PARP (ví dụ, olaparib và veliparib (ABT-888)), chất đối kháng BCL-2. Các chất hóa trị liệu khác có thể bao gồm mechlorethamin, camptothecin, ifosfamid, tamoxifen, raloxifen, gemxitabin, navelbin, sorafenib, hoặc chất tương tự hoặc dạng biến thể dẫn xuất bất kỳ của các chất nêu trên.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với liệu pháp xạ trị, liệu pháp hormon, liệu pháp phẫu thuật và liệu pháp miễn dịch, các liệu pháp này đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ.

Theo một số phương pháp nhất định, dược phẩm được đề xuất trong bản mô tả này được dùng kết hợp với steroid. Các steroid thích hợp có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, 21-axetoxypregnenolon, alclometason, algeston, amxinonit, beclometason, betametason, budesonit, cloprednison, clobetasol, clocortolon,

cloprednol, corticosteron, cortison, cortivazol, deflazacort, desonit, desoximetason, dexametason, diflorason, diflucortolon, difuprednat, enoxolon, fluazacort, flucloronit, flumetason, flunisolit, fluoxinolon axetonit, fluoxinonit, fluocortin butyl, fluocortolon, flometholon, fluperolon axetat, flupredniden axetat, fluprednisolon, flurandrenolit, fluticason propionat, formocortal, halxinonit, halobetasol propionat, halometason, hydrocortison, loteprednol etabonat, mazipredon, medryson, meprednison, metylprednisolon, mometason furoat, parametason, prednicarbat, prednisolon, prednisolon 25-diethylaminoaxetat, prednisolon natri phosphat, prednison, prednival, prednyliden, rimexolon, tixocortol, triamxinolon, triamxinolon axetonit, triamxinolon benetonit, triamxinolon hexaxetonit và các muối và/hoặc các dẫn xuất của chúng. Theo một phương án cụ thể, các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với các hoạt chất thuốc bổ sung để điều trị chứng buồn nôn. Các ví dụ về hoạt chất mà có thể được sử dụng để điều trị chứng buồn nôn bao gồm: dronabinol, granisetron, metoclopramit, ondansetron và prochlorperazin, hoặc muối được dùng của chúng.

Vì một khía cạnh của sáng chế liên quan đến việc điều trị bệnh/tình trạng bệnh lý bằng hỗn hợp của các hoạt chất thuốc mà có thể được dùng riêng rẽ, nên sáng chế còn đề cập đến việc kết hợp các dược phẩm riêng biệt dưới dạng bộ kit. Bộ kit này chứa hai dược phẩm riêng biệt: hợp chất theo sáng chế và dược chất thứ hai. Bộ kit này bao gồm vật chứa để chứa các chế phẩm riêng biệt như chai lọ có chia phần hoặc bao gói kim loại có chia phần. Các ví dụ bổ sung về các vật chứa bao gồm ống tiêm, hộp và túi. Theo một số phương án, bộ kit bao gồm các hướng dẫn sử dụng cho các thành phần riêng rẽ. Dạng bộ kit đặc biệt thuận lợi khi các thành phần riêng biệt được ưu tiên dùng ở các dạng bào chế khác nhau (ví dụ, dùng qua đường miệng và ngoài đường tiêu hóa), được dùng vào các khoảng thời gian dùng liều khác nhau, hoặc khi độ chuẩn của từng thành phần riêng rẽ trong hỗn hợp được yêu cầu bởi chuyên gia y tế kê toa.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng dưới dạng muối, este, amit hoặc tiền thuốc được dùng. Thuật ngữ “muối” dùng để chỉ muối vô cơ hoặc hữu cơ của các hợp chất theo sáng chế. Các muối này có thể được điều chế tại chỗ trong quá trình tách và tinh chế hợp chất, hoặc bằng cách cho hợp chất được tinh chế dưới

dạng bazơ hoặc axit tự do của nó phản ứng riêng rẽ với bazơ hoặc axit vô cơ hoặc hữu cơ thích hợp và tách muối được tạo thành. Các muối đại diện bao gồm muối hydrobromua, hydroclorua, sulfat, bisulfat, nitrat, axetat, oxalat, palmitiat, stearat, laurat, borat, benzoat, lactat, phosphat, tosylat, xitrat, maleat, fumarat, succinat, tartrat, naphtylat, mesylat, glucoheptonat, lactobionat và laurylsulfonat và các muối tương tự. Các muối này có thể bao gồm các cation trên cơ sở các kim loại kiềm và các kim loại kiềm thổ, như natri, lithi, kali, canxi, magie và các kim loại tương tự, cũng như các cation amoni, amoni bậc bốn và amin không độc bao gồm, nhưng không giới hạn ở, amoni, tetrametylamoni, tetraetylamoni, metylamin, dimetylamini, trimetylamini, trietylamini, etylamin và các muối tương tự. Ví dụ xem tài liệu S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J Pharm Sci, 66: 1-19 (1977).

Thuật ngữ "tiền thuốc" có nghĩa là các hợp chất đã được chuyển hóa *in vivo* để thu được hợp chất theo sáng chế. Sự chuyển hóa này có thể xảy ra theo các cơ chế khác nhau, như thông qua quá trình thủy phân trong máu. Thảo luận về việc sử dụng các tiền thuốc được đưa ra trong tài liệu T. Higuchi and W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol 14 of the A.C.S. Symposium Series và trong tài liệu Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Để minh họa, nếu hợp chất theo sáng chế chứa nhóm chức axit carboxylic, thì tiền thuốc có thể bao gồm este được tạo ra bằng cách thay thế nguyên tử hydro của nhóm axit bằng nhóm như (C₁-C₈ alkyl, (C₂-C₁₂)alkanoyloxymetyl, 1-(alkanoyloxy)etyl có từ 4 đến 9 nguyên tử cacbon, 1-metyl-1-(alkanoyloxy)etyl có từ 5 đến 10 nguyên tử cacbon, alkoxycarbonyloxymetyl có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon, 1-(alkoxycarbonyloxy)etyl có từ 4 đến 7 nguyên tử cacbon, 1-metyl-1-(alkoxycarbonyloxy)etyl có từ 5 đến 8 nguyên tử cacbon, N-(alkoxycarbonyl)-aminometyl có từ 3 đến 9 nguyên tử cacbon, 1-(N-(alkoxycarbonyl)aminometyl có từ 4 đến 10 nguyên tử cacbon, 3-phthalidyl, 4-crotonolactonyl, gama-butyrolacton-4-yl, di-N,N-(C₁-C₂)alkylamino(C₂-C₃)alkyl (như β -dimetylaminoetyl), carbamoyl-(C₁-C₂)alkyl, N,N-di(C₁-C₂)alkylcarbamoyl-(C₁-C₂)alkyl và piperidino-, pyrrolidino- hoặc morpholino(C₂₋₃)alkyl.

Tương tự, nếu hợp chất theo sáng chế chứa nhóm chức rượu, thì tiền thuốc có thể được tạo ra bằng cách thay thế nguyên tử hydro của nhóm rượu bằng nhóm như (C₁-C₆)alkanoyloxymetyl, 1-((C₁-C₆)alkanoyloxy)etyl, 1-metyl-1-((C₁-C₆)alkanoyloxy)etyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyloxymetyl, N-(C₁-C₆)alkoxycarbonylaminometyl, suxinoyl, (C₁-C₆)alkanoyl, α -amino(C₁-C₄)alkanoyl, arylaxyl và α -aminoaxyl, hoặc α -aminoaxyl- α -aminoaxyl, trong đó mỗi nhóm α -aminoaxyl độc lập được chọn từ các axit L-amin có trong tự nhiên, -P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁-C₆)alkyl)₂ hoặc glycosyl (gốc này được tạo ra từ việc loại bỏ nhóm hydroxyl của dạng hemiaxetal của hydrat cacbon).

Các hợp chất theo sáng chế có thể chứa các tâm bất đối xứng hoặc không đối xứng và vì vậy tồn tại ở các dạng đồng phân lập thể khác nhau. Tất cả các dạng đồng phân lập thể của các hợp chất cũng như các hỗn hợp của chúng, bao gồm cả các hỗn hợp raxemic, đều được xem là tạo thành một phần của sáng chế. Ngoài ra, sáng chế cũng bao gồm tất cả các chất đồng phân hình học và đồng phân vị trí. Ví dụ, nếu hợp chất chứa liên kết đôi, thì cả hai dạng cis và trans (được gọi tên tương ứng là Z và E), cũng như các hỗn hợp, đều thuộc phạm vi của sáng chế.

Hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, như các hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, có thể được tách thành các thành phần hóa học lập thể riêng rẽ của chúng dựa trên các đặc điểm khác biệt về tính chất hóa lý của chúng bằng các phương pháp đã biết như sắc ký và/hoặc kết tinh phân đoạn. Các chất đồng phân đối ảnh cũng có thể được tách bằng cách chuyển hóa hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh thành hỗn hợp chất đồng phân không đối quang bằng cách cho phản ứng với hợp chất quang quay thích hợp (ví dụ, rượu), tách các chất đồng phân không đối quang và chuyển hóa (ví dụ, thủy phân) các chất đồng phân không đối quang riêng rẽ thành các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết tương ứng.

Các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở các dạng được solvat hóa cũng như không được solvat hóa với các dung môi được dụng như nước (hydrat), etanol và các dung môi tương tự. Sáng chế dự liệu và bao gồm cả các dạng được solvat hóa cũng như không được solvat hóa.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể tồn tại ở các dạng hỗn biến khác nhau. Tất cả các dạng hỗn biến của các hợp chất theo sáng chế đều thuộc phạm vi của sáng

chế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận thấy rằng tên và cấu trúc của hợp chất được nêu ở đây có thể là dựa trên dạng hồ biến cụ thể của hợp chất. Mặc dù có thể sử dụng tên hoặc cấu trúc chỉ cho một chất hồ biến cụ thể, nhưng sáng chế được dự định là bao gồm tất cả các chất hồ biến, trừ khi có quy định khác.

Sáng chế cũng bao gồm các hợp chất được tổng hợp *in vitro* bằng cách sử dụng các kỹ thuật phòng thí nghiệm, như các kỹ thuật đã biết rõ đối với các nhà hóa học tổng hợp, hoặc được tổng hợp bằng cách sử dụng các kỹ thuật *in vivo*, như thông qua quá trình chuyển hóa, lên men, tiêu hóa và các kỹ thuật tương tự. Sáng chế cũng bao gồm các hợp chất mà có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng kết hợp các kỹ thuật *in vitro* và *in vivo*.

Các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở các trạng thái rắn khác nhau bao gồm các trạng thái tinh thể và ở trạng thái vô định hình. Các trạng thái tinh thể khác nhau này, còn được gọi là các dạng đa hình, và các trạng thái vô định hình của các hợp chất theo sáng chế cũng được xem là một phần của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ được trình bày dưới đây minh họa các phương án cụ thể của sáng chế. Các ví dụ này là các ví dụ đại diện và không nhằm mục đích làm giới hạn phạm vi của yêu cầu bảo hộ theo bất kỳ cách thức nào.

Các ký hiệu viết tắt nêu dưới đây có thể được sử dụng trong bản mô tả này:

~	khoảng
Ac ₂ O	axetic anhydrit
AcOH	axit axetic
Al ₂ O ₃	nhôm oxit
Calcd	theo tính toán
CO ₂	cacbon dioxit
CSA	axit 10-camphorsulfonic
DBU	1,8-diazabixyclo[5.4.0]undec-7-en
DCE	dicloetan
DCM	diclometan
DEA	dietylamin
Dess-Martin periodinan	1,1,1-triaxetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3-(1 <i>H</i>)-on
DIEA hoặc DIPEA	diisopropyletylamin
DMAP	4-dimetylaminopyridin

DMF	N,N-dimetylformamit
DMSO	dimetyl sulfoxit
EDC	N-etyl-N'-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit
ee hoặc e.e.	lượng dư chất đồng phân đối ảnh
eq	đương lượng
ESI hoặc ES	ion hóa phun điện tử
Et	etyl
Et ₂ O	dietyl ete
EtOAc	etyl axetat
Et ₃ N	trietylamin
EtOH	rượu etylic
g	gam
GC	sắc ký khí
h	giờ
¹ H NMR	phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton
H ₂	khí hydro
H ₂ O	nước
H ₂ SO ₄	axit sulfuric
HATU	1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxit hexaflophosphat
HCl	axit clohydric
Hex	hexan
HPLC	sắc ký lỏng hiệu năng cao
IP	trong màng bụng
IPA	rượu isopropylic
IPAc	isopropyl axetat
K ₂ CO ₃	kali cacbonat
K ₃ PO ₄	kali phosphat
KF	chuẩn độ Karl Fischer
KHMDS	kali hexametyldisilazit
KOAc	kali axetat
KOH	kali hydroxit
L	lít
LAH	lithi nhôm hydrua
LCMS, LC-MS hoặc LC/MS	sắc ký lỏng - khối phổ
LiHMDS	lithi hexametyldisilazit
LiOH	lithi hydroxit
M	nồng độ mol (mol L ⁻¹)
Me	metyl
MeCN	axetonitril
MeI	iodometan
MeOH	rượu metylic
MeTHF	metyltetrahydrofuran
mg	miligam

MgSO ₄	magie sulphat
min	phút
mL	mililit
MS	khối phổ
MSA	axit metansulfonic
MsCl	metansulfonyl clorua
MTBE	metyl tert-butyl ete
m/z	tỷ số giữa khối lượng với điện tích
N	nồng độ đương lượng (đương lượng/L)
N ₂	khí nitơ
NaCl	natri clorua
Na ₂ CO ₃	natri cacbonat
NaHCO ₃	natri bicacbonat
NaH ₂ PO ₄	natri dihydro phosphat
NaNO ₂	natri nitrit
NaOH	natri hydroxit
NaOtBu	natri tert-butoxit
Na ₂ SO ₄	natri sulfat
Na ₂ S ₂ O ₃	natri thiosulfat
NH ₃	amoniac, azan
NH ₄ Cl	amoni clorua
NH ₄ OH	amoni hydroxit
NMP	1-metyl-2-pyrrolidinon
NMR	phổ cộng hưởng từ hạt nhân
PO	qua đường miệng
POCl ₃	phosphoryl clorua
PhMe	toluen
ppm	phần triệu
QD	một lần một ngày
QNMR	phổ cộng hưởng từ hạt nhân định lượng
RBF	bình đáy tròn
RT hoặc rt hoặc r.t.	nhiệt độ trong phòng
sat. hoặc sat'd hoặc satd	bão hòa
SFC	sắc ký lỏng siêu tới hạn
SiO ₂	silic dioxit, silica
SOCl ₂	thionyl clorua
TEMPO	(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-1-yl)oxidanyl
TFA	axit trifloaxetic
THF	tetrahydrofuran
TLC	sắc ký lớp mỏng
TsOH	axit toluen sulfonic
v/v	theo thể tích

Cần lưu ý rằng khi tỷ lệ phần trăm (%) được sử dụng với chất lỏng, thì tỷ lệ này là phần trăm theo thể tích đối với dung dịch. Khi được sử dụng với chất rắn, thì tỷ lệ này là phần trăm đối với chế phẩm rắn.

Thử nghiệm sinh học

Thử nghiệm về ái lực của Mcl-1:Bim không có tế bào (Mcl-1 HTRF)

Khả năng ức chế sự tương tác Mcl-1/Bim được đo bằng cách sử dụng thử nghiệm truyền năng lượng cộng hưởng huỳnh quang phân giải theo thời gian (TR-FRET: time-resolved fluorescence resonance energy transfer). Mcl-1 của người tái tổ hợp (Mcl-1 có gắn thẻ 6xHis đầu C chứa các gốc 171-327) được sản xuất từ Amgen Inc (Thousand Oaks, CA). Peptit được biotinyl hóa có nguồn gốc từ Bim của người (các gốc 51-76) được mua từ CPC Scientific (San Jose, CA). Thử nghiệm TR-FRET được tiến hành trong đĩa OptiPlate™ màu trắng loại 384 giếng (PerkinElmer, Waltham, MA) với tổng thể tích là 40 μ L. Hỗn hợp phản ứng chứa Mcl-1 (171-327) 0,1 nM, biotin-Bim (51-76) 0,05 nM, kháng thể kháng 6xHis được gắn nhãn Eu-W1024 dùng cho thử nghiệm LANCE® (LANCE® Eu-W1024 anti-6xHis) 0,05 nM (PerkinElmer), Streptavidin-XLent 0,072 nM (Cisbio, Bedford, MA) và các hợp chất thử nghiệm đã được pha loãng theo dãy trong chất đệm liên kết chứa Hepes 20 mM, độ pH = 7,5, NaCl 150 mM, Brij®35 0,016 mM và dithiothreitol 1 mM. Các hợp chất thử nghiệm được ủ trước với Mcl-1 (171-327) và biotin-Bim (51-76) trong 60 phút trước khi bổ sung hỗn hợp dùng để phát hiện (kháng thể kháng 6xHis được gắn nhãn Eu-W1024 dùng cho thử nghiệm LANCE® và Streptavidin-XLent). Các đĩa phản ứng được ủ tiếp qua đêm và sau đó được đọc trên thiết bị đọc nhiều chế độ Envision® (PerkinElmer). Các tín hiệu phát huỳnh quang được đo ở bước sóng 620 nm (chiều rộng dải tần 40 nm) và 665 nm (chiều rộng dải tần 7,5 nm) với thời gian trễ là 60 μ s sau khi kích thích ở bước sóng 320 nm (chiều rộng dải tần 75nm). Tỷ lệ tín hiệu ở bước sóng 665/620 nm tương ứng với sự tương tác của Mcl-1/Bim và được sử dụng trong tất cả các phép phân tích dữ liệu. Các giá trị IC₅₀ của các hợp chất thử nghiệm được xác định từ dữ liệu lặp lại hai lần bằng cách phân tích các đường cong cạnh tranh có sử dụng mô hình sigma bốn tham số trong GraphPad Prism (GraphPad Software, San Diego, CA) hoặc trong Genedata Screener® (Genedata, Basel, Thụy Sĩ).

Thử nghiệm trên cơ sở tế bào (luxiferaza chia cắt)

Thử nghiệm bổ sung luxiferaza chia cắt được tiến hành để xác định khả năng ức chế sự tương tác protein-protein Mcl-1/Bak trong các tế bào. Vector biểu hiện pcADN-Luc(1-298)-BAK mã hóa các axit amin (1-298) của luxiferaza của đom đóm được dung hợp với Bak của người được tạo ra cùng với vector biểu hiện pcADN-Luc(395-550)-Mcl-1 mã hóa các axit amin (395-550) của luxiferaza của đom đóm được dung hợp với gen Mcl-1 của người. Các tế bào thận phôi thai của người (HEK: human embryonic kidney) 293 M được chuyển nhiễm tạm thời với pcADN-Luc(1-298)-BAK và pcADN-Luc(395-550)-Mcl-1 với tỷ lệ trộn ADN là 3:1. Quá trình chuyển nhiễm tạm thời được thực hiện bằng cách sử dụng thuốc thử Lipofectamine® LTX/Plus™ (Life Technologies, Grand Island, NY). Sau khi chuyển nhiễm 24 giờ, các tế bào được thu gom bằng cách sử dụng chất đệm phân giải tế bào trên cơ sở không enzym StemPro® Accutase® (Life Technologies) và được tạo huyền phù lại trong Opti-MEM® không chứa huyết thanh (Life Technologies). Sau đó, các tế bào được gieo trong các đĩa thử nghiệm với các hợp chất thử nghiệm đã được pha loãng theo dãy trong DMSO 0,3% với mật độ là 5000 tế bào/giếng. Sau đó, các tế bào được ủ trong 4 giờ ở nhiệt độ 37°C trong thiết bị ủ nuôi cấy tế bào có bổ sung CO₂ 5%. Các đĩa thử nghiệm được làm cân bằng đến nhiệt độ trong phòng trong 30 phút trước khi thêm 30 µL thuốc thử dùng cho thử nghiệm Luxiferaza Steady-Glo® (Promega, Madison, WI) vào mỗi giếng thử nghiệm. Độ phát quang được xác định bằng cách sử dụng thiết bị đọc đĩa đa nhãn EnVision® 25 phút sau khi thêm thuốc thử phát hiện. Sau đó, các giá trị IC₅₀ được tính toán với Xlfit bằng cách sử dụng mô hình chỉnh hợp 4 tham số logistic trong GraphPad Prism (GraphPad Software, San Diego, CA) hoặc trong Genedata Screener® (Genedata, Basel, Thụy Sĩ).

Thử nghiệm về khả năng sống sót của tế bào (OPM-2 10 FBS)

Dòng tế bào đa u tủy của người, OPM-2, được nuôi cấy trong môi trường sinh trưởng đầy đủ chứa RPMI 1640 và huyết thanh bào thai bò (FBS: fetal bovine serum) 10%. Các tế bào được gieo vào các đĩa loại 384 giếng với mật độ là 3000 tế bào/giếng trong môi trường sinh trưởng đầy đủ chứa FBS 10% và được ủ trong 16 giờ với các hợp chất thử nghiệm đã được pha loãng theo dãy trong thiết bị ủ 37°C

với CO₂ 5%. Khả năng sống sót của tế bào được thử nghiệm bằng cách sử dụng thử nghiệm CellTiter-Glo® (Promega, Madison, WI) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Độ phát quang được xác định bằng cách sử dụng thiết bị đọc đĩa đa nhãn EnVision® 25 phút sau khi thêm thuốc thử phát hiện. Sau đó, các giá trị IC₅₀ được tính toán với Xlfit bằng cách sử dụng mô hình chỉnh hợp 4 tham số logistic trong GraphPad Prism (GraphPad Software, San Diego, CA) hoặc trong Genedata Screener® (Genedata, Basel, Thụy Sĩ).

Các kết quả của các hợp chất được thử nghiệm trong các thử nghiệm sinh học này được thể hiện dưới đây.

Ví dụ	Mel-1 HTRF (nM)	Luxiferaza chia cắt (μM)	OPM-2 FBS 10% (μM)
1	0,85225	0,16327	1,88
2	0,21889	0,016948	0,10469
3	0,18143	0,032275	0,4845
4	0,36286	0,030808	0,23574
5	0,5115	0,0645	1,135
6	0,4465	0,05745	0,3945
7	1,175	0,147	1,06
8	0,977	0,211	1,68
9	1,2445	0,12655	1,1975
10	1,1846	0,2322	9,41
11	0,27715	0,042346	0,3225
12	9,48	1,0163	22,2
13	0,44069	0,034118	0,353
14	0,7012	0,090865	2,0977
15	64,42	0,951	12,6
16	2,08	0,107	4,335
17	0,24701	0,031189	0,25999
18	0,37167	0,042467	0,69433
19	2,875	0,529	3,99

Ví dụ	Mcl-1 HTRF (nM)	Luxiferaza chia cắt (μM)	OPM-2 FBS 10% (μM)
20	0,64711	0,050429	0,3905
21	2,78	0,1925	4,17
22	0,70423	0,11712	1,254
23	3,68	0,3715	-
24	0,153	0,020067	0,1246
25	0,5425	0,0779	0,4045
26	2,6433	0,40167	3,46
27	19,85	1,14	-
28	0,8955	0,14387	1,54
29	9,435	0,458	5,575
30	0,38025	0,02645	0,16075
31	5,8	0,543	3,56
32	0,8105	0,0495	0,24167
33	7,02	0,872	14,9
34	0,437	0,037675	0,253
35	0,9545	0,08435	0,723
36	44,45	1,5	-
37	0,6,08	0,667	5,74
38	0,3,3	1,04	-
39	10,678	-	
40	7,68	0,297	7,295
41	4,415	0,1285	4,75
42	7,55	0,8495	-
43	1,75	0,1295	0,9015
44	0,297	0,0215	0,2075
45	5,505	0,455	20
46	0,728	0,0783	0,334
47	0,2485	0,06005	0,2835
48	3,89	0,477	5,58

Ví dụ	Mcl-1 HTRF (nM)	Luxiferaza chia cắt (μM)	OPM-2 FBS 10% (μM)
49	0,3165	0,0462	0,1845
50	1,014	0,2325	1,3245
51	24,3	0,792	14,4
52	0,882	0,14	1,114
53	1,39	0,05145	0,3285
54	0,15275	0,02915	0,13115
55	15,25	0,863	8,69
56	0,2895	0,03195	0,2075
57	2,155	0,3745	2,395
58	0,9175	0,0482	0,496
59	0,492	0,06155	0,247
60	0,51367	0,023433	0,15798
61	2,675	0,06865	1,32
62	10,265	0,166	6,7
63	0,42325	0,030684	0,18329
64	13,65	0,318	8,63
65	5,305	0,376	3,28
66	2,115	0,224	2,33
67	1,0845	0,08485	0,6
68	0,501	0,0164	0,17885
69	8,66	0,425	2,71
70	0,6385	0,034675	0,23825
71	5,415	0,354	2,22
72	2,705	0,16905	1,555
73	0,367	0,0344	0,174
74	2,225	0,273	1,74
75	2,835	0,159	2,56
76	1,1245	0,07735	0,6685
77	6,125	0,26	3,16

Ví dụ	MeI-1 HTRF (nM)	Luxiferaza chia cắt (μ M)	OPM-2 FBS 10% (μ M)
78	2,665	0,42	2,74

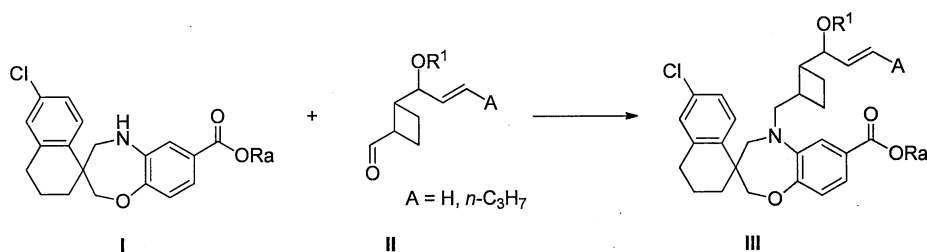
Mô hình ghép dị loài đa u tủy OPM2

Các con chuột cái trụi lông Athymic (Harlan, Inc., Indianapolis, IN) được cấy dưới da với 5 triệu tế bào OPM-2. Các Fig.1, 2 và 3 minh họa kết quả của việc điều trị bằng các hợp chất thử nghiệm với các nồng độ khác nhau, so với chất dẫn là (các) tá dược không có hoạt chất, và trong Fig.2, được so sánh thêm với bortezomib TM, là hợp chất có bán trên thị trường từ Millennium Pharmaceuticals, Inc. (Cambridge, MA). Quá trình điều trị được bắt đầu vào thời điểm 14 ngày sau khi khối u đạt tới thể tích trung bình là 100-200 mm³ và tiếp tục trong 10 ngày nữa. Thể tích khối u và trọng lượng cơ thể được ghi lại bằng cách sử dụng thước kẹp điện tử và cân phân tích, một cách tương ứng, hai lần một tuần. Phép phân tích thống kê được thực hiện bằng cách sử dụng phương pháp phân tích phương sai tái đo lường (RMANOVA: Repeated Measures ANOVA), tiếp đó là phân tích hậu định Dunnett (Dunnett's post-hoc analysis).

Sơ đồ tổng hợp nêu dưới đây thể hiện một cách tổng quát cách điều chế các hợp chất trung gian và các hợp chất theo sáng chế.

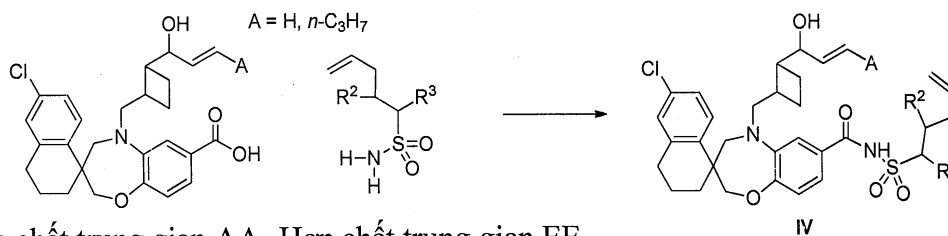
Sơ đồ tổng hợp tổng quát

Quy trình tổng quát 1



Các hợp chất trung gian III có thể được điều chế bằng cách sử dụng các kỹ thuật hóa học tiêu chuẩn. Ví dụ, xyclobutan carbaldehyt II được cho kết hợp với oxazepin I trong dung môi thích hợp ở nhiệt độ thấp hơn nhiệt độ trong phòng, tốt hơn là khoảng 0°C. Thêm natri xyanobohydrua vào và thêm hỗn hợp này vào dung dịch NaOH, để tạo ra hợp chất III.

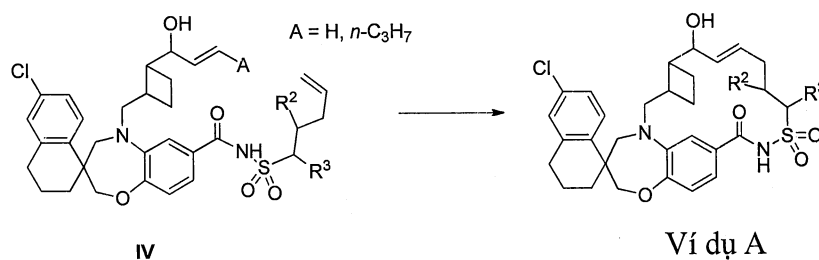
Quy trình tổng quát 2



Hợp chất trung gian AA Hợp chất trung gian EE

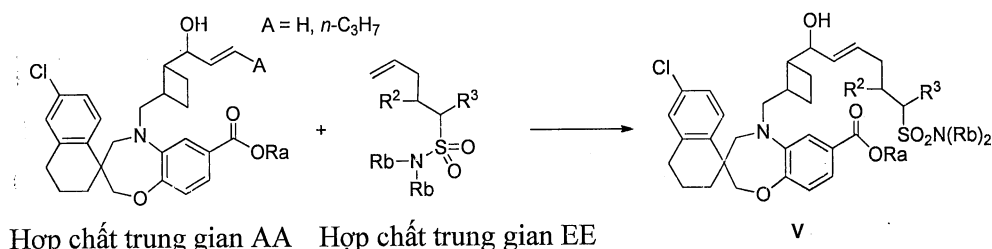
Các hợp chất trung gian IV có thể được điều chế bằng cách sử dụng peptit tiêu chuẩn như peptit hóa học. Ví dụ, thêm DMAP vào hợp chất trung gian AA và hợp chất trung gian EE của axit carboxylic trong dung môi thích hợp ở nhiệt độ thấp hơn nhiệt độ trong phòng, tốt hơn là khoảng 0°C , tiếp đó thêm EDC hydroclorua vào. Làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường, để tạo ra carboxamid IV.

Quy trình tổng quát 3



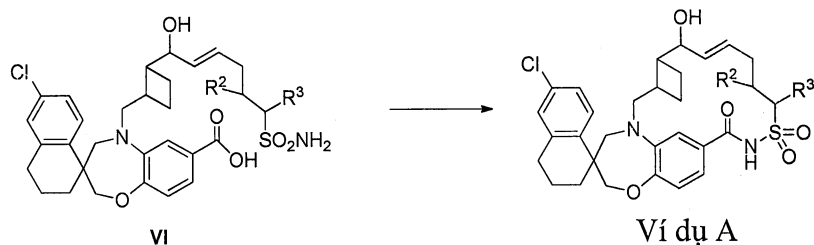
Các hợp chất trung gian ví dụ A có thể được điều chế bằng cách sử dụng các kỹ thuật hóa học tiêu chuẩn. Ví dụ, carboxamid IV được cho kết hợp với DCM, tiếp đó thêm Hoveyda-Grubbs II vào. Làm nguội hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường để tạo ra hợp chất ví dụ A.

Quy trình tổng quát 4



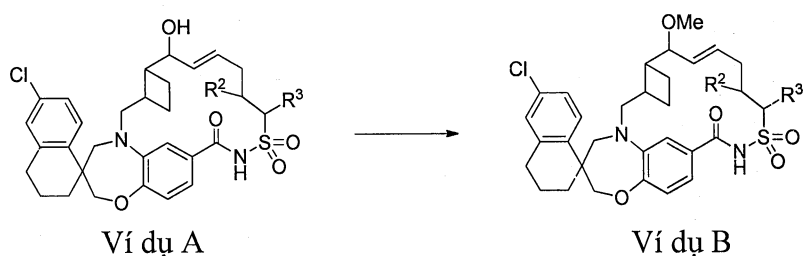
Các hợp chất trung gian V có thể được điều chế bằng cách sử dụng các kỹ thuật hóa học tiêu chuẩn. Ví dụ, hợp chất trung gian AA được cho kết hợp với hợp chất trung gian EE trong dung môi thích hợp, tiếp đó thêm Hoveyda-Grubbs II vào để tạo ra hợp chất V.

Quy trình tổng quát 5



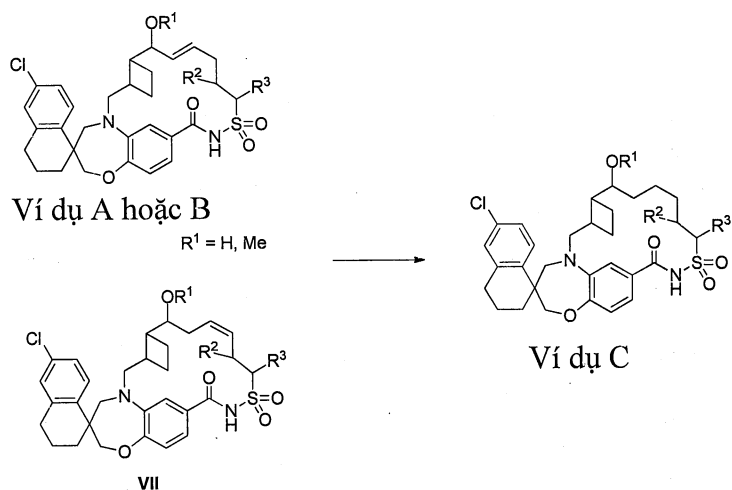
Các hợp chất trung gian ví dụ A có thể được điều chế bằng cách sử dụng các kỹ thuật hóa học tiêu chuẩn. Ví dụ, N,N-dimethylpyridin-4-amin được cho kết hợp với hợp chất VI trong dung môi thích hợp ở nhiệt độ thấp hơn nhiệt độ trong phòng, tốt hơn là khoảng 0°C, tiếp đó thêm N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-etylcarbodiimitt hydroclorua. Làm ấm hỗn hợp thu được đến nhiệt độ môi trường để tạo ra hợp chất ví dụ A.

Quy trình tổng quát 6



Các hợp chất trung gian ví dụ B có thể được điều chế bằng cách sử dụng các kỹ thuật hóa học tiêu chuẩn. Ví dụ, thêm natri hydrua vào dung dịch chứa hợp chất ví dụ A ở nhiệt độ thấp hơn nhiệt độ trong phòng, tốt hơn là khoảng 0°C, tiếp đó thêm MeI vào. Làm ấm hỗn hợp thu được đến nhiệt độ môi trường để tạo ra hợp chất ví dụ B.

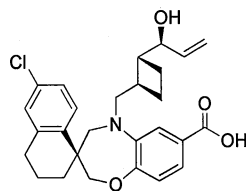
Quy trình tổng quát 7



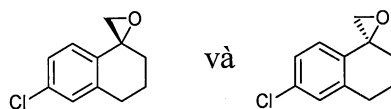
Các hợp chất trung gian như hợp chất ví dụ C có thể được điều chế bằng cách sử dụng các kỹ thuật hóa học tiêu chuẩn. Ví dụ, các hợp chất ví dụ A và/hoặc B và/hoặc VII và platin (IV) oxit được cho kết hợp trong dung môi thích hợp ở nhiệt độ môi trường để tạo ra hợp chất ví dụ C.

Các hợp chất theo sáng chế nói chung có thể được điều chế bằng cách kết hợp và tiếp tục thao tác với các hợp chất trung gian tổng hợp được tạo ra từ các nguyên liệu đầu có bán trên thị trường. Các quy trình tổng hợp các hợp chất trung gian này được trình bày dưới đây và còn được minh họa trong các ví dụ cụ thể được cung cấp ở đây.

Hợp chất trung gian AA11A: Axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hydroxyallyl)xyclobutyl)methyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic



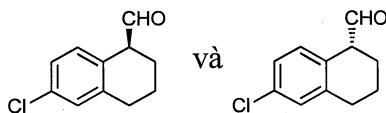
Bước 1: (R)-6-clo-3,4-dihydro-2H-spiro[naphtalen-1,2'-oxiran] và (R)-6-clo-3,4-dihydro-2H-spiro[naphtalen-1,2'-oxiran]



Nạp 6-clo-3,4-dihydro-1(2H)-naphtalenon (123 g, 681 mmol), trimetylsulfoni iodia (143 g, 701 mmol) và DMSO (1100 mL) vào bình đáy tròn 4 cổ dung tích 2 L. Thêm KOH (76 g, 1362 mmol) (dạng viên) vào. Khuấy hỗn dịch này ở nhiệt độ môi trường trong 2 ngày, sau thời gian này dữ liệu ^1H NMR thô cho thấy rằng không còn nguyên liệu đầu. Rót dung dịch này vào 800 g nước đá nghiền, rửa bằng MTBE (200 mL) và thêm phần MTBE bổ sung (700 mL) vào. Khuấy hỗn hợp thu được trong 5 phút và sau quá trình phân pha, chiết lớp nước dưới đáy bằng MTBE hai lần (500 mL, 300 mL) và gộp với dịch chiết MTBE chính. Rửa dòng hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (2 x 600 mL) và thêm 330 g Al_2O_3 (trung tính)

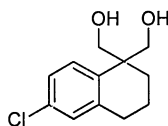
vào. Khuấy hỗn dịch thu được trong 5 phút ở 22°C, lọc và rửa bằng MTBE (400 mL). Cô dịch lọc để thu được sản phẩm là chất dầu nhớt màu đỏ (125 g, 94%).

Bước 2: (S)-6-clo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-carbaldehyt và (R)-6-clo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-carbaldehyt



Nạp 6-clo-3,4-dihydro-2H-spiro[naphtalen-1,2'-oxiran] dạng raxemic (160 g, 822 mmol) và THF (1760 mL) vào bình đáy tròn ba cổ dung tích 3L. Sau khi làm lạnh mẻ này xuống -8°C bằng bể nước đá khô/IPA, thêm bo triflorua dietyl eterat (5,07 mL, 41,1 mmol) vào trong 3 phút. Nhiệt tỏa ra nâng nhiệt độ của mẻ này lên tới 10°C ngay lập tức. Khuấy mẻ này ở -5 đến 0°C trong 5 phút và phân tích mẫu bằng kỹ thuật LC/MS (dập tắt phản ứng trong dung dịch NaHCO₃ lạnh) cho thấy sự chuyển hóa hoàn toàn. Dập tắt phản ứng bằng cách thêm NaHCO₃ bão hòa (300 mL) ở -5°C, tiếp đó thêm MTBE (400 mL) và chuyển hỗn hợp này sang phễu tách và rửa bằng MTBE (240 mL). Sau quá trình phân pha, loại bỏ lớp nước cùng với một ít chất rắn màu trắng (giống axit boric hoặc borax). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (350 mL) và cô dưới áp suất giảm để thu được chất dầu màu đỏ. Nguyên liệu thô này được sử dụng trực tiếp trong bước 4.

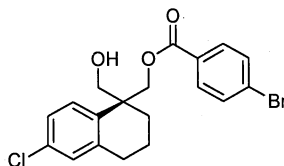
Bước 3: (6-clo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1,1-diyl)dimetanol



Nạp 6-clo-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphtalencarbaldehyt dạng raxemic vào bình đáy tròn ba cổ dung tích 3L và rửa bằng dietylen glycol (1000 mL). Thêm formaldehyt (dung dịch 37% trong H₂O; 652 mL, 8757 mmol) vào và làm nguội nhũ dịch hai pha thu được đến 5°C bằng bể nước đá khô/IPA. Thêm KOH (dung dịch nước 45%, 652 mL, 11,9 mol) vào trong ~30 phút, giữ nhiệt độ thấp hơn 20°C. Sau khi thêm xong, từ từ làm nóng mẻ (20°C) đến 45°C (cảnh báo: phản ứng tỏa nhiệt) và già hóa trong 1 giờ. Phân tích HPLC cho thấy sự chuyển hóa hoàn toàn. Một ít chất nhựa hắc ín nhớt không tan được tạo thành, chất này được loại bỏ trước khi xử lý pha nước. Thêm nước muối (500 mL) vào mẻ này và chiết hỗn hợp này

bằng DCM cho đến khi lượng sản phẩm trong pha nước nhỏ hơn 5%. Cô dịch chiết DCM đã được gộp lại đến 750 mL dưới dạng chất dầu màu đỏ, rửa bằng H₂O (500 mL) và sản phẩm bắt đầu kết tinh. Sau khi tách, loại bỏ lớp nước trong trên cùng và khuấy lớp đáy trong bể nước đá/ H₂O trong 30 phút, lọc và rửa bằng DCM (~100 mL) và H₂O (100 mL). Làm khô sản phẩm dưới không khí khô/chân không để thu được mẻ đầu tiên (113 g, 498 mmol, hiệu suất 57%). Tách lớp DCM từ dịch cái thu được và cô thành 200-300 g (KF = 0,5%), tạo mầm kết tinh và khuấy trong bể nước đá/H₂O trong 30 phút. Lọc sản phẩm này, rửa bằng DCM (50 mL) và làm khô trong không khí khô/chân không để thu được mẻ thứ hai (14,3 g, 63,1 mmol, hiệu suất 7%), gộp lại thu được tổng cộng là 127 g 6-clo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1,1-diyl)dimetanol (64%).

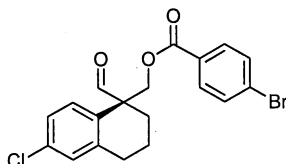
Bước 4: (S)-(6-clo-1-(hydroxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)metyl 4-bromo benzoat



Thêm đồng (II) clorua (0,355 g, 2,64 mmol) vào dung dịch chứa 2,6-bis((R)-5,5-dibutyl-4-phenyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)pyridin (chất xúc tác *R,R*-Kang) (1,57 g, 2,64 mmol) trong DCM khan (450 mL) và khuấy dung dịch màu xanh lá cây thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Thêm dung dịch này vào dung dịch chứa (6-clo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1,1-diyl)dimetanol (30 g, 132,73 mmol) trong DCM khan (800 mL) qua ống. Làm lạnh hỗn hợp thu được đến -78°C và thấy có chất kết tủa màu xanh lá cây nhạt. Sau đó thêm từ từ dung dịch chứa 4-bromobenzoyl clorua (34,77 g, 158,79 mmol) trong DCM (500 mL) vào, tiếp đó thêm từng giọt N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (20 g, 154 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở -78°C trong 3 giờ, sau đó dập tắt phản ứng bằng đệm phosphat (1 L) pH=3 và làm ấm đến nhiệt độ môi trường bằng cách khuấy mạnh. Sau đó, pha loãng hỗn hợp này bằng DCM (2 L) và tách các lớp. Rửa pha hữu cơ bằng đệm pH=3 (1 L), NaHCO₃ bão hòa (1 L) và nước muối (2 L), sau đó làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô. Tinh chế nguyên liệu thô bằng kỹ thuật sắc ký cột qua SiO₂ gel (cỡ lưới 100-200, DCM 80% trong Hex) để thu được (S)-(6-clo-1-

(hydroxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)metyl 4-bromobenzoat tinh khiết (45 g, 84%; e.r = 91,4:8,6). ChiralCel® OD-H (250 mm x 4,6 mm); pha động: n-hexan:IPA: 90:10; thời gian chạy: 20 phút; tốc độ dòng: 1mL/phút; chuẩn bị mẫu: IPA; thời gian lưu (pic chính): 9,32 phút; thời gian lưu (pic phụ): 11,46 phút).

Bước 5: (R)-(6-clo-1-formyl-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)metyl 4-bromobenzoat

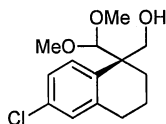


Thêm Dess-Martin periodinan (121,4 g, 293,3 mmol) ở 10°C vào dung dịch được khuấy chứa (S)-(6-clo-1-(hydroxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)metyl 4-bromobenzoat (100 g, 244,5 mmol) trong DCM (2,5 L). Bỏ bể làm lạnh sau khi thêm và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường. Sau đó thêm H₂O (9 mL) vào và khuấy hỗn hợp hai pha thu được ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 0°C và dập tắt phản ứng bằng 2 L hỗn hợp chứa dung dịch Na₂S₂O₃ 10%/NaHCO₃ bão hòa với tỷ lệ 1:1. Tiếp tục khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 10 phút, sau đó tách các lớp và chiết lớp nước này bằng EtOAc (2 x 1,5 L). Rửa lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng 1 L dung dịch Na₂S₂O₃ 10%/NaHCO₃ bão hòa và 1 L nước muối, sau đó làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô. Tinh chế phân cận bằng kỹ thuật sắc ký cột qua SiO₂ gel (cỡ lưới 100-200, EtOAc 5%/Hex), thu được (R)-(6-clo-1-formyl-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)metyl 4-bromobenzoat (80 g, 81%).

Độ tinh khiết đồng phân đối ảnh của hợp chất nêu ở đề mục có thể được cải thiện bằng quy trình sau: thêm (R)-(6-clo-1-formyl-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)metyl 4-bromobenzoat (190 g) vào trong toluen (950 mL) và làm nóng đến 50°C để hòa tan hoàn toàn. Làm nguội dung dịch đồng nhất này đến nhiệt độ môi trường và tạo mầm kết tinh bằng hợp chất raxemic. Làm lạnh dung dịch này xuống -25°C và giã hóa qua đêm. Sau đó gạn và cô dịch cái để thu được 160 g (R)-(6-clo-1-formyl-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)metyl 4-bromobenzoat được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (lượng dư chất đồng phân đối ảnh 94%, được xác định bằng kỹ thuật HPLC bất đối xứng). Các điều kiện HPLC bất đối xứng: cột: ChiralCel®

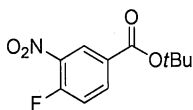
OD-H (250 mm x 4,6 mm); pha động: n-hexan:IPA: 90:10; thời gian chạy: 20 phút; tốc độ dòng: 1mL/phút; chuẩn bị mẫu: etanol; thời gian lưu (pic chính): 8,488 phút (96,97%); thời gian lưu (pic phụ): 9,592 phút (3,03%).

Bước 6: (R)-(6-clo-1-(dimetoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)metanol



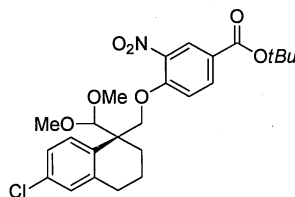
Thêm *p*-TsOH (1 g, 9,2 mmol) và trimetyl orthoformat (58,4 mL, 551 mmol) vào dung dịch chứa (R)-(6-clo-1-formyl-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)metyl 4-bromobenzoat (75 g, 183,8 mmol) trong MeOH khan (1 L) và đun hồi lưu hỗn hợp phản ứng cho đến khi nguyên liệu đầu được tiêu thụ hoàn toàn (~ 4 giờ). Cô khối lượng phản ứng đến 50% thể tích và pha loãng bằng THF (1 L) và NaOH 1N (1 L, 1 mol). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở 40°C qua đêm và sau đó cô dưới áp suất giảm. Pha loãng phần cặn bằng EtOAc (1,5 L). Tách lớp nước và chiết bằng EtOAc (2 x 500 mL) và rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng NaOH 1N (1 L) và nước muối (1 L), làm khô trên Na₂SO₄ và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu thô bằng kỹ thuật sắc ký cột qua SiO₂ gel cỡ lưới 100-200 (EtOAc 10%/Hex), thu được (R)-(6-clo-1-(dimetoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)metanol tinh khiết dưới dạng chất dầu đặc màu nâu nhạt (44 g, 89%).

Bước 7: *tert*-butyl-4-flo-3-nitrobenzoat



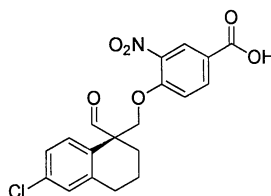
Thêm DMAP (13,18 g, 108,04 mmol) và di *tert*-butyl dicacbonat (248 mL, 1080,4 mmol) vào dung dịch chứa axit 4-flo-3-nitrobenzoic (100 g, 540,2 mmol) trong *t*-butanol (2,5 L) và làm nóng hỗn hợp phản ứng ở 40°C qua đêm. Khi phản ứng hoàn thành, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H₂O và chiết pha nước bằng EtOAc (3 x 1,5 L). Rửa tiếp lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng H₂O (1x 1 L), nước muối (1x 1 L) và làm khô trên Na₂SO₄. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế nguyên liệu thô thu được bằng kỹ thuật sắc ký cột (SiO₂ gel cỡ lưới 100-200, rửa giải bằng gradien từ Hex 100% đến EtOAc 5% trong Hex), thu được *tert*-butyl-4-flo-3-nitrobenzoat tinh khiết (70 g, 54%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 8: (R)-tert-butyl 4-((6-clo-1-(dimetoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl) metoxy)-3-nitrobenzoat



Làm lạnh dung dịch chứa (R)-(6-clo-1-(dimetoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)metanol (70 g, 259,2 mmol) trong THF khan (3,5 L) đến 0°C và thêm từng giọt LiHMDS (1 M trong THF; 363 mL, 363 mmol) vào. Sau 5 phút, thêm từng giọt dung dịch chứa tert-butyl 4-flo-3-nitrobenzoat (74,9 g, 311 mmol) trong THF (500 mL) vào qua phễu nhỏ giọt và làm ấm hỗn hợp thu được đến nhiệt độ môi trường. Khi phản ứng hoàn thành (~1 giờ), làm lạnh hỗn hợp này đến 0°C, dập tắt phản ứng bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa (1 L) và chiết bằng EtOAc (3 x 1 L). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng NH₄Cl (1 L) và nước muối (1 L), làm khô trên Na₂SO₄ và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu thô thu được bằng kỹ thuật sắc ký cột bằng cách sử dụng SiO₂ gel cỡ lưới 100-200 (EtOAc 5%/hexan), thu được (R)-tert-butyl 4-((6-clo-1-(dimetoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)metoxy)-3-nitrobenzoat dưới dạng chất dầu đặc màu vàng (110 g, hiệu suất 87%).

Bước 9A: Axit (R)-4-((6-clo-1-formyl-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)metoxy)-3-nitrobenzoic



Thêm erbi triflat (4,3 g, 7,1 mmol) và H₂O (13 mL) vào dung dịch chứa (R)-tert-butyl-4-((6-clo-1-(dimetoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)metoxy)-3-nitro benzoat (35 g, 71,25 mmol) trong MeCN (1 L). Làm nóng hỗn hợp thu được đến 80°C qua đêm. Sau đó, loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và hòa tan phần cặn trong Et₂O (1,5 L) và rửa bằng HCl 1N (500 mL) và nước muối (500 mL). Làm khô lớp hữu cơ trên Na₂SO₄, lọc và cô, thu được axit (R)-4-((6-clo-1-formyl-1,2,3,4-

tetrahydronaphtalen-1-yl)metoxy)-3-nitrobenzoic (30 g), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Theo cách khác, axit (R)-4-((6-clo-1-formyl-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)metoxy)-3-nitrobenzoic có thể được điều chế từ (6-clo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1,1-diyl)dimetanol (bước 4) như sau:

Nạp đồng (II) clorua (0,095 g, 0,02 đương lượng), 2,6-bis((R)-5,5-dibutyl-4-phenyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)pyridin (0,42 g, 0,02 đương lượng) và THF (28,5 g, 4 thể tích) vào bình đáy tròn ba cổ dung tích 250 mL. Sau khi làm trơ mẻ bằng khí N_2 , khuấy mẻ này ở $20^\circ C$ trong 0,5 giờ. Thêm (6-clo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1,1-diyl)dimetanol (8,0 g, 1,00 đương lượng), tiếp đó là THF (14,2 g, 2 thể tích) và 4-metylmorpholin (3,75 g, 1,05 đương lượng) vào dung dịch màu xanh lá cây đồng nhất này. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến $-20^\circ C$ và thêm dung dịch chứa 1-napthoyl clorua (7,06 g, 1,05 đương lượng) trong THF (21,3 g, 3 thể tích) vào mẻ này trong 0,5 giờ, giữ nhiệt độ thấp hơn $-15^\circ C$. Sau khi già hóa ở $-20^\circ C$ trong 20 giờ, lấy một lượng mẫu nhỏ của huyền phù đặc phản ứng và phân tích bằng kỹ thuật HPLC. Lọc trực tiếp huyền phù đặc này qua phễu thủy tinh xốp trong khi giữ nhiệt độ ở $-20^\circ C$. Rửa bánh lọc bằng hai phần THF lạnh ($<-10^\circ C$) (2 x 14,2 g, 2 thể tích) dội qua bình phản ứng. Chuyển bánh lọc (4-metylmorpholin•HCl) sang vật chứa có dán nhãn. Cô dịch cái và nước rửa đến thể tích tối thiểu và thay dung môi chưng cất bằng cách nạp toluen cho đến khi thể tích mẻ này là 6 thể tích và tỷ lệ toluen/THF là $>98:2$ (theo thể tích) như được đo bằng kỹ thuật QNMR. Thêm heptan (11 g, 2 thể tích) vào mẻ này ở $20^\circ C$ và làm nóng huyền phù đặc này đến $85^\circ C$ (phát hiện thấy có sự hòa tan). Làm nguội dung dịch này đến $75^\circ C$ và cho mầm kết tinh vào (0,27 g, 0,02 đương lượng). Làm nguội huyền phù đặc này đến $20^\circ C$ trong 3 giờ và già hóa trong >1 giờ. Lọc mẻ này qua phễu lọc thủy tinh xốp và rửa bánh lọc bằng toluen/heptan (3:1 theo thể tích) (11 g, 2 thể tích), sau đó là toluen/heptan (1:1 theo thể tích) (11 g, 2 thể tích). Làm khô bánh lọc trong môi trường khí N_2 trong 12 giờ ở nhiệt độ môi trường và phân tích bánh lọc khô bằng kỹ thuật QNMR (toluen và heptan $<1\%$ trọng lượng). Sản phẩm thu được là chất rắn màu trắng nhạt (8,75 g, 63% sau khi điều chỉnh trọng lượng).

Nạp (S)-(6-clo-1-(hydroxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)metyl 1-naphtoat (2,693 kg, 88,6% trọng lượng, 6,3 mol), tiếp đó là DCM (17,9 kg, 5 thể tích) và EtNiPr₂ (2,84 kg, 3,5 eq) vào bình phản ứng có vỏ bọc dung tích 60 L thông với thiết bị rửa khí tẩy trắng. Sau khi làm tro mề bằng khí N₂, khuấy mạnh và làm lạnh mề này đến 0°C. Thêm dung dịch lưu huỳnh trioxit pyridin mới được điều chế (2,10 kg, 2,5 đương lượng lưu huỳnh trioxit pyridin trong 7,43 kg, 3 thể tích DMSO) vào hỗn hợp huyền phù đặc chứa rượu trong bình phản ứng trong 30 phút trong khi giữ nhiệt độ của mề này thấp hơn 15°C. Sau khi thêm, phân tích HPLC cho thấy hiệu suất chuyển hóa >99%. Dập tắt phản ứng bằng cách thêm H₂O (14 L, 5 thể tích) vào mề này trong ~20 phút, giữ nhiệt độ của mề này thấp hơn 15°C và sau đó thêm toluen (16,8 L, 6 thể tích) vào. Sau quá trình phân tách, xử lý lớp hữu cơ bằng H₂O (14 L, 5 thể tích) và toluen (16,8 L, 6 thể tích). Rửa lớp hữu cơ trên cùng bằng HCl 2 N hai lần (14 L mỗi lần, 5 thể tích) và nước muối (14 L, 5 thể tích). Chuyển lớp hữu cơ vào vật chứa sạch, phân tích bằng kỹ thuật HPLC và sau đó chuyển trở lại vào bình phản ứng sạch dung tích 60 L qua phễu lọc lắp sẵn. Cô mề này đến thể tích tối thiểu và thay dung môi thành MeOH cho đến khi thể tích mề này là 28 L (10 thể tích) và tỷ lệ MeOH/toluen là 3:1 (theo thể tích) như được đo bằng kỹ thuật QNMR. Sau đó, chuyển mề này vào bình phản ứng có vỏ bọc dung tích 30 L qua phễu lọc lắp sẵn. Sau khi điều chỉnh nhiệt độ của mề đến 30°C, tạo mầm kết tinh cho mề này bằng aldehyt (51 g, 0,02 đương lượng) dưới dạng huyền phù đặc trong MeOH (400 mL). Sau khi già hóa huyền phù đặc trong 30 phút ở 30°C, thay dung môi cho mề này bằng cách chưng cất với MeOH cho đến khi thể tích của mề là 11 L (4 thể tích) và tỷ lệ MeOH/toluen là ≥99:1 (theo thể tích). Sau đó, làm lạnh mề này đến 5°C và thêm hỗn hợp MeOH/H₂O (3,70 kg MeOH + 1,34 kg H₂O) vào trong 1,5 giờ để làm tăng tổng thể tích dung môi đến xấp xỉ 5,5 thể tích và tỷ lệ MeOH/H₂O cuối là 90/10 (theo thể tích). Làm nóng mề này đến 65°C trong 30 phút và làm nguội đến 20°C trong 2 giờ và già hóa trong ~2 giờ. Lọc mề này qua thiết bị lọc Aurora[®] được trang bị vải lọc cỡ lỗ ≤ 25 μm. Rửa bánh lọc bằng MeOH/H₂O (10:1) (1x2 thể tích), sau đó là MeOH/H₂O (2:1) (1x2 thể tích). Làm khô bánh lọc trong môi trường khí N₂ ở nhiệt độ môi trường trong ≥ 4 giờ cho đến khi khô để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (1,99 kg, 72% sau khi điều chỉnh % trọng lượng).

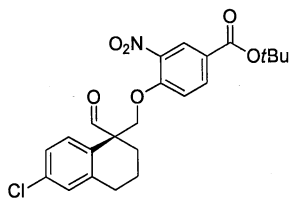
Nạp (R)-(6-clo-1-formyl-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)metyl 1-naphtoat (10 g, 94,4% trọng lượng, LCAP 95,3%, lượng dư chất đồng phân đối ảnh >99%), metanol (100 mL), trimetyl orthoformat (7 mL) và TsOH · H₂O (0,24 g) vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 250mL. Làm trơ bình đáy tròn này bằng khí N₂ và khuấy mạnh. Làm nóng mẻ này đến 60°C và già hóa trong 2 giờ. Phân tích HPLC cho thấy hiệu suất chuyển hóa $\geq 98\%$.

Cô mẻ này trong chân không (~150-190 torr (1 torr = 133,3 Pa), nhiệt độ bên ngoài ~40°C) đến thể tích tối thiểu bằng cách sử dụng thiết bị cô quay. Mẻ này được chuyển sang THF bằng cách nạp THF ba lần (50 mL mỗi lần) và chưng cất trong chân không (~165 torr, nhiệt độ bên ngoài ~40°C). Sau mỗi lần trong số hai lần nạp THF đầu tiên, cô cạn mẻ này đến thể tích tối thiểu và sau khi nạp THF lần cuối và chưng cất, phân tích mẫu bằng kỹ thuật QNMR cho thấy tỷ lệ THF/MeOH đích là >20/1 (theo thể tích). Nạp LiOH·H₂O (10,46 g, 10 đương lượng) và H₂O (50 mL) vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 250 mL. Làm nóng hỗn hợp phản ứng đến 65°C và già hóa trong 18 giờ. Phân tích HPLC cho thấy chuyển hóa >99%. Làm nguội mẻ này đến 20°C và chuyển vào phễu tách dung tích 500 mL. Nạp MTBE (106 mL) vào phễu tách này và lắc kỹ phễu này. Sau khi để lắng trong 5 phút, tháo bỏ lớp nước dưới đáy. Rửa lớp hữu cơ trên cùng bằng K₂CO₃ 20% hai lần (32 mL và 11 mL). Chuyển mẻ này sang bình đáy tròn dung tích 250 mL. Thử nghiệm bằng kỹ thuật HPLC cho thấy sản phẩm phụ là axit naphtanoic <2%. Cô mẻ này đến thể tích tối thiểu ở áp suất giảm trên thiết bị cô quay (300 mbar (30 kPa), nhiệt độ bên ngoài ~40°C). Mẻ này được chuyển sang THF bằng cách sử dụng thiết bị cô quay (~250 mbar (25 kPa), nhiệt độ bên ngoài ~40°C) bằng cách bổ sung và chưng cất THF (~50 mL, ~50 mL). Sau mỗi lần nạp THF, mẻ này được chưng cất cạn đến thể tích tối thiểu. Nạp THF (50 mL) vào bình đáy tròn dung tích 250 mL. Phân tích mẫu bằng kỹ thuật KF cho thấy mức H₂O là 0% (mức chấp nhận được là $\leq 0,1\%$). Lọc khử sạch mẻ này (phễu thủy tinh có độ xốp trung bình dung tích 60 mL) vào bình đáy tròn ba cổ dung tích 250 mL sạch và khô bằng cách sử dụng THF (50 mL) để rửa và điều chỉnh thể tích. Thêm axit 4-flo-3-nitrobenzoic (4,61 g, 1,0 đương lượng) vào mẻ này, làm lạnh hỗn hợp này đến -20°C và thêm dung dịch kali tert-butoxit THF 20% (40 mL) vào trong 1,5 giờ, giữ nhiệt độ mẻ này ở $-20 \pm 10^\circ\text{C}$ (tỏa nhiệt).

Sau khi thêm xong, già hóa mẻ này ở -20°C và phân tích một lượng nhỏ bằng kỹ thuật HPLC, sau 1,5 giờ cho thấy hiệu suất chuyển hóa là 98%. Thêm dung dịch NH_4Cl bão hòa (10 mL) vào mẻ trong bình, giữ nhiệt độ ở $-20 \pm 10^{\circ}\text{C}$, tiếp đó thêm H_2O (20 mL) và MeTHF (34 mL) ở $-20 \pm 20^{\circ}\text{C}$ vào. Làm ấm hỗn hợp này đến 20°C và khuấy trong 13 giờ. Chuyển mẻ này vào phễu tách, để lắng trong ~ 5 phút và loại bỏ lớp nước dưới đáy, giữ lại phần kết tủa cùng với dòng hữu cơ. Rửa dòng hữu cơ trên cùng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (10 mL) và H_2O (20 mL) ở 20°C . Sau khi để lắng ~ 5 phút, tách lớp nước. Thêm MSA (4 mL) vào tổng dòng hữu cơ thô này (KF=14%) trong bình đáy tròn ba cổ dung tích 250mL. Làm nóng mẻ này đến nhiệt độ hồi lưu (65°C) trong 25 giờ và phân tích LC cho thấy sự chuyển hóa hoàn toàn ($\geq 97\%$).

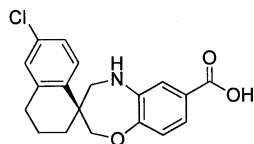
Làm nguội mẻ này đến $<20^{\circ}\text{C}$ và thêm $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (4,5 g) và H_2O (7 mL) vào. Chuyển mẻ này vào phễu tách và tháo lớp nước dưới đáy để thu được dung dịch sản phẩm aldehyt thô. Cô dòng hữu cơ thô đã được gộp lại đến thể tích tối thiểu bằng cách sử dụng thiết bị cô quay. Nạp AcOH (~ 50 mL, ~ 50 mL) vào mẻ này trong bình đáy tròn dung tích 500 mL và chưng cất bằng cách sử dụng thiết bị cô quay ở áp suất giảm (30 mbar (3kPa), nhiệt độ bên ngoài $\sim 40^{\circ}\text{C}$). Đo mức THF bằng kỹ thuật QNMR và thấy không còn nữa. Chuyển hỗn hợp này vào bình đáy tròn ba cổ dung tích 250 mL và thêm AcOH vào để điều chỉnh tổng thể tích đến ~ 40 mL, khi đó xảy ra sự kết tinh. Thêm H_2O (12 mL) vào mẻ này trong ~ 1 giờ. Sau khi già hóa trong >1 giờ, thử nghiệm LC cho thấy nồng độ của dịch nổi bề mặt là 9 mg/mL. Nếu nồng độ này >10 mg/mL thì có thể thêm một phần nhỏ H_2O (0,2 thể tích) vào; sau khi kiểm tra bằng kỹ thuật LC, lặp lại nếu cần thiết. Lọc mẻ này, rửa bằng H_2O 20%/AcOH (23 mL) và làm khô trong môi trường khí N_2 /chân không trong 3,25 giờ để thu được hợp chất nêu ở đề mục (8,22 g) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (hiệu suất 82%, được hiệu chỉnh về độ tinh khiết).

Bước 9B: (R)-tert butyl 4-((6-clo-1-formyl-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)methoxy)-3-nitrobenzoat



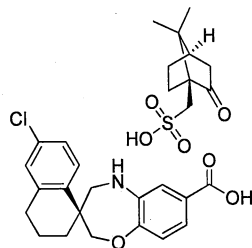
Thêm amberlyst®-15 (1 g, 2,033 mmol; được rửa trước bằng 2 x 10 mL axeton khan) vào dung dịch chứa (R)-tert-butyl 4-((6-chloro-1-(dimethoxymethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)methoxy)-3-nitrobenzoat (1 g, 2,033 mmol) trong axeton khan (41 mL). Làm nóng hỗn hợp này đến 50°C trong 3,5 giờ, sau đó lọc và rửa bằng DCM. Cô và làm khô dịch lọc trong chân không cao qua đêm (dịch này chuyển sang màu đỏ sẫm). Phân tích LC/MS và NMR gợi ý rằng có mặt của axit carboxylic tương ứng với lượng ~ 10% cũng như mesityl oxit với lượng là 0,5 đương lượng. Hỗn hợp này được sử dụng cho bước 11 mà không cần tinh chế thêm.

Bước 10: Axit (S)-6'-chloro-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphthalen]-7-carboxylic



Làm nóng dung dịch chứa axit (R)-4-((6-chloro-1-formyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)methoxy)-3-nitrobenzoic thô (30 g, 77,10 mmol) trong AcOH (1 L) đến 70°C và thêm bột sắt (28 g, 500 mmol) vào. Làm nóng hỗn hợp thu được trong ~4 giờ ở 70°C. Sau đó, loại bỏ AcOH dưới áp suất giảm và hòa tan phần cặn trong DCE (1 L). Thêm từng phần natri triacetoxymethydrat (46,5 g, 740 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Sau đó dập tắt phản ứng bằng H₂O, tiếp đó bằng dung dịch axit xitric 10% trong nước (500 mL). Chiết pha nước bằng DCM (2 x 1 L) và rửa lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (500 mL), làm khô trên Na₂SO₄ và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng kỹ thuật sắc ký cột bằng cách sử dụng SiO₂ gel cỡ lưới 100-200 (EtOAc 40%/Hex), thu được axit (S)-6'-chloro-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphthalen]-7-carboxylic tinh khiết dưới dạng chất rắn màu trắng (24 g, 99% sau hai bước).

Theo cách khác, axit (S)-6'-clo-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4] oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic với axit ((1S,4R)-7,7-dimetyl-2-oxobixyclo [2.2.1]heptan-1-yl)metansulfonic (1:1) có thể được điều chế như sau:

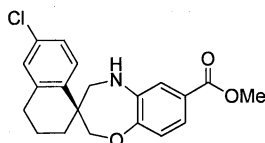


Nạp axit (R)-4-((6-clo-1-formyl-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)metoxy)-3-nitrobenzoic (20 g, 94% trọng lượng), Pt 5%/S/C ướt (2,2 g), THF (400 mL) và titan isopropoxit (0,5 mL) vào bình phản ứng cao áp. Đậy kín bình phản ứng này, thổi sạch bằng khí trơ (3 chu kỳ, ít nhất một chu kỳ có khuấy) và sau đó thổi sạch bằng khí H₂ (1 chu kỳ). Tăng áp cho bình phản ứng này bằng H₂ đến 70 psig (482,6 kPa), bắt đầu khuấy (950 vòng trên phút) và tăng nhiệt độ đến 90°C giữ áp suất H₂ trong bình phản ứng (70 psig (482,6 kPa) ở 22-30°C, 80 psig (551,58 kPa) ở 50-60°C và 90 psig (620,53 kPa) ở 88-91°C). Sau 16 giờ, làm nguội bình phản ứng đến nhiệt độ môi trường và làm sạch môi trường phản ứng bằng khí trơ (3 chu kỳ). Phân tích HPLC phản ứng khẳng định hiệu suất chuyển hóa > 98%.

Lọc hỗn hợp phản ứng qua đệm Celite® (2 inơ (5,08 cm)) bằng cách sử dụng THF bổ sung để rửa và cô dịch lọc dưới áp suất giảm ở 40°C. Thêm IPA (60 mL) và dung dịch MeOH 2-4% trong nước (10 mL) vào phần cặn thu được. Khuấy hỗn hợp này trong 10 phút và sau đó lọc qua đệm Celite® (2 inơ (5,08 cm)). Làm bay hơi MeOH dưới áp suất giảm ở 40°C và thêm từng giọt dung dịch +CSA (56,0 g) trong IPA (200 mL) vào dung dịch IPA đậm đặc được làm nguội đến nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Sau khi thêm dung dịch CSA 10% vào, tạo mầm kết tinh cho hỗn hợp này bằng tinh thể của hợp chất nêu ở đề mục (10 - 15 mg), tiếp đó thêm dung dịch CSA còn lại vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm, lọc hỗn hợp phản ứng và rửa bánh lọc bằng 100 mL IPA và làm khô trong chân không/N₂ ở nhiệt độ môi trường. Sản phẩm này được tách ra dưới dạng chất rắn màu trắng: axit (S)-6'-clo-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4] oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic với axit ((1S,4R)-7,7-dimetyl-2-oxobixyclo[2.2.1]

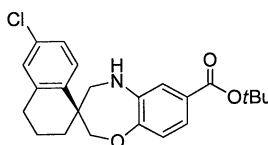
heptan-1-yl)metansulfonic (1:1) (hiệu suất 85 - 88%, lượng dư chất đồng phân đối ảnh > 99,5%).

Bước 11A: (S)-metyl 6'-clo-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylat



Thêm amberlyst®-15 (130 g, rửa trước bằng metanol khan) vào dung dịch chứa axit (S)-6'-clo-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic (130 g, 379 mmol) trong metanol (6 L) và làm nóng đến nhiệt độ hồi lưu trong 10 giờ. Sau đó, loại bỏ Amberlyst® bằng cách lọc và rửa bằng metanol (3 x 300 mL). Cô dịch lọc đã được gộp lại và tinh chế phân cận bằng kỹ thuật sắc ký cột để thu được (S)-metyl 6'-clo-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylat tinh khiết dưới dạng chất rắn màu trắng (105 g, 77%). Các điều kiện HPLC bất đối xứng: cột: ChiralCel® OD-H (250 mm x 4,6 mm, 5 µm); pha động: n-hexan:EtOH: 95:05; thời gian chạy: 25 phút; tốc độ dòng: 1 mL/phút; thời gian lưu (pic phụ): 10,162 phút (1,98%); thời gian lưu (pic chính): 12,292 phút (98,02%).

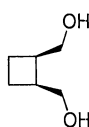
Bước 11B: (S)-tertbutyl 6'-clo-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylat



Thêm sắt (0,676 g, 12,11 mmol) vào dung dịch chứa (R)-tert-butyl 4-((6-clo-1-formyl-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)metoxy)-3-nitrobenzoat (0,9 g, 2,018 mmol) trong AcOH (20,22 mL, 353 mmol) ở 70°C. Khuấy mạnh hỗn hợp này trong 4 giờ, sau đó cô và pha loãng phân cận bằng 20 mL 1,2-DCE. Thêm natri triaxetoxyhydroborat (1,711 g, 8,07 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong 20 phút. Khi dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung 20 mL H₂O, huyền phù đặc tạo thành. Thêm 20 mL dung dịch axit xitric 10% vào và hỗn hợp trở nên có màu sáng hơn. Tách các lớp và chiết lớp nước bằng 2 x 20 mL DCM. Rửa

các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng 10 mL axit xitric 10% và 10 mL nước muối, làm khô trên MgSO_4 , lọc và cô. Nạp phần cặn lên 3 g SiO_2 gel và tinh chế bằng cách sử dụng EtOAc 5-10% trong Hex, thu được (S)-tert-butyl 6'-clo-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylat (557 mg, 1,393 mmol, hiệu suất 69,0%). Rửa giải tiếp bằng EtOAc 30% trong Hex, thu được axit (S)-6'-clo-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic (132 mg, 0,384 mmol, hiệu suất 19,02%).

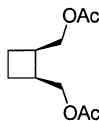
Bước 12: (1R,2S)-1,2-xyclobutandiyldimetanol



Thêm từ từ (1R,5S)-3-oxabixyclo[3.2.0]heptan-2,4-dion dạng rắn (40 g, 317 mmol) vào dung dịch chứa LAH được khuấy nhanh (dung dịch 1,0 M trong THF, 1000 mL, 1000 mmol) ở nhiệt độ môi trường trong bình đáy tròn ba cổ dung tích 3000 mL dưới dòng khí argon trong 2 giờ, giữ nhiệt độ bên trong của hỗn hợp phản ứng thấp hơn 50°C . Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ môi trường trong môi trường khí argon. Sau 16 giờ, làm nguội hỗn hợp phản ứng bằng bể nước đá xuống 10°C và, dưới dòng khí argon chảy nhanh, thêm 36 mL dung dịch H_2O vào theo từng giọt qua phễu thêm ở tốc độ có thể giữ được nhiệt độ nằm trong khoảng từ 12 đến 15°C , xấp xỉ 1 mL/phút, đồng thời khuấy mạnh (500 vòng/phút). Sau đó khuấy mạnh hỗn hợp này (500 vòng/phút) trong bể nước đá trong 1 giờ, sau đó lấy hỗn hợp này ra khỏi bể và khuấy đến nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ trước khi làm lạnh lại bằng bể nước đá đến $5-10^\circ\text{C}$. Thêm 36 mL dung dịch NaOH 15% trong nước vào hỗn hợp này trong khoảng thời gian 45 phút, giữ nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10 đến 20°C . Thêm từng giọt 108 mL H_2O vào hỗn hợp này qua phễu thêm, giữ nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10 đến 20°C , trong ~1 giờ. Sau khi thêm H_2O xong, bỏ bình này ra khỏi bể nước đá, để cân bằng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy mạnh trong môi trường khí argon qua đêm. Sau khi khuấy trong 16 giờ, lọc hỗn hợp phản ứng và cô dịch lọc dưới áp suất giảm để thu được chất dầu không màu, hơi đục. Hòa chất dầu này vào trong Et_2O và khuấy trên MgSO_4 khan và lọc qua đệm Celite®. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm, thu được 32,8 g chất dầu không

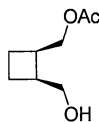
màu, chất này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (hiệu suất 89%).

Bước 13: *cis*-xyclobutan-1,2-diylbis(metylen) diaxetat



Thêm Ac_2O (2,59 mL; 3,0 đương lượng) vào *CIS*-1,2-xyclobutandiyldimetanol (1,06 g, 9,15 mmol) và làm nóng dung dịch thu được đến 50°C . Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp này được phân tích bằng GC và cho thấy sự chuyển hóa hoàn toàn. Sau đó pha loãng hỗn hợp này bằng 15 mL heptan và cô trong chân không để thu được chất dầu trong suốt. Hòa tan chất dầu này trong 15 mL heptan và cô cạn lại thành chất dầu (loại bỏ Ac_2O bằng cách chưng cất đồng sôi) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất dầu (1,827g, hiệu suất 88%, độ tinh khiết 88,3% theo kết quả phân tích QNMR bằng cách sử dụng benzyl benzoat làm chất chuẩn nội).

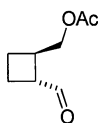
Bước 14: ((1R,2S)-2-(hydroxymetyl)xyclobutyl)metyl axetat



Nạp dung dịch natri xitrat 1M (được điều chế bằng cách trộn trinitrat dihydrat; 682 g, 2320 mmol) và H_2O để đạt được tổng thể tích $\sim 2,3$ L) và 3,48 L H_2O ($\sim 25^\circ\text{C}$) vào bình đáy tròn ba cổ dung tích 12 L được trang bị thiết bị khuấy cơ học. Làm nguội hỗn hợp này bằng cách sử dụng bể nước đá/ H_2O đến $\sim 20,2^\circ\text{C}$. Độ pH $\sim 8,46$ (được đo bằng thiết bị đo độ pH). Sau đó thêm một lần toàn bộ lipaza amano có nguồn gốc từ *Pseudomonas fluorescens* (41,8 g, 1547 mmol) vào (độ pH $\sim 8,12$) và khuấy mạnh hỗn hợp ở nhiệt độ môi trường trong ~ 5 phút. Thêm một lần toàn bộ (1R,2S)-xyclobutan-1,2-diylbis(metylen) diaxetat (348 g, 1547 mmol) vào và khuấy mạnh hỗn hợp thu được ở nhiệt độ môi trường, đồng thời kiểm soát độ pH và nhiệt độ bên trong. Sau khi khuấy hỗn hợp này qua đêm ($\sim 20,9^\circ\text{C}$ và độ pH $\sim 5,45$), lấy một lượng nhỏ, chiết bằng IPAc, pha loãng bằng MeCN và phân tích bằng kỹ thuật GC và thấy phản ứng có vẻ hoàn toàn (còn lại SM 1,21%, chất đồng phân

đôi ảnh 0,17%, diol 1,8%). Thêm Celite® (70 g) vào hỗn hợp phản ứng và lọc huyền phù đặc qua đệm Celite® trên phễu lọc thủy tinh có độ xốp trung bình (lọc nhanh, 15-20 phút), rửa bằng 2,5 L IPA. Chuyển hỗn hợp hai pha sang bình chiết dung tích 12 L và khuấy trong 1 phút. Tách lớp nước và chiết bằng IPAc (1 x 4 L) và cô dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại trong chân không, thu được 337,28g (lượng dư chất đồng phân đôi ảnh 99,6%; IPA dư lại ~50-60% mol theo phân tích ¹HNMR; QNMR: 37,63 mg + benzyl benzoat (Aldrich catalog#B6630, lot# MKBG9990V, 61,27mg; kết quả: ~65% trọng lượng; hiệu suất đã hiệu chỉnh 89%). Sản phẩm thô được sử dụng ở dạng nguyên trạng cho bước tiếp theo.

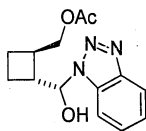
Bước 15: ((1R,2R)-2-formylxyclobutyl)metyl axetat



Nạp ((1R,2S)-2-(hydroxymetyl)xyclobutyl)metyl axetat (126,39 g, 79,6% trọng lượng theo phân tích QNMR; 636 mmol) và 1 L DCM vào bình phản ứng Atlas dung tích 2 L và nhiệt độ của vỏ được thiết đặt đến 20°C. Thêm iodobenzen diaxetat (225 g, 700 mmol) vào dưới dạng chất rắn (sự thêm vào này là quá trình thu nhiệt: nhiệt độ giảm xuống 15°C). Thêm một lần toàn bộ TEMPO (3,97 g, 25,4 mmol) vào dưới dạng chất rắn, tạo ra dung dịch màu da cam đục, dung dịch này trở nên trong suốt sau khoảng thời gian 20 phút. Sau khi khuấy ở 20°C qua đêm, lấy một lượng nhỏ, pha loãng bằng MeOH và phân tích bằng kỹ thuật GC. Có thể sử dụng một lượng chất xúc tác iodobenzen diaxetat và TEMPO bổ sung để thúc đẩy phản ứng hoàn thành nếu cần thiết. Sau đó, làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 1,8°C (nhiệt độ bên trong, bể nước đá/nước đá khô/ H₂O) và thêm từng giọt DIPEA (194 mL, 1113 mol) vào qua phễu thêm trong 65 phút, đồng thời giữ nhiệt độ bên trong <5°C. Bỏ bể làm lạnh và để hỗn hợp ấm lên đến nhiệt độ môi trường, đồng thời khuấy. Sau 48 giờ, lấy một lượng nhỏ, pha loãng bằng metanol và phân tích bằng kỹ thuật GC, cho thấy tỷ lệ các chất đồng phân trans:cis là 12:1. Sau đó, làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến <5°C (bể nước đá/H₂O) và thêm H₂O (230 mL) vào trong ~10 phút (nhiệt độ bên trong đạt tới 14°C). Tách lớp hữu cơ, rửa bằng H₂O (125 mL) và dung dịch NaH₂PO₄ 1M trong nước (90 mL) và cô trong chân không để thu được

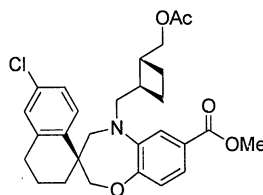
273,4 g ((1R,2R)-2-formylxyclobutyl)metyl axetat (QNMR: 68,85 mg + benzyl benzoat (Aldrich catalog# B6630, Lot#MKBG9990V, 72,36 mg). Sản phẩm thô được sử dụng ở dạng nguyên trạng cho bước tiếp theo.

Bước 16: ((1R,2R)-2-((R)-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)(hydroxy)metyl)xyclobutyl)metyl axetat



Thêm benzotriazol (1,296 g, 10,00 mmol) dưới dạng chất rắn vào dung dịch chứa ((1R,2R)-2-formylxyclobutyl)metyl axetat thô (5 g, 10,27 mmol) trong 8 mL MTBE (phản ứng tỏa nhiệt nhẹ). Dung dịch trong suốt này trở nên đục dần và hình thành chất kết tủa. Để hỗn hợp này cân bằng qua đêm ở nhiệt độ môi trường, sau đó thêm heptan vào (6 mL). Sau khi già hóa trong 6 giờ, lọc hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường và rửa bằng 10 mL MTBE/heptan có tỷ lệ 1:1. Làm khô chất rắn màu trắng trong không khí trên thủy tinh xốp trong chân không, thu được 2,48 g ((1R,2R)-2-((R)-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)(hydroxy)metyl)xyclobutyl)metyl axetat.

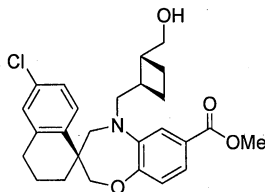
Bước 17: (S)-metyl 5-(((1S,2R)-2-axetoxycyclobutyl)metyl)-6'-clo-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylat



Thêm ((1R,2R)-2-formylxyclobutyl)metyl axetat (từ bước 16; 4,36 g, 27,9 mmol) vào dung dịch chứa (S)-metyl 6'-clo-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4] oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylat (5,0 g, 13,97 mmol) (bước 12) trong DCM (78 mL) và AcOH (38,8 mL). Khuấy dung dịch ở nhiệt độ môi trường trong 10 phút, sau đó làm lạnh đến 0°C và thêm từ từ natri xyanobohydrua (1,463 mL, 27,9 mmol) vào trong 1 giờ. Khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 10 phút, sau đó rót từ từ vào dung dịch NaOH lạnh và chiết bằng EtOAc (120 mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ khan và cô. Nạp phần

cặn vào cột vàng ISCO 220 g và rửa giải bằng EtOAc 0% đến 10%/Hex để tạo ra 6,0 g hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng. m/z (ESI ion dương) 498,1 ($M+H$)⁺.

Bước 18A: (S)-metyl 6'-clo-5-(((1R,2R)-2-(hydroxymetyl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylat



Thêm KOH (0,278 mL, 10,14 mmol) vào dung dịch chứa (S)-metyl 5-(((1R,2S)-2-(axetoxymetyl)xyclobutyl)metyl)-6'-clo-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4] oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylat (từ bước 18; 1,530 g, 3,07 mmol) trong MeOH (99 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong 4 giờ, sau đó trung hòa bằng HCl 1N đến độ pH = 7 và cô dưới áp suất giảm. Chiết phần cặn trong nước bằng EtOAc (400 mL) và rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ khan và lọc qua nút SiO₂ gel ngắn để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng. (thu được 1,354 g. m/z (ESI, ion dương) 456,2 ($M+H$)⁺).

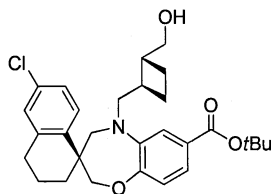
Theo cách khác, (S)-metyl 6'-clo-5-(((1R,2R)-2-(hydroxymetyl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylat có thể được điều chế như sau:

Thêm 4 phần natri triaxetoxylbohydrua (13,90 g, 65,6 mmol) vào huyền phù đặc chứa axit (S)-6'-clo-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic với axit ((1S,4R)-7,7-dimetyl-2-oxobixyclo[2.2.1]heptan-1-yl)metansulfonic (1:1) (bước 11) (32,22 g, 52,5 mmol) và ((1R,2R)-2-((R)-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)(hydroxy)metyl)xyclobutyl)metyl axetat (bước 17) (15,89 g, 57,7 mmol) trong DCM (226 mL, 7 mL/g) trong 30 phút. Thêm ((1R,2R)-2-((R)-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)(hydroxy)metyl)xyclobutyl)metyl axetat bổ sung (2,89 g, 10,50 mmol) và natri triaxetoxylbohydrua (2,78 g, 13,12 mmol) vào để thúc đẩy phản ứng hoàn thành (được xác định bằng phân tích HPLC).

Sau đó thêm 80 mL H₂O vào và khuấy hỗn hợp thu được trong 5 phút. Tách các lớp, rửa pha hữu cơ bằng 60 mL H₂O và 20 mL nước muối và sau đó cô thành chất dầu dưới áp suất giảm. Hòa tan phần cặn trong 50 mL MeOH và sau đó thêm 40 mL NaOH 5N vào ở nhiệt độ môi trường (tỏa nhiệt). Khi phản ứng hoàn thành (được xác định bằng phân tích HPLC), làm hỗn hợp phản ứng phân tách giữa 133 mL MTBE và 35 mL axit xitric 1,5 M. Chuyển pha hữu cơ vào bình đáy tròn và thay dung môi thành MeCN bằng cách chưng cất trong môi trường không khí. Tạo mầm kết tinh cho dung dịch này ở 62°C (huyền phù đặc hình thành), để đạt đến nhiệt độ môi trường và sau đó già hóa qua đêm. Lọc huyền phù đặc này ở 20,5°C qua phễu nung kết thủy tinh xốp thô và rửa bánh lọc bằng cách sử dụng 60 mL MeCN, sau đó làm khô trong lò chân không ở 40°C đến trọng lượng không đổi. Trọng lượng cuối: 21,87 g (96,4% trọng lượng theo phân tích HPLC).

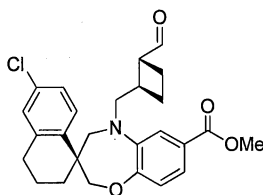
Nạp axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-(hydroxymetyl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic (4,53 g, 1,0 đương lượng), MeOH (45 mL, 10 thể tích) và sau đó là dung dịch chứa SOCl₂ đã được điều chế (11,28 mL, 1,0 M trong MeCN, 1,1 đương lượng) vào bình đáy tròn ba cổ dung tích 100 mL. Làm nóng mẻ này trong môi trường khí N₂ đến 55°C và khuấy trong 18 giờ (hoặc cho đến khi hiệu suất chuyển hóa > 99% theo phân tích HPLC). Sau đó để hỗn hợp phản ứng nguội đến nhiệt độ 20°C trong 2 giờ. Thêm bazơ Hunig (3,94 mL, 2,2 đương lượng) vào huyền phù đặc màu trắng thu được và sau khi già hóa trong 0,5 giờ, thêm H₂O (9,0 mL, 2 thể tích) vào dưới dạng dung môi tạo kết tủa (antisolvent) trong 1 giờ. Già hóa huyền phù đặc màu trắng trong >2 giờ và lọc mẻ này qua bộ lọc thủy tinh xốp và rửa bánh lọc bằng MeOH/H₂O (5:1 theo thể tích) (9,0 mL, 2 thể tích), sau đó bằng MeOH/ H₂O (2:1 theo thể tích) (9,0 mL, 2 thể tích). Làm khô bánh lọc trong môi trường khí N₂ trong chân không trong 12 giờ ở nhiệt độ môi trường. Sản phẩm thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (4,36 g, hiệu suất 92%).

Bước 18B: (S)-tertbutyl 6'-clo-5-(((1R,2R)-2-(hydroxymetyl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylat



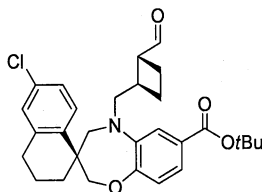
Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ (S)-tertbutyl 6'-clo-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylat (hợp chất trung gian AA11A, bước 12B) theo các quy trình được mô tả cho hợp chất trung gian AA11A, các bước 18-19A).

Bước 19A: (S)-metyl 6'-clo-5-(((1R,2R)-2-formylxyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylat



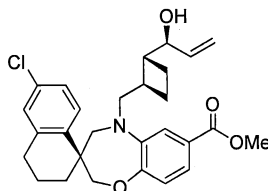
Thêm oxalyl clorua (26,1 mL, 1,0M trong DCM, 1,3 đương lượng) vào dung dịch chứa DMSO (7,12 mL, 2,5 đương lượng) được làm lạnh (-70°C) và DCM (183 mL, 10 thể tích) trong bình đáy tròn ba cổ dung tích 1 L được làm trơ bằng khí N_2 với tốc độ có thể giữ được nhiệt độ thấp hơn -70°C . Giã hóa mề này ở nhiệt độ thấp hơn -70°C trong 30 phút và sau đó thêm dung dịch chứa (S)-metyl 6'-clo-5-(((1R,2R)-2-(hydroxymetyl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro [benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylat đã được điều chế (từ bước 19A; 18,3 g, 1,0 đương lượng) trong DCM (183 mL, 10 thể tích) vào v tốc độ có thể giữ được nhiệt độ phản ứng $<-70^{\circ}\text{C}$. Giã hóa mề này trong 1,5 giờ và sau đó thêm Et_3N (22,4 mL, 4,0 đương lượng) vào với tốc độ có thể giữ được nhiệt độ của mề $<-70^{\circ}\text{C}$. Sau khi giã hóa trong 1 giờ, để mề này ấm đến -20°C và thêm H_2O (366 mL, 20 thể tích) vào. Khuấy mề này ở 20°C và tách các pha ra. Rửa lớp hữu cơ bằng 2 x HCl 1N (183 mL, 10 thể tích) và nước muối (183 mL, 10 thể tích). Lọc khử sạch lớp hữu cơ và cô trong chân không để thu được (S)-metyl 6'-clo-5-(((1R,2R)-2-formylxyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro [benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylat (19,91 g, hiệu suất được hiệu chỉnh theo % trọng lượng là 94%) dưới dạng chất bột màu nâu vàng.

Bước 19B: (S)-tertbutyl 6'-clo-5-(((1R,2R)-2-formylxyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylat



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ (S)-tertbutyl 6'-clo-5-(((1R,2R)-2-(hydroxymetyl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylat (hợp chất trung gian AA 11A, bước 19B) theo quy trình được mô tả cho hợp chất trung gian AA11A, bước 20A.

Bước 20: (S)-metyl 6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hydroxyalyl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylat



Làm nguội bình đáy tròn ba cổ đã được làm khô trong lò được trang bị phễu thêm cân bằng áp suất, cặp nhiệt và thanh khuấy từ đến nhiệt độ môi trường dưới dòng thổi khí argon. Nạp (1R,2S)-2-morpholino-1-phenylpropan-1-ol (40,2 g, 182 mmol; được điều chế theo quy trình nêu trong tài liệu Brubaker, J.D.; Myers, A.G. Org. Lett. 2007, 9, 3523-3525) vào bình này với áp suất argon dương. Nạp toluen (450 mL) qua phễu thêm, toluen này chảy nhỏ giọt vào bình phản ứng. Làm nguội dung dịch trong bể etylenglycol-CO₂ (~ -12°C) và xử lý bằng dung dịch butyllithi (2,5 M trong Hex, 72,6 mL, 182 mmol), khiến cho chất rắn màu trắng kết tủa, chất này dần dần hòa vào dung dịch khi được khuấy trong 30 phút. Thêm dung dịch divinyl kẽm (605 mL, 182 mmol; được điều chế theo tài liệu Brubaker, J.D.; Myers, A.G. Org. Lett. 2007, 9, 3523-3525. Nồng độ dung dịch divinyl kẽm được xác định bằng cách chuẩn độ bằng iot (Krasovskiy, A.; Knochel, P. Synthesis 2006, 890-891; nồng độ thường là ~0,25M) vào và già hóa dung dịch này, đồng thời khuấy trong bể lạnh trong 1 giờ; nhiệt độ bên trong là -15°C. Thêm (S)-metyl 6'-clo-5-(((1R,2R)-2-

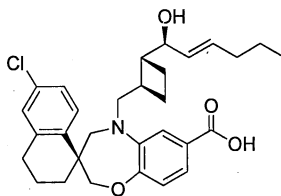
formylxyclobutyl)methyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylat (từ bước 20A; 48,5 g, 107 mmol) (đã được chưng cất đồng sôi ba lần với toluen) vào dưới dạng dung dịch trong toluen (200 mL, 150 mL + 2 x 25 mL dịch tráng rửa ống/lọ) qua ống (16 G), trong ~ 20 phút. Nhiệt độ bên trong tăng lên -10°C. Khuấy hỗn hợp này trong 90 phút trong khi giữ nhiệt độ phản ứng bên trong thấp hơn -5°C. Nạp dung dịch axit xitric 30% trọng lượng trong nước (450 mL) vào phễu thêm, sau đó dập tắt phản ứng bằng cách thêm dung dịch này vào hỗn hợp phản ứng. Bỏ bình phản ứng ra khỏi bể và khuấy ở nhiệt độ môi trường. Chuyển dung dịch sang phễu tách và rửa bình bằng toluen và dung dịch axit xitric 30% trong nước (50 mL mỗi lần). Trộn các lớp lại với nhau và sau đó tách. Rửa lớp hữu cơ bằng H₂O (250 mL), sau đó là nước muối (250 mL) và cuối cùng làm khô bằng MgSO₄. Lọc dung dịch và cô để thu được chất dầu màu vàng, ~90 g sau khi làm khô trong chân không qua đêm, tỷ lệ đồng phân không đối quang 20:1. Chia chất dầu này thành 3 mẻ và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột bằng cách sử dụng EtOAc 10 đến 20%/Hex 1,5 kg SiO₂, để tạo ra (S)-methyl-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hydroxyalyl)xyclobutyl)methyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylat (43,3 g, 84%). Đặt lớp nước và nước rửa vào trong bể nước đá/H₂O và bazơ hóa đến độ pH > 13 bằng cách bổ sung dung dịch NaOH 8N trong nước. Sau đó chiết dung dịch này bằng toluen (3 x 250 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại bằng H₂O (250 mL) và nước muối (250 mL), sau đó làm khô bằng MgSO₄. Lọc dung dịch và cô để thu hồi phối tử với hiệu suất >95%.

Bước 21: Axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hydroxyalyl)xyclobutyl)methyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic

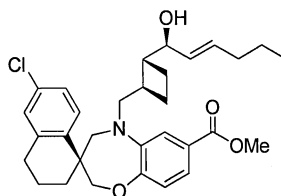
Thêm LiOH·H₂O (0,799 g, 19,05 mmol) vào dung dịch chứa (S)-methyl 6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hydroxyalyl)xyclobutyl)methyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylat (từ bước 21; 4,59 g, 9,52 mmol) trong hỗn hợp chứa THF (18 mL), MeOH (6,00 mL) và H₂O (6,00 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 50°C trong 4 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng đến ~ 15 mL, làm lạnh đến 0°C và axit hóa bằng HCl 2 N đến độ pH = 3. Pha loãng chất dầu nhớt

thu được bằng 20 mL H₂O và 50 mL EtOAc và thu được hỗn hợp hai lớp trong suốt. Thêm EtOAc nữa (khoảng 200 mL) vào và tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô dưới áp suất giảm. Nạp nguyên liệu thô lên trên cột (220 g) và tinh chế bằng EtOAc trong Hex bằng cách sử dụng gradien sau đây: 0-2,5 phút EtOAc 0%, 2,5 phút-6 phút EtOAc 0-20%, 6 phút-35 phút EtOAc 20-60%, 35 phút-40 phút EtOAc 70% để thu được axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hydroxyalyl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic (4,22 g, 9,02 mmol, hiệu suất 95%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hợp chất trung gian AA12A: Axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hydroxyhex-2-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic



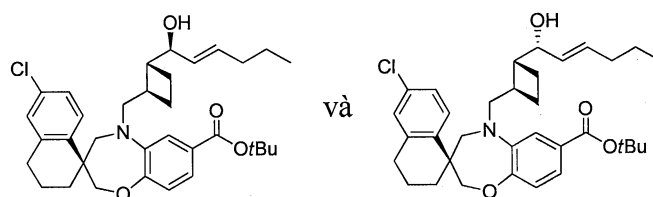
Bước 1A: (S)-metyl 6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hydroxyhex-2-en-1-yl)xyclobutyl) metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylat



Làm lạnh bình đáy tròn ba cổ khô đã được nạp Hex khô (27 mL) đến 0°C trong môi trường khí argon. Thêm phức hợp boran-metyl sulfit (3,29 mL, 34,6 mmol) và xyclohexen (7,01 mL, 69,3 mmol) vào dung dịch này và khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 2 giờ. Thêm 1-pentyn (3,41 mL, 34,6 mmol) vào huyền phù màu trắng tạo thành và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong 0,5 giờ. Sau đó, làm lạnh hỗn hợp này đến -78°C và thêm dietyl kẽm, dung dịch 1,0 M trong Hex (32,3 mL, 32,3 mmol) vào. Sau khi thêm, làm ấm hỗn hợp này đến 0°C, khuấy trong 3 phút, sau đó làm lạnh lại đến -78°C. Dung dịch này được đặt tên là dung

dịch A. Nạp hỗn hợp chứa ((*S*)-metyl 6'-clo-5-(((1*R*,2*R*)-2-formylxyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2*H*,2'*H*-spiro[benzo[*b*][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylat (hợp chất trung gian AA11A, bước 20A, 5,24g, 11,54 mmol) và (2*s*)-3-exo-(morpholino) isoborneal (0,486 g, 2,032 mmol) trong Hex (50,9 mL) và toluen (16,97 mL) vào một bình riêng biệt khác. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường cho đến khi toàn bộ chất rắn bị hòa tan, sau đó làm lạnh đến 0°C. Trong môi trường khí argon, thêm từ từ 54 mL dung dịch A vào qua ống tiêm trong 1,6 giờ. Sau khi khuấy trong 5 phút ở 0°C, dập tắt phản ứng bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa (70 mL), pha loãng bằng H₂O (30 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 270 mL), rửa bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ khan và cô. Nạp phần cặn vào cột vàng ISCO 330 g và rửa giải bằng EtOAc 0% đến 5% /Hex, để tạo ra 3,8 g hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng. *m/z* (ESI, ion dương) 524,1 (M+H)⁺.

Bước 1B: (*S*)-tertbutyl 6'-clo-5-(((1*R*,2*R*)-2-((*S*,*E*)-1-hydroxyhex-2-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2*H*,2'*H*-spiro[benzo[*b*][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylat và (*S*)-tertbutyl 6'-clo-5-(((1*R*,2*R*)-2-((*R*,*E*)-1-hydroxyhex-2-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2*H*,2'*H*-spiro[benzo[*b*][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylat



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ (*S*)-tert-butyl 6'-clo-5-(((1*R*,2*R*)-2-formylxyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2*H*,2'*H*-spiro[benzo[*b*][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylat (3,19 g, hợp chất trung gian AA11A, bước 20B) theo quy trình được mô tả cho hợp chất trung gian AA12A, bước 1A. Hấp thụ nguyên liệu thô lên trên nút SiO₂ và tinh chế trên cột vàng ISCO 330 g, rửa giải bằng EtOAc 0 đến 15% trong heptan trong 45 phút để tạo ra (*S*)-tertbutyl 6'-clo-5-(((1*R*,2*R*)-2-((*S*,*E*)-1-hydroxyhex-2-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2*H*,2'*H*-spiro[benzo[*b*][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylat (2,36 g). Rửa giải tiếp, thu được (*S*)-tert-butyl 6'-clo-5-(((1*R*,2*R*)-2-((*R*,*E*)-1-hydroxyhex-2-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2*H*,2'*H*-spiro[benzo[*b*][1,4]oxazepin-3,1'-

naphtalen]-7-carboxylat (0,45 g).

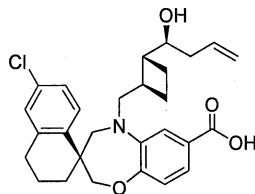
Bước 2: Axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hydroxyhex-2-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic

Khuấy hỗn hợp chứa (S)-metyl 6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hydroxyhex-2-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylat (từ hợp chất trung gian AA12A, bước A; 4,6 g, 8,78 mmol) và LiOH·H₂O (3,68 g, 88 mmol) trong MeOH (98 mL) và THF (98 mL) (với vài giọt H₂O) ở 50°C qua đêm. Loại bỏ dung môi và axit hóa phần cặn bằng HCl 1N đến độ pH = 2-3. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (80 mL x 3) và rửa lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (10 mL), làm khô trên MgSO₄ khan và cô dưới áp suất giảm, thu được axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hydroxyhex-2-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic (4,25 g, 8,34 mmol, hiệu suất 95%).

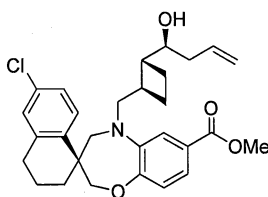
Theo cách khác, hợp chất nêu ở đề mục có thể được tổng hợp như sau:

Thêm dung môi dioxan/MeOH (1:1) (159 mL) vào hỗn hợp rắn chứa (S)-tert-butyl 6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hydroxyhex-2-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylat (hợp chất trung gian AA12A, bước 1B, chất đồng phân rửa giải thứ nhất, 4,50 g 7,95 mmol) và LiOH·H₂O (1,66 g, 39,7 mmol). Làm nóng hỗn hợp này đến 65°C và khuấy qua đêm. Sau đó pha loãng hỗn hợp này bằng H₂O và axit hóa bằng HCl 1,0 N đến độ pH~4. Làm bay hơi dung môi hữu cơ dưới áp suất giảm và thêm H₂O vào phần cặn. Sau đó chiết hỗn hợp chứa nước này bằng EtOAc ba lần và cô dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại. Tinh chế phần cặn trên cột SiO₂ gel 120 g, rửa giải bằng gradien EtOAc 0-70% trong Hex để tạo ra axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hydroxyhex-2-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic (3,80 g, 7,45 mmol, hiệu suất 94%).

Hợp chất trung gian AA13A: Axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hydroxybut-3-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic



Bước 1A: (S)-metyl 6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hydroxybut-3-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4] oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylat

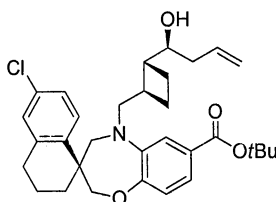


Làm lạnh bình dung tích 200 mL đã được làm khô trong lò và đã được nạp huyền phù chứa (1R,2R)-N-metyl-1-phenyl-1-(((1S,5S,10R)-10-(trimetylsilyl)-9-borabixclo [3.3.2]decan-9-yl)oxy)propan-2-amin (5,40 g, 14,54 mmol) trong Et₂O (73 mL) trong môi trường khí argon đến -78°C và xử lý bằng cách thêm từng giọt dung dịch alylmagie bromua (13,22 mL, 13,22 mmol) vào. Để hỗn hợp này ấm lên đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 1 giờ. Sau đó, làm lạnh lại dung dịch này (~0,17 M; dung dịch A) đến -78°C.

Làm lạnh một bình dung tích 200 mL riêng biệt khác đã được nạp ((S)-metyl 6'-clo-5-(((1R,2R)-2-formylxyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylat (hợp chất trung gian AA11A, bước 20A, 2,0 g, 4,41 mmol) trong Et₂O (22,03 mL) trong môi trường khí argon đến -78°C. Thêm 40 mL dung dịch A ở trên vào dung dịch này và khuấy hỗn hợp thu được ở -78°C trong 40 phút. Sau đó thêm 4-metylmorpholin 4-oxit (3,10 g, 26,4 mmol) vào và để hỗn hợp ấm lên đến nhiệt độ môi trường trong 10 phút. Thêm metanol (10 mL) vào và làm bay hơi các chất hữu cơ dễ bay hơi dưới áp suất giảm ở nhiệt độ môi trường. Thêm metanol bổ sung (100 mL) vào và sau khi khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ, cô hỗn hợp này. Pha loãng phần cặn bằng EtOAc (450

mL), rửa bằng HCl 1N (15 mL), dung dịch Na_2CO_3 (10 mL) và nước muối (6 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Nạp phần cặn vào cột vàng ISCO 220 g và rửa giải bằng EtOAc 0% đến 5% /Hex, để tạo ra 1,88 g hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng. m/z (ESI, ion dương) 496,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Bước 1B: (S)-tertbutyl 6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hydroxybut-3-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylat



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ (S)-tert-butyl 6'-clo-5-(((1R,2R)-2-formylxyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylat (hợp chất trung gian AA11A, bước 20B; 3,0 g) theo quy trình được mô tả cho hợp chất trung gian AA13A, bước 1A. Tinh chế nguyên liệu thô trên cột SiO_2 gel 220 g, rửa giải bằng EtOAc 5% trong Hex trong 60 phút để tạo ra (S)-tert-butyl 6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hydroxybut-3-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylat (2,19 g).

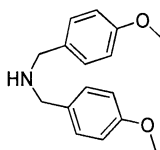
Bước 2: Axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hydroxybut-3-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic

Khuấy hỗn hợp chứa (S)-metyl 6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hydroxybut-3-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylat (từ hợp chất trung gian AA13A, bước 1A; 1,88 g, 3,79 mmol) và dung dịch LiOH (1M) (34,1 mL, 34,1 mmol) trong MeOH (34 mL) và THF (50 mL) ở 65°C trong 50 phút. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, axit hóa hỗn hợp này bằng HCl 1N đến độ pH = 2 đến 3, chiết bằng EtOAc (350 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để tạo ra 1,82 g hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng. m/z (ESI, ion dương) 482,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Theo cách khác, hợp chất nêu ở đề mục có thể được tổng hợp như sau:

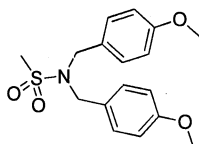
Thêm TFA (0,929 mL) vào dung dịch chứa (S)-tert-butyl 6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hydroxybut-3-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro [benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylat (hợp chất trung gian AA13A, bước 1B; 250 mg, 0,465 mmol) trong DCM (3,717 mL) ở nhiệt độ môi trường và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 4 giờ. Sau đó, cô hỗn hợp phản ứng thô, hòa phần cặn vào trong EtOAc, rửa một lần bằng NaHCO_3 bão hòa, làm khô trên MgSO_4 , lọc và cô, thu được chất bột màu trắng. Nguyên liệu thô được sử dụng ở dạng nguyên trạng mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian EE11: N,N-bis(4-metoxymethyl)amin



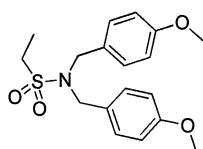
Đun hồi lưu dung dịch chứa 4-metoxymethylbenzaldehyt (Spectrochem; 100 g, 734,5 mmol) và 4-metoxymethylamin (G.L.R.; 100 g, 734,5 mmol) trong toluen (0,8 L) ở 130°C bằng cách sử dụng thiết bị Dean-Stark trong 6 giờ. Theo dõi phản ứng bằng phân tích TLC và khi phản ứng hoàn thành, loại bỏ dung môi dư dưới áp suất giảm và hòa tan phần cặn trong metanol (0,8 L). Làm lạnh dung dịch tạo thành đến 0°C và thêm từng phần natri bohydrua (36,12 g, 954,8 mmol) vào. Sau khi thêm xong, khuấy hỗn hợp phản ứng trong 3 giờ ở nhiệt độ môi trường. Loại bỏ metanol và pha loãng phần cặn bằng H_2O (1,0 L) và EtOAc (2,0 L). Tách các lớp và chiết lớp nước bằng EtOAc (2 x 1,0 L). Rửa lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng H_2O , nước muối và làm khô trên Na_2SO_4 . Loại bỏ dung môi dư dưới áp suất giảm và tinh chế nguyên liệu thô thu được bằng kỹ thuật sắc ký cột qua SiO_2 gel (cỡ lưới 100-200), rửa giải bằng gradien từ Hex 100% đến EtOAc 25% trong Hex, thu được hợp chất nêu ở đề mục (160 g, 84,6%) dưới dạng chất lỏng không màu nhưng mờ đục.

Hợp chất trung gian EE12: N,N-bis(4-metoxymethyl)metansulfonamit



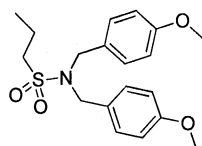
Đun hồi lưu hỗn hợp chứa metansulfonamit (Sigma-Aldrich, 5 g, 52,6 mmol), p-metoxybenzyl clorua (14,98 mL, 110 mmol), K_2CO_3 khan (36,3 g, 263 mmol) và kali iodua (0,873 g, 5,26 mmol) trong 2-butanon khan (175 mL) ($75^\circ C$) qua đêm. Theo dõi phản ứng bằng phân tích TLC và LC/MS và khi phản ứng hoàn thành, làm nguội hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường, lọc, rửa bằng Et_2O và cô. Nguyên liệu thô (17,54 g, 52,3 mmol, hiệu suất 99%) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI, ion dương) m/z : 358,1 ($M+Na$).

Hợp chất trung gian EE13: N,N-bis(4-metoxybenzyl)etansulfonamit



Thêm Et_3N (336,17 mL, 2325,5 mmol) vào dung dịch chứa N,N-bis(4-metoxybenzyl)amin (hợp chất trung gian EE11; 200 g, 775,19 mmol) trong DCM (2,5 L) và làm nguội hỗn hợp phản ứng đến $0^\circ C$. Thêm từng giọt etansulfonyl clorua (95 mL, 1007,75 mmol), tiếp đó là DMAP (19,0 g, 155,03 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút. Theo dõi phản ứng bằng phân tích TLC và khi phản ứng hoàn thành, pha loãng hỗn hợp này bằng H_2O và tách các lớp và chiết pha nước bằng DCM (3 x 1,5 L). Rửa lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng H_2O , nước muối và làm khô trên Na_2SO_4 . Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, thu được nguyên liệu thô, tinh chế nguyên liệu này bằng kỹ thuật sắc ký cột qua SiO_2 gel (cỡ lưới 100-200), rửa giải bằng gradien $EtOAc$ 0-12% trong Hex, thu được hợp chất nêu ở đề mục (145 g, 53,4%) dưới dạng chất rắn mịn màu trắng.

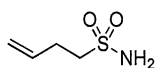
Hợp chất trung gian EE14: N,N-bis(4-metoxybenzyl)propansulfonamit



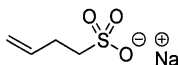
Thêm Et_3N (681,0 mL, 4709,3 mmol) vào dung dịch chứa N,N-bis(4-metoxybenzyl)amin (hợp chất trung gian EE11; 405 g, 1569,7 mmol) trong DCM (4,0 L) và làm nguội hỗn hợp phản ứng đến $0^\circ C$. Thêm từng giọt propansulfonyl clorua (231 mL, 2040,6 mmol), tiếp đó là DMAP (38,3 g, 313,9 mmol) vào. Khuấy

hỗn hợp thu được ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút. Theo dõi phản ứng bằng phân tích TLC và khi phản ứng hoàn thành, pha loãng hỗn hợp này bằng 2,0 L H₂O, tách các lớp và chiết pha nước bằng DCM (3 x 2,0 L). Rửa lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng H₂O, nước muối và làm khô trên Na₂SO₄. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, thu được nguyên liệu thô, tinh chế nguyên liệu này bằng kỹ thuật sắc ký cột qua SiO₂ gel (cỡ lưới 100-200), rửa giải bằng gradien EtOAc 0-12% trong Hex, thu được hợp chất nêu ở đề mục (300 g, 52,44%) dưới dạng chất rắn mịn màu trắng.

Hợp chất trung gian EE15: But-3-en-1-sulfonamid



Bước 1: Natri but-3-en-1-sulfonat

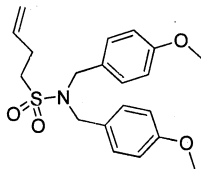


Khuấy hỗn hợp chứa 4-bromo-1-buten (LLBChem, 3,01 mL, 29,6 mmol) và natri sulfit (4,11 g, 32,6 mmol) trong H₂O (20 mL) ở 110°C qua đêm. Theo dõi phản ứng bằng phân tích TLC và khi phản ứng hoàn thành, loại bỏ H₂O dưới áp suất giảm và nghiền nhỏ phần cặn thu được với axeton. Lọc chất rắn thu được, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (4,53 g), chất này được sử dụng ở dạng nguyên trạng cho bước tiếp theo.

Bước 2: But-3-en-1-sulfonamid

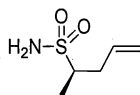
Khuấy hỗn hợp chứa natri but-3-en-1-sulfonat (4,50 g, 28,5 mmol) và phospho oxyclozua (70 mL) ở 135°C trong 7 giờ. Sau đó, loại bỏ phospho oxyclozua dưới áp suất giảm, thu được phần cặn sẫm màu chứa chất rắn màu trắng. Pha loãng phần cặn này bằng MeCN (20 mL) và sau đó lọc để loại bỏ chất kết tủa. Làm lạnh dịch lọc đến 0°C và xử lý bằng cách thêm từng giọt dung dịch amoniac (dung dịch 30% trong nước) (30 mL). Sau khi thêm xong, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (300 mL), rửa bằng nước muối và làm khô trên Na₂SO₄ khan. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng kỹ thuật sắc ký cột qua SiO₂ gel (cỡ lưới 100-200; rửa giải bằng EtOAc/Hex tỷ lệ 1:1), thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (1,55 g, hiệu suất: 40%). MS (ESI, ion dương) m/z: 117,1 (M+1).

Hợp chất trung gian EE16: N,N-bis(4-metoxymethyl)but-3-en-1-sulfonamit

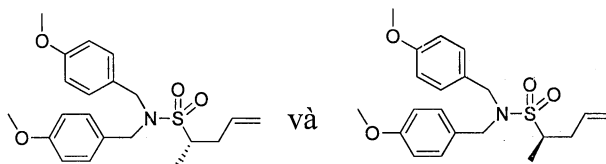


Đun hồi lưu (75°C) hỗn hợp chứa but-3-en-1-sulfonamit (hợp chất trung gian EE15; 1,5 g, 11,10 mmol), p-metoxymethyl clorua (3,76 mL, 27,7 mmol), K₂CO₃ khan (7,67 g, 55,5 mmol) và natri iodua (0,166 g, 1,110 mmol) trong 2-butanon khan (55,5 mL) qua đêm. Theo dõi phản ứng bằng phân tích TLC và LC/MS và khi phản ứng hoàn thành, làm nguội hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường, lọc và cô. Hấp thụ nguyên liệu thô lên trên nút SiO₂ gel và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký qua SiO₂ gel (cỡ lưới 100-200), rửa giải bằng EtOAc 0 đến 30% trong Hex, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (4,10 g, 10,92 mmol, hiệu suất 98%) dưới dạng chất dầu không màu. MS (ESI, ion dương) m/z: 376,2 (M+1).

Hợp chất trung gian EE17: (R)-pent-4-en-2-sulfonamit



Bước 1: (S)-N,N-bis(4-metoxymethyl)pent-4-en-2-sulfonamit và (R)-N,N-bis(4-metoxymethyl)pent-4-en-2-sulfonamit



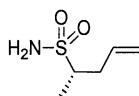
Chưng cất đồng sôi N,N-bis(4-metoxymethyl)but-3-en-1-sulfonamit (hợp chất trung gian EE16; 50,0 g, 133,2 mmol) với toluen và làm khô trong chân không trong 1 giờ. Thêm THF (890 mL) vào và làm lạnh hỗn hợp đến -78°C. Sau đó thêm butyl lithi (2,5 M trong Hex, 63,9 mL, 159,9 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78°C trong 1 giờ. Thêm từ từ dung dịch anion này vào dung dịch MeI (16,8 mL, 266,5 mmol) trong THF (300 mL) đã được làm lạnh đến -78°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được trong 15 phút nữa ở -78°C. Khi phản ứng hoàn thành (được theo dõi bằng TLC), dập tắt phản ứng bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa và chiết bằng

EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm để thu được nguyên liệu thô, tinh chế nguyên liệu này bằng kỹ thuật sắc ký cột qua SiO_2 gel, rửa giải bằng EtOAc 5-10% trong Hex để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng hỗn hợp raxemic (22,0 g) dạng bán rắn. Tách các chất đồng phân đối ảnh bằng kỹ thuật SFC (cột: Chiralpak® AD-H, 50 x 250 mm, 5 μm ; pha động A: CO_2 ; pha động B: etanol; chế độ đẳng dòng: B 40% có bộ tái quay vòng CO_2 ; tốc độ dòng: 200 g/phút; nạp: 2,0 mL mẫu được điều chế như nêu trên (~100 mg); thiết bị phát hiện: UV @ 230 nm; thời gian chu trình: 5 phút; tổng thời gian rửa giải: 10 phút; thiết bị: Thar 350 (Lakers)), thu được (S)-N,N-bis(4-metoxymethyl)pent-4-en-2-sulfonamid dưới dạng chất đồng phân rửa giải thứ nhất (thời gian lưu: 2,22 phút) và (R)-N,N-bis(4-metoxymethyl)pent-4-en-2-sulfonamid dưới dạng chất đồng phân rửa giải thứ hai (thời gian lưu: 2,57 phút).

Bước 2: (R)-pent-4-en-2-sulfonamid

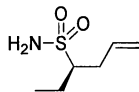
Thêm từng giọt axit trifloaxetic (1,7 mL, 22,70 mmol) vào dung dịch chứa (R)-N,N-bis(4-metoxymethyl)pent-4-en-2-sulfonamid (hợp chất trung gian EE17, bước 1, chất đồng phân rửa giải thứ hai; 221 mg, 0,567 mmol) trong DCM (2,8 mL), (dung dịch trong suốt này nhanh chóng chuyển sang sẫm màu). Sau khi khuấy trong 7 giờ (phân tích TLC EtOAc 30%/Hex cho thấy sự biến mất hoàn toàn của nguyên liệu đầu), pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc, rửa bằng NaHCO_3 bão hòa, chiết lại bằng EtOAc, làm khô trên MgSO_4 và cô. Tinh chế nguyên liệu thô bằng kỹ thuật sắc ký (cột vàng ISCO 12 g; EtOAc 0-40% trong Hex) để tạo ra (R)-pent-4-en-2-sulfonamid (70 mg, 0,469 mmol, hiệu suất 83%)

Hợp chất trung gian EE172: (S)-pent-4-en-2-sulfonamid

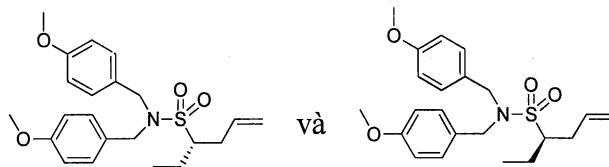


Hợp chất trung gian này được tổng hợp từ (S)-N,N-bis(4-metoxymethyl)pent-4-en-2-sulfonamid (hợp chất trung gian EE17, bước 1, chất đồng phân rửa giải thứ nhất) bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho hợp chất trung gian EE17, bước 2.

Hợp chất trung gian EE18: (R)-hex-5-en-3-sulfonamid



Bước 1: (S)-N,N-bis(4-methoxybenzyl)hex-5-en-3-sulfonamid và (R)-N,N-bis(4-methoxybenzyl)hex-5-en-3-sulfonamid

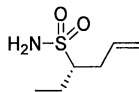


Chưng cất đồng sôi N,N-bis(4-methoxybenzyl)but-3-en-1-sulfonamid (hợp chất trung gian EE16; 40,0 g, 106,6 mmol) trong toluen trong chân không trong 2 giờ. Thêm THF (700 mL) vào trong môi trường khí argon và làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống -78°C . Thêm butyl lithi (2,5 M trong Hex; 71,6 mL, 127,9 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78°C trong 1 giờ. Thêm từ từ dung dịch anion này vào dung dịch etyl iodua (36,44 mL, 340,1 mmol) trong THF (40 mL) đã được làm lạnh đến -78°C . Sau đó dập tắt phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, để đạt đến nhiệt độ môi trường và chiết bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm để thu được nguyên liệu thô, tinh chế nguyên liệu này bằng kỹ thuật sắc ký cột qua SiO_2 gel, rửa giải bằng EtOAc 5-10% trong Hex để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng hỗn hợp raxemic (24 g) dạng bán rắn. MS (ESI, ion dương) m/z ; 404,03 ($\text{M}+1$). Tách các chất đồng phân đối ảnh bằng kỹ thuật SFC (chuẩn bị mẫu: 14,4 g/200 mL (72 mg/mL) dung dịch mẫu trong MeOH:DCM (3:1); cột: Chiralpak[®] AD-H, 30 x 250 mm, 5 μm ; pha động A: CO_2 ; pha động B: MeOH (NH_3 20 mM); chế độ đẳng dòng: B 50%, tốc độ dòng: 100 mL/phút; áp suất cửa xả: 100 bar; nạp: 1,0 mL mẫu dung dịch được điều chế như nêu trên (72 mg); thiết bị phát hiện: UV @ 227 nm; thời gian chu trình: 8 phút; tổng thời gian rửa giải: 17 phút; thiết bị: Thar 350 SFC), thu được (S)-N,N-bis(4-methoxybenzyl)hex-5-en-3-sulfonamid dưới dạng chất đồng phân rửa giải thứ nhất và (R)-N,N-bis(4-methoxybenzyl)hex-5-en-3-sulfonamid dưới dạng chất đồng phân rửa giải thứ hai.

Bước 2: (R)-hex-5-en-3-sulfonamid

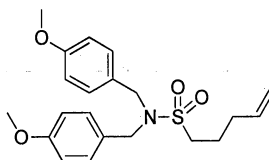
Hợp chất trung gian này được tổng hợp từ (R)-N,N-bis(4-metoxymethyl)hex-5-en-3-sulfonamit (hợp chất trung gian EE18, bước 1, chất đồng phân rửa giải thứ hai) bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho hợp chất trung gian EE17, bước 2.

Hợp chất trung gian EE182: (S)-hex-5-en-3-sulfonamit

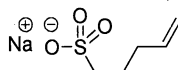


Hợp chất trung gian này được tổng hợp từ (S)-N,N-bis(4-metoxymethyl)hex-5-en-3-sulfonamit (hợp chất trung gian EE18, bước 1, chất đồng phân rửa giải thứ nhất) bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho hợp chất trung gian EE17, bước 2.

Hợp chất trung gian EE19: N,N-bis(4-metoxymethyl)pent-4-en-1-sulfonamit

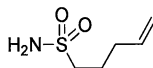


Bước 1: Natri pent-4-en-1-sulfonat



Nạp 5-bromo-1-penten (Sigma Aldrich, 200 g, 1342 mmol), natri sulfit (Strem Chemicals; 186 g, 1476 mmol) và H₂O (400 mL) vào bình đáy tròn ba cổ dung tích 3 L được trang bị thiết bị khuấy cơ học, cửa nạp khí N₂, bộ ngưng tụ và đầu dò nhiệt độ. Làm nóng hỗn hợp này đến nhiệt độ hồi lưu (thiết đặt ở 100°C và đun hồi lưu ở 93-94°C) 4 giờ; phân tích NMR một lượng nhỏ cho thấy hiệu suất chuyển hóa >95%. Cô hỗn hợp này và chưng cất đồng sôi với axeton để loại bỏ H₂O. Rửa sản phẩm rắn thô bằng axeton và lọc để thu được natri pent-4-en-1-sulfonat (350 g, 2033 mmol).

Bước 2: Pent-4-en-1-sulfonamit

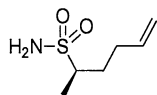


Nạp natri pent-4-en-1-sulfonat (100 g, 581 mmol) (~150 g nguyên liệu thô từ bước 1) và phospho oxyclorea (Sigma Aldrich; 532 mL, 5808 mmol) vào bình đáy tròn ba cổ dung tích 3 L được trang bị thiết bị khuấy cơ học, cửa nạp khí N₂, bộ ngưng tụ và đầu dò nhiệt độ. Làm nóng hỗn hợp này đến 90°C trong 18 giờ, sau đó lọc hỗn hợp phản ứng và rửa chất rắn bằng MeCN. Cô dung dịch hữu cơ và chưng cất đồng sôi với MeCN để loại bỏ POCl₃, thu được 85 g hợp chất trung gian pent-4-en-1-sulfonyl clorua. Nạp nguyên liệu này (dung dịch trong 300 mL MeCN) vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 1 L được trang bị thiết bị khuấy cơ học, cửa nạp khí N₂, bộ ngưng tụ và đầu dò nhiệt độ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 0-5°C và thêm từ từ NH₄OH (Sigma Aldrich; NH₃ 28%; 404 mL, 2904 mmol) vào trong 30 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0-5°C trong 1 giờ, sau đó thêm EtOAc (300mL) vào và chiết hỗn hợp này bằng EtOAc và cô để thu được pent-4-en-1-sulfonamit (50 g, 335 mmol, hiệu suất 57,7%) dưới dạng chất dầu màu nâu.

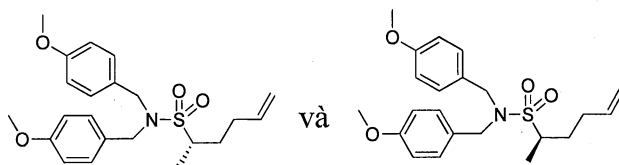
Bước 3: N,N-bis(4-metoxymethyl)pent-4-en-1-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ pent-4-en-1-sulfonamit (4,5 g, 30,2 mmol) theo quy trình được mô tả cho hợp chất trung gian EE16. Tinh chế nguyên liệu thô, thu được N,N-bis(4-metoxymethyl)pent-4-en-1-sulfonamit (11,4 g, 29,3 mmol, hiệu suất 97%) dưới dạng chất dầu không màu.

Hợp chất trung gian EE20: (R)-hex-5-en-2-sulfonamit



Bước 1: (S)-N,N-bis(4-metoxymethyl)hex-5-en-2-sulfonamit và (R)-N,N-bis(4-metoxymethyl)hex-5-en-2-sulfonamit



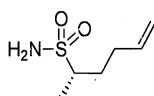
Làm lạnh dung dịch chứa N,N-bis(4-metoxymethyl)etansulfonamit (hợp chất trung gian EE13; 140,0 g, 400,64 mmol) trong THF (1,4 L, THF được thổi sạch bằng khí argon trong 15 phút trước khi sử dụng) đến -78°C và thêm từng giọt dung dịch butyl lithi (2,6 M trong Hex, 200,0 mL, 520,83 mmol) vào. Khuấy dung dịch

thu được ở -78°C trong 10 phút và thêm 4-bromo-1-buten (73,2 mL, 721,15 mmol) vào trong 2 phút. Sau 5 phút, để hỗn hợp phản ứng đạt được nhiệt độ môi trường và khuấy trong 1 giờ. Theo dõi phản ứng bằng phân tích TLC và khi phản ứng hoàn thành, dập tắt phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (400 mL) và chiết lớp nước tạo thành bằng EtOAc (2 x 1,0 L). Rửa lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối và làm khô trên Na_2SO_4 . Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, thu được nguyên liệu thô, tinh chế nguyên liệu này bằng kỹ thuật sắc ký cột (SiO_2 gel cỡ lưới 100-200), rửa giải bằng gradien axeton 0-4% trong Hex, thu được hợp chất nêu ở đề mục (hỗn hợp racemic, 80,0 g, 49,5%) dưới dạng chất dầu đặc không màu. MS (ESI, ion dương) m/z : 404,25 ($M+1$). Tách các chất đồng phân đối ảnh bằng kỹ thuật SFC (chuẩn bị mẫu: 75 g/1,5 L (50 mg/mL) dung dịch mẫu trong MeOH; cột: Chiralpak[®] IF, 21 x 250 mm, 5 μm ; pha động A: CO_2 ; pha động B: MeOH (0,2% DEA); chế độ đẳng dòng: B 40%; tốc độ dòng: 80 mL/phút; áp suất cửa xả: 100 bar; nạp: 3,0 mL dung dịch mẫu được điều chế như nêu trên (150 mg); thiết bị phát hiện: UV @ 225 nm; thời gian chu trình: 3,9 phút; tổng thời gian rửa giải: 6 phút; thiết bị: Thar 80 SFC), thu được (S)-N,N-bis(4-metoxymethyl)hex-5-en-2-sulfonamit dưới dạng chất đồng phân rửa giải thứ nhất và (R)-N,N-bis(4-metoxymethyl)hex-5-en-2-sulfonamit dưới dạng chất đồng phân rửa giải thứ hai.

Bước 2: (R)-hex-5-en-2-sulfonamit

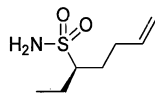
Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ (R)-N,N-bis(4-metoxymethyl)hex-5-en-2-sulfonamit (hợp chất trung gian EE20, bước 1, chất đồng phân rửa giải thứ hai) bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho hợp chất trung gian EE17, bước 2.

Hợp chất trung gian EE202: (S)-hex-5-en-2-sulfonamit

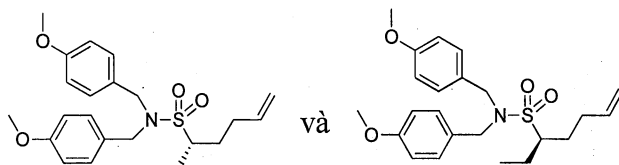


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ (S)-N,N-bis(4-metoxymethyl)hex-5-en-2-sulfonamit (hợp chất trung gian EE20, bước 1, chất đồng phân rửa giải thứ hai) bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho hợp chất trung gian EE17, bước 2.

Hợp chất trung gian EE21: (R)-hept-6-en-3-sulfonamit



Bước 1: (S)-N,N-bis(4-methoxybenzyl)hept-6-en-3-sulfonamid và (R)-N,N-bis(4-methoxybenzyl)hept-6-en-3-sulfonamid

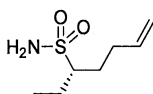


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ N,N-bis(4-methoxybenzyl)propansulfonamid (hợp chất trung gian EE14) bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho hợp chất trung gian AA20, bước 1. Tách các chất đồng phân đối ảnh bằng phương pháp SFC (chuẩn bị mẫu: 40,55g/170mL (238,5 mg/mL) dung dịch mẫu trong MeOH; cột: Chiralpak® AD-H, 50 x 150 mm, 5 µm; pha động A: CO₂; pha động B: MeOH (NH₃ 20 mM); chế độ đẳng dòng: B 50%; tốc độ dòng: 190 mL/phút; áp suất cửa xả: 100 bar; nạp: 1,5 mL dung dịch mẫu được điều chế như nêu trên (357,8 mg); thiết bị phát hiện: UV @ 227 nm; thời gian chu trình: 17,5 phút; tổng thời gian rửa giải: 21 phút; thiết bị: Thar 350 SFC), thu được (S)-N,N-bis(4-methoxybenzyl)hept-6-en-3-sulfonamid dưới dạng chất đồng phân rửa giải thứ nhất và (R)-N,N-bis(4-methoxybenzyl)hept-6-en-3-sulfonamid dưới dạng chất đồng phân rửa giải thứ hai.

Bước 2: (R)-hept-6-en-3-sulfonamid

Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ (R)-N,N-bis(4-methoxybenzyl)hept-6-en-3-sulfonamid (hợp chất trung gian EE21, bước 1, chất đồng phân rửa giải thứ hai) bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho hợp chất trung gian EE17, bước 2.

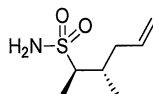
Hợp chất trung gian EE212: (S)-hept-6-en-3-sulfonamid



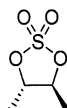
Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ (S)-N,N-bis(4-methoxybenzyl)hept-6-en-3-sulfonamid (hợp chất trung gian EE21, bước 1, chất đồng phân rửa giải thứ

nhất) bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho hợp chất trung gian EE17, bước 2.

Hợp chất trung gian EE22: (2R,3S)-3-methylhex-5-en-2-sulfonamit

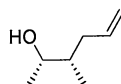


Bước 1: (4S,5S)-4,5-dimetyl-1,3,2-dioxathiolan 2,2-dioxit



Thêm (2s,3s)-(+)-2,3-butandiol (Aldrich; 15,00 mL, 166 mmol) và CCl₄ (120 mL) vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 500 mL (được trang bị bộ ngưng tụ hồi lưu được làm lạnh bằng H₂O và ống giữ HCl). Sau đó thêm từng giọt SOCl₂, chất phản ứng bổ sung (14,57 mL, 200 mmol) vào qua ống tiêm trong khoảng thời gian 20 phút và làm nóng hỗn hợp thu được đến 98°C trong 45 phút, sau đó để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Sau đó, làm nguội hỗn hợp phản ứng trong bể nước đá/H₂O, MeCN (120 mL) và thêm H₂O (150 mL), tiếp đó là ruteni(III) clorua (0,035 g, 0,166 mmol) vào. Sau đó thêm từ từ từng phần natri periodat (53,4 g, 250 mmol) vào trong 30 phút. Khuấy mạnh hỗn hợp hai pha màu nâu thu được trong khi để đạt đến nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 1,5 giờ (nhiệt độ bên trong không bao giờ tăng quá nhiệt độ trong phòng). Phân tích TLC (EtOAc 50% trong heptan) cho thấy sự chuyển hóa hoàn toàn. Sau đó rót hỗn hợp thô vào H₂O đá và chiết hai lần bằng 300 mL Et₂O. Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại một lần bằng 200 mL natri bicacbonat bão hòa, rửa một lần bằng 200 mL nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ và cô bằng phương pháp cô quay, thu được (4S,5S)-4,5-dimetyl-1,3,2-dioxathiolan 2,2-dioxit (21,2 g, 139 mmol) dưới dạng chất dầu màu đỏ.

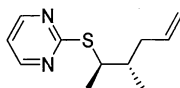
Bước 2: (2S,3S)-3-methylhex-5-en-2-ol



Thêm (4S,5S)-4,5-dimetyl-1,3,2-dioxathiolan 2,2-dioxit (từ hợp chất trung gian EE22, bước 1; 21,2 g, 139 mmol) và THF (220 mL) vào bình dung tích 500

mL, tại thời điểm này, làm lạnh dung dịch này đến -78°C và thực hiện 3 chu kỳ rút/ nạp lại khí argon đối với dung dịch này. Thêm dilithi tetraclocuprat(ii), dung dịch 0,1 M trong THF (69,7 mL, 6,97 mmol) vào dung dịch này. Khuấy hỗn hợp thu được ở -78°C trong 30 phút và sau đó thêm từ từ alylmagie bromua, dung dịch 1,0 M trong Et_2O (397 mL, 397 mmol) vào qua ống trong 80 phút. Khuấy hỗn hợp thu được ở 0°C trong 4 giờ. Dập tắt phản ứng bằng 200 mL H_2O và để đạt đến nhiệt độ trong phòng, tại thời điểm này, loại bỏ các chất bay hơi bằng phương pháp cô quay. Sau đó thêm H_2SO_4 50% (150 mL) vào phần cặn chứa nước, khuấy hỗn hợp này trong 5 phút, sau đó thêm Et_2O (400 mL) vào và khuấy mạnh hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tách các lớp; chiết lớp nước này bằng 300 mL Et_2O và rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng 300 mL NaHCO_3 bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô bằng phương pháp cô quay, thu được (2S,3S)-3-methylhex-5-en-2-ol (6,7 g, 58,7 mmol) dưới dạng chất dầu trong suốt.

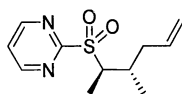
Bước 3: 2-(((2R,3S)-3-methylhex-5-en-2-yl)thio)pyrimidin



Thêm từng giọt diethyl azodicarboxylat (dung dịch 40% trọng lượng trong toluen; 103 mL, 262 mmol) vào bình đáy tròn dung tích 2000 mL khô chứa dung dịch tributylphosphin (57,7 mL, 231 mmol) được khuấy trong 1000 mL THF được khử khí (được phun khí argon trong 30 phút cộng với 5 chu kỳ bơm/bổ sung khí argon) ở 0°C trong môi trường khí argon. Thêm từng giọt dung dịch chứa (2S,3S)-3-methylhex-5-en-2-ol (từ hợp chất trung gian EE22, bước 2; 17,6 g, 154 mmol; làm khô trên Na_2SO_4) dưới dạng dung dịch trong 50 mL THF vào dung dịch chứa phức phosphin/diethyl azodicarboxylat, thông qua đầu lọc dạng ống tiêm (0,45 μm). Già hóa hỗn hợp chứa ROH/diethyl azodicarboxylat/tri-*n*-butylphosphin thu được ở không độ trong 15 phút (dung dịch chuyển sang màu cam nhạt), tại thời điểm này, thêm từ từ pyrimidin-2-thiol (49,3 g, 439 mmol) vào phía trên của bình phản ứng (dưới dạng chất rắn) dưới áp suất argon dương. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 1 giờ, sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ (phản ứng không hoàn toàn ở 12 giờ theo phân tích LC/MS). Sau đó lọc sản phẩm phản ứng thô để loại bỏ pyrimidin-2-thiol dư, pha loãng bằng 1000 mL EtOAc , chiết hai lần bằng 500 mL

K₂CO₃ 1 N và một lần bằng 500 mL nước muối. Chiết ngược lớp nước bằng 300 mL EtOAc và làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại trên Na₂SO₄. Sau đó lọc dung dịch hữu cơ, loại bỏ dung môi bằng phương pháp cô quay và lọc sản phẩm thô để loại bỏ (E)-diethyl diazen-1,2-dicarboxylat được sinh ra trong phản ứng. Cho dịch lọc này (125 g) đi qua nút SiO₂ (500 g SiO₂, rửa giải bằng 2 L DCM), thu được 75 g sản phẩm thô sau khi loại bỏ dung môi. Tinh chế lại sản phẩm thô trên hệ thống Combiflash® (cột vàng SiO₂ 125 g), rửa giải bằng EtOAc 10% trong heptan, thu được 2-(((2R,3S)-3-methylhex-5-en-2-yl)thio)pyrimidin (20,37 g, 98 mmol) dưới dạng chất dầu màu vàng nhạt.

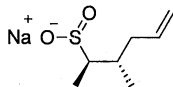
Bước 4: 2-(((2R,3S)-3-methylhex-5-en-2-yl)sulfonyl)pyrimidin



Thêm axit phenylphosphonic (3,95 g, 24,96 mmol), natri tungstat oxit dihydrat (8,23 g, 24,96 mmol), tetrabutylamoni sulfat (dung dịch 50% trọng lượng trong H₂O, 28,7 mL, 24,96 mmol), lượng có hoạt tính xúc tác của hydro peroxit (30% trong H₂O, 12,75 mL, 125 mmol), toluen (200 mL) và 2-(((2R,3S)-3-methylhex-5-en-2-yl)thio)pyrimidin (từ hợp chất trung gian EE22, bước 3; 52 g, 250 mmol) vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 500 mL có bộ ngưng tụ hồi lưu. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 45°C trong 5 phút, tại thời điểm này, thêm từng phần (10 mL mỗi lần) hydro peroxit 30% trong H₂O (58,6 mL, 574 mmol) vào. Năm phút sau khi thêm phần hydro peroxit thứ nhất vào, quan sát thấy nhiệt tỏa ra (65°C), lấy bình phản ứng ra khỏi bể dầu, dừng thêm và đặt bình này trong bể H₂O cho đến khi nhiệt độ ổn định. Lấy bình này ra khỏi bể H₂O và tiếp tục thêm từng phần hydro peroxit vào với tốc độ sao cho nhiệt độ bên trong nằm trong khoảng từ 45°C và 55°C (~ 40 phút). Sử dụng bể nước đá nếu nhiệt độ tăng lên cao hơn 60°C và sử dụng bể dầu nếu nhiệt độ giảm xuống dưới 45°C. Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở 45°C trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng 1400 mL EtOAc và chiết hai lần bằng 500 mL H₂O và một lần bằng 500 mL nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên Na₂SO₄, lọc, cô và tinh chế sản phẩm thô trên hệ thống Combiflash® (cột vàng SiO₂ 330 g đối với mỗi 30 gam sản phẩm thô), rửa giải bằng EtOAc 0% - 50% trong heptan, thu được

2-(((2R,3S)-3-methylhex-5-en-2-yl)sulfonyl)pyrimidin (55,7 g, 232 mmol) dưới dạng chất dầu màu vàng nhạt.

Bước 5: Natri (2R,3S)-3-methylhex-5-en-2-sulfinat



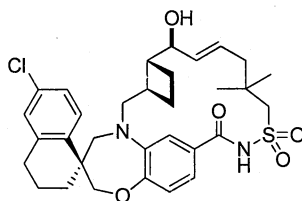
Thêm dung dịch chứa natri metoxit (51,0 mL, 223 mmol) vào dung dịch chứa 2-(((2R,3S)-3-methylhex-5-en-2-yl)sulfonyl)pyrimidin (từ hợp chất trung gian EE22, bước 4; 52 g, 216 mmol) trong MeOH (400 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 70 phút. Thêm từng phần natri metoxit vào, theo dõi nhiệt độ bên trong và thêm chậm lại hoặc làm nguội hỗn hợp phản ứng trong bể H₂O, không được để cho nhiệt độ bên trong vượt quá 30°C. Cô hỗn hợp này bằng phương pháp cô quay và nghiền nhỏ chất rắn dạng sáp này với MTBE (thêm 200 mL MTBE vào, khuấy trong 1 giờ bằng cách sử dụng thìa khuấy để làm vỡ các khối kết hờn), lọc (sử dụng dòng N₂ trên bánh lọc) và rửa bằng 100 mL MTBE lạnh để thu được natri (2R,3S)-3-methylhex-5-en-2-sulfinat (46 g, 250 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Bước 6: (2R,3S)-3-methylhex-5-en-2-sulfonamit

Thêm natri (2R,3S)-3-methylhex-5-en-2-sulfinat (từ hợp chất trung gian EE22, bước 5; 46 g, 225 mmol), 500 mL H₂O và KOAc (44,1 g, 449 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 1000 mL. Đặt bình này trong bể dầu 45°C và thêm từng phần axit hydroxylamin-O-sulfonic (21,09 g, 187 mmol) vào trong 90 phút. Theo dõi nhiệt độ bên trong của phản ứng và lấy bình phản ứng ra khỏi bể dầu (nếu cần thiết) để kiểm soát sự tỏa nhiệt (nhiệt độ lớn nhất (T_{max}) = 55°C). Theo dõi phản ứng bằng phân tích LC/MS 10 phút một lần và phản ứng hoàn thành sau khi thêm 0,83 đương lượng axit hydroxylamin-O-sulfonic. Sau đó, làm nguội hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và chiết bằng 1000 mL EtOAc. Chiết pha hữu cơ ba lần bằng 500 mL HCl 1 N, hai lần bằng 300 mL natri bicacbonat bão hòa, một lần bằng 200 mL nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô bằng phương pháp cô quay để tạo ra (2R,3S)-3-methylhex-5-en-2-sulfonamit (32 g, 181 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 1. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E)-6-clo-7'-hydroxy-11',11'-dimetyl-3,4-dihydro-

2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo
[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit

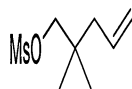


Bước 1: 2,2-dimethylpent-4-en-1-ol



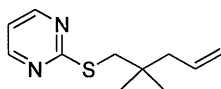
Thêm methyl 2,2-dimethylpent-4-enoat (Sigma-Aldrich; 8,40 g, 59,1 mmol), lithi tetrahydroborat (4,06 mL, 124 mmol) và sau đó thêm từ từ (cứ 5 phút 1 mL) MeOH (5,26 mL, 130 mmol) vào bình dung tích 100 mL. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 22°C trong 2 giờ. Sau đó dập tắt phản ứng bằng 300 mL H₂O và chiết 2 lần với 300 mL Et₂O. Làm khô lớp hữu cơ trên Na₂SO₄, lọc và loại bỏ dung môi bằng phương pháp cô quay (từ từ trong 4 giờ với bể H₂O ở 0°C và giảm áp suất từ từ, không có vết sản phẩm nào trong ống), thu được 2,2-dimethylpent-4-en-1-ol (6,75 g, 59,1 mmol, hiệu suất 100%) dưới dạng chất dầu trong suốt.

Bước 2: 2,2-dimethylpent-4-en-1-yl metansulfonat



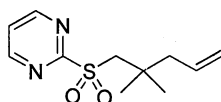
Thêm MsCl (6,75 mL, 85 mmol) vào dung dịch chứa 2,2-dimethylpent-4-en-1-ol (từ bước 1, 6,5 g, 56,9 mmol) trong DCM (40 mL) được làm lạnh đến -78°C. Sau khi thêm, đặt hỗn hợp này trong bể nước đá và khuấy trong 16 giờ (bể có nhiệt độ là nhiệt độ trong phòng sau 16 giờ). Lọc hỗn hợp phản ứng và pha loãng bằng 400 mL DCM. Chiết lớp hữu cơ một lần bằng 200 mL H₂O và một lần nữa bằng 200 mL HCl 1N. Làm khô lớp hữu cơ trên Na₂SO₄, lọc và cô thu được chất dầu màu cam. Tinh chế sản phẩm thô trên hệ thống Combiflash® (cột vàng SiO₂ 80 g), rửa giải bằng EtOAc 10% đến 50% trong heptan, thu được 2,2-dimethylpent-4-en-1-yl metansulfonat (6,66 g, 34,6 mmol, hiệu suất 60,8%) dưới dạng chất dầu trong suốt.

Bước 3: 2-((2,2-dimethylpent-4-en-1-yl)thio)pyrimidin



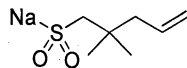
Xử lý dung dịch chứa pyrimidin-2-thiol (962 mg, 8,58 mmol) và natri metoxit (dung dịch 30% trọng lượng trong metanol, 1,825 mL, 9,83 mmol) trong MeOH (8 mL) bằng dung dịch chứa 2,2-dimethylpent-4-en-1-yl metansulfonat (1500 mg, 7,80 mmol) trong 2 mL MeOH. Thêm 20 mL DMF vào dung dịch này và sau đó khử khí dung dịch này bằng cách sục khí argon qua hỗn hợp phản ứng trong 10 phút. Làm nóng phản ứng đến 130°C trong khi xả bỏ MeOH qua hai kim cỡ 18 gauge trong 11 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng 300 mL EtOAc và chiết hai lần bằng 200 mL nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên Na₂SO₄, lọc, cô và tinh chế sản phẩm thô trên hệ thống Combiflash® (cột vàng SiO₂ 24 g), rửa giải bằng EtOAc 10% đến 50% trong heptan, thu được 2-((2,2-dimethylpent-4-en-1-yl)thio)pyrimidin (1250 mg, 6,00 mmol, hiệu suất 77%) dưới dạng chất dầu trong suốt.

Bước 4: 2-((2,2-dimethylpent-4-en-1-yl)sulfonyl)pyrimidin



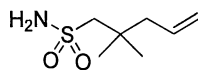
Thêm axit phenylphosphonic (0,056 mL, 0,504 mmol), natri tungstat oxit dihydrat (0,051 mL, 0,504 mmol), tetrabutylamoni sulfat (dung dịch 50% trọng lượng trong H₂O, 0,580 mL, 0,504 mmol) và hydro peroxit (30% trong H₂O, 1,287 mL, 12,60 mmol) vào bình dung tích 25 mL. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 22°C trong 5 phút, tại thời điểm này, thêm 2-((2,2-dimethylpent-4-en-1-yl)thio)pyrimidin (từ bước 3, 1050 mg, 5,04 mmol) dưới dạng dung dịch trong 5 mL toluen vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 22°C trong 30 phút, sau đó ở 50°C trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng 300 mL EtOAc và chiết một lần bằng 100 mL H₂O và sau đó một lần bằng 100 mL nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên Na₂SO₄, lọc, cô và tinh chế sản phẩm thô trên hệ thống Combiflash® (cột vàng SiO₂ 12 g), rửa giải bằng EtOAc 10% đến 50% trong heptan, thu được 2-((2,2-dimethylpent-4-en-1-yl)sulfonyl)pyrimidin (910 mg, 3,79 mmol, hiệu suất 75%) dưới dạng chất dầu trong suốt.

Bước 5: Natri 2,2-dimethylpent-4-en-1-sulfinat



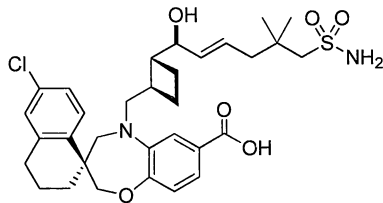
Thêm 2-((2,2-dimethylpent-4-en-1-yl)sulfonyl)pyrimidin (từ bước 4, 910 mg, 3,79 mmol) và MeOH (20 mL) vào bình dung tích 100 mL, tại thời điểm này, thêm dung dịch natri metoxit (dung dịch 30% trọng lượng trong metanol, 0,710 mL, 3,79 mmol) vào ở 22°C và khuấy hỗn hợp này trong 45 phút. Sau đó, cô hỗn hợp phản ứng bằng phương pháp cô quay và nghiền nhỏ phần cặn thu được bằng Et₂O. Thu hồi chất rắn và làm khô, thu được natri 2,2-dimethylpent-4-en-1-sulfinat (465 mg, 2,52 mmol, hiệu suất 66,7%) dưới dạng chất rắn màu cam nhạt.

Bước 6: 2,2-dimethylpent-4-en-1-sulfonamit



Thêm axit hydroxylamin-o-sulfonic (571 mg, 5,05 mmol) vào dung dịch chứa natri 2,2-dimethylpent-4-en-1-sulfinat (từ bước 5, 465 mg, 2,52 mmol) và natri axetat (414 mg, 5,05 mmol) trong H₂O (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Làm nóng hỗn hợp này đến 50°C và khuấy trong 1 giờ, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc, làm khô pha hữu cơ trên Na₂SO₄, lọc và cô. Tinh chế sản phẩm thô trên hệ thống Combiflash® (cột vàng SiO₂ 12g), rửa giải bằng EtOAc 10% đến 50% trong heptan, để tạo ra 2,2-dimethylpent-4-en-1-sulfonamit (246 mg, 1,388 mmol, hiệu suất 55,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 7: Axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hydroxy-5,5-dimethyl-6-sulfamoylhex-2-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic



Thêm axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hydroxyhex-2-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic (hợp chất trung gian AA12A; 100 mg, 0,196 mmol),

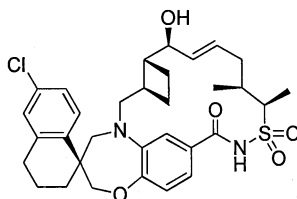
2,2-dimethylpent-4-en-1-sulfonamid (từ bước 6, 104 mg, 0,588 mmol) và DCE (2 mL) vào bình dung tích 100 mL. Phun khí argon qua dung dịch trong 15 phút, tại thời điểm này, thêm (1,3-dimesitylimidazolidin-2-yliden)(2-isopropoxybenzyliden)ruteni(VI) clorua (12,29 mg, 0,020 mmol) dưới dạng 0,2 mL dung dịch trong DCE ở nhiệt độ trong phòng vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau đó sục không khí vào hỗn hợp phản ứng trong 5 phút và lọc. Loại bỏ dung môi ra khỏi dịch lọc và tinh chế trực tiếp sản phẩm thô trên hệ thống Combiflash® (cột vàng SiO₂ 12 g), rửa giải bằng EtOAc 50% - 90% trong heptan + AcOH 0,2%, thu được axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hydroxy-5,5-dimethyl-6-sulfamoylhex-2-en-1-yl)xyclobutyl)methyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic (98 mg, 0,159 mmol, hiệu suất 81%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 8: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E)-6-clo-7'-hydroxy-11',11'-dimethyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit

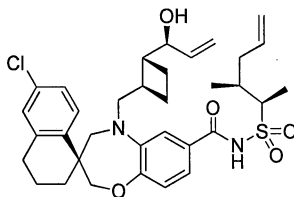
Thêm N,N-dimethylpyridin-4-amin (33,0 mg, 0,270 mmol) và 100 mL DCM vào bình dung tích 250 mL chứa axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hydroxy-5,5-dimethyl-6-sulfamoylhex-2-en-1-yl)xyclobutyl)methyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic (từ bước 7, 98 mg, 0,159 mmol) mà đã được làm khô trước bằng cách chưng cất đồng sôi hai lần với 5 mL toluen. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 0°C, tại thời điểm đó, thêm N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydroclorua (60,9 mg, 0,318 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Sau đó dập tắt phản ứng bằng 100 mL HCl 1N và chiết bằng 300 mL DCM. Làm khô lớp hữu cơ trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô bằng phương pháp cô quay. Tinh chế sản phẩm thô trước tiên trên hệ thống Combiflash® (cột vàng SiO₂ 12 g), rửa giải bằng EtOAc 30% - 70% trong heptan + AcOH 0,2%, tiếp đó là hệ thống HPLC điều chế pha đảo (cột Gemini™ Prep C₁₈ 5 µm; Phenomenex, Torrance, CA; dung dịch gradien MeCN 10% đến 90% trong H₂O, trong đó cả hai dung môi đều chứa TFA 0,1%, phương pháp 45 phút), thu được (1S,3'R,6'R,7'S,8'E)-6-clo-7'-hydroxy-11',11'-dimethyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo

[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (2,5 mg, 4,17 μ mol, hiệu suất 2,63%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,35 (br. s., 1H), 7,70 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J=2,2, 8,5$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,85 - 6,79 (m, 1H), 5,98 - 5,82 (m, 1H), 5,69 (dd, $J=8,1, 15,4$ Hz, 1H), 4,27 - 4,17 (m, 1H), 4,14 - 4,01 (m, 2H), 4,15 - 3,94 (m, 1H), 3,79 - 3,60 (m, 2H), 3,25 (d, $J=13,3$ Hz, 2H), 3,14 - 2,95 (m, 1H), 2,86 - 2,62 (m, 2H), 2,49 - 2,21 (m, 3H), 2,14 - 1,89 (m, 4H), 1,86 - 1,80 (m, 3H), 1,69 - 1,61 (m, 1H), 1,48 - 1,36 (m, 1H), 1,26 (s, 6H). m/z (ESI, ion dương) 599,0 (M+H)⁺.

Ví dụ 2. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-11',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit



Bước 1: (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hydroxyalyl)xyclobutyl)metyl)-N-(((2R,3S)-3-metylhex-5-en-2-yl)sulfonyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxamit



Thêm DMAP (3,42 g, 28,0 mmol) vào dung dịch chứa axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hydroxyalyl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4] oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic (hợp chất trung gian AA11A; 7,7 g, 16,45 mmol) và (2R,3S)-3-metylhex-5-en-2-sulfonamit (hợp chất trung gian EE22; 5,83 g, 32,9 mmol) trong DCM (411 mL) đã được làm lạnh đến 0°C. Sau đó thêm từ từ từng phần nhỏ EDC hydroclorua (6,31 g, 32,9 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này trong khi để đạt đến nhiệt độ môi trường qua đêm. Rửa hỗn hợp này bằng HCl 1N và nước muối và chiết ngược lớp nước bằng EtOAc. Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại trên MgSO₄, lọc và cô. Nạp phần cặn dầu màu vàng vào

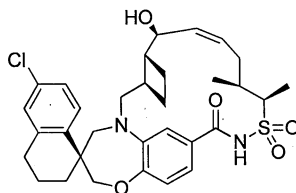
cột vàng ISCO 220 g và tinh chế rửa giải bằng EtOAc 0% đến 20% (chứa AcOH 0,3%)/heptan, để tạo ra (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hydroxyalyl)xyclobutyl)metyl)-N-(((2R,3S)-3-metylhex-5-en-2-yl)sulfonyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxamit (7,89 g, 12,58 mmol, hiệu suất 76%).

Bước 2: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-11',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit

Nạp 14 L 1,2-DCE vào bình phản ứng dung tích 20 L được bao phủ trong môi trường khí argon. Thêm (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hydroxyalyl)xyclobutyl)metyl)-N-(((2R,3S)-3-metylhex-5-en-2-yl)sulfonyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxamit (18,75 g, 29,9 mmol) dưới dạng dung dịch trong 400 mL 1,2-DCE, tiếp đó là 400 mL dung dịch trắng rửa vào. Đậy kín bình phản ứng này và thổi sạch bằng khí argon. Thêm Hoveyda-Grubbs II (1,873 g, 2,99 mmol) dưới dạng dung dịch trong 150 mL 1,2-DCE, tiếp đó là 50 mL dung dịch trắng rửa vào. Làm nóng bình phản ứng đến 60°C trong 1 giờ và cho khí argon quét qua khoảng không của bình và giữ ở nhiệt độ này trong 9 giờ. Dập tắt phản ứng bằng cách thêm 2-(2-(vinylxy)etoxy)etanol (1,501 g, 11,36 mmol) vào, làm nguội đến nhiệt độ môi trường và cô đến thể tích ~ 200 mL bằng phương pháp cô quay. Chuyển hỗn hợp phản ứng sang bình đáy tròn dung tích 1 L và pha loãng đến thể tích 500 mL bằng 1,2-DCE. Xử lý hỗn hợp phản ứng bằng 52 g Silicycle Si-Thiol (SiliCycle Inc., Quebec City, Quebec CANADA Cat# R51030B), đồng thời khuấy trong 9 giờ ở 40°C, lọc và rửa bằng 2 x 65 mL DCM. Cho dung dịch đi qua cột lọc Whatman GF/F (GE Healthcare Bio-Sciences Pittsburgh, PA, Mỹ), thu được dung dịch màu vàng trong suốt. Cô hỗn hợp phản ứng, thu được khối lượng sản phẩm thô là 27,4 g. Làm nhão phần cặn trong 250 mL IPAc và làm bay hơi đến khô ba lần. Tạo huyền phù hỗn hợp phản ứng trong 270 mL IPAc, làm nóng đến khi hòa tan, để nguội đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 18 giờ. Lọc các chất rắn và rửa bằng 65 mL IPAc. Làm khô chất rắn này trong không khí trong 30 phút, sau đó đặt trong chân không cao trong 3 giờ để thu được 12,56g (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-11',12'-dimetyl-

3,4-dihydro-2h,15'h-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit với hiệu suất là 91,7% trọng lượng. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,06 (s, 1 H), 7,71 (d, *J*=8,56 Hz, 1 H), 7,17 (dd, *J*=8,44, 2,32 Hz, 1 H), 7,09 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H), 6,91 (s, 3 H), 5,81 (ddd, *J*=14,92, 7,82, 4,16 Hz, 1 H), 5,71 (dd, *J*=15,41, 8,31 Hz, 1 H), 4,16 - 4,26 (m, 2 H), 3,83 (d, *J*=14,43 Hz, 1 H), 3,69 (d, *J*=14,43 Hz, 1 H), 3,25 (d, *J*=14,43 Hz, 1 H), 3,04 (dd, *J*=15,28, 9,66 Hz, 1 H), 2,68 - 2,84 (m, 2 H), 2,41 (app qd, *J*=9,80, 3,70 Hz, 1 H), 2,25 - 2,34 (m, 1 H), 1,93 - 2,00 (m, 5 H), 1,74 - 2,11 (m, 9 H), 1,62 - 1,73 (m, 1 H), 1,43 (d, *J*=7,09 Hz, 3 H) 1,35 - 1,42 (m, 1 H) 1,03 (d, *J*=6,60 Hz, 3 H). MS (ESI, ion dương) *m/z* 599,2 (M+H)⁺.

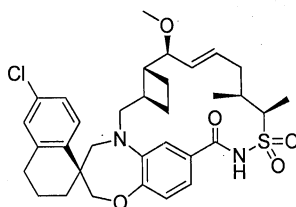
Ví dụ 3. (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'S,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-11',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit



Nạp (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hydroxyalyl)xyclobutyl)metyl)-N-(((2R,3S)-3-metylhex-5-en-2-yl)sulfonyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo [b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxamit (ví dụ 2, bước 1, 710 mg, 1,132 mmol) và DCM (569,00 mL) vào bình đáy tròn dung tích 1000 mL. Phun khí argon vào dung dịch này trong 15 phút, sau đó thêm Hoveyda-Grubbs II (70,9 mg, 0,113 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở 45°C trong 15 giờ. Phun không khí qua hỗn hợp phản ứng trong 20 phút trong khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, sau đó cô dưới áp suất giảm. Hấp thụ chất dầu thô lên trên nút SiO₂ gel và tinh chế qua cột vàng ISCO 220 g, rửa giải bằng EtOAc 10-20 (15 phút)-50% (chứa AcOH 0,3%) trong heptan trong 36 phút để tạo ra (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'S,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-11',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2h,15'h-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia [1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (ví dụ 3) dưới dạng chất đồng phân phụ rửa giải thứ nhất, tiếp đó là (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-11',12'-dimetyl-3,4-dihydro-

2h,15'h-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (ví dụ 2) dưới dạng chất đồng phân chính rửa giải thứ hai. Nạp nguyên liệu bán tinh khiết thu được này vào cột SiO₂ gel và tinh chế rửa giải bằng axeton 5% trong DCM để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,83 (br. s., 1H), 7,71 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,17 (dd, J=2,3, 8,4 Hz, 1H), 7,11 (dd, J=1,6, 8,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,93 (d, J=8,1 Hz, 1H), 5,82 - 5,75 (m, 1H), 5,67 (dd, J=6,5, 11,4 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,12 - 4,05 (m, 2H), 3,85 - 3,76 (m, 2H), 3,67 (d, J=14,4 Hz, 1H), 3,25 (d, J=14,4 Hz, 1H), 3,28 - 3,19 (m, 1H), 2,83 - 2,65 (m, 3H), 2,38 - 2,23 (m, 2H), 2,19 - 2,11 (m, 2H), 2,10 - 1,99 (m, 3H), 1,97 - 1,87 (m, 2H), 1,87 - 1,80 (m, 1H), 1,79 - 1,70 (m, 2H), 1,47 (d, J=7,3 Hz, 3H), 1,47 - 1,40 (m, 1H), 1,06 (d, J=6,6 Hz, 3H). MS (ESI, ion dương) *m/z* 599,1 (M+H)⁺.

Ví dụ 4. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-7'-metoxy-11',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2h,15'h-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on-13', 13'-dioxit

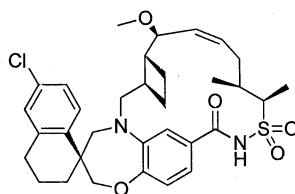


Thêm từng giọt KHMDS (1,0 M trong THF, 167 mL, 167 mmol) vào huyền phù đặc chứa (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-11',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2h,15'h-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (ví dụ 2; 32,6 g, 49,1 mmol) (chứa toluen 9,8%, nguyên liệu đầu không tan hoàn toàn trong Me-THF) và MeI (15,2 mL, 245 mmol) trong Me-THF (820 mL) trong 30 phút trong khi giữ nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -44°C và - 38°C trong môi trường khí N₂. Sau khi khuấy hỗn hợp này ở -44°C trong 30 phút, để phản ứng ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1,5 giờ (phân tích LC/MS khẳng định phản ứng là hoàn toàn). Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 5°C, dập tắt phản ứng (170 mL dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước và 170 mL H₂O) trong khi giữ nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5°C và 14°C và axit hóa (340 mL dung dịch axit xitric 10% trong

nước). Tách lớp hữu cơ và chiết ngược lớp nước bằng EtOAc (500 mL). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (3×500 mL), làm khô (MgSO_4) và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất đích ở dạng thô (30,1 g, 49,1 mmol, định lượng) (độ tinh khiết >98% theo phân tích HPLC với độ nhiễm tạp chính không vượt quá 1%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Sau khi lặp lại phản ứng với cùng quy mô bốn lần, hòa tan toàn bộ các sản phẩm thô ($4 \times 49,1$ mmol = 196 mmol) trong EtOAc, gộp lại và cô dưới áp suất giảm. Sau đó, tái kết tinh sản phẩm thô đã được gộp lại như sau: thêm ethanol (800 mL) vào sản phẩm thô và lắc dung dịch nhão thu được trong khi làm nóng dung dịch này trong 20 phút. Thêm từng giọt H_2O (250 mL) vào trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng và làm lạnh huyền phù đặc xuống 0°C . Sau khi giữ huyền phù đặc trong bể nước đá trong 4 giờ, lọc sản phẩm rắn qua giấy lọc. Rửa bánh lọc bằng H_2O 30% làm lạnh bằng nước đá trong EtOH (300 mL) và làm khô trong không khí trong 2 ngày. Làm khô tiếp sản phẩm này trong chân không cao ở 40°C trong 4 ngày để tạo ra hợp chất đích tinh khiết (115 g, 188 mmol, hiệu suất 96%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,91 (s, 1 H), 7,65 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,27 (dd, $J = 8,5, 2,3$ Hz, 1 H), 7,17 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 7,04 (dd, $J = 8,2, 2,0$ Hz, 1 H), 6,90 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,76 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 5,71 (ddd, $J = 15,1, 9,7, 3,5$ Hz, 1 H), 5,50 (ddd, $J = 15,2, 9,2, 1,1$ Hz, 1 H), 4,08 (qd, $J = 7,2, 7,2, 7,2, 1,5$ Hz, 1 H), 4,04 (d, $J = 12,3$ Hz, 1 H), 3,99 (d, $J = 12,3$ Hz, 1 H), 3,73 (d, $J = 14,9$ Hz, 1 H), 3,56 (d, $J = 14,1$ Hz, 1 H), 3,53 (dd, $J = 9,1, 3,3$ Hz, 1 H), 3,19 (d, $J = 14,1$ Hz, 1 H), 3,09 (s, 3 H), 3,03 (dd, $J = 15,4, 10,4$ Hz, 1 H), 2,79 (dt, $J = 17,0, 3,5, 3,5$ Hz, 1 H), 2,69 (ddd, $J = 17,0, 10,7, 6,3$ Hz, 1 H), 2,44-2,36 (m, 1 H), 2,24-2,12 (m, 2 H), 2,09 (ddd, $J = 15,5, 9,6, 2,3$ Hz, 1 H), 1,97 (dt, $J = 13,6, 3,6, 3,6$ Hz, 1 H), 1,91-1,80 (m, 4 H), 1,80-1,66 (m, 3 H), 1,38 (td, $J = 12,3, 12,3, 3,5$ Hz, 1 H), 1,33 (d, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 0,95 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H); $[\alpha]_D$ (24°C , $c = 0,0103$ g/mL, DCM) = $-86,07^\circ$; m_p , 222,6 - 226,0 $^\circ\text{C}$; FT-IR (KBr): 3230 (b), 2931 (b), 1688 (s), 1598 (s), 1570 (s), 1505 (s), 1435 (s), 1384 (s), 1335 (s), 1307 (s), 1259 (s), 1155 (s), 1113 (s), 877 (s), 736 (s) cm^{-1} ; Tính toán phân tích đối với $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$: C, 64,64; H, 6,74; N, 4,57; Cl, 5,78; S, 5,23. Thu được bằng thực nghiệm: C, 64,71; H, 6,81; N, 4,65; Cl, 5,81; S, 5,11; HRMS (ESI) m/z 613,2493 $[\text{M} + \text{H}]^+$ ($\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$ cần phải là 613,2503).

Cô dịch cái dưới áp suất giảm và tinh chế tiếp phần cần bằng kỹ thuật sắc ký cột nhanh (200 g SiO₂, rửa giải bằng gradien EtOA 10% và 10% đến 45% và 45% /Hex w/ AcOH 0,3%, thu được sản phẩm tinh khiết bổ sung (3,1 g, 5,1 mmol, 2,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

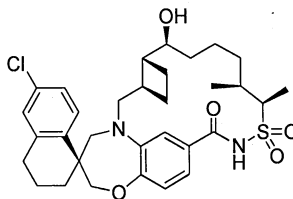
Ví dụ 5. (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'S,12'R)-6-clo-7'-metoxy-11',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2H, 15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit



Thêm natri hydrua (thể phân tán 60% trong dầu khoáng; 22,70 mg, 0,567 mmol) vào dung dịch chứa (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'S,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-11',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2h,15'h-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (ví dụ 3; 34 mg; 0,057 mmol) trong THF đã được làm lạnh đến 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 20 phút và sau đó thêm MeI (0,018 mL, 0,284 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ, sau đó dập tắt phản ứng bằng dung dịch NH₄Cl trong nước và pha loãng bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ trên MgSO₄ và cô. Tinh chế nguyên liệu thô này bằng kỹ thuật sắc ký cột, rửa giải bằng EtOAc 10-40% (chứa AcOH 0,3%)/heptan, thu được (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'S,12'R)-6-clo-7'-metoxy-11',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2h,15'h-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (34 mg, 0,054 mmol, hiệu suất 95%). ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,29 (s, 1H), 7,71 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,17 (dd, J=2,2, 8,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,01 (dd, J=1,6, 7,8 Hz, 1H), 6,92 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,90 - 5,80 (m, 1H), 5,54 (t, J=10,2 Hz, 1H), 4,14 - 4,04 (m, 3H), 3,87 - 3,79 (m, 2H), 3,73 (d, J=14,7 Hz, 1H), 3,32 (d, J=14,5 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,28 - 3,19 (m, 1H), 2,82 - 2,73 (m, 2H), 2,62 (t, J=10,6 Hz, 1H), 2,55 - 2,44 (m, 1H), 2,29 - 2,21 (m, 1H), 2,10 - 1,97 (m, 4H), 1,97 - 1,80 (m, 4H), 1,75 (dd, J=8,9, 18,7 Hz, 1H), 1,48 (d, J=7,4 Hz, 3H), 1,43 (br. s., 1H), 1,08 (d, J=6,5 Hz, 3H). MS (ESI, ion dương) *m/z* 613,3

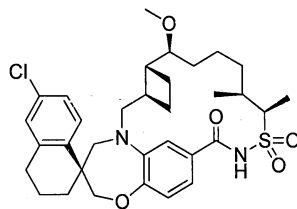
(M+H)⁺.

Ví dụ 6. (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-11',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2H, 15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]]pentacosa[16,18,24]trien]-15'-on 13',13'-dioxit



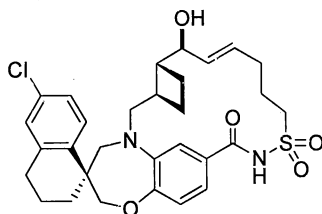
Khuấy hỗn hợp chứa (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-11',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2h,15'h-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]]pentacosa[8,16,18,24] tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (ví dụ 2, 7,5 mg, 0,013 mmol) và platin (IV) oxit (2,84 mg, 0,013 mmol) trong EtOAc (1,536 mL) trong môi trường khí H₂ (bình cầu) ở nhiệt độ môi trường trong 45 phút. Sau đó lọc hỗn hợp phản ứng qua đầu lọc dạng ống tiêm. Tinh chế nguyên liệu thô bằng kỹ thuật sắc ký qua cột nhồi sẵn SiO₂ gel Redi-Sep® (4 g), rửa giải bằng EtOAc 15% đến 50% (chứa AcOH 0,3%)/heptan, để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,24 (br. s., 1H), 7,71 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,17 (dd, J=2,3, 8,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,06 (d, J=1,8 Hz, 1H), 6,99 (dd, J=2,0, 8,0 Hz, 1H), 6,93 (d, J=8,2 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H), 4,05 (ddd, J=1,2, 7,2, 14,3 Hz, 1H), 3,82 (d, J=15,3 Hz, 1H), 3,74-3,69 (br. s., 1H), 3,68 (d, J=14,3 Hz, 1H), 3,23 (d, J=14,3 Hz, 1H), 3,06 (dd, J=7,3, 15,4 Hz, 1H), 2,84 - 2,68 (m, 2H), 2,38 (d, J=3,5 Hz, 2H), 2,08 - 1,96 (m, 3H), 1,96 - 1,88 (m, 1H), 1,88 - 1,75 (m, 2H), 1,74 - 1,56 (m, 4H), 1,47 (d, J=12,1 Hz, 2H), 1,40 (d, J=7,2 Hz, 3H), 1,32 - 1,26 (m, 2H), 1,23 - 1,15 (m, 2H), 1,00 (d, J=6,8 Hz, 3H). MS (ESI, ion dương) *m/z* 601,2 (M+H)⁺.

Ví dụ 7. (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)-6-clo-7'-metoxy-11',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2H, 15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]]pentacosa[16,18,24]trien]-15'-on 13',13'-dioxit

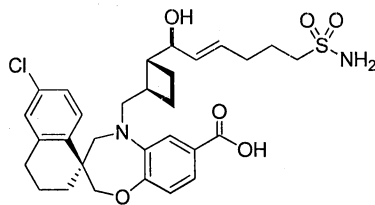


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ hỗn hợp chứa (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-7'-metoxy-11',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on-13',13'-dioxit (ví dụ 4) theo quy trình được mô tả trong ví dụ 6. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,14 (s, 1H), 7,72 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,17 (dd, J=2,2, 8,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,00 (d, J=1,7 Hz, 1H), 6,95 (dd, J=2,0, 8,1 Hz, 1H), 6,92 (d, J=8,1 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H), 4,07 (ddd, J=1,2, 7,1, 14,2 Hz, 1H), 3,81 (dd, J=2,0, 15,2 Hz, 1H), 3,68 (d, J=14,2 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,22 (dd, J=9,0, 14,4 Hz, 1H), 3,03 (dd, J=8,6, 15,4 Hz, 1H), 2,83 - 2,69 (m, 2H), 2,60 - 2,51 (m, 1H), 2,41 - 2,32 (m, 1H), 2,07 - 2,01 (m, 1H), 1,99 - 1,88 (m, 2H), 1,88 - 1,77 (m, 1H), 1,76 - 1,68 (m, 1H), 1,68 - 1,58 (m, 2H), 1,53 - 1,46 (m, 2H), 1,45 - 1,42 (m, 1H), 1,40 (d, J=7,1 Hz, 3H), 1,29 (br. s., 1H), 1,25 - 1,21 (m, 2H), 1,20 - 1,10 (m, 2H), 0,99 (d, J=6,8 Hz, 3H). MS (ESI, ion dương) *m/z* 615,1 (M+H)⁺.

Ví dụ 8. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E)-6-clo-7'-hydroxy-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro [naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen] -15'-on 13',13'-dioxit



Bước 1: Axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hydroxy-6-sulfamoylhex-2-en-1-yl)xyclo butyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic



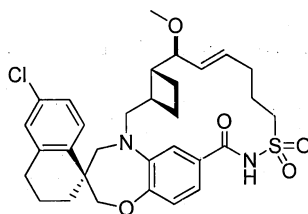
Thêm axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hydroxyhex-2-en-1-yl)xyclobutyl) methyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic (hợp chất trung gian AA12A; 500 mg, 0,980 mmol), pent-4-en-1-sulfonamit (hợp chất trung gian EE19; 878 mg, 5,88 mmol) và DCE (14 mL) vào bình dung tích 100 mL. Phun khí argon qua dung dịch trong 15 phút, tại thời điểm này, thêm Hoveyda-Grubbs II (61,4 mg, 0,098 mmol) dưới dạng 0,2 mL dung dịch trong DCE ở nhiệt độ trong phòng vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng và phun khí argon vào (bình được thông khí) trong 2 giờ. Sau đó sục không khí vào hỗn hợp phản ứng trong 5 phút và lọc để tách homodime sulfonamit không tan ra. Tinh chế sản phẩm thô trên hệ thống Combiflash® (cột vàng SiO₂ 24 g), rửa giải bằng EtOAc 50% - 90% trong heptan + AcOH 0,2%), thu được axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hydroxy-6-sulfamoylhex-2-en-1-yl)xyclobutyl)methyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2h,2'h-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic (439 mg, 0,745 mmol, hiệu suất 76%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E)-6-clo-7'-hydroxy-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro [naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] pentacosa[8,16,18,24]tetraen] -15'-on 13',13'-dioxit

Thêm N,N-dimethylpyridin-4-amin (155 mg, 1,267 mmol) và 400 mL DCM vào bình dung tích 1 L chứa axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hydroxy-6-sulfamoylhex-2-en-1-yl)xyclobutyl)methyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic (từ bước 1, 439 mg, 0,745 mmol) mà đã được làm khô trước bằng cách chưng cất đồng sôi hai lần với 10 mL toluen. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 0°C, tại thời điểm này, thêm từ từ N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochlorua (286 mg, 1,490 mmol) vào. Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Dập tắt phản ứng bằng 200 mL HCl 1N và chiết bằng 600 mL EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô bằng phương pháp cô quay. Tinh chế sản phẩm thô trên hệ

thống Combiflash® (cột vàng SiO₂ 24 g), rửa giải bằng EtOAc 30% - 70% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7,75 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J*=2,9, 7,6 Hz, 1H), 7,12 (d, *J*=3,7 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J*=1,7, 8,8 Hz, 1H), 6,94 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 6,88 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 5,95 - 5,86 (m, 1H), 5,70 (dd, *J*=8,8, 15,9 Hz, 1H), 4,25 - 4,19 (m, 1H), 4,22 (dd, *J*=4,4, 8,6 Hz, 1H), 4,14 - 4,06 (m, 3H), 4,14 - 4,05 (m, 3H), 3,84 (d, *J*=15,2 Hz, 1H), 3,68 (d, *J*=15,2 Hz, 1H), 3,09 (dd, *J*=8,3, 15,9 Hz, 1H), 2,87 - 2,74 (m, 2H), 2,45 - 2,30 (m, 3H), 2,14 - 1,88 (m, 5H), 1,86 - 1,69 (m, 4H). *m/z* (ESI, ion dương) 571,2 (M+H)⁺.

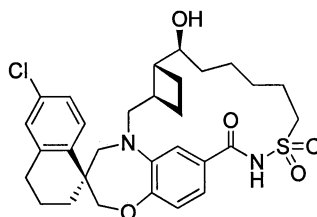
Ví dụ 9. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E)-6-clo-7'-metoxy-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen] -15'-on 13',13'-dioxit



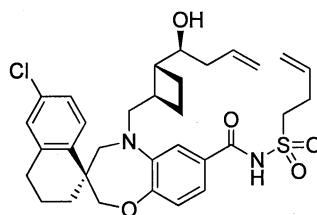
Thêm (1S,3'R,6'R,7'S,8'E)-6-clo-7'-hydroxy-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (ví dụ 8, 138 mg, 0,242 mmol), THF (10 mL) và natri hydrua (29,0 mg, 1,208 mmol) vào bình dung tích 100 mL. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, tại thời điểm này, thêm MeI (0,092 mL, 1,480 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, tại thời điểm này, thêm natri hydrua (58,0 mg, 2,42 mmol) và MeI (0,092 mL, 1,480 mmol) bổ sung vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ nữa. Dập tắt phản ứng bằng 100 mL NH₄Cl bão hòa và chiết bằng 400 mL EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ trên Na₂SO₄, lọc và loại bỏ dung môi bằng phương pháp cô quay. Tinh chế sản phẩm thô trên hệ thống Combiflash® (cột vàng SiO₂ 12 g), rửa giải bằng EtOAc 10% đến 50% trong heptan, thu được (1S,3'R,6'R,7'S,8'E)-6-clo-7'-metoxy-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (120 mg, 0,205 mmol, hiệu suất 85%) dưới dạng chất rắn màu

trắng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (s, 1H), 7,70 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J=2,2, 8,5$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 6,97 - 6,87 (m, 2H), 6,84 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 5,88 (ddd, $J=5,2, 8,1, 15,1$ Hz, 1H), 5,53 (dd, $J=8,7, 15,4$ Hz, 1H), 4,30 (ddd, $J=4,8, 9,8, 15,0$ Hz, 1H), 4,15 - 3,98 (m, 2H), 3,84 - 3,69 (m, 2H), 3,67 (dd, $J=3,8, 8,7$ Hz, 1H), 3,36 - 3,21 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,01 (dd, $J=10,3, 15,2$ Hz, 1H), 2,87 - 2,64 (m, 2H), 2,52 - 2,29 (m, 3H), 2,25 - 1,91 (m, 5H), 1,88 - 1,75 (m, 3H), 1,71 - 1,60 (m, 2H), 1,41 (t, $J=12,4$ Hz, 1H). m/z (ESI, ion dương) 585,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 10. (1*S*,3'*R*,6'*R*,7'*S*)-6-clo-7'-hydroxy-3,4-dihydro-2H,15'Hspiro[naphtalen-1,22'[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[16,18,24]trien]-15'-on 13',13'-dioxit



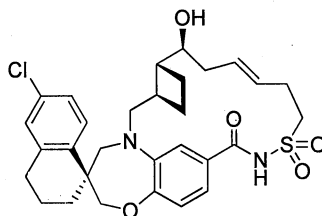
Bước 1: (1'*S*)-N-(but-3-en-1-ylsulfonyl)-6'-clo-5-(((1*R*,2*R*)-2-(1-hydroxybut-3-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxamit



Thêm DMAP (0,830 g, 6,80 mmol) vào dung dịch chứa axit (S)-6'-clo-5-(((1*R*,2*R*)-2-((*S*)-1-hydroxybut-3-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic (hợp chất trung gian AA13A; 1,82 g, 3,78 mmol) và but-3-en-1-sulfonamit (EE15; 1,873 g, 13,86 mmol) trong DCM (140 mL) đã được làm lạnh đến 0°C. Thêm từng phần EDC (1,303 g, 6,80 mmol) vào và khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (400 mL), rửa bằng dung dịch HCl 1N (2x5 mL), nước muối (3 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Nạp phần cặn vào cột vàng ISCO 80 g và rửa giải bằng EtOAc 0% đến 15% (chứa AcOH 0,3%)/Hex (chứa

AcOH 0,3%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,09 g) dưới dạng chất rắn màu trắng. m/z (ESI, ion dương) 599,0 ($M+H$)⁺.

Bước 2: (1*S*,3'*R*,6'*R*,7'*S*,9'*E*)-6-clo-7'-hydroxy-3,4-dihydro-2*H*,15'*H*-spiro [naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] pentacosa[9,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit



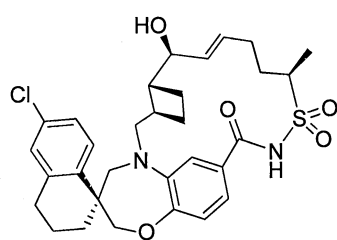
Nạp (1'*S*)-N-(but-3-en-1-ylsulfonyl)-6'-clo-5-(((1*R*,2*R*)-2-(1-hydroxybut-3-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2*H*,2'*H*-spiro[benzo[*b*][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxamit (từ bước 1, 1,02 g, 1,70 mmol) trong toluen (587 mL) vào bình đáy tròn dung tích 1 L. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong 10 phút để hòa tan nguyên liệu đầu dạng rắn và sau đó thực hiện ba chu kỳ rút/nạp lại khí N₂ đối với hỗn hợp này. Thêm dung dịch Hoveyda-Grubbs II (0,213 g, 0,340 mmol) trong toluen (20 mL) vào dung dịch đồng nhất này. Sau khi khuấy hỗn hợp này ở 106°C trong môi trường khí N₂ trong 75 phút, thổi không khí trong 10 phút để khử hoạt tính chất xúc tác và sau đó cô. Nạp phần cặn vào cột vàng ISCO 330 g và rửa giải bằng EtOAc 0% đến 25% (chứa AcOH 0,3%)/Hex (chứa AcOH 0,3%). Pic thứ hai là hợp chất nêu ở đề mục (0,27 g) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 9,96 (br. s., 1H), 7,78-7,65 (m, 1H), 7,37 (dd, *J*=1,96, 8,22 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J*=2,35, 8,61 Hz, 1H), 7,10 (d, *J*=2,15 Hz, 1H), 7,04 (br. s., 1H), 6,98(m, 1H), 5,66-5,47 (m, 2H), 4,23-4,09 (m, 2H), 3,98 (ddd, *J*=5,18, 10,56, 15,55 Hz, 1H), 3,86 (dd, *J*=3,81, 9,49 Hz, 1H), 3,64-3,49 (m, 2H), 3,38 (td, *J*=4,74, 15,36 Hz, 2H), 2,92 (br. s., 1H), 2,81 (br. s., 1H), 2,79-2,73 (m, 2H), 2,73-2,63 (m, 1H), 2,52 (d, *J*=12,72 Hz, 1H), 2,40-2,25 (m, 2H), 2,18 (d, *J*=8,22 Hz, 1H), 2,01-1,52 (m, 8H). m/z (ESI, ion dương) 571,0 ($M+H$)⁺.

Bước 3: (1*S*,3'*R*,6'*R*,7'*S*)-6-clo-7'-hydroxy-3,4-dihydro-2*H*,15'*H*spiro[naphtalen-1,22'[20]oxa[13]thia[1,14] diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa [16,18,24]trien]-15'-on 13',13'-dioxit

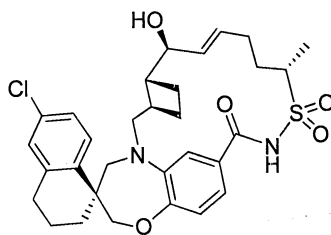
Khuấy hỗn hợp chứa (1*S*,3'*R*,6'*R*,7'*S*,9'*E*)-6-clo-7'-hydroxy-3,4-dihydro-2*H*,15'*H*-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[9,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (từ bước 2, 0,112 g, 0,196 mmol) và platin (IV) oxit (0,045 g, 0,196 mmol) trong EtOAc (33 mL) trong môi trường khí H₂ ở nhiệt độ môi trường trong 3 giờ. Lọc hỗn hợp này qua đầu lọc dạng ống tiêm để loại bỏ chất xúc tác rắn và cô dung dịch để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (112 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,93 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,15 (m, 3H), 7,09 (d, *J*=2,35 Hz, 1H), 6,95 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,78-3,62 (m, 4H), 3,46-3,34 (m, 1H), 3,26 (d, *J*=14,28 Hz, 1H), 3,16 (dd, *J*=9,00, 15,26 Hz, 1H), 2,82-2,71 (m, 2H), 2,45-2,33 (m, 1H), 2,26-2,16 (m, 1H), 2,08-1,16 (m, 17H). *m/z* (ESI, ion dương) 573,2 (M+H)⁺.

Ví dụ 11. (1*S*,3'*R*,6'*R*,7'*S*,8'*E*,12'*R*)-6-clo-7'-hydroxy-12'-metyl-3,4-dihydro-2*H*,15'*H*-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit và

Ví dụ 12. (1*S*,3'*R*,6'*R*,7'*S*,8'*E*,12'*S*)-6-clo-7'-hydroxy-12'-metyl-3,4-dihydro-2*H*,15'*H*-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit



Ví dụ 11

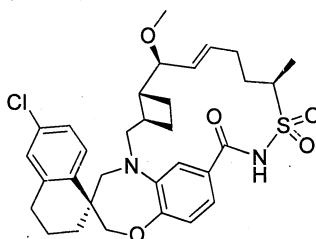


Ví dụ 12

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong ví dụ 2 bằng cách sử dụng hỗn hợp chứa (R)-hex-5-en-sulfonamit (hợp chất trung gian EE20) và (S)-hex-5-en-sulfonamit (hợp chất trung gian EE202) và tách được sản phẩm mong muốn là (1*S*,3'*R*,6'*R*,7'*S*,8'*E*,12'*R*)-6-clo-7'-hydroxy-12'-metyl-3,4-dihydro-2*H*,15'*H*-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (epime thứ nhất đi ra từ hệ thống HPLC điều chế pha đảo, ví dụ 11) và (1*S*,3'*R*,6'*R*,7'*S*,8'*E*,12'*S*)-6-clo-7'-hydroxy-12'-metyl-3,4-dihydro-2*H*,15'*H*-spiro

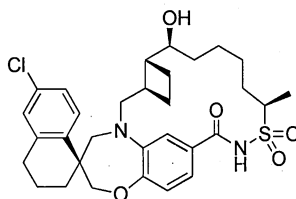
[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (epime thứ hai đi ra từ hệ thống HPLC điều chế pha đảo, ví dụ 12). Cấu trúc đồng tinh thể của hợp chất ví dụ 11 khẳng định rằng nhóm methyl tại vị trí 12 có cấu hình hóa học lập thể R. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-12'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,74 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J*=3,5, 11,5 Hz, 1H), 7,12 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,01 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 7,01 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 6,94 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,89 - 5,81 (m, 1H), 5,73 (dd, *J*=7,4, 14,5 Hz, 1H), 4,22 (dd, *J*=3,5, 7,6 Hz, 1H), 4,18 - 4,12 (m, 1H), 4,09 (d, *J*=2,0 Hz, 2H), 3,85 (d, *J*=15,1 Hz, 1H), 3,85 (d, *J*=15,3 Hz, 1H), 3,68 (d, *J*=14,1 Hz, 1H), 3,08 (dd, *J*=10,2, 15,1 Hz, 1H), 2,87 - 2,73 (m, 2H), 2,48 - 2,18 (m, 4H), 2,11 (d, *J*=13,7 Hz, 1H), 2,05 - 1,65 (m, 8H), 1,52 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,47 - 1,41 (m, 1H). *m/z* (ESI, ion dương) 585,2 (M+H)⁺; (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'S)-6-clo-7'-hydroxy-12'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,73 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J*=2,5, 8,6 Hz, 1H), 7,13 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 7,12 - 7,10 (m, 1H), 7,05 (dd, *J*=1,8, 8,0 Hz, 1H), 6,94 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 5,93 - 5,83 (m, 1H), 5,65 (dd, *J*=5,5, 15,5 Hz, 1H), 4,12 (d, *J*=6,8 Hz, 2H), 4,06 (dd, *J*=4,1, 10,2 Hz, 1H), 3,91 (dd, *J*=6,3, 12,5 Hz, 1H), 3,67 - 3,55 (m, 2H), 3,53 - 3,46 (m, 1H), 3,29 - 3,08 (m, 1H), 2,88 - 2,70 (m, 2H), 2,64 - 2,52 (m, 1H), 2,49 - 2,31 (m, 2H), 1,98 - 1,91 (m, 3H), 1,99 - 1,89 (m, 4H), 1,86 - 1,73 (m, 4H), 1,49 (d, *J*=7,4 Hz, 3H). *m/z* (ESI, ion dương) 585,2 (M+H)⁺.

Ví dụ 13. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-clo-7'-metoxy-12'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit

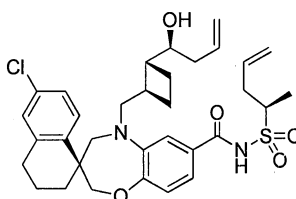


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-12'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24] tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (ví dụ 11) và tách được sản phẩm mong muốn là (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-clo-7'-metoxy-12'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,75 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J*=1,8, 8,8 Hz, 1H), 7,12 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J*=2,2, 7,8 Hz, 1H), 6,95 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,86 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 5,92 - 5,84 (m, 1H), 5,58 (dd, *J*=9,0, 15,1 Hz, 1H), 4,85 - 4,85 (m, 1H), 4,20 (ddd, *J*=3,0, 6,7, 9,8 Hz, 1H), 4,08 (d, *J*=2,2 Hz, 2H), 3,86 (d, *J*=15,3 Hz, 1H), 3,73 (dd, *J*=2,9, 8,6 Hz, 1H), 3,67 (d, *J*=14,1 Hz, 1H), 3,26 - 3,23 (m, 3H), 3,08 (dd, *J*=10,3, 15,2 Hz, 1H), 2,88 - 2,72 (m, 2H), 2,54 - 2,25 (m, 4H), 2,12 (d, *J*=13,1 Hz, 1H), 1,99 - 1,71 (m, 7H), 1,53 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,50 - 1,40 (m, 1H). *m/z* (ESI, ion dương) 599,2 (M+H)⁺.

Ví dụ 14. (1S,3'R,6'R,7'S,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-12'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[16,18,24]trien]-15'-on 13',13'-dioxit



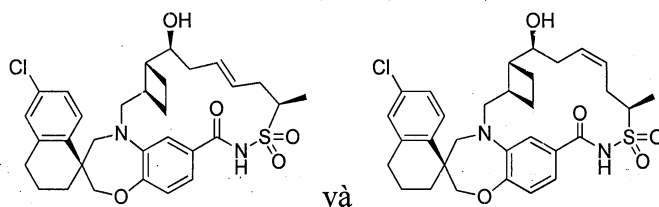
Bước 1: (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hydroxybut-3-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-N-((R)-pent-4-en-2-ylsulfonyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hydroxybut-3-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo

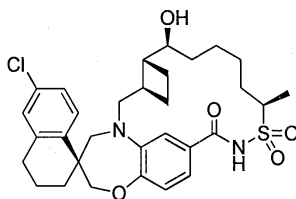
[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic (hợp chất trung gian AA13A; 166 mg, 0,344 mmol) và (R)-pent-4-en-2-sulfonamit (hợp chất trung gian EE17; 87 mg, 0,585 mmol) theo quy trình được mô tả trong ví dụ 2, bước 1. Tinh chế nguyên liệu thô này, thu được (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hydroxybut-3-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-N-((R)-pent-4-en-2-ylsulfonyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxamit (134 mg, 0,219 mmol, hiệu suất 63,5%).

Bước 2. (1S,3'R,6'R,7'S,9'E,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-12'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[9,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit và (1S,3'R,6'R,7'S,9'Z,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-12'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[9,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit



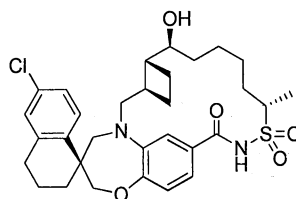
Nạp (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hydroxybut-3-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-N-((R)-pent-4-en-2-ylsulfonyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxamit (134 mg, 0,219 mmol) trong toluen (146,00 mL) vào bình đáy tròn dung tích 500 mL. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong 10 phút để hòa tan nguyên liệu đầu dạng rắn và sau đó thực hiện ba chu kỳ rút/nạp lại khí N₂ đối với hỗn hợp này. Thêm dung dịch Hoveyda-Grubbs II (27,4 mg, 0,044 mmol) trong toluen (8 mL) ở nhiệt độ môi trường vào dung dịch đồng nhất này. Khuấy hỗn hợp này ở 106°C trong môi trường khí N₂ trong 80 phút. Thổi không khí qua dung dịch này trong 10 phút để khử hoạt tính chất xúc tác và sau đó cô hỗn hợp này. Hấp thụ chất dầu thô sẫm màu lên trên nút SiO₂ gel và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký qua cột ISCO 24 g, rửa giải bằng EtOAc 10% đến 20% đến 40% (chứa AcOH 0,3%) trong Hex trong thời gian 90 phút để tạo ra hỗn hợp của các hợp chất nêu ở đề mục.

Bước 3: (1S,3'R,6'R,7'S,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-12'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro [naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[16,18,24]trien]-15'-on 13',13'-dioxit

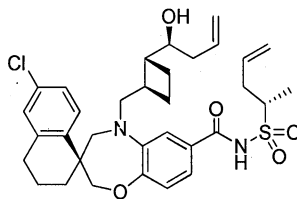


Hợp chất nêu ở đề mục (94 mg, 0,160 mmol, hiệu suất 79%) được tổng hợp từ hỗn hợp chứa (1S,3'R,6'R,7'S,9'E,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-12'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[9,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit và (1S,3'R,6'R,7'S,9'Z,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-12'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[9,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (từ bước 2, 119 mg, 0,203 mmol) theo quy trình được mô tả trong ví dụ 6. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 9,03 (br. s., 1H), 7,71 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J*=2,3, 8,4 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J*=2,2, 8,2 Hz, 1H), 7,10 (br. s., 1H), 7,09 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 6,93 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,86 (td, *J*=5,3, 6,8 Hz, 1H), 3,74 (d, *J*=14,1 Hz, 1H), 3,70 (br. s., 1H), 3,65 (d, *J*=14,9 Hz, 1H), 3,25 (d, *J*=14,1 Hz, 1H), 3,13 (dd, *J*=8,2, 15,5 Hz, 1H), 2,85 - 2,68 (m, 2H), 2,44 (quin, *J*=8,8 Hz, 1H), 2,25 (ddd, *J*=5,5, 9,6, 17,8 Hz, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 2H), 1,89 (dt, *J*=5,0, 9,5 Hz, 2H), 1,85 - 1,77 (m, 2H), 1,76 - 1,68 (m, 2H), 1,68 - 1,60 (m, 4H), 1,60 - 1,50 (m, 3H), 1,48 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 1,46 - 1,35 (m, 2H). MS (ESI, ion dương) *m/z* 587,1 (M+H)⁺.

Ví dụ 15. (1S,3'R,6'R,7'S,12'S)-6-clo-7'-hydroxy-12'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro [naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[16,18,24]trien]-15'-on 13',13'-dioxit

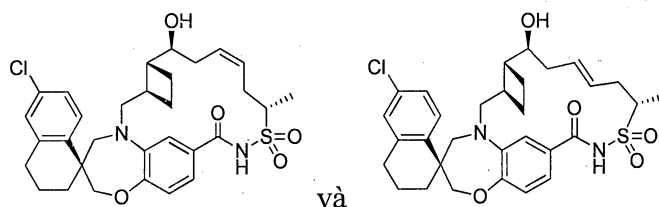


Bước 1: (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hydroxybut-3-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-N-((S)-pent-4-en-2-ylsulfonyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hydroxybut-3-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic (hợp chất trung gian AA13A; 15 mg, 0,031 mmol) và (S)-pent-4-en-2-sulfonamit (hợp chất trung gian EE172; 5,6 mg, 0,037 mmol) theo quy trình được mô tả trong ví dụ 2, bước 1. Tinh chế nguyên liệu thô này, thu được (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hydroxybut-3-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-N-((S)-pent-4-en-2-ylsulfonyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxamit (19 mg, 0,031 mmol).

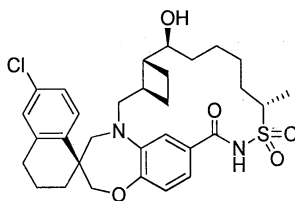
Bước 2: (1S,3'R,6'R,7'S,9'Z,12'S)-6-clo-7'-hydroxy-12'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[9,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit và (1S,3'R,6'R,7'S,9'E,12'S)-6-clo-7'-hydroxy-12'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[9,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hydroxybut-3-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-N-((S)-pent-4-en-2-ylsulfonyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxamit (từ bước 1, 42,5 mg, 0,067 mmol) theo quy trình được mô tả trong ví dụ 14, bước 2. Tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký qua cột ISCO 24 g, rửa giải bằng EtOAc 10% đến 20% đến 40% (chứa AcOH 0,3%) trong Hex trong thời gian 90 phút, tiếp theo là

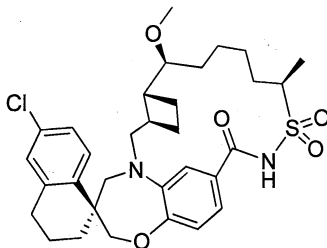
tinh chế lần thứ hai qua cột ISCO 12 g, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 30% (chứa AcOH 0,3%) trong Hex, thu được (1S,3'R,6'R,7'S,9'Z,12'S)-6-clo-7'-hydroxy-12'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[9,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit dưới dạng chất đồng phân rửa giải thứ nhất (13,4 mg, 0,023 mmol, hiệu suất 34,3%) và (1S,3'R,6'R,7'S,9'E,12'S)-6-clo-7'-hydroxy-12'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[9,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit thu được dưới dạng chất đồng phân rửa giải thứ hai (13,2 mg, 0,023 mmol, hiệu suất 34,3%).

Bước 3: (1S,3'R,6'R,7'S,12'S)-6-clo-7'-hydroxy-12'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[16,18,24]trien]-15'-on 13',13'-dioxit



Hợp chất nêu ở đề mục (7,5 mg, 0,013 mmol, hiệu suất 71%) được tổng hợp từ hỗn hợp chứa (1S,3'R,6'R,7'S,9'E,12'S)-6-clo-7'-hydroxy-12'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[9,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit và (1S,3'R,6'R,7'S,9'Z,12'S)-6-clo-7'-hydroxy-12'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[9,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (từ bước 2, 10,8 mg, 0,018 mmol) theo quy trình được mô tả trong ví dụ 6. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 9,72 (br. s., 1H), 7,71 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J*=2,0, 8,4 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,16 (dd, *J*=2,4, 8,5 Hz, 1H), 7,09 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 6,94 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 4,10 - 4,05 (m, 2H), 3,85 - 3,76 (m, 1H), 3,70 (d, *J*=15,1 Hz, 1H), 3,60 (br. s., 1H), 3,60 (d, *J*=13,9 Hz, 1H), 3,26 (d, *J*=14,3 Hz, 1H), 3,23 - 3,14 (m, 1H), 2,83 - 2,69 (m, 2H), 2,33 (quin, *J*=8,6 Hz, 1H), 2,12 (quin, *J*=8,2 Hz, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 2H), 1,94 - 1,85 (m, 1H), 1,84 - 1,71 (m, 5H), 1,71 - 1,64 (m, 2H), 1,64 - 1,52 (m, 3H), 1,49 (d, *J*=7,2 Hz, 3H), 1,52 - 1,43 (m, 2H), 1,38 - 1,28 (m, 2H). MS (ESI, ion dương) *m/z* 587,2 (M+H)⁺.

Ví dụ 16. (1S,3'R,6'R,7'S,12'R)-6-clo-7'-metoxy-12'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro [naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[16,18, 24]trien]-15'-on 13',13'-dioxit

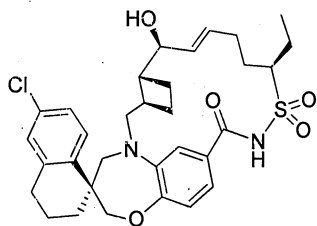


Khuấy hỗn hợp chứa (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-clo-7'-metoxy-12'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}. 0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (ví dụ 13; 5 mg, 8,34 μ mol) và platin (IV) oxit (0,379 mg, 1,67 μ mol, Omega) trong EtOAc (2,8 mL) trong môi trường khí H₂ (bình cầu) ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, sau đó lọc qua Celite® để loại bỏ chất xúc tác rắn, cô và tinh chế bằng kỹ thuật HPLC điều chế pha đảo (cột Gemini™ Prep C₁₈ 5 μ m; dung dịch rửa giải gradien MeCN 40% đến 95% trong H₂O, trong đó cả hai dung môi đều chứa TFA 0,1%, phương pháp 30 phút) để thu được (1S,3'R,6'R,7'S,12'R)-6-clo-7'-metoxy-12'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[16,18,24]trien]-15'-on 13',13'-dioxit (4,4 mg, 7,32 μ mol). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,73 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, *J*=8,7 Hz, 1H), 7,11 - 7,03 (m, 2H), 6,93 (d, *J*=9,1 Hz, 2H), 4,14 - 4,03 (m, 3H), 3,83 (d, *J*=14,7 Hz, 1H), 3,69 (d, *J*=14,3 Hz, 1H), 3,33 - 3,29 (m, 3H chồng lẫn với phổ của dung môi), 3,23 (d, *J*=14,5 Hz, 1H), 3,06 (dd, *J*=9,1, 15,4 Hz, 1H), 2,85 - 2,71 (m, 2H), 2,62 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 2,36 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 2,10 - 1,84 (m, 5H), 1,84 - 1,56 (m, 6H), 1,55 - 1,40 (m, 6H), 1,38 - 1,24 (m, 3H). *m/z* (ESI, ion dương) 601,2 (M+H)⁺.

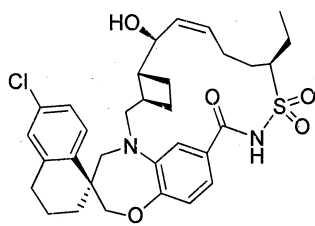
Ví dụ 17. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-clo-12'-etyl-7'-hydroxy-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro [naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit,

Ví dụ 18. (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,12'R)-6-clo-12'-etyl-7'-hydroxy-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro [naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit và

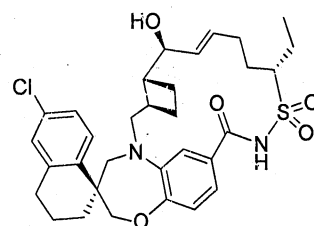
Ví dụ 19. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'S)-6-clo-12'-etyl-7'-hydroxy-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro [naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit



Ví dụ 17



Ví dụ 18

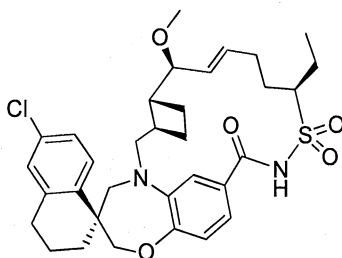


Ví dụ 19

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong ví dụ 2 bằng cách sử dụng axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hydroxyalyl) xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic (hợp chất trung gian AA11A) và hỗn hợp racemic của (R)-hept-6-en-3-sulfonamit (hợp chất trung gian EE21) và (S)-hept-6-en-3-sulfonamit (hợp chất trung gian EE212) và tách được các sản phẩm mong muốn là (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-clo-12'-etyl-7'-hydroxy-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro [naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa [8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (ví dụ 17) dưới dạng chất đồng phân chính rửa giải thứ nhất đi ra khỏi hệ thống HPLC điều chế pha đảo, (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,12'R)-6-clo-12'-etyl-7'-hydroxy-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro [naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa [8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (ví dụ 18) dưới dạng chất đồng phân phụ rửa giải thứ hai đi ra khỏi hệ thống HPLC điều chế pha đảo và (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'S)-6-clo-12'-etyl-7'-hydroxy-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro [naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa [8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (ví dụ 19) dưới dạng chất đồng phân chính rửa giải thứ ba đi ra khỏi hệ thống HPLC điều chế pha đảo. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-clo-12'-etyl-7'-hydroxy-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro [naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa [8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (ví dụ 17): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,75 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,19 (dd, J=2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,00 (dd, J=1,8, 8,0 Hz, 1H), 6,93 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,87 (d, J=1,6 Hz, 1H), 5,90 - 5,82

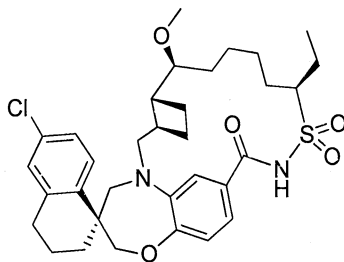
(m, 1H), 5,73 (dd, $J=7,8$, 15,1 Hz, 1H), 4,21 (dd, $J=3,7$, 7,8 Hz, 1H), 4,09 (dd, $J=12,1$, 14,7 Hz, 2H), 4,02 (dd, $J=6,5$, 13,5 Hz, 1H), 3,85 (d, $J=15,1$ Hz, 1H), 3,68 (d, $J=14,1$ Hz, 1H), 3,29 (d, $J=14,3$ Hz, 1H), 3,08 (dd, $J=10,0$, 15,3 Hz, 1H), 2,88 - 2,73 (m, 2H), 2,46 - 2,22 (m, 4H), 2,16 - 2,05 (m, 2H), 2,02 - 1,79 (m, 8H), 1,73 (dd, $J=9,0$, 17,6 Hz, 1H), 1,46 (t, $J=12,6$ Hz, 1H), 1,20 (t, $J=7,5$ Hz, 3H). m/z (ESI, ion dương) 599,2 ($M+H$)⁺; (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,12'R)-6-clo-12'-etyl-7'-hydroxy-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (ví dụ 18). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7,75 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J=2,3$, 8,4 Hz, 1H), 7,12 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J=2,0$, 8,1 Hz, 1H), 6,97 - 6,92 (m, 2H), 5,62 - 5,55 (m, 2H), 4,49 (dd, $J=3,5$, 7,9 Hz, 1H), 4,09 (dd, $J=12,5$, 21,8 Hz, 2H), 3,88 (d, $J=15,7$ Hz, 1H), 3,71 (d, $J=14,4$ Hz, 1H), 3,62 (br. s., 1H), 2,87 - 2,74 (m, 2H), 2,49 - 2,38 (m, 3H), 2,26 - 2,10 (m, 3H), 2,06 - 1,89 (m, 8H), 1,84 - 1,73 (m, 3H), 1,55 - 1,40 (m, 1H), 1,16 (t, $J=7,5$ Hz, 3H). m/z (ESI, ion dương) 599,2 ($M+H$)⁺; và (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'S)-6-clo-12'-etyl-7'-hydroxy-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (ví dụ 19): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,74 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J=2,3$, 8,4 Hz, 1H), 7,13 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,08 - 7,02 (m, 2H), 6,95 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 5,92 (ddd, $J=5,9$, 14,7, 21,5 Hz, 1H), 5,66 (dd, $J=6,1$, 15,3 Hz, 1H), 4,15 - 4,05 (m, 3H), 3,74 - 3,62 (m, 3H), 3,47 (d, $J=14,3$ Hz, 1H), 3,51 - 3,43 (m, 1H), 2,88 - 2,74 (m, 2H), 2,58 - 2,33 (m, 3H), 2,24 - 2,03 (m, 4H), 1,97 - 1,73 (m, 8H), 1,63 - 1,45 (m, 1H), 1,17 (t, $J=7,5$ Hz, 3H). m/z (ESI, ion dương) 599,2 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 20. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-clo-12'-etyl-7'-metoxy-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-clo-12'-etyl-7'-hydroxy-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (ví dụ 17) và tách được sản phẩm mong muốn là (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-clo-12'-etyl-7'-metoxy-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,75 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J*=2,2, 8,6 Hz, 1H), 7,12 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J*=1,8, 8,2 Hz, 1H), 6,94 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 6,86 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 5,94 - 5,85 (m, 1H), 5,58 (dd, *J*=8,9, 15,2 Hz, 1H), 4,13 - 4,02 (m, 3H), 3,85 (d, *J*=14,9 Hz, 1H), 3,74 (dd, *J*=3,9, 9,0 Hz, 1H), 3,68 (d, *J*=14,3 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,22 - 3,04 (m, 1H), 2,88 - 2,73 (m, 2H), 2,54 - 2,39 (m, 2H), 2,33 (t, *J*=7,4 Hz, 2H), 2,12 (qd, *J*=7,3, 14,4 Hz, 2H), 2,02 - 1,69 (m, 10H), 1,45 (t, *J*=12,0 Hz, 1H), 1,21 (t, *J*=7,5 Hz, 3H). *m/z* (ESI, ion dương) 613,2 (M+H)⁺.

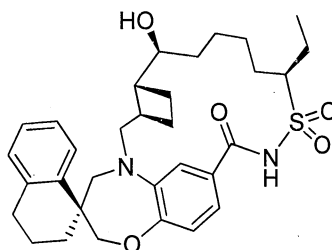
Ví dụ 21. (1S,3'R,6'R,7'S,12'R)-6-clo-12'-etyl-7'-metoxy-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[16,18,24]trien]-15'-on 13',13'-dioxit



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong ví dụ 6 bằng cách sử dụng (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-clo-12'-etyl-7'-metoxy-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (ví dụ 20) và tách được các sản phẩm mong muốn là (1S,3'R,6'R,7'S,12'R)-6-clo-12'-etyl-7'-metoxy-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[16,18,24]trien]-15'-on 13',13'-dioxit. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7,76 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J*=2,3, 8,4

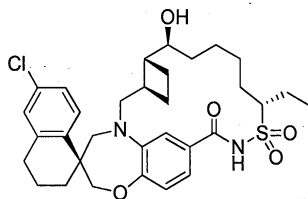
Hz, 1H), 7,13 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J=2,0, 8,3$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 4,11 (ddd, $J=2,9, 12,0, 14,2$ Hz, 2H), 3,88 - 3,81 (m, 2H), 3,69 (d, $J=14,2$ Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,12 (dd, $J=8,1, 14,9$ Hz, 1H), 2,86 - 2,74 (m, 2H), 2,69 - 2,62 (m, 1H), 2,35 (t, $J=7,7$ Hz, 1H), 2,15 - 2,05 (m, 2H), 2,01 - 1,85 (m, 5H), 1,82 - 1,63 (m, 4H), 1,47 (br. s., 5H), 1,42 - 1,24 (m, 4H), 1,18 (t, $J=7,6$ Hz, 3H). m/z (ESI, ion dương) 615,2 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 22. (1S,3'R,6'R,7'S,12'R)-12'-etyl-7'-hydroxy-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[16,18,24]trien]-15'-on 13',13'-dioxit

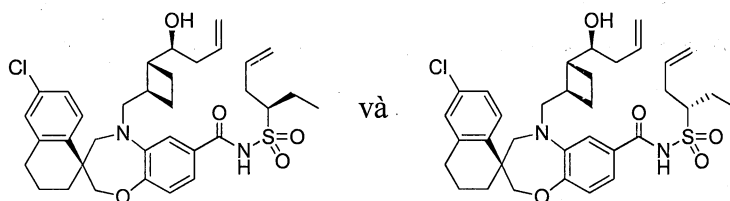


Khuấy hỗn hợp chứa (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,12'R)-6-clo-12'-etyl-7'-hydroxy-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (ví dụ 18; 5,2 mg, 8,68 μ mol) và paladi 10% trọng lượng (tính theo trọng lượng khô) trên than hoạt tính, uớt (4,6 mg, 4,34 μ mol) trong EtOAc:EtOH với tỷ lệ 1:1 (3,0 mL) trong môi trường khí H₂ ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó lọc qua Celite® để loại bỏ chất xúc tác rắn. Cô lớp hữu cơ và tinh chế bằng kỹ thuật HPLC điều chế pha đảo (cột Gemini™ Prep C₁₈ 5 μ m; dung dịch rửa giải gradien MeCN 40% đến 95% trong H₂O, trong đó cả hai dung môi đều chứa TFA 0,1%, phương pháp 30 phút), thu được (1S,3'R,6'R,7'S,12'R)-12'-etyl-7'-hydroxy-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[16,18,24]trien]-15'-on 13',13'-dioxit (1,9 mg, 3,35 μ mol). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,77 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 7,21 - 7,02 (m, 4H), 6,97 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 4,13 (dd, $J=12,1, 22,7$ Hz, 2H), 3,92 - 3,80 (m, 2H), 3,76 - 3,70 (m, 2H), 3,13 (dd, $J=8,8, 19,2$ Hz, 1H), 2,87 - 2,75 (m, 2H), 2,44 - 2,29 (m, 2H), 2,15 - 2,04 (m, 2H), 1,99 - 1,37 (m, 17H), 1,18 (t, $J=7,6$ Hz, 3H). m/z (ESI, ion dương) 567,2 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 23. (1S,3'R,6'R,7'S,12'S)-6-clo-12'-etyl-7'-hydroxy-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[16,18,24]trien]-15'-on 13',13'-dioxit



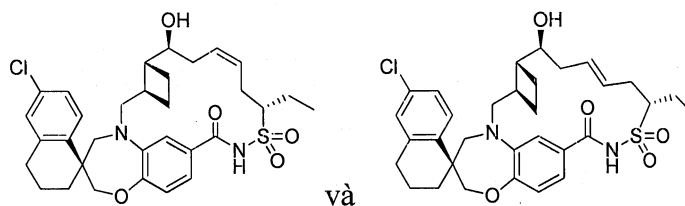
Bước 1: (S)-6'-clo-N-((R)-hex-5-en-3-ylsulfonyl)-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hydroxybut-3-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxamit và (S)-6'-clo-N-((S)-hex-5-en-3-ylsulfonyl)-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hydroxybut-3-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxamit



Các hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hydroxybut-3-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic (hợp chất trung gian AA13A; 224 mg, 0,465 mmol) và hỗn hợp raxemic của (R)-hex-5-en-3-sulfonamit (hợp chất trung gian EE18) và (S)-hex-5-en-3-sulfonamit (hợp chất trung gian EE182; 167 mg, 1,023 mmol) theo quy trình được mô tả trong ví dụ 2, bước 1. Tinh chế nguyên liệu thô này, thu được hỗn hợp chứa (S)-6'-clo-N-((R)-hex-5-en-3-ylsulfonyl)-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hydroxybut-3-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxamit và (S)-6'-clo-N-((S)-hex-5-en-3-ylsulfonyl)-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hydroxybut-3-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxamit (235 mg, 0,375 mmol, hiệu suất 81%).

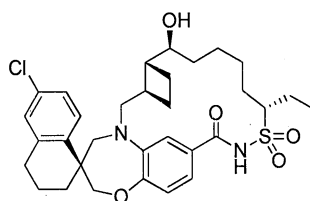
Bước 2. (1S,3'R,6'R,7'S,9'Z,12'S)-6-clo-12'-etyl-7'-hydroxy-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[9,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit và (1s,3'r,6'r,7's,9'e,12's)-6-clo-

12'-etyl-7'-hydroxy-3,4-dihydro-2h,15'h-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[9,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ hỗn hợp chứa (S)-6'-clo-N-((R)-hex-5-en-3-ylsulfonyl)-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hydroxybut-3-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxamit và (S)-6'-clo-N-((R)-hex-5-en-3-ylsulfonyl)-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hydroxybut-3-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxamit (từ bước 1, 235 mg, 0,375 mmol) theo quy trình được mô tả trong ví dụ 14, bước 2. Tinh chế nguyên liệu thô trước tiên bằng kỹ thuật sắc ký qua cột ISCO 24 g, rửa giải bằng EtOAc 10% đến 20% đến 40% (chứa AcOH 0,3%) trong Hex trong 60 phút để tạo ra hỗn hợp của các hợp chất nêu ở đề mục.

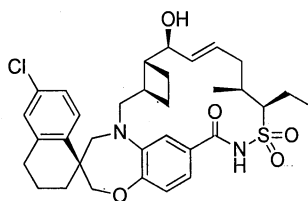
Bước 3: (1S,3'R,6'R,7'S,12'S)-6-clo-12'-etyl-7'-hydroxy-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[16,18,24]trien]-15'-on 13',13'-dioxit



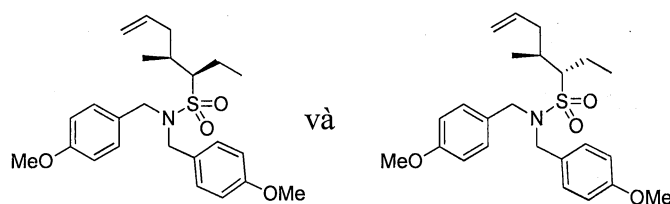
Hợp chất nêu ở đề mục (6,3 mg, 0,010 mmol, hiệu suất 52,3%) được tổng hợp từ hỗn hợp chứa (1S,3'R,6'R,7'S,9'Z,12'S)-6-clo-12'-etyl-7'-hydroxy-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[9,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit và (1S,3'R,6'R,7'S,9'E,12'S)-6-clo-12'-etyl-7'-hydroxy-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[9,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (từ bước 2, 12 mg, 0,020 mmol) theo quy trình được mô tả trong ví dụ 6. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 10,11 (br. s., 1H), 7,70 (d, J=8,6 Hz,

1H), 7,36 (dd, $J=2,1, 8,3$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J=2,3, 8,4$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 4,06 (d, $J=11,5$ Hz, 1H), 3,99 (d, $J=12,1$ Hz, 1H), 3,76 (d, $J=15,5$ Hz, 1H), 3,65 - 3,61 (m, 1H), 3,59 (d, $J=14,1$ Hz, 1H), 3,57 - 3,50 (m, 1H), 3,16 (d, $J=14,3$ Hz, 1H), 3,09 (dd, $J=8,5, 15,2$ Hz, 1H), 2,83 - 2,67 (m, 2H), 2,25 (quin, $J=9,0$ Hz, 1H), 2,20 - 2,08 (m, 3H), 2,03 - 1,88 (m, 3H), 1,89 - 1,74 (m, 7H), 1,72 - 1,57 (m, 3H), 1,55 - 1,39 (m, 2H), 1,36 - 1,19 (m, 2H), 1,10 (t, $J=7,4$ Hz, 3H). MS (ESI, ion dương) m/z 601,2 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 24. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-12'-etyl-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetracyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit

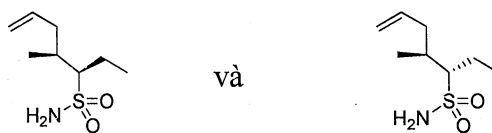


Bước 1: (3R,4S)-N,N-bis(4-metoxymethyl)-4-metylhept-6-en-3-sulfonamid và (3S,4S)-N,N-bis(4-metoxymethyl)-4-metylhept-6-en-3-sulfonamid



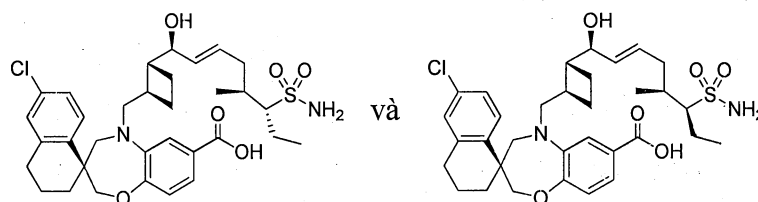
Các hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ N,N-bis(4-metoxymethyl)propan-1-sulfonamid (hợp chất trung gian EE14; 1512 mg, 4,16 mmol) và (R)-pent-4-en-2-yl 4-metylbenzensulfonat (được điều chế theo quy trình nêu trong tài liệu Sigman, M. S. et al.; J. Am. Chem. Soc., 2012, 134(28), 11408-11411; 1999 mg, 8,32 mmol) theo quy trình được mô tả trong ví dụ 26, bước 1. (3R,4S)-N,N-bis(4-metoxymethyl)-4-metylhept-6-en-3-sulfonamid và (3S,4S)-N,N-bis(4-metoxymethyl)-4-metylhept-6-en-3-sulfonamid nhận được là hỗn hợp không thể tách được (335 mg, 0,776 mmol, hiệu suất 18,7%).

Bước 2: (3R,4S)-4-metylhept-6-en-3-sulfonamid và (3S,4S)-4-metylhept-6-en-3-sulfonamid



Các hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ (3R,4S)-N,N-bis(4-metoxymethyl)-4-methylhept-6-en-3-sulfonamid và (3S,4S)-N,N-bis(4-metoxymethyl)-4-methylhept-6-en-3-sulfonamid (335 mg, 0,776 mmol, bước 1) theo quy trình được mô tả trong ví dụ 26, bước 2. (3R,4S)-4-methylhept-6-en-3-sulfonamid và (3S,4S)-4-methylhept-6-en-3-sulfonamid nhận được là hỗn hợp không thể tách được (67,6 mg, 0,35 mmol, hiệu suất 45,5%).

Bước 3: Axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,6R,E)-1-hydroxy-5-methyl-6-sulfamoyloct-2-en-1-yl)xyclobutyl)methyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic và axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,6S,E)-1-hydroxy-5-methyl-6-sulfamoyloct-2-en-1-yl)xyclobutyl)methyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic

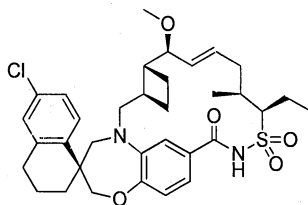


Các hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hydroxyhex-2-en-1-yl)xyclobutyl)methyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic (hợp chất trung gian AA12A; 40 mg, 0,078 mmol) và hỗn hợp chứa (3R,4S)-4-methylhept-6-en-3-sulfonamid và (3S,4S)-4-methylhept-6-en-3-sulfonamid (67,6 mg, 0,35 mmol) theo quy trình được mô tả trong ví dụ 26, bước 3. Hỗn hợp chứa axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,6R,E)-1-hydroxy-5-methyl-6-sulfamoyloct-2-en-1-yl)xyclobutyl)methyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic và axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,6S,E)-1-hydroxy-5-methyl-6-sulfamoyloct-2-en-1-yl)xyclobutyl)methyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic (46 mg, 0,073 mmol, hiệu suất 92%) được sử dụng cho bước tiếp theo.

Bước 4. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-12'-etyl-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit

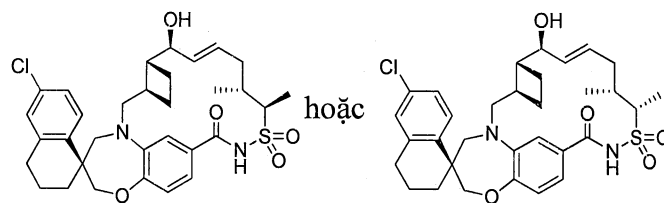
Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,6R,E)-1-hydroxy-5-metyl-6-sulfamoyloct-2-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic và axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,6S,E)-1-hydroxy-5-metyl-6-sulfamoyloct-2-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic (63 mg, 0,100 mmol) theo quy trình được mô tả trong ví dụ 26, bước 4. Tinh chế nguyên liệu thô bằng kỹ thuật sắc ký qua cột vàng ISCO 12 g, rửa giải bằng EtOAc 10-40-50% (chứa AcOH 0,3%) trong Hex trong 24 phút, để tạo ra (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-12'-etyl-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit dưới dạng chất đồng phân chính rửa giải thứ hai. Tinh chế lại nguyên liệu này bằng kỹ thuật sắc ký qua cột vàng ISCO 12 g, rửa giải bằng axeton 0-10% trong DCM để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (20 mg, 0,033 mmol, hiệu suất 32,7%). ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,33 (br. s., 1H), 7,71 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J*=2,3, 8,4 Hz, 1H), 7,09 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 6,96 - 6,88 (m, 3H), 5,86 (ddd, *J*=3,9, 9,0, 15,1 Hz, 1H), 5,71 (dd, *J*=8,2, 15,1 Hz, 1H), 4,22 (dd, *J*=3,9, 8,2 Hz, 1H), 4,09 - 4,08 (m, 2H), 3,98 (ddd, *J*=1,2, 3,7, 8,8 Hz, 1H), 3,82 (d, *J*=14,7 Hz, 1H), 3,69 (d, *J*=14,3 Hz, 1H), 3,25 (d, *J*=14,3 Hz, 1H), 3,04 (dd, *J*=9,5, 15,4 Hz, 1H), 2,85 - 2,69 (m, 2H), 2,41 (ddd, *J*=3,7, 9,8, 18,4 Hz, 1H), 2,35 - 2,24 (m, 1H), 2,21 - 2,11 (m, 1H), 2,10 - 2,03 (m, 2H), 1,99 - 1,90 (m, 3H), 1,90 - 1,74 (m, 5H), 1,67 (quin, *J*=9,5 Hz, 2H), 1,45 - 1,34 (m, 1H), 1,27 (t, *J*=7,4 Hz, 3H), 1,02 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). MS (ESI, ion dương) *m/z* 613,0 (M+H)⁺.

Ví dụ 25. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-12'-etyl-7'-metoxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit

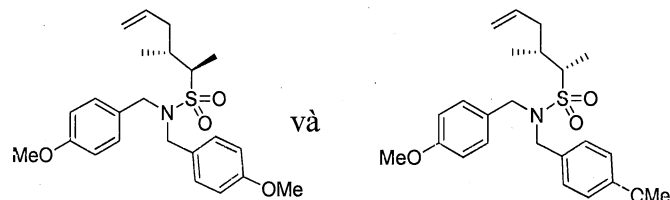


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-12'-etyl-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (ví dụ 24; 10 mg, 0,016 mmol) theo quy trình được mô tả trong ví dụ 4. Tinh chế nguyên liệu thô này bằng kỹ thuật sắc ký cột, rửa giải bằng EtOAc 10-40% (chứa AcOH 0,3%) trong heptan, thu được (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-12'-etyl-7'-metoxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (7,3 mg, 0,012 mmol, hiệu suất 71,4%). ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,13 (s, 1H), 7,71 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J*=2,2, 8,6 Hz, 1H), 7,09 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,87 (s, 1H), 5,84 (ddd, *J*=3,4, 9,6, 15,1 Hz, 1H), 5,51 (dd, *J*=9,0, 15,2 Hz, 1H), 4,11 - 4,06 (m, 2H), 4,04 - 4,00 (m, 1H), 3,82 (d, *J*=15,4 Hz, 1H), 3,69 (d, *J*=14,2 Hz, 1H), 3,64 (dd, *J*=3,3, 9,2 Hz, 1H), 3,25 (d, *J*=14,2 Hz, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,03 (dd, *J*=10,1, 15,3 Hz, 1H), 2,84 - 2,69 (m, 2H), 2,44 (ddd, *J*=3,2, 9,8, 18,6 Hz, 1H), 2,33 (quin, *J*=8,8 Hz, 1H), 2,28 - 2,21 (m, 1H), 2,15 - 2,09 (m, 1H), 2,09 - 2,02 (m, 2H), 2,01 - 1,90 (m, 3H), 1,90 - 1,73 (m, 4H), 1,72 - 1,61 (m, 1H), 1,39 (t, *J*=12,6 Hz, 1H), 1,28 (t, *J*=7,3 Hz, 3H), 1,02 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). MS (ESI, ion dương) *m/z* 627,1 (M+H)⁺.

Ví dụ 26. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-11',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-clo-7'-hydroxy-11',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit

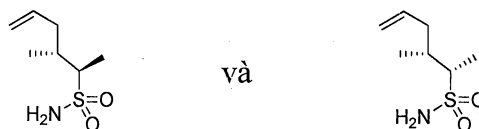


Bước 1: (2R,3R)-N,N-bis(4-metoxymethyl)-3-methylhex-5-en-2-sulfonamid và (2S,3R)-N,N-bis(4-metoxymethyl)-3-methylhex-5-en-2-sulfonamid



Chưng cất đồng sôi N,N-bis(4-metoxymethyl)etansulfonamid (hợp chất trung gian EE13; 1030 mg, 2,95 mmol) trong toluen trong chân không trong 2 giờ. Thêm THF vào trong môi trường khí argon và làm lạnh dung dịch này đến -78°C . Sau đó thêm dung dịch N-butyllithi (2,5 M trong Hex, 1,533 mL, 3,83 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này ở -78°C trong 60 phút. Thêm (S)-pent-4-en-2-yl 4-methylbenzensulfonat (được điều chế theo quy trình nêu trong tài liệu Sigman, M. S. et al., J. Am. Chem. Soc., 2012, 134(28), 11408-11411; 1417 mg, 5,90 mmol) dưới dạng dung dịch với thể tích là 3 mL vào. Sau đó thêm THF vào. Sau 5 phút, để hỗn hợp này ấm lên đến nhiệt độ môi trường và khuấy qua đêm trong môi trường khí argon. Dập tắt phản ứng bằng NH_4Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc, làm khô trên MgSO_4 và cô. Nạp nguyên liệu thô vào ống SiO_2 gel và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký qua cột ISCO 40 g, rửa giải bằng EtOAc 5% đến 10% đến 20% đến 40% trong Hex, để tạo ra hỗn hợp của các hợp chất nêu ở đề mục với tỷ lệ 2,3:1 (420 mg, 1,00 mmol, hiệu suất 34,1%).

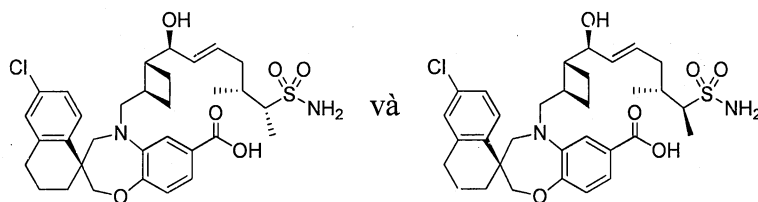
Bước 2: (2R,3R)-3-methylhex-5-en-2-sulfonamid và (2S,3R)-3-methylhex-5-en-2-sulfonamid



Thêm từ từ axit trifloaxetic (2,99 mL, 40,2 mmol) vào dung dịch chứa (2R,3R)-N,N-bis(4-metoxymethyl)-3-methylhex-5-en-2-sulfonamid và (2S,3R)-N,N-

bis(4-metoxymethyl)-3-methylhex-5-en-2-sulfonamit (hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang với tỷ lệ 2,3:1; 420 mg, 1,00 mmol) và anisol (1,093 mL, 10,06 mmol) trong DCM (5,029 mL) ở nhiệt độ môi trường. Sau khi khuấy qua đêm, cô hỗn hợp này. Pha loãng phần cặn bằng EtOAc, rửa bằng NaHCO₃ bão hòa, chiết ngược bằng EtOAc, làm khô trên MgSO₄ và cô. Tinh chế nguyên liệu thô bằng kỹ thuật sắc ký trên cột vàng ISCO 24 g, rửa giải bằng gradien EtOAc 0-50% trong Hex) để tạo ra hỗn hợp của các hợp chất nêu ở đề mục với tỷ lệ 2,3:1 (153 mg, 0,863 mmol, hiệu suất 86%).

Bước 3: Axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((1S,5R,6R,E)-1-hydroxy-5-metyl-6-sulfamoylhept-2-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic và axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((1S,5R,6S,E)-1-hydroxy-5-metyl-6-sulfamoylhept-2-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic



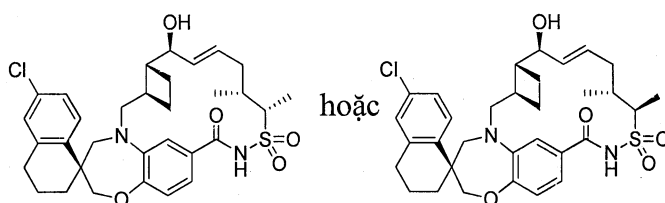
Nạp axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hydroxyhex-2-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic (hợp chất trung gian AA12A; 75 mg, 0,147 mmol) và hỗn hợp của (2R,3R)-3-methylhex-5-en-2-sulfonamit và (2S, 3R)-3-methylhex-5-en-2-sulfonamit (153 mg, 0,863 mmol) trong 1,2-DCE (2,101 mL) với tỷ lệ 2,3:1 vào lọ. Phun khí argon qua dung dịch, sau đó thêm Hoveyda-Grubbs II (9,21 mg, 0,015 mmol) dưới dạng dung dịch trong 1 mL 1,2-DCE ở nhiệt độ môi trường vào. Khuấy hỗn hợp thu được (phun khí argon và thông khí cho lọ) ở nhiệt độ môi trường. Sau 2 giờ, phun không khí qua hỗn hợp phản ứng trong 5 phút và lọc để tách homodime sulfonamit không tan. Nạp trực tiếp dịch lọc này vào cột vàng ISCO 12 g và tinh chế rửa giải bằng EtOAc 0-20-50-100% trong Hex trong 16 phút để thu được hỗn hợp của các hợp chất nêu ở đề mục (74 mg, 0,120 mmol, hiệu suất 82%).

Bước 4. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-11',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-clo-7'-hydroxy-11',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit

Thêm N,N-dimetylpyridin-4-amin (24,90 mg, 0,204 mmol) vào dung dịch chứa axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((1S,5R,6R,E)-1-hydroxy-5-metyl-6-sulfamoylhept-2-en-1-yl)xylobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic và axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((1S,5R,6S,E)-1-hydroxy-5-metyl-6-sulfamoylhept-2-en-1-yl)xylobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic (74 mg, 0,120 mmol) (đã được chưng cất đồng sôi trước với 2,0 mL PhMe trong 3 giờ) trong DCM (59,900 mL) ở 0°C. Sau đó thêm từ từ từng phần nhỏ N-(3-dimetylaminopropyl)-N'-etylcarbodiimite hydroclorua (46,0 mg, 0,240 mmol) vào và khuấy hỗn hợp thu được trong khi để ấm đến nhiệt độ môi trường trong 15 giờ. Rửa hỗn hợp này bằng HCl 1N và nước muối, chiết ngược dung dịch nước bằng EtOAc và làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại trên magie sulfat khan, sau đó cô. Tinh chế nguyên liệu thô bằng kỹ thuật sắc ký qua cột vàng ISCO 12 g, rửa giải bằng EtOAc 10-40-50% (chứa AcOH 0,3%) trong Hex trong 24 phút, để tạo ra (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-11',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-clo-7'-hydroxy-11',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit dưới dạng chất đồng phân chính rửa giải thứ nhất (19,5 mg, 0,033 mmol, hiệu suất 27,1%, độ tinh khiết 90%). ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,31 (br. s., 1H), 7,65 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,62 (br. s., 1H), 7,14 (dd, *J*=2,4, 8,5 Hz, 1H), 7,10 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 6,93 (dd, *J*=2,0, 8,2 Hz, 1H), 6,90 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 5,66 (dd, *J*=3,7, 15,8 Hz, 1H), 5,58 - 5,45 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,15 - 4,08 (m, 2H), 3,87 (br. s., 1H), 3,74 (d, *J*=13,9 Hz, 1H), 3,33 (d, *J*=14,1 Hz, 1H),

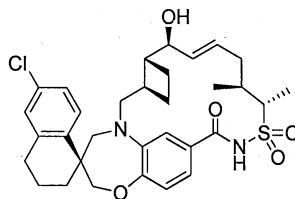
3,11 (d, $J=13,9$ Hz, 1H), 2,79 - 2,69 (m, 2H), 2,57 - 2,39 (m, 2H), 2,06 - 1,92 (m, 2H), 1,91 - 1,81 (m, 4H), 1,80 - 1,73 (m, 4H), 1,71 - 1,55 (m, 2H), 1,41 (d, $J=7,4$ Hz, 3H), 1,04 (d, $J=6,7$ Hz, 3H). MS (ESI, ion dương) m/z 599,1 (M+H)⁺.

Ví dụ 27. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-clo-7'-hydroxy-11',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-11',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit

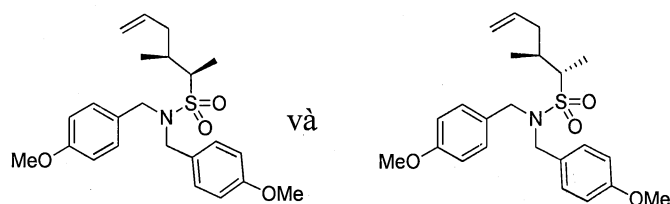


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp như được mô tả trong ví dụ 26, bước 4. Tách được (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-clo-7'-hydroxy-11',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-11',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit dưới dạng chất đồng phân phụ rửa giải thứ hai (11,5 mg, 0,019 mmol, hiệu suất 16,0%, độ tinh khiết 95%). ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 9,08 - 8,57 (m, 1H), 7,72 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J=2,3$, 8,6 Hz, 1H), 7,09 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,03 (ddd, $J=5,3$, 8,2, 15,7 Hz, 1H), 5,76 (dd, $J=7,8$, 15,7 Hz, 1H), 4,20 (dd, $J=3,2$, 7,9 Hz, 1H), 4,14 - 4,03 (m, 3H), 3,78 - 3,63 (m, 2H), 3,29 (d, $J=14,3$ Hz, 1H), 3,12 (dd, $J=9,9$, 15,4 Hz, 1H), 2,85 - 2,68 (m, 2H), 2,62 (br. s., 1H), 2,55 - 2,42 (m, 1H), 2,36 (dq, $J=3,2$, 9,2 Hz, 1H), 2,26 - 2,16 (m, 1H), 2,14 - 2,07 (m, 1H), 2,04 - 1,93 (m, 3H), 1,90 (dd, $J=4,1$, 9,2 Hz, 1H), 1,87 - 1,74 (m, 3H), 1,73 - 1,63 (m, 1H), 1,46 (d, $J=7,2$ Hz, 3H), 1,46 - 1,39 (m, 1H), 1,07 (d, $J=7,0$ Hz, 3H). MS (ESI, ion dương) m/z 599,0 (M+H)⁺.

Ví dụ 28. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-clo-7'-hydroxy-11',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit

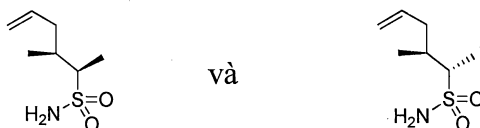


Bước 1: (2R,3S)-N,N-bis(4-metoxibenzyl)-3-metylhex-5-en-2-sulfonamit và (2S,3S)-N,N-bis(4-metoxibenzyl)-3-metylhex-5-en-2-sulfonamit



Các hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ N,N-bis(4-metoxibenzyl)etansulfonamit (hợp chất trung gian EE13; 1148 mg, 3,29 mmol) và (R)-pent-4-en-2-yl 4-metylbenzensulfonat (được điều chế theo quy trình nêu trong tài liệu Sigman, M. S. et al.; J. Am. Chem. Soc., 2012, 134(28), 11408-11411; 1579 mg, 6,57 mmol) theo quy trình được mô tả trong ví dụ 26, bước 1. (2R,3S)-N,N-bis(4-metoxibenzyl)-3-metylhex-5-en-2-sulfonamit và (2S,3S)-N,N-bis(4-metoxibenzyl)-3-metylhex-5-en-2-sulfonamit nhận được là hỗn hợp có tỷ lệ 2,4:1 (539 mg, 1,29 mmol, hiệu suất 39,3%).

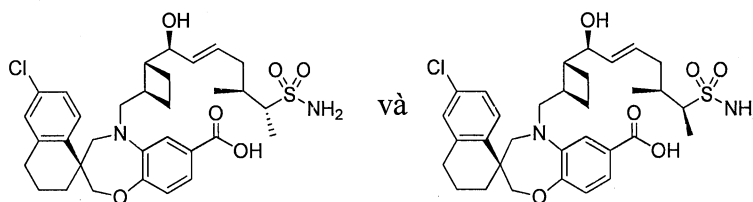
Bước 2: (2R,3S)-3-metylhex-5-en-2-sulfonamit và (2S,3S)-3-metylhex-5-en-2-sulfonamit



Các hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ (2R,3S)-N,N-bis(4-metoxibenzyl)-3-metylhex-5-en-2-sulfonamit và (2S,3S)-N,N-bis(4-metoxibenzyl)-3-metylhex-5-en-2-sulfonamit (539 mg; 1,29 mmol) theo quy trình được mô tả trong ví dụ 26, bước 2. (2R,3S)-3-metylhex-5-en-2-sulfonamit và (2S,3S)-3-metylhex-5-en-2-sulfonamit nhận được là hỗn hợp có tỷ lệ 2,3:1 (203 mg, 1,15

mmol, hiệu suất 89%).

Bước 3: Axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,6R,E)-1-hydroxy-5-metyl-6-sulfamoylhept-2-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic và axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,6S,E)-1-hydroxy-5-metyl-6-sulfamoylhept-2-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic



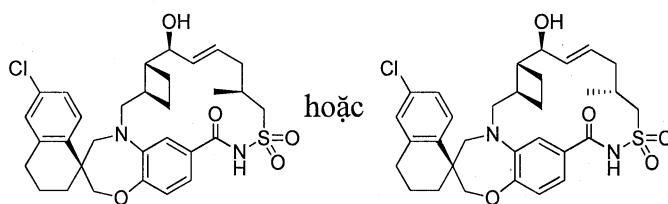
Các hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hydroxyhex-2-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic (hợp chất trung gian AA12A; 75 mg, 0,147 mmol) và hỗn hợp chứa (2R,3S)-3-metylhex-5-en-2-sulfonamit và (2S,3S)-3-metylhex-5-en-2-sulfonamit (153 mg, 0,863 mmol) với tỷ lệ 2,3: 1 theo quy trình được mô tả trong ví dụ 26, bước 3. Hỗn hợp chứa axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,6R,E)-1-hydroxy-5-metyl-6-sulfamoylhept-2-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic và axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,6S,E)-1-hydroxy-5-metyl-6-sulfamoylhept-2-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic (73 mg, 0,118 mmol, hiệu suất 80%) được sử dụng cho bước tiếp theo.

Bước 4. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-clo-7'-hydroxy-11',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetracyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit

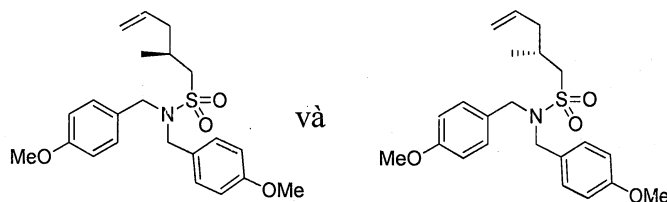
Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,6R,E)-1-hydroxy-5-metyl-6-sulfamoylhept-2-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic và axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,6S,E)-1-hydroxy-5-metyl-6-sulfamoylhept-2-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo

[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic (73 mg, 0,118 mmol) theo quy trình được mô tả trong ví dụ 26, bước 4. Tinh chế nguyên liệu thô bằng kỹ thuật sắc ký qua cột vàng ISCO 12 g, rửa giải bằng EtOAc 10-40-50% (chứa AcOH 0,3%) trong Hex trong 24 phút, để tạo ra (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-clo-7'-hydroxy-11',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit dưới dạng chất đồng phân phụ rửa giải thứ nhất. Tinh chế lại nguyên liệu này bằng kỹ thuật HPLC điều chế pha đảo, rửa giải bằng MeCN 50-70% (chứa TFA 0,1%) trong H₂O (chứa TFA 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (5,8 mg, 0,0097 mmol, hiệu suất 8,2%, độ tinh khiết 90%). ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,21 (s, 1H), 7,71 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J*=2,3, 8,4 Hz, 1H), 7,14 (dd, *J*=2,1, 8,1 Hz, 1H), 7,09 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 6,95 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 6,69 (br. s., 1H), 6,10 - 5,99 (m, 1H), 5,67 (dd, *J*=6,4, 15,4 Hz, 1H), 4,20 - 4,14 (m, 1H), 4,11 (d, *J*=12,1 Hz, 1H), 4,06 (d, *J*=11,9 Hz, 1H), 3,84 - 3,74 (m, 1H), 3,76 (d, *J*=15,5 Hz, 1H), 3,65 (d, *J*=14,7 Hz, 1H), 3,44 (d, *J*=14,7 Hz, 1H), 3,33 - 3,20 (m, 1H), 2,86 - 2,70 (m, 2H), 2,60 - 2,48 (m, 2H), 2,31 - 2,20 (m, 2H), 2,08 - 1,98 (m, 2H), 1,97 - 1,80 (m, 4H), 1,79 - 1,68 (m, 1H), 1,67 - 1,49 (m, 2H), 1,46 (d, *J*=7,2 Hz, 3H), 1,42 (br. s., 1H), 1,08 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). MS (ESI, ion dương) *m/z* 599,1 (M+H)⁺.

Ví dụ 29. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit

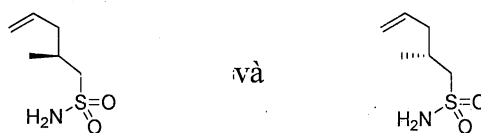


Bước 1: (S)-N,N-bis(4-metoxymethyl)-2-methylpent-4-en-1-sulfonamid và (R)-N,N-bis(4-metoxymethyl)-2-methylpent-4-en-1-sulfonamid



Chung cất đồng sôi N,N-bis(4-metoxibenzy)metansulfonamit (hợp chất trung gian EE12; 1,05 g, 3,13 mmol) trong PhMe trong chân không trong 12 giờ. Thêm THF (21 mL) vào trong môi trường khí argon và làm lạnh dung dịch này đến -78°C . Sau đó thêm dung dịch butyllithi (2,5 M trong Hex; 1,63 mL, 4,07 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này ở -78°C trong 30 phút. Thêm pent-4-en-2-yl 4-methylbenzensulfonat (được điều chế theo quy trình nêu trong tài liệu Sigman, M. S. et al.; J. Am. Chem. Soc., 2012, 134(28), 11408-11411; 1,3 g, 5,41 mmol) dưới dạng dung dịch trong 1,5 mL THF vào. Sau khi thêm xong, để hỗn hợp này ấm lên đến nhiệt độ môi trường và khuấy qua đêm. Phân tích bằng LC/MS cho thấy hiệu suất chuyển hóa thành sản phẩm mong muốn là 50%; việc tiếp tục khuấy thêm 24 giờ nữa không làm tăng hiệu suất chuyển hóa. Sau đó dập tắt phản ứng bằng NH_4Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc, làm khô trên MgSO_4 và cô. Tinh chế nguyên liệu thô bằng kỹ thuật sắc ký qua cột ISCO 24 g, rửa giải bằng EtOAc 10% đến 20% đến 60% trong Hex, để tạo ra hỗn hợp raxemic của (S)-N,N-bis(4-metoxibenzy)-2-methylpent-4-en-1-sulfonamit và (R)-N,N-bis(4-metoxibenzy)-2-methylpent-4-en-1-sulfonamit (408 mg, 1,01 mmol, hiệu suất 32%).

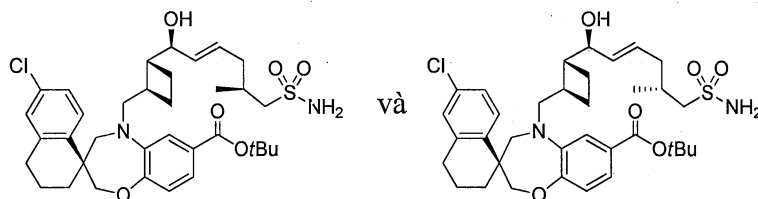
Bước 2: (S)-2-methylpent-4-en-1-sulfonamit và (R)-2-methylpent-4-en-1-sulfonamit



Các hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ (S)-N,N-bis(4-metoxibenzy)-2-methylpent-4-en-1-sulfonamit và (R)-N,N-bis(4-metoxibenzy)-2-methylpent-4-en-1-sulfonamit (506 mg, 1,25 mmol) theo quy trình được mô tả trong ví dụ 26, bước 2. (S)-2-methylpent-4-en-1-sulfonamit và (R)-2-methylpent-4-en-1-sulfonamit nhận được là hỗn hợp raxemic (152 mg, 0,93 mmol, hiệu suất 74%).

Bước 3: (1'S)-tert butyl 6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,E)-1-hydroxy-5-metyl-6-sulfamoylhex-2-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo

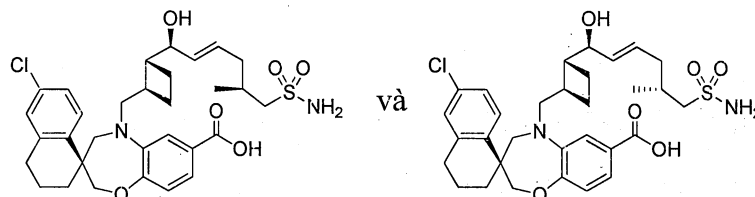
[b] [1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylat và (1'S)-tert butyl 6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((1S,5R,E)-1-hydroxy-5-metyl-6-sulfamoylhex-2-en-1-yl)xylobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylat



Nạp ((S)-tert-butyl 6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hydroxyhex-2-en-1-yl)xyclo butyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylat (hợp chất trung gian AA12A, bước 1B, chất đồng phân rửa giải thứ nhất; 120 mg, 0,212 mmol) và hỗn hợp raxemic của (S)-2-metylpent-4-en-1-sulfonamit và (R)-2-metylpent-4-en-1-sulfonamit (156 mg, 0,954 mmol) trong 1,2-DCE (3,028 mL) vào lọ. Phun khí argon qua dung dịch này và thêm Hoveyda-Grubbs II (13,28 mg, 0,021 mmol) dưới dạng dung dịch trong 1,5 mL 1,2-DCE ở nhiệt độ môi trường vào. Khuấy hỗn hợp này (phun khí argon và thông khí cho lọ) ở nhiệt độ môi trường trong 1,5 giờ (hiệu suất chuyển hóa là 70% theo phân tích LC/MS). Sau đó phun không khí qua hỗn hợp phản ứng trong 5 phút, cô và nạp trực tiếp vào cột vàng ISCO 24 g và tinh chế rửa giải bằng EtOAc 0-20-50-100% /Hex trong 16 phút để thu được hỗn hợp chứa (1'S)-tert butyl 6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,E)-1-hydroxy-5-metyl-6-sulfamoylhex-2-en-1-yl)xylobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylat và (1'S)-tert butyl 6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((1S,5R,E)-1-hydroxy-5-metyl-6-sulfamoylhex-2-en-1-yl)xylobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo [b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylat (63 mg, 0,096 mmol, hiệu suất 45,1%).

Bước 4: Axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,E)-1-hydroxy-5-metyl-6-sulfamoylhex-2-en-1-yl)xylobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo [b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic và axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((1S,5R,E)-1-hydroxy-5-metyl-6-sulfamoylhex-2-en-1-yl)xylobutyl)metyl)-

3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic



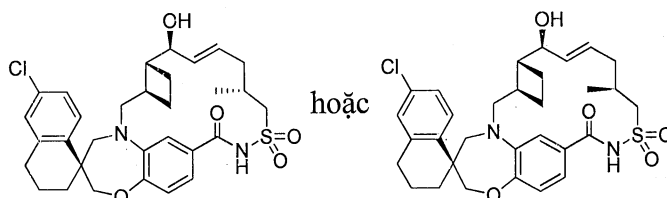
Thêm hỗn hợp chứa dioxan/MeOH (1,911 mL) với tỷ lệ 1:1 vào hỗn hợp rắn chứa (1'S)-tert butyl 6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,E)-1-hydroxy-5-metyl-6-sulfamoylhex-2-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylat và (1'S)-tert butyl 6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((1S,5R,E)-1-hydroxy-5-metyl-6-sulfamoylhex-2-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylat (63 mg, 0,096 mmol) và LiOH monohydrat (0,013 mL, 0,478 mmol). Làm nóng hỗn hợp phản ứng đến 70°C. Gần như không quan sát thấy phản ứng sau 1,5 giờ; thêm H₂O (~0,4 mL) vào và khuấy hỗn hợp này trong 40 giờ. Sau đó dập tắt phản ứng bằng HCl 1 N (1,0 mL), pha loãng hỗn hợp này bằng nước muối, chiết bằng EtOAc, làm khô trên MgSO₄ và cô. Nguyên liệu thô thu được được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 5. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit

Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,E)-1-hydroxy-5-metyl-6-sulfamoylhex-2-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic và axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((1S,5R,E)-1-hydroxy-5-metyl-6-sulfamoylhex-2-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic (57 mg, 0,095 mmol) theo quy trình được mô tả trong ví dụ 26, bước 4. Tinh chế nguyên liệu thô bằng kỹ thuật sắc ký

qua cột vàng ISCO 12 g, rửa giải bằng EtOAc 10-40-50% (chứa AcOH 0,3%) trong Hex trong 24 phút, để tạo ra (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit dưới dạng chất đồng phân phụ rửa giải thứ nhất (11 mg, 0,019 mmol, hiệu suất 19,9%, độ tinh khiết 90%). ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,41 (s, 1H), 7,66 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,50 (br. s., 1H), 7,15 (dd, *J*=2,3, 8,4 Hz, 1H), 7,10 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J*=2,0, 8,2 Hz, 1H), 6,90 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 5,69 (dd, *J*=4,3, 15,8 Hz, 1H), 5,63 - 5,54 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,04 (d, *J*=15,3 Hz, 1H), 3,94 (dd, *J*=2,2, 5,2 Hz, 1H), 3,89 - 3,81 (m, 1H), 3,74 - 3,63 (m, 1H), 3,39 (d, *J*=15,3 Hz, 1H), 3,26 - 3,17 (m, 1H), 3,09 - 2,96 (m, 1H), 2,81 - 2,71 (m, 2H), 2,57 - 2,41 (m, 2H), 2,16 (dd, *J*=6,5, 11,7 Hz, 1H), 1,92 - 1,76 (m, 6H), 1,75 - 1,63 (m, 3H), 1,62 - 1,41 (m, 2H), 1,19 (d, *J*=6,1 Hz, 3H). MS (ESI, ion dương) *m/z* 585,1 (M+H)⁺.

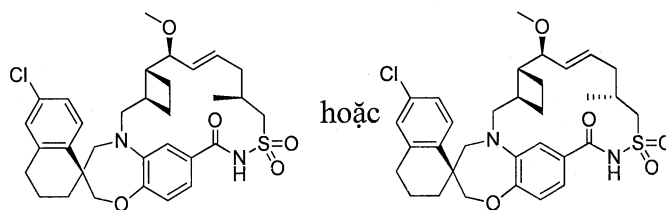
Ví dụ 30. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp như được mô tả trong ví dụ 29, bước 5. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia

[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit được tách dưới dạng chất đồng phân chính rửa giải thứ hai (11,6 mg, 0,020 mmol, hiệu suất 21,0%). ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,44 (br. s., 1H), 7,71 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J*=2,3, 8,6 Hz, 1H), 7,09 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 6,95 - 6,90 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 5,82 (ddd, *J*=5,1, 7,6, 15,1 Hz, 1H), 5,70 (dd, *J*=8,2, 15,3 Hz, 1H), 4,24 (dd, *J*=3,9, 12,3 Hz, 1H), 4,20 (dd, *J*=4,7, 8,8 Hz, 1H), 4,10 - 4,05 (m, 2H), 3,82 (d, *J*=14,9 Hz, 1H), 3,69 (d, *J*=14,3 Hz, 1H), 3,25 (d, *J*=14,3 Hz, 1H), 3,05 (dd, *J*=9,6, 15,1 Hz, 1H), 2,98 (dd, *J*=8,0, 15,3 Hz, 1H), 2,84 - 2,67 (m, 2H), 2,41 (ddd, *J*=4,3, 9,8, 18,0 Hz, 1H), 2,36 - 2,28 (m, 1H), 2,24 (ddd, *J*=2,2, 7,9, 15,2 Hz, 1H), 2,08 - 1,99 (m, 2H), 1,98 - 1,87 (m, 3H), 1,87 - 1,74 (m, 4H), 1,68 (dd, *J*=9,4, 18,8 Hz, 1H), 1,46 - 1,35 (m, 1H), 1,15 (d, *J*=6,5 Hz, 3H). MS (ESI, ion dương) *m/z* 585,1 (M+H)⁺.

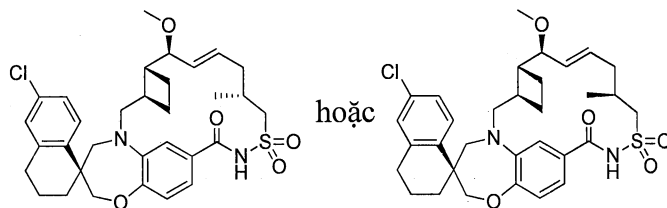
Ví dụ 31. (1*S*,3'*R*,6'*R*,7'*S*,8'*E*,11'*S*)-6-clo-7'-metoxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1*S*,3'*R*,6'*R*,7'*S*,8'*E*,11'*R*)-6-clo-7'-metoxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ (1*S*,3'*R*,6'*R*,7'*S*,8'*E*,11'*S*)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia [1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1*S*,3'*R*,6'*R*,7'*S*,8'*E*,11'*R*)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (ví dụ 29; 8,0 mg, 0,014 mmol) theo quy trình được mô tả trong ví dụ 4. Tinh chế nguyên liệu thô này, thu được (1*S*,3'*R*,6'*R*,7'*S*,8'*E*,11'*S*)-6-clo-7'-metoxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit

pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-clo-7'-metoxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (8,1 mg, 0,014 mmol, hiệu suất 99%, độ tinh khiết 94%). ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,22 (s, 1H), 7,69 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J*=2,3, 8,6 Hz, 1H), 7,09 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 6,97 - 6,88 (m, 3H), 5,84 (td, *J*=6,3, 15,6 Hz, 1H), 5,48 (dd, *J*=7,3, 15,4 Hz, 1H), 4,15 - 4,03 (m, 2H), 3,64 (dd, *J*=6,5, 15,3 Hz, 1H), 3,61 - 3,56 (m, 2H), 3,55 - 3,46 (m, 2H), 3,38 (d, *J*=14,1 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,23 (d, *J*=14,1 Hz, 1H), 2,84 - 2,68 (m, 2H), 2,48 - 2,31 (m, 2H), 2,27 - 2,15 (m, 3H), 2,02 - 1,93 (m, 1H), 1,93 - 1,82 (m, 3H), 1,77 - 1,63 (m, 3H), 1,56 - 1,44 (m, 1H), 1,16 (d, *J*=6,5 Hz, 3H). MS (ESI, ion dương) *m/z* 599,0 (M+H)⁺.

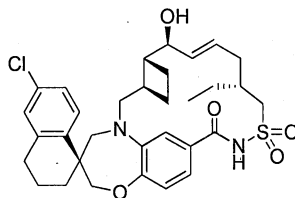
Ví dụ 32. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-clo-7'-metoxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-clo-7'-metoxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit



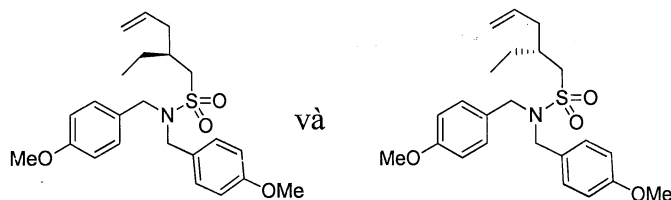
Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (ví dụ 30; 8,0 mg, 0,014 mmol) theo quy trình được mô tả trong ví dụ 4. Tinh chế nguyên liệu thô này, thu được (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-clo-7'-metoxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-

6-clo-7'-metoxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (8,1 mg, 0,014 mmol, hiệu suất 99%). ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,18 (s, 1H), 7,71 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J=2,3, 8,6$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 6,93 - 6,87 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 5,82 (ddd, $J=5,7, 7,6, 14,9$ Hz, 1H), 5,52 (dd, $J=9,2, 15,3$ Hz, 1H), 4,32 (dd, $J=4,9, 15,3$ Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,81 (d, $J=14,9$ Hz, 1H), 3,70 (d, $J=14,3$ Hz, 1H), 3,64 (dd, $J=3,5, 9,2$ Hz, 1H), 3,23 (d, $J=14,3$ Hz, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,02 (dd, $J=6,1, 15,3$ Hz, 1H), 2,99 (dd, $J=3,2, 15,2$ Hz, 1H), 2,85 - 2,67 (m, 2H), 2,44 (ddd, $J=3,3, 9,6, 18,6$ Hz, 1H), 2,36 - 2,23 (m, 2H), 2,15 - 2,02 (m, 1H), 2,00 - 1,89 (m, 2H), 1,88 - 1,82 (m, 1H), 1,82 - 1,74 (m, 2H), 1,71 - 1,62 (m, 1H), 1,59 - 1,48 (m, 2H), 1,44 - 1,34 (m, 1H), 1,14 (d, $J=6,8$ Hz, 3H). MS (ESI, ion dương) m/z 599,0 (M+H)⁺.

Ví dụ 33. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-clo-11'-etyl-7'-hydroxy-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit



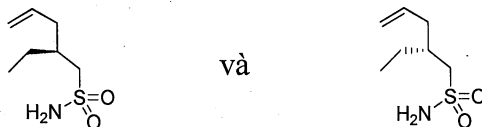
Bước 1: (S)-2-etyl-N,N-bis(4-metoxibenzy)pent-4-en-1-sulfonamit và (R)-2-etyl-N,N-bis(4-metoxibenzy)pent-4-en-1-sulfonamit



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ N,N-bis(4-metoxibenzy)metansulfonamit (hợp chất trung gian EE12; 1,10 g, 3,28 mmol) và hex-5-en-3-yl 4-metylbenzensulfonat (được điều chế theo quy trình nêu trong tài liệu Sigman, M. S. et al.; J. Am. Chem. Soc., 2012, 134(28), 11408-11411; 1,50 g, 5,90 mmol) theo quy trình được mô tả cho hợp chất trung gian 26, bước 1. (S)-2-etyl-N,N-bis(4-metoxibenzy)pent-4-en-1-sulfonamit và (R)-2-etyl-N,N-bis(4-metoxibenzy)pent-

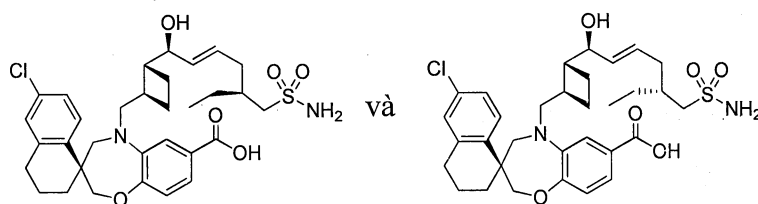
4-en-1-sulfonamit nhận được là hỗn hợp raxemic (435 mg, 1,04 mmol, hiệu suất 31,8%).

Bước 2: (S)-2-ethylpent-4-en-1-sulfonamit và (R)-2-ethylpent-4-en-1-sulfonamit



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ hỗn hợp raxemic của (S)-2-ethyl-N,N-bis(4-metoxybenzyl)pent-4-en-1-sulfonamit và (R)-2-ethyl-N,N-bis(4-metoxybenzyl)pent-4-en-1-sulfonamit (435 mg, 1,04 mmol) theo quy trình được mô tả trong ví dụ 26, bước 2. (S)-2-ethylpent-4-en-1-sulfonamit và (R)-2-ethylpent-4-en-1-sulfonamit nhận được là hỗn hợp raxemic (149 mg, 0,84 mmol, hiệu suất 81%).

Bước 3: Axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,E)-1-hydroxy-5-(sulfamoylmetyl)hept-2-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic và axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((1S,5R,E)-1-hydroxy-5-(sulfamoylmetyl)hept-2-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic



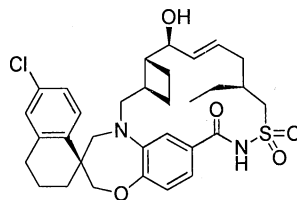
Các hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hydroxyhex-2-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic (hợp chất trung gian AA12A; 80 mg, 0,157 mmol) và hỗn hợp chứa (S)-2-ethylpent-4-en-1-sulfonamit và (R)-2-ethylpent-4-en-1-sulfonamit (149 mg, 0,84 mmol) theo quy trình được mô tả trong ví dụ 26, bước 3. Tinh chế nguyên liệu thô này bằng cách rửa giải bằng gradien EtOAc 0-20-50-100% trong heptan, tiếp đó là gradien EtOAc 20-50% (chứa AcOH 0,3%) trong heptan, thu được hỗn hợp không thể tách được chứa axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,E)-1-hydroxy-5-(sulfamoylmetyl)hept-2-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic và axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((1S,5R,E)-1-hydroxy-5-

(sulfamoylmetyl)hept-2-en-1-yl)xcyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic (75 mg, 0,122 mmol, hiệu suất 77%).

Bước 4. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-clo-11'-etyl-7'-hydroxy-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit

Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,E)-1-hydroxy-5-(sulfamoylmetyl)hept-2-en-1-yl)xcyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic và axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((1S,5R,E)-1-hydroxy-5-(sulfamoylmetyl)hept-2-en-1-yl)xcyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic (75 mg, 0,122 mmol) theo quy trình được mô tả trong ví dụ 26, bước 4. Tinh chế nguyên liệu thô bằng kỹ thuật sắc ký qua cột vàng ISCO 12 g, rửa giải bằng EtOAc 10-30-50% (chứa AcOH 0,3%) trong Hex trong 24 phút, để tạo ra (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-clo-11'-etyl-7'-hydroxy-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit dưới dạng chất đồng phân rửa giải thứ nhất (20,4 mg, 0,034 mmol, hiệu suất 28,0%). ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,45 (br. s., 1H), 7,67 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,44 (br. s., 1H), 7,15 (dd, *J*=2,3, 8,4 Hz, 1H), 7,10 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J*=1,8, 8,0 Hz, 1H), 6,91 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 5,71 (dd, *J*=4,7, 15,7 Hz, 1H), 5,66 - 5,55 (m, 1H), 4,24 - 4,13 (m, 2H), 3,96 (br. s., 1H), 3,92 (d, *J*=15,7 Hz, 1H), 3,79 (br. s., 1H), 3,64 (d, *J*=13,3 Hz, 1H), 3,42 (d, *J*=14,5 Hz, 1H), 3,30 - 3,11 (m, 2H), 2,79 - 2,71 (m, 2H), 2,56 - 2,41 (m, 2H), 2,29 (dd, *J*=5,5, 13,9 Hz, 1H), 1,91 - 1,75 (m, 7H), 1,75 - 1,63 (m, 4H), 1,45 (dt, *J*=7,6, 14,3 Hz, 2H), 0,92 (t, *J*=7,3 Hz, 3H). MS (ESI, ion dương) *m/z* 599,0 (M+H)⁺.

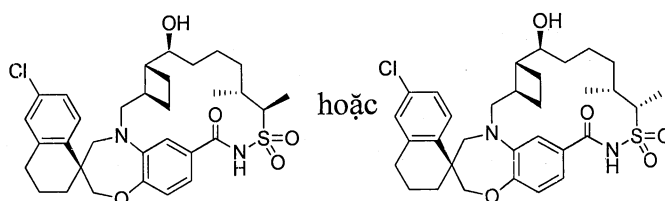
Ví dụ 34. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-clo-11'-etyl-7'-hydroxy-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp như được mô tả trong ví dụ 33, bước 4. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-clo-11'-etyl-7'-hydroxy-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit là chất đồng phân rửa giải thứ hai. Tinh chế lại nguyên liệu này bằng cách rửa giải bằng EtOAc 60% trong heptan, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng tinh khiết (15,7 mg, 0,026 mmol, hiệu suất 21,6%). ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,59 (br. s., 1H), 7,69 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J*=2,3, 8,4 Hz, 1H), 7,08 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 6,93 (dd, *J*=2,0, 8,1 Hz, 1H), 6,90 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 6,85 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 5,81 (td, *J*=6,6, 15,2 Hz, 1H), 5,68 (dd, *J*=8,3, 15,2 Hz, 1H), 4,19 (dd, *J*=3,9, 8,1 Hz, 1H), 4,12 (dd, *J*=5,9, 15,4 Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,78 (d, *J*=14,9 Hz, 1H), 3,68 (d, *J*=14,4 Hz, 1H), 3,23 (d, *J*=14,2 Hz, 1H), 3,13 (dd, *J*=6,7, 15,5 Hz, 1H), 3,02 (dd, *J*=9,7, 15,3 Hz, 1H), 2,82 - 2,68 (m, 2H), 2,39 (ddd, *J*=4,2, 9,8, 18,1 Hz, 1H), 2,36 - 2,25 (m, 2H), 2,06 - 1,96 (m, 3H), 1,96 - 1,88 (m, 2H), 1,87 - 1,70 (m, 4H), 1,69 - 1,56 (m, 3H), 1,42 - 1,35 (m, 1H), 0,90 (t, *J*=7,5 Hz, 3H). MS (ESI, ion dương) *m/z* 599,2 (M+H)⁺.

Ví dụ 35. (1S,3'R,6'R,7'S,11'R,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-11',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[16,18,24]trien]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

(1S,3'R,6'R,7'S,11'R,12'S)-6-clo-7'-hydroxy-11',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[16,18,24]trien]-15'-on 13',13'-dioxit

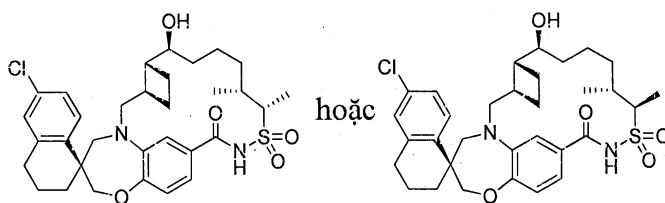


Khuấy hỗn hợp chứa (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-11',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]

diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R, 7'S,8'E,11'R,12'S)-6-clo-7'-hydroxy-11',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.

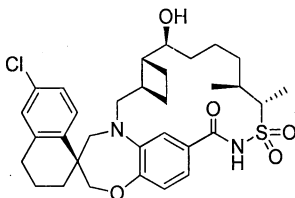
0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (ví dụ 26; 17 mg, 0,028 mmol) và platin (IV) oxit (6,44 mg, 0,028 mmol) trong EtOAc (3,5 mL) trong môi trường khí H₂ (bình cầu) ở nhiệt độ môi trường trong 50 phút. Sau đó lọc hỗn hợp phản ứng qua đầu lọc dạng ống tiêm. Tinh chế nguyên liệu thô bằng kỹ thuật sắc ký qua cột nhồi sẵn SiO₂ gel Redi-Sep® (4 g), rửa giải bằng EtOAc 20% đến 50% (chứa AcOH 0,3%) trong heptan, để tạo ra (1S,3'R,6'R,7'S,11'R,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-11',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[16,18,24]trien]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,11'R,12'S)-6-clo-7'-hydroxy-11',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[16,18,24]trien]-15'-on 13',13'-dioxit (12,1 mg, 0,020 mmol, hiệu suất 70,9%). ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,55 (br. s., 1H), 7,67 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,48 (br. s., 1H), 7,14 (dd, *J*=2,4, 8,6 Hz, 1H), 7,09 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J*=1,7, 8,1 Hz, 1H), 6,92 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 4,22 - 4,13 (m, 2H), 4,05 - 3,96 (m, 1H), 3,66 (br. s., 1H), 3,61 (d, *J*=13,7 Hz, 1H), 3,51 - 3,45 (m, 1H), 3,43 (d, *J*=14,4 Hz, 1H), 3,28 (d, *J*=12,2 Hz, 1H), 2,81 - 2,69 (m, 2H), 2,62 - 2,53 (m, 1H), 2,48 - 2,41 (m, 1H), 2,16 - 2,08 (m, 2H), 1,91 (q, *J*=9,0 Hz, 1H), 1,87 - 1,78 (m, 3H), 1,78 - 1,72 (m, 1H), 1,68 (q, *J*=8,6 Hz, 2H), 1,59 (dd, *J*=6,1, 10,3 Hz, 2H), 1,50 - 1,43 (m, 1H), 1,41 (d, *J*=7,1 Hz, 3H), 1,37 - 1,25 (m, 4H), 1,00 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). MS (ESI, ion dương) *m/z* 601,0 (M+H)⁺.

Ví dụ 36. (1S,3'R,6'R,7'S,11'R,12'S)-6-clo-7'-hydroxy-11',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[16,18,24]trien]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,11'R,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-11',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[16,18,24]trien]-15'-on 13',13'-dioxit



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-clo-7'-hydroxy-11',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetracyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24] tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-11',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetracyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (ví dụ 27; 9,4 mg, 0,016 mmol) theo quy trình được mô tả trong ví dụ 35. Tinh chế nguyên liệu thô này, thu được (1S,3'R,6'R,7'S,11'R,12'S)-6-clo-7'-hydroxy-11',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetracyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[16,18,24]trien]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,11'R,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-11',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetracyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[16,18,24]trien]-15'-on 13',13'-dioxit (5,2 mg, 0,0087 mmol, hiệu suất 55,1%). ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 9,70 (br. s., 1H), 7,70 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J*=2,2, 8,3 Hz, 1H), 7,16 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,10 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 6,97 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 4,18 (d, *J*=11,7 Hz, 1H), 4,12 (d, *J*=12,0 Hz, 1H), 3,69 - 3,57 (m, 3H), 3,49 (d, *J*=14,7 Hz, 1H), 3,38 (d, *J*=14,2 Hz, 1H), 3,33 (br. s., 1H), 2,90 (d, *J*=4,6 Hz, 2H), 2,82 - 2,70 (m, 2H), 2,46 - 2,36 (m, 1H), 2,31 - 2,20 (m, 1H), 2,11 - 2,01 (m, 1H), 1,99 - 1,91 (m, 3H), 1,90 - 1,78 (m, 3H), 1,77 - 1,70 (m, 2H), 1,70 - 1,62 (m, 4H), 1,61 - 1,55 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,42 (d, *J*=7,3 Hz, 3H), 0,97 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). MS (ESI, ion dương) *m/z* 601,1 (M+H)⁺.

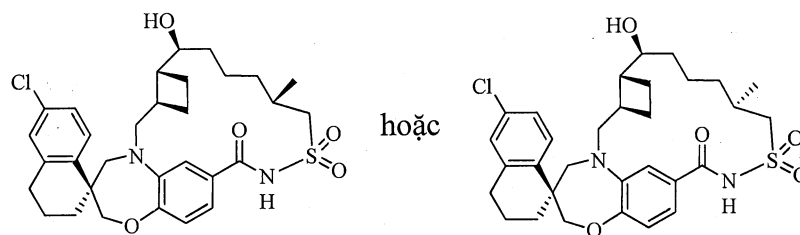
Ví dụ 37. (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'S)-6-clo-7'-hydroxy-11',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetracyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[16,18,24]trien]-15'-on 13',13'-dioxit



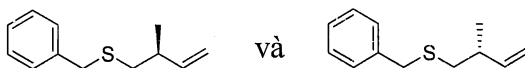
Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-clo-7'-hydroxy-11',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24] tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (ví dụ 28; 3,9 mg, 0,0065 mmol) theo quy trình được mô tả trong ví dụ 35. Tinh chế nguyên liệu thô này, thu được (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'S)-6-clo-7'-hydroxy-11',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[16,18,24]trien]-15'-on 13',13'-dioxit (2,8 mg, 0,0047 mmol, hiệu suất 71,6%, độ tinh khiết 90%). ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 10,44 (s, 1H), 7,73 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,43 (dd, J=2,2, 8,3 Hz, 1H), 7,32 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,17 (dd, J=2,4, 8,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,96 (d, J=8,3 Hz, 1H), 4,10 - 4,05 (m, 2H), 3,87 (d, J=15,4 Hz, 1H), 3,66 (d, J=13,9 Hz, 1H), 3,61 (q, J=8,8 Hz, 1H), 3,55 (ddd, J=1,2, 7,1, 14,4 Hz, 1H), 3,16 (d, J=14,2 Hz, 1H), 3,09 (dd, J=8,7, 15,3 Hz, 1H), 2,84 - 2,69 (m, 2H), 2,46 - 2,37 (m, 1H), 2,34 (d, J=8,6 Hz, 1H), 2,24 (quin, J=8,8 Hz, 1H), 2,17 - 2,08 (m, 2H), 2,06 (d, J=8,8 Hz, 1H), 2,04 - 1,96 (m, 1H), 1,96 - 1,87 (m, 1H), 1,86 - 1,71 (m, 5H), 1,71 - 1,61 (m, 2H), 1,51 - 1,46 (m, 1H), 1,45 - 1,41 (m, 1H), 1,40 (d, J=7,3 Hz, 3H), 1,35 - 1,28 (m, 1H), 1,03 (d, J=6,8 Hz, 3H). MS (ESI, ion dương) *m/z* 601,1 (M+H)⁺.

Ví dụ 38. (1S,3'R,6'R,7'S,11'S)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[16,18,24]trien]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

(1S,3'R,6'R,7'S,11'R)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[16,18,24]trien]-15'-on 13',13'-dioxit

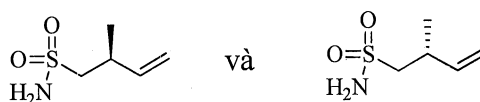


Bước 1: (S)-benzyl(2-metylbut-3-en-1-yl)sulfan và (R)-benzyl(2-metylbut-3-en-1-yl)sulfan



Làm nóng hỗn hợp chứa 2-metylbut-3-en-1-ol (1,198 mL, 11,61 mmol), phenylmetanthiol (2,044 mL, 17,42 mmol) và 2-(tributylphosphoranylidene) MeCN (4,67 mL, 17,42 mmol) ở 100°C trong 2 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước và nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ và cô. Hấp thụ sản phẩm thô vào 30g SiO₂ gel và làm khô và sau đó tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký trên SiO₂ gel, rửa giải bằng Hex để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục dưới dạng chất dầu không màu (1,62g, 72,4%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,44 - 7,27 (m, 5H), 5,84 (ddd, *J*=17,17, 10,32, 6,75 Hz, 1H), 5,16 - 5,03 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,58 - 2,39 (m, 3H), 1,19 - 1,14 (m, 3H).

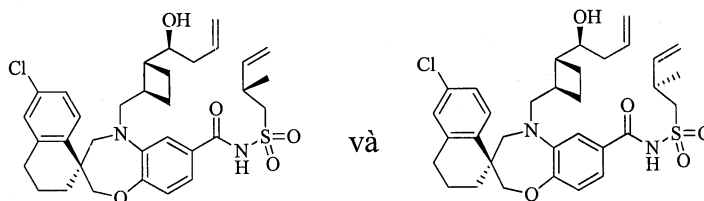
Bước 2: (S)-2-metylbut-3-en-1-sulfonamid và (R)-2-metylbut-3-en-1-sulfonamid



Thêm từ từ HCl đậm đặc (18,31 mL, 220 mmol) vào hỗn hợp chứa (S)-benzyl(2-metylbut-3-en-1-yl)sulfan, (R)-benzyl(2-metylbut-3-en-1-yl)sulfan (0,650 g, 3,38 mmol) và iodosobenzen (2,454 g, 11,15 mmol) trong 133 mL ete, đồng thời khuấy mạnh. Khuấy hỗn hợp thu được trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được để lắng và các lớp tách ra. Cô lớp hữu cơ dưới áp suất giảm. Làm khô phần cặn trong chân không cao trong 1 giờ. Thêm dung dịch chứa phần cặn trong 8 mL DCM vào hỗn hợp chứa amoniac ở dạng dung dịch 7,0 M trong metanol (2,414 mL, 16,90 mmol), N,N- DIPEA (2,94 mL, 16,90 mmol) và 4-(dimetylamino)pyridin (8,26 mg, 0,068 mmol) trong 10 mL DCM. Cô hỗn hợp phản ứng sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Tinh chế sản phẩm thô bằng kỹ thuật sắc ký trên SiO₂ gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 60% trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,076g, 15,1%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,82 (ddd, *J*=17,36, 10,03, 7,63 Hz, 1 H), 5,21 - 5,05 (m, 4 H), 3,25 - 3,07 (m, 2 H), 2,92 - 2,78 (m, 1 H), 1,20 (d, *J*=6,85 Hz, 3 H).

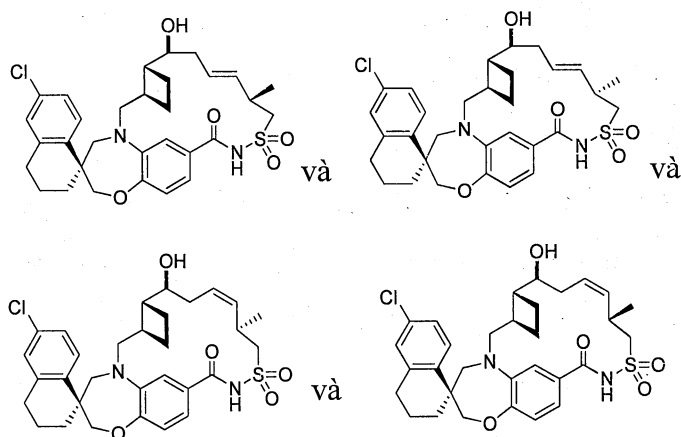
Bước 3: (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hydroxybut-3-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-N-(((S)-2-metylbut-3-en-1-yl)sulfonyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxamit và

(S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hydroxybut-3-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-N-(((R)-2-metylbut-3-en-1-yl)sulfonyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxamit



Khuấy hỗn hợp chứa axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hydroxybut-3-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic (hợp chất trung gian AA13A; 0,010 g, 0,021 mmol), (S)-2-metylbut-3-en-1-sulfonamit và (R)-2-metylbut-3-en-1-sulfonamit (0,019 g, 0,124 mmol), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimitt hydroclorua (0,012 g, 0,062 mmol) và 4-(dimetylamino)pyridin (7,60 mg, 0,062 mmol) trong DCM (0,5 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Nạp trực tiếp hỗn hợp này trên cột (5 g SiO₂ gel) để tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% (chứa AcOH 0,2%) trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,011 g, 86%). m/z (ESI, ion dương) 613,2 (M+H)⁺.

Bước 4: (1S,3'R,6'R,7'S,9'E,11'R)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[9,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (116762-34-3) và (1S,3'R,6'R,7'S,9'E,11'S)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[9,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit và (1S,3'R,6'R,7'S,9'Z,11'R)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[9,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit và (1S,3'R,6'R,7'S,9'Z,11'S)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[9,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit



Thực hiện ba chu kỳ rút/ nạp lại khí N₂ đối với dung dịch chứa (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hydroxybut-3-en-1-yl)cyclobutyl)metyl)-N-(((S)-2-metylbut-3-en-1-yl)sulfonyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxamit và (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hydroxybut-3-en-1-yl)cyclobutyl)metyl)-N-(((R)-2-metylbut-3-en-1-yl)sulfonyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxamit (21 mg, 0,034 mmol) trong toluen (80 mL). Thêm dung dịch Hoveyda-Grubbs II (4,29 mg, 6,85 μ mol) trong 1 mL toluen ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch đồng nhất thu được. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 106°C trong môi trường khí N₂ trong 2 giờ. Thổi không khí vào hỗn hợp. Làm nguội phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và cô. Tinh chế phân cận bằng kỹ thuật HPLC điều chế pha đảo (cột Gemini™ Prep C18 5 μ m; dung dịch rửa giải gradien MeCN 40% đến 90% trong H₂O, trong đó cả hai dung môi đều chứa TFA 0,1%, phương pháp 30 phút) để tạo ra hỗn hợp của các hợp chất nêu ở đề mục.

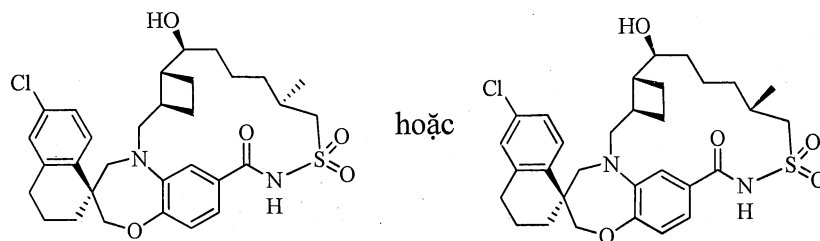
Bước 5: (1S,3'R,6'R,7'S,11'S)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[16,18,24]trien]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

(1S,3'R,6'R,7'S,11'R)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[16,18,24]trien]-15'-on 13',13'-dioxit

Khuấy hỗn hợp chứa (1S,3'R,6'R,7'S,9'E,11'R)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[9,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (116762-34-3)

và (1S,3'R,6'R, 7'S,9'E,11'S)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[9,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit và (1S,3'R,6'R,7'S, 9'Z,11'R)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[9,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit và (1S,3'R,6'R,7'S,9'Z,11'S)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[9,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (từ bước 4, 1,6 mg, 2,73 μ mol) và platin (IV) oxit (0,621 mg, 2,73 μ mol) trong EtOAc (2,0 mL) trong môi trường khí H₂ (bình cầu) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Lọc bỏ chất xúc tác rắn bằng cách sử dụng đầu lọc dạng ống tiêm và cô dịch lọc để thu được sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm thô này bằng kỹ thuật HPLC điều chế pha đảo (cột GeminiTM Prep C18 5 μ m; dung dịch rửa giải gradien MeCN 40% đến 90% trong H₂O, trong đó cả hai dung đều môi chứa TFA 0,1%, phương pháp 30 phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất đồng phân rửa giải thứ hai dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9,02 (br. s., 1H), 7,73 - 7,69 (m, 1 H), 7,22 - 7,16 (m, 3 H), 7,09 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H), 6,96 (d, *J*=8,07 Hz, 1 H), 4,16 - 4,09 (m, 2 H), 3,88 - 3,63 (m, 6 H), 3,28 - 3,22 (m, 1 H), 3,17 (dd, *J*=15,16, 5,87 Hz, 1 H), 3,13 - 3,07 (m, 1 H), 2,80 - 2,74 (m, 2 H), 2,36 - 2,29 (m, 2 H), 2,21 - 2,18 (m, 1 H), 2,03 - 1,98 (m, 2 H), 1,94 - 1,77 (m, 2 H), 1,75 - 1,27 (m, 9 H), 1,13 (d, *J*=6,85 Hz, 3 H). *m/z* (ESI, ion dương) 587,2 (M+H)⁺.

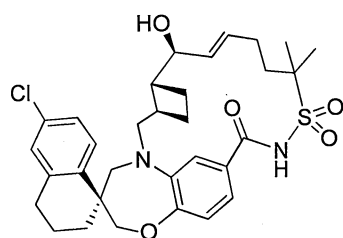
Ví dụ 39. (1S,3'R,6'R,7'S,11'R)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[16,18,24]trien]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,11'S)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[16,18,24]trien]-15'-on 13',13'-dioxit



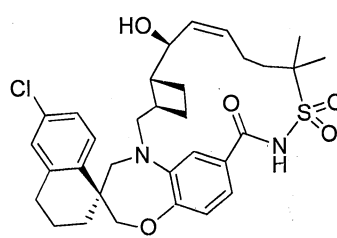
Hợp chất nêu ở đề mục được tách ra dưới dạng chất đồng phân rửa giải thứ hai đi ra khỏi hệ thống HPLC điều chế pha đảo trong ví dụ 38. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,38 (br. s., 1H), 7,69 (d, $J=8,61$ Hz, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,25 - 7,15 (m, 2H), 7,10 (d, $J=2,35$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J=8,22$ Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,89 - 3,83 (m, 1H), 3,67 (d, $J=7,83$ Hz, 1H), 3,61 - 3,44 (m, 4H), 3,41 (d, $J=12,52$ Hz, 2H), 2,81 - 2,68 (m, 3H), 2,23 - 2,06 (m, 3H), 2,02 - 1,72 (m, 5H), 1,64 - 1,51 (m, 5H), 1,49 - 1,38 (m, 2H), 1,25 - 1,13 (m, 1H), 1,06 (d, $J=6,85$ Hz, 3H). m/z (ESI, ion dương) 587,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 40. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E)-6-clo-7'-hydroxy-12',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit và

Ví dụ 41. (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z)-6-clo-7'-hydroxy-12',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit

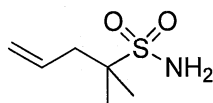


Ví dụ 40



Ví dụ 41

Bước 1: 2-metylhex-5-en-2-sulfonamit



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả cho hợp chất trung gian EE20 bằng cách sử dụng 5 đương lượng dung dịch butyllithi, 2,5 M trong hexan (Aldrich) và 5 đương lượng MeI (Aldrich) và tách

được sản phẩm mong muốn là 1-(triflometoxy)hept-6-en-3-sulfonamit dưới dạng dầu màu nâu nhạt.

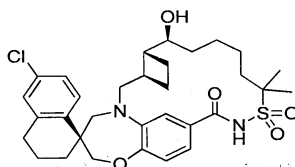
Bước 2: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E)-6-clo-7'-hydroxy-12',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit và

(1S,3'R,6'R,7'S,8'Z)-6-clo-7'-hydroxy-12',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit

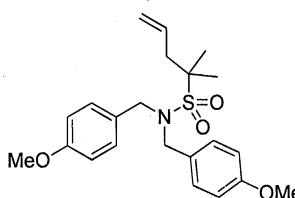
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong ví dụ 2, các bước 1 và 2, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian AA11A và 2-methylhex-5-en-2-sulfonamit từ bước 1 và tách được các sản phẩm mong muốn là (1S,3'R,6'R,7'S,8'E)-6-clo-7'-hydroxy-12',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (ví dụ 40) dưới dạng chất đồng phân chính rửa giải thứ nhất đi ra khỏi hệ thống HPLC điều chế pha đảo và (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z)-6-clo-7'-hydroxy-12',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (ví dụ 41) dưới dạng chất đồng phân chính rửa giải thứ hai đi ra khỏi hệ thống HPLC điều chế pha đảo. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E)-6-clo-7'-hydroxy-12',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (ví dụ 40): ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7,75 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,20 (dd, J=2,2, 8,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,07 (br. s., 1H), 6,94 (d, J=7,8 Hz, 2H), 5,82 (br. s., 1H), 5,65 (dd, J=7,5, 15,5 Hz, 1H), 4,17 (br. s., 1H), 4,10 (dd, J=12,0, 46,0 Hz, 2H), 3,78 (d, J=14,4 Hz, 1H), 3,67 (d, J=13,4 Hz, 1H), 3,11 - 3,00 (m, 1H), 2,87 - 2,75 (m, 2H), 2,54 (br. s., 1H), 2,41 - 2,07 (m, 5H), 2,01 - 1,88 (m, 3H), 1,80 (dd, J=8,1, 14,2 Hz, 3H), 1,70 (dd, J=9,0, 18,3 Hz, 1H), 1,54- 1,42 (m, 2H), 1,45 (d, J=8,1 Hz, 6H). m/z (ESI, ion dương) 599,2 (M+H)⁺; (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z)-6-clo-7'-hydroxy-12',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (ví dụ 41): ¹H NMR (400 MHz,

CD₃OD) δ 7,76 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J=2,2, 8,4$ Hz, 1H), 7,17 (br. s., 1H), 7,13 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 5,68 - 5,60 (m, 1H), 5,53 (dd, $J=8,4, 11,2$ Hz, 1H), 4,59 (dd, $J=1,8, 8,6$ Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 4,07 (d, $J=13,7$ Hz, 1H), 3,74 (d, $J=15,3$ Hz, 1H), 3,45 (d, $J=14,5$ Hz, 1H), 2,90 - 2,75 (m, 2H), 2,72 - 2,53 (m, 1H), 2,50 - 2,40 (m, 1H), 2,40 - 2,23 (m, 2H), 2,14 (d, $J=13,1$ Hz, 1H), 2,08 - 1,96 (m, 4H), 1,96 - 1,78 (m, 5H), 1,53 (d, $J=12,7$ Hz, 6H), 1,52 - 1,46 (m, 1H). m/z (ESI, ion dương) 599,2 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 42. (1S,3'R,6'R,7'S)-6-clo-7'-hydroxy-12',12'-etyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro [naphthalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[16,18,24]trien]-15'-on 13',13'-dioxit

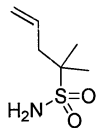


Bước 1. N,N-bis(4-metoxymethyl)2-methylpent-4-en-2-sulfonamit



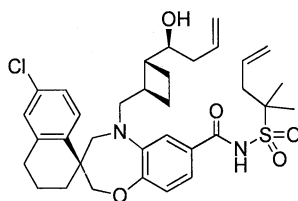
Chung cất đồng sôi N,N-bis(4-metoxymethyl)but-3-en-1-sulfonamit (hợp chất trung gian EE16; 500 mg, 1,332 mmol) trong PhMe trong chân không trong 1 giờ. Thêm THF vào trong môi trường khí argon, và làm lạnh dung dịch này đến -78°C. Sau đó thêm dung dịch butyllithi (Sigma Aldrich, 2,5 M trong hexan; 1,065 mL, 2,66 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này ở -78°C trong 60 phút. Thêm MeI (Sigma Aldrich; 0,166 mL, 2,66 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này ở -78°C trong 30 phút nữa, (phân tích LC/MS cho thấy sự chuyển hóa hoàn toàn thành hỗn hợp chứa các sản phẩm đã được mono và di-methyl hóa với tỷ lệ 1:1). Dập tắt phản ứng bằng NH₄Cl bão hòa, để đạt đến nhiệt độ môi trường, chiết bằng EtOAc, làm khô trên MgSO₄ và cô. Tinh chế nguyên liệu thô qua cột vàng ISCO 24 g, rửa giải bằng gradien EtOAc 5-10% trong hexan để tạo ra N,N-bis(4-metoxymethyl)-2-methylpent-4-en-2-sulfonamit (173 mg, 0,429 mmol, hiệu suất 32,2%).

Bước 2. 2-methylpent-4-en-2-sulfonamit



Thêm thioanisol (0,503 mL, 4,29 mmol), tiếp đó thêm từng giọt axit trifloaxetic (1,2 mL, 16,15 mmol) vào dung dịch chứa N,N-bis(4-metoxymethyl)-2-methylpent-4-en-2-sulfonamit (173 mg, 0,429 mmol) trong DCM. Sau khi khuấy trong 6 giờ (phân tích TLC trong EtOAc 30% /hexan cho thấy sự biến mất hoàn toàn của nguyên liệu đầu), pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc, rửa bằng NaHCO₃ bão hòa, chiết ngược bằng EtOAc, làm khô trên MgSO₄ và cô. Tinh chế nguyên liệu thô bằng kỹ thuật sắc ký qua cột vàng ISCO 12 g, rửa giải bằng gradien EtOAc 10-50% trong hexan để tạo ra 2-methylpent-4-en-2-sulfonamit (45 mg, 0,276 mmol, hiệu suất 64,3%).

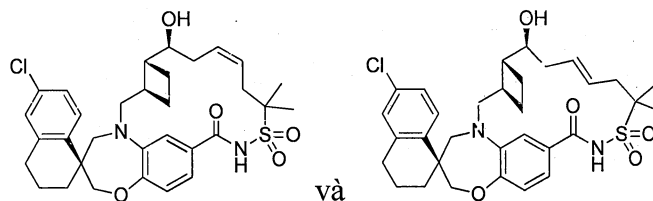
Bước 3: (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hydroxybut-3-en-1-yl)cyclobutyl)methyl)-N-((2-methylpent-4-en-2-yl)sulfonyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hydroxybut-3-en-1-yl)cyclobutyl)methyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic (hợp chất trung gian AA13A; 41 mg, 0,085 mmol) và 2-methylpent-4-en-2-sulfonamit (45 mg, 0,276 mmol) theo quy trình được mô tả trong ví dụ 2, bước 1. Tinh chế nguyên liệu thô này, thu được (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hydroxybut-3-en-1-yl)cyclobutyl)methyl)-N-((2-methylpent-4-en-2-yl)sulfonyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxamit (45,8 mg, 0,073 mmol, hiệu suất 86%).

Bước 4: (1S,3'R,6'R,7'S,9'Z)-6-clo-7'-hydroxy-12',12'-dimethyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphthalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetracyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[9,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit và (1S,3'R,6'R,7'S,9'E)-6-

clo-7'-hydroxy-12',12'-dimethyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[9,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit



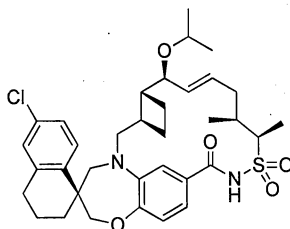
Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hydroxybut-3-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-N-((2-metylpent-4-en-2-yl)sulfonyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxamit (45,8 mg, 0,073 mmol) theo quy trình được mô tả trong ví dụ 14, bước 2. Tinh chế nguyên liệu thô bằng kỹ thuật sắc ký qua cột ISCO 12 g, rửa giải bằng EtOAc 10% đến 20% (chứa AcOH 0,3%) trong hexan trong 90 phút để tạo ra hỗn hợp của các hợp chất nêu ở đề mục.

Bước 5: (1s,3'r,6'r,7's)-6-clo-7'-hydroxy-12',12'-etyl-3,4-dihydro-2h,15'h-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[16,18,24]trien]-15'-on 13',13'-đioxit

Hợp chất nêu ở đề mục (6,4 mg, 0,011 mmol, hiệu suất 71%) được tổng hợp từ hỗn hợp chứa (1S,3'R,6'R,7'S,9'Z)-6-clo-7'-hydroxy-12',12'-dimethyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[9,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-đioxit và (1S,3'R,6'R,7'S,9'E)-6-clo-7'-hydroxy-12',12'-dimethyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[9,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-đioxit (từ bước 4, 9 mg, 0,015 mmol) theo quy trình được mô tả trong ví dụ 14, bước 3. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 10,50 (br. s., 1H), 7,70 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,47 (dd, J=1,2, 8,4 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,14 (dd, J=2,0, 8,2 Hz, 1H), 7,08 (d, J=2,2 Hz, 1H), 6,91 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,02 (d, J=12,1 Hz, 1H), 3,96 (d, J=11,9 Hz, 1H), 3,73 (d, J=15,5 Hz, 1H), 3,64 - 3,54 (m, 1H), 3,13 (d, J=14,3 Hz, 1H), 3,05 (dd, J=9,1, 15,6 Hz, 1H), 2,94 (d, J=8,6 Hz, 1H), 2,82 - 2,71 (m, 2H), 2,33 (quin, J=8,6 Hz, 1H), 2,20 - 2,06 (m, 2H), 2,05 - 1,96 (m, 2H), 1,95 - 1,87 (m, 3H),

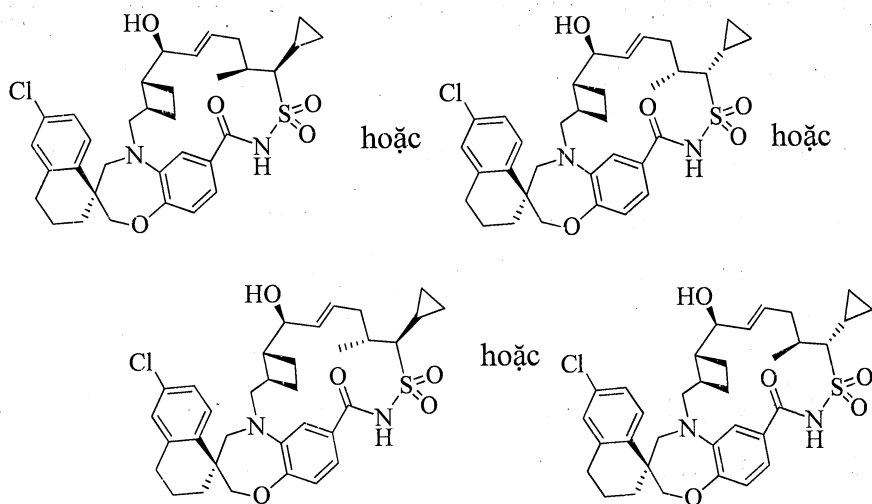
1,86 - 1,74 (m, 4H), 1,73 - 1,59 (m, 4H), 1,49 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,44 - 1,34 (m, 3H). MS (ESI, ion dương) m/z 601,2 (M+H)⁺.

Ví dụ 43. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-11',12'-dimetyl-7'-(1-metyletoxy)-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}. 0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on-13', 13'-dioxit

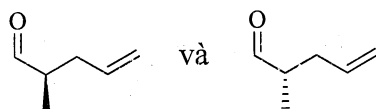


Thêm natri hydrua (thể phân tán 60% trong dầu khoáng; 13,62 mg, 0,340 mmol) vào dung dịch chứa (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-11',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}. 0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (ví dụ 2; 20,4 mg, 0,034 mmol) trong THF (0,681 mL) đã được làm lạnh đến 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 15 phút và sau đó thêm 2-iodopropan (3,40 μ l, 0,034 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 4 ngày, thêm các chất phản ứng nữa vào để thúc đẩy phản ứng. Sau đó dập tắt phản ứng bằng NH₄Cl bão hòa và pha loãng bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ trên MgSO₄ và cô. Tinh chế nguyên liệu thô bằng kỹ thuật sắc ký qua cột nhồi sẵn SiO₂ gel Redi-Sep® (4 g), rửa giải bằng EtOAc 10-40% (chứa AcOH 0,3%)/heptan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,6 mg). ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,03 (br. s., 1H), 7,71 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,17 (dd, J=2,3, 8,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,91 - 6,89 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 5,72 (ddd, J=3,4, 9,3, 15,2 Hz, 1H), 5,53 (dd, J=8,8, 15,4 Hz, 1H), 4,29 - 4,22 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,85 - 3,80 (m, 2H), 3,69 (d, J=14,2 Hz, 1H), 3,59 (td, J=6,1, 12,2 Hz, 1H), 3,28 - 3,22 (m, 2H), 3,02 (dd, J=9,7, 15,3 Hz, 1H), 2,83 - 2,70 (m, 2H), 2,39 - 2,24 (m, 2H), 2,20 - 2,02 (m, 3H), 2,01 - 1,89 (m, 3H), 1,83 (dd, J=5,6, 12,7 Hz, 1H), 1,81 - 1,75 (m, 1H), 1,70 - 1,59 (m, 1H), 1,44 (d, J=7,3 Hz, 3H), 1,43 - 1,35 (m, 1H), 1,09 (d, J=5,9 Hz, 3H), 1,04 (d, J=6,1 Hz, 3H), 1,02 (d, J=6,8 Hz, 3H). MS (ESI, ion dương) m/z 641,0 (M+H)⁺.

Ví dụ 44. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-clo-12'-xyclopropyl-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-12'-xyclopropyl-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-clo-12'-xyclopropyl-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-clo-12'-xyclopropyl-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit



Bước 1: (2S)-metylpent-4-enal và (2R)-metylpent-4-enal



Thêm dung dịch chứa DMSO khan (10,62 mL, 150 mmol) trong DCM (20 mL) vào dung dịch chứa oxalyl clorua (6,65 mL, 74,9 mmol) trong DCM (30 mL) ở -60°C trong môi trường khí N₂ và khuấy trong 2 phút. Thêm dung dịch chứa 2-metylpent-4-en-1-ol (5,00 g, 49,9 mmol) trong DCM (20 mL) vào và khuấy hỗn hợp thu được trong 15 phút ở -60°C. Sau đó thêm Et₃N (34,7 mL, 250 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 20 phút. Dập tắt phản ứng

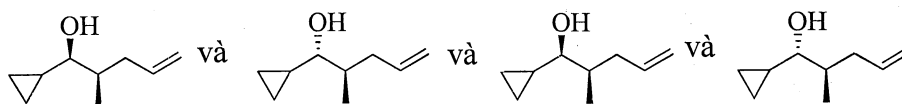
bằng DCM và H₂O. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô (MgSO₄) và lọc. Cô dịch lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,90 g, 100%) mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: (1S,2R)-1-xyclopropyl-2-metyl-4-penten-1-ol và

(1R,2R)-1-xyclopropyl-2-metyl-4-penten-1-ol và

(1S,2S)-1-xyclopropyl-2-metyl-4-penten-1-ol và

(1R,2S)-1-xyclopropyl-2-metyl-4-penten-1-ol



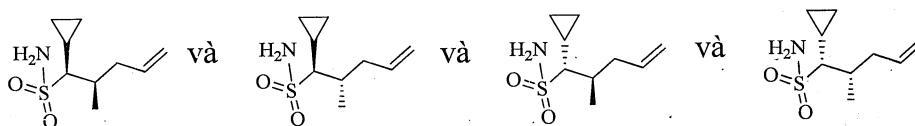
Thêm xyclopropylmagie bromua, 1,0 M trong 2-MeTHF (300 mL, 150 mmol) ở -78°C vào dung dịch chứa (2S)-metylpent-4-enal và (2R)-metylpent-4-enal (9,80 g, 100 mmol) trong THF (30 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 3 giờ. Dập tắt phản ứng bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước và chiết bằng ete. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô (Na₂SO₄) và cô. Chạy sắc ký phần cận thu được (SiO₂ gel, EtOAc 0 đến 40%/hexan), thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,20 g, 30,0%).

Bước 3: (1R,2R)-1-xyclopropyl-2-metyl-4-penten-1-sulfonamit và

(1R,2R)-1-xyclopropyl-2-metyl-4-penten-1-sulfonamit và

(1R,2R)-1-xyclopropyl-2-metyl-4-penten-1-sulfonamit và

(1R,2R)-1-xyclopropyl-2-metyl-4-penten-1-sulfonamit



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ hỗn hợp chứa (1S,2R)-1-xyclopropyl-2-metyl-4-penten-1-ol, (1R,2R)-1-xyclopropyl-2-metyl-4-penten-1-ol, (1S,2S)-1-xyclopropyl-2-metyl-4-penten-1-ol và (1R,2S)-1-xyclopropyl-2-metyl-4-penten-1-ol (từ bước 2) làm rượu ban đầu, theo quy trình tương tự được mô tả cho E22, các bước từ 3 đến 6.

Bước 4: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-clo-12'-xyclopropyl-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

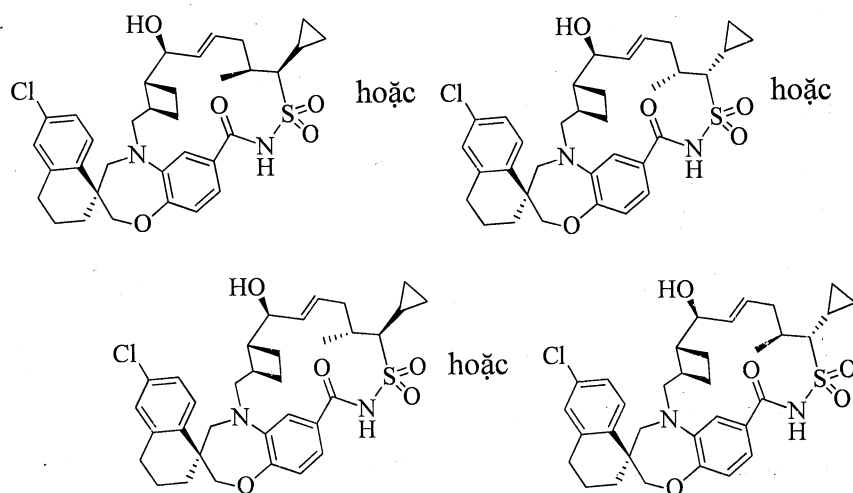
(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-12'-xyclopropyl-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24] tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-clo-12'-xyclopropyl-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-clo-12'-xyclopropyl-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit

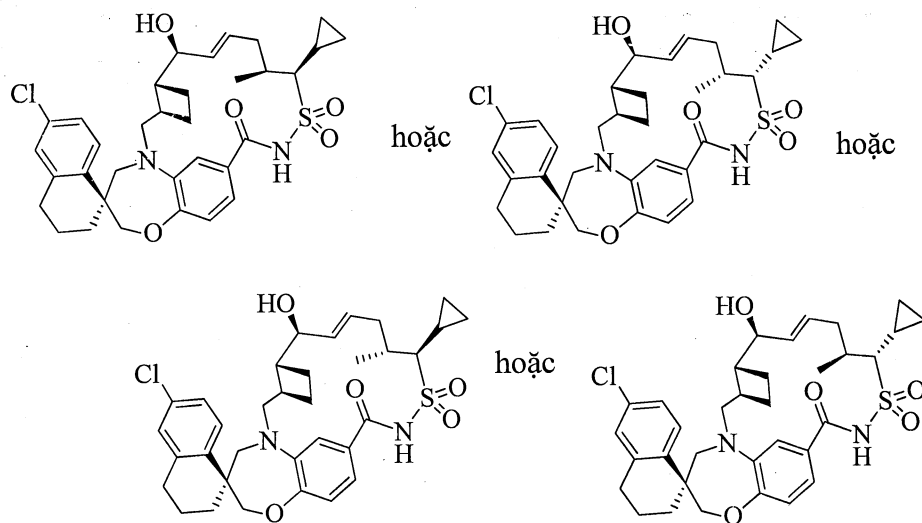
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hydroxyhex-2-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo [b][1,4] oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic (hợp chất trung gian AA12A) và hỗn hợp chứa (1R,2R)-1-xyclopropyl-2-metyl-4-penten-1-sulfonamit, (1R,2R)-1-xyclopropyl-2-metyl-4-penten-1-sulfonamit, (1r,2r)-1-xyclopropyl-2-metyl-4-penten-1-sulfonamit và (1R,2R)-1-xyclopropyl-2-metyl-4-penten-1-sulfonamit (từ bước 3), theo quy trình tương tự được mô tả trong ví dụ 2, các bước 1 và 2. Tinh chế chất dầu thô này bằng kỹ thuật HPLC điều chế pha đảo (cột Gemini™ Prep C₁₈ 5 µm; dung dịch rửa giải gradien MeCN 50% đến 90% trong H₂O, trong đó cả hai dung môi đều chứa TFA 0,1%, phương pháp 30 phút), thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất đồng phân rửa giải thứ nhất (12 mg, 6,7%). ¹H NMR (400 MHz; CD₂Cl₂) δ 8,15 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 2,3, 8,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,93 - 6,88 (m, 3H), 5,91 - 5,63 (m, 2H), 4,22 (dd, J = 3,9, 7,6 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,25 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 9,8, 15,3 Hz, 1H), 2,82 - 2,67 (m, 2H), 2,49 - 2,23 (m, 3H), 2,14 - 1,84 (m, 11H), 1,73 - 1,62 (m, 1H), 1,45 - 1,34 (m, 1H), 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,17 - 1,07 (m, 1H), 0,93 - 0,76 (m, 3H), 0,50 - 0,37 (m, 1H). m/z (ESI, ion dương) 625,2 (M+H)⁺.

Ví dụ 45. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12's)-6-clo-12'-xyclopropyl-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-12'-xyclopropyl-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-clo-12'-xyclopropyl-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-clo-12'-xyclopropyl-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit



Hợp chất nêu ở đề mục (5 mg, 2,8%) được thu nhận dưới dạng chất đồng phân rửa giải thứ hai từ quá trình tách bằng kỹ thuật HPLC điều chế pha đảo trong ví dụ 49. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 9,04 (br. s., 1H), 7,83 - 7,61 (m, 1H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,97 - 6,88 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,15 (br. s., 1H), 5,92 - 5,69 (m, 1H), 4,26 - 4,04 (m, 2H), 3,68 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,36 - 2,94 (m, 3H), 2,77 (m, 2H), 2,38 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,24 - 1,87 (m, 6H), 1,69 (dd, J = 9,8, 19,4 Hz, 2H), 1,53 - 1,41 (m, 1H), 1,30 - 1,06 (m, 10H), 0,83 (d, J = 3,1 Hz, 2H), 0,44 (br. s., 1H). m/z (ESI, ion dương) 625,2 (M+H)⁺.

Ví dụ 46. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-clo-12'-xyclopropyl-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro [naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-12'-xyclopropyl-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-clo-12'-xyclopropyl-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-clo-12'-xyclopropyl-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit



Hợp chất nêu ở đề mục (9 mg, 5,0%) được thu nhận dưới dạng chất đồng phân rửa giải thứ ba từ quá trình tách bằng kỹ thuật HPLC điều chế pha đảo trong ví dụ 49. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,21 (br. s., 1H), 7,66 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,44 (br. s., 1H), 7,14 (dd, J = 2,3, 8,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,94 - 6,86 (m, 2H), 5,62 (br. s., 2H), 4,20 (s, 2H), 3,92 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,39 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,33 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,17 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 2,74 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,57 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 2,40 (td, J = 8,7, 17,1 Hz, 1H), 2,29 - 2,16 (m, 1H), 2,03 - 1,62 (m, 10H), 1,60 -

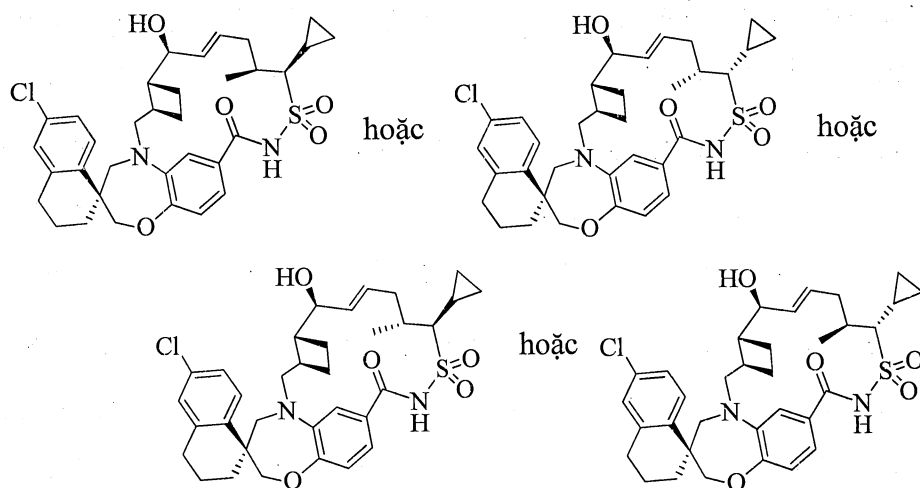
1,45 (m, 1H), 1,22 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,17 - 1,04 (m, 1H), 0,91 - 0,78 (m, 3H), 0,52 - 0,41 (m, 1H). m/z (ESI, ion dương) 625,2 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 47. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-clo-12'-xyclopropyl-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-12'-xyclopropyl-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-clo-12'-xyclopropyl-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-clo-12'-xyclopropyl-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit



Hợp chất nêu ở đề mục (3 mg, 1,9%) được thu nhận dưới dạng chất đồng phân rửa giải chậm nhất từ quá trình tách bằng kỹ thuật HPLC điều chế pha đảo trong ví dụ 49. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,14 (br. s., 1H), 7,71 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,22 - 7,06 (m, 3H), 6,98 - 6,91 (m, 1H), 6,62 (br. s., 1H), 6,05 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,69 (dd, $J = 5,8, 15,2$ Hz, 1H), 4,19 (br. s., 1H), 4,15 - 3,99 (m, 2H), 3,79 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 3,65 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 3,43 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 3,33 - 3,22 (m, 1H), 2,99 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 2,86 - 2,66 (m, 3H), 2,51 (br. s., 2H), 2,32 - 2,18 (m,

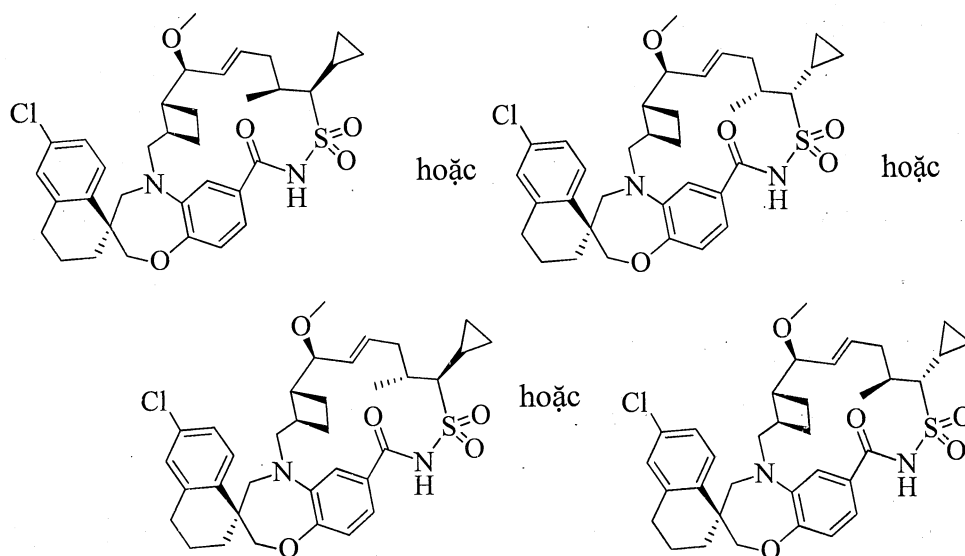
2H), 2,09 - 1,87 (m, 5H), 1,75 (d, $J = 10,4$ Hz, 2H), 1,52 - 1,38 (m, 2H), 1,19 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,11 (br. s., 1H), 0,93 - 0,73 (m, 3H), 0,54 - 0,40 (m, 1H). m/z (ESI, ion dương) 625,2 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 48. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-clo-12'-xyclopropyl-7'-metoxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-12'-xyclopropyl-7'-metoxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-clo-12'-xyclopropyl-7'-metoxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-clo-12'-xyclopropyl-7'-metoxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit



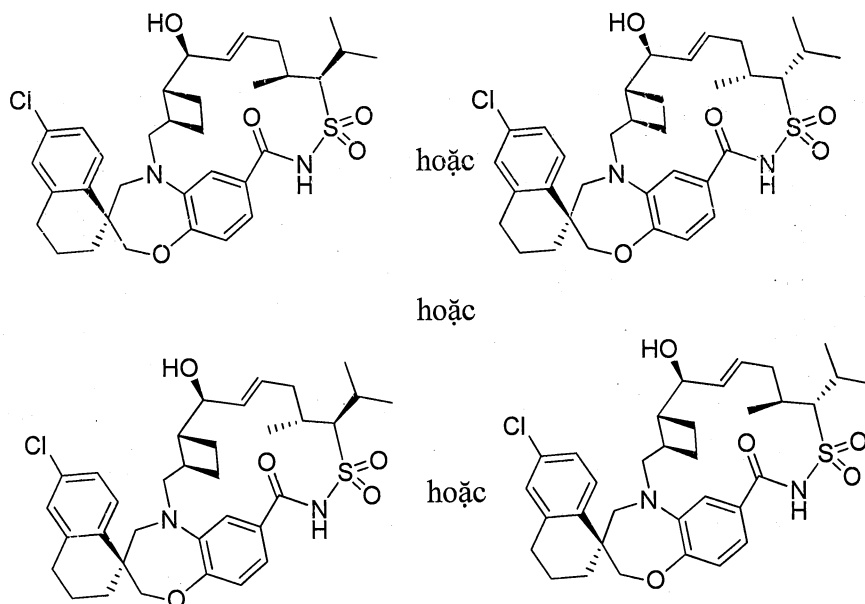
Hợp chất nêu ở đề mục (9,5 mg, 62%) được điều chế từ

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-clo-12'-xyclopropyl-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

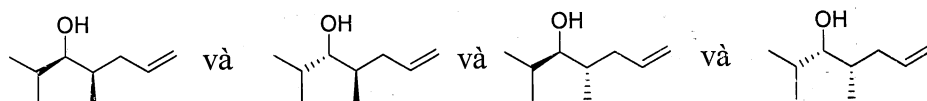
(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-12'-xyclopropyl-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-

dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo
 [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc
 (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-clo-12'-xyclopropyl-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-
 dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo
 [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc
 (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-clo-12'-xyclopropyl-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-
 dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo
 [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (ví dụ 49) bằng
 cách sử dụng quy trình tương tự được mô tả trong ví dụ 46. ¹H NMR (400 MHz,
 CD₂Cl₂) δ 8,15 - 7,94 (m, 1H), 7,71 (d, J = 8,41 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 2,35, 8,41
 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,15 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 0,98 Hz, 2H), 6,86 (s, 1H), 5,81 -
 5,70 (m, J = 3,13, 9,39 Hz, 1H), 5,51 (ddd, J = 1,17, 8,41, 14,67 Hz, 1H), 4,08 (s,
 2H), 3,80 (d, J = 15,06 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 14,28 Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 3,33, 9,00
 Hz, 1H), 3,45 (d, J = 10,17 Hz, 1H), 3,25 (d, J = 14,28 Hz, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,03
 (dd, J = 10,17, 15,26 Hz, 1H), 2,80 - 2,72 (m, 2H), 2,59 - 2,39 (m, 2H), 2,38 - 2,25
 (m, 1H), 2,17 - 1,73 (m, 8H), 1,72 - 1,59 (m, 1H), 1,21 (d, J = 6,85 Hz, 3H), 1,17 -
 1,08 (m, 1H), 0,92 - 0,78 (m, 4H), 0,47 - 0,37 (m, 1H). m/z (ESI, ion dương) 639,2
 (M+H)⁺.

Ví dụ 49. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-(1-
 metyletyl)-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]
 diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit
 hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-(1-metyletyl)-
 3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo
 [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc
 (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-(1-metyletyl)-3,4-
 dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo
 [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc
 (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-(1-metyletyl)-3,4-
 dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo
 [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit

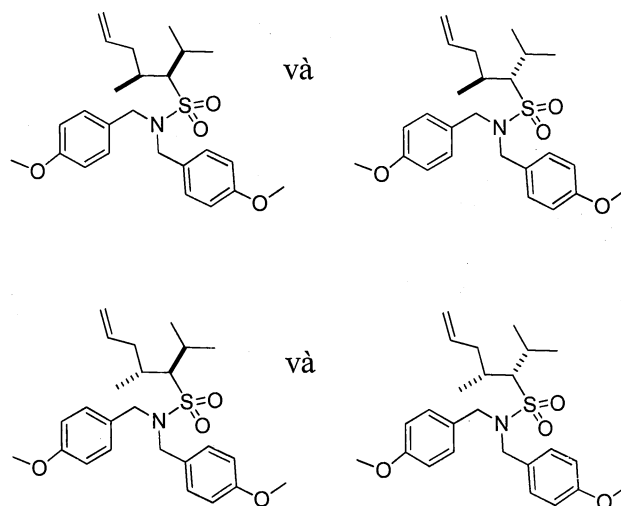


Bước 1: (3R,4R)-2,4-dimethylhept-6-en-3-ol và (3R,4S)-2,4-dimethylhept-6-en-3-ol
và (3S,4R)-2,4-dimethylhept-6-en-3-ol và (3S,4S)-2,4-dimethylhept-6-en-3-ol



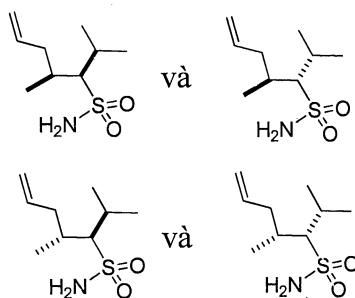
Thêm isopropylmagie clorua, 2,0 M trong THF (24,4 mL, 48,9 mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa 2-methylpent-4-enal (2,40 g, 24,4 mmol) trong THF (10 mL). Để hỗn hợp phản ứng ấm đến nhiệt độ môi trường. Sau khi khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 12 giờ, dập tắt phản ứng (NH_4Cl bão hòa), chiết ($2 \times \text{Et}_2\text{O}$) và rửa (nước muối). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm. Nạp phần cặn vào cột vàng ISCO 40g và tinh chế bằng hệ Combi-Flash®, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 20% /hexan thu được các hợp chất nêu ở đề mục (550 mg, 3,85 mmol).

Bước 2: (3S,4R)-N,N-bis(4-metoxymethyl)-2,4-dimethylhept-6-en-3-sulfonamid và (3S,4S)-N,N-bis(4-metoxymethyl)-2,4-dimethylhept-6-en-3-sulfonamid và (3R,4R)-N,N-bis(4-metoxymethyl)-2,4-dimethylhept-6-en-3-sulfonamid và (3R,4S)-N,N-bis(4-metoxymethyl)-2,4-dimethylhept-6-en-3-sulfonamid



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ hỗn hợp chứa (3R,4R)-2,4-dimethylhept-6-en-3-ol, (3R,4S)-2,4-dimethylhept-6-en-3-ol, (3S,4R)-2,4-dimethylhept-6-en-3-ol và (3S,4S)-2,4-dimethylhept-6-en-3-ol (từ bước 1), theo quy trình tương tự được mô tả cho hợp chất trung gian EE22, các bước từ 3 đến 6.

Bước 3: (3S,4R)-2,4-dimethylhept-6-en-3-sulfonamid và (3S,4S)-2,4-dimethylhept-6-en-3-sulfonamid và (3R,4R)-2,4-dimethylhept-6-en-3-sulfonamid và (3R,4S)-2,4-dimethylhept-6-en-3-sulfonamid



Các hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ hỗn hợp chứa (3S,4R)-N,N-bis(4-metoxymethyl)-2,4-dimethylhept-6-en-3-sulfonamid, (3S,4S)-N,N-bis(4-metoxymethyl)-2,4-dimethylhept-6-en-3-sulfonamid, (3R,4R)-N,N-bis(4-metoxymethyl)-2,4-dimethylhept-6-en-3-sulfonamid và (3R,4S)-N,N-bis(4-metoxymethyl)-2,4-dimethylhept-6-en-3-sulfonamid (từ bước 2), theo quy trình tương tự được mô tả trong ví dụ 26, bước 2.

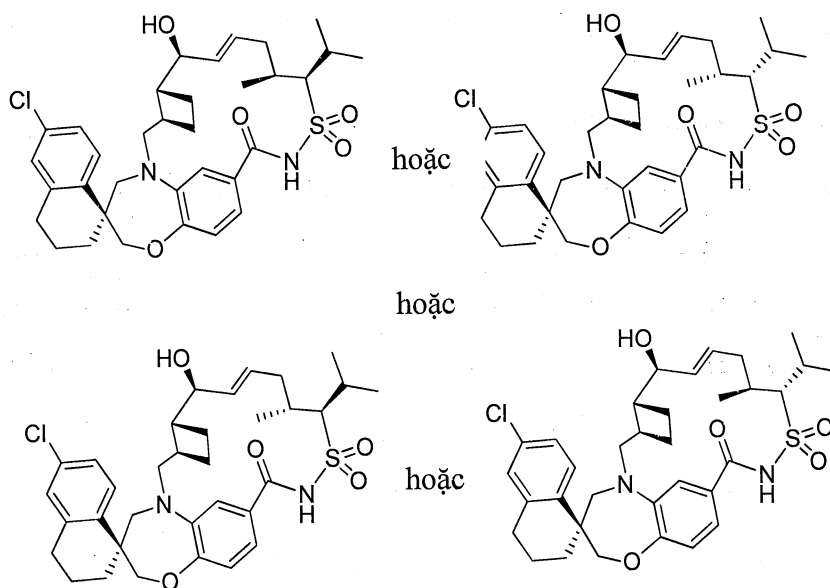
Bước 4: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-(1-metyletyl)-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit

hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E, 11'S,12'S)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-(1-metyletyl)-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16, 18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-(1-metyletyl)-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-(1-metyletyl)-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (chất đồng phân 1)

Các hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hydroxyhex-2-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b] [1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic (hợp chất trung gian AA12A) và hỗn hợp chứa (3S,4R)-2,4-dimetylhept-6-en-3-sulfonamit, (3S,4S)-2,4-dimetylhept-6-en-3-sulfonamit, (3R,4R)-2,4-dimetylhept-6-en-3-sulfonamit và (3R,4S)-2,4-dimetylhept-6-en-3-sulfonamit, theo quy trình tương tự được mô tả trong ví dụ 2, các bước 1 và 2. Nạp phần cặn vào cột vàng ISCO 40g và tinh chế bằng hệ Combi-Flash®, rửa giải bằng EtOAc 10% đến 100% (chứa AcOH 0,5%)/hexan, thu được sản phẩm thô dưới dạng chất đồng phân rửa giải nhanh hơn. Tinh chế sản phẩm thô này bằng kỹ thuật HPLC điều chế pha đảo (cột Gemini™ Prep C₁₈ 5 μm; dung dịch gradien MeCN 50% đến 90% trong H₂O, trong đó cả hai dung môi đều chứa TFA 0,1%, phương pháp 30 phút) để tạo ra một trong số các hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất bột màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 8,30 (s, 1H), 7,79 - 7,70 (m, 1H), 7,66 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,95 - 6,87 (m, 2H), 5,67 (dd, J=4,1, 15,8 Hz, 1H), 5,44 - 5,34 (m, 1H), 4,29 - 4,13 (m, 3H), 4,04 (m, 1H), 3,89 - 3,77 (m, 2H), 3,29 (d, J=14,3 Hz, 1H), 3,05 (dd, J=3,5, 16,0 Hz, 1H), 2,78 - 2,69 (m, 2H), 2,62 - 2,53 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,31 - 2,19 (m, 1H), 2,05 - 1,70 (m, 9H), 1,61 (m, 1H), 1,37 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,35 - 1,26 (m, 4H), 1,17 (d, J=6,7 Hz, 3H); m/z (ESI, ion dương) 627 (M+H)⁺.

Ví dụ 50. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-(1-metyletyl)-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]

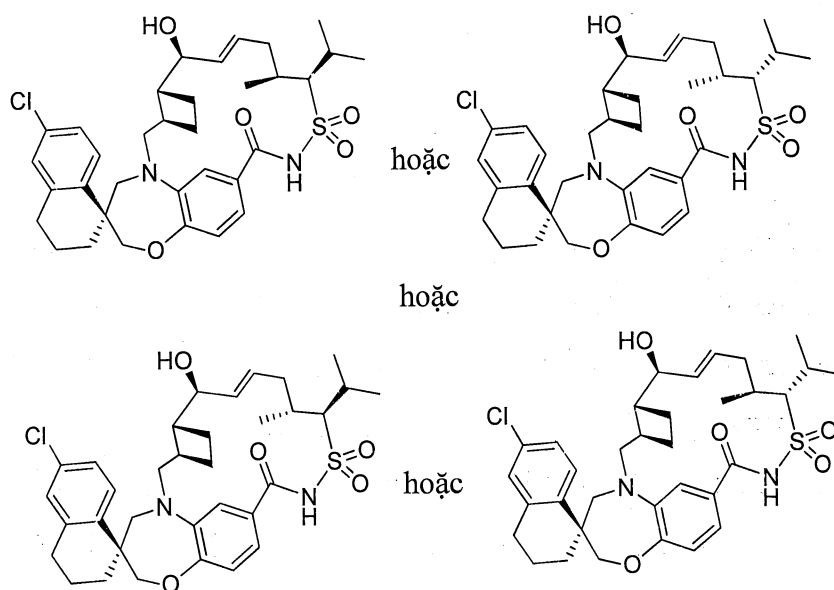
diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E, 11'S,12'S)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-(1-metyletyl)-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1s,3'r,6'r,7's,8'e,11's,12'r)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-(1-metyletyl)-3,4-dihydro-2h,15'h-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-(1-metyletyl)-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit



Một trong số các hợp chất nêu ở đề mục được thu nhận dưới dạng chất đồng phân rửa giải thứ hai (chậm hơn) bằng cách sử dụng kỹ thuật tách bằng hệ Combi-Flash[®] như được mô tả trong ví dụ 54. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 8,13 (s, 1H), 7,71 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J*=2,3, 8,4 Hz, 1H), 7,09 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 6,91 (m, 3H), 5,79 - 5,67 (m, 2H), 4,22 - 4,13 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,90 - 3,78 (m, 1H), 3,69 (d, *J*=14,3 Hz, 1H), 3,24 (d, *J*=14,3 Hz, 1H), 3,03 (dd, *J*=9,3, 15,4 Hz, 1H), 2,83 - 2,70 (m, 2H), 2,46 - 2,37 (m, 1H), 2,35 - 2,23 (m, 2H), 2,19 - 1,91 (m, 6H), 1,88 - 1,75 (m, 3H), 1,70 - 1,61 (m, 1H), 1,44 - 1,30 (m, 7H), 1,14 (d, *J*=6,7 Hz, 3H); *m/z* (ESI, ion dương) 627 (M+H)⁺.

Ví dụ 51. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-(1-metyletyl)-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]

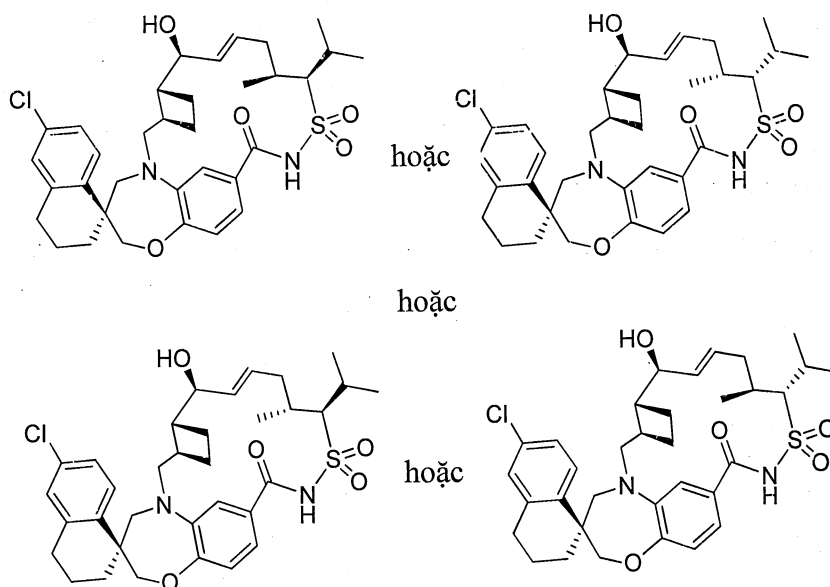
diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E, 11'S,12'S)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-(1-metyletyl)-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-(1-metyletyl)-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa [13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-(1-metyletyl)-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit



Một trong số các hợp chất nêu ở đề mục được thu nhận dưới dạng chất đồng phân rửa giải thứ ba (chậm hơn) bằng cách sử dụng kỹ thuật tách bằng hệ Combi-Flash[®] như được mô tả trong ví dụ 54. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 8,11 (s, 1H), 7,77 - 7,69 (m, 1H), 7,16 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,13 - 7,06 (m, 1H), 7,00 - 6,88 (m, 3H), 5,85 - 5,60 (m, 2H), 4,24 - 4,06 (m, 4H), 3,95 - 3,80 (m, 1H), 3,69 (d, *J*=14,1 Hz, 1H), 3,51 - 3,34 (m, 2H), 2,83 - 2,70 (m, 2H), 2,46 - 2,24 (m, 3H), 2,18 - 1,90 (m, 6H), 1,87 - 1,70 (m, 4H), 1,35 (dd, *J*=7,0, 14,3 Hz, 7H), 1,22 - 1,07 (m, 3H); *m/z* (ESI, ion dương) 627 (M+H)⁺.

Ví dụ 52. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-(1-metyletyl)-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24] tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit

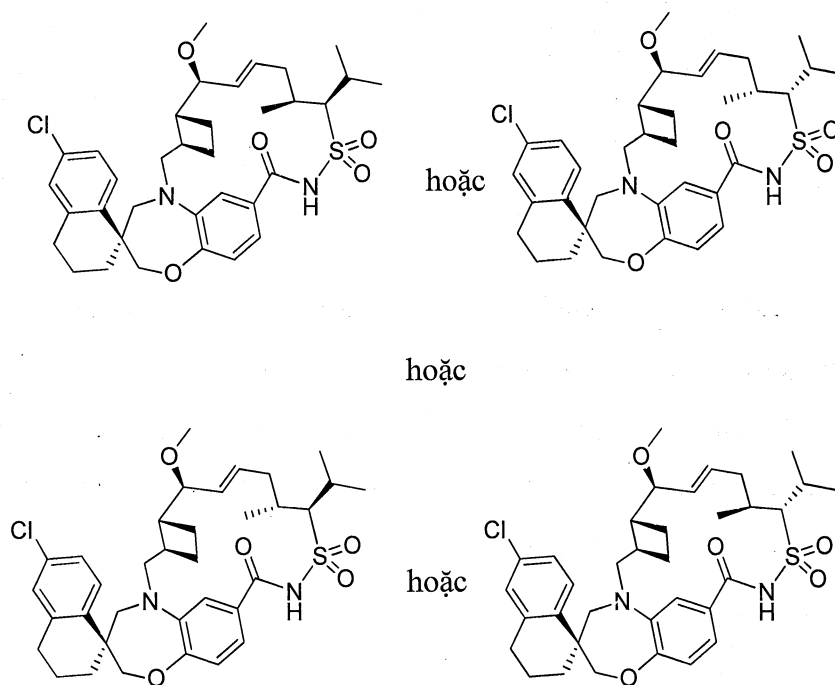
hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-(1-metyletyl)-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-(1-metyletyl)-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-(1-metyletyl)-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit



Một trong số các hợp chất nêu ở đề mục được thu nhận dưới dạng chất đồng phân rửa giải thứ tư (chậm hơn) bằng cách sử dụng kỹ thuật tách bằng hệ Combi-Flash[®] như được mô tả trong ví dụ 54. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 8,11 (br. s., 1H), 7,71 (t, *J*=6,9 Hz, 1H), 7,25 - 6,87 (m, 5H), 5,88 - 5,43 (m, 2H), 4,20 - 4,02 (m, 3H), 3,84 (m, 1H), 3,74 - 3,55 (m, 2H), 3,55 - 3,40 (m, 1H), 3,40 - 3,12 (m, 1H), 2,82 - 2,62 (m, 3H), 2,53 (d, *J*=5,3 Hz, 2H), 2,32 (m, 3H), 2,08 - 1,62 (m, 8H), 1,37 - 1,12 (m, 10H); *m/z* (ESI, ion dương) 627 (M+H)⁺.

Ví dụ 53. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-clo-7'-metoxy-11'-metyl-12'-(1-metyletyl)-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-clo-7'-metoxy-11'-metyl-12'-(1-metyletyl)-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo

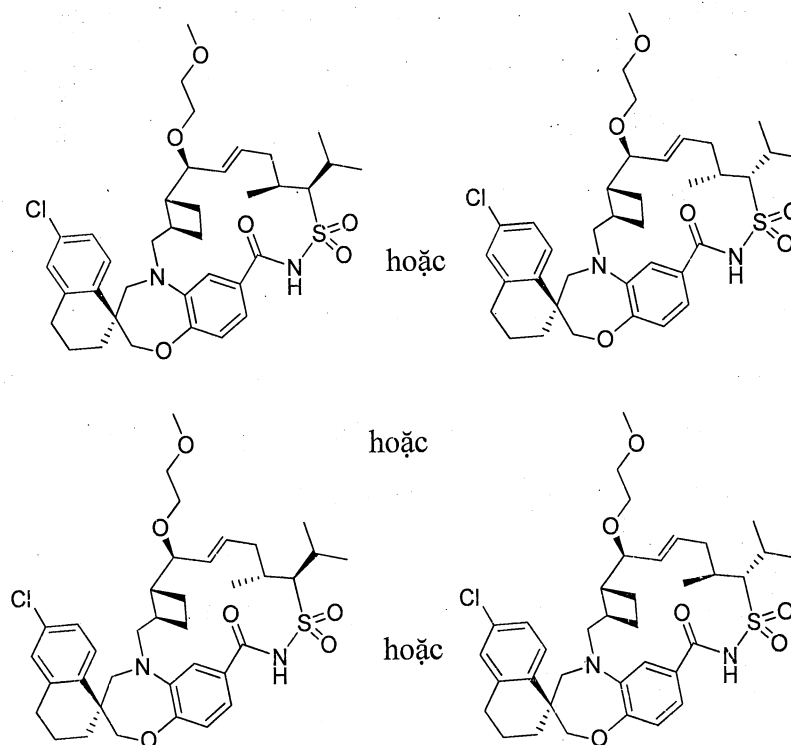
[14.7.2.0^{3,6,0}^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc
 (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-7'-metoxy-11'-metyl-12'-(1-metyletyl)-3,4-
 dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo
 [14.7.2.0^{3,6,0}^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc
 (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-clo-7'-metoxy-11'-metyl-12'-(1-metyletyl)-3,4-
 dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo
 [14.7.2.0^{3,6,0}^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit



Thêm natri hydrua ở dạng thể phân tán 60% trong dầu khoáng (1,43 mg, 0,036 mmol), tiếp đó là MeI (3,1 mg, 0,022 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm (từ ví dụ 54; 9 mg, 0,014 mmol) trong THF (1 mL). Khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó dập tắt phản ứng bằng NH₄Cl bão hòa và nước muối, chiết (2 × Et₂O) và rửa (1 × nước muối). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại (Na₂SO₄) và cô dưới áp suất giảm. Nạp phần cặn vào cột vàng ISCO 4g và tinh chế bằng hệ Combi-Flash[®], rửa giải bằng EtOAc 0% đến 100% (chứa AcOH 0,5%)/hexan, thu được một trong số các hợp chất nêu ở đề mục (7 mg, 10,9 μmol) dưới dạng chất dầu không màu. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 8,15 (br. s., 1H), 7,71 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J*=2,3, 8,4 Hz, 1H), 7,09 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 6,90 (m, 2H), 6,84 (m, 1H), 5,73 (ddd, *J*=3,9, 8,7, 15,2 Hz, 1H), 5,52 (dd, *J*=8,8, 15,5 Hz, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,12 - 4,04 (m, 2H), 3,82 (d, *J*=15,1 Hz, 1H), 3,72 -

3,62 (m, 2H), 3,25 - 3,17 (m, 4H), 3,02 (dd, $J=10,0, 15,5$ Hz, 1H), 2,83 - 2,69 (m, 2H), 2,47 - 2,38 (m, 1H), 2,35 - 2,23 (m, 3H), 2,21 - 2,02 (m, 3H), 1,97 - 1,72 (m, 5H), 1,68 - 1,60 (m, 1H), 1,40 - 1,30 (m, 7H), 1,13 (d, $J=6,7$ Hz, 3H); m/z (ESI, ion dương) 641 ($M+H$)⁺.

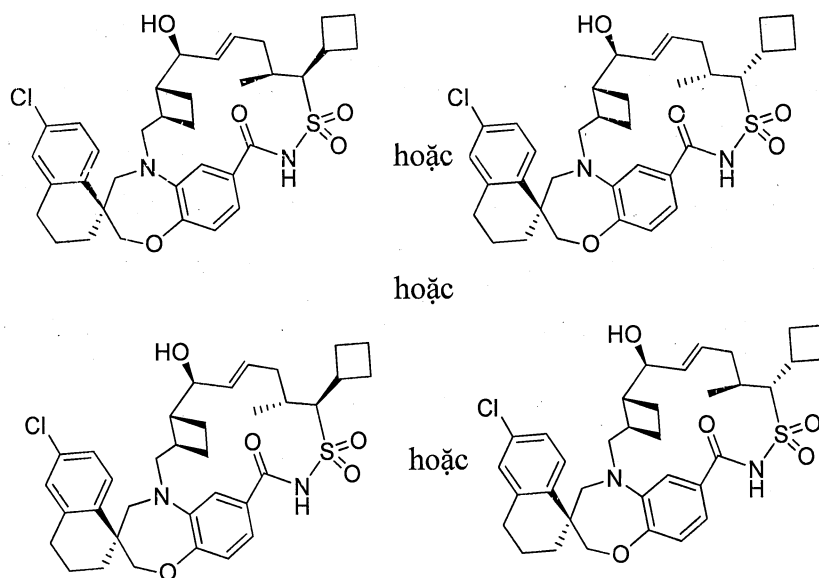
Ví dụ 54. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-clo-7'-(2-metoxyetoxy)-11'-metyl-12'-(1-metyletyl)-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14] diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R, 6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-clo-7'-(2-metoxyetoxy)-11'-metyl-12'-(1-metyletyl)-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14] diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-7'-(2-metoxyetoxy)-11'-metyl-12'-(1-metyletyl)-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro [naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14] diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16, 18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-clo-7'-(2-metoxyetoxy)-11'-metyl-12'-(1-metyletyl)-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14] diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit



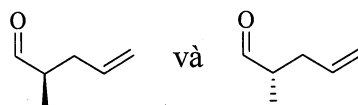
Thêm natri hydrua ở dạng thể phân tán 60% trong dầu khoáng (1,6 mg, 0,040 mmol), tiếp đó là 2-bromoetyl metyl ete (2,2 mg, 0,016 mmol) vào dung dịch chứa

sản phẩm từ ví dụ 54 (10 mg, 0,016 mmol) trong THF (1 mL). Khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng trong ~48 giờ. Sau đó dập tắt phản ứng bằng NH_4Cl bão hòa và nước muối, chiết ($2 \times \text{Et}_2\text{O}$) và rửa ($1 \times$ nước muối). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô này bằng kỹ thuật HPLC điều chế pha đảo (cột GeminiTM Prep C_{18} 5 μm ; dung dịch rửa giải gradient MeCN 50% đến 90% trong H_2O , trong đó cả hai dung môi đều chứa TFA 0,1%, phương pháp 30 phút) để tạo ra một trong số các hợp chất nêu ở đề mục (4 mg, 5,8 μmol) dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 8,09 (s, 1H), 7,70 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J=2,2$, 8,5 Hz, 1H), 7,09 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 6,94 - 6,87 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 5,71 (ddd, $J=4,0$, 8,5, 15,3 Hz, 1H), 5,60 - 5,48 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,86 - 3,74 (m, 2H), 3,68 (d, $J=13,9$ Hz, 1H), 3,53 - 3,36 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 3,23 (d, $J=14,3$ Hz, 1H), 3,01 (dd, $J=10,1$, 15,2 Hz, 1H), 2,83 - 2,69 (m, 2H), 2,48 - 2,39 (m, 1H), 2,34 - 2,12 (m, 4H), 2,12 - 2,01 (m, 2H), 1,99 - 1,75 (m, 5H), 1,72 - 1,63 (m, 1H), 1,45 - 1,30 (m, 7H), 1,13 (d, $J=6,8$ Hz, 3H); m/z (ESI, ion dương) 685 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ví dụ 55. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-clo-12'-xyclobutyl-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-clo-12'-xyclobutyl-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-clo-12'-xyclobutyl-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-12'-xyclobutyl-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit

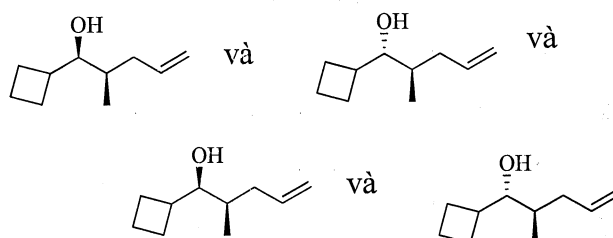


Bước 1: (R)-2-methylpent-4-enal và (S)-2-methylpent-4-enal



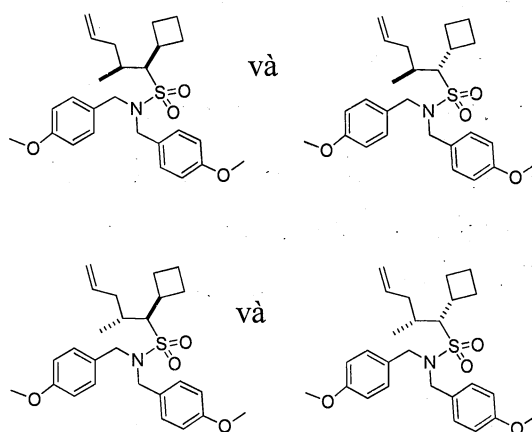
Thêm dung dịch chứa DMSO khan (10,6 mL, 150 mmol) trong DCM (20 mL) trong môi trường khí N_2 vào dung dịch chứa oxalyl clorua (6,65 mL, 74,9 mmol) trong DCM (30 mL) ở $-60^\circ C$. Sau khi khuấy trong 2 phút, thêm dung dịch chứa 2-methylpent-4-en-1-ol (5,00 g, 49,9 mmol) trong DCM (20 mL) vào và khuấy hỗn hợp thu được trong 15 phút ở $-60^\circ C$. Sau đó thêm Et_3N (34,7 mL, 250 mmol) vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 20 phút, dập tắt phản ứng bằng DCM và H_2O , chiết ($2 \times Et_2O$) và rửa ($1 \times$ nước muối). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục. Hợp chất nêu ở đề mục được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: (1R,2R)-1-xyclobutyl-2-methylpent-4-en-1-ol và (1R,2S)-1-xyclobutyl-2-methylpent-4-en-1-ol và (1S,2R)-1-xyclobutyl-2-methylpent-4-en-1-ol và (1S,2S)-1-xyclobutyl-2-methylpent-4-en-1-ol



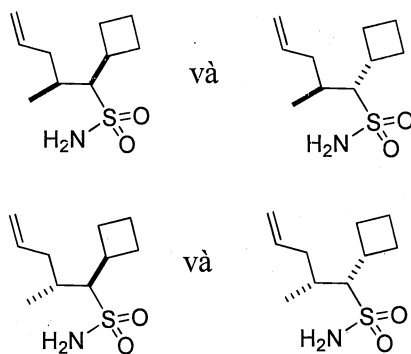
Thêm xyclobutylmagie bromua (17,8 g, 112 mmol) ở -78°C vào dung dịch chứa (R)-2-metylpent-4-enal và (S)-2-metylpent-4-enal (5 g, 50,9 mmol) (ví dụ 183, bước 1) trong THF (30 mL). Để phản ứng ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, dập tắt phản ứng (NH_4Cl bão hòa), chiết ($2 \times \text{Et}_2\text{O}$) và rửa ($1 \times$ nước muối). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm. Nạp phần cặn vào cột vàng ISCO 40g và tinh chế bằng hệ Combi-Flash[®], rửa giải bằng EtOAc 0% đến 30%/hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,2 g, 27,2 mmol).

Bước 2: (1S,2R)-1-xyclobutyl-N,N-bis(4-metoxymethyl)-2-metylpent-4-en-1-sulfonamit và (1R,2R)-1-xyclobutyl-N,N-bis(4-metoxymethyl)-2-metylpent-4-en-1-sulfonamit và (1S,2S)-1-xyclobutyl-N,N-bis(4-metoxymethyl)-2-metylpent-4-en-1-sulfonamit và (1R,2S)-1-xyclobutyl-N,N-bis(4-metoxymethyl)-2-metylpent-4-en-1-sulfonamit



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ hỗn hợp chứa (1R,2R)-1-xyclobutyl-2-metylpent-4-en-1-ol, (1R,2S)-1-xyclobutyl-2-metylpent-4-en-1-ol, (1S,2R)-1-xyclobutyl-2-metylpent-4-en-1-ol và (1S,2S)-1-xyclobutyl-2-metylpent-4-en-1-ol (từ bước 2), theo quy trình tương tự được mô tả trong phần về hợp chất trung gian EE22, các bước từ 3 đến 6.

Bước 3: (1S,2R)-1-xyclobutyl-2-metylpent-4-en-1-sulfonamit và (1R,2R)-1-xyclobutyl-2-metylpent-4-en-1-sulfonamit và (1S,2S)-1-xyclobutyl-2-metylpent-4-en-1-sulfonamit và (1R,2S)-1-xyclobutyl-2-metylpent-4-en-1-sulfonamit



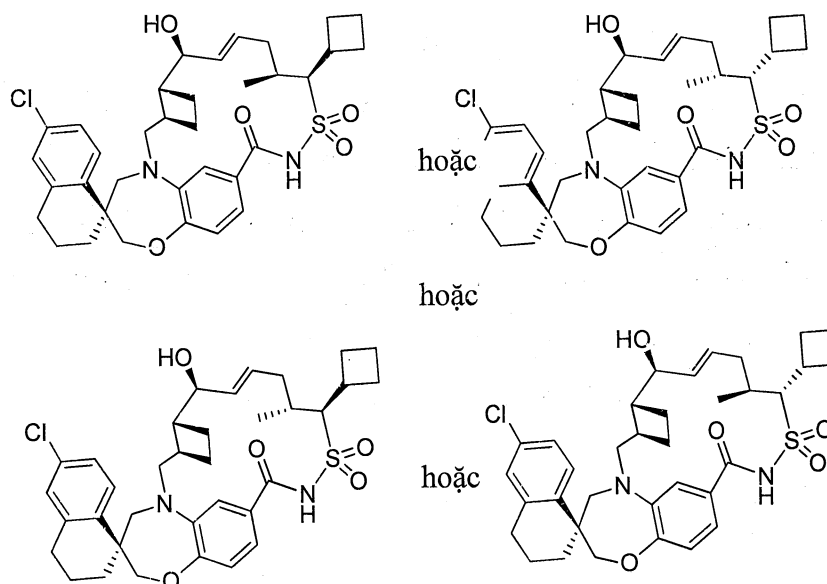
Các hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ hỗn hợp chứa (1S,2R)-1-xyclobutyl-N,N-bis(4-metoxymethyl)-2-methylpent-4-en-1-sulfonamid, (1R,2R)-1-xyclobutyl-N,N-bis(4-metoxymethyl)-2-methylpent-4-en-1-sulfonamid, (1S,2S)-1-xyclobutyl-N,N-bis(4-metoxymethyl)-2-methylpent-4-en-1-sulfonamid và (1R,2S)-1-xyclobutyl-N,N-bis(4-metoxymethyl)-2-methylpent-4-en-1-sulfonamid (từ bước 2), theo quy trình tương tự được mô tả trong ví dụ 26, bước 2.

Bước 4: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-clo-12'-xyclobutyl-7'-hydroxy-11'-methyl-3,4-dihydro-2H,15'h-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-clo-12'-xyclobutyl-7'-hydroxy-11'-methyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen] -15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-clo-12'-xyclobutyl-7'-hydroxy-11'-methyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-12'-xyclobutyl-7'-hydroxy-11'-methyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit

Các hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hydroxyhex-2-en-1-yl)xyclobutyl)methyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic (hợp chất trung gian AA12) và hỗn hợp chứa (1S,2R)-1-xyclobutyl-2-methylpent-4-en-1-sulfonamid, (1R,2R)-1-xyclobutyl-2-methylpent-4-en-1-sulfonamid, (1S,2S)-1-xyclobutyl-2-methylpent-4-en-1-sulfonamid và (1R,2S)-1-xyclobutyl-2-methylpent-4-en-1-sulfonamid (từ bước 3), theo quy trình tương tự được mô tả trong ví dụ 2, các bước 1

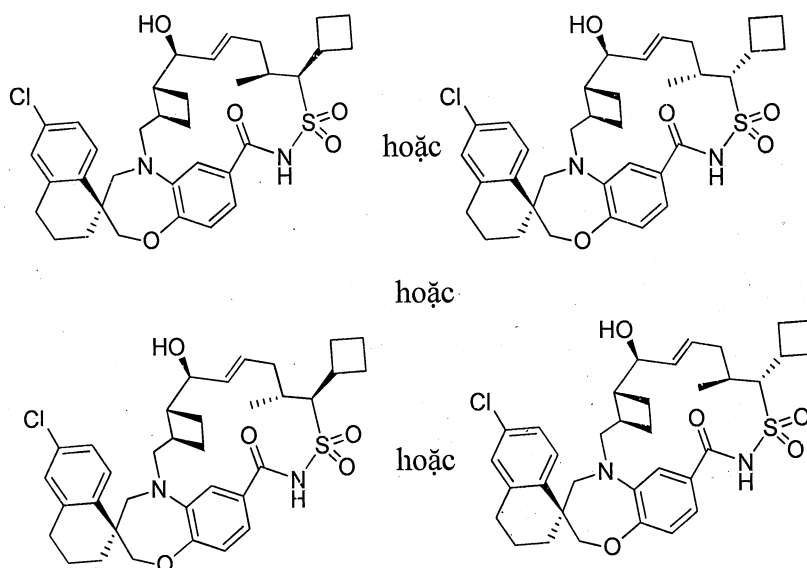
và 2. Nạp phần cặn vào cột vàng ISCO 40g và tinh chế bằng hệ Combi-Flash®, rửa giải bằng EtOAc 10% đến 100% (chứa AcOH 0,5%)/hexan để thu được sản phẩm thô là chất đồng phân rửa giải nhanh hơn. Tinh chế sản phẩm thô này bằng kỹ thuật HPLC điều chế pha đảo (cột Gemini™ Prep C₁₈ 5 µm; dung dịch gradien MeCN 50% đến 90% trong H₂O, trong đó cả hai dung môi đều chứa TFA 0,1%, phương pháp 30 phút) để tạo ra một trong số các hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất bột màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 8,26 (br. s., 1H), 7,71 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J*=2,3, 8,4 Hz, 1H), 7,09 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 6,95 - 6,89 (m, 3H), 5,91 (ddd, *J*=3,8, 8,9, 15,0 Hz, 1H), 5,70 (dd, *J*=8,1, 15,2 Hz, 1H), 4,25 (dd, *J*=3,8, 8,1 Hz, 1H), 4,12 - 4,05 (m, 3H), 3,84 (m, 1H), 3,68 (d, *J*=14,3 Hz, 1H), 3,25 (d, *J*=14,3 Hz, 1H), 3,09 - 3,02 (m, 1H), 3,00 - 2,89 (m, 1H), 2,82 - 2,70 (m, 2H), 2,47 - 2,38 (m, 1H), 2,36 - 2,12 (m, 5H), 2,06 - 1,94 (m, 6H), 1,88 - 1,77 (m, 4H), 1,73 - 1,62 (m, 1H), 1,49 - 1,32 (m, 2H), 1,08 (d, *J*=6,8 Hz, 3H); *m/z* (ESI, ion dương) 639 (M+H)⁺.

Ví dụ 56. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-clo-12'-xyclobutyl-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-clo-12'-xyclobutyl-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-clo-12'-xyclobutyl-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-12'-xyclobutyl-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit



Một trong số các hợp chất nêu ở đề mục được thu nhận dưới dạng chất đồng phân rửa giải thứ hai (chậm hơn) bằng cách sử dụng kỹ thuật tách bằng hệ Combi-Flash[®] như được mô tả trong ví dụ 55. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 8,10 (br. s., 1H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,11 - 7,05 (m, 2H), 6,97 - 6,89 (m, 2H), 6,01 (m, 1H), 5,65 (dd, *J*=6,1, 15,5 Hz, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,13 - 4,01 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,83 - 2,72 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,35 - 1,56 (m, 16H), 1,44 (m, 1H), 1,15 - 1,03 (m, 3H); *m/z* (ESI, ion dương) 639 (M+H)⁺.

Ví dụ 57. (1*S*,3'*R*,6'*R*,7'*S*,8'*E*,11'*S*,12'*S*)-6-clo-12'-xyclobutyl-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2*H*,15'*H*-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1*S*,3'*R*,6'*R*,7'*S*,8'*E*,11'*R*,12'*R*)-6-clo-12'-xyclobutyl-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2*H*,15'*H*-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1*S*,3'*R*,6'*R*,7'*S*,8'*E*,11'*R*,12'*S*)-6-clo-12'-xyclobutyl-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2*H*,15'*H*-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1*S*,3'*R*,6'*R*,7'*S*,8'*E*,11'*S*,12'*R*)-6-clo-12'-xyclobutyl-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2*H*,15'*H*-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit



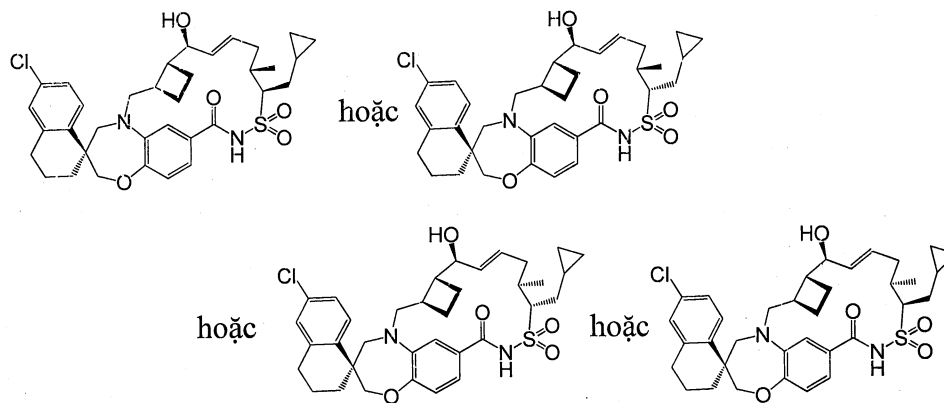
Một trong số các hợp chất nêu ở đề mục được thu nhận dưới dạng chất đồng phân rửa giải thứ ba (chậm hơn) bằng cách sử dụng kỹ thuật tách bằng hệ Combi-Flash® như được mô tả trong ví dụ 55. ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 8,22 (br. s., 1H), 7,67 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,15 (dd, $J=2,3, 8,4$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 6,94 - 6,88 (m, 2H), 5,78 - 5,61 (m, 2H), 4,26 - 4,18 (m, 2H), 4,07 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 4,02 - 3,87 (m, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,00 - 1,60 (m, 21H), 1,55 - 1,40 (m, 1H), 1,10 (d, $J=6,7$ Hz, 3H); m/z (ESI, ion dương) 639 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 58. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-12'-(xyclopropylmetyl)-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

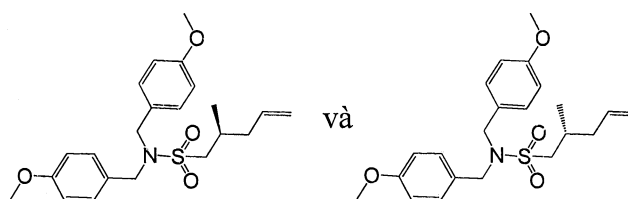
(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-clo-12'-(xyclopropylmetyl)-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-clo-12'-(xyclopropylmetyl)-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-clo-12'-(xyclopropylmetyl)-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit

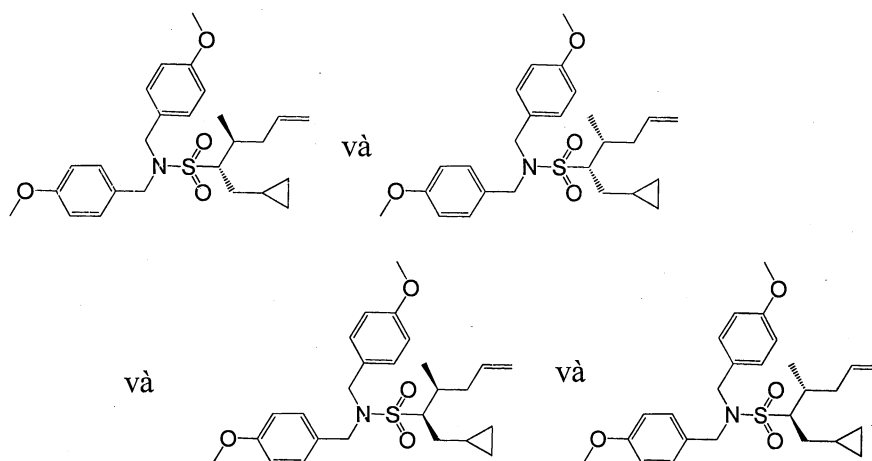


Bước 1: (2S)-N,N-bis(4-metoxibenzyl)-2-metylpent-4-en-1-sulfonamit và (2R)-N,N-bis(4-metoxibenzyl)-2-metyl-4-penten-1-sulfonamit



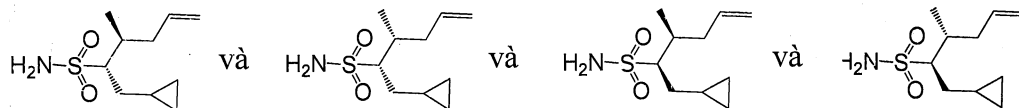
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ hợp chất trung gian EE12 và pent-4-en-2-yl 4-metylbensensulfonat theo quy trình tương tự được mô tả trong ví dụ 26, bước 1.

Bước 2: (2S,3R)-1-xyclopropyl-N,N-bis(4-metoxibenzyl)-3-metyl-5-hexen-2-sulfonamit và (2R,3S)-1-xyclopropyl-N,N-bis(4-metoxibenzyl)-3-metyl-5-hexen-2-sulfonamit và (2R,3R)-1-xyclopropyl-N,N-bis(4-metoxibenzyl)-3-metyl-5-hexen-2-sulfonamit và (2S,3S)-1-xyclopropyl-N,N-bis(4-metoxibenzyl)-3-metyl-5-hexen-2-sulfonamit



Thêm dung dịch butyllithi, 2,5 N trong hexan (0,624 mL, 1,561 mmol) ở -78°C trong môi trường khí N₂ vào dung dịch chứa (2S)-N,N-bis(4-metoxymethyl)-2-methylpent-4-en-1-sulfonamit và (2R)-N,N-bis(4-metoxymethyl)-2-methylpent-4-en-1-sulfonamit (600 mg, 1,49 mmol) trong THF. Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78°C trong 15 phút, thêm dung dịch chứa (bromomethyl)-xyclopropan (0,288 mL, 2,97 mmol) trong THF (1 mL) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78°C trong 1 giờ và sau đó để ấm đến nhiệt độ môi trường. Dập tắt phản ứng bằng H₂O và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng H₂O và làm khô (Na₂SO₄). Làm bay hơi dung môi và tinh chế phần cặn thu được bằng kỹ thuật sắc ký (SiO₂ gel, EtOAc 10 đến 50%/hexan) để thu được các hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất lỏng không màu.

Bước 3: (120637-9): (2S, 3S)-1-xyclopropyl-3-methylhex-5-en-2-sulfonamit và (2S, 3R)-1-xyclopropyl-3-methylhex-5-en-2-sulfonamit và (2R, 3S)-1-xyclopropyl-3-methylhex-5-en-2-sulfonamit và (2R, 3R)-1-xyclopropyl-3-methylhex-5-en-2-sulfonamit



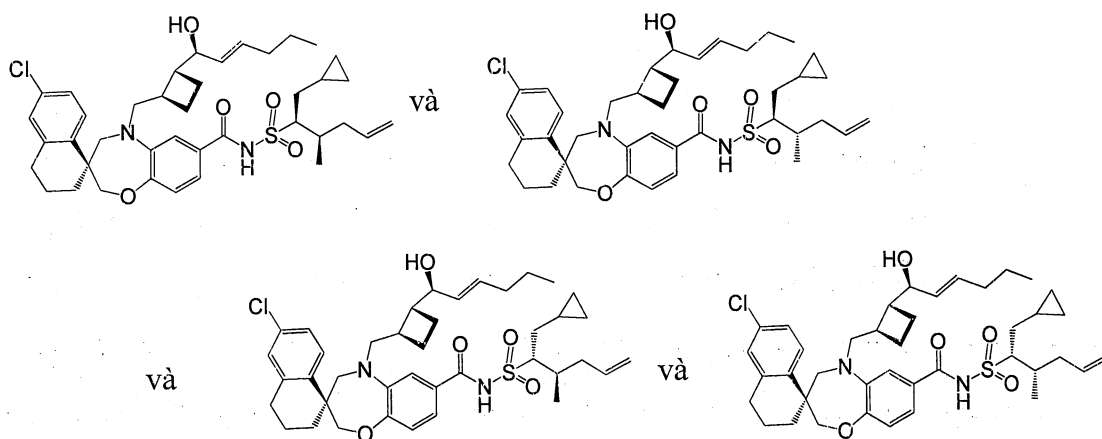
Xử lý hỗn hợp chứa (2S,3R)-1-Xyclopropyl-N,N-bis(4-metoxymethyl)-3-methyl-5-hexen-2-sulfonamit, (2R,3S)-1-xyclopropyl-N,N-bis(4-metoxymethyl)-3-methyl-5-hexen-2-sulfonamit, (2R,3R)-1-xyclopropyl-N,N-bis(4-metoxymethyl)-3-methyl-5-hexen-2-sulfonamit và (2S,3S)-1-xyclopropyl-N,N-bis(4-metoxymethyl)-3-methyl-5-hexen-2-sulfonamit (510 mg, 1,11 mmol) bằng anisol (1,81 g, 16,7 mmol) trong TFA (3,81 g, 33,4 mmol). Khuấy hỗn hợp này, làm nóng ở 40°C trong 18 giờ và sau đó cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng kỹ thuật sắc ký (SiO₂ gel, hexan/EtOAc, 9:1 đến 1:1), thu được các hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất dầu màu nâu nhạt.

Bước 4: (3S)-6'-clo-N-(((2R,3S)-1-xyclopropyl-3-methyl-5-hexen-2-yl)sulfonyl)-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-hydroxy-2-hexen-1-yl)xyclobutyl)methyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2'H-spiro[1,5-benzoxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxamit và

(3S)-6'-clo-N-(((2R,3R)-1-xyclopropyl-3-metyl-5-hexen-2-yl)sulfonyl)-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-hydroxy-2-hexen-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2'H-spiro[1,5-benzoxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxamit và

(3S)-6'-clo-N-(((2S,3S)-1-xyclopropyl-3-metyl-5-hexen-2-yl)sulfonyl)-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-hydroxy-2-hexen-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2'H-spiro[1,5-benzoxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxamit và

(3S)-6'-clo-N-(((2S,3R)-1-xyclopropyl-3-metyl-5-hexen-2-yl)sulfonyl)-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-hydroxy-2-hexen-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2'H-spiro[1,5-benzoxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxamit



Thêm hỗn hợp chứa (2S, 3S)-1-xyclopropyl-3-metylhex-5-en-2-sulfonamit, (2S, 3R)-1-xyclopropyl-3-metylhex-5-en-2-sulfonamit, (2R, 3S)-1-xyclopropyl-3-metylhex-5-en-2-sulfonamit và (2R, 3R)-1-xyclopropyl-3-metylhex-5-en-2-sulfonamit (160 mg, 0,74 mmol) vào axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2S)-2-((S,E)-1-hydroxyhex-2-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic (hợp chất trung gian AA12A; 250 mg, 0,49 mmol), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua (141 mg, 0,74 mmol), DMAP (90 mg, 0,74 mmol) và Et₃N (0,20 mL, 1,47 mmol) trong DCM (1 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 3 ngày. Sau đó pha loãng hỗn hợp này bằng DCM và thêm H₂O vào. Làm khô lớp hữu cơ (MgSO₄) và cô. Chạy sắc ký phân cận thu được (SiO₂ gel, hexan/EtOAc có tỷ lệ từ 1:0 đến 1:1 +HOAc 0,5%), thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Bước 5: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-12'-(xyclopropyl metyl)-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]

diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-clo-12'-(xyclopropylmetyl)-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-clo-12'-(xyclopropylmetyl)-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-clo-12'-(xyclopropylmetyl)-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit

Nạp hỗn hợp chứa (3S)-6'-clo-n-(((2R,3S)-1-xyclopropyl-3-metyl-5-hexen-2-yl)sulfonyl)-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-hydroxy-2-hexen-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2'H-spiro[1,5-benzoxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxamit, (3S)-6'-clo-n-(((2R,3R)-1-xyclopropyl-3-metyl-5-hexen-2-yl)sulfonyl)-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-hydroxy-2-hexen-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2'H-spiro[1,5-benzoxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxamit, (3S)-6'-clo-n-(((2S,3S)-1-xyclopropyl-3-metyl-5-hexen-2-yl)sulfonyl)-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-hydroxy-2-hexen-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2'H-spiro[1,5-benzoxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxamit và (3S)-6'-clo-n-(((2S,3R)-1-xyclopropyl-3-metyl-5-hexen-2-yl)sulfonyl)-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-hydroxy-2-hexen-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2'H-spiro[1,5-benzoxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxamit (210 mg, 0,30 mmol) trong DCE (100 mL) nêu trên vào bình đáy tròn. Sau khi sục khí argon vào bình này trong 15 phút, thêm Hoveyda-Grubbs II (65 mg, 0,35 mmol) vào dung dịch đồng nhất này và khuấy các thành phần trong bình ở 50°C trong 18 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng và đưa không khí vào bằng cách sục khí vào trong bình trong 2 phút. Làm bay hơi dung môi và tinh chế phân cận thô này bằng kỹ thuật HPLC điều chế pha đảo (cột Gemini™ Prep C₁₈ 5 µm; dung dịch rửa giải gradien MeCN 25% đến 75% trong H₂O, trong đó cả hai dung môi đều chứa TFA 0,1%, phương pháp 30 phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục là chất đồng phân rửa giải đầu tiên. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,08 (s, 1 H), 7,70 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,19 (dd, J=2,2, 8,6 Hz, 1 H), 7,10 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 6,99 (br s,

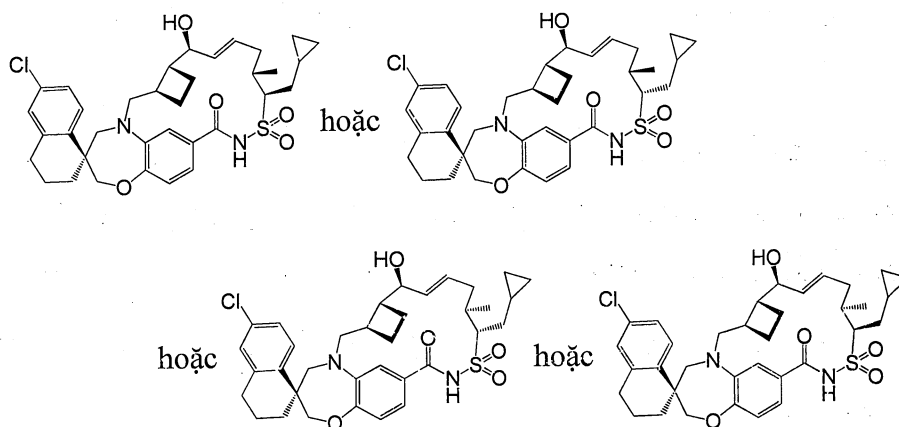
1 H), 6,97 - 6,89 (m, 2 H), 5,97 - 5,88 (m, 1 H), 5,72 (dd, $J=8,1, 15,2$ Hz, 1 H), 4,30 - 4,22 (m, 2 H), 4,10 (s, 2 H), 3,82 (d, $J=14,9$ Hz, 1 H), 3,69 (d, $J=14,2$ Hz, 1 H), 3,26 (d, $J=14,2$ Hz, 1 H), 3,06 (br s, 1 H), 2,85 - 2,71 (m, 2 H), 2,53 - 2,39 (m, 1 H), 2,33 (quin, $J=8,7$ Hz, 1 H), 2,27 - 2,12 (m, 2 H), 2,09 - 1,86 (m, 5 H), 1,86 - 1,77 (m, 3 H), 1,75 - 1,61 (m, 1 H), 1,50 - 1,31 (m, 2 H), 1,23 - 1,12 (m, 1 H), 1,05 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 0,63 (d, $J=7,8$ Hz, 2 H), 0,35 - 0,25 (m, 1 H), 0,13 - 0,06 (m, 1 H). m/z (ESI, ion dương) 639,2 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 59. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-12'-(xyclopropyl metyl)-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-clo-12'-(xyclopropylmetyl)-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-clo-12'-(xyclopropylmetyl)-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-clo-12'-(xyclopropylmetyl)-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit



Hợp chất nêu ở đề mục được thu nhận dưới dạng chất đồng phân đơn (pic rửa giải thứ hai) từ quá trình tách bằng kỹ thuật HPLC điều chế pha đảo trong ví dụ 58. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,17 (br s, 1 H), 7,79 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H),

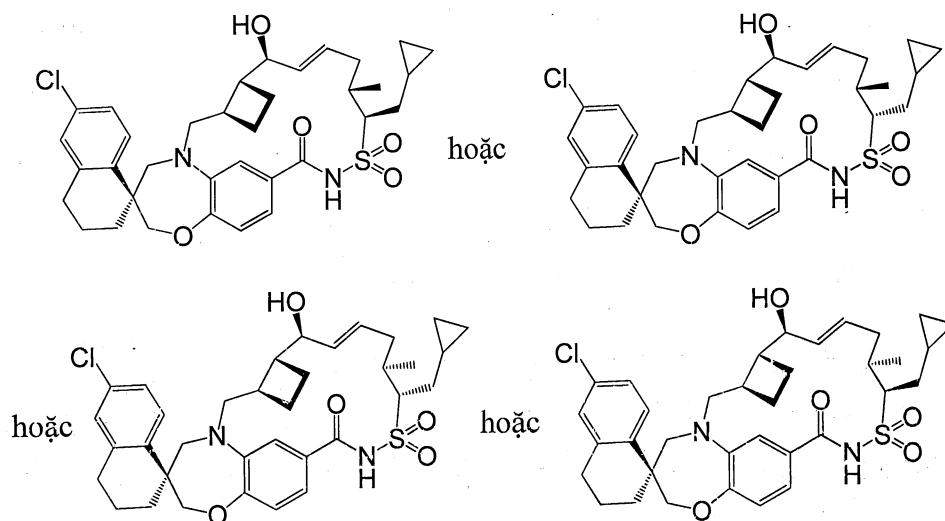
7,24 - 7,15 (m, 2 H), 7,10 (s, 1 H), 6,98 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 6,67 (br s, 1 H), 6,03 (m, 1 H), 5,66 (dd, $J=6,4, 15,2$ Hz, 1 H), 4,32 - 4,02 (m, 3 H), 3,91 - 3,82 (m, 1 H), 3,80 - 3,72 (m, 1 H), 3,63 (m, 1 H), 3,42 - 3,38 (m, 1 H), 3,30 - 3,20 (m, 1 H), 2,85 - 2,73 (m, 2 H), 2,55 - 2,50 (m, 2 H), 2,29 (br s, 1 H), 2,20 - 2,15 (m, 1 H), 2,10 - 1,60 (m, 9 H), 1,55 - 1,43 (m, 2 H), 1,42 - 1,35 (m, 1 H), 1,13 (d, $J=7,1$ Hz, 3 H), 0,61 (d, $J=8,6$ Hz, 2 H), 0,30 - 0,25 (m, 1 H), 0,15 - 0,11 (m, 1 H). m/z (ESI, ion dương) 639,2 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 60. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-12'-(xyclopropyl metyl)-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14] diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-clo-12'-(xyclopropylmetyl)-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14] diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-clo-12'-(xyclopropylmetyl)-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14] diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-clo-12'-(xyclopropylmetyl)-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14] diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24] tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit



Hợp chất nêu ở đề mục được thu nhận dưới dạng chất đồng phân đơn (pic rửa giải thứ ba) từ quá trình tách bằng kỹ thuật HPLC điều chế pha đảo trong ví dụ 58. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,19 (br s, 1 H), 7,72 (br s, 1 H), 7,65 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 7,17 (dd, $J=2,2, 8,6$ Hz, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 6,92 (s, 2 H), 5,72 (dd, $J=3,7, 15,7$ Hz, 1 H), 5,55 (br s, 1 H), 4,27 - 4,20 (m, 2 H), 4,20 - 4,14 (m, 1 H), 4,14 - 4,10 (m, 1 H), 4,00 - 3,88 (m, 1 H), 3,79 (d, $J=12,7$ Hz, 1 H), 3,30 (d, $J=13,9$ Hz, 1 H), 3,10 (d, $J=15,7$ Hz, 1 H), 2,80 - 2,70 (m, 2 H), 2,58 - 2,39 (m, 2 H), 2,35 - 2,06 (m, 3 H), 2,05 - 1,93 (m, 3 H), 1,90 - 1,62 (m, 4 H), 1,70 - 1,64 (m, 1 H), 1,51 - 1,30 (m, 2 H), 1,24 - 1,15 (m, 1 H), 1,11 (d, $J=5,1$ Hz, 3 H), 0,71 - 0,50 (m, 2 H), 0,31 (qd, $J=4,8, 9,4$ Hz, 1 H), 0,15 (qd, $J=4,6, 9,3$ Hz, 1 H). m/z (ESI, ion dương) 639,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 61. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-12'-(xyclopropylmetyl)-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-clo-12'-(xyclopropylmetyl)-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-clo-12'-(xyclopropylmetyl)-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

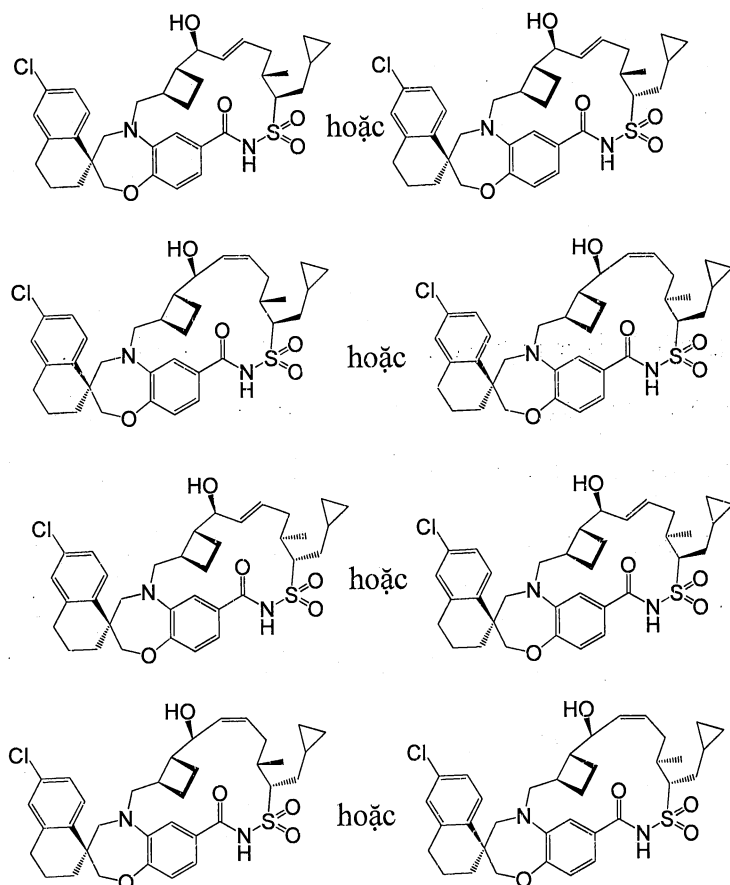
(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-clo-12'-(xyclopropylmetyl)-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

(1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'S,12'R)-6-clo-12'-(xyclopropylmetyl)-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

(1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'S,12'S)-6-clo-12'-(xyclopropylmetyl)-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

(1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'R,12'R)-6-clo-12'-(xyclopropylmetyl)-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

(1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'R,12'S)-6-clo-12'-(xyclopropylmetyl)-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit



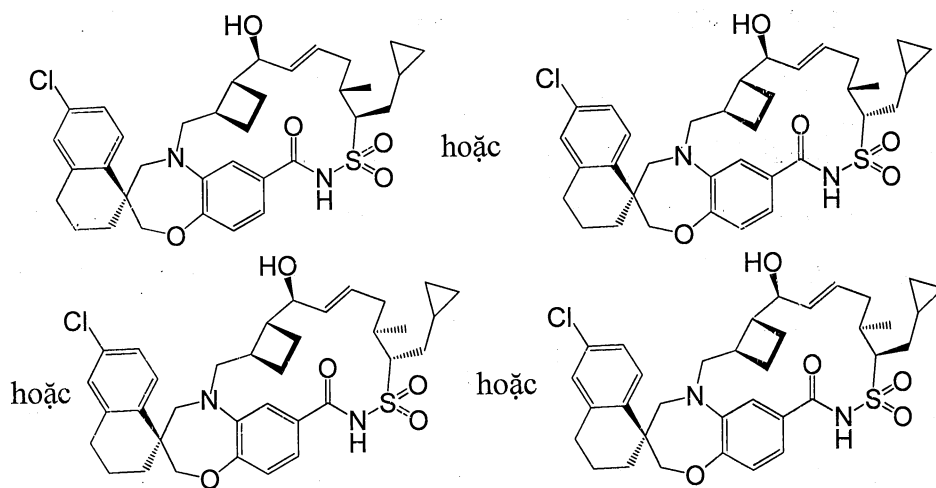
Hợp chất nêu ở đề mục được thu nhận dưới dạng chất đồng phân đơn (pic rửa giải thứ tư) từ quá trình tách bằng kỹ thuật HPLC điều chế pha đảo trong ví dụ 58. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,72 (d, J=11 Hz, 1 H), 7,50 - 7,44 (m, 1 H), 7,21 - 7,16 (m, 1 H), 7,15 - 7,05 (m, 2 H), 7,00 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 5,75 (m, 1 H), 5,54 (m, 1 H), 4,42 (br s, 1 H), 4,16 - 4,01 (m, 2 H), 3,90 (d, J=15,2 Hz, 1 H), 3,80 - 3,60 (m, 2 H), 3,25 - 3,04 (m, 2 H), 2,87 - 2,70 (m, 2 H), 2,27 - 2,10 (m, 3 H), 2,09 - 1,52 (m, 9 H), 1,53 - 1,39 (m, 3 H), 1,21 - 1,14 (m, 1 H), 1,08 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 0,71 - 0,50 (m, 2 H), 0,31 - 0,20 (m, 1 H), 0,16 - 0,10 (m, 1 H). m/z (ESI, ion dương) 639,2 (M+H)⁺.

Ví dụ 62. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-12'-(xyclopropylmetyl)-7'-metoxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-clo-12'-(xyclopropylmetyl)-7'-metoxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-clo-12'-(xyclopropylmetyl)-7'-metoxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

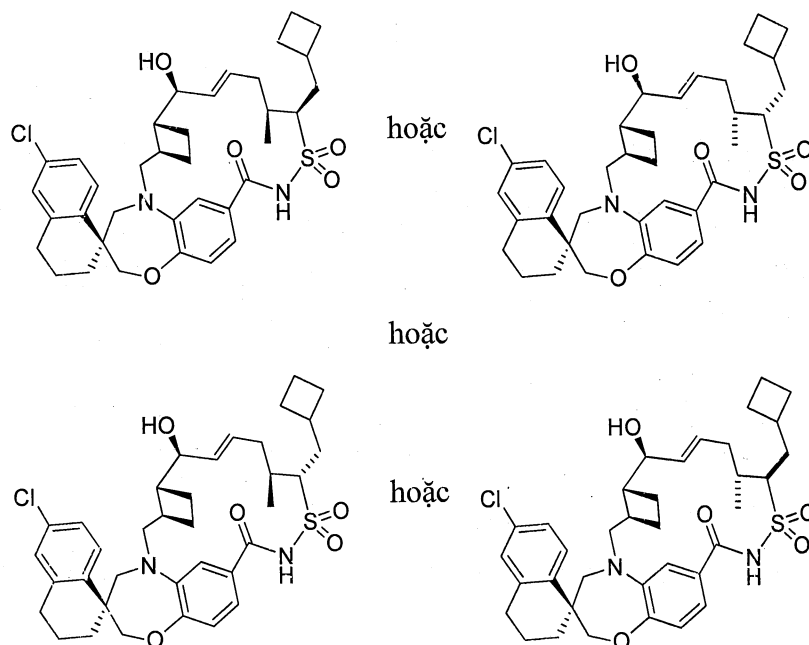
(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-clo-12'-(xyclopropylmetyl)-7'-metoxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit



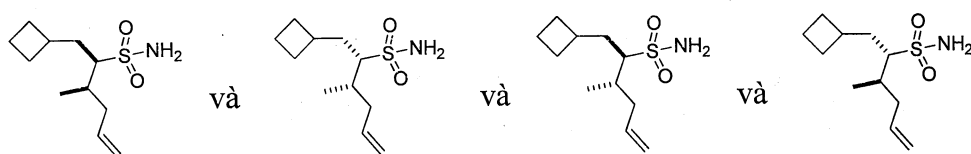
Thêm natri hydrua ở dạng thể phân tán 60% trong dầu khoáng (8,3 mg, 0,203 mmol) và (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-12'-(xyclopropylmetyl)-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2h,15'h-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-clo-12'-(xyclopropylmetyl)-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2h,15'h-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-clo-12'-(xyclopropylmetyl)-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2h,15'h-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo

[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-clo-12'-(xyclopropyl methyl)-7'-hydroxy-11'-methyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (13 mg, 0,020 mmol) trong THF (1 mL) ở 0°C vào bình đáy tròn dung tích 15 mL. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 30 phút và thêm MeI (6,32 µl, 0,102 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này và để ấm từ 0°C đến nhiệt độ môi trường trong 18 giờ, dập tắt phản ứng bằng dung dịch HCl 1,0 N trong nước và chiết bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ (MgSO₄) và cô. Chạy sắc ký phần cận (SiO₂ gel, EtOAc 10-40%+metanol 10% /hexan), thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,08 (s, 1 H), 7,70 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,19 (dd, J=2,2, 8,5 Hz, 1 H), 7,10 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 6,96 - 6,90 (m, 3 H), 5,90 - 5,70 (m, 1 H), 5,53 (dd, J=9,8, 14,5 Hz, 1 H), 4,32 (dd, J=4,7, 7,0 Hz, 1 H), 4,10 (s, 2 H), 3,83 (d, J=15,1 Hz, 1 H), 3,74 - 3,66 (m, 2 H), 3,28 - 3,20 (m, 4 H), 3,02 (dd, J=10,2, 15,3 Hz, 1 H), 2,84 - 2,71 (m, 2 H), 2,51 - 2,43 (m, 1 H), 2,39 - 2,18 (m, 3 H), 2,14 - 1,92 (m, 4 H), 1,90 - 1,75 (m, 3 H), 1,65 - 1,50 (m, 2 H), 1,47 - 1,35 (m, 2 H), 1,25 - 1,18 (m, 1 H), 1,05 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 0,67 - 0,58 (m, 2 H), 0,34 - 0,26 (m, 1 H), 0,12 - 0,04 (m, 1 H). m/z (ESI, ion dương) 653,2 (M+H)⁺.

Ví dụ 63. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-clo-12'-(xyclobutylmethyl)-7'-hydroxy-11'-methyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-12'-(xyclobutylmethyl)-7'-hydroxy-11'-methyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-clo-12'-(xyclobutylmethyl)-7'-hydroxy-11'-methyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-clo-12'-(xyclobutylmethyl)-7'-hydroxy-11'-methyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit



Bước 1: (2R,3R)-1-xyclobutyl-3-metylhex-5-en-2-sulfonamit và (2S,3S)-1-xyclobutyl-3-metylhex-5-en-2- sulfonamit và (2R,3S)-1-xyclobutyl-3-metylhex-5-en-2- sulfonamit và (2S,3R)-1-xyclobutyl-3-metylhex-5-en-2- sulfonamit



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ (R)-N,N-bis(4-metoxibenzyl)-2-methylpent-4-en-1-sulfonamit và (S)-N,N-bis(4-metoxibenzyl)-2-methylpent-4-en-1-sulfonamit và (bromometyl)xyclobutan theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 58, các bước từ 2 đến 3.

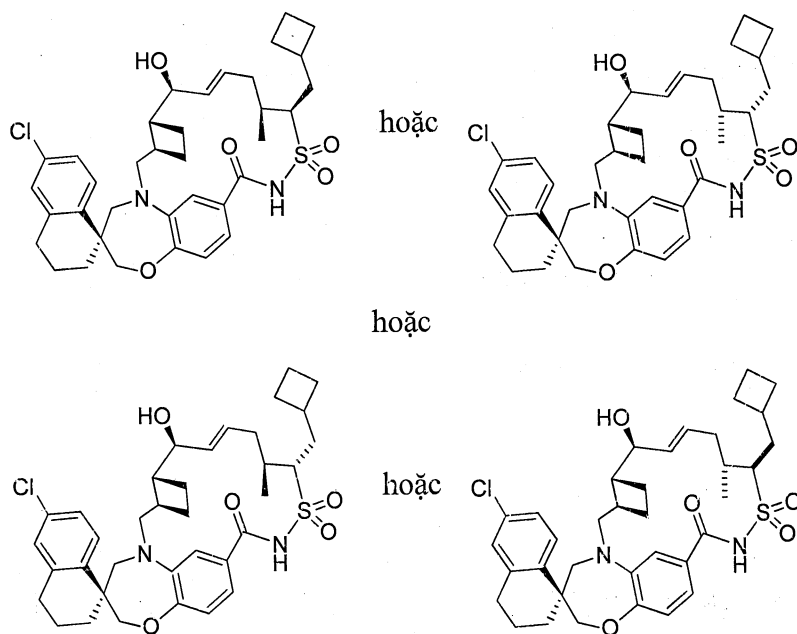
Bước 2: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-clo-12'-(xyclobutylmetyl)-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-12'-(xyclobutylmetyl)-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-clo-12'-(xyclobutylmetyl)-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-clo-12'-(xyclobutylmetyl)-7'-hydroxy-11'-metyl-

3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo
[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-
((S,E)-1-hydroxyhex-2-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-
spiro[benzo[b] [1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic (hợp chất trung gian
AA12) và hỗn hợp chứa (2R,3R)-1-xyclobutyl-3-metylhex-5-en-2-sulfonamit,
(2S,3S)-1-xyclobutyl-3-metylhex-5-en-2-sulfonamit, (2R,3S)-1-xyclobutyl-3-metyl
hex-5-en-2-sulfonamit và (2S,3R)-1-xyclobutyl-3-metylhex-5-en-2-sulfonamit (từ
bước 1) theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 58, các bước
từ 4 đến 5. Tinh chế phân cận bằng kỹ thuật HPLC điều chế pha đảo (cột Gemini™
Prep C₁₈ 5 µm; dung dịch rửa giải gradien MeCN 50% đến 95% trong H₂O, trong
đó cả hai dung môi đều chứa TFA 0,1%, phương pháp 30 phút) để tạo ra một trong
số các hợp chất nêu ở đề mục là chất đồng phân rửa giải nhanh hơn dưới dạng chất
bột màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 8,09 (s, 1H), 7,70 (d, *J*=8,4 Hz,
1H), 7,16 (dd, *J*=2,2, 8,5 Hz, 1H), 7,09 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 6,95 - 6,88 (m, 3H), 5,82
- 5,68 (m, 2H), 4,19 (dd, *J*=4,1, 7,6 Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,93 (dd, *J*=2,5, 8,8 Hz,
1H), 3,82 (m, 1H), 3,68 (d, *J*=14,3 Hz, 1H), 3,25 (d, *J*=14,3 Hz, 1H), 3,05 (dd,
J=9,4, 15,3 Hz, 1H), 2,83 - 2,68 (m, 3H), 2,41 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,23 - 2,10
(m, 4H), 2,08 - 2,00 (m, 2H), 1,98 - 1,52 (m, 12H), 1,48 - 1,33 (m, 1H), 1,01 (d,
J=6,8 Hz, 3H); *m/z* (ESI, ion dương) 653 (M+H)⁺.

Ví dụ 64. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-clo-12'-(xyclobutylmetyl)-7'-hydroxy-
11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo
[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc
(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-12'-(xyclobutylmetyl)-7'-hydroxy-11'-metyl-
3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo
[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc
(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-clo-12'-(xyclobutylmetyl)-7'-hydroxy-11'-metyl-
3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo
[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc
(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-clo-12'-(xyclobutylmetyl)-7'-hydroxy-11'-metyl-

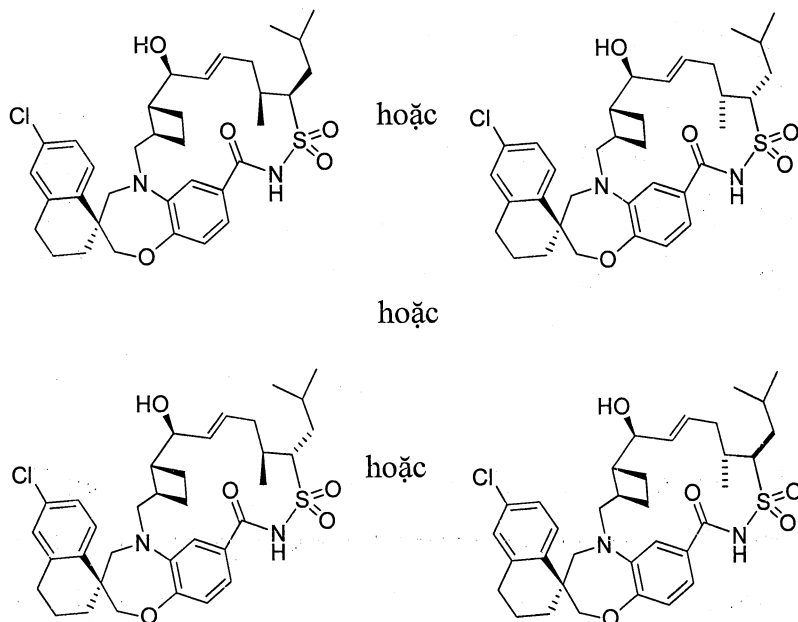
3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetracyclo
[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit



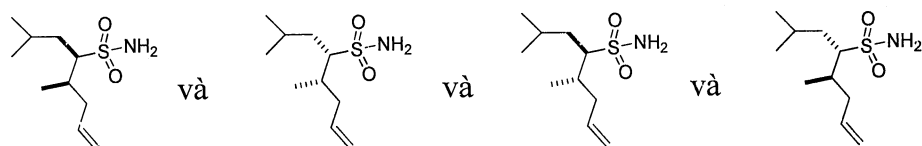
Một trong số các hợp chất nêu ở đề mục được thu nhận dưới dạng chất đồng phân rửa giải thứ hai (chậm hơn) bằng cách sử dụng kỹ thuật HPLC điều chế pha đảo như được mô tả trong ví dụ 63. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 8,05 (s, *J*=7,4, 7,4 Hz, 1H), 7,70 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J*=2,2, 8,5 Hz, 1H), 7,14 - 7,08 (m, 2H), 6,97 - 6,90 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,00 (m, 1H), 5,65 (dd, *J*=6,1, 15,1 Hz, 1H), 4,19 - 4,02 (m, 3H), 3,76 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,43 (d, *J*=14,5 Hz, 1H), 3,24 (m, 1H), 2,83 - 2,73 (m, 2H), 2,73 - 2,62 (m, 1H), 2,55 - 2,46 (m, 1H), 2,35 - 2,10 (m, 5H), 2,08 - 1,96 (m, 3H), 1,95 - 1,81 (m, 6H), 1,79 - 1,65 (m, 5H), 1,47 (d, *J*=15,3 Hz, 1H), 1,16 - 1,07 (m, 3H); *m/z* (ESI, ion dương) 653 (M+H)⁺.

Ví dụ 65. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-(2-metylpropyl)-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetracyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-(2-metylpropyl)-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetracyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-(2-metylpropyl)-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetracyclo

[14.7.2.0^{3,6,9}^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc
(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-(2-metylpropyl)-3,4-
dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo
[14.7.2.0^{3,6,9}^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit



Bước 1: (4R,5R)-2,5-dimetyloct-7-en-4-sulfonamit và (4S,5S)-2,5-dimetyloct-7-en-4-sulfonamit và (4R,5S)-2,5-dimetyloct-7-en-4-sulfonamit và (4S,5R)-2,5-dimetyloct-7-en-4-sulfonamit



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ (R)-N,N-bis(4-metoxibenzyl)-2-metylpent-4-en-1-sulfonamit và (S)-N,N-bis(4-metoxibenzyl)-2-metylpent-4-en-1-sulfonamit (ví dụ 58, bước 1) và isobutyl bromua theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 58, các bước từ 2 đến 3.

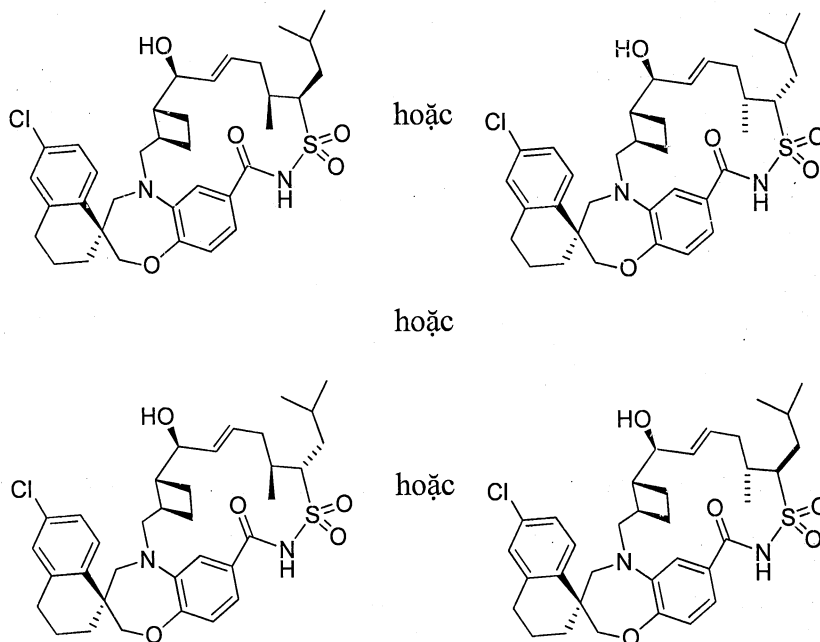
Bước 2: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-(2-metylpropyl)-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6,9}^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-(2-metylpropyl)-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6,9}^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-(2-metylpropyl)-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-(2-metylpropyl)-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hydroxyhex-2-en-1-yl)xyclbutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo [b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic (hợp chất trung gian AA12) và hỗn hợp chứa (4R,5R)-2,5-dimetyloct-7-en-4-sulfonamit, (4S,5S)-2,5-dimetyloct-7-en-4-sulfonamit, (4R,5S)-2,5-dimetyloct-7-en-4-sulfonamit và (4S,5R)-2,5-dimetyloct-7-en-4-sulfonamit (từ bước 1) theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 58, các bước từ 4 đến 5. Tinh chế phân căn bằng kỹ thuật HPLC điều chế pha đảo (cột Gemini™ Prep C₁₈ 5 µm; dung dịch rửa giải gradien MeCN 50% đến 95% trong H₂O, trong đó cả hai dung môi đều chứa TFA 0,1%, phương pháp 30 phút) để tạo ra một trong số các hợp chất nêu ở đề mục là chất đồng phân rửa giải nhanh hơn dưới dạng chất bột màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 8,09 (s, 1H), 7,71 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,17 (dd, J=2,3, 8,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,96 - 6,90 (m, 3H), 5,86 - 5,78 (m, 1H), 5,76 - 5,68 (m, 1H), 4,22 - 4,12 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,69 (d, J=14,3 Hz, 1H), 3,26 (d, J=14,3 Hz, 1H), 3,05 (dd, J=9,4, 15,3 Hz, 1H), 2,83 - 2,70 (m, 2H), 2,46 - 2,28 (m, 2H), 2,18 - 1,91 (m, 8H), 1,88 - 1,76 (m, 3H), 1,76 - 1,66 (m, 1H), 1,46 - 1,31 (m, 2H), 1,04 - 0,98 (m, 9H); m/z (ESI, ion dương) 641 (M+H)⁺.

Ví dụ 66. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-(2-metylpropyl)-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-(2-metylpropyl)-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-(2-metylpropyl)-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo

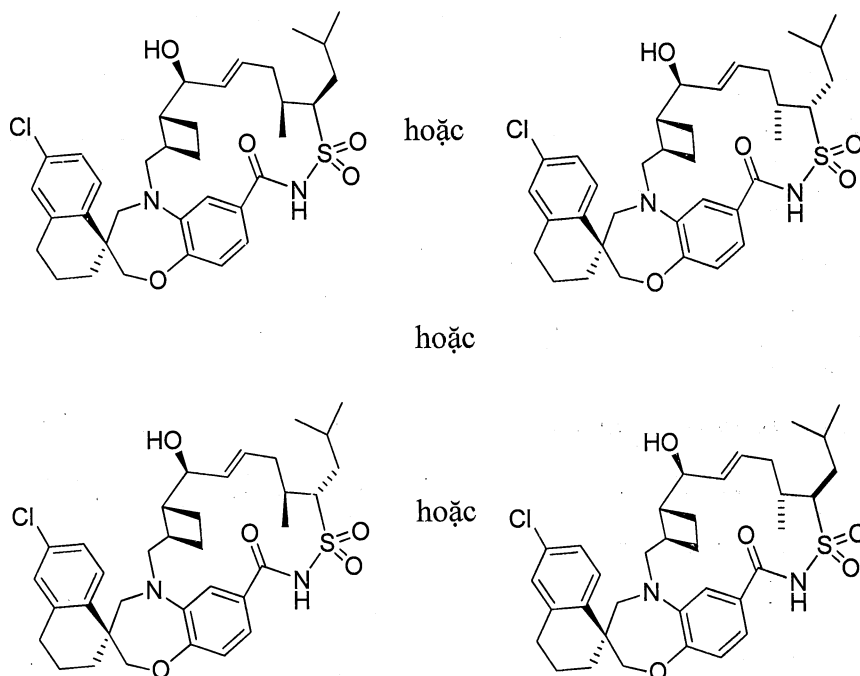
[14.7.2.0^{3,6.0}^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc
 (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-(2-metylpropyl)-3,4-
 dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo
 [14.7.2.0^{3,6.0}^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit



Một trong số các hợp chất nêu ở đề mục được thu nhận dưới dạng chất đồng phân đơn (pic rửa giải thứ hai, chậm hơn) bằng cách sử dụng kỹ thuật HPLC điều chế pha đảo như được mô tả trong ví dụ 65. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 8,11 - 8,04 (m, 1H), 7,71 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J*=2,2, 8,4 Hz, 1H), 7,15 - 7,09 (m, 2H), 6,97 - 6,90 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,04 (m, 1H), 5,65 (dd, *J*=6,4, 15,4 Hz, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,07 (q, *J*=12,2 Hz, 2H), 3,81 - 3,69 (m, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,43 (d, *J*=14,3 Hz, 1H), 3,24 (m, 1H), 2,82 - 2,71 (m, 2H), 2,56 - 2,48 (m, 1H), 2,29 - 2,18 (m, 1H), 2,07 - 1,82 (m, 9H), 1,81 - 1,65 (m, 2H), 1,51 - 1,38 (m, 3H), 1,09 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 1,05 - 0,93 (m, 6H); *m/z* (ESI, ion dương) 641 (M+H)⁺.

Ví dụ 67. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-(2-metylpropyl)-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6.0}^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-(2-metylpropyl)-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6.0}^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-(2-metylpropyl)-3,4-

dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo
[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc
(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-(2-metylpropyl)-3,4-
dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo
[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit



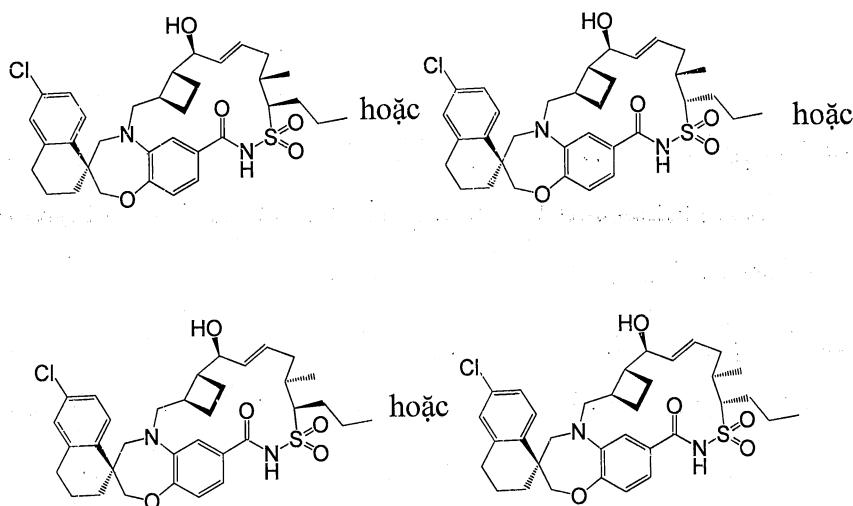
Một trong số các hợp chất nêu ở đề mục được thu nhận dưới dạng chất đồng phân đơn (pic rửa giải thứ ba) bằng cách sử dụng kỹ thuật HPLC điều chế pha đảo như được mô tả trong ví dụ 65. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 8,17 (br. s., 1H), 7,74 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,10 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,73 - 5,66 (m, 2H), 4,43 (br. s., 1H), 4,23 (s, 2H), 4,15 - 4,04 (m, 4H), 3,90 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 3,70 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 3,33 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 3,22 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 3,11 (d, *J* = 15,1 Hz, 2H), 2,75 (d, *J* = 5,7 Hz, 3H), 2,51 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 2,07 - 1,88 (m, 10H), 1,06 - 1,00 (m, 9H) m/z (ESI, ion dương) 641 (M+H)⁺.

Ví dụ 68. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-propyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo
[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

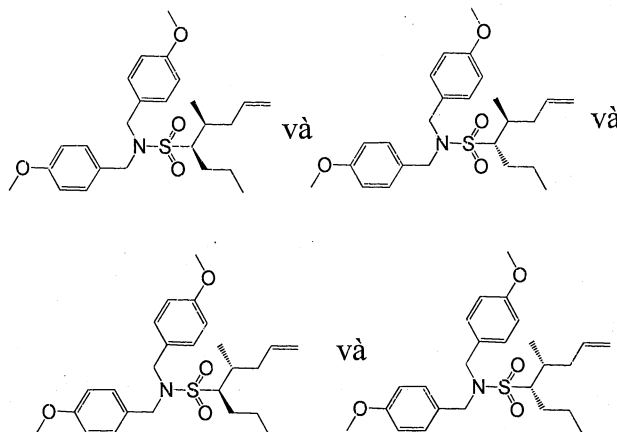
(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-propyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-propyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-propyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit



Bước 1: (4R,5S)-N,N-bis(4-metoxibenzyl)-5-metyl-7-octen-4-sulfonamit và
(4S,5S)-N,N-bis(4-metoxibenzyl)-5-metyl-7-octen-4-sulfonamit và
(4S,5R)-N,N-bis(4-metoxibenzyl)-5-metyl-7-octen-4-sulfonamit và
(4R,5R)-N,N-bis(4-metoxibenzyl)-5-metyl-7-octen-4-sulfonamit và



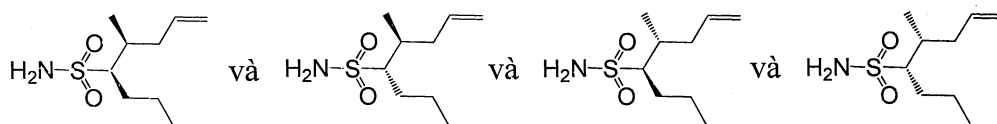
Các hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ (2S)-N, N-bis(4-metoxymethyl)-2-methylpent-4-en-1-sulfonamid và (2R)-N, N-bis(4-metoxymethyl)-2-methylpent-4-en-1-sulfonamid (từ ví dụ 58, bước 1) với 1-bromopropan, theo quy trình tương tự được mô tả trong ví dụ 58, bước 2.

Bước 2: (4R,5S)-5-methyl-7-octen-4-sulfonamid và

(4R,5R)-5-methyl-7-octen-4-sulfonamid và

(4S,5S)-5-methyl-7-octen-4-sulfonamid và

(4S,5R)-5-methyl-7-octen-4-sulfonamid



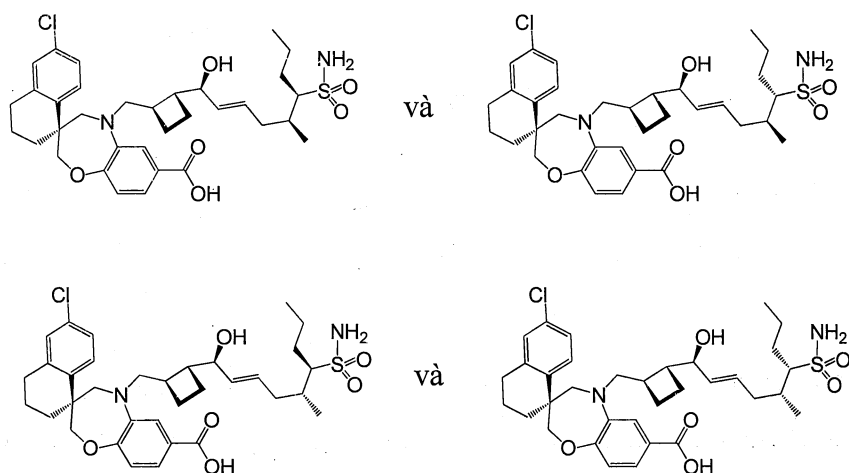
Các hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ hỗn hợp chứa (4R,5S)-N,N-bis(4-metoxymethyl)-5-methyl-7-octen-4-sulfonamid, (4S,5S)-N,N-bis(4-metoxymethyl)-5-methyl-7-octen-4-sulfonamid, (4S,5R)-N,N-bis(4-metoxymethyl)-5-methyl-7-octen-4-sulfonamid và (4R,5R)-N,N-bis(4-metoxymethyl)-5-methyl-7-octen-4-sulfonamid theo quy trình tương tự được mô tả trong ví dụ 58, bước 3.

Bước 3: Axit (3S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E,5R,6S)-1-hydroxy-5-methyl-6-sulfamoyl-2-nonen-1-yl)xyclobutyl)methyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2'H-spiro[1,5-benzoxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic và

axit (3S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E,5R,6R)-1-hydroxy-5-methyl-6-sulfamoyl-2-nonen-1-yl)xyclobutyl)methyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2'H-spiro[1,5-benzoxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic và

axit (3S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E,5S,6S)-1-hydroxy-5-methyl-6-sulfamoyl-2-nonen-1-yl)xyclobutyl)methyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2'H-spiro[1,5-benzoxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic và

axit (3S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E,5S,6R)-1-hydroxy-5-methyl-6-sulfamoyl-2-nonen-1-yl)xyclobutyl)methyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2'H-spiro[1,5-benzoxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic



Đưa argon vào hỗn hợp chứa axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2S)-2-((S,E)-1-hydroxyhex-2-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic (hợp chất trung gian AA12A, 120 mg, 0,24 mmol), hỗn hợp chứa (4R,5S)-5-metyl-7-octen-4-sulfonamit, (4R,5R)-5-metyl-7-octen-4-sulfonamit, (4S,5S)-5-metyl-7-octen-4-sulfonamit và (4S,5R)-5-metyl-7-octen-4-sulfonamit (từ bước 2, 121 mg; 0,59 mmol) trong 1,2 dicloetan (2 ml) bằng cách sục khí argon vào bình phản ứng trong 20 phút. Sau đó thêm Hoveyda-Grubbs II vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ, cô và chạy sắc ký phân cận (SiO₂ gel, 9:1 đến 0:1, hexan/AcOH 0,3%+EtOAc) để thu được chất dầu màu xám là các hợp chất nêu ở đề mục.

Bước 4: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-propyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetracyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-propyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphthalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetracyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-propyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-propyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit

Thêm hỗn hợp chứa axit (3S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E,5R,6S)-1-hydroxy-5-metyl-6-sulfamoyl-2-nonen-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2'H-spiro[1,5-benzoxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic, axit (3S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E,5R,6R)-1-hydroxy-5-metyl-6-sulfamoyl-2-nonen-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2'H-spiro[1,5-benzoxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic, axit (3S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E,5S,6S)-1-hydroxy-5-metyl-6-sulfamoyl-2-nonen-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2'H-spiro[1,5-benzoxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic và axit (3S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E,5S,6R)-1-hydroxy-5-metyl-6-sulfamoyl-2-nonen-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2'H-spiro[1,5-benzoxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic (110 mg, 0,170 mmol) vào 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-etylcarbodiimitt, HCl (98 mg, 0,51 mmol) và DMAP (41,7 mg, 0,341 mmol) trong DCM (80 mL) ở 0°C. Sau đó để hỗn hợp phản ứng ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 18 giờ. Làm bay hơi dung môi và chạy sắc ký cận thô (SiO₂ gel, 9:1 đến 0:1, hexan/EtOAc+AcOH 0,3%), thu được chất dầu màu xám (65 mg). Tinh chế tiếp chất dầu bằng kỹ thuật HPLC điều chế pha đảo (cột Gemini™ Prep C₁₈ 5 µm; dung dịch rửa giải gradien MeCN 25% đến 75% trong H₂O, trong đó cả hai dung môi đều chứa TFA 0,1%, phương pháp 30 phút), thu được chất đồng phân rửa giải thứ nhất là hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,07 (s, 1 H), 7,70 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,19 (dd, J=2,0, 8,6 Hz, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 6,98 - 6,88 (m, 3 H), 5,93 - 5,85 (m, 1 H), 5,72 (dd, J=7,9, 15,3 Hz, 1 H), 4,26 (dd, J=4,0, 8,2 Hz, 1 H), 4,16 - 4,06 (m, 3 H), 3,83 (d, J=14,9 Hz, 1 H), 3,70 (d, J=14,4 Hz, 1 H), 3,24 (d, J=14,2 Hz, 1 H), 3,03 (dd, J=9,8, 15,2 Hz, 1 H), 2,83 - 2,72 (m, 2 H), 2,45 (dd, J=3,7, 8,6 Hz, 1 H), 2,32 (t, J=9,0 Hz, 1 H), 2,16 - 1,94 (m, 7 H), 1,91 - 1,74 (m, 5 H), 1,74 - 1,62 (m, 2 H), 1,40 (t, J=12,8 Hz, 1 H), 1,10 - 0,98 (m, 6 H). m/z (ESI, ion dương) 627,2 (M+H)⁺.

Ví dụ 69. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-propyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-propyl-3,4-dihydro-
2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo
[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-propyl-3,4-dihydro-
2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo
[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

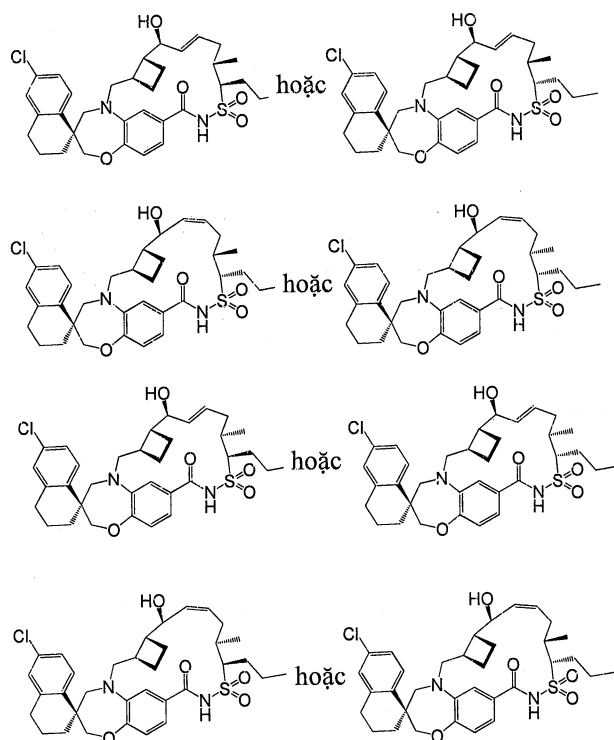
(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-propyl-3,4-dihydro-
2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo
[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-propyl-3,4-dihydro-
2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo
[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

(1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'R,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-propyl-3,4-dihydro-
2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo
[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

(1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'S,12'S)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-propyl-3,4-dihydro-
2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo
[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

(1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'R,12'S)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-propyl-3,4-dihydro-
2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo
[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit



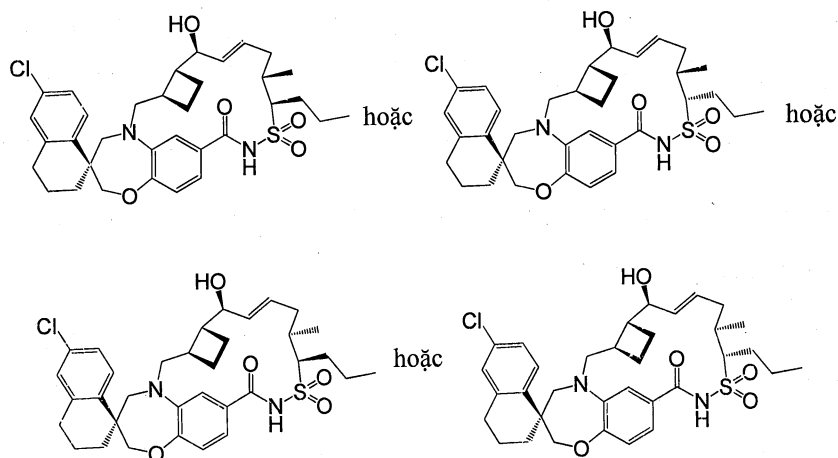
Các hợp chất nêu ở đề mục được thu nhận dưới dạng chất đồng phân rửa giải thứ hai từ quá trình tách bằng kỹ thuật HPLC điều chế pha đảo trong ví dụ 68. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,71 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 7,11 - 7,08 (m, 1 H), 7,00 - 6,87 (m, 2 H), 6,84 (br s, 1 H), 6,14 (br s, 1 H), 5,81 (br s, 1 H), 4,23 (br s, 1 H), 4,19 - 4,04 (m, 3 H), 3,69 (d, $J=14,4$ Hz, 2 H), 3,58 (br s, 1 H), 3,40 - 3,18 (br, 2 H), 3,15 - 3,00 (br s, 1 H), 2,85 - 2,70 (m, 2 H), 2,44 (br s, 1 H), 2,35 (br s, 2 H), 2,18 (br s, 1 H), 2,10 - 1,90 (m, 3 H), 1,80 - 1,63 (m, 6 H), 1,63 - 1,54 (m, 1 H), 1,48 (br s, 1 H), 1,11 (br s, 3 H), 1,05 - 0,99 (m, 3 H). m/z (ESI, ion dương) 627,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 70. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-propyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-propyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-propyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-12'-propyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit



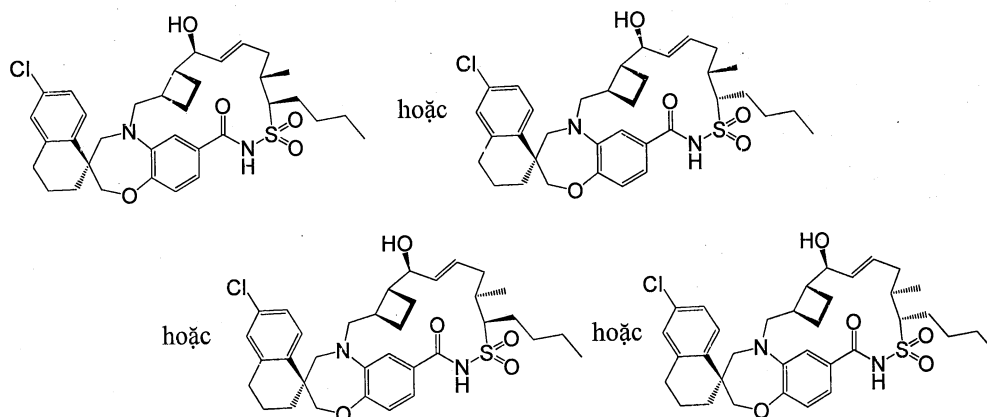
Các hợp chất nêu ở đề mục được thu nhận dưới dạng chất đồng phân rửa giải thứ ba từ quá trình tách bằng kỹ thuật HPLC điều chế pha đảo trong ví dụ 68. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,32 (br s, 1 H), 7,70 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,23 - 7,16 (m, 2 H), 7,10 (s, 1 H), 6,97 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 6,66 (br s, 1 H), 6,08 (br s, 1 H), 5,66 (dd, J=6,2, 15,3 Hz, 1 H), 4,21 (br s, 1 H), 4,15 - 4,00 (m, 2 H), 3,83 - 3,60 (m, 3 H), 3,42 (d, J=14,7 Hz, 1 H), 3,25 (br s, 1 H), 2,85 - 2,74 (m, 2 H), 2,60 - 2,47 (m, 2 H), 2,38 - 2,18 (m, 2 H), 2,15 - 2,00 (m, 3 H), 2,00 - 1,58 (m, 9 H), 1,46 (br s, 1 H), 1,17 - 1,08 (m, 3 H), 1,07 - 0,96 (m, 3 H). m/z (ESI, ion dương) 627,2 (M+H)⁺.

Ví dụ 71. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-12'-butyl-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-12'-butyl-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-12'-butyl-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

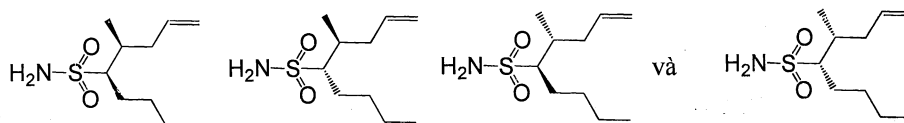
(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-12'-butyl-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit



Bước 1: (4S,5R)-N,N-bis(4-metoxibenzyl)-4-metyl-1-nonen-5-sulfonamit và
(4R,5R)-N,N-bis(4-metoxibenzyl)-4-metyl-1-nonen-5-sulfonamit và
(4S,5S)-N,N-bis(4-metoxibenzyl)-4-metyl-1-nonen-5-sulfonamit và
(4R,5S)-N,N-bis(4-metoxibenzyl)-4-metyl-1-nonen-5-sulfonamit

Các hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ (2S)-N, N-bis(4-metoxibenzyl)-2-metyl-pent-4-en-1-sulfonamit và (2R)-N, N-bis(4-metoxibenzyl)-2-metyl-pent-4-en-1-sulfonamit (từ ví dụ 58, bước 1) với 1-bromobutan theo quy trình tương tự được mô tả trong ví dụ 58, bước 2.

Bước 2: (4S,5R)-4-metyl-1-nonen-5-sulfonamit và
(4S,5R)-4-metyl-1-nonen-5-sulfonamit và
(4S,5R)-4-metyl-1-nonen-5-sulfonamit và
(4S,5R)-4-metyl-1-nonen-5-sulfonamit



Các hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ hỗn hợp chứa (4S,5R)-N,N-bis(4-metoxibenzyl)-4-metyl-1-nonen-5-sulfonamit, (4R,5R)-N,N-bis(4-metoxibenzyl)-4-metyl-1-nonen-5-sulfonamit, (4S,5S)-N,N-bis(4-metoxibenzyl)-4-metyl-

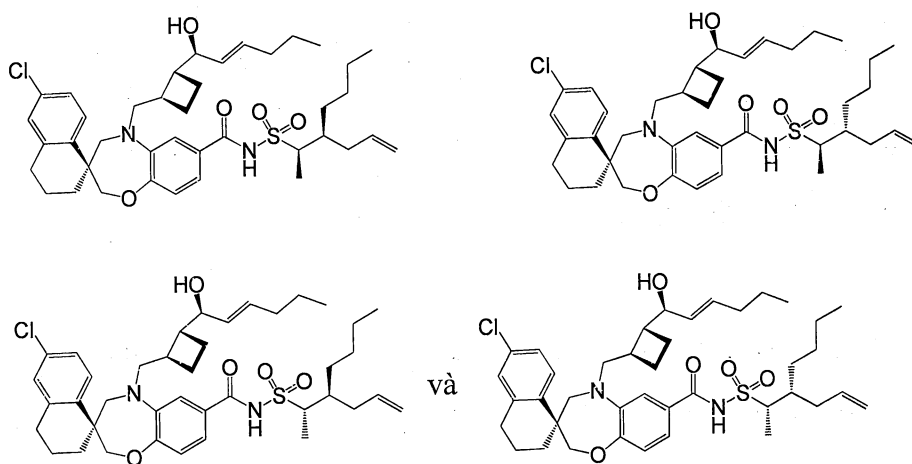
1-nonen-5-sulfonamid, (4R,5S)-N,N-bis(4-metoxymethyl)-4-metyl-1-nonen-5-sulfonamid theo quy trình tương tự được mô tả trong ví dụ 58, bước 3.

Bước 3: (3S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-hydroxy-2-hexen-1-yl)xyclobutyl)metyl)-N-(((2R,3S)-3-(2-propen-1-yl)-2-heptanyl)sulfonyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2'H-spiro[1,5-benzoxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxamid và

(3S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-hydroxy-2-hexen-1-yl)xyclobutyl)metyl)-N-(((2R,3S)-3-(2-propen-1-yl)-2-heptanyl)sulfonyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2'H-spiro[1,5-benzoxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxamid và

(3S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-hydroxy-2-hexen-1-yl)xyclobutyl)metyl)-N-(((2R,3S)-3-(2-propen-1-yl)-2-heptanyl)sulfonyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2'H-spiro[1,5-benzoxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxamid và

(3S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-hydroxy-2-hexen-1-yl)xyclobutyl)metyl)-N-(((2R,3S)-3-(2-propen-1-yl)-2-heptanyl)sulfonyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2'H-spiro[1,5-benzoxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxamid



Các hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ hỗn hợp chứa (4S,5R)-4-metyl-1-nonen-5-sulfonamid, (4R,5R)-4-metyl-1-nonen-5-sulfonamid, (4S,5S)-4-metyl-1-nonen-5-sulfonamid và (4R,5R)-4-metyl-1-nonen-5-sulfonamid (bước 2) và axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2S)-2-((S,E)-1-hydroxyhex-2-en-1-yl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H, 2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic (hợp chất trung gian AA12A) bằng cách sử dụng quy trình tương tự được mô tả trong ví dụ 58, bước 4.

Bước 4: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-12'-butyl-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-12'-butyl-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-12'-butyl-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-12'-butyl-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit

Các hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ hỗn hợp chứa (3S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-hydroxy-2-hexen-1-yl)xylobutyl)metyl)-N-(((2R,3S)-3-(2-propen-1-yl)-2-heptanyl)sulfonyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2'H-spiro[1,5-benzoxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxamit và (3S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-hydroxy-2-hexen-1-yl)xylobutyl)metyl)-N-(((2R,3S)-3-(2-propen-1-yl)-2-heptanyl)sulfonyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2'H-spiro[1,5-benzoxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxamit và (3S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-hydroxy-2-hexen-1-yl)xylobutyl)metyl)-N-(((R,3S)-3-(2-propen-1-yl)-2-heptanyl)sulfonyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2'H-spiro[1,5-benzoxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxamit và (3S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-hydroxy-2-hexen-1-yl)xylobutyl)metyl)-N-(((2R,3S)-3-(2-propen-1-yl)-2-heptanyl)sulfonyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2'H-spiro[1,5-benzoxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxamit nêu trên bằng cách sử dụng quy trình tương tự được mô tả trong ví dụ 58, bước 5. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,07 (br s, 1 H), 7,70 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,19 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,11 - 7,09 (m, 1 H), 6,99 - 6,87 (m, 3 H), 5,93 - 5,86 (m, 1 H), 5,72 (dd, J=8,2, 15,3 Hz, 1 H), 4,26 (dd, J=3,9, 8,3 Hz, 1 H), 4,13 - 4,07 (m, 3 H), 3,83 (d, J=15,4 Hz, 1 H), 3,70 (d, J=14,4 Hz, 1 H), 3,24 (d, J=14,2 Hz, 1 H), 3,03 (dd, J=9,5, 15,2 Hz, 1 H), 2,83 - 2,72 (m, 2 H), 2,51 - 2,39 (m, 1 H), 2,32 (t, J=9,4 Hz, 1 H), 2,20 - 1,64 (m, 6 H), 1,63 - 1,63 (m, 7 H), 1,63 - 1,53 (m, 1 H),

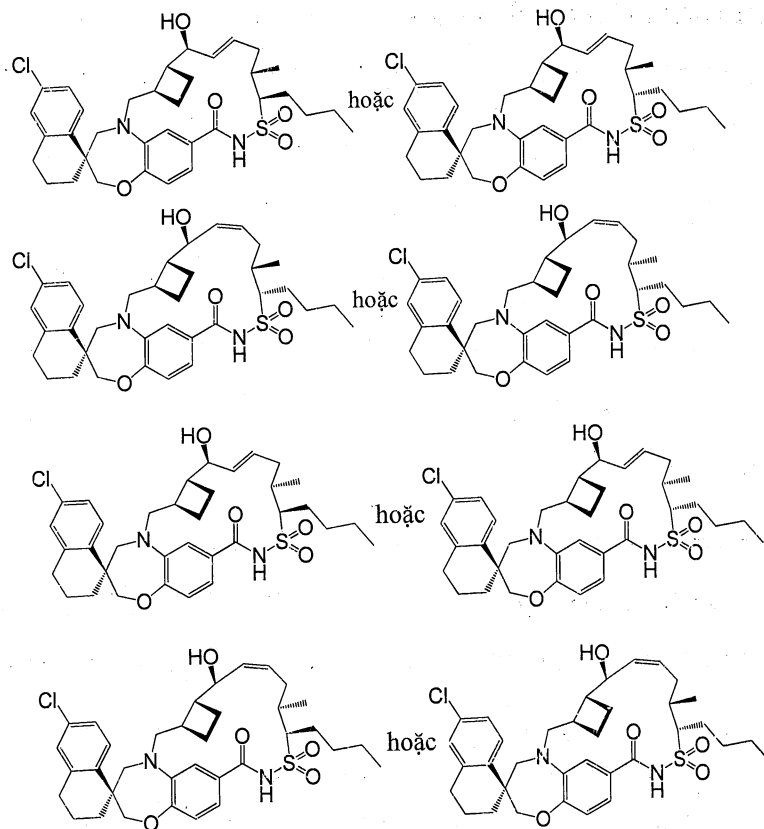
1,50 - 1,33 (m, 3 H), 1,06 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 0,97 (t, J=7,3 Hz, 3 H). m/z (ESI, ion dương) 641,2 (M+H)⁺.

Ví dụ 72. (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'R,12'R)-12'-butyl-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

(1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'R,12'S)-12'-butyl-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

(1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'S,12'R)-12'-butyl-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

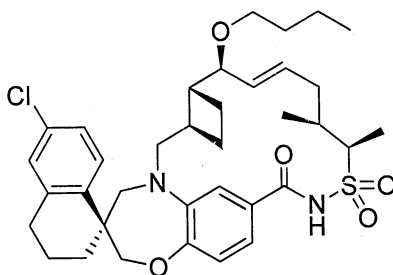
(1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'S,12'S)-12'-butyl-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit



Các hợp chất nêu ở đề mục được thu nhận dưới dạng chất đồng phân đơn.
(pic rửa giải thứ hai) từ quá trình tách bằng kỹ thuật HPLC điều chế pha đảo trong

ví dụ 71. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 9,92 (br s, 1 H), 7,71 (d, J =8,6 Hz, 1 H), 7,47 (d, J =8,1 Hz, 1 H), 7,20 - 7,12 (m, 1 H), 7,12 - 7,06 (m, 2 H), 6,98 (d, J =8,3 Hz, 1 H), 5,75 (br s, 1 H), 5,53 (td, J = 2,4, 2,4, 11,8 Hz, 1 H), 4,41 (br s, 1 H), 4,13 - 4,01 (m, 2 H), 3,88 (d, J =15,4 Hz, 1 H), 3,64 (d, J =14,4 Hz, 1 H), 3,57 (br s, 1 H), 3,19 - 2,99 (m, 2 H), 2,83 - 2,71 (m, 2 H), 2,29 - 2,15 (m, 2 H), 2,13 - 2,02 (m, 2 H), 2,02 - 1,87 (m, 4 H), 1,77 - 1,63 (m, 7 H), 1,62 - 1,50 (m, 1 H), 1,49 - 1,31 (m, 3 H), 1,12 - 1,03 (m, 3 H), 1,02 - 0,88 (m, 3 H). m/z (ESI, ion dương) 641,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

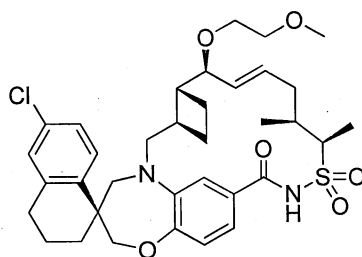
Ví dụ 73. (1*S*,3'*R*,6'*R*,7'*S*,8'*E*,11'*S*,12'*R*)-7'-butoxy-6-clo-11',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2*H*,15'*H*-spiro[naphtalen-1,22'[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit



Thêm natri hydrua 60% trong dầu khoáng (20 mg, 0,5 mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa (1*S*,3'*R*,6'*R*,7'*S*,8'*E*,11'*S*,12'*R*)-6-clo-7'-hydroxy-11',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2*H*,15'*H*-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (ví dụ 2; 60 mg, 0,1 mmol) trong THF (2 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 30 phút. Thêm 1-iodobutan (92 mg, 54 μL , 0,5 mmol) vào và khuấy hỗn hợp thu được ở 0°C trong 4 giờ và phân tích HPLC-MS cho thấy rằng phản ứng hoàn toàn. Dập tắt phản ứng bằng NH_4Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối và làm khô trên MgSO_4 . Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phân cận bằng kỹ thuật sắc ký nhanh trên SiO_2 gel (24 g, HP SiO_2 , Teledyne ISCO), rửa giải bằng EtOAc 15% đến 65% trong hexan để tạo ra (1*S*,3'*R*,6'*R*,7'*S*,8'*E*,11'*S*,12'*R*)-7'-butoxy-6-clo-11',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2*H*,15'*H*-spiro[naphtalen-1,22'[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (15 mg, hiệu suất 23%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,13 (s, 1 H), 7,70 (d, J = 8,4, 2,3 Hz, 1 H), 7,09 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,92 - 6,95 (m, 2 H), 6,89 (s, 1 H),

5,80 (ddd, $J = 15,1, 9,6, 3,2$ Hz, 1 H), 5,54 (dd, $J = 15,1, 9,6$ Hz, 1 H), 4,31-4,36 (m, 1 H), 4,07-4,11 (m, 2 H), 3,84 (d, $J = 15,4$ Hz, 1 H), 3,68-3,74 (m, 2 H), 3,39 (dt, $J = 9,3, 6,7$ Hz, 1 H), 3,22-3,27 (m, 2 H), 3,00 (dd, $J = 15,2, 10,3$ Hz, 1 H), 2,75-2,83 (m, 2 H), 2,41-2,47 (m, 1 H), 2,30-2,36 (m, 1 H), 2,14-2,21 (m, 1 H), 1,94-2,12 (m, 2 H), 1,73-1,88 (m, 4 H), 1,58-1,62 (m, 1 H), 1,48-1,55 (m, 4 H), 1,20-1,42 (m, 4 H), 1,05 (d, $J = 10,0$ Hz, 3 H), 0,92 (t, $J = 10,0$ Hz, 3H); MS m/z (ESI, ion dương) 656,0 (M+H)⁺.

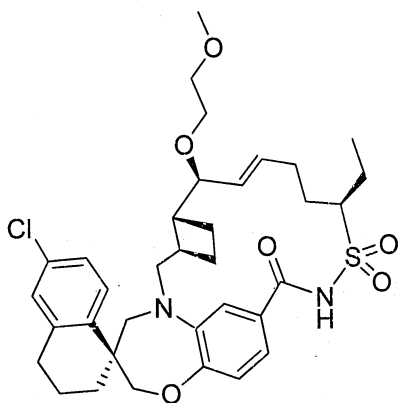
Ví dụ 74. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-7'-(2-metoxietoxy)-11',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphthalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on-13', 13'-dioxit



Thêm natri hydrua ở dạng thể phân tán 60% trong dầu khoáng (66,8 mg, 1,67 mmol) vào dung dịch chứa (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-11',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphthalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (ví dụ 2, 100 mg, 0,167 mmol) trong DMF (3,34 mL) đã được làm lạnh đến 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 15 phút và sau đó thêm 2-bromoethyl metyl ete (Alfa Aesar, 0,078 mL, 0,834 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường. Sau 48 giờ, dập tắt phản ứng bằng NH₄Cl bão hòa và pha loãng bằng nước, sau đó chiết bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ trên MgSO₄ và cô. Tinh chế nguyên liệu thô bằng kỹ thuật sắc ký qua cột nhồi sẵn silicagel Redi-Sep (12 g), rửa giải bằng EtOAc 10-40% (chứa AcOH 0,3%)/heptan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (61 mg, 0,093 mmol, hiệu suất 55,6%). ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,02 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J = 2,2, 8,6$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,86 (s, 1H), 5,79 (ddd, $J = 3,3, 9,6, 15,2$ Hz, 1H), 5,54 (dd, $J = 9,8, 14,4$ Hz, 1H), 4,26 (ddd, $J = 1,0, 7,3, 14,4$ Hz, 1H), 4,12 - 4,04 (m, 2H), 3,82 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 3,75 (dd, $J = 3,3, 9,2$ Hz, 1H), 3,69 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 3,53 - 3,49 (m, 1H), 3,48

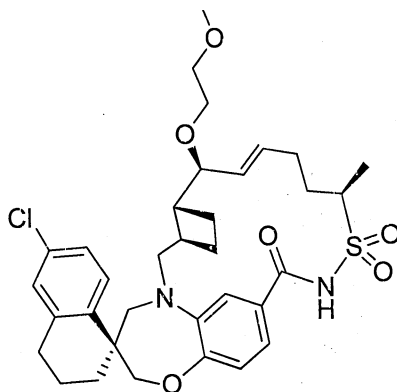
- 3,41 (m, 2H), 3,39 - 3,34 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,25 (d, $J=14,2$ Hz, 1H), 3,02 (dd, $J=10,3, 15,4$ Hz, 1H), 2,83 - 2,70 (m, 2H), 2,49 - 2,41 (m, 1H), 2,36 - 2,28 (m, 1H), 2,21 - 2,13 (m, 1H), 2,13 - 2,07 (m, 1H), 2,05 (d, $J=13,7$ Hz, 1H), 1,99 - 1,91 (m, 3H), 1,89 - 1,77 (m, 3H), 1,71 - 1,59 (m, 1H), 1,44 (d, $J=7,3$ Hz, 3H), 1,39 (t, $J=13,1$ Hz, 1H), 1,02 (d, $J=6,8$ Hz, 3H). MS (ESI, ion dương) m/z 657,1 (M+H)⁺.

Ví dụ 75. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-clo-12'-etyl-7'-(2-metoxyetoxy)-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit



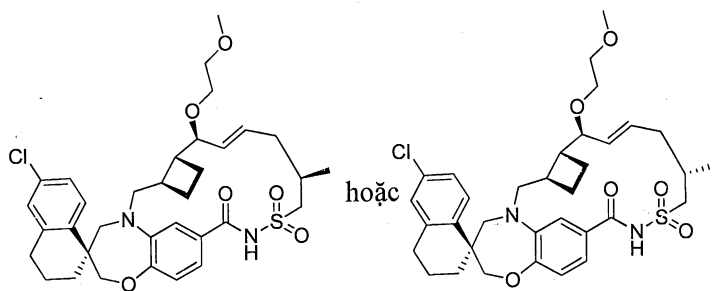
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong ví dụ 74 bằng cách sử dụng (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-clo-12'-etyl-7'-hydroxy-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (ví dụ 17) và 1-bromo-2-metoxyetan (Aldrich). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,75 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J=2,2, 8,8$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,01 (dd, $J=1,6, 8,2$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 5,89 (ddd, $J=6,1, 13,1, 21,5$ Hz, 1H), 5,60 (dd, $J=9,0, 15,1$ Hz, 1H), 4,09 (dd, $J=12,7, 15,3$ Hz, 2H), 4,05 - 3,99 (m, 1H), 3,91 - 3,82 (m, 2H), 3,69 (d, $J=14,5$ Hz, 1H), 3,62 - 3,57 (m, 1H), 3,53 (dd, $J=4,1, 8,0$ Hz, 2H), 3,50 - 3,45 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,08 (dd, $J=10,3, 15,2$ Hz, 1H), 2,87 - 2,73 (m, 2H), 2,55 - 2,40 (m, 2H), 2,40 - 2,26 (m, 2H), 2,11 (dd, $J=7,4, 15,1$ Hz, 2H), 1,98 - 1,65 (m, 10H), 1,46 (t, $J=10,9$ Hz, 1H), 1,20 (t, $J=7,4$ Hz, 3H). m/z (ESI, ion dương) 657,2 (M+H)⁺.

Ví dụ 76. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-clo-7'-(2-metoxyetoxy)-12'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit



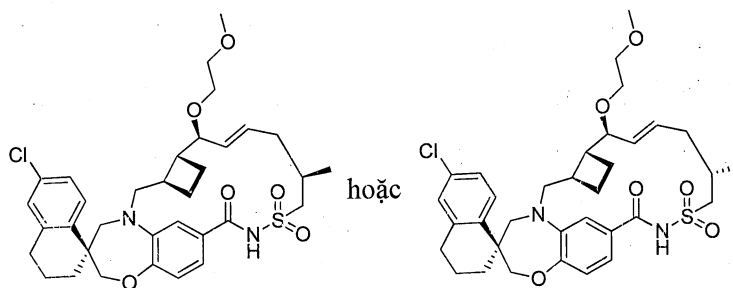
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong ví dụ 74 bằng cách sử dụng (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-12'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphthalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetracyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (ví dụ 11) và 1-bromo-2-metoxietan (Aldrich). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,72 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,16 (dd, J=8,5, 2,2 Hz, 1 H), 7,10 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 6,98 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 6,91 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 6,85 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 5,80 - 5,87 (m, 1 H), 5,58 (dd, J=15,5, 8,8 Hz, 1 H), 4,03 - 4,18 (m, 3 H), 3,80 - 3,86 (m, 2 H), 3,41 - 3,68 (m, 5 H), 3,35 (s, 3 H), 3,06 (dd, J=15,3, 10,4 Hz, 1 H), 2,70 - 2,81 (m, 2 H), 2,24 - 2,53 (m, 4 H), 2,09 (d, J=13,7 Hz, 1 H), 1,68 - 1,96 (m, 7 H), 1,50 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 1,39 - 1,47 (m, 2 H). m/z (ESI, ion dương) 643,2 (M+H)⁺.

Ví dụ 77. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-clo-7'-(2-metoxietoxy)-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphthalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetracyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-clo-7'-(2-metoxietoxy)-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphthalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetracyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong ví dụ 74 bằng cách sử dụng (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-clo-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (ví dụ 30) và 1-bromo-2-metoxyetan (Aldrich). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,32 (s, 1 H), 7,68 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,17 (dd, J=2,2, 8,6 Hz, 1 H), 7,09 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,05 - 6,97 (m, 1 H), 6,92 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 5,94 - 5,85 (m, 1 H), 5,51 (dd, J=7,0, 15,3 Hz, 1 H), 4,17 - 4,04 (m, 2 H), 3,75 - 3,68 (m, 2 H), 3,66 - 3,46 (m, 7 H), 3,44 - 3,34 (m, 4 H), 2,80-2,72 (m 2 H), 2,45 - 2,40 (m, 2 H), 2,22 - 2,10 (m, 3 H), 2,00 - 1,75 (m, 6 H), 1,75-1,55 (m, 2 H), 1,53-1,48 (m, 1 H), 1,18 (d, J=6,4 Hz, 3 H). m/z (ESI, ion dương) 643,2 (M+H)⁺.

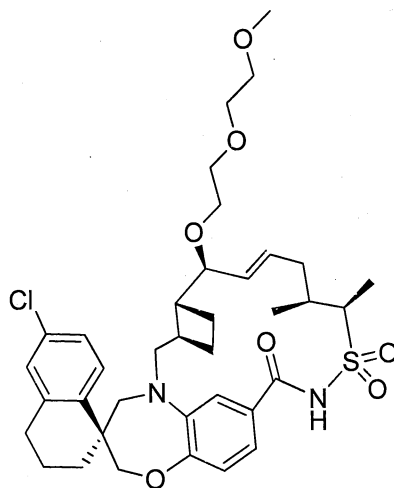
Ví dụ 78. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-clo-7'-(2-metoxyetoxy)-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-clo-7'-(2-metoxyetoxy)-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong ví dụ 74 bằng cách sử dụng (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-clo-7'-metoxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-clo-7'-metoxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa

[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (ví dụ 31) và 1-bromo-2-metoxyetan (Aldrich). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,22 (s, 1 H), 7,70 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 7,18 (dd, $J=2,1, 8,4$ Hz, 1 H), 7,09 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 6,95 - 6,88 (m, 2 H), 6,83 (s, 1 H), 5,88 - 5,80 (m, 1 H), 5,56 (dd, $J=9,0, 15,2$ Hz, 1 H), 4,36 (dd, $J=4,8, 15,3$ Hz, 1 H), 4,14 - 4,04 (m, 2 H), 3,85 - 3,78 (m, 2 H), 3,71 (d, $J=14,2$ Hz, 1 H), 3,60 - 3,48 (m, 3 H), 3,45 - 3,34 (m, 4 H), 3,23 (d, $J=14,4$ Hz, 1 H), 3,09 - 2,91 (m, 2 H), 2,84 - 2,71 (m, 2 H), 2,53 - 2,44 (m, 1 H), 2,36 - 2,23 (m, 2 H), 2,13 - 1,92 (m, 5 H), 1,89 - 1,74 (m, 3 H), 1,69 - 1,54 (m, 1 H), 1,39 (t, $J=12,6$ Hz, 1 H), 1,16 (d, $J=6,6$ Hz, 3 H). m/z (ESI, ion dương) 643,2 ($M+H$) $^+$.

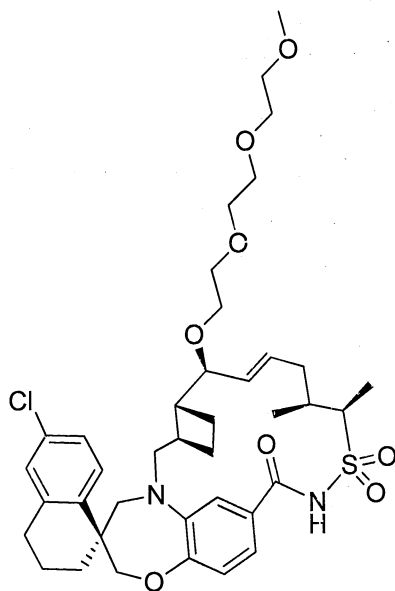
Ví dụ 79. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-7'-(2-(2-metoxyetoxy)etox)-11',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14] diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24] tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit



Khuấy hỗn hợp chứa (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-11',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'[20]oxa[13]thia[1,14] diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit khan (15 mg, 0,025 mmol) (ví dụ 2) và natri hydrua ở dạng thể phân tán 60% trong dầu khoáng (9,9 mg, 0,43 mmol) trong DMF trong môi trường khí argon trong 10 phút. Thêm 1-(2-bromoetox)-2-metoxyetan (22,6 mg, 0,124 mmol) vào ở nhiệt độ môi trường. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 18 giờ, dập tắt phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước và chiết bằng EtOAc (x3). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại (MgSO_4) và cô. Chạy sắc ký phần cận (silicagel, 0-50%, EtOAc+HOAc 0,3%/hexan), thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn

màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,09 (s, 1 H), 7,70 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 7,18 (dd, $J=2,2, 8,5$ Hz, 1 H), 7,09 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H), 6,95 - 6,87 (m, 3 H), 5,82 (ddd, $J=3,2, 9,4, 15,1$ Hz, 1 H), 5,54 (dd, $J=9,1, 15,2$ Hz, 1 H), 4,35 - 4,24 (m, 1 H), 4,16 - 4,05 (m, 2 H), 3,87 - 3,74 (m, 2 H), 3,70 - 3,54 (m, 8 H), 3,45 - 3,44 (m, 1 H), 3,40 (s, 3 H), 3,23 (d, $J=14,3$ Hz, 1 H), 2,99 (dd, $J=10,2, 15,3$ Hz, 1 H), 2,84 - 2,71 (m, 2 H), 2,53 - 2,42 (m, 1 H), 2,38 - 2,24 (m, 1 H), 2,15 - 1,93 (m, 4 H), 1,90 - 1,72 (m, 3 H), 1,72 - 1,57 (m, 3 H), 1,49 (d, $J=7,2$ Hz, 3 H), 1,42-1,35 (m, 1 H), 1,05 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H). m/z (ESI, ion dương) 701,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

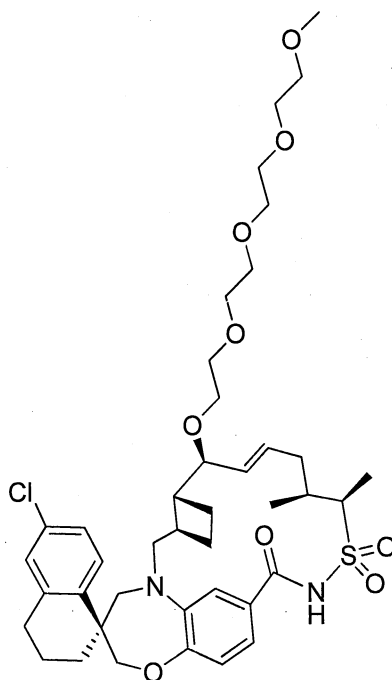
Ví dụ 80. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-7'-(2-(2-(2-metoxyyetoxy)etoxy)etoxy)-11',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa [13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa [8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-11',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'[20]oxa [13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24] tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (ví dụ 2) bằng cách sử dụng quy trình tương tự được mô tả trong ví dụ 79, thay thế 1-(2-bromoetoxy)-2-metoxyyetan bằng 1-bromo-2-[2-(2-metoxyyetoxy)etoxy]etan. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,97 (s, 1 H), 7,70 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 7,19 (dd, $J=2,2, 8,4$ Hz, 1 H), 7,10 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 6,95 - 6,87 (m, 3 H), 5,86 - 5,75 (m, 1 H), 5,54 (dd, $J=9,0, 15,1$ Hz, 1 H), 4,35 - 4,22 (m, 1 H), 4,13 - 4,05 (m, 2 H), 3,86 - 3,76 (m, 2 H), 3,72 - 3,63 (m, 7 H), 3,63 - 3,54 (m, 5 H),

3,44 - 3,42 (m, 1 H), 3,40 (s, 3 H), 3,23 (d, J=14,3 Hz, 1 H), 2,99 (dd, J=10,1, 15,4 Hz, 1 H), 2,84 - 2,71 (m, 2 H), 2,48 (d, J=10,6 Hz, 1 H), 2,38 - 2,26 (m, 1 H), 2,21 - 1,90 (m, 4 H), 1,89 - 1,72 (m, 3 H), 1,70 - 1,58 (m, 3 H), 1,50 (d, J=7,2 Hz, 3 H), 1,45-1,32 (m, 1 H), 1,06 (d, J=6,8 Hz, 3 H). m/z (ESI, ion dương) 745,2 (M+H)⁺.

Ví dụ 81. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-11',12'-dimetyl-7'-(3,6,9,12-tetraoxatridec-1-yloxy)-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetracyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24] tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-7'-hydroxy-11',12'-dimetyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'[20]oxa [13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (ví dụ 2) bằng cách sử dụng quy trình tương tự được mô tả trong ví dụ 79, thay thế 1-(2-bromoetoxy)-2-metoxyetan bằng trietylen glycol 2-bromoetyl methyl ete. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,02 (s, 1 H), 7,70 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,19 (dd, J=2,2, 8,4 Hz, 1 H), 7,09 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 6,94 - 6,88 (m, 3 H), 5,85 - 5,77 (m, 1 H), 5,54 (dd, J=8,5, 15,4 Hz, 1 H), 4,31 (q, J=7,4 Hz, 1 H), 4,09 (s, 2 H), 3,85 - 3,75 (m, 2 H), 3,74 - 3,62 (m, 11 H), 3,62-3,50 (m, 5 H), 3,45 - 3,42 (m, 1 H), 3,39 (s, 3 H), 3,23 (d, J=14,3 Hz, 1 H), 3,03 - 2,95 (m, 1 H), 2,83 - 2,72 (m, 2 H), 2,52 - 2,43 (m, 1 H), 2,32 (t, J=9,5 Hz, 1 H), 2,21 - 1,92 (m, 4 H), 1,90 - 1,74 (m, 3

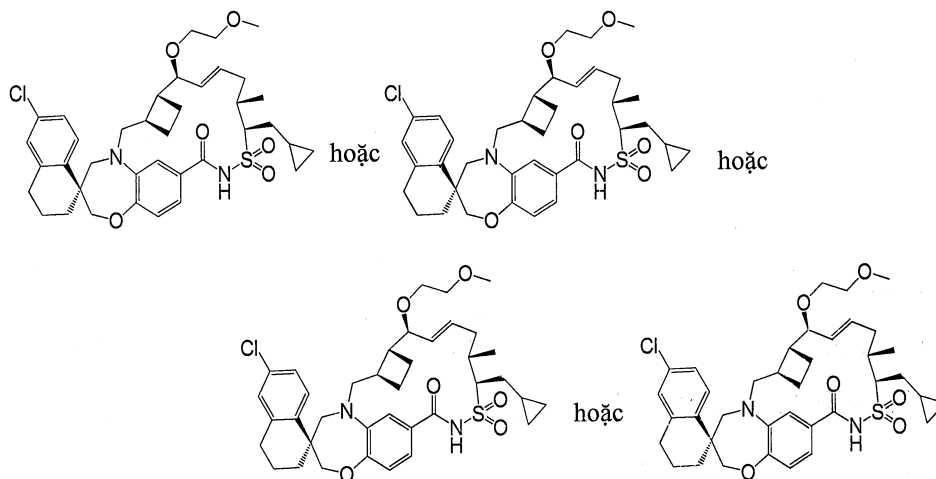
H), 1,68 - 1,56 (m, 3 H), 1,50 (d, $J=7,2$ Hz, 3 H), 1,40 (t, $J=13,2$ Hz, 1 H), 1,06 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H). m/z (ESI, ion dương) 789,2 (M+H)⁺.

Ví dụ 82. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-12'-(xyclopropylmetyl)-7'-(2-metoxietoxy)-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14] diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-clo-12'-(xyclopropylmetyl)-7'-(2-metoxietoxy)-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14] diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-clo-12'-(xyclopropylmetyl)-7'-(2-metoxietoxy)-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14] diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc

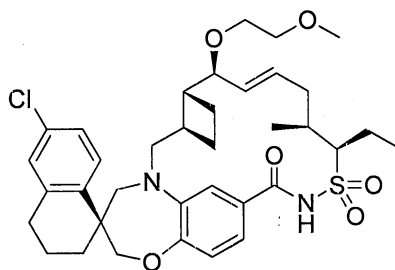
(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-clo-12'-(xyclopropylmetyl)-7'-(2-metoxietoxy)-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14] diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong ví dụ 74 bằng cách sử dụng (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-12'-(xyclopropylmetyl)-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2h,15'h-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14] diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24] tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-clo-12'-(xyclopropylmetyl)-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2h,15'h-spiro[naphtalen-

1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-clo-12'-(xyclopropylmetyl)-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2h,15'h-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit hoặc (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R, 12'S)-6-clo-12'-(xyclopropylmetyl)-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2h,15'h-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (ví dụ 59) và 1-bromo-2-metoxyetan (Aldrich). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,05 (s, 1 H), 7,70 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,18 (dd, J=2,2, 8,5 Hz, 1 H), 7,09 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 6,96 - 6,90 (m, 3 H), 5,91 - 5,83 (m, 1 H), 5,56 (dd, J=9,0, 15,1 Hz, 1 H), 4,30 (dd, J=4,5, 7,2 Hz, 1 H), 4,09 (s, 2 H), 3,87 - 3,79 (m, 2 H), 3,74 - 3,67 (m, 1 H), 3,59 - 3,50 (m, 3 H), 3,48 - 3,41 (m, 1 H), 3,41 - 3,35 (s, 3 H), 3,23 (d, J=14,5 Hz, 1 H), 3,00 (dd, J=10,2, 15,3 Hz, 1 H), 2,84 - 2,71 (m, 2 H), 2,50 (d, J=10,6 Hz, 1 H), 2,37 - 2,16 (m, 3 H), 2,13 - 1,92 (m, 4 H), 1,91 - 1,73 (m, 3 H), 1,71 - 1,52 (m, 2 H), 1,51 - 1,34 (m, 2 H), 1,23 - 1,14 (m, 1 H), 1,05 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 0,67 - 0,58 (m, 2 H), 0,29 (dd, J=4,4, 9,1 Hz, 1 H), 0,08 (dd, J=4,1, 9,0 Hz, 1 H). m/z (ESI, ion dương) 697,3 (M+H)⁺.

Ví dụ 83. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-12'-etyl-7'-(2-metoxyetoxy)-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on-13', 13'-dioxit

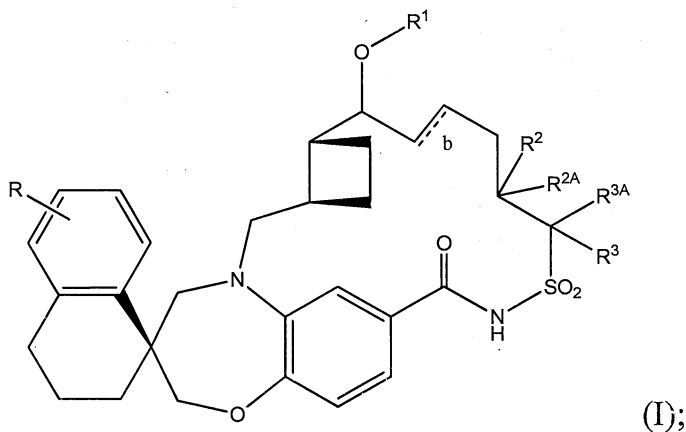


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong ví dụ 74 bằng cách sử dụng (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-clo-12'-etyl-7'-hydroxy-11'-metyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphtalen-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetraxyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioxit (ví dụ 24) và 1-bromo-2-metoxyetan (Aldrich). ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,08 (s, 1H), 7,71 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,17 (dd, J=2,4, 8,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J=2,2

Hz, 1H), 6,91 (d, $J=0,7$ Hz, 2H), 6,87 (s, 1H), 5,82 (ddd, $J=3,4, 9,4, 15,3$ Hz, 1H), 5,54 (dd, $J=9,4, 15,8$ Hz, 1H), 4,11 - 4,05 (m, 2H), 4,00 (dd, $J=2,8, 9,4$ Hz, 1H), 3,82 (d, $J=14,9$ Hz, 1H), 3,78 (dd, $J=3,2, 9,0$ Hz, 1H), 3,69 (d, $J=14,4$ Hz, 1H), 3,53 (ddd, $J=3,4, 5,4, 9,3$ Hz, 1H), 3,45 (dt, $J=3,7, 5,0$ Hz, 2H), 3,38 (ddd, $J=3,4, 5,9, 9,5$ Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,25 (d, $J=14,4$ Hz, 1H), 3,02 (dd, $J=10,3, 15,4$ Hz, 1H), 2,84 - 2,70 (m, 2H), 2,45 (ddd, $J=3,7, 10,0, 19,1$ Hz, 1H), 2,37 - 2,29 (m, 1H), 2,29 - 2,19 (m, 1H), 2,13 - 2,08 (m, 1H), 2,08 - 2,01 (m, 2H), 2,00 - 1,89 (m, 3H), 1,89 - 1,77 (m, 4H), 1,66 (quin, $J=8,6$ Hz, 1H), 1,44 - 1,35 (m, 1H), 1,28 (t, $J=7,3$ Hz, 3H), 1,02 (d, $J=6,8$ Hz, 3H). MS (ESI, ion dương) m/z 671,1 ($M+H$)⁺; 693,1 ($M+Na$)⁺.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I:



hoặc muối được dụng của nó,

trong đó:

b, được biểu diễn bằng ký hiệu ----- , là liên kết hóa học đơn hoặc liên kết hóa học đôi mà có thể là dạng cis hoặc trans;

R là halogen;

R^1 là H, C_{1-6} alkyl hoặc $-(CH_2CH_2O)_nCH_3$, trong đó n là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 4;

R^2 là H hoặc C_{1-6} alkyl;

R^{2A} là H hoặc C_{1-6} alkyl;

R^3 là H hoặc C_{1-6} alkyl; và

R^{3A} là H, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl hoặc $(CH_2)_m-C_{3-6}$ xycloalkyl, trong đó m là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 4.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó b ----- là liên kết đôi.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó R là Cl.

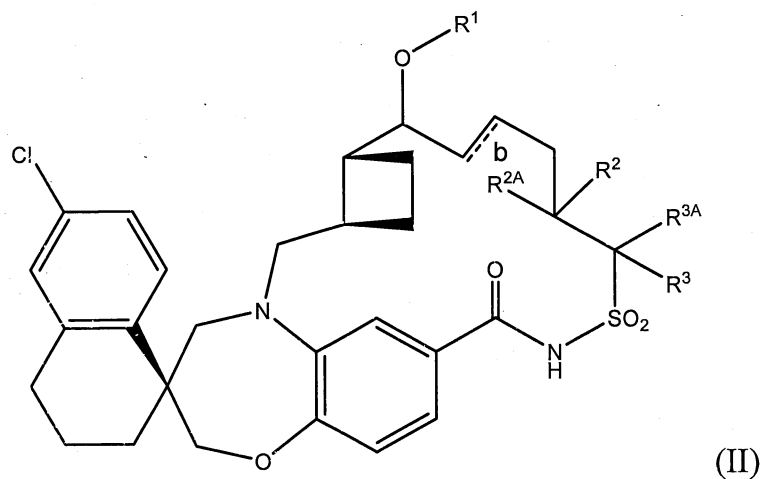
4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là C_{1-6} alkyl.

5. Hợp chất theo điểm 4, trong đó R^1 là CH_3 .

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó R^2 là H và R^{2A} là C_{1-6} alkyl.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó R^3 là H và R^{3A} là C_{1-6} alkyl.

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức II:



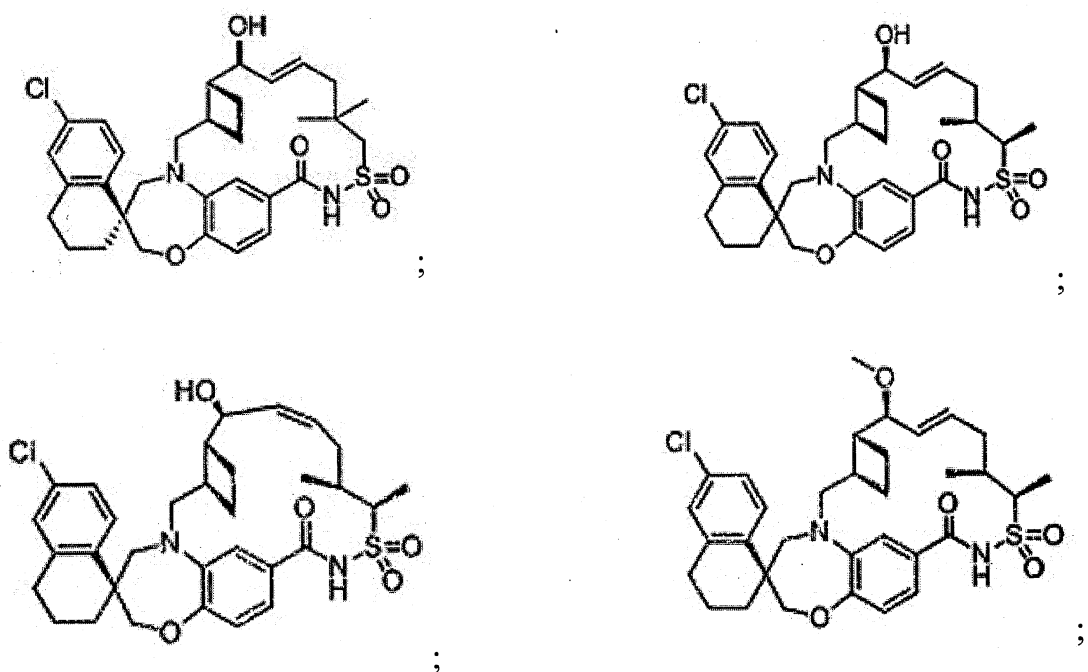
hoặc muối được dụng của nó,

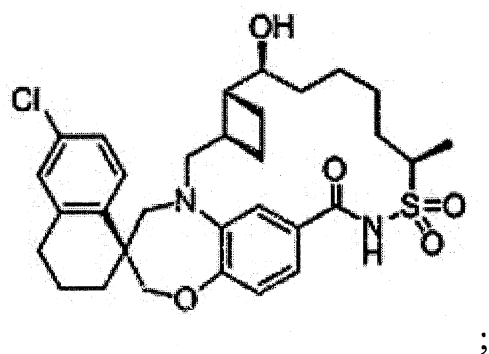
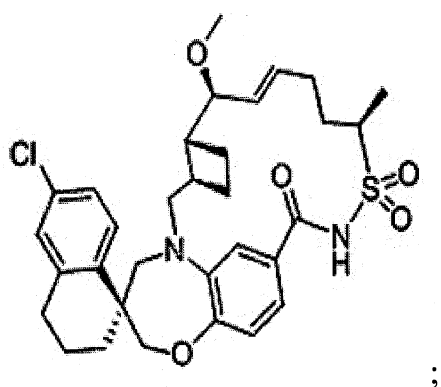
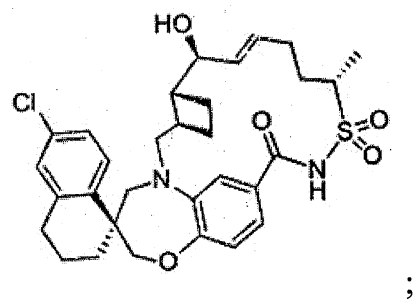
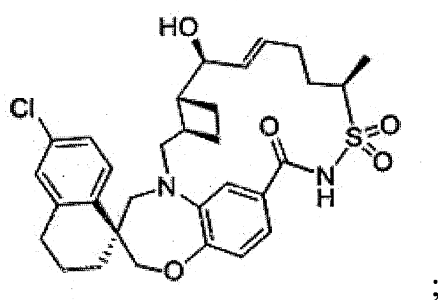
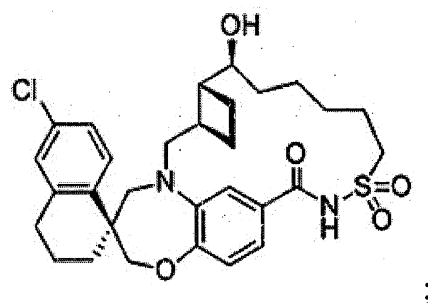
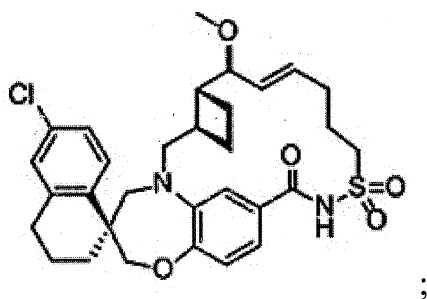
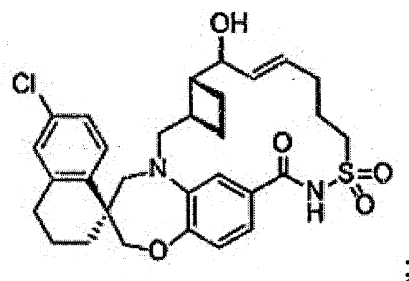
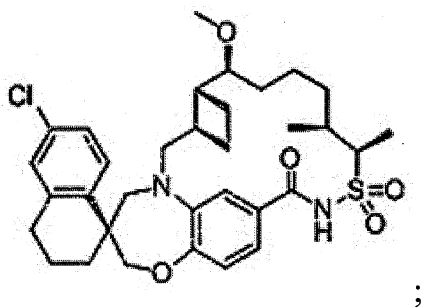
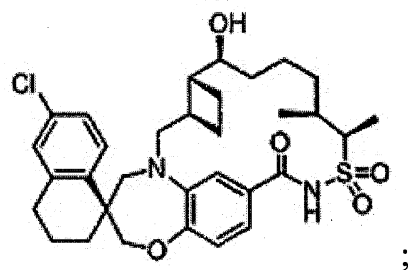
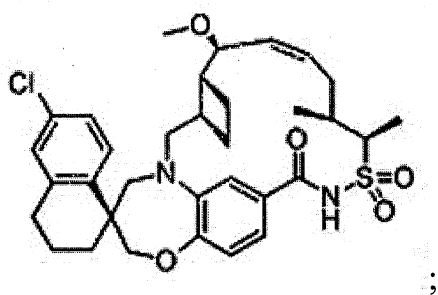
trong đó:

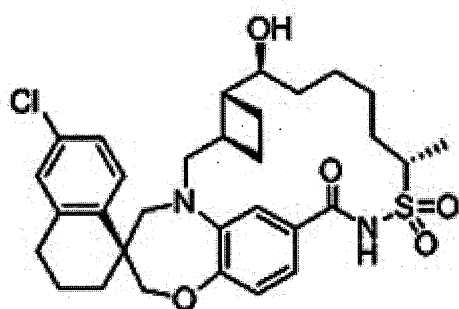
b là liên kết đôi; và

R^1 , R^2 , R^{2A} , R^3 và R^{3A} được định nghĩa trong điểm 1.

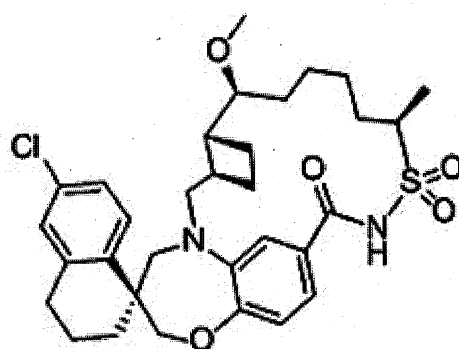
9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc được chọn từ nhóm bao gồm:



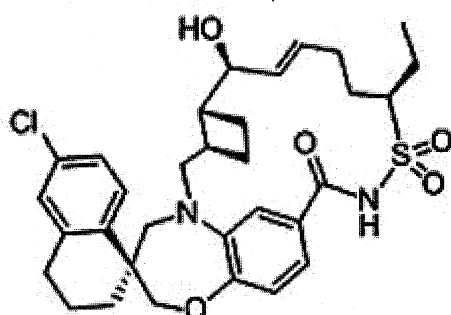




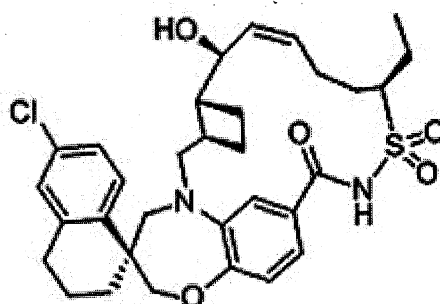
;



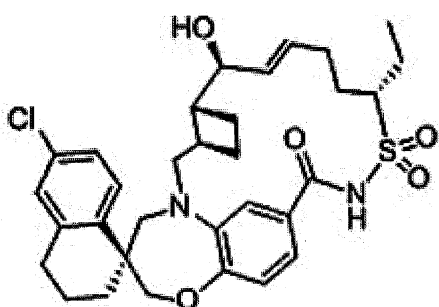
;



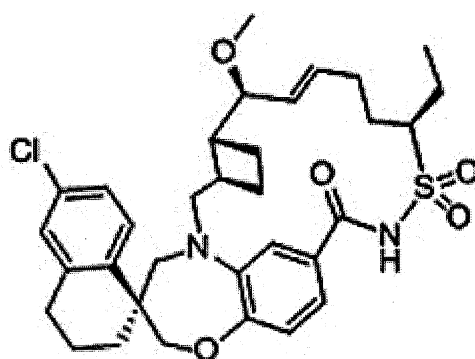
;



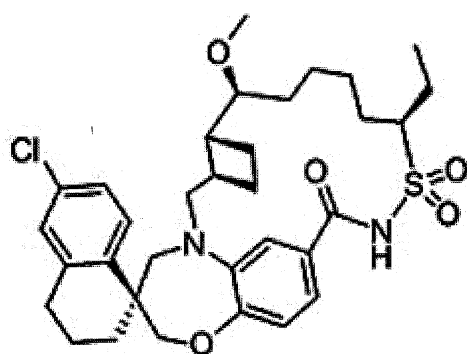
;



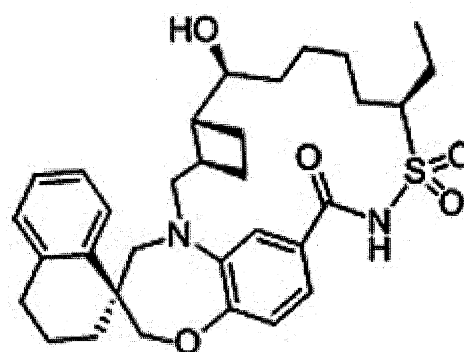
;



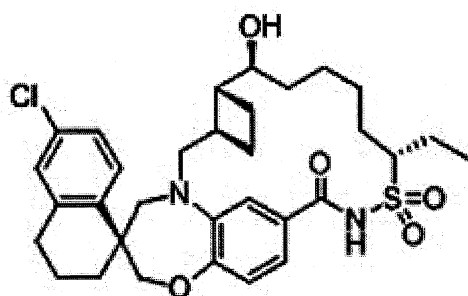
;



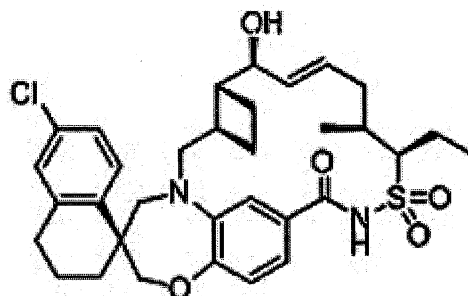
;



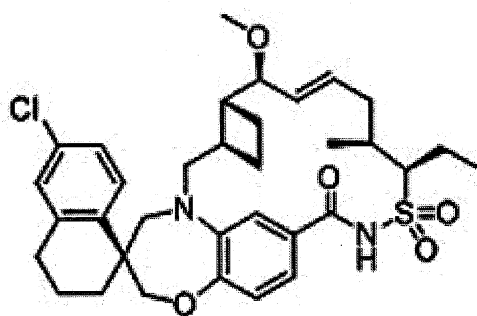
;



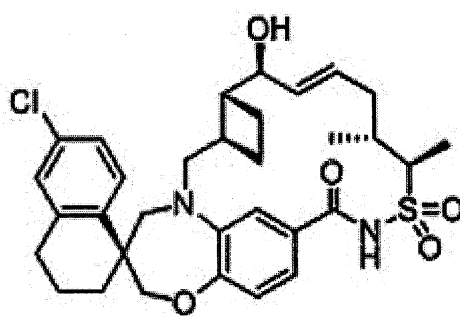
;



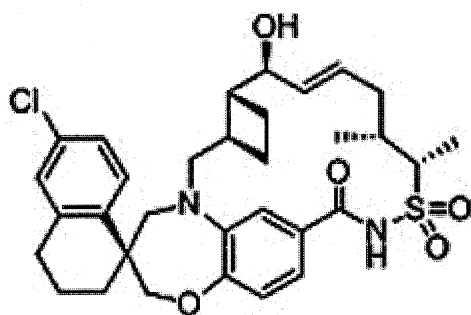
;



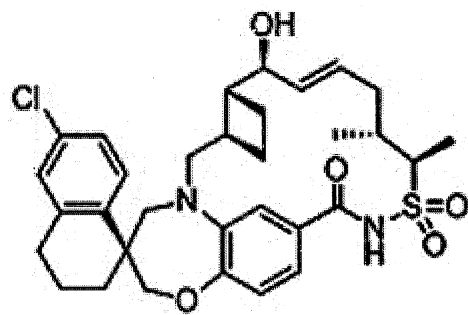
;



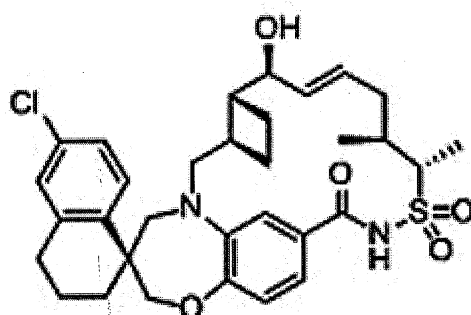
;



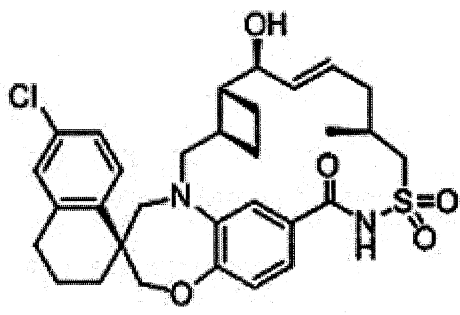
;



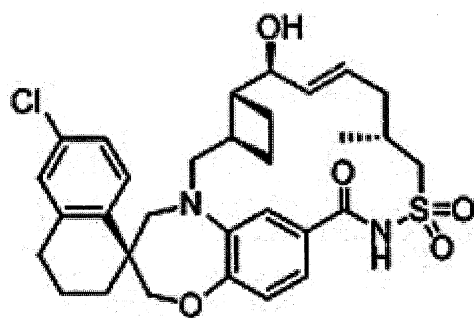
;



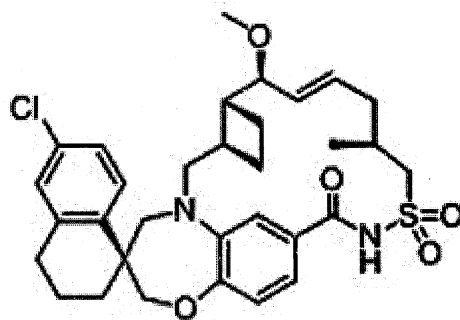
;



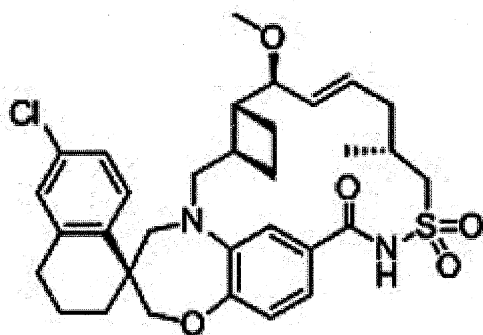
;



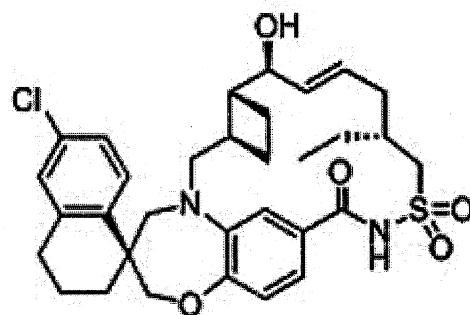
;



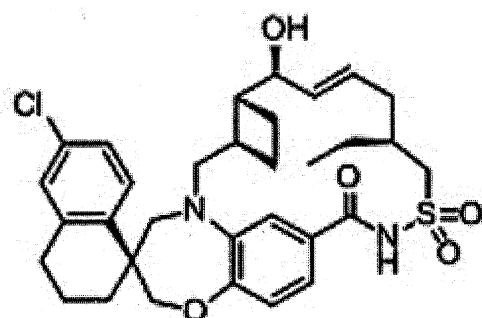
;



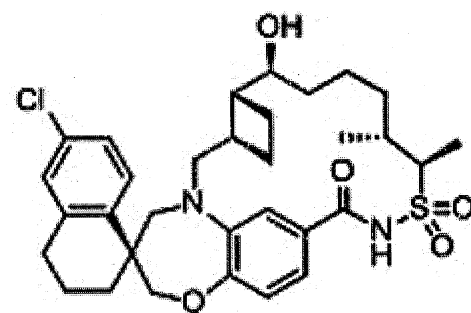
;



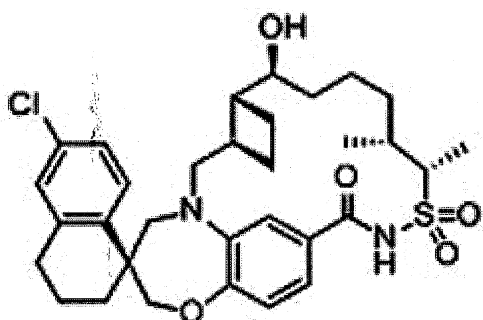
;



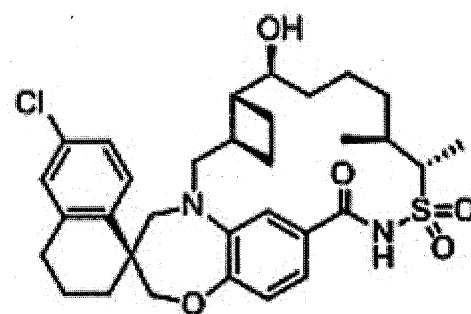
;



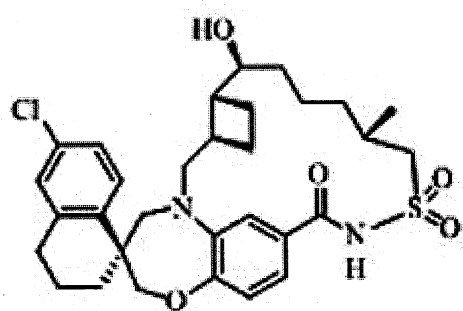
;



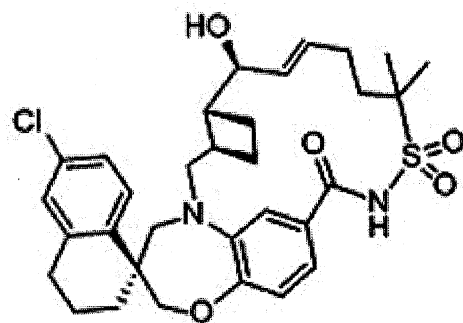
;



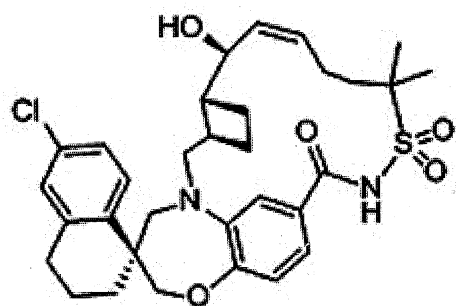
;



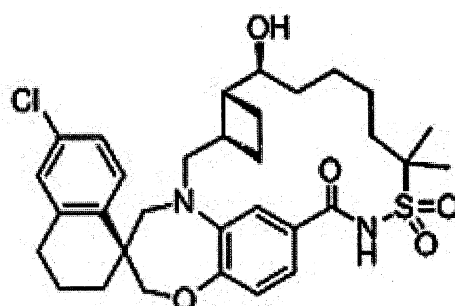
;



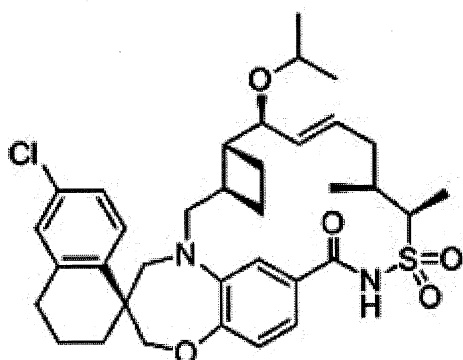
;



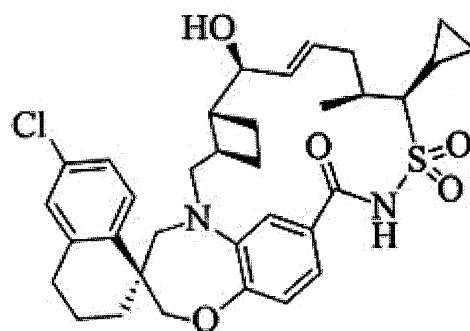
;



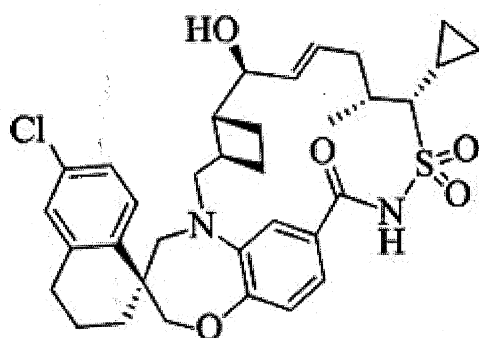
;



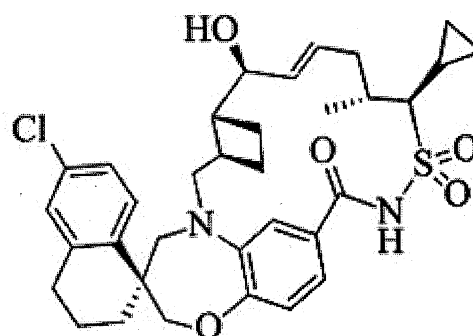
;



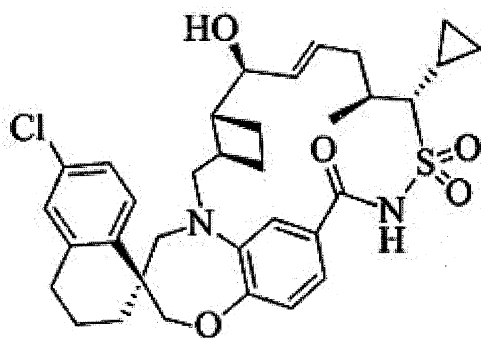
;



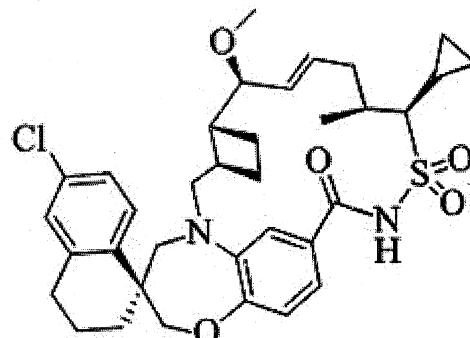
;



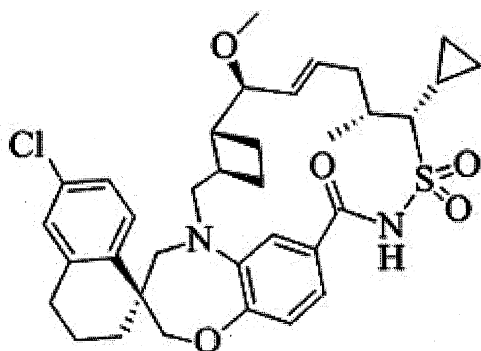
;



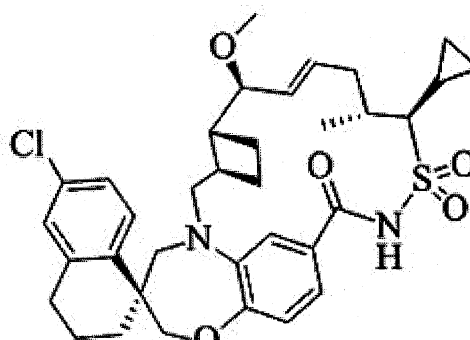
;



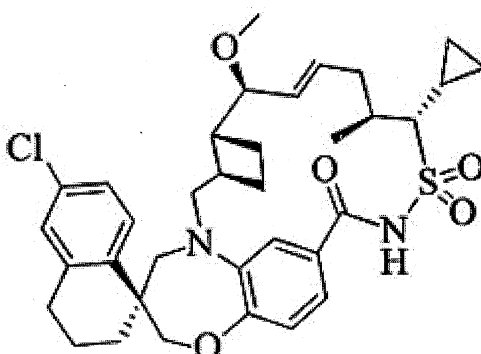
;



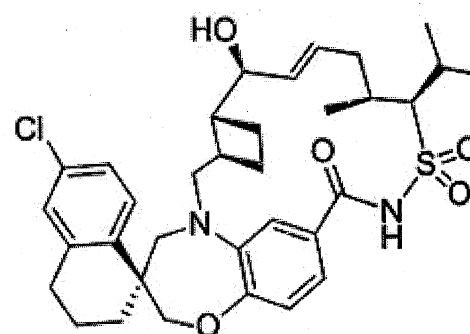
;



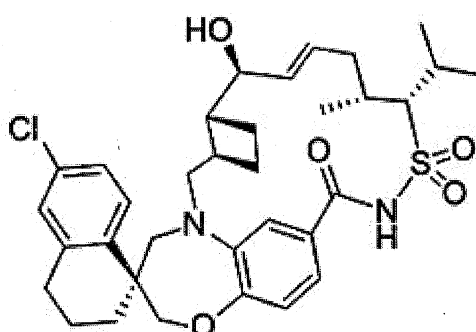
;



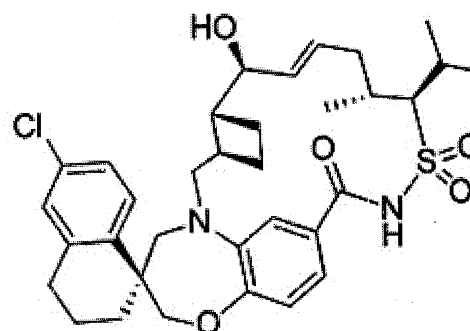
;



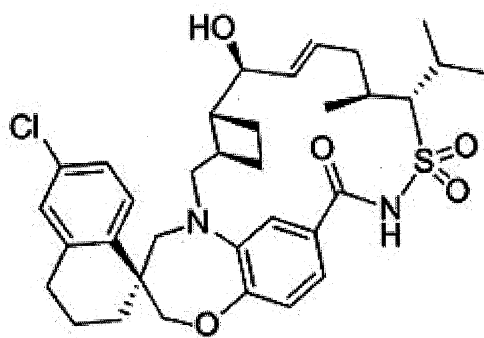
;



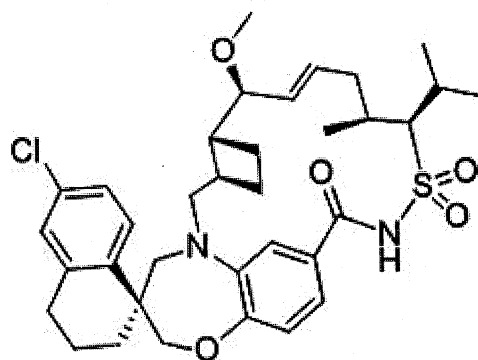
;



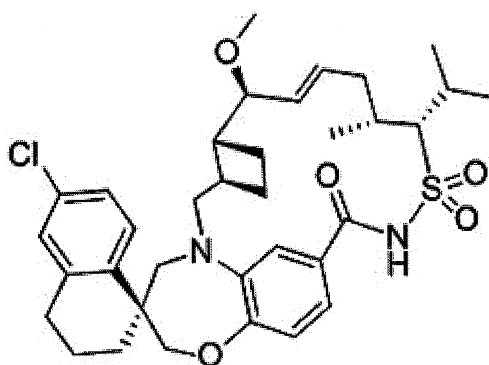
;



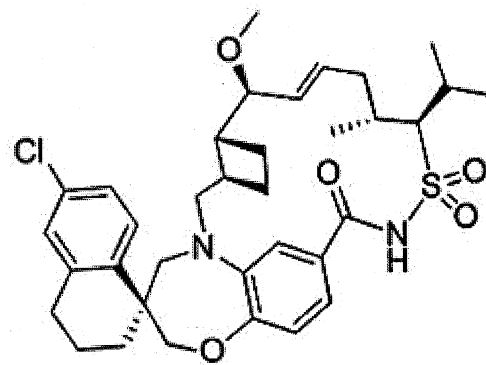
;



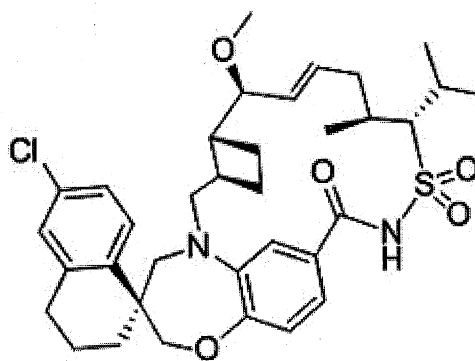
;



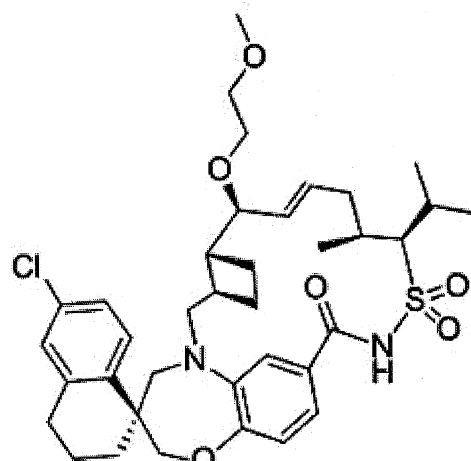
;



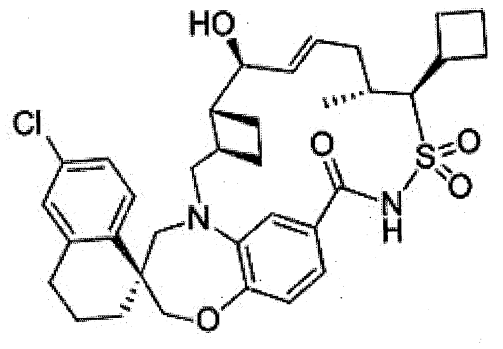
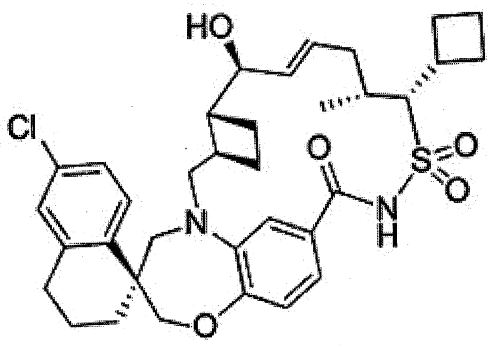
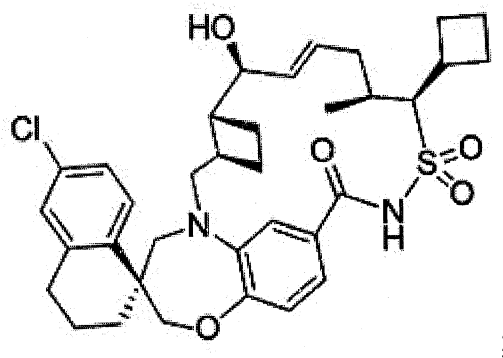
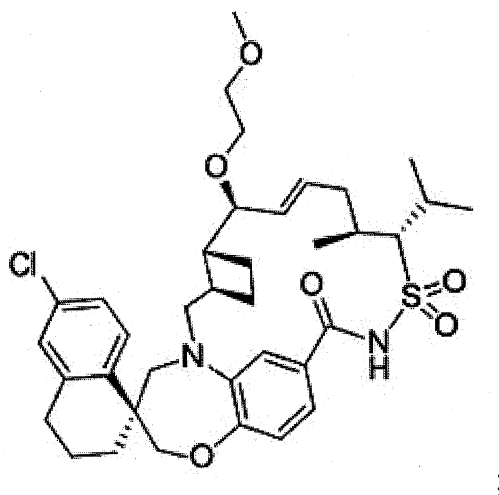
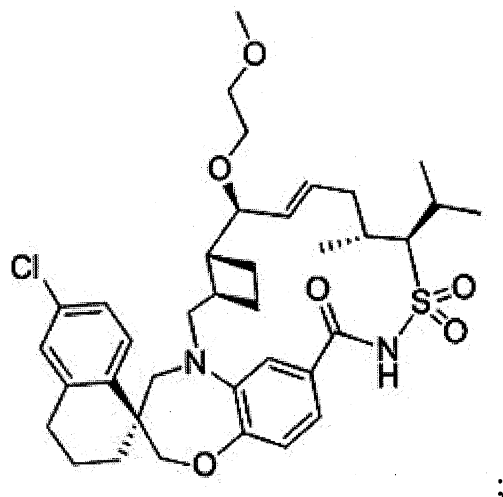
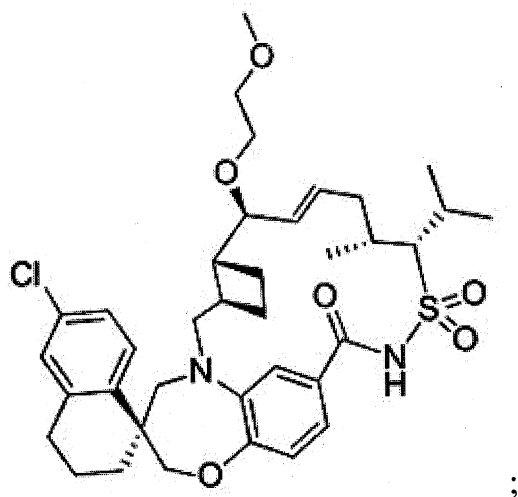
;

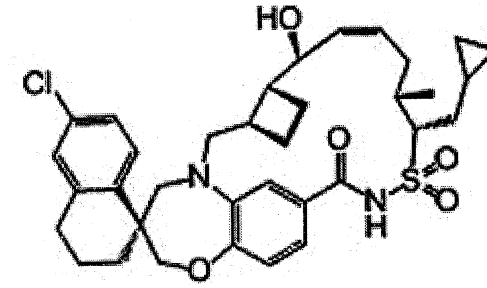
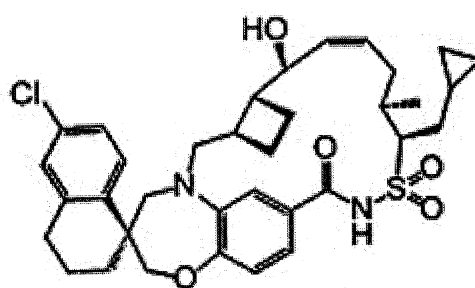
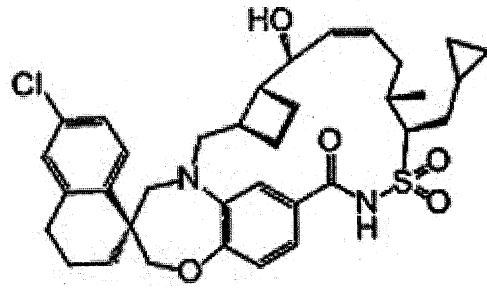
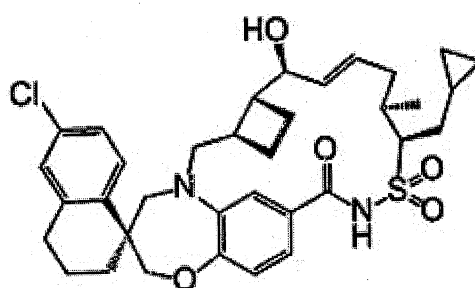
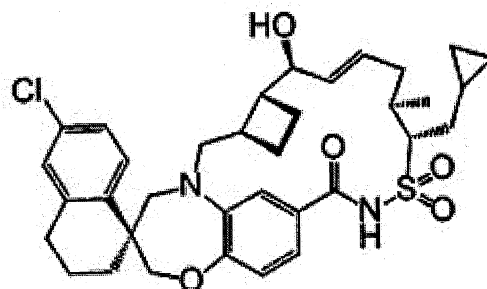
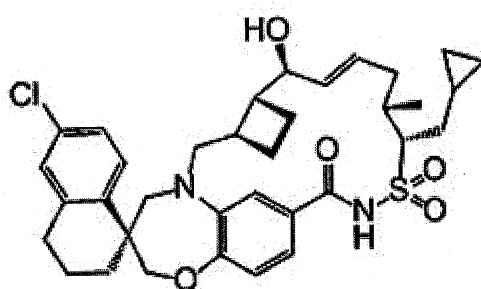
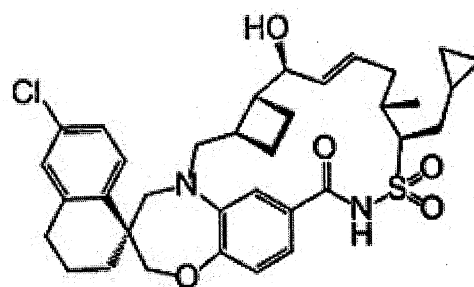
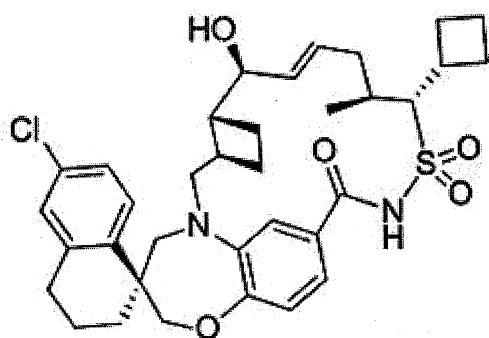


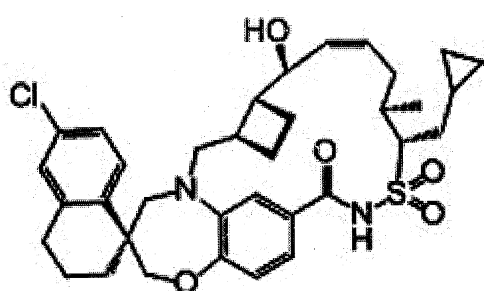
;



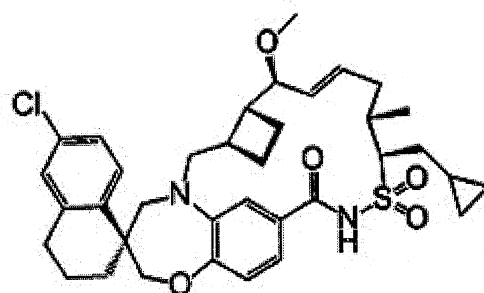
;



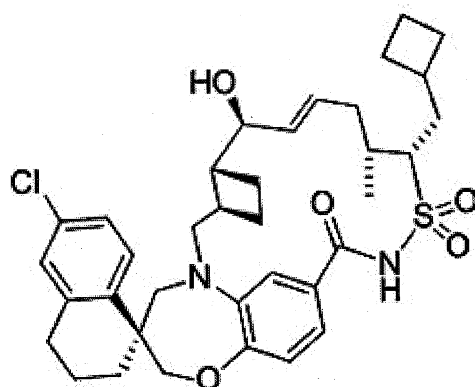




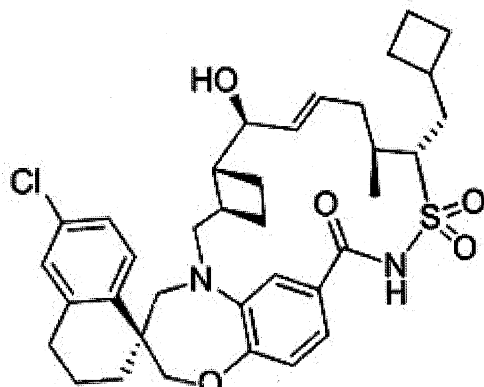
;



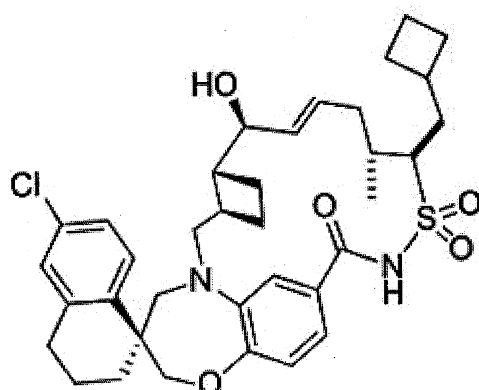
;



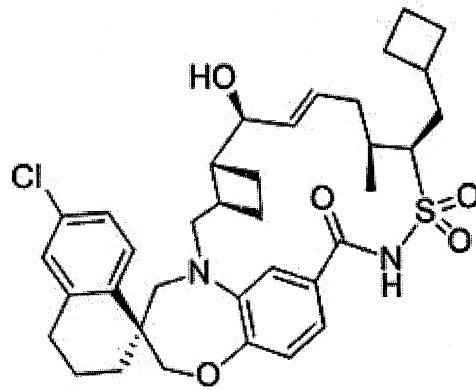
;



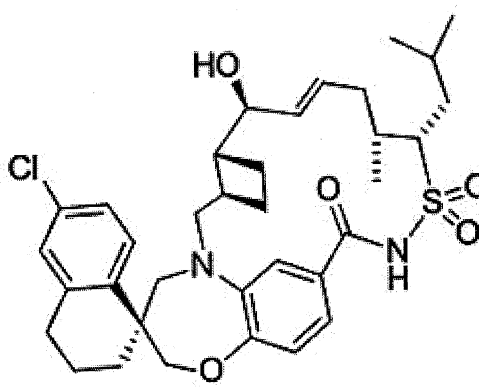
;



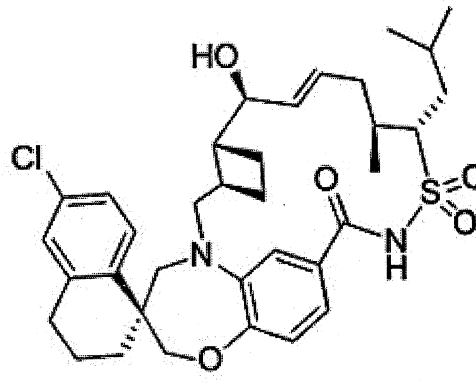
;



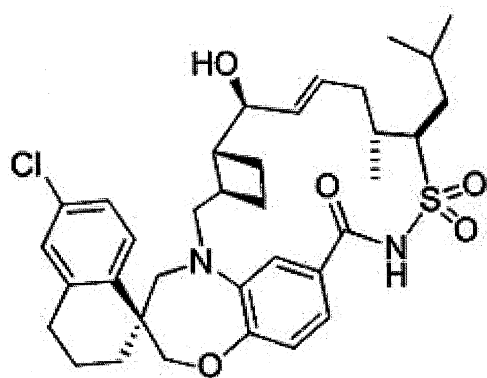
;



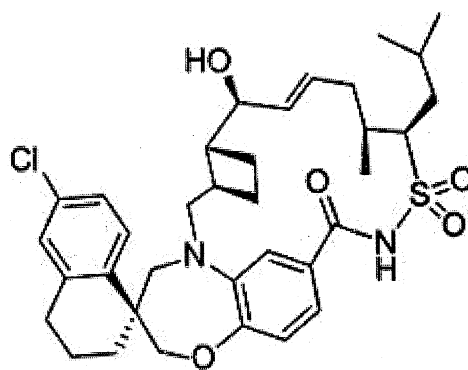
;



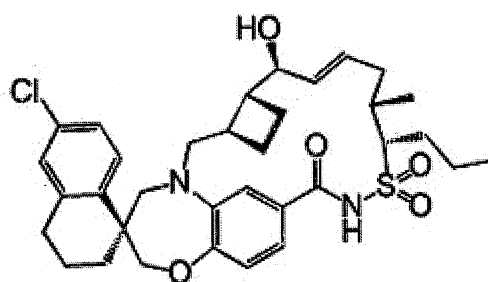
;



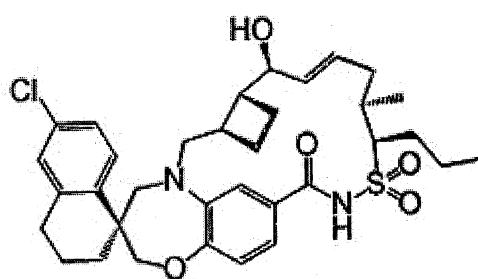
;



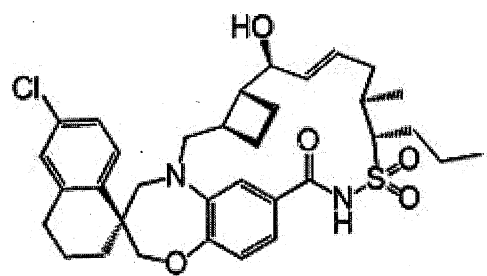
;



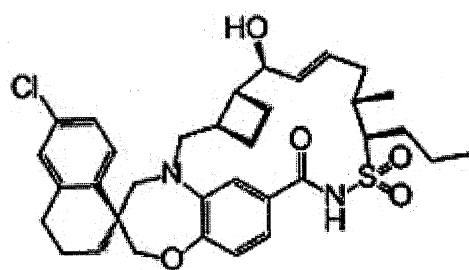
;



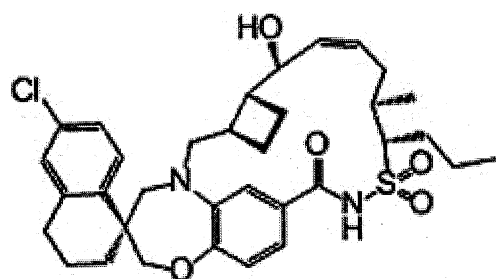
;



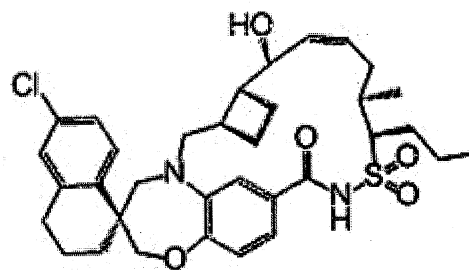
;



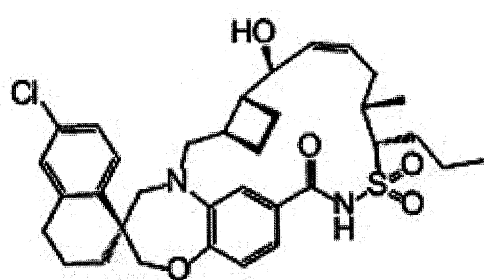
;



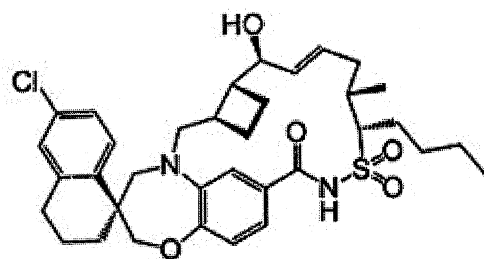
;



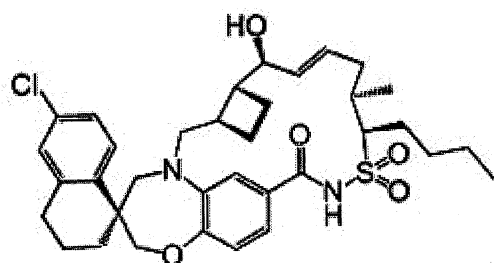
;



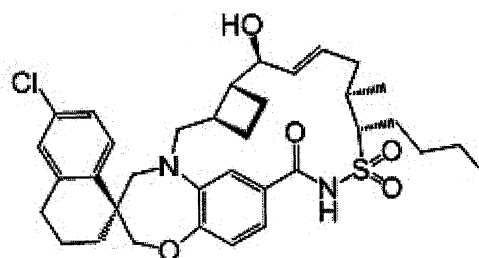
;



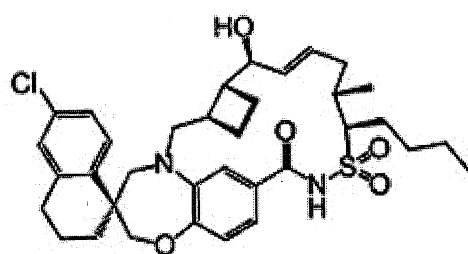
;



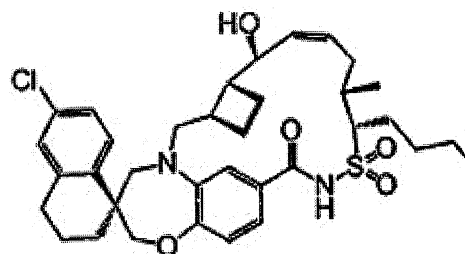
;



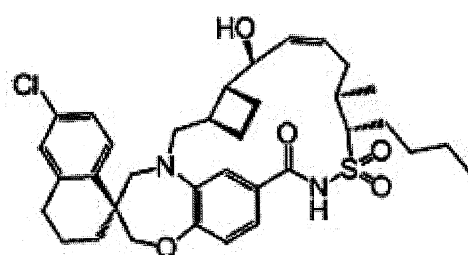
;



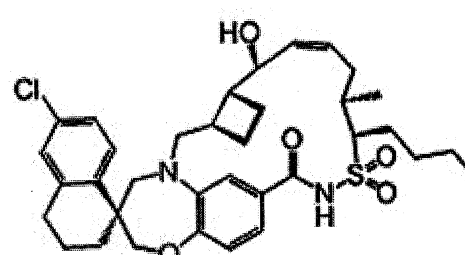
;



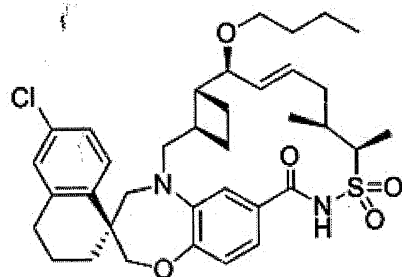
;



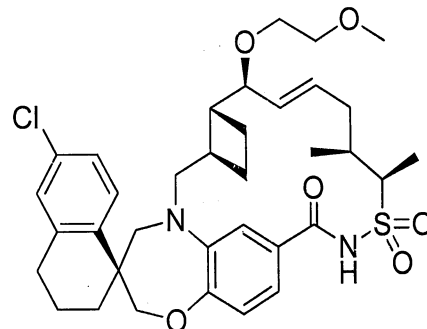
;



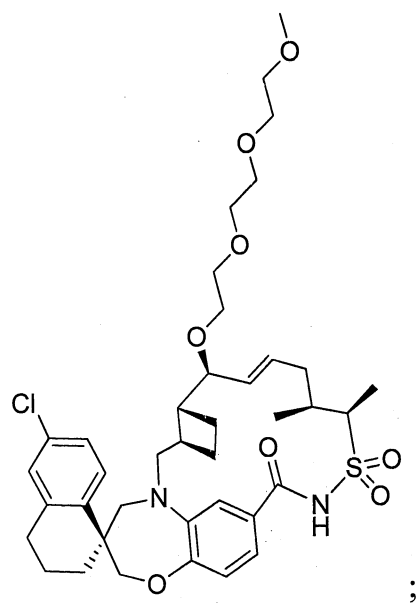
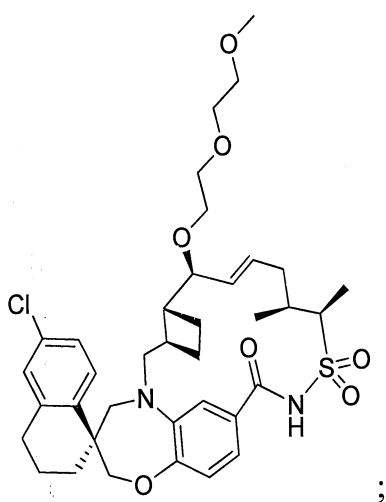
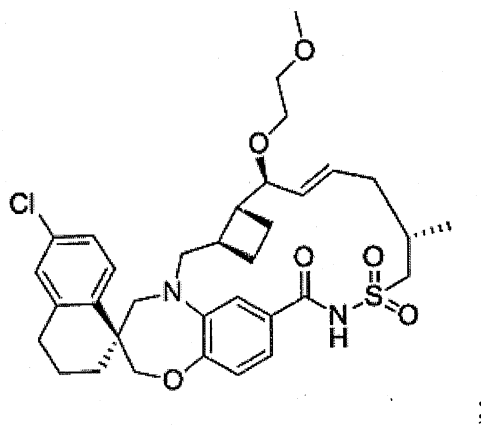
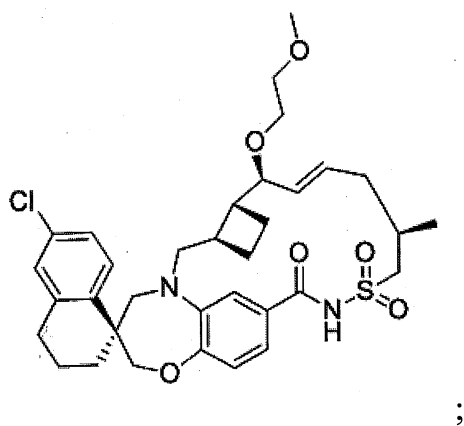
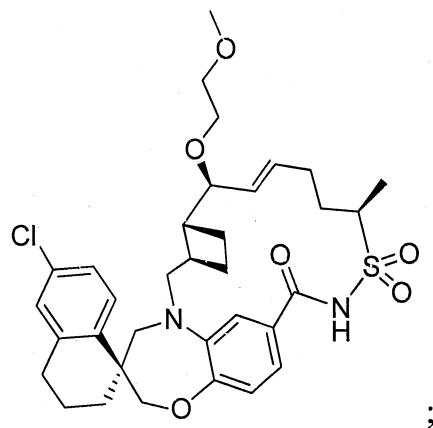
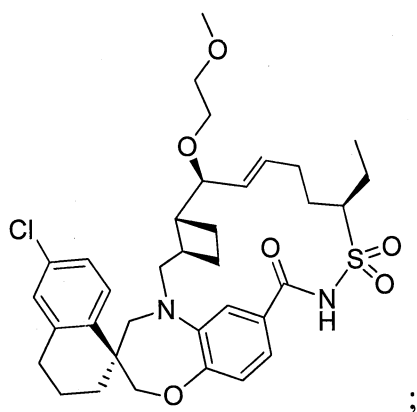
;

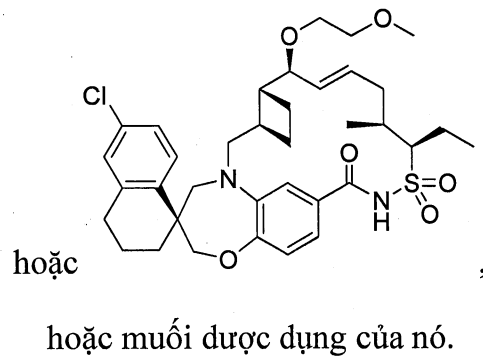
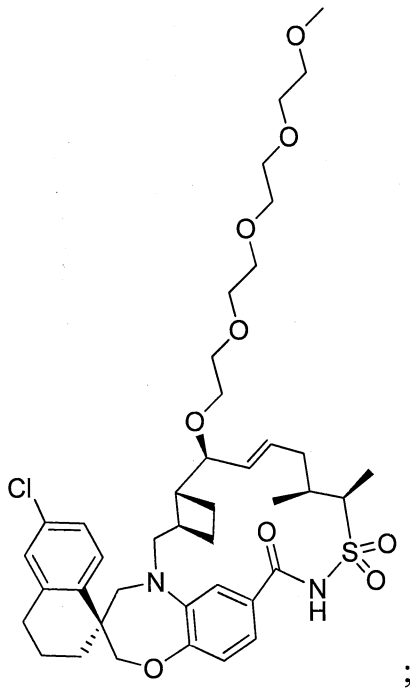


;



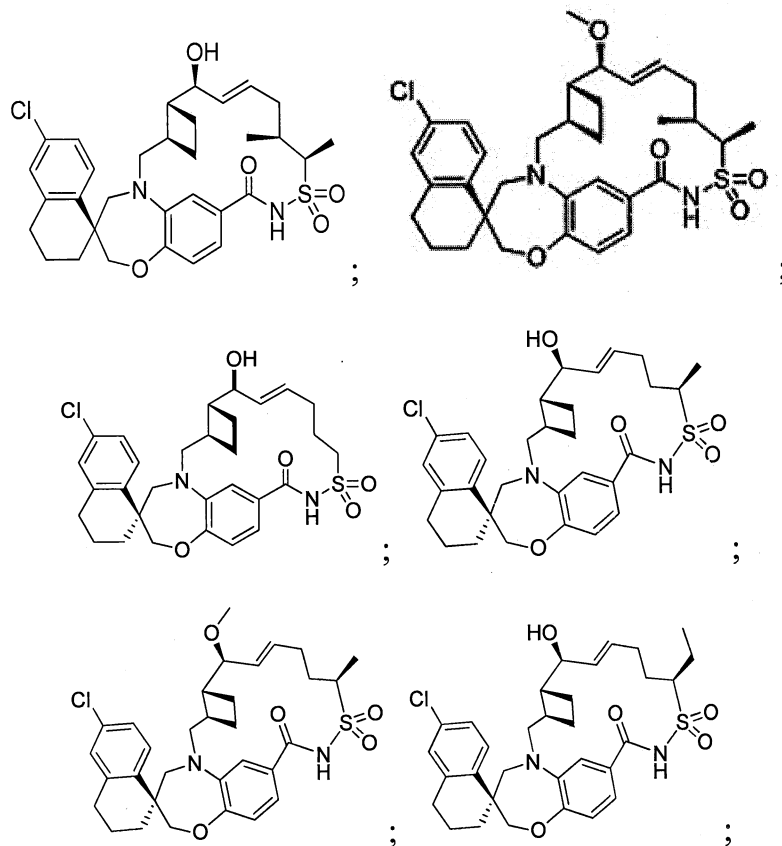
;

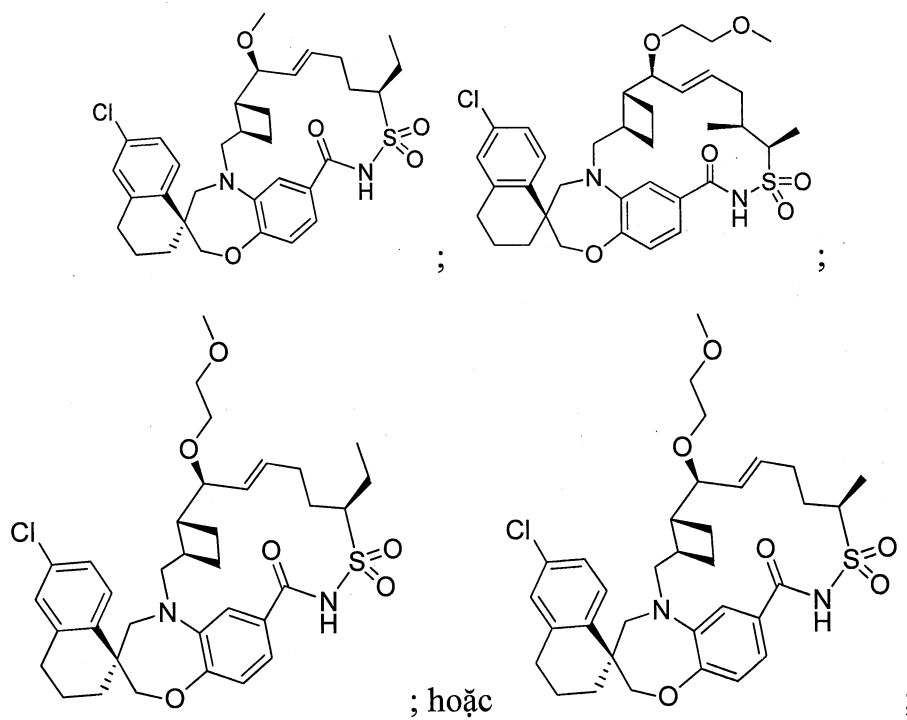




10. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, hoặc muối được dụng của nó và tá dược được dụng.

11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc được chọn từ nhóm bao gồm:





hoặc muối được dụng của nó.

12. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 11, hoặc muối được dụng của nó và tá
dược được dụng.

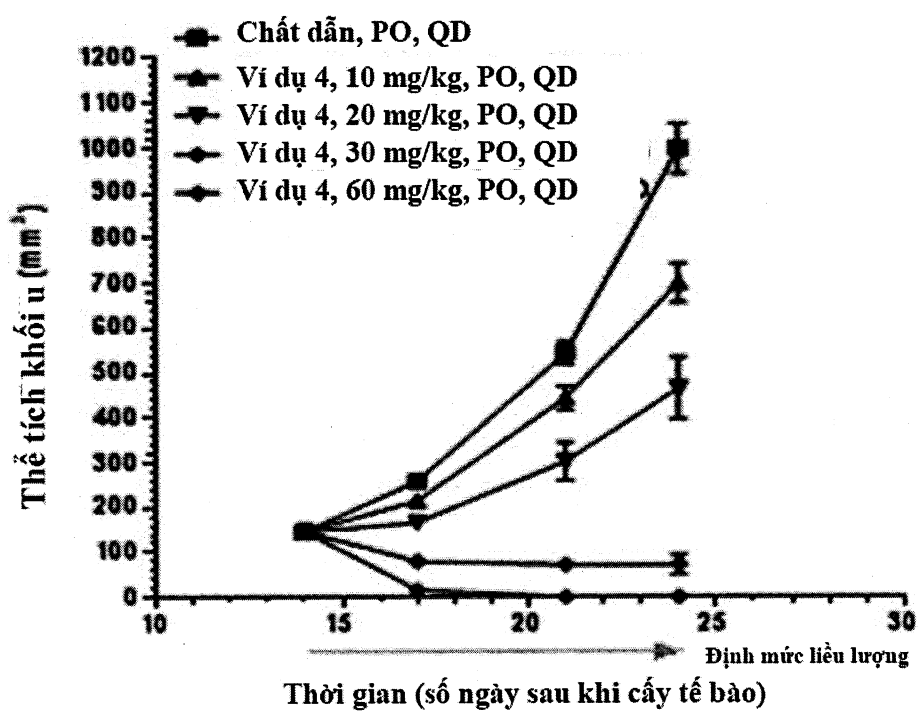
Fig 1

Fig. 2

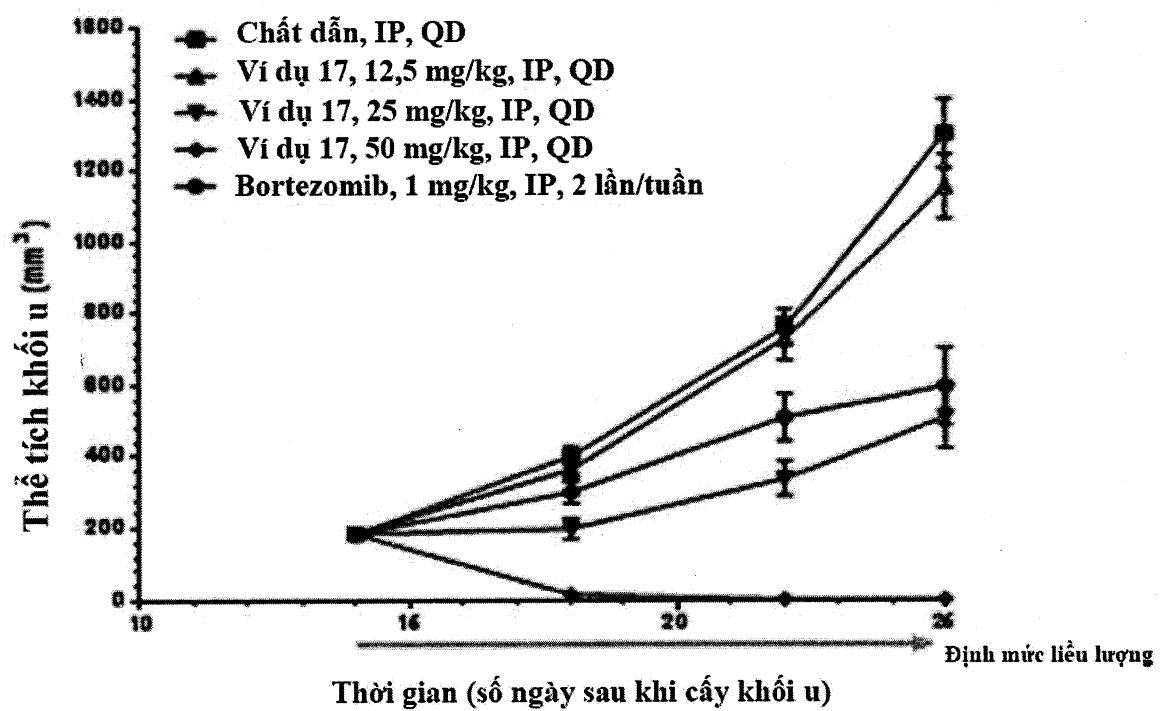


Fig. 3