



(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)



1-0035542

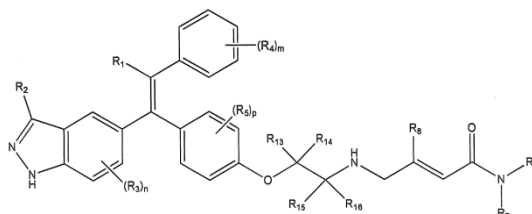
(51)⁷ A61K 31/4439; C07D 317/06; C07D
487/04; C07D 317/02

(13) B

- (21) 1-2017-05304 (22) 27/05/2016
(86) PCT/US2016/034782 27/05/2016 (87) WO 2016/196346 08/12/2016
(30) 62/168,529 29/05/2015 US; 62/168,581 29/05/2015 US; 62/269,745 18/12/2015 US
(45) 25/05/2023 422 (43) 25/07/2018 364A
(73) Eisai R&D Management CO., LTD. (JP)
6-10, Koishikawa 4-chome, Bunkyo-ku, Tokyo, 112-8088, Japan
(72) BOCK, Mark (US); HAO, Ming-Hong (US); KORPAL, Manav (CA);
NYAVANANDI, Vijay Kumar (IN); PUYANG, Xiaoling (US); SAMAJDAR,
Susanta (IN); SMITH, Peter Gerard (GB); WANG, John (US); ZHENG, Guo Zhu
(US); ZHU, Ping (CN).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

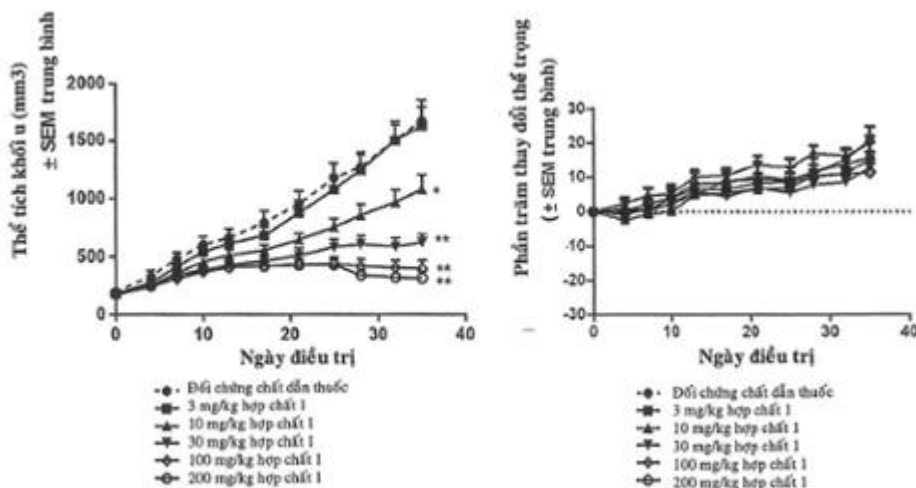
(54) HỢP CHẤT ALKEN ĐƯỢC THỂ BỐN LẦN

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức:



II

hoặc muối được dụng của chúng, trong đó các phần tử thể như được định nghĩa trong bản mô tả, và hợp chất này để sử dụng trong việc điều trị bệnh ung thư vú. Bệnh ung thư vú có thể là bệnh ung thư vú dương tính với thụ thể estrogen (ER) và/hoặc đối tượng cần điều trị có thể biểu hiện protein ER- α đột biến.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến lĩnh vực hóa sinh, cụ thể là sáng chế đề cập đến các hợp chất để sử dụng trong việc điều trị bệnh ung thư vú.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Ngày nay, bệnh ung thư vú được chẩn đoán là bệnh ác tính phổ biến nhất ở phụ nữ với gần 200000/1,7 triệu trường hợp bệnh nhân mới được chẩn đoán lần lượt ở Mỹ/trên thế giới mỗi năm. Do khoảng 70% khối u vú là dương tính với thụ thể estrogen alpha (estrogen receptor alpha - ER α)— tác nhân chính gây bệnh ung thư trong tập hợp loại khối u này— một vài loại hình điều trị đã được phát triển đối với chức năng đối kháng ER α , bao gồm 1) chất điều biến giảm thụ thể estrogen chọn lọc (selective estrogen receptor downregulators - SERDs) trong đó fulvestrant là ví dụ, 2) chất điều biến thụ thể estrogen chọn lọc (selective estrogen receptor modulator - SERM) trong đó tamoxifen là ví dụ và 3) chất ức chế aromataza mà làm giảm mức estrogen toàn thân. Các liệu pháp này có hiệu quả lớn khi giảm được sự xuất hiện và sự tiến triển của khối u vú ER α + trong lâm sàng. Tuy nhiên, có nhiều khả năng nhắm đích liên quan đến các loại hợp chất khác nhau. Ví dụ, tamoxifen đã cho thấy là hoạt hóa hoạt tính truyền tín hiệu trong nội mạc tử cung dẫn đến tăng nguy cơ ung thư nội mạc tử cung về mặt lâm sàng (Fisher *et al.*, (1994) *J Natl Cancer Inst.* Apr 6;86(7):527-37; van Leeuwen *et al.*, (1994) *Lancet* Feb 19;343(8895):448-52). Ngược lại, vì fulvestrant là chất đối kháng tinh khiết, nên có thể dẫn đến hao hụt mật độ xương ở phụ nữ sau mãn kinh do hoạt tính ER α mang tính chất quyết định đối với việc xây dựng kết cấu xương. Ngoài các tác dụng phụ đích, tính kháng lâm sàng cũng bắt đầu xuất hiện đối với nhóm chất đối kháng ER α này dẫn đến nhu cầu phát triển các hợp chất thế hệ sau.

Một số cơ chế kháng đã được nhận biết bằng cách sử dụng các mô hình *in vitro* và *in vivo* kháng lại các liệu pháp nội tiết khác nhau. Các cơ chế này bao gồm ER α /HER2 “giao tiếp chéo” tăng (Shou *et al.*, (2004) *J Natl Cancer Inst.* Jun 16;96(12):926-35), sự biểu hiện khác thường của các chất hoạt hóa đồng thời/kìm hãm đồng thời ER α (Osborne *et al.*, (2003) *J Natl Cancer Inst.* Mar 5;95(5):353-61)

hoặc làm hao hụt ER α hoàn toàn để cho phép phát triển độc lập với ER (Osborne CK, Schiff R (2011) *Annu Rev Med* 62: 233–47).

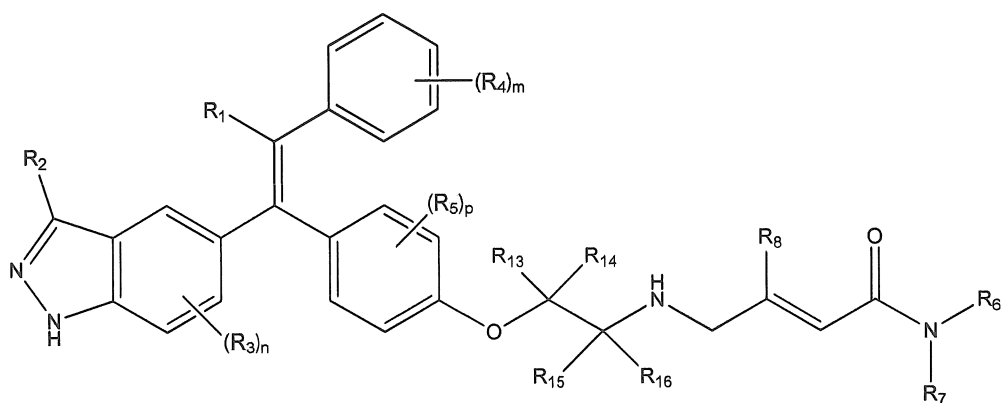
Với mong muốn nhận biết được các cơ chế kháng thích hợp về mặt lâm sàng, gần đây, sự nỗ lực lớn cũng đã thực sự mô tả đặc điểm căn nguyên di truyền của các di căn kháng lại liệu pháp nội tiết được tách từ bệnh nhân. Một số phòng thí nghiệm độc lập gần đây đã công bố vô số tổn thương di truyền quan sát thấy trong các khối u có tính kháng so với các khối u nguyên phát (Li *et al.*, (2013) *Cell Rep*. Sep 26;4(6):1116-30; Robinson *et al.*, (2013) *Nat Genet*. Dec;45(12):1446-51; Toy *et al.*, (2013) *Nat Genet*. 2013 Dec;45(12):1439-45). Trong số đó có các đột biến rất hay xuất hiện trở lại trong miền gắn kết phối tử của *ESR1* (gen mã hóa protein ER α) đã phát hiện thấy là được làm giàu đáng kể trong khoảng 20% khối u kháng so với khối u chưa từng dùng liệu pháp nội tiết (Jeselsohn *et al.*, (2014) *Clin Cancer Res*. Apr 1;20(7):1757-67; Toy *et al.*, (2013) *Nat Genet*. 2013 Dec;45(12):1439-45; Robinson *et al.*, (2013) *Nat Genet*. Dec;45(12):1446-51; Merenbakh-Lamin *et al.*, (2013) *Cancer Res*. Dec 1;73(23):6856-64; Yu *et al.*, (2014) *Science* Jul 11;345(6193):216-20; Segal and Dowsett (2014), *Clin Cancer Res* Apr 1;20(7):1724-6), gợi ý khả năng để các đột biến này tạo ra tính kháng lâm sàng về mặt chức năng. Trái ngược với sự làm giàu trong các đột biến *ESR1* quan sát thấy trong các khối u kháng liệu pháp điều trị, các đột biến trong các gen liên quan đến bệnh ung thư khác không thể hiện được sự làm giàu mạnh như vậy mà nhấn mạnh tầm quan trọng của đột biến ER α trong việc thúc đẩy tính kháng (Jeselsohn *et al.*, (2014) *Clin Cancer Res*. Apr 1;20(7):1757-67).

Bệnh nhân mắc bệnh ung thư vú ER+ thường được điều trị bằng các liệu pháp độc lập bao gồm hóa trị liệu và các liệu pháp kháng estrogen khác nhau như tamoxifen, fulvestrant và các chất ức chế aromataza. Profin hệ gen gần đây đã cho thấy là con đường ER α giữ lại tác nhân quan trọng của sự phát triển khối u trong thiết lập tính kháng khi việc hoạt hóa các đột biến ở ER α đã xuất hiện. Do đó, có ý kiến cho rằng các liệu pháp hướng ER hiệu quả hơn cần được phát triển để có thể khắc phục tính kháng trong thiết lập lâm sàng. Do đó, cần có các hợp chất mới mà có thể ức chế hiệu quả sự phát triển của cả khối u dương tính ER đột biến α và kiểu dại (wild-type - WT).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

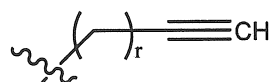
Mục đích của sáng chế là giải quyết các hạn chế nêu trên.

Do đó, sáng chế đề cập đến các hợp chất mới hữu dụng để điều trị bệnh ung thư. Theo các phương án, các hợp chất mới này có công thức II:



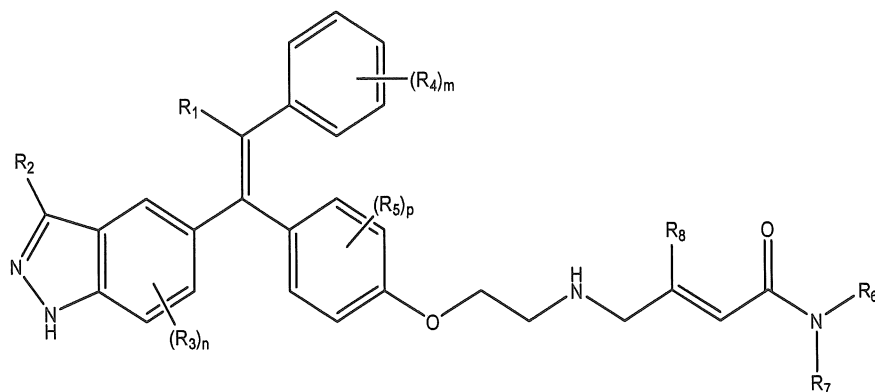
II

trong đó: R₁ được chọn từ nhóm bao gồm metyl, etyl, xyclobutyl, xyclopropyl và -CH₂CH₂Cl, propyl, isopropyl, -CH₂CF₃, và -CH₂CH₂F; R₂ được chọn từ nhóm bao gồm H và F; n là 0-1; R₃ là F; m là 0-2; R₄ là giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm F, CF₃, Cl, isopropyl, -OCH₃, -OCHF₂, -OCF₃, etyl và metyl; p là 0-1; R₅ là F; R₆ và R₇ là giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm metyl, etyl, propyl, -CH₂CH₂OH và



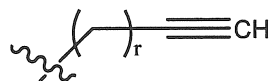
, trong đó r là 1 hoặc 2; hoặc, trong đó R₆ và R₇ tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 6 cạnh với nguyên tử N mà chúng gắn kết, trong đó vòng dị vòng này tùy ý bao gồm nguyên tử oxy, và trong đó vòng dị vòng này tùy ý được thế bằng F, hoặc -CH₂F; R₈ được chọn từ nhóm bao gồm H và -CH₃; và R₁₃, R₁₄, R₁₅, và R₁₆ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -H hoặc -CH₃; hoặc muối được dụng của chúng.

Theo các phương án khác, các hợp chất mới này có công thức I:



I

trong đó: R_1 được chọn từ nhóm bao gồm methyl, ethyl, xyclobutyl, xyclopropyl và $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$; R_2 được chọn từ nhóm bao gồm H và F; n là 0-1; R_3 là F; m là 0-2; R_4 là giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm F, CF_3 , Cl, isopropyl, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_3$, ethyl và methyl; p là 0-1; R_5 là F; R_6 và R_7 là giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm methyl, ethyl, propyl, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ và



, trong đó r là 1 hoặc 2; hoặc, trong đó R_6 và R_7 tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 6 cạnh với nguyên tử N mà chúng gắn kết, trong đó vòng dị vòng này tùy ý bao gồm nguyên tử oxy, và trong đó vòng dị vòng này tùy ý được thế bằng F, hoặc $-\text{CH}_2\text{F}$; R_8 được chọn từ nhóm bao gồm H và $-\text{CH}_3$; hoặc muối được dụng của chúng.

Theo các phương án, hợp chất có công thức I có thể có các thay thế được ưu tiên hoặc tổ hợp các thay thế được ưu tiên sau: R_1 là ethyl hoặc xyclobutyl; cả R_6 và R_7 đều là methyl; R_8 là H; R_2 là H hoặc F; m là 2 và một R_4 là F và R_4 kia là Cl; m là 2 và cả hai R_4 đều là F; m là 0; R_3 là F; n là 0; p là 1 và R_5 là F; và p là 0.

Theo các phương án, hợp chất có công thức I có sự thay thế sau: R_1 là ethyl; R_2 là H; n là 0; m là 0; p là 0; R_6 và R_7 giống nhau và là methyl; R_8 là H; hoặc muối được dụng của chúng.

Theo các phương án, hợp chất có công thức I có sự thay thế sau: R_1 là ethyl; R_2 là F; n là 0; m là 2 và một R_4 là F và một R_4 là Cl; p là 0; R_6 và R_7 giống nhau và là methyl; R_8 là H; hoặc muối được dụng của chúng.

Theo các phương án, hợp chất có công thức I được chọn từ nhóm bao gồm (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy) etyl) amino)-*N,N*-dimetylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(3-flo-1*H*-indazol-5-yl)-2-phenyl but-1-en-1-yl) phenoxy)etyl)amino)-*N,N*-dimetylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(3-flo-1*H*-indazol-5-yl)-2-(3-flo-5-(triflometyl) phenyl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)amino)-*N,N*-dimetylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(4-flo-1*H*-indazol-5-yl)-2-phenyl but-1-en-1-yl) phenoxy) etyl)amino)-*N,N*-dimetylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-(3,5-diflophenyl)-1-(1*H*-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl) phenoxy)etyl)amino)-*N,N*-dimetylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-(3,4-diflophenyl)-1-(1*H*-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl) phenoxy)etyl)amino)-*N,N*-dimetylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-(3-clo-5-flophenyl)-1-(1*H*-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl) phenoxy)etyl)amino)-*N,N*-dimetylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy) etyl) amino)-*N*-metyl-*N*-(prop-2-yn-1-yl)but-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)etyl) amino)-*N*-(but-3-yn-1-yl)-*N*-metylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)etyl) amino)-1-(azetidin-1-yl)but-2-en-1-on; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)etyl) amino)-1-(pyrolidin-1-yl)but-2-en-1-on; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)etyl) amino)-1-(piperidin-1-yl)but-2-en-1-on; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-xyclobutyl-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylvinyl)phenoxy) etyl)amino)-*N,N*-dimetylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-xyclobutyl-1-(3-flo-1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylvinyl) phenoxy)etyl)amino)-*N,N*-dimetylbut-2-enamit 2,2,2-triflo axetat; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)etyl) amino)-1-morpholinobut-2-en-1-on; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)etyl) amino)-*N*-etyl-*N*-metylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)etyl) amino)-*N*-metyl-*N*-propylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)amino)-*N*-(2-hydroxyetyl)-*N*-metylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-(2-clo-4-flophenyl)-1-(3-flo-1*H*-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)amino)-*N,N*-dimetylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)etyl) amino)-*N,N*,3-trimetylbut-2-enamit; (*Z*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-

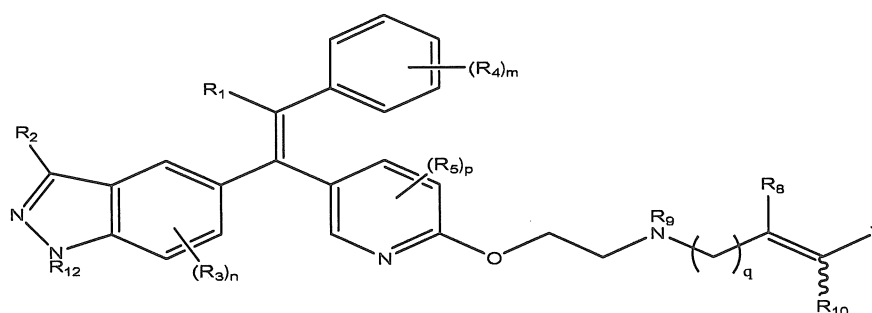
yl)phenoxy)ethyl amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-xyclobutyl-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2- phenylvinyl)phenoxy) ethyl)amino)-1-morpholinobut-2-en-1-on; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-xyclobutyl-1-(4-flo-1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylvinyl)phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-((5-((*Z*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)pyridin-2-yl) oxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-(o-tolyl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-*N*-(2-hydroxyethyl)-*N*-methylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-(2-clo-4-flophenyl)-1-(3-flo-1*H*-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-*N*-(2-hydroxyethyl)-*N*-methylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-(4-isopropyl phenyl)but-1-en-1-yl) phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-4-clo-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-phenyl but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-(4-isopropyl phenyl)but-1-en-1-yl) phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-(2-(diflometoxy)phenyl)-1-(1*H*-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-(2-(triflo- metoxy)phenyl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-(2-isopropyl phenyl)but-1-en-1-yl) phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-(2-ethylphenyl)-1-(1*H*-indazol-5-yl) but-1-en-1-yl)phenoxy) ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-(o-tolyl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl) amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-((5-((*Z*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)pyrimidin-2-yl) oxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-1-(azetidin-1-yl)-4-((2-(4-((*E*)-2-xyclobutyl-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylvinyl) phenoxy)ethyl)amino)but-2-en-1-on; (*E*)-1-(azetidin-1-yl)-4-((2-(4-((*E*)-2-xyclobutyl-1-(3-flo-1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylvinyl)phenoxy)ethyl)amino)but-2-en-1-on; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-xyclobutyl-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2- phenylvinyl) phenoxy) ethyl)amino)-*N*-(2-hydroxyethyl)-*N*-methylbut-2-enamit; (*E*)-1-(azetidin-1-yl)-4-((2-(4-((*E*)-2-xyclobutyl-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-(o-tolyl) vinyl)phenoxy)ethyl)amino)but-2-en-1-on; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(3-flo-1*H*-indazol-5-yl)-2-(2-flo phenyl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(3-flo-1*H*-indazol-5-yl)-2-(3-flo phenyl)but-1-en-1-yl) phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-

((*E*)-1-(3-*flo*-1*H*-indazol-5-yl)-2-(3-*flo*phenyl)but-1-en-1-yl) phenoxy)etyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-(2-*clo*-4-*flo*phenyl)-2-*xy*clobutyl-1-(3-*flo*-1*H*-indazol-5-yl)vinyl)phenoxy)etyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(2-*flo*-4-((*Z*)-1-(3-*flo*-1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-(2,6-diflophenyl)-1-(3-*flo*-1*H*-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(3-*flo*-1*H*-indazol-5-yl)-2-(pyridin-3-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(3-*flo*-1*H*-indazol-5-yl)-2-(pyridin-4-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylprop-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-*xy*clopropyl-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylvinyl)phenoxy)etyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-(2-*clo*-4-*flo*phenyl)-1-(4-*flo*-1*H*-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-((5-((*Z*)-2-(2-*clo*-4-*flo*phenyl)-1-(3-*flo*-1*H*-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-((5-((*Z*)-2-(2-*clo*-4-*flo*phenyl)-4,4,4-*triflo*-1-(3-*flo*-1*H*-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-*N,N*-dimethyl-4-((2-((5-((*Z*)-4,4,4-*triflo*-1-(3-*flo*-1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)amino)but-2-enamit; (*E*)-*N,N*-dimethyl-4-((2-(4-((*E*)-4,4,4-*triflo*-1-(3-*flo*-1*H*-indazol-5-yl)-2-(3-*flo*pyridin-4-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)amino)but-2-enamit; (*E*)-*N,N*-dimethyl-4-((2-((5-((*Z*)-4,4,4-*triflo*-1-(3-*flo*-1*H*-indazol-5-yl)-2-(3-*flo*pyridin-4-yl)but-1-en-1-yl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)amino)but-2-enamit; (*E*)-*N,N*-dimethyl-4-((2-(4-((*E*)-2-phenyl-1-(1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)amino)but-2-enamit; (*E*)-4-((2-(3-*flo*-4-((*Z*)-1-(3-*flo*-1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-(2,4-diflophenyl)-1-(3-*flo*-1*H*-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(3,6-diflo-1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(3-*flo*-1*H*-indazol-5-yl)-2-(pyridin-2-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-((5-((*Z*)-1-(3-*flo*-1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-*N,N*-dimethyl-4-

((2-(4-((*E*)-4,4,4-triflo-1-(3-flo-1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)but-2-enamit; (*E*)-4-((2-((5-((*Z*)-2-xylobutyl-1-(3-flo-1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylvinyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-(2-clophenyl)-1-(3-flo-1*H*-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-(2-clo-4-flophenyl)-1-(1*H*-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(3-flo-1*H*-indazol-5-yl)-2-(pyridin-4-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-*N*-(2-hydroxyethyl)-*N*-methylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(7-flo-1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(3-flo-1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylpent-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(3,7-diflo-1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-(2,5-diflophenyl)-1-(3-flo-1*H*-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(3-flo-1*H*-indazol-5-yl)-2-(3-flopyridin-4-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(3-flo-1*H*-indazol-5-yl)-3-methyl-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-5-((2-(4-((*E*)-4-flo-1-(3-flo-1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylpent-2-enamit; (*E*)-5-((2-(4-((*E*)-2-(2-clo-4-flophenyl)-1-(3-flo-1*H*-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylpent-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-(2-clo-4-flophenyl)-1-(3-flo-1*H*-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*,2-trimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-(2-clo-4-flophenyl)-4,4,4-triflo-1-(3-flo-1*H*-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-(phenyl-d5)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylpent-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)propyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((1-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)propan-2-yl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-((6-((*Z*)-1-(3-flo-1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)pyridin-3-yl)oxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((3-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)propyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-

enamit; (*E*)-4-((3-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)butan-2-yl)amino)-*N,N*-dimetylbut-2-enamit; (*E*)-4-((1-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)-2-metylpropan-2-yl)amino)-*N,N*-dimetylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)-2-metylpropyl)amino)-*N,N*-dimetylbut-2-enamit; và (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-xyclobutyl-1-(3-flo-1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylvinyl)phenoxy)etyl)amino)-*N*-(2-hydroxyetyl)-*N*-metylbut-2-enamit, và muối được dụng của chúng.

Theo một số phương án, các hợp chất mới này có công thức III:



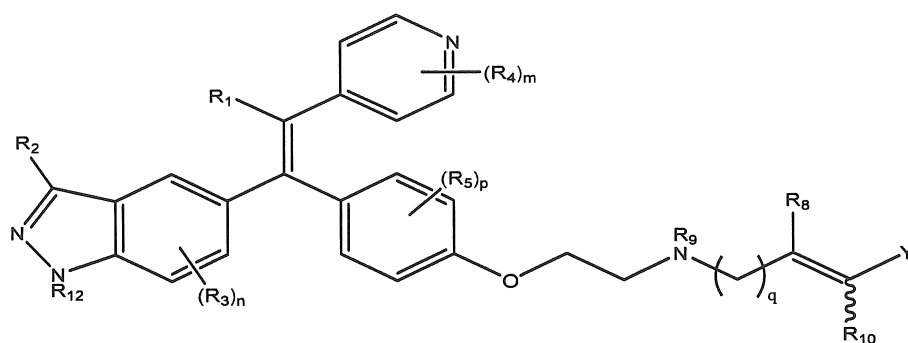
III

trong đó: R₁ được chọn từ nhóm bao gồm C₁-C₆ alkyl, -CH₂CF₃, C₃-C₆ xycloalkyl và vòng dị vòng có 4 đến 6 cạnh; R₂ được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, hydroxy, C₁-C₃ alkyl, C₃-C₄ xycloalkyl và vòng dị vòng C₄; R₃ là giống hoặc khác nhau, và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, C₁-C₆ alkyl và C₁-C₃ alkoxy tùy ý được thế bằng ít nhất một halogen; n là 0-3; R₄ là giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, C₁-C₆ alkyl, và OR₁₁, trong đó R₁₁ được chọn từ nhóm bao gồm C₃-C₆ xycloalkyl, C₁-C₆ alkyl, aryl, heteroaryl và vòng dị vòng có 4 đến 6 cạnh; m là 0-5; R₅ là giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₃-C₄ xycloalkyl, C₃-C₆ xycloalkoxy và dị vòng C₄; p là 0-3; q là 1-2; R₈ và R₁₀ là giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, H và C₁-C₃ alkyl; R₉ được chọn từ nhóm bao gồm H, C₁-C₆ alkyl và C₃-C₆ xycloalkyl; Y được chọn từ nhóm bao gồm -S(O)₂R₆, -S(O)₂NR₆R₇, -C(O)NR₆R₇, -C(O)R₆, -C(O)OR₆, -CN; hoặc trong đó cả Y và R₁₀ đều là -CF₃; R₆ và R₇ là giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ xycloalkyl, aryl, heteroaryl và vòng dị vòng có 4 đến 6 cạnh trong đó alkyl này là no hoặc không no hoặc trong đó R₆ và R₇ tạo thành vòng

dị vòng có 4 đến 6 cạnh với nguyên tử N mà chúng gắn kết, tùy ý còn chứa nguyên tử O; R_{12} được chọn từ nhóm bao gồm H, C₃-C₄ xycloalkyl và C₁-C₆ alkyl; và trong đó nguyên tử cacbon bất kỳ chứa nhóm R_1 - R_{12} có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, flometan, diflometan hoặc triflometan, hoặc -OH; hoặc muối được dụng của chúng.

Theo một phương án khác, R_1 được chọn từ nhóm bao gồm C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ xycloalkyl và vòng dị vòng có 4 đến 6 cạnh. Theo một phương án khác, R_1 là -CH₂CF₃. Theo các phương án cụ thể hơn, các hợp chất mới này có công thức III, trong đó: R_2 được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, metyl và etyl; R_3 là giống hoặc khác nhau, và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, metyl và etyl; R_4 là giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, C₁-C₆ alkyl và C₁-C₆ alkoxy; R_5 là giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, metyl và etyl; R_8 và R_{10} là giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và metyl; R_9 được chọn từ nhóm bao gồm H, metyl và etyl; và R_6 và R_7 là giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C₁-C₆ alkyl hoặc trong đó R_6 và R_7 tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 6 nguyên tử với nguyên tử N mà chúng gắn kết, tùy ý còn chứa nguyên tử O. Theo các phương án khác, R_1 là xyclobutyl, etyl, hoặc -CH₂CF₃; R_2 là -H hoặc -F; n là 0; m là 0 hoặc 2, và nếu m là 2, thì một R_4 là -Cl và R_4 kia là -F; p là 0; Y là -CON(CH₃)₂, và tất cả R_8 , R_9 , R_{10} , và R_{12} đều là -H.

Theo một số phương án, các hợp chất mới này có công thức IV:



IV

trong đó: R_1 được chọn từ nhóm bao gồm C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ xycloalkyl và vòng dị vòng có 4 đến 6 cạnh; R_2 được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, hydroxy, C₁-C₃ alkyl, C₃-C₄ xycloalkyl và vòng dị vòng C₄; R_3 là giống hoặc khác nhau, và độc lập

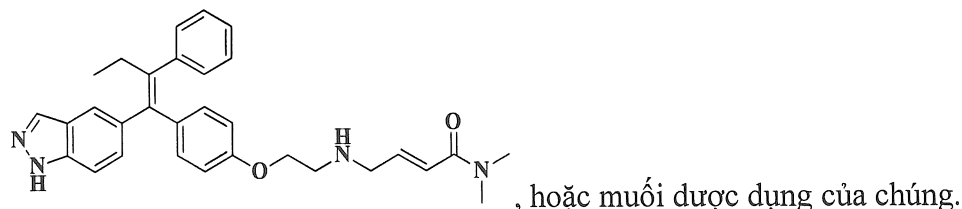
được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, C₁-C₆ alkyl và C₁-C₃ alkoxy tùy ý được thế bằng ít nhất một halogen; n là 0-3; R₄ là giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, C₁-C₆ alkyl, và OR₁₁, trong đó R₁₁ được chọn từ nhóm bao gồm C₃-C₆ xycloalkyl, C₁-C₆ alkyl, aryl, heteroaryl và vòng dị vòng có 4 đến 6 cạnh; m là 0-4; R₅ là giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₃-C₄ xycloalkyl, C₃-C₆ xycloalkoxy và dị vòng C₄; p là 0-4; q là 1-2; R₈ và R₁₀ là giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, H và C₁-C₃ alkyl; R₉ được chọn từ nhóm bao gồm H, C₁-C₆ alkyl và C₃-C₆ xycloalkyl; Y được chọn từ nhóm bao gồm -S(O)₂R₆, -S(O)₂NR₆R₇, -C(O)NR₆R₇, -C(O)R₆, -C(O)OR₆, -CN; hoặc trong đó cả Y và R₁₀ đều là -CF₃; R₆ và R₇ là giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ xycloalkyl, aryl, heteroaryl và vòng dị vòng có 4 đến 6 cạnh trong đó alkyl này là no hoặc không no hoặc trong đó R₆ và R₇ tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 6 cạnh với nguyên tử N mà chúng gắn kết, tùy ý còn chứa nguyên tử O; R₁₂ được chọn từ nhóm bao gồm H, C₃-C₄ xycloalkyl và C₁-C₆ alkyl; và trong đó nguyên tử cacbon bất kỳ chứa nhóm R₁-R₁₂ có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, flometan, diflometan hoặc triflometan, hoặc -OH; hoặc muối được dụng của chúng.

Theo các phương án cụ thể hơn, các hợp chất mới này có công thức IV, trong đó: R₂ được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, metyl và etyl; R₃ là giống hoặc khác nhau, và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, metyl và etyl; R₄ là giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, C₁-C₆ alkyl và C₁-C₆ alkoxy; R₅ là giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, metyl và etyl; R₈ và R₁₀ là giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và metyl; R₉ được chọn từ nhóm bao gồm H, metyl và etyl; và R₆ và R₇ là giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C₁-C₆ alkyl hoặc trong đó R₆ và R₇ tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 6 nguyên tử với nguyên tử N mà chúng gắn kết, tùy ý còn chứa nguyên tử O.

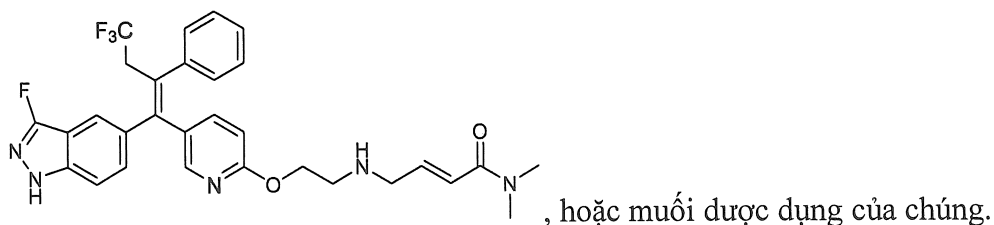
Theo một số phương án, hợp chất có công thức III hoặc công thức IV có sự thay thế hoặc tổ hợp các thay thế sau: Y là -C(O)NR₆R₇; R₆ và R₇ là metyl; cả R₈ và R₁₀ đều là H; R₁ là etyl hoặc xyclobutyl; R₉ là H; R₂ là F hoặc H; m là 2 và một R₄ là

F và R₄ kia là Cl; m là 2 và cả hai R₄ đều là F; m là 0; n là 1 và R₃ là F; n là 0; p là 1 và R₅ là F; hoặc p là 0.

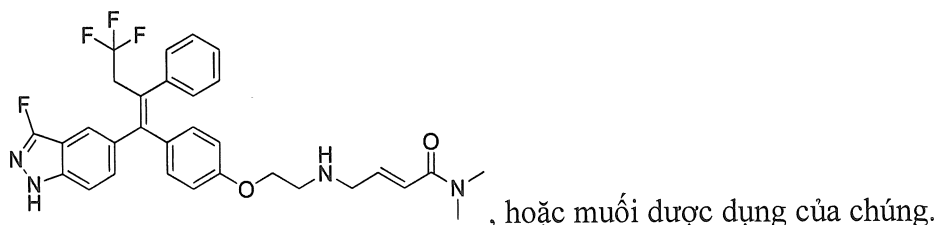
Một phương án của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức sau:



Một phương án của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức sau:



Một phương án của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức sau:



Một phương án khác của sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư vú bao gồm bước cho đối tượng dùng hợp chất theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn nêu trên. Bệnh ung thư vú có thể là bệnh ung thư vú dương tính với ER. Đối tượng có thể biểu hiện protein ER- α đột biến. Một phương án của sáng chế đề xuất hợp chất như trong các đoạn nêu trên để sử dụng trong việc điều trị bệnh ung thư vú. Theo một số phương án, bệnh ung thư vú là bệnh ung thư vú dương tính với ER. Theo một số phương án, đối tượng này biểu hiện protein ER- α đột biến. Theo một số phương án, hợp chất như được nêu ở trên được sử dụng để bào chế thuốc để điều trị bệnh ung thư vú.

Theo các phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây là hữu dụng để ức chế sự phát triển nuôi cấy tế bào của các tế bào MCF7 ER-alpha (kiểu đại) và MCF7 ER-

alpha (đột biến Y537S). Các hợp chất khác (ví dụ, tamoxifen, raloxifen và fulvestrant) mà được biết đến là ức chế sự phát triển nuôi cấy tế bào của tế bào MCF7 ER-alpha (kiểu đại) hiện đang được sử dụng để điều trị bệnh ung thư vú ở bệnh nhân. Do đó, hợp chất được bộc lộ ở đây có thể hữu dụng để điều trị bệnh ung thư vú biểu hiện ER-alpha ở bệnh nhân, và có thể hữu dụng để điều trị bệnh ung thư vú biểu hiện ER-alpha đột biến Y537S ở bệnh nhân.

Theo các phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây có thể được sử dụng để điều trị bệnh ung thư vú. Theo các phương án, bệnh ung thư vú là ER- α +. Theo các phương án, bệnh ung thư vú biểu hiện đột biến ER- α , là L536Q (Robinson *et al. Nat Genet.* 2013 Dec;45(12)), L536R (Toy *et al. Nat Genet.* 2013 Dec;45(12):1439-45), Y537S (Toy *et al. Nat Genet.* 2013 Dec;45(12):1439-45; Robinson *et al. Nat Genet.* 2013 Dec;45(12); Jeselsohn *et al. Clin Cancer Res.* 2014 Apr 1;20(7):1757-67), Y537N (Toy *et al. Nat Genet.* 2013 Dec;45(12):1439-45; Jeselsohn *et al. Clin Cancer Res.* 2014 Apr 1;20(7):1757-67), Y537C (Toy *et al. Nat Genet.* 2013 Dec;45(12):1439-45; Jeselsohn *et al. Clin Cancer Res.* 2014 Apr 1;20(7):1757-67) and D538G (Toy *et al. Nat Genet.* 2013 Dec;45(12):1439-45; Robinson *et al. Nat Genet.* 2013 Dec;45(12); Jeselsohn *et al. Clin Cancer Res.* 2014 Apr 1;20(7):1757-67; Merenbakh-Lamin *et al. Cancer Res.* 2013 Dec 1;73(23):6856-64); và Yu *et al.*, (2014) *Science* Jul 11;345(6193):216-20, tất cả các tài liệu này được kết hợp toàn bộ ở đây để tham khảo các kiến thức về đột biến ER- α .

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện tác dụng tăng sinh *in vitro* của dòng MCF7 mang ER đột biến và kiểu đại đến các liệu pháp lâm sàng 4-hydroxytamoxifen (4-OHT), raloxifen và fulvestrant, trong đó thấy có tính kháng kiểu hình (phenotyp) ở các dòng mang đột biến đối với hợp chất lâm sàng hiện có so với các dòng đối chứng, nhờ đó các tế bào MCF7 đã được thiết kế nhằm biểu hiện quá mức nhiều ER α^{MUT} khác nhau thể hiện tính kháng một phần đối với nhiều liệu pháp nội tiết đa dạng.

Fig.2 thể hiện tác dụng kháng khối u và thể trọng của hợp chất 1 dùng qua đường miệng ở chuột nhắt cái trụi lông balb/c mang mảnh ghép ngoại lai MCF7.

Fig.3 thể hiện tác dụng kháng khối u và thể trọng của hợp chất 1 dùng qua đường miệng ở chuột nhắt cái trụi lông thiếu tuyến ức (Cr1:NU(NCr)-Foxnlnu) mang mảnh ghép ngoại lai PDX-Y537S.

Fig.4 thể hiện tác dụng kháng khối u và thể trọng của hợp chất 1 dùng qua đường miệng ở chuột nhắt cái SCID-bg mang mảnh ghép ngoại lai WHUM20.

Fig.5 thể hiện tác dụng kháng khối u và thể trọng của hợp chất 60 dùng qua đường miệng ở chuột nhắt cái trụi lông Balb/c mang mảnh ghép ngoại lai MCF7.

Fig.6 thể hiện tác dụng kháng khối u và thể trọng của hợp chất 60 dùng qua đường miệng ở chuột nhắt cái trụi lông thiếu tuyến ức (Cr1:NU(NCr)-Foxnlnu) mang mảnh ghép ngoại lai PDX-Y537S.

Fig.7 thể hiện tác dụng kháng khối u và thể trọng của hợp chất 69 dùng qua đường miệng ở chuột nhắt cái trụi lông Balb/c mang mảnh ghép ngoại lai MCF7

Fig.8 thể hiện tác dụng kháng khối u và thể trọng của hợp chất 69 dùng qua đường miệng ở chuột nhắt cái trụi lông thiếu tuyến ức (Cr1:NU(NCr)-Foxnlnu) mang mảnh ghép ngoại lai PDX-Y537S.

Fig.9 thể hiện tác dụng kháng khối u và thể trọng của hợp chất 60 ở mô hình ER+ WHIM20 PDX mang đột biến đồng hợp tử Y537S.

Mô tả chi tiết sáng chế

Tất cả các công bố và tài liệu sáng chế trích dẫn ở đây được kết hợp để tham khảo như thể mỗi công bố hoặc tài liệu này được chỉ ra một cách cụ thể và riêng rẽ là được kết hợp ở đây để tham khảo. Nếu nội dung của bản mô tả này và nội dung của một hoặc nhiều tài liệu được kết hợp để tham khảo mâu thuẫn nhau, thì bản mô tả này sẽ kiểm soát. Sự trích dẫn các công bố và tài liệu sáng chế không nhằm mục đích kết hợp mà bất kỳ trong số đó là tình trạng kỹ thuật thích hợp, mà cũng không tạo thành sự kết hợp bất kỳ như đối với nội dung hoặc ngày tháng của các tài liệu này. Các phương án mô tả ở đây hiện nay được mô tả bởi văn bản mô tả, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận ra rằng các phương án được mô tả ở đây có thể được thực hiện theo các phương án khác nhau và phần mô tả và phần

ví dụ đề xuất ở đây nhằm mục đích minh họa và không làm giới hạn các điểm yêu cầu bảo hộ.

Như được sử dụng ở đây, "alkyl", "C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ hoặc C₆ alkyl" hoặc "C₁-C₆ alkyl" được hiểu là bao gồm các nhóm hydrocacbon béo no mạch thẳng (thẳng) C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ hoặc C₆ và các nhóm hydrocacbon béo no mạch nhánh C₃, C₄, C₅ hoặc C₆. Ví dụ, C₁-C₆ alkyl được hiểu là bao gồm các nhóm C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ và C₆ alkyl. Ví dụ về alkyl bao gồm các nhóm có từ một đến sáu nguyên tử cacbon, như, nhưng không giới hạn ở, metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, s-butyl, t-butyl, n-pentyl, s-pentyl hoặc n-hexyl.

Theo một số phương án nhất định, alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có sáu nguyên tử cacbon hoặc ít hơn (ví dụ, C₁-C₆ đối với mạch thẳng, C₃-C₆ đối với mạch nhánh), và theo một phương án khác, alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có bốn nguyên tử cacbon hoặc ít hơn.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "xycloalkyl" đề cập đến vòng hydrocacbon không thơm no hoặc không no có 3 đến 7 nguyên tử cacbon (ví dụ, C₃-C₇). Ví dụ về xycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, và xycloheptenyl.

Thuật ngữ "heteroxycloalkyl" đề cập đến nhóm một vòng có 3 đến 8 cạnh không thơm no hoặc không no, nhóm hai vòng dung hợp có 7 đến 10 cạnh có một hoặc nhiều nguyên tử khác loại (như O, N, hoặc S), trừ khi có quy định khác. Ví dụ về các nhóm heteroxycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, dioxanyl, tetrahydrofuranyl, isoindolinyl, indolinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, oxazolidinyl, isoxazolidinyl, triazolidinyl, oxiranyl, azetidiny, oxetanyl, thietanyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiophen, dihydropyranyl, pyranly, morpholinyl, 1,4-diazepanyl, 1,4-oxazepanyl, và dạng tương tự.

Ví dụ thêm về các nhóm heteroxycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, acridinyl, azoxinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzoxazolinyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, benzimidazolinyl, carbazolyl, 4aH-

carbazolyl, carbolinyl, chromanyl, chromenyl, xinnolyl, decahydroquinolyl, 2H,6H-1,5,2-dithiazinyl, dihydrofuro[2,3-b]tetrahydrofuran, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl, imidazolyl, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolenyl, indolyl, indolizyl, indolyl, 3H-indolyl, isatinoyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindolyl, isoindolyl, isoquinolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, metylendioxyphenyl, morpholyl, naphthyridinyl, octahydroisoquinolyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazol5(4H)-on, oxazolidinyl, oxazolyl, oxindolyl, pyrimidinyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxathinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, piperidonyl, 4-piperidonyl, piperonyl, pteridinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, pyrazolyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridooxazol, pyridoimidazol, pyridothiazol, pyridinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrolinyl, 2H-pyrolyl, pyrolyl, quinazolyl, quinolyl, 4H-quinolizyl, quinoxalyl, quinuclidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisoquinolyl, tetrahydroquinolyl, tetrazolyl, 6H-1,2,5-thiadiazinyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, thiazolyl, thienyl, thienothiazolyl, thienooxazolyl, thienoimidazolyl, thiophenyl, triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl và xanthenyl.

Thuật ngữ "alkyl được thế tùy ý" đề cập đến alkyl không được thế hoặc alkyl có các phần tử thế chỉ định thay thế một hoặc nhiều nguyên tử hydro trên một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của mạch chính hydrocacbon. Các phần tử thế này có thể bao gồm, ví dụ, alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, hydroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxy carbonyloxy, aryloxy carbonyloxy, carboxylat, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkoxy carbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxy, phosphat, phosphonato, phosphinato, amino (bao gồm alkylamino, dialkylamino, arylamino, diarylamino và alkylarylamino), acylamino (bao gồm alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl và ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylat, sulfat, alkylsulfinyl, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, triflometyl, xyano, azido, heteroxycyl, alkylaryl, hoặc nhóm thơm hoặc thơm khác loại.

Nhóm "arylalkyl" hoặc "aralkyl" là alkyl được thế bằng aryl (ví dụ, phenylmetyl(benzyl)). Nhóm "alkylaryl" là aryl được thế bằng alkyl (ví dụ, methylphenyl).

"Alkenyl" bao gồm các nhóm béo không no tương tự về chiều dài và có thể thay thế các alkyl đã mô tả ở trên, nhưng chứa ít nhất một liên kết đôi. Ví dụ, thuật ngữ "alkenyl" bao gồm các nhóm alkenyl mạch thẳng (ví dụ, etenyl, propenyl, butenyl, pentenyl, hexenyl), và các nhóm alkenyl mạch nhánh. Theo một số phương án nhất định, nhóm alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có sáu nguyên tử cacbon hoặc ít hơn trong mạch chính của nó (ví dụ, C₂-C₆ đối với mạch thẳng, C₃-C₆ đối với mạch nhánh). Thuật ngữ "C₂-C₆" bao gồm các nhóm alkenyl chứa từ hai đến sáu nguyên tử cacbon. Thuật ngữ "C₃-C₆" bao gồm các nhóm alkenyl chứa từ ba đến sáu nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "alkenyl được thế tùy ý" đề cập đến alkenyl không được thế hoặc alkenyl có các phần tử thế chỉ định thay thế một hoặc nhiều nguyên tử hydro trên một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của mạch chính hydrocacbon. Các phần tử thế này có thể bao gồm, ví dụ, alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, hydroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxy carbonyloxy, aryloxy carbonyloxy, carboxylat, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkoxy carbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxy, phosphat, phosphonato, phosphinato, amino (bao gồm alkylamino, dialkylamino, arylamino, diarylamino và alkylaryl amino), acylamino (bao gồm alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl và ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylat, sulfat, alkylsulfinyl, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, triflometyl, xyano, heterocyclyl, alkylaryl, hoặc nhóm thơm hoặc thơm khác loại.

"Alkynyl" bao gồm các nhóm béo không no tương tự về chiều dài và có thể thay thế các alkyl đã mô tả ở trên, nhưng chứa ít nhất một liên kết ba. Ví dụ, "alkynyl" bao gồm các nhóm alkynyl mạch thẳng (ví dụ, etynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, hexynyl), và các nhóm alkynyl mạch nhánh. Theo một số phương án nhất định, nhóm alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có sáu nguyên tử cacbon hoặc ít hơn trong mạch chính của nó (ví dụ, C₂-C₆ đối với mạch thẳng, C₃-C₆ đối với mạch nhánh).

Thuật ngữ "C₂-C₆" bao gồm các nhóm alkynyl chứa từ hai đến sáu nguyên tử cacbon. Thuật ngữ "C₃-C₆" bao gồm các nhóm alkynyl chứa từ ba đến sáu nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "alkynyl được thể tùy ý" đề cập đến alkynyl không được thể hoặc alkynyl có các phần tử thể chỉ định thay thế một hoặc nhiều nguyên tử hydro trên một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của mạch chính hydrocacbon. Các phần tử thể này có thể bao gồm, ví dụ, alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, hydroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxy carbonyloxy, aryloxy carbonyloxy, carboxylat, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkoxy carbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxy, phosphat, phosphonato, phosphinato, amino (bao gồm alkylamino, dialkylamino, arylamino, diarylamino và alkylarylamino), acylamino (bao gồm alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl và ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylat, sulfat, alkylsulfinyl, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, triflometyl, xyano, azido, heteroxycyl, alkylaryl, hoặc nhóm thơm hoặc thơm khác loại.

Các nhóm được thể tùy ý khác (như xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, hoặc heteroaryl được thể tùy ý) bao gồm cả các nhóm không được thể và các nhóm có một hoặc nhiều phần tử thể được chỉ định. Ví dụ, heteroxycloalkyl được thể bao gồm heteroxycloalkyl được thể bằng một hoặc nhiều nhóm alkyl, như 2,2,6,6-tetrametyl-piperidinyl và 2,2,6,6-tetrametyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinyl.

"Aryl" bao gồm các nhóm có tính thơm, bao gồm hệ "liên hợp", hoặc hệ đa vòng với ít nhất một vòng thơm và không chứa nguyên tử khác loại bất kỳ trong cấu trúc vòng. Ví dụ về chúng bao gồm phenyl, benzyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphtalenyl, v.v..

Nhóm "heteroaryl" là nhóm aryl, như được xác định ở trên, trừ khi có từ một đến bốn nguyên tử khác loại trong cấu trúc vòng, và cũng có thể được đề cập đến ở dạng "dị vòng aryl" hoặc "thơm khác loại". Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "heteroaryl" được hiểu là bao gồm vòng dị vòng thơm một vòng có 5, 6, hoặc 7 cạnh hoặc hai vòng có 7, 8, 9, 10, 11 hoặc 12 cạnh bên bao gồm nguyên tử cacbon và một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, ví dụ, 1 hoặc 1-2 hoặc 1-3 hoặc 1-4 hoặc 1-5 hoặc 1-6 nguyên tử khác loại, hoặc ví dụ, 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 nguyên tử khác loại, độc lập

được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh. Nguyên tử nitơ có thể được thế hoặc không được thế (nghĩa là, N hoặc NR' trong đó R' là H hoặc các phần tử thế khác, như được định nghĩa). Nguyên tử khác loại nitơ và lưu huỳnh có thể tùy ý được oxy hóa (nghĩa là, $N \rightarrow O$ và $S(O)_p$, trong đó $p = 1$ hoặc 2). Cần lưu ý là tổng số nguyên tử S và O trong dị vòng thơm không lớn hơn 1.

Ví dụ về nhóm heteroaryl bao gồm pyrol, furan, thiophen, thiazol, isothiazol, imidazol, triazol, tetrazol, pyrazol, oxazol, isoxazol, pyridin, pyrazin, pyridazin, pyrimidin, và dạng tương tự.

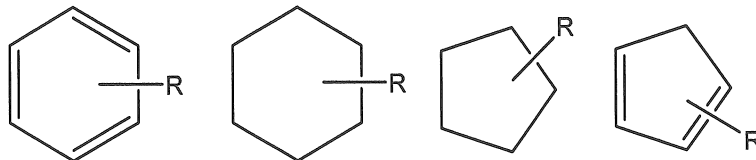
Hơn nữa, các thuật ngữ "aryl" và "heteroaryl" bao gồm các nhóm aryl và heteroaryl đa vòng, ví dụ, hai vòng. Ví dụ không giới hạn về các nhóm aryl này bao gồm, ví dụ, naphtalen, benzoxazol, benzodioxazol, benzothiazol, benzoimidazol, benzothiophen, metylendioxyphenyl, quinolin, isoquinolin, naphthrydin, indol, benzofuran, purin, benzofuran, deazapurin, indolizin.

Trong trường hợp vòng thơm đa vòng, thì chỉ cần một trong số các vòng đó là thơm (ví dụ, 2,3-dihydroindol), mặc dù tất cả các vòng đó đều có thể là thơm (ví dụ, quinolin).

Vòng xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể được thế ở một hoặc nhiều vị trí vòng (ví dụ, cacbon tạo vòng hoặc nguyên tử khác loại như N) với các phần tử thế như đã mô tả ở trên, ví dụ, alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, hydroxyl, alkoxy, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxy carbonyloxy, aryloxy carbonyloxy, carboxylat, alkylcarbonyl, alkylaminocarbonyl, aralkylaminocarbonyl, alkenylaminocarbonyl, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, aralkylcarbonyl, alkenylcarbonyl, alkoxy carbonyl, aminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, phosphat, phosphonato, phosphinato, amino (bao gồm alkylamino, dialkylamino, arylamino, diarylamino và alkylaryl amino), acylamino (bao gồm alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl và ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylat, sulfat, alkylsulfinyl, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, triflometyl, xyano, azido, heteroxyclyl, alkylaryl, hoặc nhóm thơm hoặc thơm khác loại. Các nhóm aryl và heteroaryl cũng có thể được dung

hợp với các vòng dị vòng hoặc vòng béo, mà không thom để tạo thành hệ đa vòng (ví dụ, tetralin, metylenedioxyphenyl).

Khi liên kết với phần tử thể thể hiện là cắt qua liên kết nối hai nguyên tử trong vòng (như được thể hiện bởi phần ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây với phần tử thể R), thì phần tử thể này có thể được liên kết với nguyên tử bất kỳ trong vòng.



Nếu biến số bất kỳ (ví dụ, R₁) xuất hiện nhiều hơn một lần trong thành phần hoặc công thức bất kỳ cho hợp chất, thì định nghĩa về nó trong mỗi lần xuất hiện là độc lập với định nghĩa về nó trong mọi lần xuất hiện khác. Do đó, ví dụ, nếu một nhóm được thể hiện là được thể bằng 0-2 nhóm R₁, thì nhóm này tùy ý được thể bằng tối đa hai nhóm R₁ và R₁ mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ định nghĩa về R₁.

Thuật ngữ "hydroxy" hoặc "hydroxyl" bao gồm các nhóm có -OH hoặc -O⁻.

Như được sử dụng ở đây, "halo" hoặc "halogen" đề cập đến flo, clo, brom và iot. Nói chung, thuật ngữ "được perhalogen hóa" đề cập đến nhóm trong đó tất cả các nguyên tử hydro đều được thay thế bằng nguyên tử halogen. Thuật ngữ "haloalkyl" hoặc "haloalkoxy" đề cập đến alkyl hoặc alkoxy được thể bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen.

"Alkoxyalkyl", "alkylaminoalkyl", và "thioalkoxyalkyl" bao gồm các nhóm alkyl, như đã mô tả ở trên, trong đó các nguyên tử oxy, nitơ, hoặc lưu huỳnh thay thế một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của mạch chính hydrocacbon.

Thuật ngữ "alkoxy" hoặc "alkoxyl" bao gồm các nhóm alkyl, alkenyl và alkynyl được thể và không được thể được liên kết cộng hóa trị với nguyên tử oxy. Ví dụ về các nhóm alkoxy hoặc gốc alkoxy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các nhóm metoxy, etoxy, isopropoxy, propoxy, butoxy và pentoxy. Ví dụ về các nhóm alkoxy được thể bao gồm các nhóm alkoxy được halogen hóa. Các nhóm alkoxy có thể được thể bằng các nhóm như alkenyl, alkynyl, halogen, hydroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxy carbonyloxy, aryloxy carbonyloxy, carboxylat,

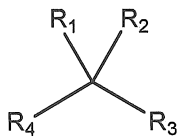
alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkoxy carbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxy, phosphat, phosphonato, phosphinato, amino (bao gồm alkylamino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, và alkylarylamino), acylamino (bao gồm alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl và ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylat, sulfat, alkylsulfinyl, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, triflometyl, xyano, azido, heteroxyclyl, alkylaryl, hoặc nhóm thơm hoặc thơm khác loại. Ví dụ về các nhóm alkoxy được thế halogen bao gồm, nhưng không giới hạn ở, flometoxy, diflometoxy, triflometoxy, clometoxy, diclometoxy và triclometoxy.

"Hiện tượng đồng phân" nghĩa là các hợp chất mà có công thức phân tử giống nhau nhưng khác về trình tự liên kết các nguyên tử của chúng hoặc về sự sắp xếp các nguyên tử của chúng trong không gian. Các chất đồng phân khác nhau về sự sắp xếp các nguyên tử của chúng trong không gian được gọi là "chất đồng phân lập thể". Các chất đồng phân lập thể không phải là ảnh đối xứng gương của nhau được gọi là "chất đồng phân không đối quang", và các chất đồng phân lập thể là ảnh đối xứng gương của chúng không chồng khít lên nhau được gọi là "chất đồng phân đối ảnh" hoặc đôi khi gọi là chất đồng phân quang. Hỗn hợp chứa các lượng bằng nhau của các dạng đối ảnh riêng rẽ có tính bất đối xứng ngược được gọi là "hỗn hợp racemic".

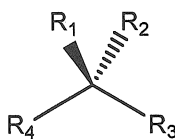
Nguyên tử cacbon liên kết với bốn phần tử thể không giống nhau được gọi là "tâm bất đối".

"Chất đồng phân bất đối" nghĩa là hợp chất có ít nhất một tâm bất đối. Các hợp chất có nhiều hơn một tâm bất đối có thể tồn tại ở dạng chất đồng phân đối quang riêng rẽ hoặc ở dạng hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, gọi là "hỗn hợp đồng phân không đối quang". Nếu có mặt một tâm bất đối, thì chất đồng phân lập thể có thể được đặc trưng bởi cấu hình tuyệt đối (R hoặc S) của tâm bất đối. Cấu hình tuyệt đối đề cập đến sự sắp xếp các phần tử thể được gắn với tâm bất đối trong không gian. Các phần tử thể được gắn với tâm bất đối đang được nghiên cứu được phân loại theo Quy luật trình tự của Cahn, Ingold và Prelog - The Sequence Rule of Cahn, Ingold and Prelog. (Cahn et al., *Angew. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385; errata 511; Cahn et al., *Angew. Chem.* 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, *J. Chem. Soc.* 1951 (London), 612; Cahn et al., *Experientia* 1956, 12, 81; Cahn, *J. Chem. Educ.* 1964, 41, 116).

Trong bản mô tả sáng chế, mỗi sự tác động của tâm bất đối trong công thức cấu tạo, như ví dụ không giới hạn được thể hiện ở đây:



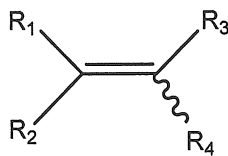
nghĩa là mô tả tất cả các chất đồng phân lập thể có thể có. Ngược lại, tâm bất đối được ký hiệu bởi đường gạch chéo và có dạng chữ V, như ví dụ không giới hạn được thể hiện ở đây:



nghĩa là mô tả chất đồng phân lập thể như được chỉ định (ở đây, trong tâm bất đối cacbon lai sp^3 này, R_3 và R_4 nằm trong mặt phẳng tờ giấy, R_1 ở trên mặt phẳng tờ giấy, và R_2 ở mặt sau mặt phẳng tờ giấy).

"Chất đồng phân hình học" nghĩa là chất đồng phân không đối quang mà có được sự tồn tại của chúng nhờ cản trở việc quay quanh liên kết đôi hoặc thành phần liên kết xycloalkyl (ví dụ, 1,3-xyclobutyl). Các cấu hình này khác nhau về tên gọi do tiền tố cis và trans, hoặc Z và E, mà chỉ ra rằng các nhóm này ở cùng một phía hay ở phía đối diện của liên kết đôi trong phân tử theo quy luật Cahn-Ingold-Prelog.

Trong bản mô tả này, mỗi sự tác động trong công thức cấu tạo bao gồm đường hình sóng liền kề liên kết đôi như được thể hiện:



nghĩa là mô tả cả hai chất đồng phân hình học. Ngược lại, các cấu trúc này không có đường hình sóng nghĩa là mô tả hợp chất có cấu hình hình học như đã vẽ ra ở trên.

"Chất hỗn biến" là một trong số hai hoặc nhiều chất đồng phân cấu trúc mà tồn tại cân bằng và dễ dàng được chuyển hóa từ dạng đồng phân này sang dạng đồng

phân khác. Sự chuyển hóa này dẫn đến sự chuyển vị nguyên tử hydro chính tắc đi kèm với sự chuyển đổi các liên kết đôi liên hợp liên kề. Các chất hồ biến tồn tại ở dạng hỗn hợp chất hồ biến trong dung dịch. Trong dung dịch mà sự hồ biến hóa là có thể có, thì sẽ đạt được cân bằng hóa học của các chất hồ biến. Tỷ lệ chính xác của các chất hồ biến phụ thuộc vào một số yếu tố, bao gồm nhiệt độ, dung môi và độ pH. Khái niệm về các chất hồ biến mà hoán chuyển được bằng cách hồ biến hóa được gọi là hiện tượng hồ biến.

Khi bản mô tả này mô tả hợp chất có xu hướng hồ biến, nhưng chỉ mô tả một trong số các chất hồ biến, thì cần hiểu rằng tất cả các chất hồ biến đều được bao gồm dưới dạng một phần của nghĩa hóa học được mô tả. Cần hiểu rằng hợp chất được bộc lộ ở đây có thể được mô tả ở dạng các chất hồ biến khác nhau. Cũng cần hiểu rằng khi các hợp chất này có dạng hồ biến, thì tất cả các dạng hồ biến được dự tính là được bao gồm, và việc gọi tên các hợp chất không loại trừ dạng hồ biến bất kỳ.

Thường quan sát thấy hai loại hiện tượng hồ biến trong số nhiều loại hiện tượng hồ biến khác nhau có thể có. Trong hiện tượng hồ biến keto-enol, xảy ra sự thay đổi đồng thời của các điện tử và nguyên tử hydro. Hiện tượng hồ biến mạch vòng xuất hiện là kết quả của việc nhóm aldehyt ($--CHO$) trong phân tử chuỗi đường phản ứng với một trong số các nhóm hydroxy ($--OH$) trong cùng phân tử để biến nó thành dạng vòng (hình vòng) như được thể hiện bởi glucoza.

Các cặp hồ biến thông thường là: keton-enol, amit-nitril, lactam-lactim, hiện tượng hồ biến amit-axit imidic trong các vòng dị vòng (ví dụ, trong nucleobazơ như guanin, thymin và xytosin), imin-enamin và enamin-enamin.

Hơn nữa, các cấu trúc và hợp chất khác được bộc lộ ở đây bao gồm tất cả các chất đồng phân atropic của chúng, được hiểu là không phải tất cả các chất đồng phân atropic đều có thể có cùng mức hoạt tính. "Chất đồng phân atropic" là loại chất đồng phân lập thể trong đó các nguyên tử của hai chất đồng phân được sắp xếp khác nhau trong không gian. Các chất đồng phân atropic có sự có mặt của chúng nhờ việc quay có giới hạn do cản trở việc quay của các nhóm lớn quanh liên kết trung tâm. Các chất đồng phân atropic thường tồn tại ở dạng hỗn hợp, tuy nhiên đối với kết quả của các

ưu điểm gần đây trong các kỹ thuật sắc ký, có thể có các hỗn hợp riêng rẽ của hai chất đồng phân atropic trong các trường hợp chọn lọc.

Thuật ngữ "chất đa hình tinh thể", "chất đa hình" hoặc "dạng tinh thể" nghĩa là các cấu trúc tinh thể, trong đó hợp chất (hoặc muối hoặc solvat của chúng) có thể kết tinh theo các sắp xếp gói tinh thể khác nhau, tất cả chúng đều có cùng hợp phần nguyên tố. Các dạng tinh thể khác nhau thường có mẫu nhiễu xạ tia X, phổ hồng ngoại, nhiệt độ nóng chảy, độ cứng theo mật độ, hình dạng tinh thể, đặc điểm quang và điện, độ ổn định và độ hòa tan khác nhau. Dung môi tái kết tinh, tốc độ kết tinh, nhiệt độ bảo quản, và các yếu tố khác có thể tạo ra một dạng tinh thể chiếm ưu thế. Các chất đa hình tinh thể của hợp chất có thể được điều chế bằng cách kết tinh trong các điều kiện khác nhau. Cần hiểu rằng hợp chất được bộc lộ ở đây có thể tồn tại ở dạng tinh thể, hỗn hợp dạng tinh thể, hoặc anhydrit hoặc hydrat của chúng.

Hợp chất được bộc lộ ở đây bao gồm bản thân các hợp chất, cũng như muối và solvat của chúng, nếu có. Muối, ví dụ, có thể được tạo thành bởi anion và nhóm mang điện tích dương (ví dụ, amino) trên hợp chất benzen được thế aryl hoặc được thế heteroaryl. Các anion thích hợp bao gồm clorua, bromua, iodua, sulfat, bisulfat, sulfamat, nitrat, phosphat, xitrat, metansulfonat, trifloaxetat, glutamat, glucuronat, glutarat, malat, maleat, succinat, fumarat, tartrat, tosylat, salixylat, lactat, naphtalensulfonat, và axetat (ví dụ, trifloaxetat). Thuật ngữ "anion được dụng" đề cập đến anion thích hợp để tạo thành muối được dụng. Tương tự, muối cũng có thể được tạo thành bởi cation và nhóm mang điện tích âm (ví dụ, carboxylat) trên hợp chất benzen được thế aryl hoặc được thế heteroaryl. Các cation thích hợp bao gồm ion natri, ion kali, ion magie, ion canxi, và cation amoni như ion tetrametylamoni. Hợp chất benzen được thế aryl hoặc được thế heteroaryl còn bao gồm các muối chứa các nguyên tử nitơ bậc bốn.

Ngoài ra, hợp chất được bộc lộ ở đây, ví dụ, các muối của hợp chất, có thể tồn tại ở dạng hydrat hoặc không hydrat (khan) hoặc ở dạng solvat với các phân tử dung môi khác. Ví dụ không giới hạn về hydrat bao gồm monohydrat, dihydrat, v.v.. Ví dụ không giới hạn về solvat bao gồm etanol solvat, axeton solvat, v.v..

Như được sử dụng ở đây, "muối được dụng" đề cập đến các dẫn xuất của hợp chất được bộc lộ ở đây trong đó các hợp chất gốc được thay đổi bằng cách tạo ra các muối axit hoặc bazơ của chúng. Ví dụ về muối được dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các muối khoáng hoặc muối axit hữu cơ của gốc bazơ như amin, các muối kiềm hoặc muối hữu cơ của gốc axit như axit carboxylic, và dạng tương tự. Muối được dụng bao gồm các muối không độc thông thường hoặc các muối amoni bậc bốn của hợp chất gốc được tạo thành, ví dụ, từ các axit vô cơ hoặc hữu cơ không độc. Ví dụ, các muối không độc thông thường bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các muối có nguồn gốc từ các axit vô cơ và hữu cơ được chọn từ 2-axetoxybenzoic, 2-hydroxyetan sulfonic, axetic, ascorbic, benzen sulfonic, benzoic, bicarbonic, carbonic, citric, edetic, etan disulfonic, 1,2-etan sulfonic, fumaric, glucoheptonic, gluconic, glutamic, glycolic, glycollyarsanilic, hexylresorxinic, hydrabamic, bromhydric, clohydric, iohydric, hydroxymaleic, hydroxynaphthoic, isethionic, lactic, lactobionic, lauryl sulfonic, maleic, malic, mandelic, metan sulfonic, napsylic, nitric, oxalic, pamoic, pantothenic, phenylaxetic, phosphoric, polygalacturonic, propionic, salixylic, stearic, subaxetic, succinic, sulfamic, sulfanilic, sulfuric, tannic, tartaric, toluen sulfonic, và các axit amin xuất hiện thông thường, ví dụ, glyxin, alanin, phenylalanin, arginin, v.v.

Các ví dụ khác về muối được dụng bao gồm axit hexanoic, axit xyclopentan propionic, axit pyruvic, axit malonic, axit 3-(4-hydroxybenzoyl)benzoic, axit xinnamic, axit 4-clobenzensulfonic, axit 2-naphtalensulfonic, axit 4-toluensulfonic, axit camphorsulfonic, axit 4-metylbixyclo-[2.2.2]-oct-2-en-1-carboxylic, axit 3-phenylpropionic, axit trimetylaxetic, axit butylaxetic bậc ba, axit muconic, và dạng tương tự. Sáng chế còn bao gồm các muối được tạo ra khi proton axit có mặt trong hợp chất gốc được thay thế bằng ion kim loại, ví dụ, ion kim loại kiềm, ion kiềm thổ, hoặc ion nhôm; hoặc phối hợp với bazơ hữu cơ như etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, tromethamin, N-metylglucamin, và dạng tương tự. Ở dạng muối, cần hiểu rằng tỷ lệ của hợp chất đối với cation hoặc anion của muối có thể là 1:1, hoặc theo tỷ lệ bất kỳ ngoài tỷ lệ 1:1, ví dụ, 3:1, 2:1, 1:2, hoặc 1:3.

Cần hiểu rằng tất cả các lần đề cập đến muối được dụng đều bao gồm các dạng cộng dung môi (solvat) hoặc các dạng tinh thể (chất đa hình) như được xác định ở đây, của cùng một muối.

"Solvat" nghĩa là dạng cộng dung môi chứa lượng dung môi tỷ lệ hoặc không tỷ lệ. Một số hợp chất có xu hướng giữ tỷ lệ mol của các phân tử dung môi cố định ở trạng thái tinh thể rắn, do đó tạo thành solvat. Nếu dung môi là nước thì solvat tạo thành là hydrat; và nếu dung môi là rượu, thì solvat tạo thành là alcoholat. Hydrat được tạo thành bằng cách kết hợp một hoặc nhiều phân tử nước với một phân tử của chất trong đó nước giữ trạng thái phân tử của nó ở dạng H_2O .

Hóa chất như được đặt tên hoặc được mô tả nhằm mục đích bao gồm tất cả các chất đồng vị có trong tự nhiên của các nguyên tử có mặt trong các hợp chất này. Các chất đồng vị này bao gồm các nguyên tử có cùng số nguyên tử nhưng khác nhau về số khối. Ví dụ tổng quát và không giới hạn là, các chất đồng vị của hydro 1H bao gồm triti và đơteri, và các chất đồng vị của cacbon ^{12}C bao gồm ^{13}C và ^{14}C .

Cần hiểu rằng một số hợp chất, và các chất đồng phân, muối, este và solvat của chúng, trong số các hợp chất được mô tả ở đây có thể bộc lộ hoạt tính *in vivo* hoặc *in vitro* tốt hơn những hợp chất khác. Cũng có đánh giá cho rằng một số bệnh ung thư có thể được điều trị hiệu quả hơn các bệnh ung thư khác, và có thể được điều trị hiệu quả hơn ở một số đối tượng so với các đối tượng khác, bằng cách sử dụng các hợp chất, và chất đồng phân, muối, este và solvat của chúng, của các hợp chất được bộc lộ ở đây.

Như được sử dụng ở đây, "điều trị" nghĩa là cho đối tượng dùng được phẩm để làm cải thiện, giảm bớt hoặc rút ngắn các triệu chứng bệnh. Như được sử dụng ở đây, "việc điều trị" hoặc "điều trị" mô tả sự trông nom và chăm sóc cho đối tượng nhằm mục đích chiến đấu với bệnh, tình trạng bệnh lý, hoặc rối loạn và bao gồm việc dùng hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối được dụng, chất đa hình hoặc solvat của chúng, để làm thuyên giảm các triệu chứng hoặc biến chứng của bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn, hoặc loại trừ bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn. Thuật ngữ "điều trị" cũng có thể bao gồm việc điều trị tế bào *in vitro* hoặc mô hình động vật.

Việc điều trị bệnh ung thư có thể làm giảm kích thước khối u. Việc giảm kích thước khối u cũng có thể được đề cập đến ở dạng "thoái hóa khối u". Tốt hơn là, sau khi điều trị, kích thước khối u giảm đi 5% hoặc nhiều hơn so với kích thước khối u trước khi điều trị; tốt hơn nữa là, kích thước khối u giảm đi 10% hoặc nhiều hơn; tốt hơn nữa là, giảm đi 20% hoặc nhiều hơn; tốt hơn nữa là, giảm đi 30% hoặc nhiều hơn; tốt hơn nữa là, giảm đi 40% hoặc nhiều hơn; thậm chí tốt hơn nữa là, giảm đi 50% hoặc nhiều hơn; và tốt nhất là, giảm nhiều hơn 75% hoặc nhiều hơn. Kích thước khối u có thể được xác định bằng phương pháp đo lặp lại bất kỳ. Kích thước khối u có thể được xác định theo đường kính khối u.

Việc điều trị bệnh ung thư có thể làm giảm thể tích khối u. Tốt hơn là, sau khi điều trị, thể tích khối u giảm đi 5% hoặc nhiều hơn so với kích thước của nó trước khi điều trị; tốt hơn nữa là, thể tích khối u giảm đi 10% hoặc nhiều hơn; tốt hơn nữa là, giảm đi 20% hoặc nhiều hơn; tốt hơn nữa là, giảm đi 30% hoặc nhiều hơn; tốt hơn nữa là, giảm đi 40% hoặc nhiều hơn; thậm chí tốt hơn nữa là, giảm đi 50% hoặc nhiều hơn; và tốt nhất là, giảm nhiều hơn 75% hoặc nhiều hơn. Thể tích khối u có thể được xác định bằng phương pháp đo lặp lại bất kỳ.

Việc điều trị bệnh ung thư có thể làm giảm số lượng khối u. Tốt hơn là, sau khi điều trị, số lượng khối u giảm đi 5% hoặc nhiều hơn so với số lượng khối u trước khi điều trị; tốt hơn nữa là, số lượng khối u giảm đi 10% hoặc nhiều hơn; tốt hơn nữa là, giảm đi 20% hoặc nhiều hơn; tốt hơn nữa là, giảm đi 30% hoặc nhiều hơn; tốt hơn nữa là, giảm đi 40% hoặc nhiều hơn; thậm chí tốt hơn nữa là, giảm đi 50% hoặc nhiều hơn; và tốt nhất là, giảm nhiều hơn 75%. Số lượng khối u có thể được xác định bằng phương pháp đo lặp lại bất kỳ. Số lượng khối u có thể được xác định bằng cách đếm khối u có thể nhìn thấy bằng mắt thường hoặc ở độ phóng đại cụ thể. Tốt hơn là, độ phóng đại cụ thể là 2x, 3x, 4x, 5x, 10x, hoặc 50x.

Việc điều trị bệnh ung thư có thể làm giảm số lượng thương tổn di căn trong các mô hoặc cơ quan khác nằm cách xa vị trí khối u nguyên phát. Tốt hơn là, sau khi điều trị, số lượng thương tổn di căn giảm đi 5% hoặc nhiều hơn so với số lượng khối u trước khi điều trị; tốt hơn nữa là, số lượng thương tổn di căn giảm đi 10% hoặc nhiều hơn; tốt hơn nữa là, giảm đi 20% hoặc nhiều hơn; tốt hơn nữa là, giảm đi 30% hoặc nhiều hơn; tốt hơn nữa là, giảm đi 40% hoặc nhiều hơn; thậm chí tốt hơn nữa

là, giảm đi 50% hoặc nhiều hơn; và tốt nhất là, giảm nhiều hơn 75%. Số lượng thương tổn di căn có thể được xác định bằng phương pháp đo lặp lại bất kỳ. Số lượng thương tổn di căn có thể được xác định bằng cách đếm thương tổn di căn bằng mắt thường hoặc ở độ phóng đại cụ thể. Tốt hơn là, độ phóng đại cụ thể là 2x, 3x, 4x, 5x, 10x, hoặc 50x.

Như được sử dụng ở đây, “đối tượng” đề cập đến động vật bất kỳ, như động vật có vú bao gồm loài gặm nhấm (ví dụ, chuột nhắt hoặc chuột cống), chó, động vật linh trưởng, loài vượn cáo hoặc người.

Việc điều trị bệnh ung thư có thể làm tăng thời gian sống sót trung bình của một tập hợp các đối tượng được điều trị so với tập hợp các đối tượng chỉ nhận mỗi chất mang. Tốt hơn là, thời gian sống sót trung bình tăng lên nhiều hơn 30 ngày; tốt hơn nữa là, nhiều hơn 60 ngày; tốt hơn nữa là, nhiều hơn 90 ngày; và tốt nhất là, nhiều hơn 120 ngày. Việc tăng thời gian sống sót trung bình của đối tượng có thể được xác định bằng các phương pháp lặp lại được bất kỳ. Việc tăng thời gian sống sót trung bình của đối tượng có thể được xác định, ví dụ, bằng cách tính toán độ dài thời gian sống sót trung bình đối với tập hợp đối tượng sau khi bắt đầu điều trị bằng hợp chất hoạt tính. Việc tăng thời gian sống sót trung bình của tập hợp đối tượng cũng có thể được xác định, ví dụ, bằng cách tính toán độ dài thời gian sống sót trung bình đối với tập hợp đối tượng sau khi hoàn thành đợt điều trị thứ nhất bằng hợp chất hoạt tính đó.

Việc điều trị bệnh ung thư có thể làm tăng thời gian sống sót trung bình của tập hợp các đối tượng được điều trị so với tập hợp các đối tượng không được điều trị. Tốt hơn là, thời gian sống sót trung bình tăng lên nhiều hơn 30 ngày; tốt hơn nữa là, nhiều hơn 60 ngày; tốt hơn nữa là, nhiều hơn 90 ngày; và tốt nhất là, nhiều hơn 120 ngày. Việc tăng thời gian sống sót trung bình của tập hợp đối tượng có thể được xác định bằng phương pháp lặp lại được bất kỳ. Việc tăng thời gian sống sót trung bình của tập hợp đối tượng có thể được xác định, ví dụ, bằng cách tính toán độ dài thời gian sống sót trung bình đối với tập hợp đối tượng sau khi bắt đầu điều trị bằng hợp chất hoạt tính. Việc tăng thời gian sống sót trung bình của tập hợp đối tượng cũng có thể được xác định, ví dụ, bằng cách tính toán độ dài thời gian sống sót trung bình đối với tập hợp đối tượng sau khi hoàn thành đợt điều trị thứ nhất bằng hợp chất hoạt tính.

Việc điều trị bệnh ung thư có thể làm tăng thời gian sống sót trung bình của tập hợp đối tượng được điều trị so với tập hợp đối tượng nhận liệu pháp điều trị đơn bằng thuốc mà không phải là hợp chất mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng của chúng. Tốt hơn là, thời gian sống sót trung bình tăng lên nhiều hơn 30 ngày; tốt hơn nữa là, nhiều hơn 60 ngày; tốt hơn nữa là, nhiều hơn 90 ngày; và tốt nhất là, nhiều hơn 120 ngày. Việc tăng thời gian sống sót trung bình của tập hợp đối tượng có thể được xác định bằng phương pháp lặp lại được bất kỳ. Việc tăng thời gian sống sót trung bình của tập hợp đối tượng có thể được xác định, ví dụ, bằng cách tính toán độ dài thời gian sống sót trung bình đối với tập hợp đối tượng sau khi bắt đầu điều trị bằng hợp chất hoạt tính. Việc tăng thời gian sống sót trung bình của tập hợp đối tượng cũng có thể được xác định, ví dụ, bằng cách tính toán độ dài thời gian sống sót trung bình đối với tập hợp đối tượng sau khi hoàn thành đợt điều trị thứ nhất bằng hợp chất hoạt tính.

Việc điều trị bệnh ung thư có thể làm giảm tỷ lệ tử vong của tập hợp các đối tượng được điều trị so với tập hợp các đối tượng chỉ nhận mỗi chất mang. Việc điều trị bệnh ung thư có thể làm giảm tỷ lệ tử vong của tập hợp đối tượng được điều trị so với tập hợp đối tượng không được điều trị. Việc điều trị bệnh ung thư có thể làm giảm tỷ lệ tử vong của tập hợp đối tượng được điều trị so với đối tượng nhận liệu pháp điều trị đơn bằng thuốc mà không phải là hợp chất mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, chất chuyển hóa, chất tương tự hoặc dẫn xuất của chúng. Tốt hơn là, tỷ lệ tử vong giảm nhiều hơn 2%; tốt hơn nữa là, nhiều hơn 5%; tốt hơn nữa là, nhiều hơn 10%; và tốt nhất là, nhiều hơn 25%. Việc giảm tỷ lệ tử vong của tập hợp đối tượng được điều trị có thể được xác định bằng phương pháp lặp lại được bất kỳ. Việc giảm tỷ lệ tử vong của tập hợp đối tượng có thể được xác định, ví dụ, bằng cách tính toán số ca tử vong trung bình do bệnh này theo đơn vị thời gian đối với tập hợp đối tượng sau khi bắt đầu điều trị bằng hợp chất hoạt tính. Việc giảm tỷ lệ tử vong của tập hợp đối tượng cũng có thể được xác định, ví dụ, bằng cách tính toán số ca tử vong trung bình do bệnh này theo đơn vị thời gian đối với tập hợp đối tượng sau khi hoàn thành đợt điều trị thứ nhất bằng hợp chất hoạt tính.

Việc điều trị bệnh ung thư có thể làm giảm tốc độ phát triển của khối u. Tốt hơn là, sau khi điều trị, tốc độ phát triển của khối u giảm đi ít nhất 5% so với số lượng

khối u trước khi điều trị; tốt hơn nữa là, tốc độ phát triển của khối u giảm đi ít nhất 10%; tốt hơn nữa là, giảm đi ít nhất 20%; tốt hơn nữa là, giảm đi ít nhất 30%; tốt hơn nữa là, giảm đi ít nhất 40%; tốt hơn nữa là, giảm đi ít nhất 50%; thậm chí tốt hơn nữa là, giảm đi ít nhất 50%; và tốt nhất là, giảm đi ít nhất 75%. Tốc độ phát triển của khối u có thể được xác định bằng phương pháp đo lặp lại bất kỳ. Tốc độ phát triển của khối u có thể được xác định theo sự thay đổi về đường kính khối u theo đơn vị thời gian.

Việc điều trị bệnh ung thư có thể làm giảm sự phát triển trở lại của khối u, ví dụ, sau khi cố gắng loại bỏ khối u đó bằng cách phẫu thuật. Tốt hơn là, sau khi điều trị, sự phát triển trở lại của khối u là nhỏ hơn 5%; tốt hơn nữa là, sự phát triển trở lại của khối u là nhỏ hơn 10%; tốt hơn nữa là, nhỏ hơn 20%; tốt hơn nữa là, nhỏ hơn 30%; tốt hơn nữa là, nhỏ hơn 40%; tốt hơn nữa là, nhỏ hơn 50%; thậm chí tốt hơn nữa là, nhỏ hơn 50%; và tốt nhất là, nhỏ hơn 75%. Sự phát triển trở lại của khối u có thể được xác định bằng phương pháp đo lặp lại bất kỳ. Sự phát triển trở lại của khối u được xác định, ví dụ, bằng cách đo sự tăng lên của đường kính khối u sau khi co ngót khối u trước đó rồi mới điều trị. Việc giảm sự phát triển trở lại của khối u được chỉ ra bởi việc không tái phát khối u sau khi dừng điều trị.

Việc điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn tăng sinh tế bào có thể giúp làm giảm tốc độ tăng sinh tế bào. Tốt hơn là, sau khi điều trị, tốc độ tăng sinh tế bào giảm đi ít nhất 5%; tốt hơn nữa là, ít nhất 10%; tốt hơn nữa là, ít nhất 20%; tốt hơn nữa là, ít nhất 30%; tốt hơn nữa là, ít nhất 40%; tốt hơn nữa là, ít nhất 50%; thậm chí tốt hơn nữa là, ít nhất 50%; và tốt nhất là, ít nhất 75%. Tốc độ tăng sinh tế bào có thể được xác định bằng phương pháp đo lặp lại bất kỳ. Tốc độ tăng sinh tế bào được xác định, ví dụ, bằng cách đếm số tế bào phân bào trong mẫu mô theo mỗi đơn vị thời gian.

Việc điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn tăng sinh tế bào có thể giúp làm giảm tỷ lệ tế bào tăng sinh. Tốt hơn là, sau khi điều trị, tỷ lệ tế bào tăng sinh giảm đi ít nhất 5%; tốt hơn nữa là, ít nhất 10%; tốt hơn nữa là, ít nhất 20%; tốt hơn nữa là, ít nhất 30%; tốt hơn nữa là, ít nhất 40%; tốt hơn nữa là, ít nhất 50%; thậm chí tốt hơn nữa là, ít nhất 50%; và tốt nhất là, ít nhất 75%. Tỷ lệ tế bào tăng sinh có thể được xác định bằng phương pháp đo lặp lại bất kỳ. Tỷ lệ tế bào tăng sinh được xác định, ví dụ, bằng cách định lượng số lượng tế bào phân bào so với số lượng tế bào không

phân bào trong mẫu mô. Tỷ lệ tế bào tăng sinh có thể là tương đương với chỉ số giãn phân.

Việc điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn tăng sinh tế bào có thể giúp làm giảm kích thước của khu vực hoặc vùng tăng sinh tế bào. Tốt hơn là, sau khi điều trị, kích thước của khu vực hoặc vùng tăng sinh tế bào giảm đi ít nhất 5% so với kích thước của nó trước khi điều trị; tốt hơn nữa là, giảm đi ít nhất 10%; tốt hơn nữa là, giảm đi ít nhất 20%; tốt hơn nữa là, giảm đi ít nhất 30%; tốt hơn nữa là, giảm đi ít nhất 40%; tốt hơn nữa là, giảm đi ít nhất 50%; thậm chí tốt hơn nữa là, giảm đi ít nhất 50%; và tốt nhất là, giảm đi ít nhất 75%. Kích thước của khu vực hoặc vùng tăng sinh tế bào có thể được xác định bằng phương pháp đo lặp lại bất kỳ. Kích thước của khu vực hoặc vùng tăng sinh tế bào có thể được xác định dưới dạng đường kính hoặc chiều rộng của khu vực hoặc vùng tăng sinh tế bào.

Việc điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn tăng sinh tế bào có thể làm giảm về số lượng hoặc tỷ lệ tế bào có hình thái học hoặc sự xuất hiện không bình thường. Tốt hơn là, sau khi điều trị, số lượng tế bào có hình thái học không bình thường giảm đi ít nhất 5% so với kích thước của nó trước khi điều trị; tốt hơn nữa là, giảm đi ít nhất 10%; tốt hơn nữa là, giảm đi ít nhất 20%; tốt hơn nữa là, giảm đi ít nhất 30%; tốt hơn nữa là, giảm đi ít nhất 40%; tốt hơn nữa là, giảm đi ít nhất 50%; thậm chí tốt hơn nữa là, giảm đi ít nhất 50%; và tốt nhất là, giảm đi ít nhất 75%. Hình thái học hoặc sự xuất hiện tế bào không bình thường có thể được xác định bằng phương pháp đo lặp lại bất kỳ. Hình thái học tế bào không bình thường có thể được xác định bằng kính hiển vi, ví dụ, bằng cách sử dụng kính hiển vi ngược để nuôi cấy mô. Hình thái học tế bào không bình thường có thể có dạng đa hình có nhân.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "thuyên giảm" nghĩa là mô tả quy trình mà trong đó mức độ nghiêm trọng của dấu hiệu hoặc triệu chứng của rối loạn giảm đi. Quan trọng là, dấu hiệu hoặc triệu chứng có thể được thuyên giảm mà không được loại bỏ. Theo một phương án được ưu tiên, việc dùng được phẩm bậc lộ ở đây dẫn đến loại bỏ được dấu hiệu hoặc triệu chứng, tuy nhiên, việc loại bỏ là không cần thiết. Liều hữu hiệu được mong đợi để làm giảm mức độ nghiêm trọng của dấu hiệu hoặc triệu chứng. Chẳng hạn, dấu hiệu hoặc triệu chứng bệnh như bệnh ung thư, mà có thể

xảy ra ở nhiều vị trí, được thuyên giảm nếu mức độ nghiêm trọng của bệnh ung thư giảm đi trong ít nhất một trong số nhiều vị trí.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "mức độ nghiêm trọng" nghĩa là để mô tả khả năng của bệnh ung thư trong việc chuyển từ tình trạng tiền ung thư, hoặc tình trạng lành tính, sang tình trạng ác tính. Theo cách khác, hoặc ngoài ra, mức độ nghiêm trọng được hiểu là để mô tả tình trạng bệnh ung thư, ví dụ, theo hệ thống TNM (được phê chuẩn bởi Hiệp hội phòng chống ung thư quốc tế (International Union Against Cancer - UICC) và Ủy ban liên hợp Mỹ về bệnh ung thư (the American Joint Committee on Cancer - AJCC)) hoặc bằng các phương pháp nhận thức kỹ thuật khác. Giai đoạn ung thư đề cập đến cấp độ hoặc mức độ nghiêm trọng của bệnh ung thư, dựa vào các yếu tố như vị trí của khối u nguyên phát, kích thước khối u, số lượng khối u, và sự liên quan đến hạch bạch huyết (sự lan rộng bệnh ung thư vào hạch bạch huyết). Theo cách khác, hoặc ngoài ra, mức độ nghiêm trọng được hiểu là mô tả cấp độ khối u bằng các phương pháp nhận thức kỹ thuật khác (xem, National Cancer Institute, www.cancer.gov). Cấp độ khối u là hệ thống được sử dụng để phân loại tế bào ung thư xét theo quan điểm thấy chúng không bình thường như thế nào dưới kính hiển vi và khối u có thể phát triển và lan nhanh đến đâu. Nhiều yếu tố được xem xét khi xác định cấp độ khối u, bao gồm cấu trúc và hình mẫu phát triển của tế bào. Các yếu tố cụ thể được sử dụng để xác định cấp độ khối u thay đổi theo mỗi loại ung thư. Mức độ nghiêm trọng còn mô tả cấp độ nghiên cứu mô, còn gọi là sự biệt hóa, mà đề cập đến việc các tế bào khối u giống với các tế bào bình thường của cùng loại mô như thế nào (xem, National Cancer Institute, www.cancer.gov). Hơn nữa, mức độ nghiêm trọng mô tả cấp độ nhân, mà đề cập đến kích thước và hình dạng của nhân trong tế bào khối u và phần trăm tế bào khối u được phân chia (xem, National Cancer Institute, www.cancer.gov).

Theo một khía cạnh khác của các phương án được mô tả ở đây, mức độ nghiêm trọng mô tả mức độ mà khối u tiết ra các yếu tố sinh trưởng, làm thoái biến nền ngoại bào, trở thành có mạch, mất độ kết dính với mô gần kề, hoặc gây di căn. Hơn nữa, mức độ nghiêm trọng mô tả số vị trí mà khối u nguyên phát đã di căn. Cuối cùng, mức độ nghiêm trọng bao gồm độ khó khi điều trị khối u thuộc các loại và ở các vị trí khác nhau. Ví dụ, các khối u không mổ được, các bệnh ung thư này có sự tiếp cận

lớn hơn với nhiều hệ cơ thể (khối u huyết học và khối u miễn dịch), và các bệnh ung thư kháng nhiều nhất đối với các phương pháp điều trị truyền thống được coi là nghiêm trọng nhất. Trong các tình huống này, việc kéo dài tuổi thọ mong đợi của đối tượng và/hoặc làm giảm đau, giảm tỷ lệ tế bào ung thư hoặc tế bào giới hạn đối với một hệ, và cải thiện giai đoạn ung thư/cấp độ khối u/cấp độ mô/cấp độ nhân được coi là làm thuyên giảm dấu hiệu hoặc triệu chứng bệnh ung thư.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "triệu chứng" được định nghĩa là dấu hiệu của bệnh, ốm, tổn thương, hoặc có gì đó không đúng trong cơ thể. Các triệu chứng được cảm nhận hoặc chú ý bởi cá thể mắc triệu chứng này, nhưng có thể không dễ được lưu tâm bởi người không chăm sóc sức khỏe chuyên nghiệp.

"Dược phẩm" là dạng bào chế chứa hợp chất được bộc lộ ở đây ở dạng thích hợp để dùng cho đối tượng. Theo một phương án, dược phẩm là dược phẩm dạng liều lớn hoặc dạng liều đơn vị. Dạng liều đơn vị là dạng bất kỳ trong số các dạng, bao gồm, ví dụ, viên nang, túi IV, viên nén, bơm đơn trên máy xịt khí dung hoặc lọ nhỏ. Lượng thành phần hoạt tính (ví dụ, dạng bào chế của hợp chất được bộc lộ hoặc muối, hydrat, solvat hoặc chất đồng phân của chúng) trong một liều đơn vị của dược phẩm là lượng có hiệu quả và được thay đổi theo phương pháp điều trị cụ thể. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ đánh giá rằng đôi khi cần thiết phải tạo ra các thay đổi thông thường đối với liều lượng tùy vào độ tuổi và tình trạng của bệnh nhân. Liều lượng này cũng sẽ phụ thuộc vào đường dùng. Các đường dùng khác nhau được dự tính, bao gồm dùng qua đường miệng, dùng trong phổi, trực tràng, ngoài đường tiêu hóa, áp da, dưới da, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong màng bụng, xông hít, trong miệng, dưới lưỡi, trong màng phổi, nội tủy mạc, trong mũi, và dạng tương tự. Các dạng liều để dùng hợp chất tại chỗ hoặc dùng áp da bộc lộ ở đây bao gồm bột, thuốc xịt, thuốc mỡ, hồ, kem, nước thơm, gel, dung dịch, miếng dán và thuốc xông. Theo một phương án, trong điều kiện vô trùng hợp chất hoạt tính được trộn với chất mang dược dụng, và với chất bảo quản, chất đệm, hoặc chất đẩy bất kỳ được yêu cầu.

Như được sử dụng ở đây, cụm từ "dược dụng" đề cập đến các hợp chất, anion, cation, nguyên liệu, chế phẩm, chất mang, và/hoặc dạng liều mà, trong phạm vi đánh giá về y học, thích hợp để sử dụng tiếp xúc với mô người và động vật mà không dư

độc tố, kích thích, phản ứng dị ứng, hoặc vấn đề hoặc biến chứng khác, cùng với tỷ lệ lợi ích/rủi ro hợp lý.

"Tá được được dụng" nghĩa là tá được hữu dụng trong việc bào chế được phẩm mà tá được này thường là an toàn, không độc và không có ảnh hưởng không mong muốn về mặt sinh học cũng như ảnh hưởng không mong muốn về mặt khác, và bao gồm tá được mà chấp nhận được để sử dụng cho thú y cũng như sử dụng được phẩm cho người. "Tá được được dụng" như được sử dụng trong bản mô tả này và các điểm yêu cầu bảo hộ bao gồm cả một và nhiều hơn một tá được như vậy.

Bản mô tả này còn đề cập đến được phẩm chứa hợp chất bất kỳ được bộc lộ ở đây kết hợp với ít nhất một tá được hoặc chất mang được dụng.

Được phẩm bộc lộ ở đây được bào chế cho tương thích với đường dùng dự tính. Ví dụ về các đường dùng này bao gồm dùng ngoài đường tiêu hóa, ví dụ, trong tĩnh mạch, trong da, dưới da, qua đường miệng (ví dụ, xông), áp da (tại chỗ), và qua niêm mạc. Dung dịch hoặc hỗn dịch sử dụng để dùng ngoài đường tiêu hóa, trong da, hoặc dưới da có thể bao gồm các thành phần sau: chất pha loãng vô trùng như nước để tiêm, dung dịch nước muối, dầu không bay hơi, polyetylen glycol, glyxerin, propylen glycol hoặc các dung môi tổng hợp khác; các chất kháng khuẩn như rượu benzylic hoặc metyl paraben; các chất chống oxy hóa như axit ascorbic hoặc natri bisulfite; các chất chelat hóa như axit etylenđiamintetraaxetic; các chất đệm như axetat, xitrat hoặc phosphat, và các chất để điều chỉnh tính trương như natri clorua hoặc dextroza. Độ pH có thể được điều chỉnh bằng axit hoặc bazơ, như axit clohydric hoặc natri hydroxit. Được phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa có thể có chứa trong ống thuốc tiêm, xi lanh dùng một lần hoặc nhiều lọ nhỏ được làm bằng thủy tinh hoặc nhựa.

Hợp chất hoặc được phẩm bộc lộ ở đây có thể được dùng cho đối tượng theo nhiều phương pháp đã biết rõ hiện được sử dụng cho biện pháp điều trị hóa trị. Ví dụ, để điều trị bệnh ung thư, hợp chất bộc lộ ở đây có thể được tiêm trực tiếp vào các khối u, được tiêm vào mạch máu hoặc các khoang cơ thể hoặc được đưa vào qua đường miệng hoặc được dùng qua da bằng miếng dán. Liều được chọn cần phải đủ để tạo ra hiệu quả điều trị nhưng không quá cao đến mức gây ra các tác dụng phụ không được chấp nhận. Trạng thái của tình trạng bệnh lý (ví dụ, bệnh ung thư, tiền

ung thư, và tương tự) và sức khỏe của bệnh nhân tốt hơn là cần được giám sát chặt chẽ trong khi điều trị và trong thời gian hợp lý sau khi điều trị.

Thuật ngữ "lượng có hiệu quả điều trị", như được sử dụng ở đây, đề cập đến lượng dược chất để điều trị, làm cải thiện, hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh lý đã được nhận ra, hoặc thể hiện tác dụng điều trị hoặc tác dụng ức chế phát hiện được. Tác dụng này có thể được phát hiện bằng phương pháp thử nghiệm bất kỳ đã biết trong tình trạng kỹ thuật. Lượng có hiệu quả chính xác cho đối tượng sẽ phụ thuộc vào thể trọng, kích thước, và sức khỏe của đối tượng; bản chất và mức độ của tình trạng bệnh lý; và liệu pháp điều trị hoặc tổ hợp các liệu pháp được chọn lọc để dùng. Lượng có hiệu quả điều trị cho tình huống nêu trên có thể được xác định bằng đường dùng thông thường thuộc kỹ năng và đánh giá của bác sỹ lâm sàng. Theo một khía cạnh được ưu tiên, bệnh hoặc tình trạng bệnh lý cần được điều trị là bệnh ung thư. Theo một khía cạnh khác, bệnh hoặc tình trạng bệnh lý cần được điều trị là rối loạn tăng sinh tế bào.

Đối với hợp chất bất kỳ, lượng có hiệu quả điều trị có thể được đánh giá ngay từ đầu trong các thử nghiệm nuôi cấy tế bào, ví dụ, của tế bào khối u, hoặc trong mô hình động vật, thường là chuột cống, chuột nhắt, thỏ, chó, hoặc lợn. Mô hình động vật cũng có thể được sử dụng để xác định khoảng nồng độ và đường dùng thích hợp. Sau đó, thông tin này có thể được sử dụng để xác định liều lượng và đường dùng hữu dụng cho người. Hiệu quả điều trị/phòng bệnh và độ độc có thể được xác định bằng các quy trình được tiêu chuẩn trong nuôi cấy tế bào hoặc ở động vật thử nghiệm, ví dụ, ED_{50} (liều có hiệu quả điều trị cho 50% tập hợp đối tượng) và LD_{50} (liều gây chết 50% tập hợp đối tượng). Tỷ lệ liều lượng giữa hiệu quả điều trị và độc tính là chỉ số điều trị, và có thể được thể hiện ở dạng tỷ lệ, LD_{50}/ED_{50} . Dược phẩm mà thể hiện chỉ số điều trị lớn được ưu tiên. Liều lượng có thể thay đổi trong khoảng này tùy vào dạng liều được sử dụng, độ nhạy của bệnh nhân, và đường dùng.

Liều lượng và cách dùng được điều chỉnh để tạo ra các mức thành phần hoạt tính đủ hoặc để duy trì tác dụng mong muốn. Các yếu tố có thể được xem xét bao gồm mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh, sức khỏe chung của đối tượng, độ tuổi, trọng lượng, và giới tính của đối tượng, chế độ ăn, thời gian và tần suất dùng, hỗn hợp (các) thuốc, độ nhạy phản ứng, và độ dung nạp/phản ứng với liệu pháp điều

trị. Dược phẩm tác dụng lâu dài có thể được dùng mỗi 3 đến 4 ngày, mỗi tuần, hoặc hai tuần một lần phụ thuộc vào thời gian bán thải và tốc độ thanh thải của dạng bào chế cụ thể.

Dược phẩm chứa hợp chất hoạt tính bộc lộ ở đây có thể được bào chế theo cách thông thường đã biết, ví dụ, bằng các quy trình trộn, hòa tan, tạo hạt, tạo viên bao đường, tán thành bột mịn, nhũ hóa, bao kín, sấy, hoặc làm đông khô thông thường. Dược phẩm có thể được bào chế theo cách thông thường sử dụng một hoặc nhiều chất mang dược dụng chứa tá dược và/hoặc chất phụ trợ mà thuận tiện để xử lý hợp chất hoạt tính thành chế phẩm mà có thể được sử dụng trong lĩnh vực dược. Tất nhiên, dạng bào chế thích hợp phụ thuộc vào đường dùng được chọn.

Dược phẩm thích hợp để tiêm bao gồm các dung dịch nước vô trùng (trong đó tan được trong nước) hoặc chất phân tán hoặc bột vô trùng để tạo ra ngay dung dịch hoặc chất phân tán vô trùng tiêm được. Để dùng trong tĩnh mạch, các chất mang thích hợp bao gồm nước muối sinh lý, nước kìm hãm vi khuẩn, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, N.J.) hoặc nước muối đệm phosphat (PBS). Trong tất cả các trường hợp, chế phẩm phải vô trùng và dễ chảy đến mức độ có được khả năng tiêm dễ dàng. Nó phải ổn định trong các điều kiện sản xuất và bảo quản và phải được bảo quản để tránh tác động nhiễm bẩn từ vi sinh vật như vi khuẩn và nấm. Chất mang có thể là dung môi hoặc môi trường phân tán chứa, ví dụ, nước, etanol, polyol (ví dụ, glyxerol, propylen glycol, và polyetylen glycol lỏng, và dạng tương tự), và các hỗn hợp thích hợp của chúng. Trạng thái lỏng thích hợp có thể được duy trì, ví dụ, bằng cách sử dụng lớp phủ như lexithin, bằng cách duy trì kích cỡ hạt yêu cầu trong trường hợp chất phân tán và bằng cách sử dụng chất hoạt động bề mặt. Có thể ngăn ngừa tác động của vi sinh vật bằng nhiều chất kháng khuẩn và kháng nấm khác nhau, ví dụ, paraben, clobutanol, phenol, axit ascorbic, thimerosal, và dạng tương tự. Trong nhiều trường hợp, ưu tiên bao gồm các chất đẳng trương, ví dụ, đường, polyalcohol như manitol và sorbitol, và natri clorua trong chế phẩm. Độ hấp thụ kéo dài của dược phẩm tiêm có thể được tạo ra bằng cách cho chất làm chậm sự hấp thụ, ví dụ, nhôm monostearat và gelatin vào trong dược phẩm đó.

Dung dịch tiêm vô trùng có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất hoạt tính ở lượng cần thiết trong dung môi thích hợp với một thành phần hoặc tổ hợp các

thành phần liệt kê ở trên, nếu cần, tiếp đó là lọc vô trùng. Nói chung, chất phân tán được tạo ra bằng cách kết hợp hợp chất hoạt tính vào chất dẫn thuốc vô trùng mà chứa môi trường phân tán bazơ và các thành phần khác cần thiết từ trong số các chất liệt kê ở trên. Trong trường hợp bột vô trùng để điều chế dung dịch tiêm vô trùng, các phương pháp điều chế là làm khô bằng chân không và sấy thăng hoa để tạo ra bột chứa thành phần hoạt tính cộng thêm thành phần mong muốn bổ sung bất kỳ từ dung dịch lọc vô trùng trước đó.

Chế phẩm dùng qua đường miệng thường bao gồm chất pha loãng trợ hoặc chất mang dược dụng có thể ăn được. Chúng có thể được chứa trong viên nang gelatin hoặc được nén thành viên nén. Đối với mục đích dùng điều trị qua đường miệng, hợp chất hoạt tính có thể được kết hợp với tá dược và được sử dụng ở dạng viên nén, viên ngậm dẹt, hoặc viên nang. Chế phẩm dùng qua đường miệng cũng có thể được điều chế bằng cách sử dụng chất mang lỏng để sử dụng ở dạng thuốc sát trùng súc miệng, trong đó hợp chất trong chất mang lỏng được dùng qua đường miệng và súc miệng và nhổ ra hoặc nuốt. Chất gắn kết tương thích dược lý, và/hoặc các nguyên liệu phụ trợ có thể được bao gồm dưới dạng một phần của chế phẩm. Viên nén, viên tròn, viên nang, viên ngậm dẹt và dạng tương tự có thể chứa thành phần bất kỳ trong số sau, hoặc các hợp chất có bản chất tương tự: chất liên kết như xenluloza vi tinh thể, gồm tragacanth hoặc gelatin; tá dược như tinh bột hoặc lactoza, chất phân rã như axit alginic, Primogel, hoặc tinh bột ngô; chất bôi trơn như magie stearat hoặc Sterotes; chất gây trượt như silicon dioxit dạng keo; chất tạo ngọt như sucroza hoặc sacarin; hoặc chất tạo hương như bạc hà, metyl salixylat, hoặc hương cam.

Các hợp chất hoạt tính có thể được bào chế với chất mang dược dụng mà bảo vệ hợp chất chống lại sự thải loại nhanh chóng khỏi cơ thể, như dạng bào chế giải phóng có kiểm soát, bao gồm cấy dưới da và hệ phân phối vi nang. Polyme thoái hóa sinh học, tương thích sinh học có thể được sử dụng, như etylen vinyl axetat, polyanhydrit, axit polyglycolic, collagen, polyorthoeste, và axit polylactic. Các phương pháp điều chế ra các dạng bào chế này sẽ là rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Đặc biệt thuận lợi khi bào chế chế phẩm dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa ở dạng đơn vị liều lượng để dễ dùng và đồng nhất liều lượng. Dạng

đơn vị liều lượng như được sử dụng ở đây đề cập đến đơn vị riêng biệt về mặt vật lý thích hợp ở dạng liều đơn nhất dùng cho đối tượng cần điều trị; mỗi đơn vị chứa lượng hợp chất hoạt tính định trước được tính toán để tạo ra tác dụng điều trị mong muốn kết hợp với chất mang được yêu cầu. Phần mô tả các dạng đơn vị liều lượng của hợp chất bộc lộ ở đây được chỉ rõ bằng cách và trực tiếp phụ thuộc vào các đặc tính độc nhất của hợp chất hoạt tính và các tác dụng điều trị cụ thể cần đạt được.

Khi dùng điều trị, các liều được phẩm được sử dụng theo các phương án được mô tả ở đây thay đổi phụ thuộc vào chất, độ tuổi, trọng lượng, và tình trạng lâm sàng của bệnh nhân nhận, và kinh nghiệm và sự đánh giá của bác sỹ lâm sàng hoặc người có kỹ năng chuyên môn dùng liệu pháp, trong số các yếu tố khác ảnh hưởng đến liều được chọn. Nói chung, liều lượng này cần phải đủ để dẫn đến làm chậm, và tốt hơn là làm thoái triển, sự phát triển của khối u và còn tốt hơn là làm thoái triển hoàn toàn bệnh ung thư. Liều lượng có thể nằm trong khoảng từ 0,01 mg/kg mỗi ngày đến khoảng 5000 mg/kg mỗi ngày. Theo các khía cạnh được ưu tiên, liều lượng có thể nằm trong khoảng từ 1 mg/kg mỗi ngày đến khoảng 1000 mg/kg mỗi ngày. Theo một khía cạnh, liều lượng nằm trong khoảng 0,1 mg/ngày đến khoảng 50 g/ngày; khoảng 0,1 mg/ngày đến khoảng 25 g/ngày; khoảng 0,1 mg/ngày đến khoảng 10 g/ngày; khoảng 0,1 mg đến khoảng 3 g/ngày; hoặc khoảng 0,1 mg đến khoảng 1 g/ngày, trong liều đơn, liều chia nhỏ, hoặc liều liên tục (liều này có thể được điều chỉnh theo trọng lượng của bệnh nhân tính theo kg, diện tích bề mặt cơ thể tính theo m², và độ tuổi tính theo năm). Lượng có hiệu quả của dược chất là lượng tạo ra sự cải thiện có thể nhận thấy một cách khách quan như được lưu ý bởi bác sỹ lâm sàng hoặc quan sát viên có chuyên môn khác. Ví dụ, sự thoái triển của khối u ở bệnh nhân có thể được xác định theo đường kính khối u. Việc giảm đường kính khối u cho thấy sự thoái triển. Sự thoái triển cũng được biểu thị bởi việc không tái phát khối u sau khi dùng điều trị. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "liều có hiệu quả" đề cập đến lượng hợp chất hoạt tính để tạo ra hiệu quả sinh học mong muốn ở đối tượng hoặc tế bào.

Dược phẩm có thể được bao gồm trong vật chứa, gói, hoặc ống định lượng cùng với hướng dẫn sử dụng.

Kỹ thuật bào chế và dùng hợp chất bộc lộ ở đây có thể được tìm thấy trong tài liệu Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, Mack Publishing

Co., Easton, Pa. (1995). Theo một phương án, các hợp chất mô tả ở đây, và muối được dụng của chúng, có thể được sử dụng trong dược phẩm kết hợp với chất mang hoặc chất pha loãng được dụng. Các chất mang được dụng thích hợp bao gồm chất pha loãng hoặc chất độn trợ dạng rắn và dung dịch hữu cơ hoặc nước vô trùng. Các hợp chất sẽ có mặt trong dược phẩm ở lượng đủ để tạo ra lượng liều mong muốn trong khoảng mô tả ở đây.

Các bệnh ung thư lấy làm ví dụ mà có thể được điều trị bằng cách sử dụng một hoặc nhiều hợp chất bộc lộ ở đây bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư nội mạc tử cung, caxinom buồng trứng, sacom, caxinom tuyến giáp, tuyến tiền liệt, ung thư biểu mô tuyến phổi, và caxinom tế bào gan.

Theo các phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây có thể là hữu dụng để điều trị bệnh ung thư vú. Theo các phương án, bệnh ung thư vú là ER- α +. Theo các phương án, bệnh ung thư vú biểu hiện đột biến ER- α , mà có thể là L536Q (Robinson *et al. Nat Genet.* 2013 Dec;45(12)), L536R (Toy *et al. Nat Genet.* 2013 Dec;45(12):1439-45), Y537S (Toy *et al. Nat Genet.* 2013 Dec;45(12):1439-45; Robinson *et al. Nat Genet.* 2013 Dec;45(12); Jeselsohn *et al. Clin Cancer Res.* 2014 Apr 1;20(7):1757-67), Y537N (Toy *et al. Nat Genet.* 2013 Dec;45(12):1439-45; Jeselsohn *et al. Clin Cancer Res.* 2014 Apr 1;20(7):1757-67), Y537C (Toy *et al. Nat Genet.* 2013 Dec;45(12):1439-45; Jeselsohn *et al. Clin Cancer Res.* 2014 Apr 1;20(7):1757-67) và D538G (Toy *et al. Nat Genet.* 2013 Dec;45(12):1439-45; Robinson *et al. Nat Genet.* 2013 Dec;45(12); Jeselsohn *et al. Clin Cancer Res.* 2014 Apr 1;20(7):1757-67; Merenbakh-Lamin *et al. Cancer Res.* 2013 Dec 1;73(23):6856-64), tất cả các tài liệu này được kết hợp toàn bộ ở đây để tham khảo các kiến thức về đột biến ER- α .

Do đó, hợp chất được bộc lộ ở đây cũng có thể là hữu dụng cho các dấu hiệu và kiểu gen khác nữa. Đột biến *ESR1* (Y537C/N) gần đây được phát hiện thấy ở 4 trong số 373 trường hợp bệnh ung thư nội mạc tử cung (Kandoth *et al. Nature* 2013 May 2;497(7447):67-73; Robinson *et al. Nat Genet.* 2013 Dec;45(12)). Vì nó thể hiện được rằng các đột biến *ESR1* Y537C/N tạo ra sức kháng đáng kể đối với các liệu pháp SOC hiện có trên thị trường, hợp chất được bộc lộ ở đây có thể là hữu dụng để điều trị bệnh ung thư nội mạc tử cung ER α ^{MUT}.

Rối loạn tăng sinh tế bào lấy làm ví dụ mà có thể được điều trị bằng cách sử dụng một hoặc nhiều hợp chất bậc lộ ở đây bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh ung thư vú, tiền ung thư hoặc tình trạng bệnh lý tiền ung thư vú, sự phát triển và tổn thương vú lành tính, và sự phát triển và tổn thương vú ác tính, và tổn thương di căn trong mô và các cơ quan trong cơ thể ngoài vú. Rối loạn tăng sinh tế bào ở vú có thể bao gồm tăng sản, dị sản, và loạn sản vú.

Bệnh ung thư vú cần được điều trị có thể xuất hiện ở đối tượng nam hoặc nữ. Bệnh ung thư vú cần được điều trị có thể xuất hiện ở đối tượng nữ tiền mãn kinh hoặc đối tượng nữ hậu mãn kinh. Bệnh ung thư vú cần được điều trị có thể xuất hiện ở đối tượng 30 tuổi hoặc già hơn, hoặc ở đối tượng dưới 30 tuổi. Bệnh ung thư vú cần được điều trị xuất hiện ở đối tượng 50 tuổi hoặc già hơn, hoặc đối tượng dưới 50 tuổi. Bệnh ung thư vú cần được điều trị có thể xuất hiện ở đối tượng 70 tuổi hoặc già hơn, hoặc đối tượng dưới 70 tuổi.

Hợp chất bậc lộ ở đây, hoặc muối được dụng của chúng, có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn tăng sinh tế bào ở vú, hoặc để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư vú, ở đối tượng có nguy cơ tăng sự phát triển bệnh ung thư vú so với phần lớn các đối tượng còn lại, hoặc sử dụng để nhận biết ứng viên thích hợp nhằm mục đích này. Đối tượng có nguy cơ tăng sự phát triển bệnh ung thư vú so với phần lớn các đối tượng còn lại là đối tượng nữ có tiền sử gia đình hoặc tiền sử cá nhân mắc bệnh ung thư vú. Đối tượng có nguy cơ tăng sự phát triển bệnh ung thư vú so với phần lớn các đối tượng còn lại là nữ trên 30 tuổi, trên 40 tuổi, trên 50 tuổi, trên 60 tuổi, trên 70 tuổi, trên 80 tuổi, hoặc trên 90 tuổi.

Bệnh ung thư cần được điều trị có thể bao gồm khối u được xác định là có đường kính nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 2 xentimet. Bệnh ung thư cần được điều trị có thể bao gồm khối u được xác định là có đường kính nằm trong khoảng từ 2 đến 5 xentimet. Bệnh ung thư cần được điều trị có thể bao gồm khối u được xác định là có đường kính lớn hơn hoặc bằng khoảng 3 xentimet. Bệnh ung thư cần được điều trị có thể bao gồm khối u được xác định là có đường kính lớn hơn 5 xentimet. Bệnh ung thư cần được điều trị có thể được phân loại bằng hình thái nhìn qua kính hiển vi là được biệt hóa tốt, biệt hóa vừa phải, biệt hóa kém, hoặc không biệt hóa. Bệnh ung thư cần được điều trị có thể được phân loại bằng hình thái nhìn qua kính hiển vi đối với

số lượng giãn phân (ví dụ, lượng phân bào) hoặc hiện tượng đa hình nhân (ví dụ, thay đổi về tế bào). Bệnh ung thư cần được điều trị có thể được phân loại bằng hình thái nhìn qua kính hiển vi là liên quan đến các vùng hoại tử (ví dụ, các vùng tế bào chết hoặc thoái hóa). Bệnh ung thư cần được điều trị có thể được phân loại là có kiểu hình nhân không bình thường, có số lượng nhiễm sắc thể không bình thường, hoặc có một hoặc nhiều nhiễm sắc thể có hình thái không bình thường. Bệnh ung thư cần được điều trị có thể được phân loại là thể lệch bội lẻ, thể tam bội, thể tứ bội, hoặc là có mức bội thể thay đổi. Bệnh ung thư cần được điều trị có thể được phân loại là có sự chuyển vị nhiễm sắc thể, hoặc làm khuyết hoặc sao chép toàn bộ nhiễm sắc thể, hoặc vùng làm khuyết, sao chép hoặc khuếch đại một phần nhiễm sắc thể.

Các hợp chất, hoặc muối được dụng của chúng có thể được dùng qua đường miệng, mũi, áp da, trong phổi, xông hít, trong miệng, dưới lưỡi, trong màng bụng, dưới da, trong cơ, trong tĩnh mạch, trực tràng, trong màng phổi, nội tủy mạc và ngoài đường tiêu hóa. Theo một phương án, hợp chất được dùng qua đường miệng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận ra các ưu điểm của một số đường dùng nhất định.

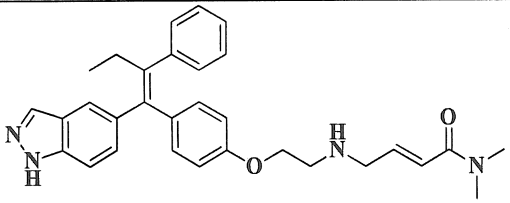
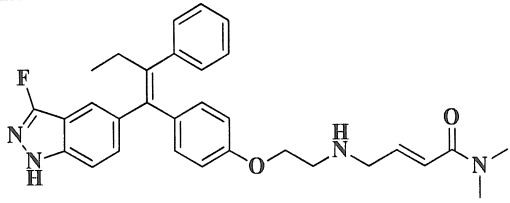
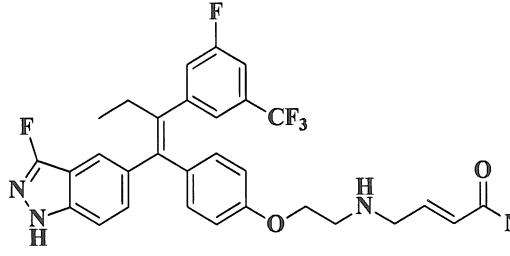
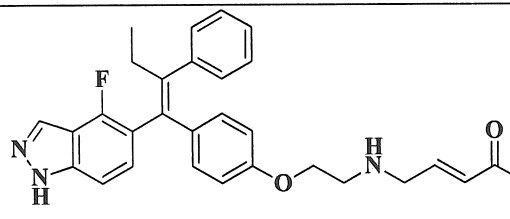
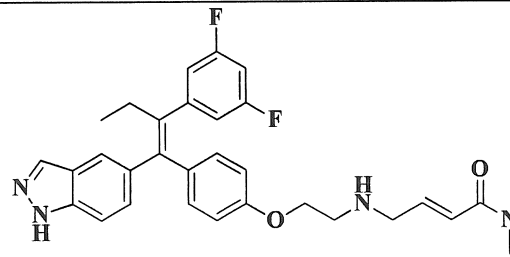
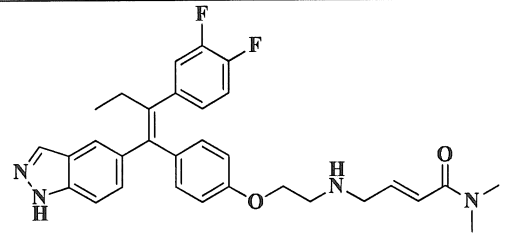
Chế độ liều lượng sử dụng các hợp chất này có thể được chọn theo nhiều yếu tố khác nhau bao gồm loại, loài, độ tuổi, thể trọng, giới tính và tình trạng y tế của bệnh nhân; mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh lý được điều trị; đường dùng; chức năng thận và gan của bệnh nhân; và hợp chất cụ thể hoặc muối của chúng được dùng. Bác sĩ chuyên khoa hoặc bác sĩ thú y có chuyên môn nói chung có thể dễ dàng xác định được và kê đơn lượng có hiệu quả của thuốc cần để ngăn ngừa, chống lại, hoặc kìm hãm sự tiến triển của tình trạng bệnh lý đó.

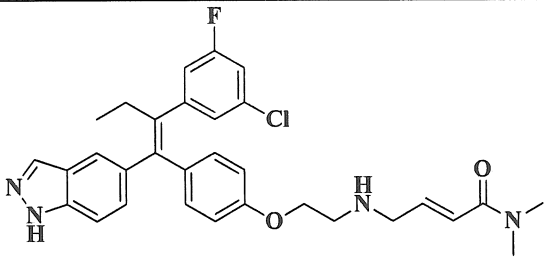
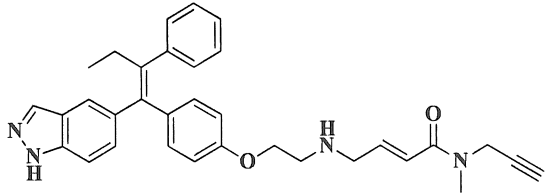
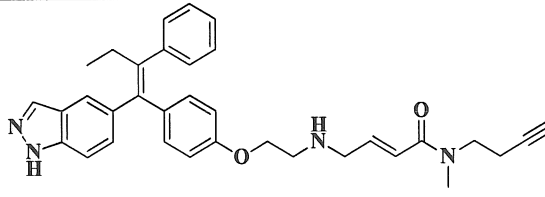
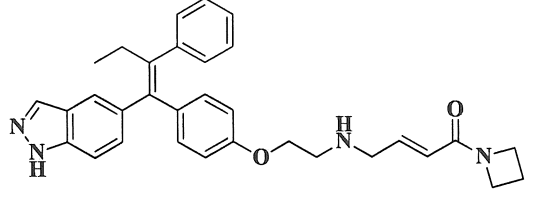
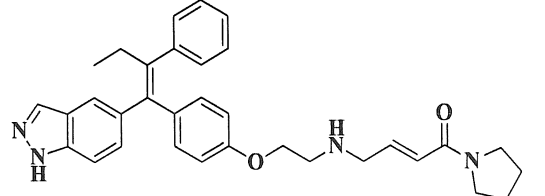
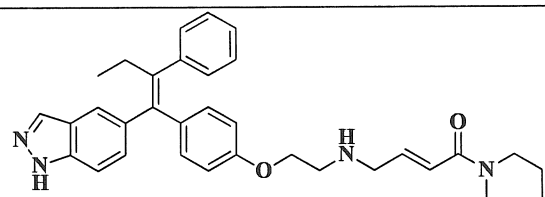
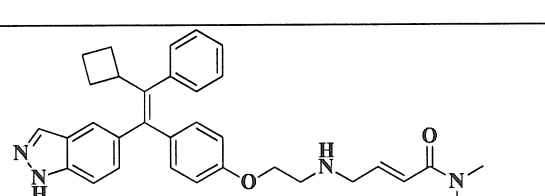
Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế đưa ra các ví dụ không giới hạn về các phương án của hợp chất được mô tả ở đây. Nếu có sự không thống nhất bất kỳ nào giữa cấu trúc hóa học được mô tả của hợp chất với tên hóa học của nó, thì cấu trúc hóa học được mô tả sẽ kiểm soát.

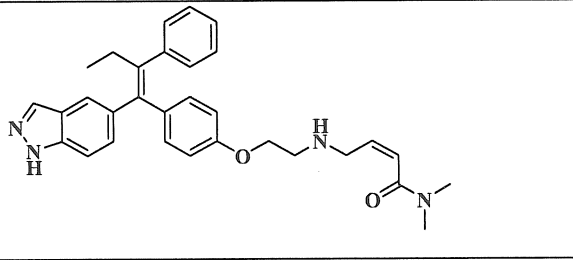
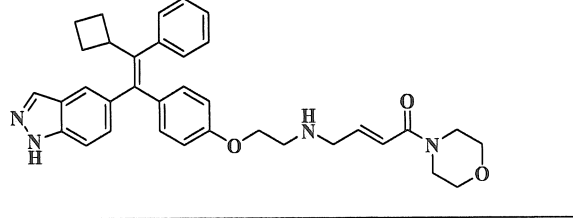
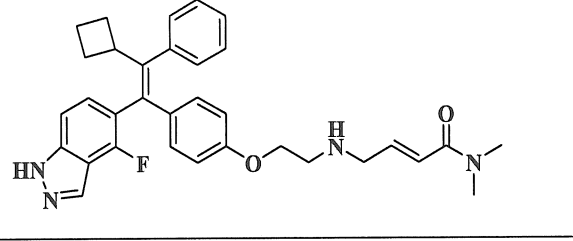
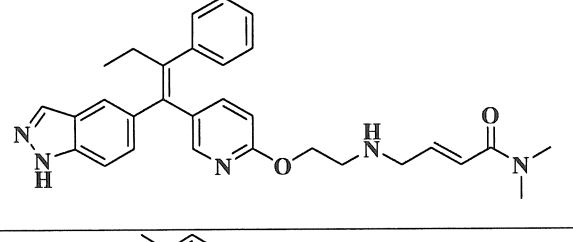
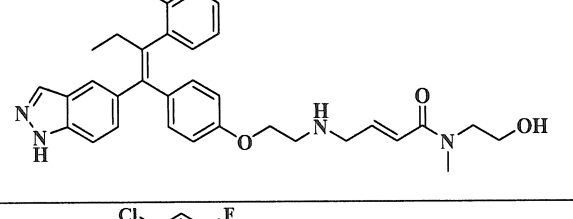
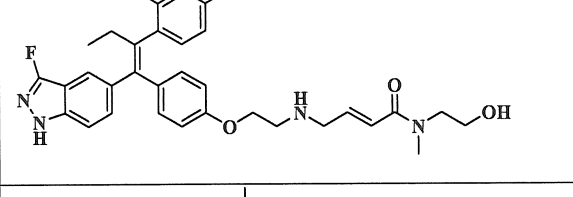
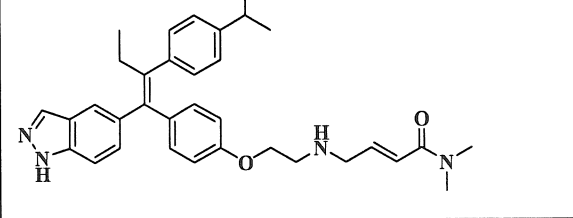
Bảng 1: Kết quả sàng lọc khả năng sống (xem ví dụ 101 dưới đây)

Hợp chất #	Cấu trúc	GI50 WT (nM)	GI50 MUT (Y537S)
------------	----------	-----------------	---------------------

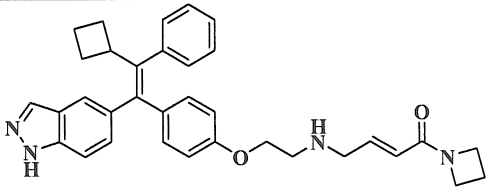
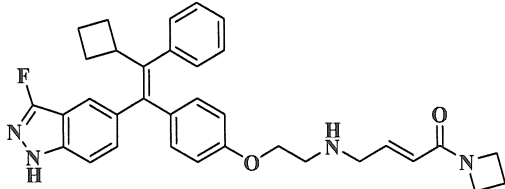
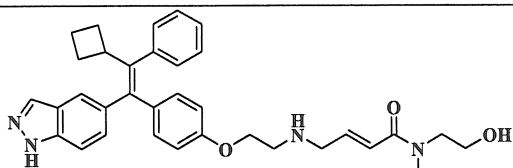
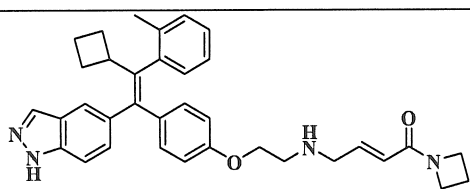
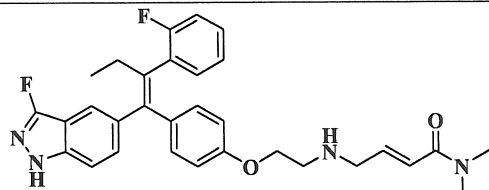
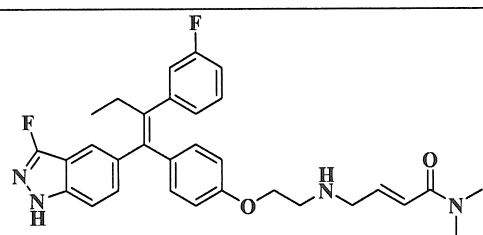
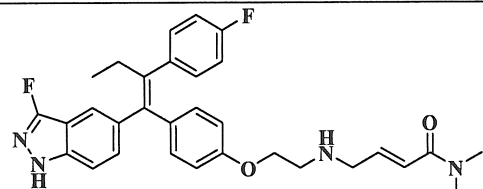
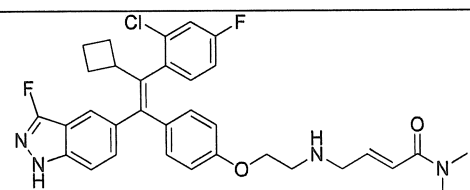
			(nM)
1		$1,69 \pm 0,54$ (2)	$20,59 \pm 7,01$ (2)
2		$5,56 \pm 2,84$ (2)	$64,85 \pm 37,24$ (2)
3		$6,95 \pm 2,47$ (2)	$159,04 \pm 91,80$ (2)
4		$4,55 \pm 3,34$ (2)	$36,29 \pm 15,99$ (2)
5		$8,44 \pm 3,87$ (2)	$81,42 \pm 45,75$ (2)
6		$2,93 \pm 2,83$ (2)	$111,21 \pm 124,43$ (2)

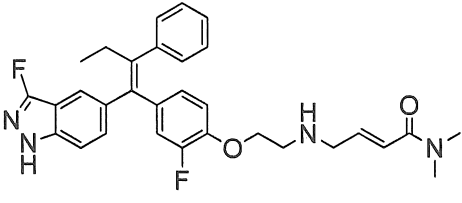
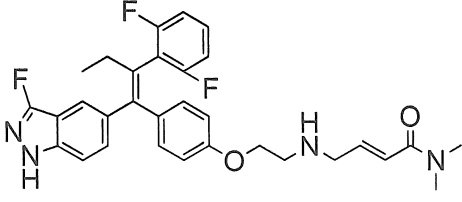
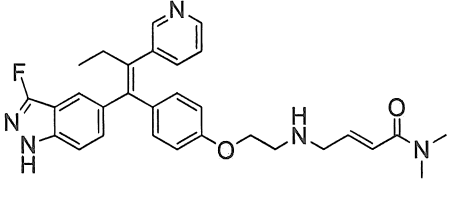
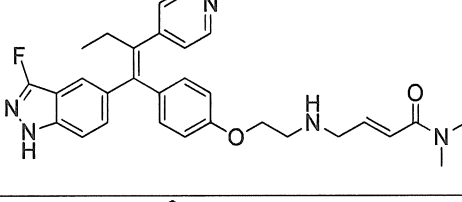
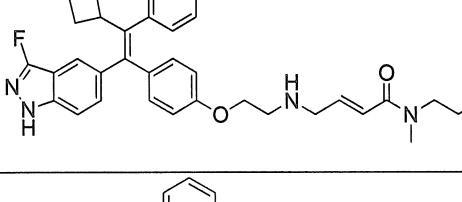
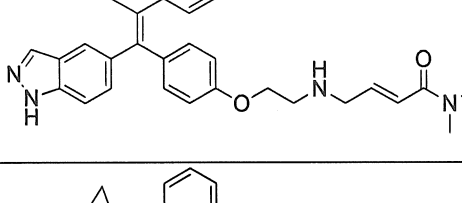
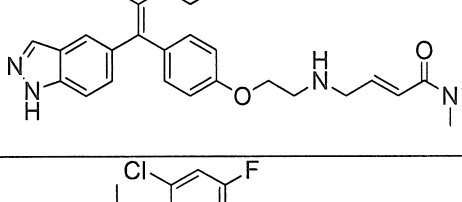
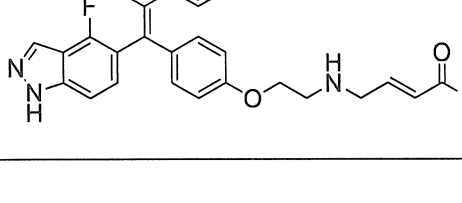
7		1,92	74,09 ± 55,2 (2)
8		1,59	22,31
9		5,57	117,8
10		2,22 ± 2,34 (3)	21,22 ± 17,22 (3)
11		0,76	13,97
12		1,69	36,68
13		2,08 ± 1,57 (3)	20,02 ± 13,71 (3)

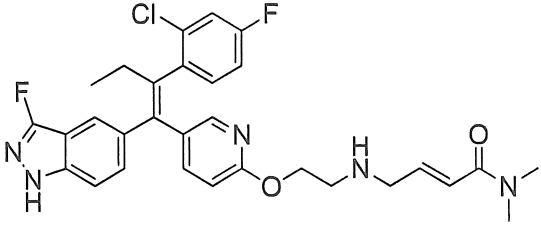
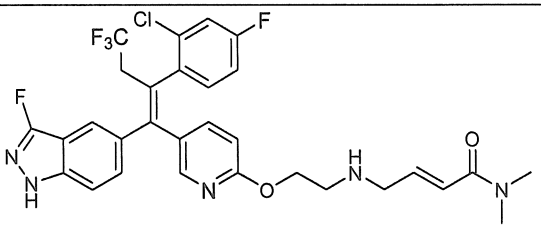
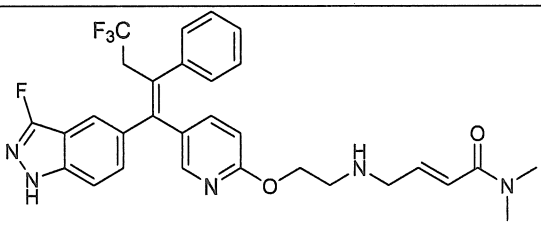
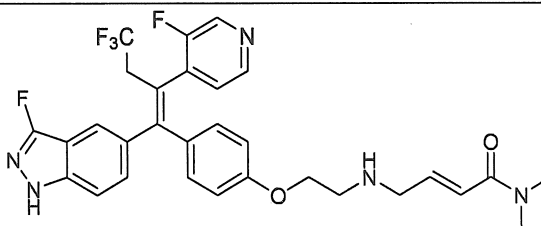
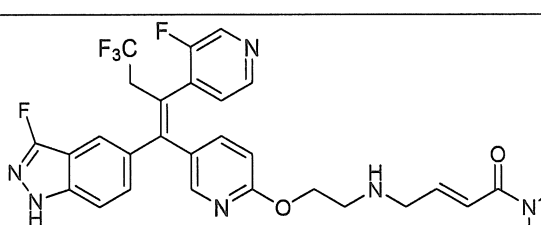
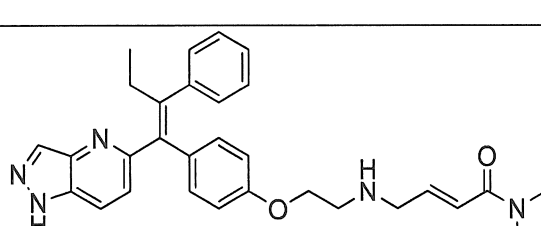
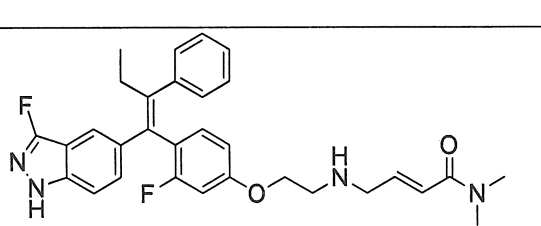
14		$2,46 \pm 1,43$ (2)	$30,67 \pm 4,02$ (2)
15		$1,84 \pm 1,09$ (3)	$25,53 \pm 13,78$ (3)
16		1,66	21,89
17		2,18	25,18
18		$1,63 \pm 1,41$ (3)	$21,35 \pm 15,03$ (3)
19		1,58	18,57
21		$26,57 \pm 21,84$ (2)	$153,62 \pm 51,68$ (2)

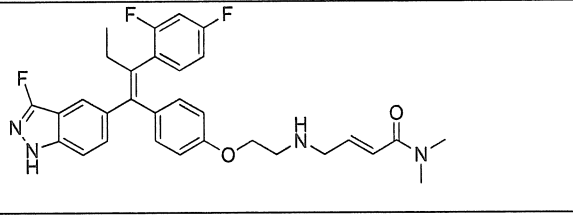
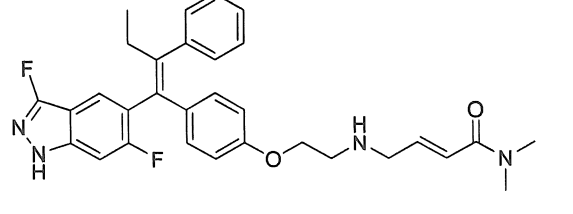
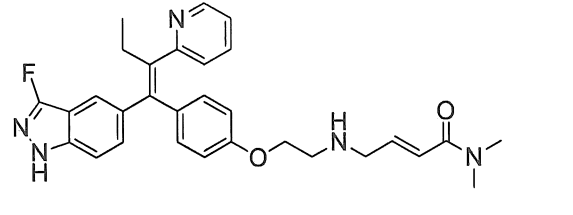
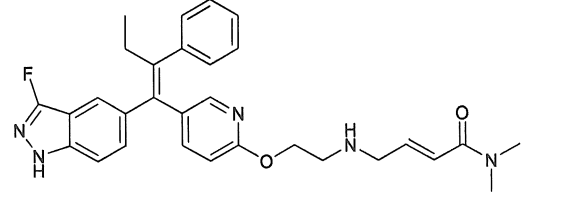
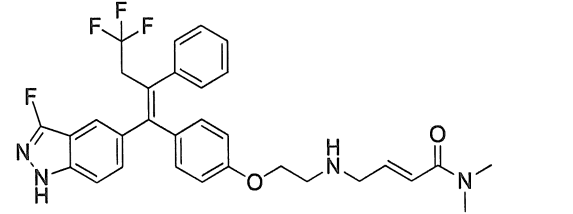
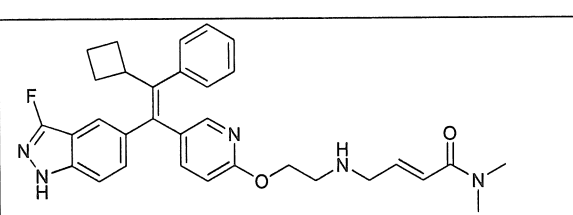
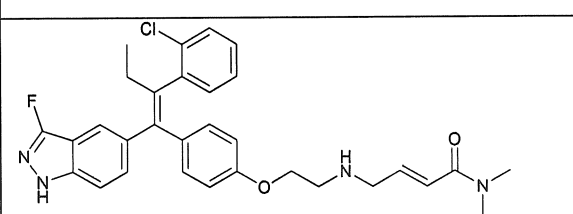
22		$2,42 \pm 1,95$ (2)	$21,64 \pm 0,26$ (2)
23		$1,52 \pm 1,05$ (2)	$24,23 \pm 6,57$ (2)
24		$1,05 \pm 0,30$ (2)	$19,86 \pm 3,58$ (2)
25		$1,15 \pm 0,30$ (2)	$19,64 \pm 4,26$ (2)
26		$2,18 \pm 0,87$ (2)	$32,48 \pm 16,72$ (2)
28		3,16	69,7
29		3,37	58,66

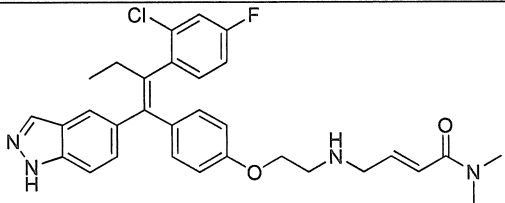
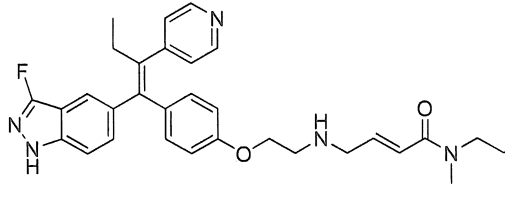
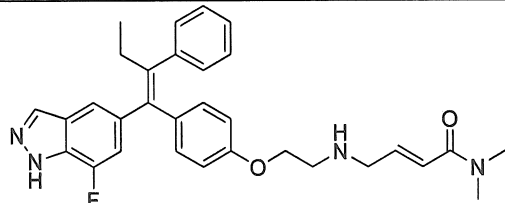
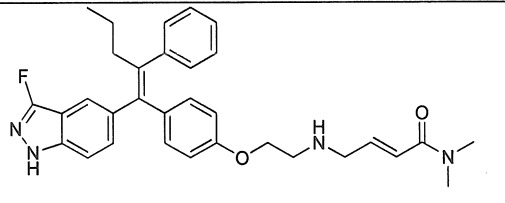
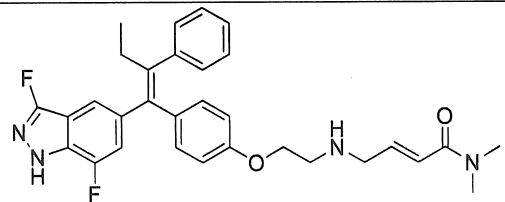
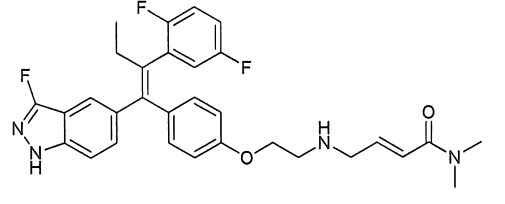
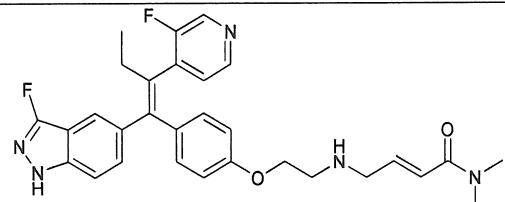
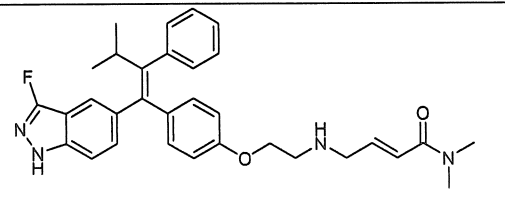
30		$2,74 \pm 1,06$ (2)	$61,26 \pm 9,98$ (2)
31		0,83	13,09
32		1,28	22,89
33		2,5	29,3
34		10,52	93,62
35		$6,22 \pm 0,58$ (2)	$47,82 \pm 15,58$ (2)
36		$4,96 \pm 3,10$ (3)	$25,04 \pm 21,87$ (3)
38		$8,23 \pm 5,32$ (3)	$158,56 \pm 127,8$ (3)

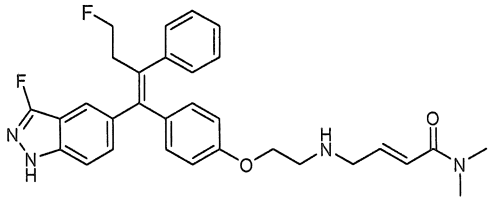
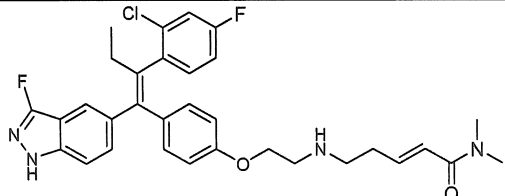
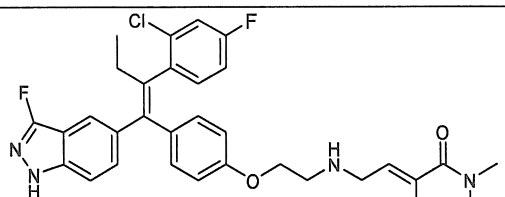
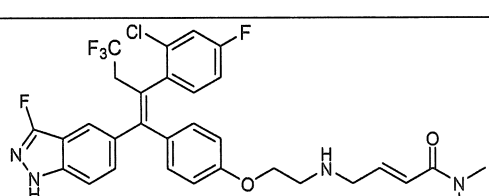
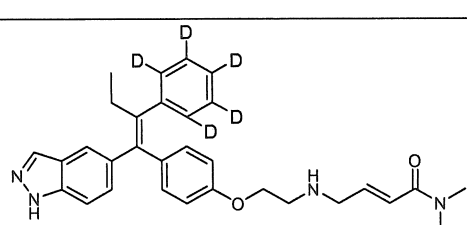
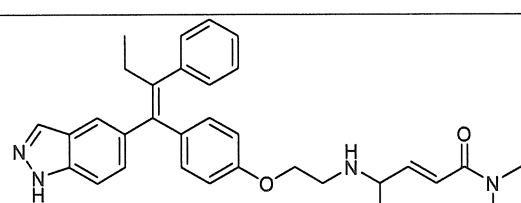
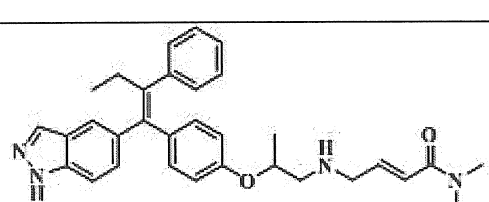
39		1,79 ± 0,47 (2)	31,82 ± 4,85 (2)
40		7,52 ± 4,52 (3)	94,55 ± 20,82 (3)
41		3,84	66,31
42		2,68 ± 1,66 (2)	69,43 ± 29,08 (2)
43		1,94	47,31
44		4,91	179,86
45		4,14	103,76
46		0,95	12,36

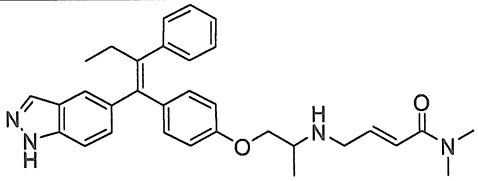
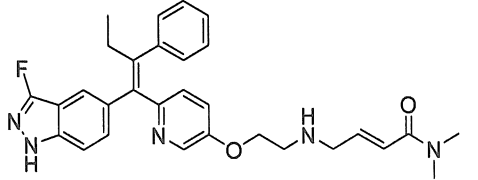
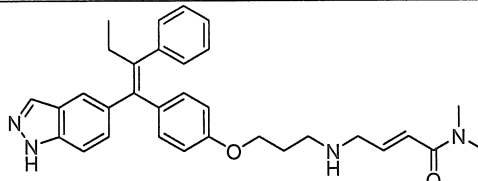
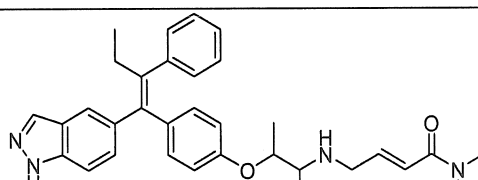
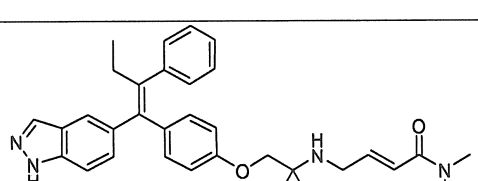
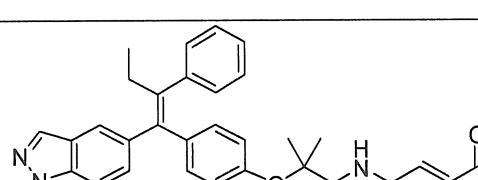
49		5,4	288,09
50		2,46	67,53
51		20,89	347
52		2,9	85,75
53		3,59	76,55
54		7,97 ± 1,65 (2)	160,02 ± 39,63 (2)
56		3,78 ± 1,75 (2)	63,59 ± 18,38 (2)
57		1,9	36,2

58		1,3±0,4 (n=2)	17,9±4,5 (n=2)
59		0,33±0,1 8 (n=2)	15,24±3,7 (n=2)
60		0,34	4,26
61		0,30±0,1 (n=2)	4,0±1,5 (n=2)
62		0,3	1,3
63		2,8	65,7
64		3,1	58,3

65		4,0	66,0
66		32,1	826,8
67		10,5	192,9
68		2,8	30,3
69		1,0	16,2
72		2,0	32,7
73		1,7	40,5

74		1,8±0,5 (n=2)	28,8±14,0 (n=2)
75		3,2	72,2
76		1,2	32,2
77		2,4	35,0
79		6,9	92,5
80		2	33,6
81		0,3	13,0
82		4,65±2,9 (n=2)	93,66±6,3 (n=2)

84		2,15±0,1 5 (n=2)	34,93±1,5 (n=2)
85		1,56±0,5 6 (n=2)	28,40±2,9 (n=2)
86		1,73±1,0 (n=2)	29,43±4,7 (n=2)
87		0,25	21,91
88		0,7	12,5
89		2,8	35
90		2,5	22,7

92		2,3	26,9
93		12,4	368,9
95		1,8	32,4
96		2	27,2
98		0,4	13,4
99		2,7	81,4

Phương pháp chung

Các chữ viết tắt sau có thể được sử dụng ở đây:

ACN: Axetonitril

BOC: tert-butyloxycarbonyl

CAN: xeri amoni nitrat

Conc.: đậm đặc

Cs_2CO_3 : Xeri cacbonat

DABCO: 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan

DCM: Diclometan

DHP: Dihydropyran

DIPEA: N,N-diisopropyletylamin, bazơ Hunig

DMA: Dimetylaxetamit

DMF: Dimetylformamit

DMSO: dimetylsulfoxit

DPEphos: (Oxydi-2,1-phenylen)bis(diphenylphosphin)

EDCI.HCl: N-(3-Dimetylaminopropyl)-N-etylcarbodiimit hydroclorua

EtOH: Etanol

EtOAc: Etyl axetat

Et_3N : Trietylamin

Ex.: Ví dụ

h: Giờ

HATU: 1-[Bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxid hexaflophosphat

HCl: Axit clohydric

HMPA: Hexametylphosphoramit

HPLC: Sắc ký lỏng hiệu năng cao

H_2SO_4 : Axit sulfuric

IPA: Rượu isopropylic

K_2CO_3 : Kali cacbonat

KOH: Kali hydroxit

LCMS: Phép đo sắc ký lỏng - phổ khối lượng

MeOH: Metanol

Na₂CO₃: Natri cacbonat

NBS: n-bromosuccinimit

nBuLi: n-Butyllithi

NH₄Cl: Amoni clorua

NH₄OH: Amoni hydroxit

NMR: cộng hưởng từ hạt nhân

on hoặc o.n.: qua đêm

Pd/C: Paladi (0) trên cacbon

Pd₂(dba)₃: Tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0)

PPTS: pyridini p-toluensulfonat

PTSA: axit p-toluensulfonic

RT hoặc r.t.: nhiệt độ trong phòng

TBAF: Tetrabutylamoni florua

TEA: Trietylamin

TFA: Axit trifloaxetic

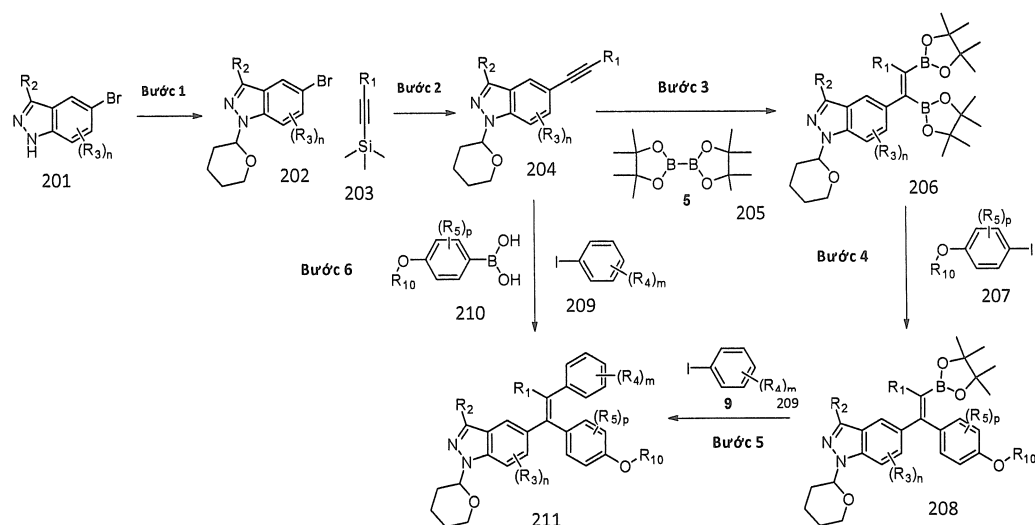
THF: Tetrahydrofuran

TLC: Sắc ký lớp mỏng

Pt/C: Platin (0) trên cacbon

Trừ khi có quy định khác, phổ ¹H NMR được đo trên máy Varian Mercury Plus 400 MHz NMR.

Sơ đồ 1:



Bước 1: Dung dịch khuấy chứa 5-bromo-1*H*-indazol (201, 23,5 mmol) trong diclometan khan (50 mL) ở nhiệt độ 23°C được thêm dihydro pyran (9,9 g, 118 mmol) sau đó thêm pyridini *p*-toluen sulfonat (0,6 g, 2,4 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng 23°C trong 16 giờ. Khi hoàn thành theo TLC, hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng nước (50 mL) và được chiết bằng diclometan (2 x 100 mL). Phần chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng natri sulphat và cô đặc. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột qua silica 230-400 mắt sử dụng etyl axetat 4-5% trong hexan để tạo ra 5-bromo-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-indazol (202, 20 mmol, 86%) ở dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2a: Dung dịch khuấy chứa 5-bromo-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-indazol (202, 3,6 mmol) trong 10 mL MeOH:DMA:H₂O (tỷ lệ 1:1:1), trong ống kín, được thêm đồng iodua (0,068 g, 0,3 mmol) và xeri cacbonat (1,62 g, 4,9 mmol) ở nhiệt độ 23°C. Hỗn hợp này được khử khí bằng ba chu trình lặp chân không/N₂, và sau đó thêm but-1-yn-1-yltrimetylsilan (203, 0,899 g, 7,1 mmol) rồi đến Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,125 g, 0,1 mmol) vào. Ống chịu áp được làm kín và được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 1-12 giờ. Khi hoàn thành theo TLC, hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng nước (10 mL) và được chiết bằng etyl axetat (2 x 50 mL). Phần chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng natri sulphat và cô đặc. Sản phẩm thô

được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica 230-400 mắt sử dụng ethyl axetat 4-5% trong hexan để tạo ra 204 (1,4 mmol, 55%) ở dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2b: Dung dịch khuấy chứa 5-bromo-3-flo-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-indazol (202, 2,5 g, 8,3 mmol) trong 30 mL DMA, trong ống kín, được thêm đồng iodua (79 mg, 0,41 mmol) và xeri cacbonat (4 g, 12,4 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng ba chu trình lặp chân không/N₂, (xyclobutyletynyl)trimetylsilan (203, 1,78 g, 11,74 mmol) tiếp đó là Pd(OAc)₂ (92 mg, 0,41 mmol) và dppf (228 mg, 0,041 mmol) được thêm vào. Ống chịu áp được làm kín và được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 2 giờ. Khi hoàn thành theo TLC, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng nước (25 mL), chiết bằng ethyl axetat (100 mL). Phần chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước sau đó bằng nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulphat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica 230-400 mắt sử dụng ethyl axetat 10% trong n-hexan ở dạng chất rửa giải để tạo ra 5-(xyclobutyletynyl)-3-flo-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-indazol (204, 2,15 g, 86%).

Bước 3: Dung dịch khuấy chứa hợp chất 204 (39,37 mmol) trong 2-metyl THF (80 mL), được thêm bis(pinacolato) diboron (10,09 g, 39,76 mmol), tetrakis(triphenyl phosphin)platin(0) (372 mg, 0,299 mmol) trong khí quyển nitơ, hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 6 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulphat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Nguyên liệu thô được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (206, 39 mmol, định lượng) ở dạng dầu màu nâu.

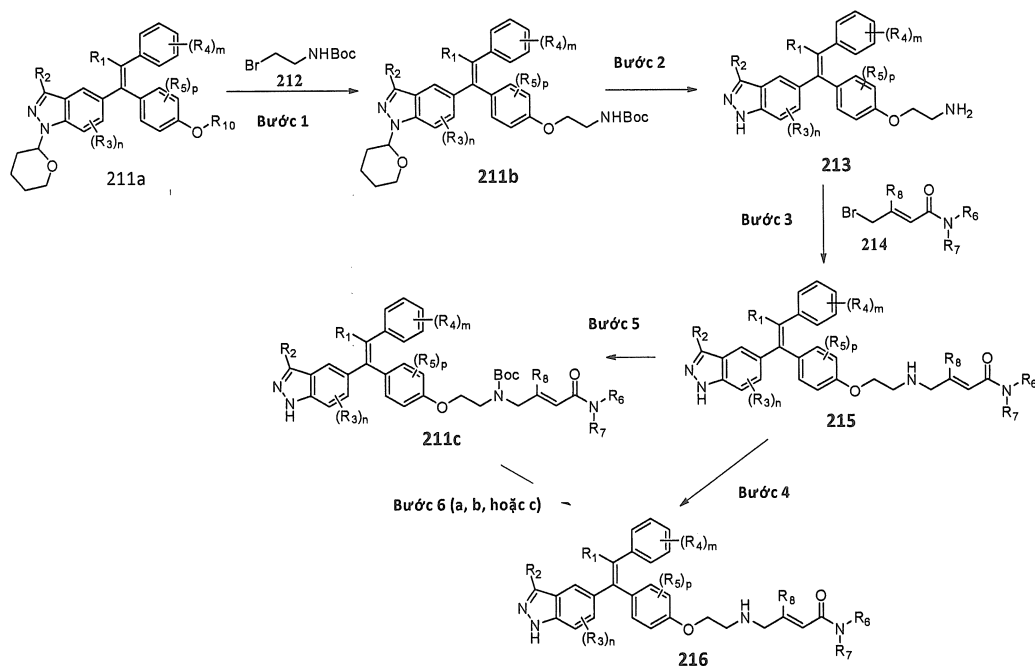
Bước 4: Dung dịch khuấy chứa hợp chất 207 (2,34 g, 10,61 mmol) được thêm bis(triphenylphosphin) paladi(II) diclorua (372 mg, 0,530 mmol), xeri cacbonat (6,9 g, 21,23 mmol) và 2-metyl THF (60 mL). Hỗn hợp này được khử khí bằng nitơ và thêm nước (5 mL) vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulphat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột

qua silica gel 230-400 mắt sử dụng MeOH trong diclometan (1,6:98,4) để tạo ra hợp chất 208 (5,5 mmol, 43%).

Bước 5: Dung dịch khuấy chứa hợp chất 208 (1,8 mmol) trong 2-metyl THF (30 mL) được thêm iodobenzen (209, 1,8 mmol), dung dịch nước KOH 4M (5 mL) và Pd(PPh₃)₂Cl₂ (63 mg, 0,09 mmol) và hỗn hợp được khử khí bằng nitơ trong 15 phút và được gia nhiệt ở nhiệt độ 80 - 90°C trong 8 - 12 giờ. Khi kết thúc, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước sau đó bằng nước muối, làm khô bằng natri sulphat khan, lọc và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (2:8 EtOAc trong n-hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn (211, 0,74 mmol, 41%).

Bước 6: Dung dịch chứa 5-(but-1-yn-1-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (204, 27,5 mmol), iodobenzen (209, 17 g, 82,7 mmol), axit 4-hydroxy phenyl boronic (210, 11,4 g, 82,7 mmol), trong *N,N*-dimetyl formamit/nước (2:1, 50 mL) được thêm K₂CO₃ (11,4 g, 82,7 mmol). Các thành phần này được khử khí bằng ba chu trình lặp chân không/N₂, và sau đó được gia nhiệt ở nhiệt độ 45°C trong 1 giờ cho đến khi dung dịch đồng nhất. Dung dịch chứa Pd(PhCN)₂Cl₂ (0,528 g, 1,4 mmol) trong *N,N*-dimetyl formamit (1 mL) được thêm vào và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 45°C trong 16 giờ. Khi hoàn thành theo TLC, hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng nước (500 mL) và được chiết bằng etyl axetat (2 x 500 mL). Phần chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng natri sulphat và cô đặc. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica 230-400 mắt sử dụng etyl axetat 20% trong hexan để tạo ra hợp chất mong muốn (211, 11,8 mmol, 43%) ở dạng dầu màu vàng nhạt.

Sơ đồ 2:



Bước 1: Dung dịch chứa hợp chất 211a (3,4 mmol) trong DMF (30 mL), ở nhiệt độ 0°C, được thêm lần lượt kali cacbonat (1,4 g, 10,1 mmol) và *tert*-butyl (2-bromoethyl)-cacbamat (212, 8,5 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 16 giờ, được pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng natri sulphat và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột qua silica gel 230-400 mất sử dụng etyl axetat 15% trong *n*-hexan để tạo ra sản phẩm mong muốn (211b, 1,8 mmol, 53%) ở dạng khối dính màu nâu nhạt.

Bước 2a: Dung dịch khuấy chứa hợp chất 211b (2,5 mmol) trong ethanol (10 mL) được thêm HCl 2M trong ete (10 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16-24 giờ ở nhiệt độ 23°C. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được kiềm hóa bằng NaHCO₃ bão hòa, chiết bằng MeOH 10% trong diclometan. Lốp hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột qua silica gel 230-400 mất sử dụng MeOH (4-5%) trong DCM để tạo ra sản phẩm mong muốn (13, 1,25 mmol, 50%) ở dạng chất bán rắn màu nâu.

Bước 2b: Dung dịch khuấy chứa hợp chất 211 (1,5 g, 2,3 mmol) trong etanol (3 mL) được thêm HCl 2M trong diethyl ete (15 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được kiềm hóa bằng NaHCO₃ bão hòa, chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm mong muốn dạng thô (213, 1,1 g dạng thô).

Bước 3a: Dung dịch khuấy chứa hợp chất 213 (1,24 mmol) trong DMF (5 mL) được thêm (*E*)-4-bromo-*N,N*-dimethylbut-2-enamit (214, 1,24 mmol) và DIPEA (0,321 g, 2,49 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 12-48 giờ ở nhiệt độ 23°C, được pha loãng bằng nước lạnh (50 mL) và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước sau đó bằng nước muối, làm khô bằng natri sulphat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hỗn hợp thô của hợp chất 215.

Bước 3b: Dung dịch khuấy chứa hợp chất 213 (1,1 g, 2 mmol) trong DMF (22 mL) được thêm DIPEA (0,62 g, 4 mmol) ở nhiệt độ trong phòng, được khuấy trong 15 phút ở cùng nhiệt độ đó. Dung dịch chứa hỗn hợp (*E*)-4-bromo-*N,N*-dimethylbut-2-enamit và (*E*)-4-clo-*N,N*-dimethylbut-2-enamit (214, 0,41 g, 2 mmol) trong DMF (5 mL) được thêm nhỏ giọt, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau khi kết thúc phản ứng (quan sát bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh (50 mL) và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước tiếp đó là dung dịch NaCl bão hòa, làm khô bằng natri sulphat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô 215 (1,8 g).

Bước 4: Nguyên liệu thô thu được từ bước trước được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra chất đồng phân tinh khiết 216 (0,06 mmol, 5%) ở dạng chất rắn màu trắng. Thu được số liệu ¹H NMR, HPLC và MS.

Bước 5: Dung dịch khuấy chứa hợp chất 215 (1,25 mmol) trong DCM (10 mL) được thêm di-tert-butyl dicacbonat (0,546 g, 2,5 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 23°C, sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh (50 mL) và được chiết bằng diclometan (100 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước sau đó bằng nước muối, làm khô bằng natri sulphat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc

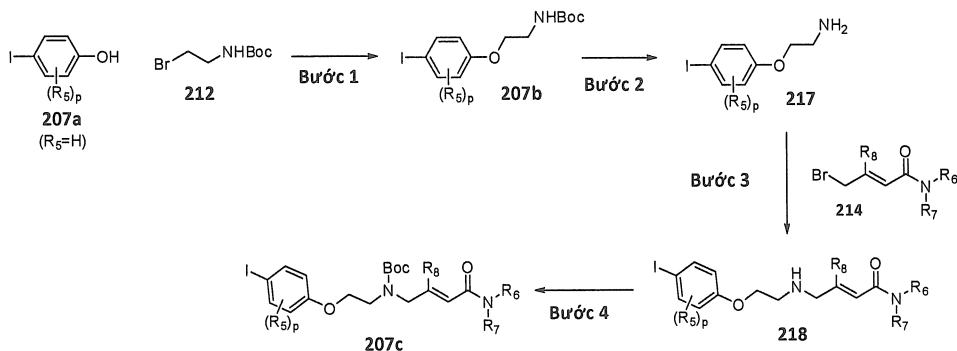
ký cột sử dụng MeOH 2% trong DCM để tạo ra hợp chất 211c (0,63 mmol, 50%) ở dạng chất bán rắn màu nâu nhạt.

Bước 6a: Dung dịch khuấy chứa hợp chất 211c (0,622 mmol) trong MeOH (5 mL) được thêm ở nhiệt độ 0°C, HCl 2M trong ete (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 23°C. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được kiềm hóa bằng NaHCO₃ bão hòa, chiết bằng MeOH 10% trong DCM. Lớp hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất thô (215, 0,07 mmol) ở dạng chất rắn màu trắng đục. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra chất đồng phân tinh khiết mong muốn (216, 0,03 mmol, 4,1%) ở dạng chất rắn màu trắng. Thu được số liệu ¹H NMR, HPLC và MS.

Bước 6b: Dung dịch khuấy chứa hợp chất 211c (0,081 mmol) trong diclometan (1,2 mL) ở nhiệt độ 0°C, được thêm TFA (0,3 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 23°C trong 30 phút đến 2 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, dung dịch được kiềm hóa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô bằng natri sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra chất đồng phân tinh khiết mong muốn (216, 0,12 mmol, 33,3%) ở dạng chất rắn màu trắng. Thu được số liệu ¹H NMR, HPLC và MS.

Bước 6c: Dung dịch khuấy chứa hợp chất 211c (0,504 mmol) trong EtOH (3 mL) được thêm ở nhiệt độ 0°C, HCl 2M trong dietyl ete (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi kết thúc phản ứng (quan sát bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được kiềm hóa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa ở nhiệt độ 0°C, chiết bằng MeOH 10% trong diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, dung dịch NaCl bão hòa và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất thô, hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để tạo ra hợp chất mong muốn 216 (74 mg, 27%).

Sơ đồ 3:



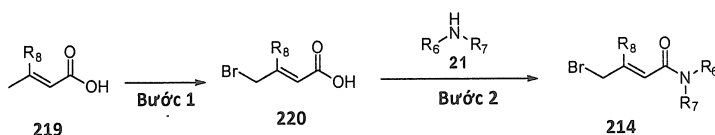
Bước 1: Dung dịch khuấy chứa 4-iodophenol (207a, 227 mmol) trong DMF (750 mL) được thêm kali cacbonat (188 g, 1,363 mol) và được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 23°C, tert-butyl (2-bromoethyl)cacbammat (212, 71,27 g, 318 mmol) được thêm vào hỗn hợp nêu trên. Các thành phần này được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 12 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá lạnh, chất rắn đã tách ra được lọc và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn tert-butyl (2-(4-iodophenoxy)-etyl)cacbammat ở dạng chất rắn màu trắng đục (207b, 220 mmol, 97%).

Bước 2: Dung dịch khuấy chứa tert-butyl (2-(4-iodophenoxy)etyl)cacbammat (207b, 68,6 mmol) trong etanol (50 mL) được thêm ở nhiệt độ 0°C, HCl 2M trong ete (250 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ 23°C. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được kiểm hóa bằng NaHCO_3 bão hòa, chiết bằng MeOH 10% trong DCM. Lớp hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và nguyên liệu thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (217, 60 mmol, 88%).

Bước 3: Dung dịch khuấy chứa 2-(4-iodophenoxy)etan-1-amin (217, 60,6 mmol) trong DMF (65 mL) được thêm ở nhiệt độ 0°C, 4-bromo-N,N-dimetylbut-2-enamit (214, 42,4 mmol) và DIPEA (11,72 g, 90,9 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 giờ ở nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng nước lạnh (250 mL) và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước sau đó bằng nước muối, làm khô bằng natri sulphat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Nguyên liệu thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (218, 50 mmol, 83%, dạng thô).

Bước 4: Dung dịch khuấy chứa hợp chất 218 (50,26 mmol) trong diclometan khan (150 mL) được thêm DIPEA (6,4g, 50,2 mmol) ở nhiệt độ 0°C, được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng nêu trên được thêm di-tert-butyl dicacbonat (13,1 g, 60,3 mmol), hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 23°C trong 12 giờ. Khi hoàn thành theo TLC, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, dùng bằng nước đá lạnh (500 mL) và được chiết bằng diclometan (500 mL). Phần chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước, sau đó bằng nước muối, làm khô bằng natri sulphat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột qua silica 230-400 mắt sử dụng MeOH 3% trong diclometan ở dạng chất rửa giải để tạo ra hợp chất 207c (19 mmol, 37,8%).

Sơ đồ 4:



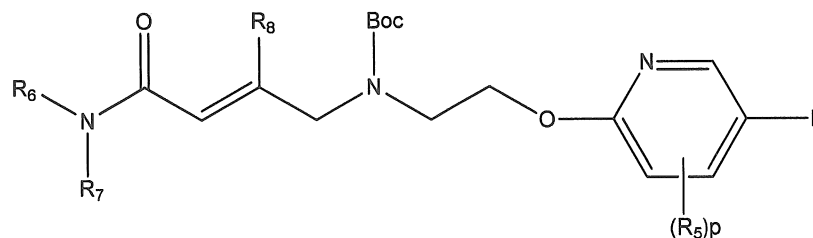
Bước 1: Dung dịch khuấy chứa axit but-2-enoic (219, 116,0 mmol) trong benzen (150 mL) được thêm *N*-Bromo succinamit (31,4 g, 120,0 mmol) tiếp đó là Benzoyl peroxit (0,200 g, 1,4 mmol) ở nhiệt độ 23°C. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến hồi lưu trong 4 giờ, mà tạo ra kết tủa tinh thể succinamit. Tinh thể được lọc và phần lọc được cô đặc. Phần thô được tái kết tinh bằng lượng tối thiểu hexan và rửa bằng hexan để tạo ra axit 4-bromobut-2-enoic (220, 42,5 mmol, 37%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Axit bromobut-2-enoic (220, 9 mmol) được giữ trong diclometan (30 mL) và được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Dung dịch này được thêm oxalyl clorua (1,6 mL, 18 mmol), DMF (0,1 mL) và được khuấy trong 0,5 giờ ở nhiệt độ 23°C. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong khí quyển nitơ, phần cặn được pha loãng bằng THF (30 mL), được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và được kiềm hóa bằng DIPEA (3,1 mL, 18 mmol). Hỗn hợp này được thêm chậm amin (221, 9 mmol) vào ở dạng dung dịch trong diclometan và các thành phần được khuấy ở nhiệt độ 23°C trong 1 giờ. Phần dễ bay hơi được loại bỏ bằng cách cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tách giữa nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng natri sulphat và cô đặc. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc

ký cột qua silica gel 230-400 mắt sử dụng etyl axetat 3-7% trong hexan để tạo ra amit mong muốn (214, 0,85 mmol, 9,4%) ở dạng chất lỏng màu nâu.

Sơ đồ 5:

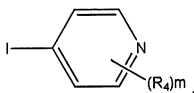
Hợp chất có công thức III có thể được điều chế bằng cách thay thế hợp chất sau cho hợp chất 207 trong Bước 4 của Sơ đồ 1:



Hợp chất được thể hiện trong Sơ đồ 5 có thể được điều chế bằng cách sử dụng quy trình như nêu trong Sơ đồ 3 bằng cách thay thế pyridyl thích hợp cho hợp chất 207a.

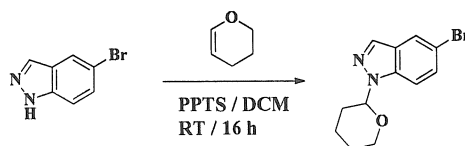
Sơ đồ 6:

Hợp chất có công thức IV có thể được điều chế bằng cách thay thế hợp chất sau cho hợp chất 209 trong Bước 5 hoặc Bước 6 của Sơ đồ 1:



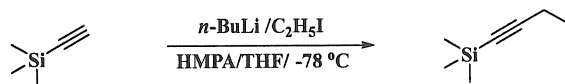
Ví dụ 1: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy) ethyl) amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit (Hợp chất 1)

Bước 1: Tổng hợp 5-bromo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol



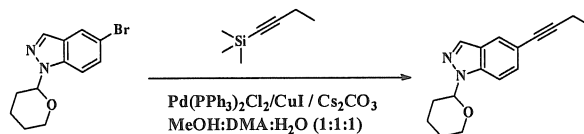
Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 1, bước 1, thay thế 5-bromo-1H-indazol (5 g, 23,5 mmol) cho hợp chất 201. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột qua silica 230-400 mắt sử dụng etyl axetat 4-5% trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 1, bước 1 (12,6 g, 86%) ở dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp but-1-yn-1-yltrimetylsilan:



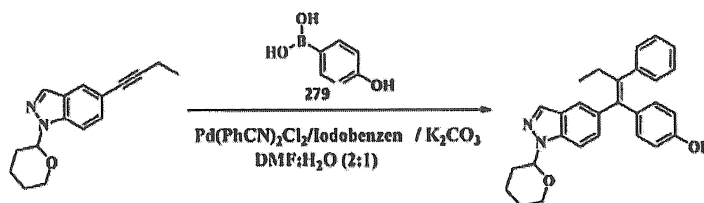
Dung dịch khuấy chứa (trimetylsilyl)axetylen (116 g, 1,19 mol) trong THF khan (400 mL) được thêm *n*-BuLi (2,5M trong THF, 500 mL) ở nhiệt độ -78°C trong 2 giờ. Hỗn hợp thu được được làm ấm đến nhiệt độ 0°C trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng lại được làm lạnh đến nhiệt độ -78°C, HMPA (234 g, 1,13 mol) được thêm vào hỗn hợp nêu trên và được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng trên được thêm iodoetan (200 g, 1,28 mol) và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng nước, chiết bằng etyl axetat (1000 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulphat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm but-1-yn-1-yltrimetylsilan được chưng cất ở nhiệt độ trong khoảng 125-135°C để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 1 bước 2 (91 g, 61%) ở dạng chất lỏng không màu.

Bước 3: Tổng hợp 5-(but-1-yn-1-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol



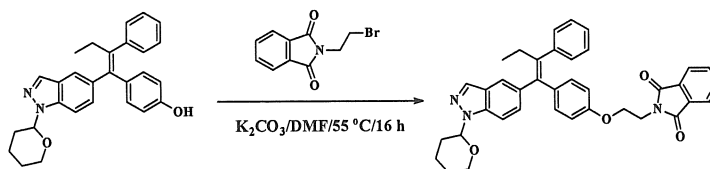
Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 1, bước 2a, sử dụng 5-bromo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (1 g, 3,6 mmol) cho hợp chất 202. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica 230-400 mắt sử dụng etyl axetat 4-5% trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 1 bước 3 (0,5 g, 55%) ở dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 4: Tổng hợp (E)-4-(2-phenyl-1-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl) but-1-en-1-yl)phenol



Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 1, bước 6 sử dụng 5-(but-1-yn-1-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (7 g, 27,5 mmol) cho hợp chất 204, iodobenzen (17 g, 82,7 mmol), và axit 4-hydroxy phenyl boronic (11,4 g, 82,7 mmol) cho hợp chất 210. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica 230-400 mắt sử dụng etyl axetat 20% trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 1 bước 4 (5 g, 43%) ở dạng dầu màu vàng nhạt.

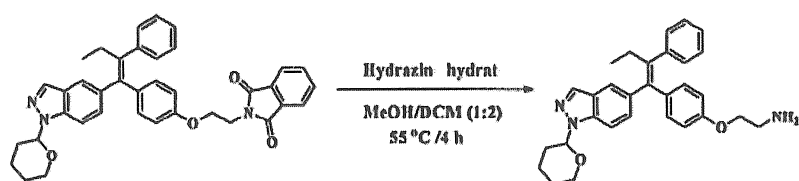
Bước 5: Tổng hợp (E)-2-(2-(4-(2-phenyl-1-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl) but-1-en-1-yl) phenoxy) etyl) isoindolin-1,3-dion



Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 2, bước 1 thay thế (E)-4-(2-phenyl-1-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl) phenol (1g, 2,3 mmol)

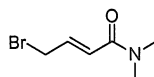
cho hợp chất 211a và 2-(2-bromoethyl) isoindolin-1,3-dion (6 g, 23,5 mmol) cho hợp chất 212. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 55°C trong 16 giờ, được pha loãng bằng ethyl axetat, rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng natri sulphat và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel sử dụng ethyl axetat 30-35% trong n-hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 1 bước 5 (0,5 g, 36%) ở dạng khối dính màu nâu nhạt.

Bước 6: Tổng hợp (E)-2-(4-(2-phenyl-1-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl) but-1-en-1-yl) phenoxy) etan-1-amin

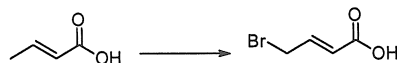


Dung dịch chứa (E)-2-(2-(4-(2-phenyl-1-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)isoindolin-1,3-dion (1 g, 1,6 mmol) trong MeOH/DCM (1:2, 20 mL) được thêm hydrazin hydrat (14 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 55°C trong 4 giờ, làm nguội bằng NH₄OH và chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng natri sulphat và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột qua silica gel 100-200 mắt sử dụng metanol 3% trong DCM để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 1, bước 6 (0,500 g, 64%) dưới dạng hợp chất dính.

Bước 7: Tổng hợp (E)-4-bromo-N,N-dimetylbut-2-enamit

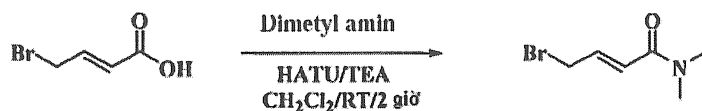


Bước 7.1: Tổng hợp axit (E)-4-bromobut-2-enoic



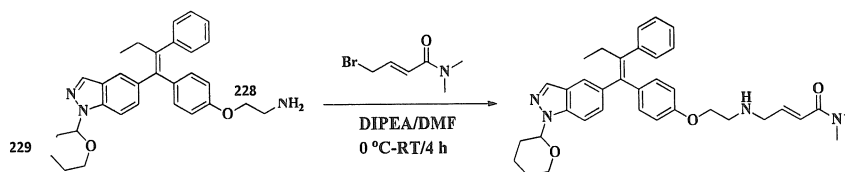
Dung dịch khuấy chứa axit (E)-but-2-enoic (10,0 g, 116,0 mmol) trong benzen (150 mL) được thêm *N*-Bromosuccinamit (31,4 g, 120,0 mmol) tiếp đó là Benzoyl peroxit (0,200 g, 1,4 mmol) ở nhiệt độ 23°C. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến hồi lưu trong 4 giờ, mà tạo ra kết tủa tinh thể succinamit. Tinh thể được lọc và phần lọc được cô đặc. Phần thô được tái kết tinh bằng lượng tối thiểu hexan và rửa bằng hexan để tạo ra axit (E)-4-bromobut-2-enoic (6,97 g, 37%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Bước 7.2: Tổng hợp (E)-4-bromo-*N,N*-dimetylbut-2-enamit



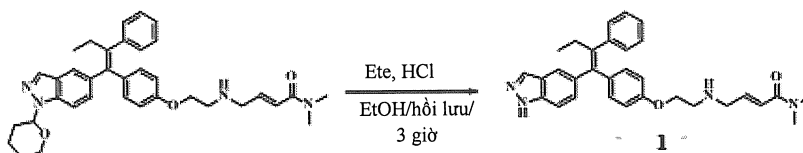
Axit (E)-4-bromobut-2-enoic (2 g, 12,2 mmol) được giữ trong diclometan (20 mL) và ở nhiệt độ 0°C được thêm HATU (5,5 g, 14 mmol), trietyl amin (2,56 mL, 18,4 mmol) và được khuấy trong 10 phút ở RT. Thêm chậm *N,N*-dimetyl amin (9,2 mL, 18 mmol) vào hỗn hợp này và các thành phần được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phần dễ bay hơi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tách giữa nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng natri sulphat và cô đặc. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột qua 100-200 silica gel sử dụng etyl axetat 20% trong *n*-hexan để tạo ra (E)-4-bromo-*N,N*-dimetylbut-2-enamit (0,4 g, 17%) ở dạng chất lỏng màu xanh nhạt.

Bước 8: Tổng hợp (E)-N,N-dimetyl-4-((2-(4-((E)-2-phenyl-1-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)amino)but-2-enamit



Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 2, bước 3a sử dụng 2-(4-(2-phenyl-1-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etan-1-amin (0,450 g, 0,96 mmol) cho hợp chất 213. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng nước lạnh (50 mL) và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước sau đó bằng nước muối, làm khô bằng natri sulphat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột qua silica gel 230-400 mất sử dụng metanol 1% trong diclometan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 1 bước 8 (0,200 g, 36%) ở dạng chất rắn dính.

Bước 9: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)amino)-N, N-dimetylbut-2-enamit (Hợp chất 1)

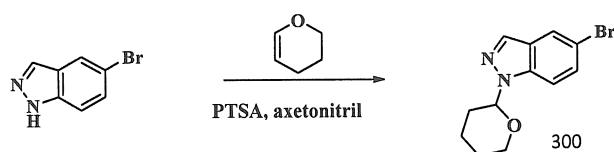


Dung dịch khuấy chứa (E)-N,N-dimetyl-4-((2-(4-((E)-2-phenyl-1-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)amino)but-2-enamit (0,180 g, 0,31 mmol) trong etanol (10 mL), ở nhiệt độ 0°C được thêm HCl 2M trong ete (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ hồi lưu, được pha loãng bằng nước lạnh (50 mL) và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước sau đó bằng nước muối, làm khô bằng natri sulphat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột qua silica gel 230-400 mất sử dụng metanol 3-4% trong DCM để tạo ra hợp chất 1 (0,035 g, 23%) ở dạng chất rắn không màu.

Hợp chất 1: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,16 (bs, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,5 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,26-7,11 (m, 6H), 6,93-6,87 (m, 1H), 6,78 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,56 (d, $J = 8,8$, 2H), 6,42 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 3,948 (t, $J = 4,9$ Hz 2H), 3,45 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,50-2,45 (m, 2H), 0,95 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LCMS: 526,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 1A - Tổng hợp muối hydroclorua của hợp chất 1

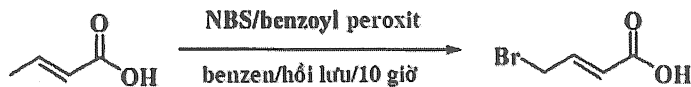
Bước 1A: Tổng hợp 5-bromo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol



Trong bình phản ứng thủy tinh dung tích 200l sạch, khô, được sục khí nitơ, nạp 5-bromo indazol (11,0Kg, 0,055 mol) axetonitril (110 Lit) và PTSA (1,0Kg g, 0,055 mol), hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 28-30°C trong 30 phút. Dihydropyran (7,03 Kg, 2,55 mol) được thêm nhỏ giọt vào dung dịch nói trên trong giai đoạn 20 phút. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Khi hoàn thành theo TLC, hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng nước (500 mL) và axetonitril được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được chiết bằng etyl axetat (25l*3), phần chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước sau đó bằng nước muối, làm khô bằng natri sulphat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất mong muốn được dùng cho giai đoạn tiếp theo mà không tinh chế thêm (14Kg, hiệu suất 89%, độ tinh khiết 93,93% theo HPLC)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,95 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,45-7,55 (d, 2H), 5,62-5,82 (d, 1H), 3,95-4,05 (d, 1H), 3,75-3,85 (d, 1H), 2,55-2,65 (t, 1H), 2,1-2,2 (m, 2H), 1,65-1,85 (m, 4H), HPLC: 93,93% ở 210nm.

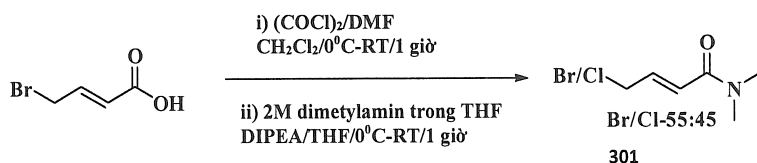
Bước 2A: Tổng hợp axit (E)-4-bromobut-2-enoic



Dung dịch khuấy chứa axit (E)-but-2-enoic (5,0Kg, 59,52 mol) trong benzen (50,0 Lit) được thêm *N*-Bromo succinamit (10,58 Kg, 59,52 mol) tiếp đó là benzoyl peroxid (144 g, 0,595 mol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến hồi lưu trong 10 giờ, mà tạo ra sự kết tủa tinh thể succinamit. Tinh thể được lọc và phân lọc được cô đặc. Phần thô được tinh chế bằng cách kết tinh sử dụng hexan để tạo ra axit (E)-4-bromobut-2-enoic (2,5 Kg, hiệu suất 26,5%) ở dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,07-7,17 (m, 1H), 6,05-6,8 (d, 1H), 4,05-4,1 (d, 2H);
HPLC: 84,1% ở 210nm

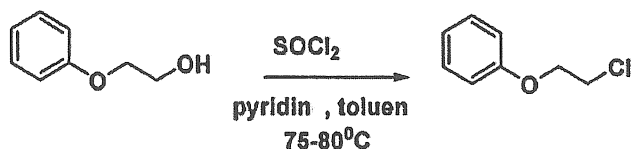
Bước 3A: Tổng hợp (E)-4-bromo-*N,N*-dimetylbut-2-enamit



Axit (E)-4-bromobut-2-enoic (5,0 Kg g, 0,030 mol) được giữ trong diclometan (600 mL) và được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Oxalyl clorua (5,1 Kg, 0,039 mol), lượng xúc tác DMF (500 mL) được thêm vào dung dịch này ở cùng nhiệt độ đó và được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và được kiềm hóa bằng natri cacbonat (5,79 Kg, 0,054 mol). Thêm chậm (6-8 giờ) dimetylamin 2M trong THF (15L, dung dịch 2M) vào hỗn hợp này và các thành phần được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1-2 giờ. Phần dễ bay hơi được loại bỏ bằng cách cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tách giữa nước và etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng natri sulphat và cô đặc. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột qua silica gel 230-400 mất sử dụng etyl axetat 3-7% trong hexan để tạo ra (E)-4-bromo (clo)-*N,N*-dimetylbut-2-enamit (301, 55:45/Br:Cl, 2,5 Kg, 73%) ở dạng chất lỏng màu nâu.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,84-6,94 (m, 1H), 6,4-6,5 (m, 1H), 4,15-4,2 (d, 1H), 3,95-4,0 (d, 1H), 2,9-2,95 (s, 3H), 2,95-3,0 (s, 3H), HPLC: 68,23 và 25,7% ở 210nm.

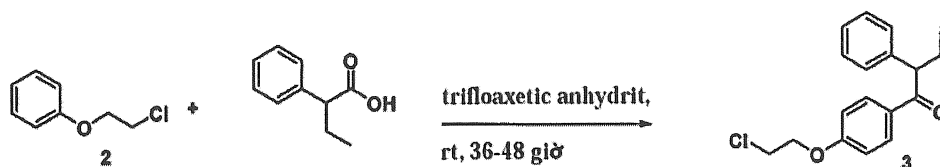
Bước 4A: Tổng hợp 2-phenoxyetyl clorua



Trong bình phản ứng thủy tinh dung dịch 750l sạch, khô, được sục khí nitơ, nạp toluen (150 L), 2-phenoxyetanol (15 kg, 0,108 mol) và pyridin (1,2 kg, 0,162 mol, 0,15 đương lượng). Khối phản ứng được làm lạnh đến 10-15°C, thêm thionyl clorua (19,3 kg, 0,162 mol, 1,5 đương lượng) trong 90 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến hồi lưu và duy trì trong 10-12 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 10-15°C và dừng bằng nước (500 L). Pha nước được tách và được loại bỏ. Quy trình rửa được lặp lại thêm một lần trước khi bình phản ứng được thiết lập để chưng cất chân không và được gia nhiệt ở nhiệt độ nhỏ hơn 60°C cho đến khi toluen (500 L) được loại bỏ. Sau đó, phần cặn được làm mát đến 30-35°C trước khi được chuyển sang bình nhỏ hơn (16 kg, 94%, độ tinh khiết 95,89% theo HPLC).

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,27-7,31 (t, 2H), 6,94-6,96 (t, 3H), 4,22-4,25 (t, 2H), 3,95-4,0 (t, 2H); HPLC: 95,89% ở 210nm.

Bước 5A: Tổng hợp 1-[4-(2-cloetoxy)phenyl]-2-phenyl-1-butanon

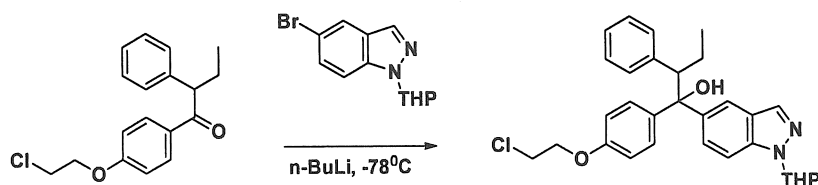


Trong bình phản ứng dung tích 200l sạch, khô, được sục khí nitơ, nạp 2-phenoxyetyl clorua (17,0 kg, 69,94 kg ở 100%, 1035 mol) và trifluoroacetic anhydrit (13Lt kg) được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 20-25°C. Thêm axit 2-phenylbutyric (17,8 kg ở 98,7%, 17,9 kg ở 100%, 1038 mol). Hỗn hợp phản ứng được duy trì ở nhiệt độ 25-30°C trong 3 ngày, sau khi kết thúc phản ứng, dừng phản ứng bằng nước

và kiểm hóa bằng kali cacbonat. Sản phẩm thu được được chiết bằng DCM (25l*3), được rửa bằng nước (25l*2) sau đó bằng nước muối (25l). Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulphat và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Dung dịch được làm mát đến 20°C, và hexan (25l) được thêm vào. Huyền phù được làm lạnh xuống nhiệt độ 5°C và được khuấy ở nhiệt độ 0-5°C trong 1 giờ. Sản phẩm được tách bằng cách lọc và rửa bằng hexan lạnh (5l). Sản phẩm ướt được làm khô bằng không khí để tạo ra keton (24 kg, hiệu suất 78%, độ tinh khiết 98,82% theo HPLC).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,95-7,97 (d, 2H), 7,286-7,28 (m, 4H), 7,18-7,22 (m, 1H), 6,86-6,88 (d, 2H), 4,38-4,40 (t, 1H), 4,22-4,25 (t, 2H), 3,78-3,85 (t, 2H), 2,18-2,22 (m, 1H), 1,85-1,90 (m, 1H), 0,95-0,98 (t, 3H), HPLC; 98,83% ở 210nm, LCMS: 303[M+H] $^+$.

Bước 6A: Tổng hợp 1-(4-(2-cloetoxy)phenyl)-2-phenyl-1-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)butan-1-ol

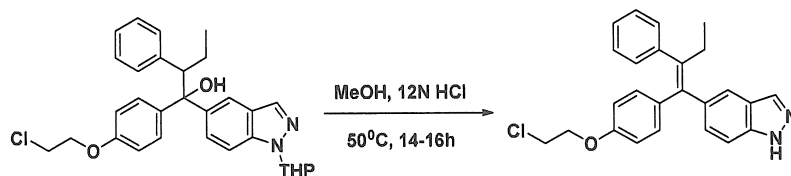


Trong bình phản ứng dung tích 200l sạch, khô, được sục khí nitơ, nạp 1-[4-(2-cloetoxy) phenyl]-2-phenyl-1-butanon (Hợp chất 3) (11 kg, 0,0364 mol, 1 đương lượng) Hợp chất 300 (10,2 kg, 0,0364 mol, 1,0 đương lượng THF (110 L) được làm lạnh đến -78°C. Thêm n-BuLi (19 L 2,5 mol 13 đương lượng) trong 6-7 giờ. Khối phản ứng duy trì ở -78°C trong 2 giờ, sau khi kết thúc phản ứng, dừng phản ứng bằng amoni clorua bão hòa (4-5l) ở cùng thời gian đó trong 2-3 giờ và khối phản ứng được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng (8-10 giờ). Thêm 25l nước và sản phẩm được chiết bằng 25l etyl axetat, lớp hữu cơ được tách và cô đặc trong điều kiện chân không giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế qua 60-120 silica gel sử dụng 0-20 etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất tinh khiết 4 (6,7 kg, hiệu suất 36,5%, độ tinh khiết 97,83% theo HPLC)

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,10 (s, 1H), 7,69-7,72 (d, 1H), 7,65-7,70 (s, 1H), 7,10-7,23 (m, 6H), 6,72-6,74 (d, 2H), 6,55-6,59 (d, 2H), 5,82-5,86 (d, 1H), 3,85-3,90

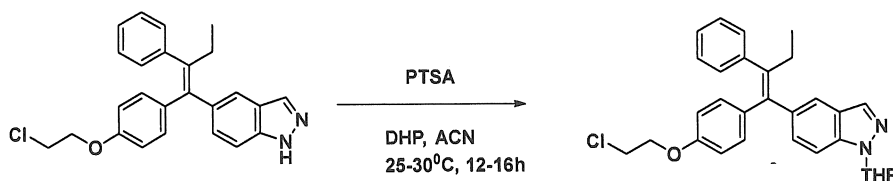
(s, 1H), 3,75-3,8 (t, 3H), 2,75-2,80 (t, 2H), 1,35-1,40 (m, 3H), 1,95-2,0 (t, 2H), 1,2-2,0 (m, 7H), 0,85-0,90 (t, 3H). HPLC; 97,83% ở 210nm

Bước 7A: Tổng hợp (E)-5-(1-(4-(2-cloetoxy)phenyl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)-1H-indazol



Trong bình phản ứng thủy tinh thể tích 200l, sạch, nạp hợp chất 4 (6,4Kg, 12,67 mol), metanol (64 L, 10 Vol), và HCl 11N (13 L, 2,5 Vol), hỗn hợp phản ứng được duy trì ở nhiệt độ 50°C trong 14-16 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, metanol được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thu được được chiết bằng etyl axetat (25l*3), lớp hữu cơ được rửa bằng nước (25l), làm khô bằng natri sulphat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được là bột nhão được rửa bằng hexan (10l) để tạo ra hợp chất tinh khiết 5 ở dạng chất rắn màu trắng đục (4,4kg, hiệu suất 86,37%, tỷ lệ chất đồng phân 52,92:46,5)

Bước 8A: Tổng hợp (E)-5-(1-(4-(2-cloetoxy)phenyl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol

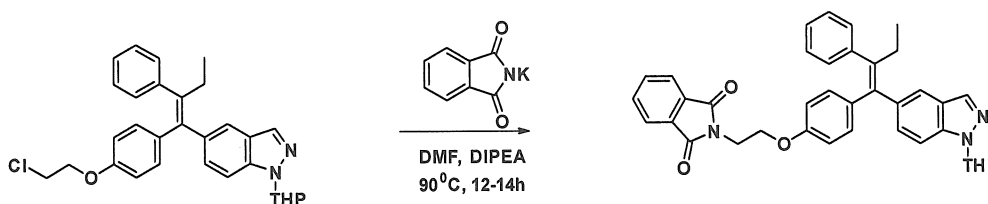


Trong bình phản ứng dung tích 200l sạch, khô, được sục khí nitơ, nạp hợp chất 5 (5,1 Kg, 12,686 mol) axetonitril (5 lít) và PTSA (241 g, 1,268 mol), hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 28-30°C trong 30 phút. Thêm nhỏ giọt dihydropyran 1,6Kg, 19,03 mol) vào dung dịch nêu trên trong giai đoạn 20 phút. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Khi hoàn thành theo TLC, hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng nước (500 mL) và axetonitril được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được chiết bằng etyl axetat (25l*3), phần chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước sau đó bằng nước muối, làm khô bằng natri

sulphat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất 6 (6 Kg, hiệu suất 97%) ở dạng chất dính màu vàng nhạt.

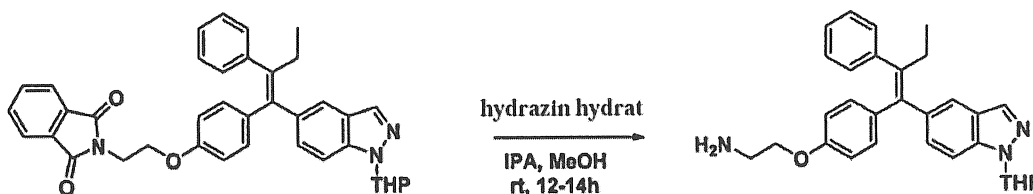
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): hợp chất này có cả hai chất đồng phân hình học theo tỷ lệ 39,2:50,4.

Bước 9A: Tổng hợp (E)-2-(2-(4-(2-phenyl-1-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)isoindolin-1,3-dion



Trong bình phản ứng thủy tinh dung tích 200L sạch, khô, được sục nitơ, nạp hợp chất 6 (5,8 Kg, 11,9 mol, 1,1 đương lượng), DMF (6L), kali phtalamit (2,42 Kg, 13,11mol), DIPEA (4,6 Kg, 35,7mol, 3,0 đương lượng), khối phản ứng được gia nhiệt đến 90°C và duy trì trong 12-14 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống 30°C, dùng bằng 50L nước và sản phẩm thu được được chiết bằng etyl axetat, rửa bằng 20L nước, lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulphat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Chất rắn thu được được khuấy bằng 25L etyl axetat và hexan tỷ lệ 1:1 trong 5-6 giờ, lọc chất đồng phân Z không tan và cô đặc phân lọc và quy trình này được lặp lại cho đến khi độ tinh khiết đồng phân là >80% bởi HPLC (4,0 kg, 50% chất đồng phân mong muốn).

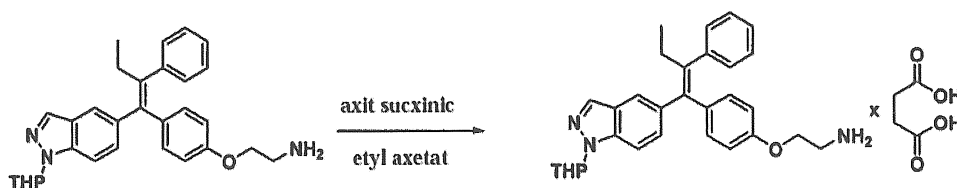
Bước 10A: Tổng hợp (E)-2-(4-(2-phenyl-1-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etan-1-amin



Trong bình phản ứng dung tích 200l sạch, khô, được sục khí nitơ, nạp hợp chất 7 (6,0 Kg, 10,04 mol), metanol (6 L), IPA (60 L) được làm lạnh xuống 5-10°C và thêm hydrazin hydrat (10 L, 1,5vol), sau khi khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ

30°C trong 14-16 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, lọc phản ứng để loại bỏ succinamid, phân lọc được làm nguội bằng 10L nước và rượu được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được chiết bằng etyl axetat (25l*2), lớp hữu cơ được tách rửa bằng nước 25l, làm khô bằng natri sulphat khan, cô đặc để tạo ra hợp chất 8 (4,5 Kg độ tinh khiết chất đồng phân mong muốn 59,45%. chất đồng khác 15%).

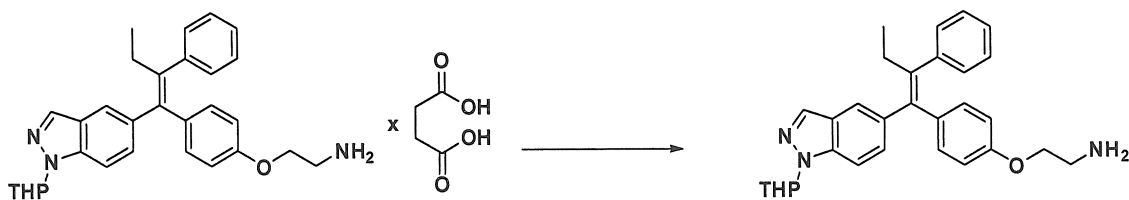
Bước 11A: Tổng hợp muối (E)-2-(4-(2-phenyl-1-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etan-1-amin succinat



Trong bình phản ứng dung tích 200l sạch, khô, được sục khí nitơ, thêm axit succinic (1,2 Kg, 10,3 mol), etyl axetat (15 L, 3 vol) và được gia nhiệt đến hồi lưu, thêm hợp chất 8 (4,8 Kg, 10,3 mol) được hòa tan trong (20 L, 4 vol) etyl axetat trong 20-30 phút và liên tục hồi lưu trong 30 phút nữa. Khối phản ứng được làm nguội đến 30-40°C và lọc chất rắn và rửa bằng (25 L) etyl axetat, làm khô để tạo ra 2,1 Kg hợp chất mong muốn với độ tinh khiết 93,6% theo HPLC (2% chất đồng phân hình học không mong muốn).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,10 (s, 1H), 7,65-7,72 (m, 2H), 7,13-7,21 (m, 6H), 6,75-6,78 (d, 2H), 6,62-6,64 (d, 2H), 3,87-4,01 (m, 4H), 3,69-3,73 (m, 4H), 3,04-3,05 (t, 3H), 2,27-2,38 (m, 5H), 1,98-2,0 (d, 1H), 1,6 (s, 1H), 0,85-0,90 (t, 2H).
HPLC; 93,6% ở 210nm

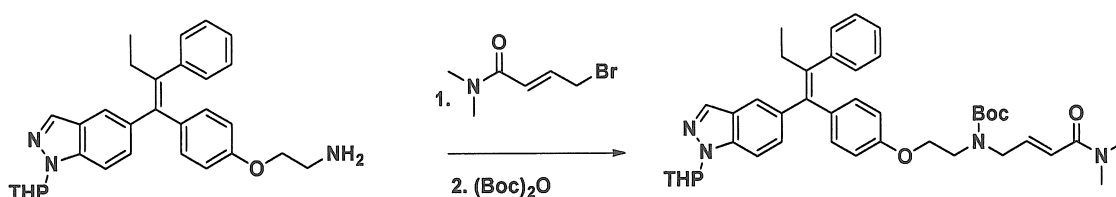
Bước 12A: Tổng hợp (E)-2-(4-(2-phenyl-1-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etan-1-amin



Bình phản ứng RBF bốn cổ dung tích 20l sạch, đã trang bị máy khuấy cơ được thêm nước 1, hợp chất 9 (2,1 kg, 3,58 mol) và được làm lạnh xuống 10-15°C, thêm

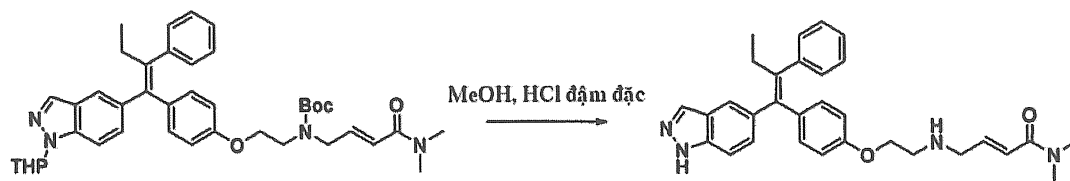
dung dịch kali cacbonat vào cho đến khi độ pH là 9-10, bazơ thu được được chiết bằng 5l*3 DCM. Lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước, làm khô bằng natri sulphat khan, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất mong muốn (1,5 kg, hiệu suất 89%, 90% theo HPLC, 2,5% chất đồng phân khác)

Bước 13A: Tổng hợp (E)-N,N-dimetyl-4-((2-(4-((E)-2-phenyl-1-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl) but-1-en-1-yl) phenoxy) etyl) amino) but-2-enamit



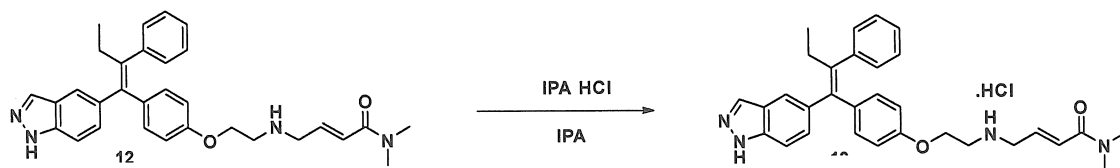
Bình phản ứng RBF bốn cổ dung tích 10l sạch, khô, được sục nitơ, được trang bị máy khuấy cơ được thêm hợp chất 10 (1,5 Kg, 3,211 mol) DCM (9 L), DIPEA (1,24 Kg, 9,63 mol, 3,0 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0-5°C. Thêm (E)-4-bromo (clo)-N,N-dimethylbut-2-enamit (0,616 Kg, 3,2 mol) được hòa tan trong DCM (2 L) bằng cách sử dụng phễu nhỏ giọt trong 30-40 phút (E)-4-bromo (clo)-N,N-dimethylbut-2-enamit như được điều chế ở các bước và khối phản ứng được làm ấm từ từ đến rt và giữ trong 24 giờ trong khi khuấy. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0-5°C, thêm Boc anhydrit (1,05 Kg, 4,81 mol, 1,5 đương lượng) trong DCM (2 L), và được khuấy trong 4-5 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, làm nguội hỗn hợp phản ứng bằng nước, lớp DCM được tách, rửa bằng nước muối và làm khô bằng natri sulphat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm thành hợp chất thô mong muốn mà được tinh chế bằng silica gel 60-120 mắt sử dụng 0-20 etyl axetat trong hexan để tạo ra (1,23 Kg, hiệu suất 55,3%, 94,3% theo HPLC của sản phẩm mong muốn và 2,1% chất đồng phân khác).

Bước 14A: Tổng hợp tert-butyl ((E)-4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl)(2-(4-((E)-2-phenyl-1-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)carbamate



Trong bình phản ứng RBF bốn cổ dung tích 10l sạch, khô, được sục nito, được trang bị máy khuấy cơ và thiết bị ngưng tụ hồi lưu, thêm metanol (12 L) và hợp chất 11 (1,2 Kg, 1,76 mol) vào, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0-5°C, thêm HCl đậm đặc (2,4 L, 2 vol) bằng cách sử dụng phễu nhỏ giọt trong 30 phút và hỗn hợp phản ứng được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng tiếp đó đến 50°C. Duy trì phản ứng ở cùng nhiệt độ đó trong 4-6 giờ, sau khi kết thúc phản ứng, metanol được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng được kiểm hóa bằng dung dịch natri cacbonat ở nhiệt độ 10-15°C và sản phẩm thu được được chiết bằng 2l*3 etyl axetat, rửa bằng nước và làm khô bằng natri sulphat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,0 Kg, hiệu suất 80%, độ tinh khiết 98,22% theo HPLC)

Bước 15A: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl) amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit hydroclorua



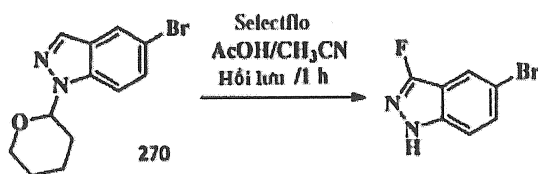
Bình phản ứng RBF bốn cổ dung tích 5l sạch, khô, được sục nitơ 5l, được trang bị máy khuấy cơ, thêm hợp chất 11 (600gm, 1,21 mol) đã được hòa tan trong 9 L IPA vào. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 5-10°C, thêm IPA.HCl cho đến khi độ pH khoảng 2,5-3 và khuấy ở cùng nhiệt độ đó trong 30 phút và lọc chất rắn tạo thành và rửa bằng 3L IPA lạnh và làm khô kỹ thành 550 (hiệu suất 85%) hợp chất mong muốn (98,07% theo HPLC).

HPLC: 98,07% (210nm), LCMS (ESI, m/z), 494,5 $[M+H]^+$. Nhiệt độ nóng chảy: 220-221°C

Hợp chất 1 (muối hydroclorua): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 13,05 (s, 1H), 9,28 (s, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,5-7,52 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,1-7,22 (m, 6H), 6,78-6,84 (m, 3H), 6,52-6,66 (m, 3H), 4,11-4,13 (t, $J=4,4$ Hz, 2H), 3,76-3,80 (m, 2H), 3,26-3,3 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,40-2,41 (m, 2H), 0,86-0,89 (t, $J=7,4$ Hz, 3H). HPLC; 98,07% ở 210nm.

Ví dụ 2: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-1-(3-fluoro-1H-indazol-5-yl)-2-phenyl but-1-en-1-yl) phenoxy) ethyl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit (Hợp chất 2)

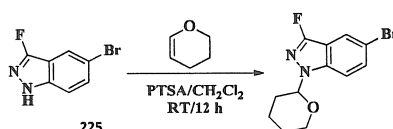
Bước 1: Tổng hợp 5-bromo-3-fluoro-1H-indazol



Thêm axit axetic (4 mL) và selectfluor (25,2 g, 71,4 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch khuấy chứa 5-bromo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (10 g, 35,7 mmol, như được điều chế ở ví dụ 1, bước 1) trong 100 mL axetonitril.

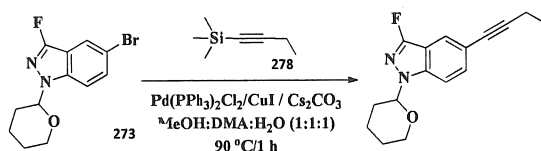
Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 1 giờ. Khi hoàn thành theo TLC, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng etyl axetat (200 mL). Phần chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng natri sulphat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica 230-400 mắt sử dụng etyl axetat 1% trong n-hexan để tạo ra 5-bromo-3-fluoro-1*H*-indazol (6 g, 78%) ở dạng dầu màu nâu.

Bước 2: Tổng hợp 5-bromo-3-fluoro-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1*H*-indazol



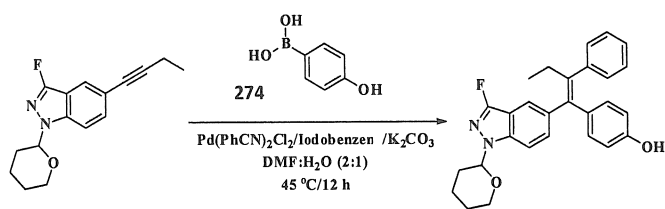
Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 1, bước 1 để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica 230-400 mắt sử dụng etyl axetat 1% trong n-hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 2 bước 2 (5 g, 60%) ở dạng dầu màu nâu.

Bước 3: Tổng hợp 5-(but-1-yn-1-yl)-3-fluoro-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1*H*-indazol



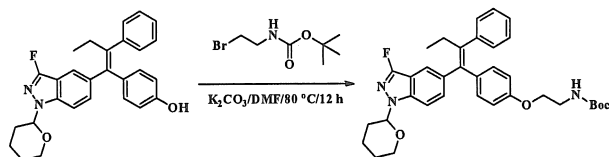
Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 1, bước 2a để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 2 Bước 3 (4,2 g, 99%) ở dạng dầu màu nâu.

Bước 4: Tổng hợp (E)-4-(1-(3-fluor-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenol



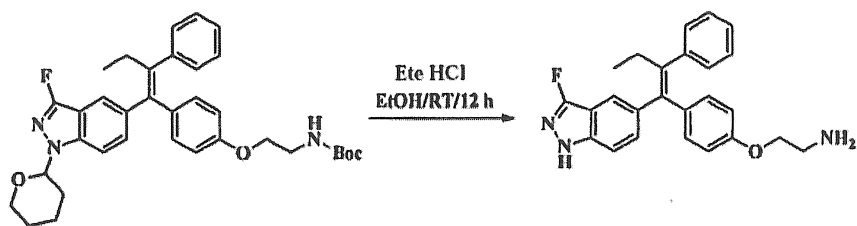
Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 1, bước 6 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 2 Bước 4 (1 g, 22%).

Bước 5: Tổng hợp tert-butyl (E)-(2-(4-(1-(3-fluor-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)carbamate



Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 2, bước 1 để tạo ra sản phẩm thô mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột qua silica gel 230-400 mất sử dụng etyl axetat 10% trong n-hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 2 Bước 5 (1g, 75%) ở dạng khối dính màu nâu nhạt.

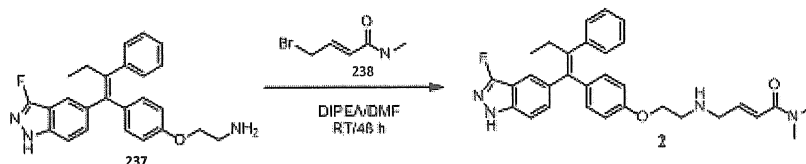
Bước 6: Tổng hợp (E)-2-(4-(1-(3-fluor-1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)etanamin



Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 2, bước 2a sử dụng (E)-2-(4-(1-(3-fluor-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)carbamate (0,8 g, 1,61 mmol) cho hợp chất 211b. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel sử dụng (2:98) MeOH trong DCM

để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 2 Bước 6 (0,23 g) ở dạng chất rắn màu trắng.

Bước 7: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy) ethyl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit (Hợp chất 2)

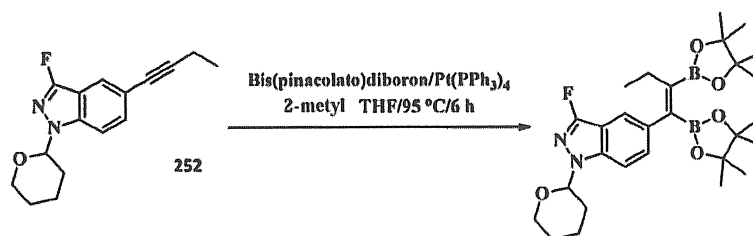


Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 2, bước 3a để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 2 Bước 7 (0,13 g, dạng thô), mà được tinh chế bằng phương pháp HPLC để tạo ra chất đồng phân tinh khiết (0,07 g, 37%) ở dạng chất rắn màu trắng đục.

Hợp chất 2: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,57 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,47 (dd, $J_1=8,8$ Hz, $J_2=2,0$ Hz, 1H), 7,22-7,19 (m, 6H), 6,77 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,74-6,58 (m, 3H), 6,51-6,48 (m, 1H), 3,87 (t, $J=5,6$ Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,73 (t, $J=5,6$ Hz, 2H), 2,49-2,38 (m, 2H), 0,87 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). ES (MS) 513,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 3: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-yl)-2-(3-fluor-5-(trifluoromethyl) phenyl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit (Hợp chất 3)

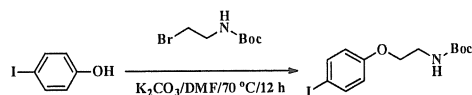
Bước 1: Tổng hợp (Z)-5-(1,2-bis(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-1-en-1-yl)-3-fluor-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol



Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 1, bước 3 sử dụng 5-(but-1-yn-1-yl)-3-fluor-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (2,0 g, 7,29 mmol, như được điều chế ở Ví dụ 2, bước 3) cho hợp chất 204. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương

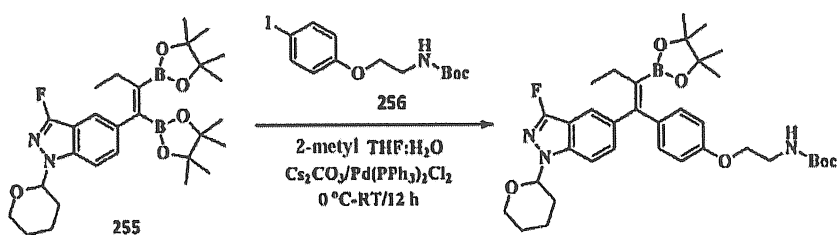
pháp sắc ký cột qua silica gel 230-400 mắt sử dụng EtOAc 2% trong n-hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 3, bước 1 (2,5 g, 65%).

Bước 2: Tổng hợp *tert*-butyl (2-(4-iodophenoxy)ethyl)carbamate



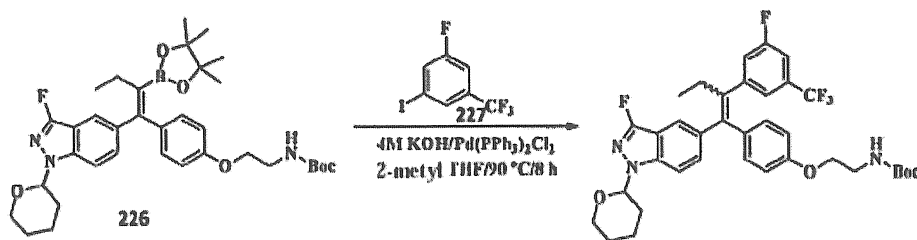
Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 3, bước 1 thu được hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 3 Bước 2 ở dạng chất rắn màu trắng đục (80 g, 97%).

Bước 3: Tổng hợp *tert*-butyl (Z)-(2-(4-(1-(3-fluoro-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)carbamate



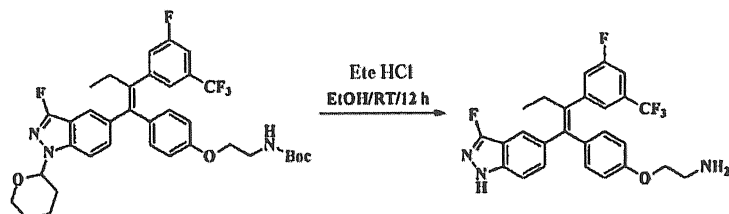
Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 1, bước 4 sử dụng (Z)-5-(1,2-bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-1-en-1-yl)-3-fluoro-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (1,5 g, 2,85 mmol) cho hợp chất 206 và *tert*-butyl (2-(4-iodophenoxy)ethyl)carbamate (1,03 g, 2,85 mmol) cho hợp chất 207. Sản phẩm thô chứa hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 3, bước 3 được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (2 g).

Bước 4: Tổng hợp tert-butyl (E)-2-(4-(1-(3-fluoro-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-(3-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)carbamate



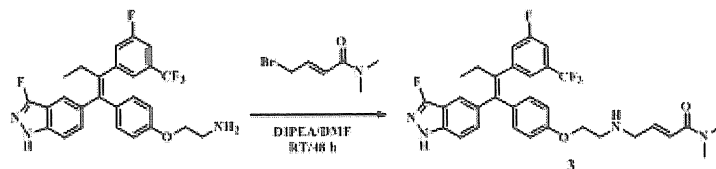
Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 1, bước 5, sử dụng tert-butyl (Z)-2-(4-(1-(3-fluoro-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-1-en-1-yl)-phenoxy)ethyl)carbamate (950 mg, 1,8 mmol) cho hợp chất 208 và 1-fluoro-3-iodo-5-(trifluoromethyl)benzen (523 mg, 1,8 mmol) cho hợp chất 209. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (2:8 EtOAc trong n-hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 3, bước 4 (0,5 g, 41%).

Bước 5: Tổng hợp (E)-2-(4-(1-(3-fluoro-1H-indazol-5-yl)-2-(3-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etan-1-amin



Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 2, bước 2a để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 3, bước 5 (0,24 g, 66%) ở dạng chất bán rắn màu nâu.

Bước 6: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-1-(3-fluoro-1H-indazol-5-yl)-2-(3-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl) but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit (Hợp chất 3).



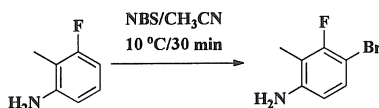
Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 2, bước 3a để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 3, bước 6 (0,1 g, 29%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Hợp chất 3: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,60 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,48 (dd, $J_1=8,8$ Hz, $J_2=6,8$ Hz, 1H), 7,41 (t, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,23 (dd, $J_1=8,4$ Hz, $J_2=0,8$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,68-6,47 (m, 4H), 3,89 (t, $J=5,2$ Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,77 (t, $J=5,6$ Hz, 2H), 2,49-2,42 (m, 2H), 0,89 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). ES (MS): 599,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 4: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-1-(4-fluoro-1H-indazol-5-yl)-2-phenyl but-1-en-1-yl) phenoxy) ethyl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit. (Hợp chất 4)

Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong Ví dụ 2 bằng cách thay thế 5-bromo-4-fluoro-1H-indazol (điều chế như dưới đây trong Ví dụ 4, các bước 1-2) cho hợp chất 225 trong bước 2 để tạo ra hợp chất 4 (0,03 g, 5%) ở dạng chất rắn màu trắng.

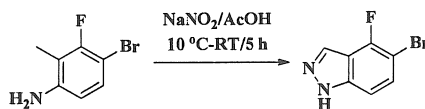
Bước 1: Tổng hợp 4-bromo-3-fluoro-2-metylanilin



Dung dịch khuấy chứa 3-fluoro-2-metylanilin (15 g, 0,1199 mol) trong axetonitril (300 mL) được thêm *N*-bromo succinamit (23,5 g, 0,131 mol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 10°C, sau khi kết thúc phản ứng (quan sát bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước sau đó bằng nước muối, làm khô bằng natri sulphat khan, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo

mà không cần tinh chế thêm để tạo ra 4-bromo-3-flo-2-metylanilin (25 g, dạng thô) ở dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp 5-bromo-4-flo-1H-indazol

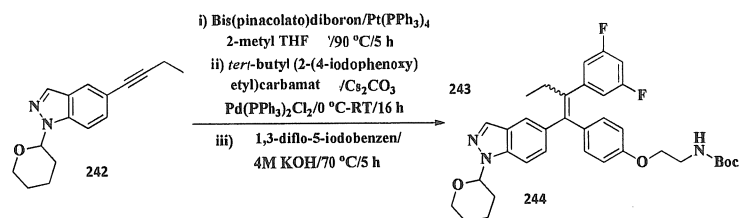


Dung dịch khuấy chứa 4-bromo-3-flo-2-metylanilin (20 g, 98 mmol) trong axit axetic được thêm natri nitrit (8,1 g, 117 mmol) ở nhiệt độ 10°C, và các thành phần được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng (quan sát bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, dung dịch NaOH 50% được thêm nhỏ giọt cho đến khi độ pH của dung dịch là 9. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và lớp hữu cơ được rửa bằng nước sau đó bằng nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột qua silica gel 230-400 mắt sử dụng (10-15%) etyl axetat trong n-hexan ở dạng chất rửa giải để thu được hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 4, bước 2 (6,1 g, 29%) ở dạng chất rắn màu vàng.

Hợp chất 4: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,39 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,24-7,2 (m, 2H), 7,18-7,15 (m, 4H), 6,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,62-6,57 (m, 3H), 6,51-6,47 (m, 1H), 3,86 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,77 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,33-2,30 (m, 2H), 0,89 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). ES (MS): 513,3 [M+H]⁺.

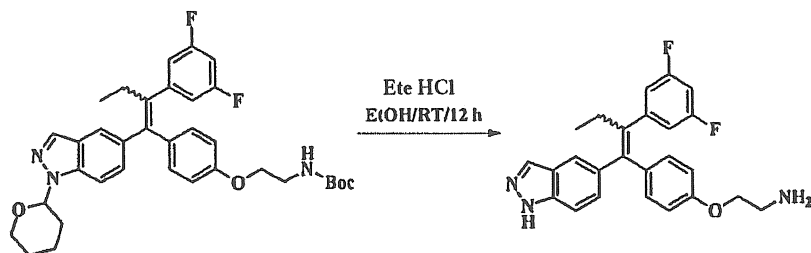
Ví dụ 5: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-2-(3,5-diflophenyl)-1-(1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl) phenoxy)etyl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit (Hợp chất 5)

Bước 1: Tổng hợp tert-butyl (E)-2-(4-(2-(3,5-diflophenyl)-1-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)carbamate



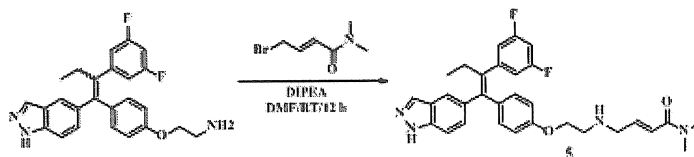
Dung dịch khuấy chứa 5-(but-1-yn-1-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (0,4 g, 1,574 mmol, Ví dụ 1, bước 3) trong 2-metyl THF (5 mL), được thêm bis(pinacolato)diboron (0,44 g, 1,732 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)platin(0) (14,6 mg, 0,0118 mmol) trong khí quyển nitơ, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 5 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng (quan sát bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống 4°C và *tert*-butyl (2-(4-iodophenoxy)etyl)carbamate (571 mg, 1,574 mmol, Ví dụ 3, bước 2), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (55 mg, 0,078 mmol), xeri cacbonat (1,023 g, 3,140 mmol) và 2-metyl THF (5 mL) được thêm vào. Hỗn hợp này được khử khí bằng nitơ và thêm nước (1,2 mL) vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng (quan sát bằng TLC), 1,3-diflo-5-iodobenzen (528 mg, 2,20 mmol) và dung dịch nước KOH 4M (3 mL) được thêm vào và hỗn hợp được khử khí bằng nitơ và được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong 5 giờ. Khi kết thúc, hỗn hợp phản ứng được lọc qua miếng xelit/silicagel và rửa bằng EtOAc. Phần lọc được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng natri sulphat khan, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (2:8 EtOAc trong n-hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 5 Bước 1 (500 mg, 54%).

Bước 2: Tổng hợp (E)-2-(4-(2-(3,5-diflophenyl)-1-(1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etan-1-amin



Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 2, bước 2a bằng cách thay thế tert-butyl (E)-2-(4-(2-(3,5-diflophenyl)-1-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)carbamate cho hợp chất 211b để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 5 bước 2 (0,340 g, 97%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-2-(3,5-diflophenyl)-1-(1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit (Hợp chất 5)



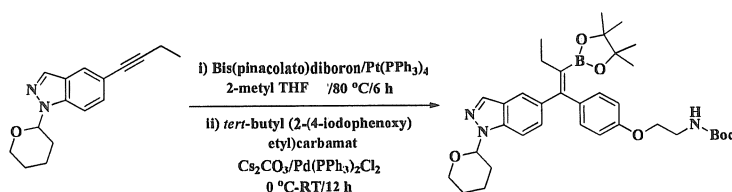
Hợp chất được tạo ra theo Sơ đồ 2, bước 3a bằng cách thay thế (E)-2-(4-(2-(3,5-diflophenyl)-1-(1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etan-1-amin cho hợp chất 213 để tạo ra hợp chất 5 (60 mg, 14%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Hợp chất 5: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13,08 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,868 (m, 1H), 6,795 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,67 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,63-6,58 (m, 1H), 3,9 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,79 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,39 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 0,89 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). LCMS: 531,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 6: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-2-(3,4-diflophenyl)-1-(1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl) phenoxy)etyl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit (Hợp chất 6)

Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong Ví dụ 3 thay thế tert-butyl (E)-2-(4-(2-(3,4-diflophenyl)-1-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)carbamate cho hợp chất 226 (điều chế như dưới đây trong ví dụ 6, bước 1) ở Bước 4 và 1,2-diflo-5-iodobenzen cho hợp chất 227 để tạo ra hợp chất 6 (50 mg, 8%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Bước 1: Tổng hợp tert-butyl (E)-2-(4-(2-(3,4-diflophenyl)-1-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)carbamate



Dung dịch khuấy chứa 5-(but-1-yn-1-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (2,5 g, 9,84 mmol, như được điều chế ở Ví dụ 1, bước 3) trong 2-metyl THF (20 mL), được thêm bis(pinacolato)diboron (2,52 g, 9,94 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)platin(0) (93 mg, 0,0748 mmol) trong khí quyển nitơ, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 6 giờ. Dung dịch được làm lạnh xuống 4°C, và tert-butyl (2-(4-iodophenoxy)etyl)carbamate (3,57 g, 9,84 mmol, như được điều chế ở Ví dụ 3, bước 2), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (345 mg, 0,492 mmol), xeri cacbonat (6,4 g, 19,68 mmol) và 2-metyl THF (10 mL) được thêm vào. Hỗn hợp này được khử khí bằng nitơ và thêm nước (6 mL) vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulphat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột qua silica gel 230-400 mất sử dụng EtOAc trong n-hexan (3:7) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 6 Bước 1 (3,85 g, 64%) ở dạng chất rắn dính.

Hợp chất 6: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,09 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,29-7,20 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,94 (bs,

1H), 6,77 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H), 6,65 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,63-6,48 (m, 2H), 3,71 (t, $J=5,6$ Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,78 (t, $J=5,2$ Hz, 2H), 2,43-2,32 (m, 2H), 0,89 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). LCMS: 531,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 7: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-2-(3-clo-5-flophenyl)-1-(1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl) phenoxy)etyl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit

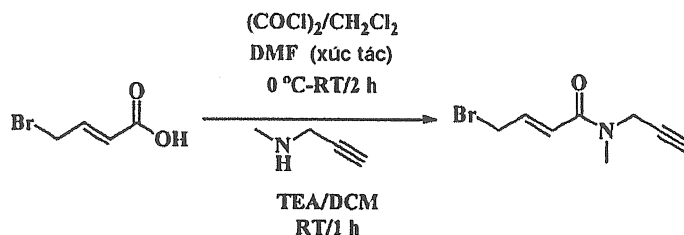
Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong Ví dụ 3 bằng cách thay thế *tert*-butyl (Z)-(2-(4-(1-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)-etyl)carbamit (1,5 g, 2,43 mmol, như được điều chế ở ví dụ 6, bước 1) cho hợp chất 226 ở bước 4 và 1-clo-3-flo-5-iodobenzen cho hợp chất 227 ở bước 4 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (50 mg, 9%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Hợp chất 7: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,10 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,05 (s, 2H), 7,00 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,68 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,63-6,58 (m, 1H), 6,52-6,48 (m, 1H), 3,9 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,33-3,31 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,79 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,44-2,32 (m, 2H), 0,89 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). ESMS: 547,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 8: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy) etyl) amino)-N-metyl-N-(prop-2-yn-1-yl)but-2-enamit (Hợp chất 8)

Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong Ví dụ 1 bằng cách thay thế (E)-4-bromo-N-metyl-N-(prop-2-yn-1-yl)but-2-enamit (điều chế như dưới đây trong Ví dụ 8 Bước 1) cho hợp chất 228 ở Bước 8 và 2-(4-(1-(1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)etan-1-amin (điều chế như dưới đây trong Ví dụ 9, bước 4-5) cho hợp chất 229 để tạo ra hợp chất 8 (4 mg, hiệu suất: 5%) ở dạng chất rắn màu xanh lá cây nhạt.

Bước 1: Tổng hợp (E)-4-bromo-N-metyl-N-(prop-2-yn-1-yl)but-2-enamit

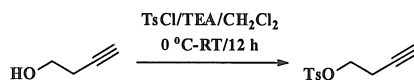


Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 4, bước 2, sử dụng *N*-metylprop-2-yn-1-amin cho hợp chất 221 để tạo ra hỗn hợp (*E*)-4-bromo-*N*-metyl-*N*-(prop-2-yn-1-yl)but-2-enamit (0,5 g, 19%) ở dạng chất lỏng màu nâu.

Hợp chất 8: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13,06 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,22-7,10 (m, 6H), 6,74 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,60-6,52 (m, 4H), 4,22-4,16 (m, 2H), 3,87 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,87 (bs, 1H), 2,78 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,43-2,37 (m, 2H), 0,87 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). ESMS: 519,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

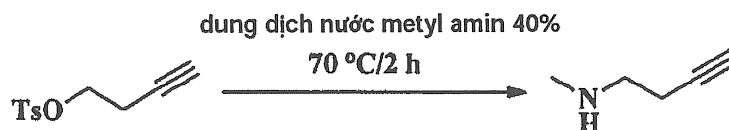
Ví dụ 9: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)etyl) amino)-*N*-(but-3-yn-1-yl)-*N*-metylbut-2-enamit (Hợp chất 9)

Bước 1: Tổng hợp but-3-yn-1-yl 4-metylbenzensulfonat



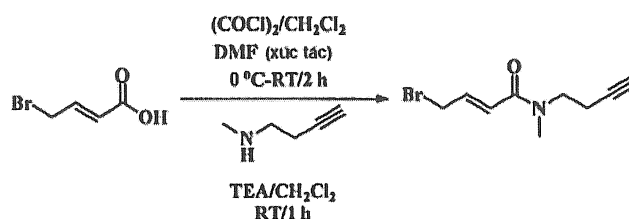
Dung dịch khuấy chứa but-3-yn-1-ol (5 g, 0,0714 mmol) trong diclometan (50 mL) ở nhiệt độ 0°C được thêm trietylamin (10,82 g, 0,107 mmol) và tosyl clorua (13,61 g, 0,0714 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ, sau khi kết thúc phản ứng (quan sát bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước và làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra but-3-yn-1-yl 4-metylbenzensulfonat (13 g, 81%).

Bước 2: Tổng hợp *N*-metylbut-3-yn-1-amin



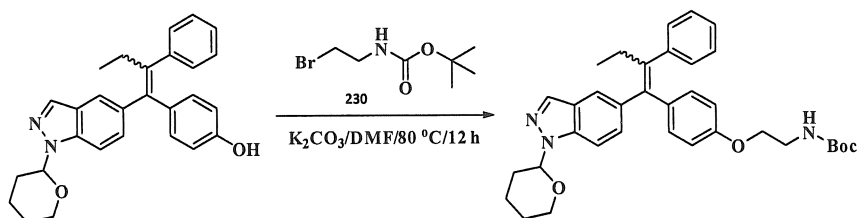
But-3-yn-1-yl 4-methylbenzensulfonat (10 g, 44,6 mmol) được thêm vào dung dịch nước metylamin 40% (30 mL). Gia nhiệt các thành phần này ở nhiệt độ 70°C trong nitơ trong 2 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, phần dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và được chiết bằng diclometan (250 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước và làm khô bằng natri sulphat khan. Lớp hữu cơ được làm khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra *N*-metylbut-3-yn-1-amin (3,7 g, dạng thô).

Bước 3: Tổng hợp (*E*)-4-bromo-*N*-(but-3-yn-1-yl)-*N*-metylbut-2-enamit



Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 4, bước 2, sử dụng *N*-metylbut-3-yn-1-amin cho hợp chất 221, để tạo ra hỗn hợp (*E*)-4-bromo-*N*-(but-3-yn-1-yl)-*N*-metylbut-2-enamit (1,8 g, dạng thô) ở dạng chất lỏng màu nâu.

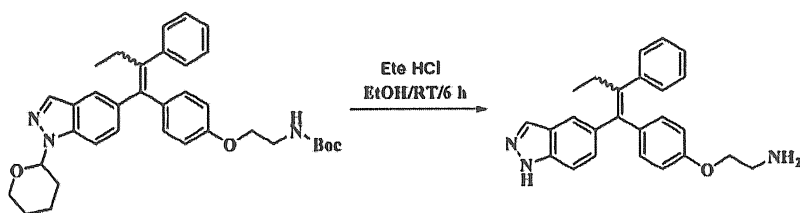
Bước 4: Tổng hợp tert-butyl (2-(4-(2-phenyl-1-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)carbamate



Dung dịch chứa (*E*)-4-(2-phenyl-1-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenol (3 g, 7,0 mmol, như được điều chế ở Ví dụ 1, bước 4) trong DMF (30 mL) được thêm lần lượt kali cacbonat (4,8 g, 35,3 mmol) và tert-

butyl (2-bromoethyl)carbamate (3,16 g, 14,1 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 12 giờ, sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá lạnh. Chất rắn tách ra được lọc và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 9 bước 4 (2,5 g, 64%) ở dạng chất rắn màu trắng đục.

Bước 5: Tổng hợp 2-(4-(1-(1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)etan-1-amin



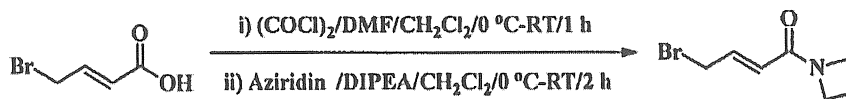
Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 2, bước 2a sử dụng tert-butyl (2-(4-(2-phenyl-1-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)carbamate (2,5 g, 4,4 mmol) cho hợp chất 211b để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 9. Bước 5 (0,8 g, 47%) ở dạng chất rắn màu trắng đục.

Hợp chất 9: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,07 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,20-7,11 (m, 6H), 6,74 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,60-6,57 (m, 4H), 3,86 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,49-3,38 (m, 3H), 3,03 (s, 2H), 2,86-2,84 (m, 3H), 2,77 (t, $J = 6,40$ Hz, 2H), 2,43-2,32 (m, 4H), 0,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LCMS: 533,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 10: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl) amino)-1-(azetidin-1-yl)but-2-en-1-on (Hợp chất 10)

Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong Ví dụ 9 bằng cách thay thế (E)-1-(azetidin-1-yl)-4-bromobut-2-en-1-on (điều chế như dưới đây trong Ví dụ 10 Bước 1) cho hợp chất 230 ở Bước 4 để tạo ra hợp chất 10 (22 mg, 4,1%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Bước 1: Tổng hợp (E)-1-(azetidin-1-yl)-4-bromobut-2-en-1-on



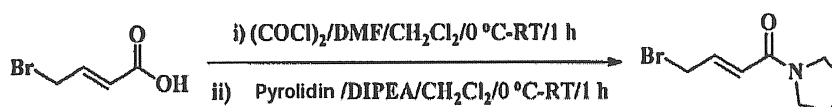
Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 4, bước 2, sử dụng aziridin cho hợp chất 221, để tạo ra (*E*)-1-(azetidin-1-yl)-4-bromobut-2-en-1-on (1 g, 27%) ở dạng chất lỏng màu nâu.

Hợp chất 10: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,08 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,2 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,15-7,11 (m, 4H), 6,75 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,61-6,57 (m, 3H), 6,04 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4,12 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,88-3,84 (m, 4H), 3,32-3,3 (m, 2H), 2,77 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,42-2,4 (m, 2H), 2,19-2,15 (m, 2H), 0,88 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). LCMS: 507,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 11: Tổng hợp (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl) amino)-1-(pyrolidin-1-yl)but-2-en-1-on (Hợp chất 11)

Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong Ví dụ 9 bằng cách thay thế (*E*)-4-bromo-1-(pyrolidin-1-yl)but-2-en-1-on (điều chế như dưới đây trong Ví dụ 9 Bước 1) cho hợp chất 230 cho Bước 4 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 11 (7,5 mg, 6,6%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Bước 1: Tổng hợp (*E*)-4-bromo-1-(pyrolidin-1-yl)but-2-en-1-on

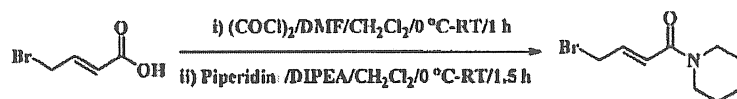


Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 4, bước 2, sử dụng pyrolidin để tạo ra (*E*)-4-bromo-1-(pyrolidin-1-yl)but-2-en-1-on (0,31 g, 6%) ở dạng chất lỏng màu nâu.

Hợp chất 11: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,06 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,22-7,11 (m, 6H), 6,75 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,65-6,58 (m, 3H), 6,31 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 3,86 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,45 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,77 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,43-2,38 (m, 2H), 1,9-1,73 (m, 6H), 0,88 (t, $J = 7,2$ Hz, 5H). LCMS: 521,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

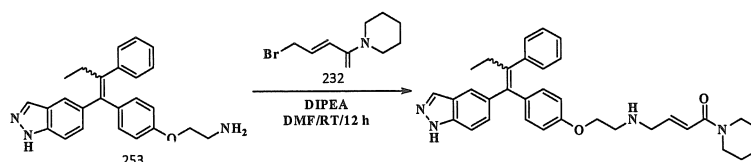
Ví dụ 12: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl) amino)-1-(piperidin-1-yl)but-2-en-1-on (Hợp chất 12)

Bước 1: Tổng hợp (E)-4-bromo-1-(piperidin-1-yl)but-2-en-1-on



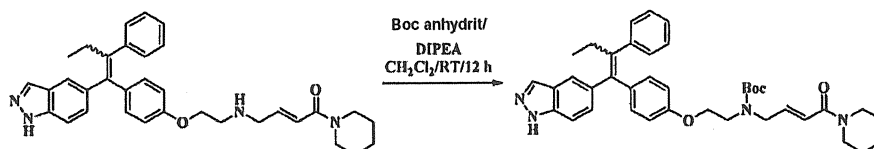
Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 4, bước 2, sử dụng piperidin, cho hợp chất 221 để tạo ra (E)-4-bromo-1-(piperidin-1-yl)but-2-en-1-on (3,9 g, 55%) ở dạng chất lỏng màu nâu.

Bước 2: Tổng hợp (2E)-4-((2-(4-(1-(1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-1-(piperidin-1-yl)but-2-en-1-on



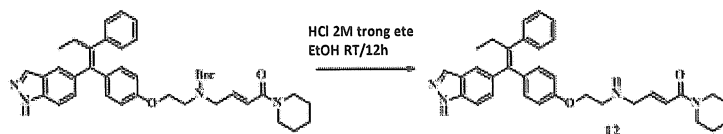
Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 2, bước 3a, sử dụng 2-(4-(1-(1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)-etan-1-amin (như được điều chế trong Ví dụ 9, bước 4-5) cho hợp chất 213 để tạo ra nguyên liệu thô mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (716 mg, dạng thô).

Bước 3: Tổng hợp tert-butyl (2-(4-(1-(1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)((E)-4-oxo-4-(piperidin-1-yl)but-2-en-1-yl)carbammat



Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 2, bước 5, sử dụng (2E)-4-((2-(4-(1-(1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-1-(piperidin-1-yl)but-2-en-1-on (0,716 g, 1,34 mmol) cho hợp chất 215. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột sử dụng MeOH 4% trong diclometan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 12 bước 3 (0,32 g, 37%).

Bước 4: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-1-(piperidin-1-yl)but-2-en-1-on (Hợp chất 12)

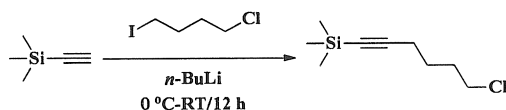


Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 2, bước 6c, sử dụng tert-butyl (2-(4-(1-*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)((*E*)-4-oxo-4-(piperidin-1-yl)but-2-en-1-yl)carbammat (0,32 g, 0,504 mmol) cho hợp chất 211c để tạo ra hợp chất thô, mà được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để tạo ra hợp chất 12 (74 mg, 27%).

Hợp chất 12: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,06 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,2 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,15-7,1 (m, 4H), 6,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,6-6,5 (m, 4H), 3,86 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 3,42 (t, $J = 5,6$ Hz, 4H), 2,77 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,5 (m, 3H), 2,43-2,38 (m, 2H), 1,58-1,53 (m, 2H), 1,42 (d, $J = 3,6$ Hz, 4H), 0,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LCMS: 535,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 13: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-2-xyclobutyl-1-(1H-indazol-5-yl)-2-phenylvinyl)phenoxy)ethyl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit (Hợp chất 13)

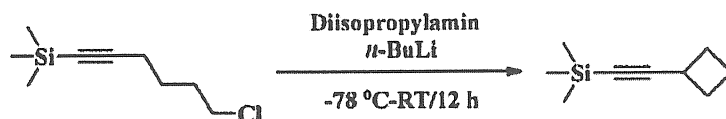
Bước 1: Tổng hợp (6-clohex-1-yn-1-yl)trimetylsilan



Dung dịch chứa trimetylsilylaxetylen (10 g, 101 mmol) trong tetrahydrofuran khan (90 mL) được khuấy ở 0°C trong khí quyển nitơ; *n*-BuLi (44,5 mL dung dịch 2,6M trong hexan, 111,2 mmol) được thêm nhỏ giọt vào. Dung dịch được khuấy trong 30 phút, dung dịch chứa 1-clo-4-iodobutan (13,6 mL, 111,2 mmol) trong tetrahydrofuran khan (30 mL) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 20°C và được khuấy trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước, hỗn hợp nước được chiết bằng dietyl ete. Dịch chiết etereal được rửa bằng nước và làm khô bằng natri sulphat khan. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để thu

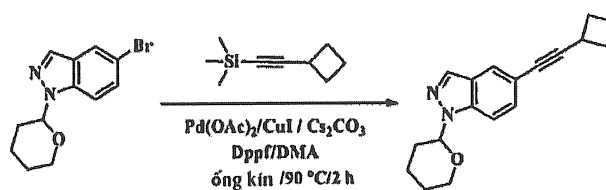
được 6-clo-1-trimetylsilylhex-1-yn (18 g) ở dạng chất lỏng màu vàng và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Tổng hợp (xyclobutyletynyl)trimetylsilan



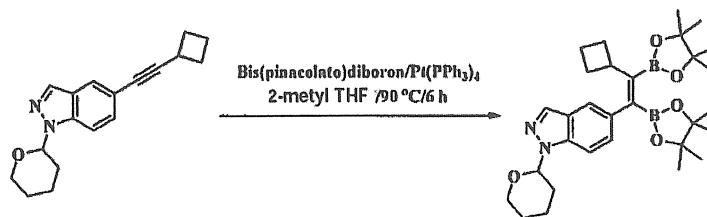
n-BuLi (2,6M trong hexan, 36,8 mL, 95,7 mmol) được thêm nhỏ giọt vào dung dịch chứa diisopropylamin (17 mL, 95,7 mmol) trong THF khan (50 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ 0°C và sau đó được làm lạnh đến -78°C. Dung dịch chứa (6-clohex-1-yn-1-yl)trimetylsilan (9 g, 47 mmol) trong THF khan (50 mL) được thêm nhỏ giọt vào hỗn hợp này. Hỗn hợp thu được được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội cẩn thận ở nhiệt độ trong phòng bằng dung dịch nước bão hòa NH₄Cl (100 mL), chiết bằng pentan (200 mL). Lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối và làm khô bằng Na₂SO₄ khan. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được chưng cất ở 160-162°C/760 Torr để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất lỏng không màu (4 g, 55%).

Bước 3: Tổng hợp 5-(xyclobutyletynyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol



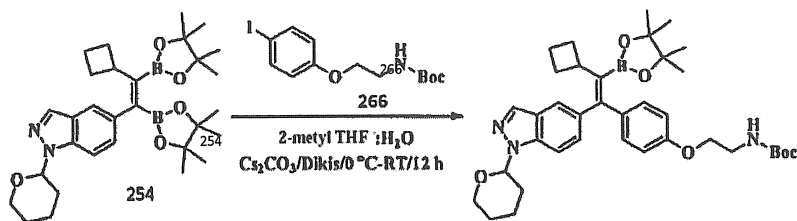
Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 1, bước 2, sử dụng xyclobutyletynyl) trimetylsilan cho hợp chất 203, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 13 bước 3 (450 mg, 84%) ở dạng dầu màu nâu.

Bước 4: Tổng hợp (Z)-5-(2-xyclobutyl-1,2-bis(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)vinyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol



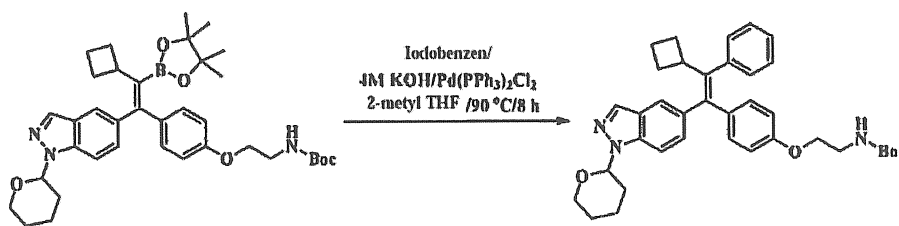
Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 1, bước 3 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 13 bước 4 (0,5 g, 66%).

Bước 5: Tổng hợp tert-butyl (Z)-2-(4-(2-cyclobutyl-1-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)vinyl)phenoxy)-ethyl)carbamate



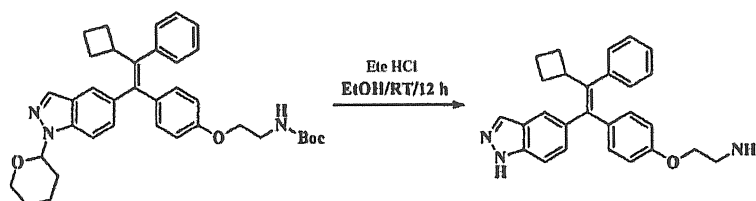
Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 1, bước 4, sử dụng tert-butyl (2-(4-iodophenoxy)ethyl)carbamate (như được điều chế trong ví dụ 3, bước 2) cho hợp chất 207 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 13 Bước 5 (0,36 g, 50%).

Bước 6: Tổng hợp tert-butyl (E)-2-(4-(2-xyclobutyl-2-phenyl-1-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)vinyl)phenoxy)etyl)carbamate



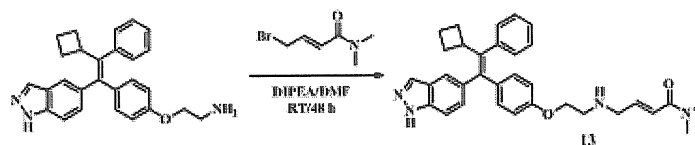
Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 1, bước 5, sử dụng iodobenzen cho hợp chất 209 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 13 bước 6 (0,17 g, 51%).

Bước 7: Tổng hợp (E)-2-(4-(2-xyclobutyl-1-(1H-indazol-5-yl)-2-phenylvinyl)phenoxy)etan-1-amin



Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 2, bước 2a để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 13 bước 7 (0,04 g, 34%) ở dạng chất bán rắn màu nâu.

Bước 8: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-2-xyclobutyl-1-(1H-indazol-5-yl)-2-phenylvinyl)phenoxy)etyl) amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit (Hợp chất 13).



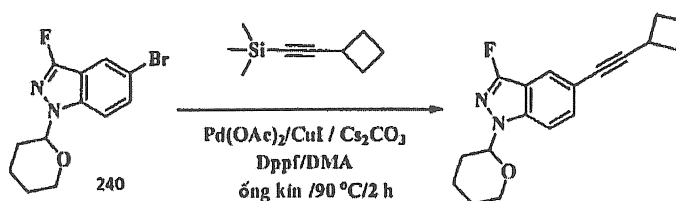
Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 2, bước 3a, sử dụng (E)-4-bromo-N,N-dimetylbut-2-enamit (như được điều chế trong Ví dụ 1, bước 7) cho hợp chất 214 để tạo ra hợp chất 13 (0,2 g, 40%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Hợp chất 13: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,06 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 7,17-7,09 (m, 4H), 6,78 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 6,60-6,46 (m, 4H), 3,83 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,50-3,39 (m, 2H), 2,97

(s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,75 (t, $J=4,4$ Hz, 2H), 1,8-1,77 (m, 4H), 1,57-1,55 (m, 1H), 1,36-1,24 (m, 2H). LC (MS) 521,3 $[M+H]^+$.

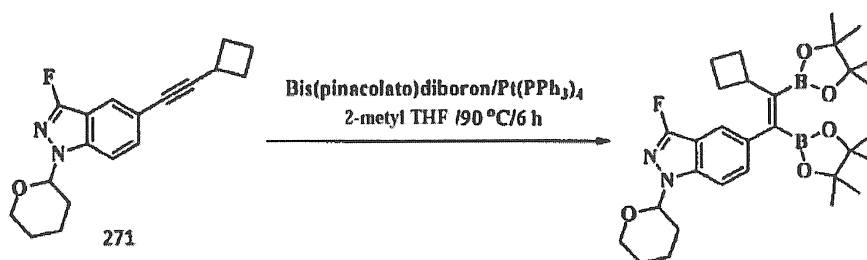
Ví dụ 14: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-2-xyclobutyl-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)-2-phenylvinyl) phenoxy)ethyl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit 2,2,2-trifloaxetat (Hợp chất 14)

Bước 1: Tổng hợp 5-(xyclobutyletynyl)-3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol



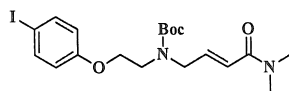
Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 1, bước 2b, sử dụng 5-bromo-3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (như được điều chế trong ví dụ 2, bước 2) cho hợp chất 202 và xyclobutyletynyl)trimetylsilan (như được điều chế trong Ví dụ 13, bước 3) cho hợp chất 203 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục trong ví dụ 14 bước 1 (2,15 g, 86%).

Bước 2: Tổng hợp (Z)-5-(2-xyclobutyl-1,2-bis(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)vinyl)-3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol

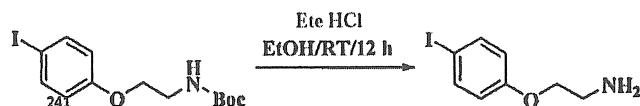


Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 1, bước 3 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 14 Bước 2 (4,3 g, 51,8%).

Bước 3: Tổng hợp tert-butyl (E)-4-(dimetyl(amino)-4-oxobut-2-en-1-yl)(2-(4-iodophenoxy)ethyl)carbamate

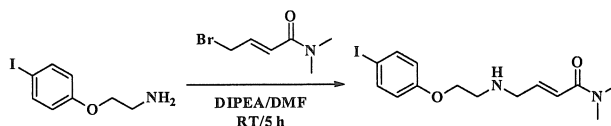


Bước 3.1: Tổng hợp 2-(4-iodophenoxy)etan-1-amin



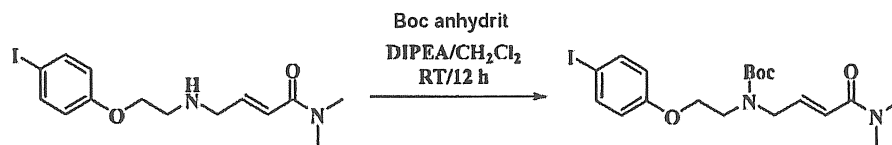
Dung dịch khuấy chứa *tert*-butyl (2-(4-iodophenoxy)etyl)carbammat (25 g, 68,6 mmol, ví dụ 3, bước 2) trong etanol (50 mL) được thêm vào ở nhiệt độ 0°C, HCl 2M trong ete (250 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được kiềm hóa bằng NaHCO₃ bão hòa, chiết bằng MeOH 10% trong DCM. Lớp hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và nguyên liệu thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (16 g, 88%).

Bước 3.2: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-iodophenoxy)etyl)amino)-N,N-dimethylbut-2-enamit



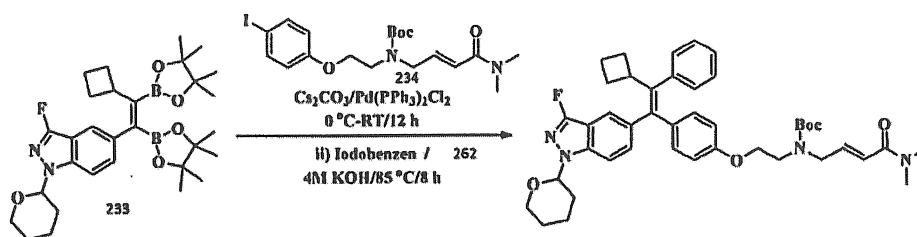
Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 2, bước 3a, sử dụng (*E*)-4-bromo-*N,N*-dimethylbut-2-enamit (ví dụ 1, bước 7) cho hợp chất 214 để tạo ra sản phẩm thô mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (18,8 g, dạng thô).

Bước 3.3: Tổng hợp tert-butyl (E)-4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl)(2-(4-iodophenoxy)ethyl)carbamate



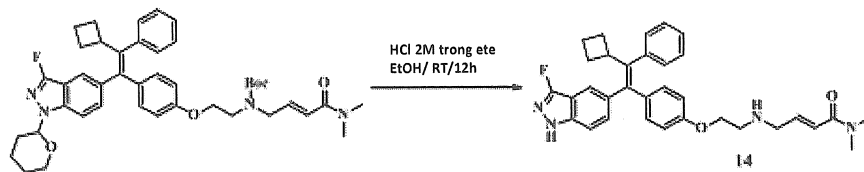
Dung dịch khuấy chứa (E)-4-((2-(4-iodophenoxy)ethyl)amino)-N,N-dimethylbut-2-en-1-amin (18,8 g, 50,26 mmol) trong diclometan khan (150 mL) được thêm DIPEA (6,4g, 50,2 mmol) ở nhiệt độ 0°C, được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ 0°C. Thêm boc anhydrit (13,1 g, 60,3 mmol) vào hỗn hợp phản ứng này, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Khi hoàn thành theo TLC, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, dùng băng nước đá lạnh (500 mL) và được chiết bằng diclometan (500 mL). Phần chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước, sau đó bằng nước muối, làm khô bằng natri sulphat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột qua silica 230-400 mắt sử dụng MeOH 3% trong diclometan ở dạng chất rửa giải để tạo ra tert-butyl (E)-4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl)(2-(4-iodophenoxy)ethyl)carbamate (9 g, 37,8%).

Bước 4: Tổng hợp tert-butyl (2-(4-((E)-2-xyclobutyl-1-(3-flu-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-phenylvinyl)phenoxy)ethyl)((E)-4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl)carbamate



Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 1, bước 4 và bước 5 để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô chứa hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 14 bước 4, mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (340 mg, dạng thô).

Bước 5: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-2-xyclobutyl-1-(3-fluor-1H-indazol-5-yl)-2-phenylvinyl)phenoxy)ethyl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit 2,2,2-trifloaxetat (Hợp chất 14)



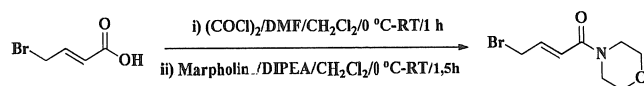
Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 2, bước 6c để tạo ra hợp chất thô, mà được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra hợp chất 14 (15 mg, 7%) ở dạng chất rắn màu trắng đục.

Hợp chất 14: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,59 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,49-7,27 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 3H), 7,2-7,16 (m, 1H), 7,1 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 6,78 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,57-6,52 (m, 2H), 4,05 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,78 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,38-3,36 (m, 1H), 3,24 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 1,8-1,76 (m, 4H), 1,6-1,5 (m, 1H), 1,35 (m, 1H). LCMS: 539,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 15: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl) amino)-1-morpholinobut-2-en-1-on (Hợp chất 15)

Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong Ví dụ 9 bằng cách, ở bước 4, thay thế (E)-4-bromo-1-morpholinobut-2-en-1-on (điều chế như dưới đây trong Ví dụ 15 Bước 1) cho hợp chất 230 để tạo ra hợp chất 15 (15 mg, 3,2%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Bước 1: Tổng hợp (E)-4-bromo-1-morpholinobut-2-en-1-on



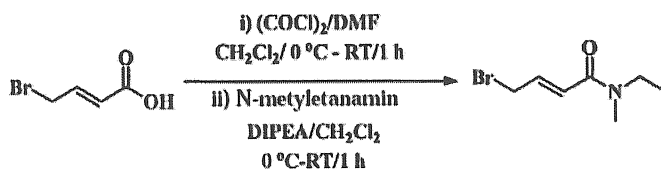
Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 4, bước 2, sử dụng morphorlin cho hợp chất 221, để tạo ra (E)-4-bromo-1-(piperidin-1-yl)but-2-en-1-on (2,1 g, 29,6%) ở dạng chất lỏng màu nâu.

Hợp chất 15: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,08 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,51 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,21-7,11 (m, 6H), 6,74 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,7-6,62 (m, 1H), 6,59 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,51 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,86 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,58-3,4 (m, 10H), 2,77 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,41-2,39 (m, 2H), 0,88 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS: 537,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 16: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl) amino)-N-ethyl-N-methylbut-2-enamit (Hợp chất 16)

Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong Ví dụ 12 bằng cách, ở bước 2, thay thế (E)-4-bromo-N-ethyl-N-methylbut-2-enamit (điều chế như dưới đây trong Ví dụ 16 bước 1) cho hợp chất 232 để tạo ra hợp chất 16 (0,147 g, 96%).

Bước 1: Tổng hợp (E)-4-bromo-N-ethyl-N-methylbut-2-enamit



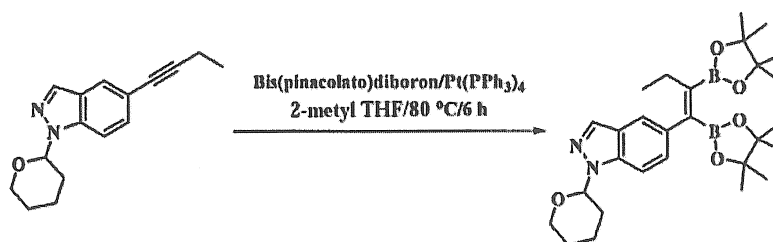
Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 4, bước 2, sử dụng axit (E)-4-bromobut-2-enoic (Ví dụ 1, bước 7) và N-methylethanamin, để tạo ra nguyên liệu thô, mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột qua silica gel 230-400 mất sử dụng ethyl axetat 15% trong n-hexan để tạo ra (E)-4-bromo- N-ethyl-N-methylbut-2-enamit (2,8 g, 44%).

Hợp chất 16: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,06 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,22-7,1 (m, 6H), 6,74 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,6-6,65 (m, 3H), 6,46 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,87 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,36-3,35 (m, 3H), 2,96 (s, 2H), 2,82 (s, 2H), 2,79-2,76 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,43-2,38 (m, 2H), 1,06-0,97 (m, 3H), 0,88 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS: 509,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 17: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)etyl) amino)-N-metyl-N-propylbut-2-enamit (Hợp chất 17)

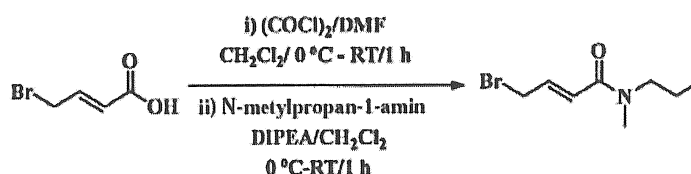
Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong Ví dụ 9 bằng cách thay thế (E)-4-bromo-N-metyl-N-propylbut-2-enamit (điều chế như dưới đây trong Ví dụ 17 Bước 2) cho hợp chất 230 ở Bước 4 để tạo ra hợp chất 17 (0,015 g, 3,1%).

Bước 1: Tổng hợp (Z)-5-(1,2-bis(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-1-en-1-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol



Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 1, bước 3 sử dụng 5-(but-1-yn-1-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (như được điều chế trong ví dụ 1, bước 3) cho hợp chất 204. Nguyên liệu thô chứa hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 17 Bước 1 được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (20 g) ở dạng dầu màu nâu.

Bước 2: Tổng hợp (E)-4-bromo-N-metyl-N-propylbut-2-enamit



Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 4, bước 2, sử dụng axit (E)-4-bromobut-2-enoic (như được điều chế trong ví dụ 1, bước 7.1) cho hợp chất 204 và N-metylpropylamin, để tạo ra nguyên liệu thô, mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột qua silica gel 230-400 mắt sử dụng etyl axetat 15% trong n-hexan để tạo ra (E)-4-bromo-N-metyl-N-propylbut-2-enamit (0,536 g, 23%).

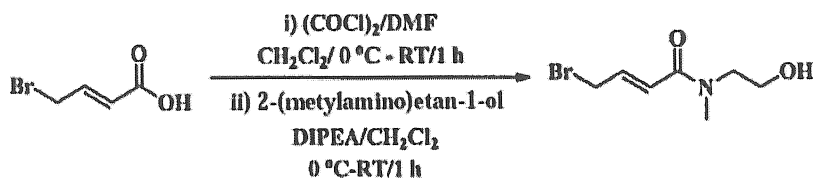
Hợp chất 17: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,08 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,22-7,19 (m, 2H), 7,18-7,11 (m, 4H), 6,75 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,59 (d, *J* = 8,8 Hz, 3H), 7,5-7,44 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 3,86 (t, *J* = 5,6 Hz,

2H), 3,32-3,30 (m, 4H), 2,96 (s, 1H), 2,83 (s, 2H), 2,67 (d, $J = 2,0$ Hz, 2H), 2,44-2,38 (m, 2H), 1,49-1,45 (m, 2H), 0,88 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,80 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LCMS: 523,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 18: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)etyl) amino)-N-(2-hydroxyetyl)-N-metylbut-2-enamit (Hợp chất 18)

Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong Ví dụ 9 bằng cách thay thế (E)-4-bromo-N-(2-hydroxyetyl)-N-metylbut-2-enamit (điều chế như dưới đây trong Ví dụ 18 Bước 1) cho hợp chất 230 ở bước 4 để tạo ra hợp chất 18 (0,017 g, 3,1%).

Bước 1: Tổng hợp (E)-4-bromo-N-(2-hydroxyetyl)-N-metylbut-2-enamit



Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 4, bước 2, sử dụng axit (E)-4-bromobut-2-enoic (ví dụ 1, bước 7) cho hợp chất 220 và 2-(methylamino)etan-1-ol cho hợp chất 221, để tạo ra nguyên liệu thô, mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột qua silica gel 230-400 mất sử dụng etyl axetat 30% trong n-hexan để tạo ra (E)-4-bromo-N-(2-hydroxyetyl)-N-metylbut-2-enamit (1 g, 25%).

Hợp chất 18: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,08 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,19-7,11 (m, 4H), 6,74 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,59 (d, $J = 8,8$ Hz, 3H), 6,53-6,51 (m, 1H), 4,79-4,66 (m, 1H), 3,86 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,49 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,39-3,35 (m, 2H), 3,03 (s, 1H), 2,86 (s, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,40 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 0,87 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). LCMS: 525,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 19: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2-clo-4-flophenyl)-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit (Ví dụ 19)

Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong Ví dụ 14 bằng cách, ở bước 4, thay thế (Z)-5-(1,2-bis(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-

yl)but-1-en-1-yl)-3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (như được điều chế trong Ví dụ 3, bước 1) cho hợp chất 233 và 2-clo-4-flo-1-iodobenzen để tạo ra hợp chất 19 (0,11 g, 12%) ở dạng chất rắn màu trắng đục.

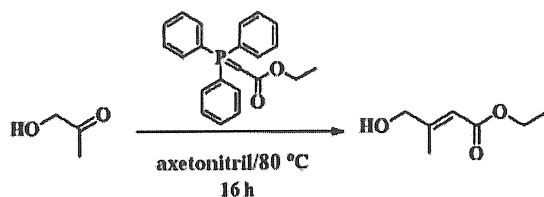
Hợp chất 19: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,6 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,5 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,25 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,83 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 6,63 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 6,59 (t, J = 4 Hz, 1H), 6,5 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,87 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,77 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,3 (m, 2H), 2,4 (q, J = 6 Hz, 2H), 0,88 (t, J = 6,0 Hz, 3H). LCMS: 565,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 20: Không có ví dụ 20.

Ví dụ 21: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)etyl) amino)-N,N,3-trimetylbut-2-enamit (Hợp chất 21)

Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong Ví dụ 14 bằng cách, ở bước 4, thay thế (Z)-5-(1,2-bis(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-1-en-1-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (như được điều chế trong Ví dụ 17, bước 1) cho hợp chất 233 và tert-butyl (E)-(4-(dimethylamino)-2-metyl-4-oxobut-2-en-1-yl)(2-(4-iodophenoxy) etyl)carbamit (quy trình điều chế được thể hiện dưới đây trong các bước 1-6) cho hợp chất 234 để tạo ra hợp chất 21 (35 mg, 10%).

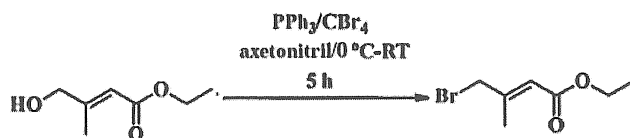
Bước 1: Tổng hợp etyl (E)-4-hydroxy-3-metylbut-2-enoat



Dung dịch khuấy chứa 1-hydroxypropan-2-on (10 g, 134 mmol) trong axetonitril (300 mL) được thêm etyl 2-(triphenylphosphoranylidene)axetat (56 g, 161 mmol) và phản ứng được gia nhiệt đến 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, được pha loãng bằng dietyl ete (200 mL) sau đó lọc bằng sử dụng phễu buckner, chất rắn được rửa bằng dietyl ete (2 x 100 mL), phần lọc được làm bay hơi để tạo ra sản phẩm thô mà được tinh chế qua sắc ký

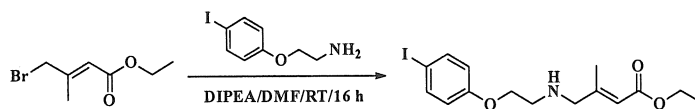
cột qua silica gel và cột rửa giải bằng EtoAc 15% trong n-hexan ở dạng chất rửa giải để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 21 bước 1 ở dạng chất lỏng giống sáp không màu (13,8 g, 71%).

Bước 2: Tổng hợp ethyl (E)-4-bromo-3-metylbut-2-enoat



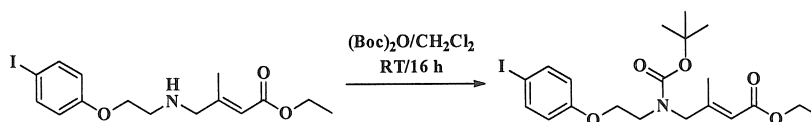
Thêm triphenyl phosphin (18,2 g, 6,9 mmol) và cacbon tetra bromua (23 g, 6,9 mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa ethyl (E)-4-hydroxy-3-metylbut-2-enoat (10 g, 6,9 mmol) trong axetonitril (20 mL) và phản ứng được để ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế qua sắc ký cột qua silica gel và cột rửa giải bằng EtoAc 10% trong n-hexan làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 21 bước 2 ở dạng dầu không màu (8,5 g, 59%).

Bước 3: Tổng hợp ethyl (E)-4-((2-(4-iodophenoxy)etyl)amino)-3-metylbut-2-enoat



Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 3, bước 3 để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế qua sắc ký cột qua silica gel, và cột được rửa giải bằng EtoAc 30% trong n-hexan làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 21 bước 3 (3,1 g, 42%).

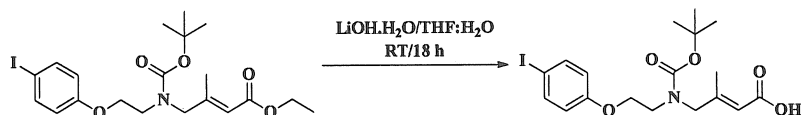
Bước 4: Tổng hợp ethyl (E)-4-((tert-butoxycarbonyl)(2-(4-iodophenoxy)etyl)amino)but-2-enoat



Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 3, bước 4 để tạo ra sản phẩm thô mà được tinh chế qua sắc ký cột qua silica gel và cột rửa giải bằng EtoAc 20% trong n-hexan

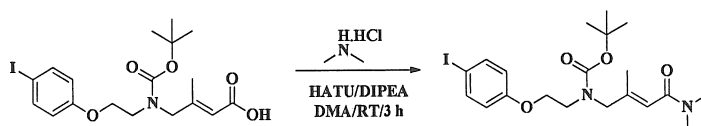
ở dạng chất rửa giải để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 21 bước 4 ở dạng dầu không màu (3,8 g, 97%).

Bước 5: Tổng hợp axit (E)-4-((tert-butoxycarbonyl)(2-(4-iodophenoxy)ethyl)amino)-3-metylbut-2-enoic



Thêm lithi hydroxit monohydrat (0,65 g, 15,5 mmol) vào dung dịch khuấy ethyl (E)-4-((tert-butoxycarbonyl)(2-(4-iodophenoxy)ethyl)amino)but-2-enoat (3,8 g, 7,7 mol) trong THF:H₂O (40:10 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, rửa bằng diethyl ete (100 mL), lớp nước được điều chỉnh đến độ pH 2-3 bằng cách sử dụng axit xitric 10% sau đó chiết bằng diclometan (2 x 100 mL), lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulphat khan, cô đặc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 21 bước 5 (1,7 g, 48%).

Bước 6: Tổng hợp tert-butyl (E)-(4-(dimethylamino)-2-metyl-4-oxobut-2-en-1-yl)(2-(4-iodophenoxy)ethyl)carbamate



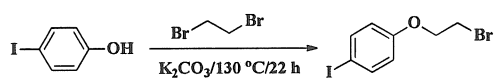
Phản ứng được thực hiện như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách thay thế axit (E)-4-((tert-butoxycarbonyl)(2-(4-iodophenoxy)ethyl)amino)-3-metylbut-2-enoic cho hợp chất 235 ở bước 7.2 và thay thế DMA cho CH₂Cl₂ làm dung môi để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 21 bước 6 (2,5 g, dạng thô).

Hợp chất 21: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,08 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,22-7,21 (m, 2H), 7,19-7,11 (m, 4H), 6,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,59 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,04 (s, 1H), 3,87 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,14 (s, 2H), 2,9 (s, 3H), 2,8 (s, 3H), 2,74 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,43-2,38 (m, 2H), 1,75 (s, 3H), 0,88 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). LCMS: 509,3[M+H]⁺.

Ví dụ 22: Tổng hợp (Z)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl) amino)-N,N-dimethylbut-2-enamit (Hợp chất 22)

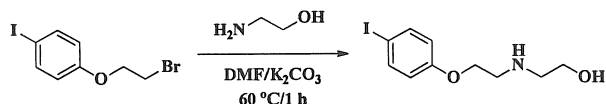
Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong ví dụ 14 bằng cách, ở bước 4, thay thế (Z)-5-(1,2-bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-1-en-1-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (như được điều chế trong ví dụ 17, bước 1) cho hợp chất 233 và tert-butyl (Z)-4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl(2-(4-iodophenoxy)ethyl)carbamate (điều chế như dưới đây trong Ví dụ 22 các bước 1-7) cho hợp chất 234 để tạo ra hợp chất 22 (0,27 g, 38%).

Bước 1: Tổng hợp 1-(2-bromoethoxy)-4-iodobenzen



Dung dịch khuấy chứa 4-iodophenol (20 g, 90 mmol) được thêm kali cacbonat (9,4 g, 136 mmol) và được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ 0°C , hỗn hợp nêu trên được thêm 1,2-dibromoetan (145 g, 772 mmol) vào. Các thành phần được khuấy ở nhiệt độ 130°C trong 22 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá lạnh, và được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước tiếp đó là dung dịch NaCl bão hòa, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột qua silica 230-400 mắt sử dụng EtOAc 3% trong n-hexan ở dạng chất rửa giải để thu được hợp chất mong muốn 1-(2-bromoethoxy)-4-iodobenzen (20,1 g, 67,6%).

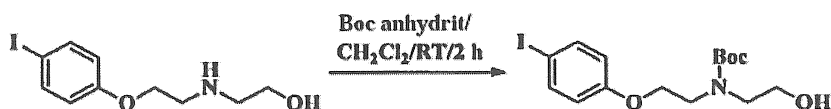
Bước 2: Tổng hợp 2-((2-(4-iodophenoxy)ethyl)amino)etan-1-ol



Dung dịch khuấy chứa 1-(2-bromoethoxy)-4-iodobenzen (20 g, 61 mmol) trong DMF (100 mL) là 2-aminoetan-1-ol (37,36 g, 610 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 60°C , sau khi kết thúc phản ứng (quan sát bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh (50 mL) và được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước tiếp đó là dung dịch NaCl bão hòa, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Nguyên liệu thô

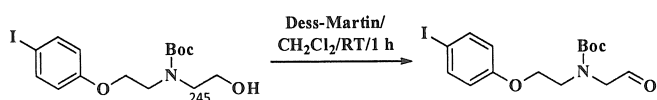
được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột qua silica 230-400 mắt sử dụng MeOH 20% trong diclometan ở dạng chất rửa giải để thu được hợp chất mong muốn 2-((2-(4-iodophenoxy)ethyl) amino)etan-1-ol (13,2 g, 70,58%).

Bước 3: Tổng hợp tert-butyl (2-hydroxyethyl)(2-(4-iodophenoxy)ethyl)carbamate



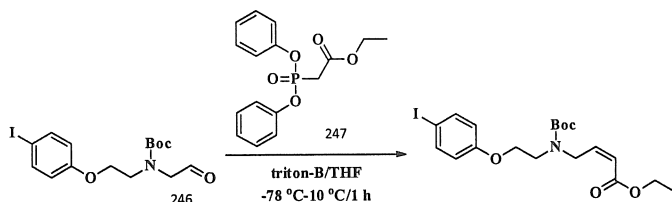
Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 4, bước 4 để tạo ra nguyên liệu thô, mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột qua silica 230-400 mắt sử dụng MeOH 7% trong diclometan ở dạng chất rửa giải để thu được hợp chất mong muốn tert-butyl (2-hydroxyethyl)(2-(4-iodophenoxy)ethyl)carbamate (16,7 g, 95,9%).

Bước 4: Tổng hợp tert-butyl (2-(4-iodophenoxy)ethyl)(2-oxoethyl)carbamate



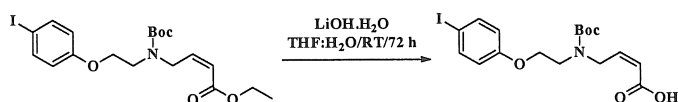
Dung dịch khuấy chứa tert-butyl (2-hydroxyethyl)(2-(4-iodophenoxy)ethyl)carbamate (6,7 g, 16,4 mmol) trong diclometan (150 mL) được thêm Dess-Martin periodinane (10,46 g, 24,6 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau khi kết thúc phản ứng (quan sát bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng hỗn hợp hypo và dung dịch NaHCO₃ tỷ lệ 1:1 và được chiết bằng diclometan (100 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước tiếp đó là dung dịch NaCl bão hòa, làm khô bằng Na₂SO₄ khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (5,9 g, 89,9%).

Bước 5: Tổng hợp ethyl ethyl (Z)-4-((tert-butoxycarbonyl)(2-(4-iodophenoxy)ethyl)amino)but-2-enoate



Thêm nhỏ giọt tert-butyl (2-(4-iodophenoxy)ethyl)(2-oxoethyl)carbammat (5,97 g, 14,7 mmol) trong THF (30 mL) vào dung dịch khuấy chứa etyl 2-(diphenoxyphosphoryl)axetat (4,71 g, 14,7 mmol) và triton-B (9,39 mL, 17,7 mmol) trong THF (70 mL) ở nhiệt độ -78°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 10°C , sau khi kết thúc phản ứng (quan sát bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch amoni clorua và được chiết bằng EtOAc (100 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước tiếp đó là dung dịch NaCl bão hòa, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột qua silica-gel 230-400 mất bằng cách rửa giải bằng EtOAc 9% trong n-hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 22 bước 5 (0,82 g, 11,7%).

Bước 6: Tổng hợp axit (Z)-4-((tert-butoxycarbonyl)(2-(4-iodophenoxy)ethyl)amino)but-2-enoic



Thêm $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0,353 g, 8,4 mmol) và nước (5 mL) vào dung dịch khuấy chứa etyl (Z)-4-((tert-butoxycarbonyl)(2-(4-iodophenoxy)ethyl)amino)but-2-enoat (0,8 g, 1,6 mmol) trong THF (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 72 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau khi kết thúc phản ứng (quan sát bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng diclometan (100 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước tiếp đó là dung dịch NaCl bão hòa, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (0,705 g, 93,7%).

Bước 7: Tổng hợp tert-butyl (Z)-(4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl)(2-(4-iodophenoxy)ethyl)carbammat



Phản ứng được thực hiện như được mô tả trong ví dụ 1, bước 7.2 bằng cách thay thế axit (Z)-4-((tert-butoxycarbonyl)(2-(4-iodophenoxy)ethyl)amino)but-2-enoic cho hợp chất 235 và thay thế DMF cho CH₂Cl₂ làm dung môi để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột qua silica-gel 230-400 mất bằng cách rửa giải bằng EtOAc 40-70% trong n-hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 22 bước 7 (0,97 g, 70,8%).

Hợp chất 22: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,06 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,12-7,10 (m, 4H), 6,74 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,15 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 5,93-5,86 (m, 1H), 3,84 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,40 (dd, *J*₁ = 6,4 Hz, *J*₂ = 1,6 Hz, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,77 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,40 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 0,88 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LCMS: 495,3 [M+H]⁺.

Ví dụ 23: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-2-xyclobutyl-1-(1H-indazol-5-yl)-2-phenylvinyl)phenoxy)ethyl)amino)-1-morpholinobut-2-en-1-on (Hợp chất 23)

Phản ứng được thực hiện theo phương pháp như được nêu trong Ví dụ 2, bước 7, bằng cách, ở ví dụ 2 bước 7, thay thế (E)-2-(4-(2-xyclobutyl-1-(1H-indazol-5-yl)-2-phenylvinyl)phenoxy)etanamin (như được điều chế trong ví dụ 13, bước 7) cho hợp chất 237 và (E)-4-bromo-1-morpholinobut-2-en-1-on (như được điều chế trong ví dụ 15, bước 1) cho hợp chất 238 để tạo ra hợp chất 23 (0,045 g, 5%).

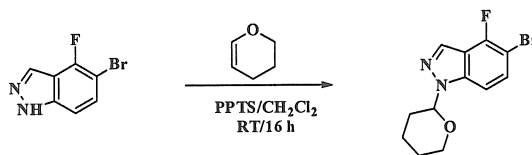
Hợp chất 23: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,06 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,27-7,23 (m, 2H), 7,17-7,13 (m, 2H), 7,11-7,08 (m, 2H), 6,77 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,66-6,61 (m, 1H), 6,53 (d, *J* = 8,8 Hz, 3H), 3,82 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,51-3,49 (m, 8H), 3,40 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,29 (s, 2H), 2,74 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 1,82-1,76 (m, 4H), 1,57-1,54 (m, 1H), 1,23 (m, 1H). LCMS: 563,3 [M+H]⁺.

Ví dụ 24: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-2-xyclobutyl-1-(4-flo-1H-indazol-5-yl)-2-phenylvinyl)phenoxy)ethyl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit (Hợp chất 24)

Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong ví dụ 14 bằng cách, ở bước 1, thay thế 5-bromo-4-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol

(quy trình điều chế được thể hiện trong ví dụ 24 bước 1 dưới đây) cho hợp chất 240 để tạo ra hợp chất 24 (0,03 g, 5%).

Bước 1: Tổng hợp 5-bromo-4-fluor-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol



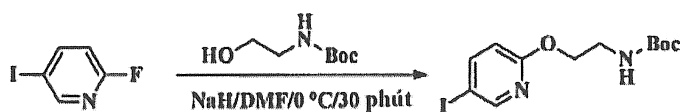
Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 1, bước 1 để tạo ra nguyên liệu thô mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột qua silica 230-400 mất sử dụng etyl axetat 3-4% trong n-hexan để tạo ra 5-bromo-4-fluor-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (5 g, 72%) ở dạng dầu màu nâu.

Hợp chất 24: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,4 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,29-2,26 (m 2H), 7,2-7,16 (m, 2H), 7,11 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,8 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,6-6,54 (m, 3H), 6,52 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,84 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,3-3,26 (m, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,76 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,8-1,7 (m, 4H), 1,56-1,5 (m, 1H), 1,34-1,3 (m, 1H). LCMS: 539,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 25: Tổng hợp (E)-4-((2-((5-((Z)-1-(1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)amino)-N,N-dimethylbut-2-enamit

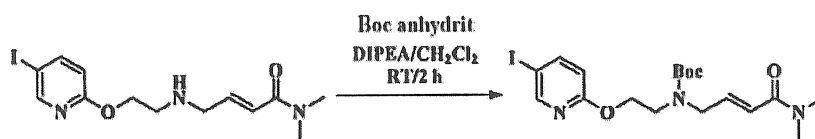
Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong ví dụ 14 bằng cách, ở bước 4, thay thế (Z)-5-(1,2-bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-1-en-1-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (như được điều chế trong ví dụ 17, bước 1) cho hợp chất 233 và tert-butyl (E)-(4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl)(2-((5-iodopyridin-2-yl)oxy)ethyl)carbamate (điều chế như dưới đây trong Ví dụ 25, các bước 1-2) cho hợp chất 234 để tạo ra hợp chất 25 (80 mg, 18%) ở dạng chất rắn màu trắng đục.

Bước 1: Tổng hợp tert-butyl (2-((5-iodopyridin-2-yl)oxy)ethyl)carbamate



Thêm natri hydrua (0,7 g, 33,5 mmol) vào dung dịch khuấy chứa 2-flo-5-iodopyridin (5 g, 22,4 mmol) trong DMF (25 mL) và được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ 0°C, thêm tert-butyl (2-hydroxyetyl)carbamate (1,8 g, 11,2 mmol) vào hỗn hợp nêu trên. Các thành phần được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá lạnh, và được chiết bằng ethyl axetat. Lóp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước tiếp đó là dung dịch NaCl bão hòa, làm khô bằng Na₂SO₄ khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột qua silica 230-400 mắt sử dụng EtOAc 15% trong n-hexan ở dạng chất rửa giải để thu được hợp chất mong muốn tert-butyl (2-((5-iodopyridin-2-yl)oxy)etyl)carbamate ở dạng chất rắn màu trắng đục (3,5 g, 43%).

Bước 2: Tổng hợp tert-butyl (E)-4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl(2-((5-iodopyridin-2-yl)oxy)etyl)carbamate

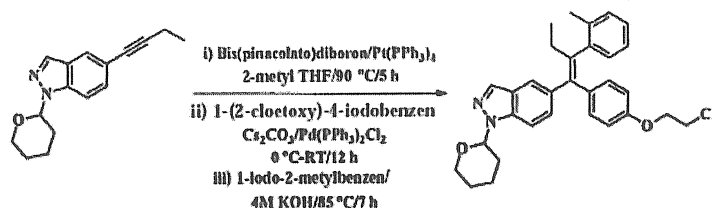


Phản ứng được thực hiện theo phương pháp như được nêu trong Ví dụ 14, bước 3.1, bằng cách thay thế tert-butyl (2-((5-iodopyridin-2-yl)oxy)etyl)carbamate cho hợp chất 241 ở ví dụ 14, bước 3.1 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 25 bước 2 (3,6 g, 47%).

Hợp chất 25: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,1 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,17-7,12 (m, 5H), 6,6-6,5 (m, 1H), 6,5-6,47 (m, 2H), 4,1 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,3 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,75 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,46-2,40 (m, 2H), 0,89 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LCMS: 496,3 [M+H]⁺.

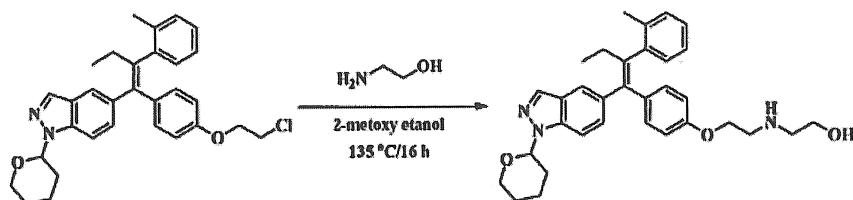
Ví dụ 26: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-yl)-2-(o-tolyl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)amino)-N-(2-hydroxyetyl)-N-metylbut-2-enamit (Hợp chất 26)

Bước 1: Tổng hợp (E)-5-(1-(4-(2-cloetoxy)phenyl)-2-(o-tolyl)but-1-en-1-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol



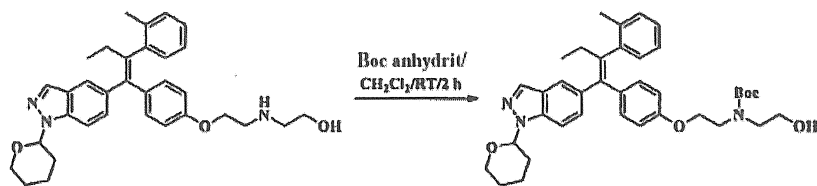
Quy trình tương tự như được mô tả trong ví dụ 5 bằng cách thay thế, ở bước 1, (i) 5-(but-1-yn-1-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (như được điều chế trong ví dụ 1, bước 3) cho hợp chất 242, (ii) 1-(2-clo-etoxy)-4-iodobenzen cho hợp chất 243, và (iii) 1-iodo-2-metylbenzen cho hợp chất 244, để tạo ra nguyên liệu thô, mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột qua silica gel 230-400 mất sử dụng EtOAc 5% trong n-hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 26 bước 1 (2,9 g, 29,8%) ở dạng chất rắn màu trắng đục.

Bước 2: Tổng hợp (E)-2-((2-(4-(1-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-(o-tolyl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)etan-1-ol



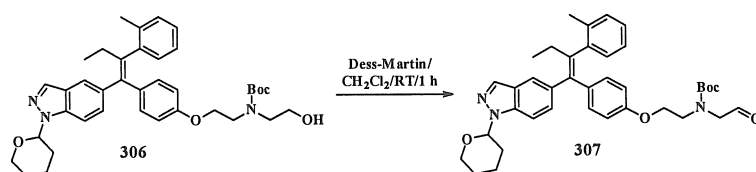
Dung dịch khuấy chứa (E)-5-(1-(4-(2-cloetoxy)phenyl)-2-(o-tolyl)but-1-en-1-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (2,8 g, 5,6 mmol) trong 2-metoxi ethanol (28 mL) là 2-aminoetan-1-ol (3,3 mL, 56 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 135°C, sau khi kết thúc phản ứng (quan sát bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh (50 mL) và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước tiếp đó là dung dịch NaCl bão hòa, làm khô bằng Na2SO4 khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (3,2 g, dạng thô).

Bước 3: Tổng hợp tert-butyl (E)-(2-hydroxyetyl)(2-(4-(1-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-(o-tolyl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)carbamate



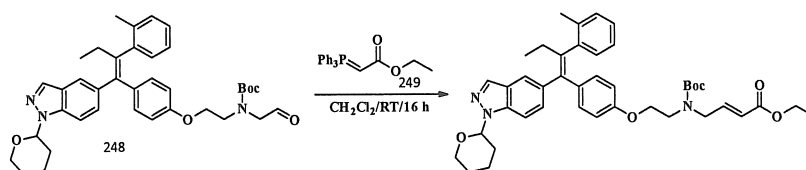
Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 3, bước 4 để tạo ra sản phẩm thô mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (3,8 g, dạng thô).

Bước 4: Tổng hợp tert-butyl (E)-(2-oxoethyl)(2-(4-(1-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-(o-tolyl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)carbamate



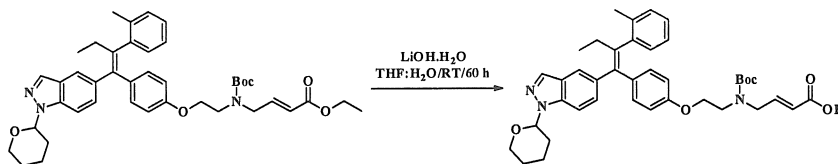
Phản ứng được thực hiện như được mô tả trong ví dụ 22, bước 4, thay thế hợp chất 306 cho hợp chất 245 để tạo ra sản phẩm thô mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột qua silica-gel 100-200 mắt bằng cách rửa giải bằng EtOAc 30% trong n-hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 26 bước 4 (1,5 g, 40%).

Bước 5: Tổng hợp ethyl (E)-4-((tert-butoxycarbonyl)(2-(4-((E)-1-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-(o-tolyl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)but-2-enoate



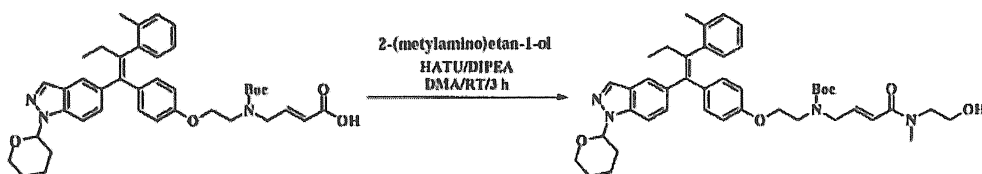
Phản ứng được thực hiện như được mô tả trong ví dụ 22, bước 5, thay thế hợp chất 248 cho hợp chất 246 và thay thế hợp chất 249 cho hợp chất 247 để tạo ra sản phẩm thô mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột qua silica-gel 230-400 mắt bằng cách rửa giải bằng EtOAc 20% trong n-hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 26 bước 5 (1,37 g, 82%).

Bước 6: Tổng hợp axit (E)-4-((tert-butoxycarbonyl)(2-(4-((E)-1-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-(o-tolyl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)amino)but-2-enoic



Thêm LiOH.H₂O (0,15 g, 3,78 mmol) và nước (4 mL) vào dung dịch khuấy chứa etyl (E)-4-((tert-butoxycarbonyl)(2-(4-((E)-1-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-(o-tolyl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)amino)but-2-enoat (0,38 g, 0,54 mmol) trong THF (16 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 60 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau khi kết thúc phản ứng (quan sát bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng diclometan (100 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước tiếp đó là dung dịch NaCl bão hòa, làm khô bằng Na₂SO₄ khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh kết hợp để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 26 bước 7 (0,33 g, 91%).

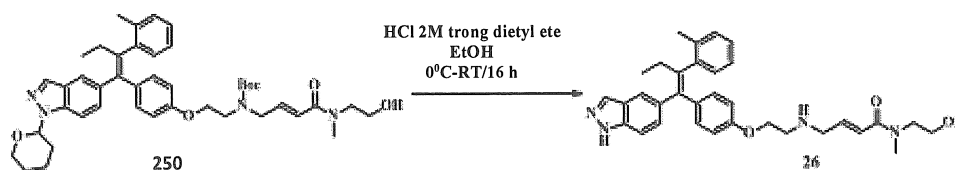
Bước 8: Tổng hợp tert-butyl ((E)-4-((2-hydroxyetyl)(metyl)amino)-4-oxobut-2-en-1-yl)(2-(4-((E)-1-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-(o-tolyl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)carbamate



Thêm DIPEA (0,25 mL, 1,47 mmol), HATU (0,18 g, 0,49 mmol) và 2-(methylamino)etan-1-ol (0,036 g, 0,49 mmol) vào dung dịch khuấy chứa axit (E)-4-((tert-butoxycarbonyl)(2-(4-((E)-1-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-(o-tolyl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)amino)but-2-enoic (0,33 g, 0,49 mmol) trong DMA (14 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau khi kết thúc phản ứng (quan sát bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng diclometan (100 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước

tiếp đó là dung dịch NaCl bão hòa, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột qua silica-gel 230-400 mất bằng cách rửa giải bằng MeOH 3% trong diclometan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 26 bước 8 (0,4 g, dạng thô).

Bước 9: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-yl)-2-(o-tolyl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-N-(2-hydroxyethyl)-N-metylbut-2-enamit (Hợp chất 26)



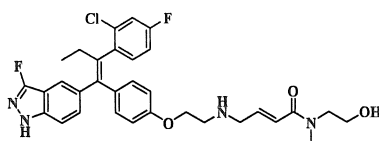
Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 2, bước 6c, thay thế hợp chất 250 cho hợp chất 211c để tạo ra sản phẩm thô mà được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra hợp chất 26 (20 mg).

Hợp chất 26: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13,07 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,16-7,12 (m, 2H), 7,09-7,03 (m, 3H), 6,74 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,63-6,46 (m, 4H), 4,76-4,64 (m, 1H), 3,84 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,50-3,47 (m, 2H), 3,39-3,36 (m, 2H), 3,02 (s, 4H), 2,86 (s, 1H), 2,75-2,67 (m, 1H), 2,33-2,30 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,0 (bs, 1H), 0,86 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). LCMS: 539,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 27: Không có ví dụ 27.

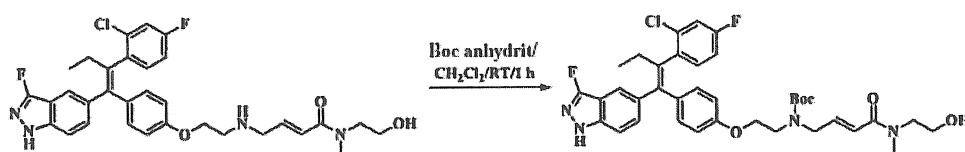
Ví dụ 28: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2-clo-4-flophenyl)-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-N-(2-hydroxyethyl)-N-metylbut-2-enamit (Hợp chất 28)

Bước 1: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2-clo-4-flophenyl)-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-N-(2-hydroxyethyl)-N-metylbut-2-enamit



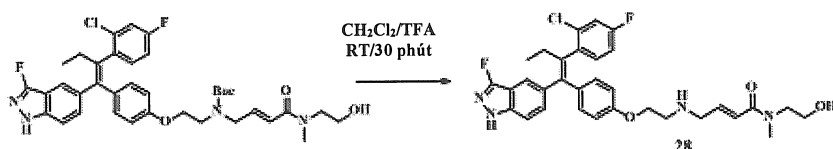
Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong ví dụ 3 bằng cách (i) ở bước 4, thay thế 2-clo-4-flo-1-iodobenzen cho hợp chất 227 và (ii) ở bước 6 của ví dụ 3, thay thế (E)-4-bromo-N-(2-hydroxyetyl)-N-metylbut-2-enamit (như được điều chế trong ví dụ 18, bước 1) cho hợp chất 251 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng thô (0,5 g) và được sử dụng mà không tinh chế thêm.

Bước 2: Tổng hợp tert-butyl (2-(4-((E)-2-(2-clo-4-flophenyl)-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)((E)-4-((2-hydroxyetyl)(metyl)-amino)-4-oxobut-2-en-1-yl)carbamate



Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 2, bước 5 để tạo ra sản phẩm thô mà được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế thu được hợp chất tinh khiết nêu ở đề mục của bước 2 ví dụ 28 (0,28 g, 48%).

Bước 3: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2-clo-4-flophenyl)-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)amino)-N-(2-hydroxyetyl)-N-metylbut-2-enamit (Hợp chất 28)

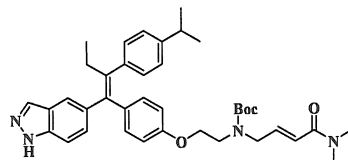


Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 2, bước 6b để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế thu được hợp chất 28 (0,025 g, 11%).

Hợp chất 28: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,59 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,34-7,31 (m, 2H), 7,24 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 6,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,63 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,59-6,52 (m, 2H), 4,76-4,64 (m, 1H), 3,87 (t, $J = 4,7$ Hz, 2H), 3,50-3,46 (m, 2H), 3,40-3,38 (m, 4H), 3,03 (s, 1H), 2,86-2,81 (m, 4H), 2,36-2,33 (m, 2H), 0,88 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). LCMS: 595,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

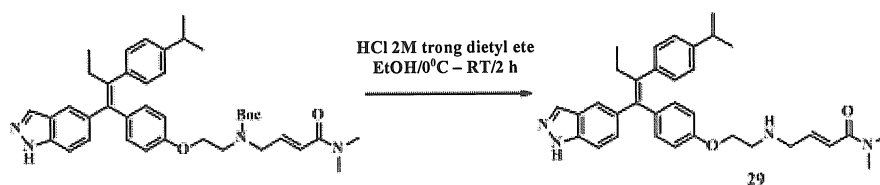
Ví dụ 29: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-yl)-2-(4-isopropylphenyl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit (Hợp chất 29)

Bước 1: Tổng hợp tert-butyl (2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-yl)-2-(4-isopropylphenyl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)((E)-4-(dimetylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl)carbamate



Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong ví dụ 3 bằng cách thay thế (i), ở bước 1, 5-(but-1-yn-1-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (đã điều chế ở ví dụ 1, bước 3) cho hợp chất 252 và (ii), ở bước 4, 4-isopropylidobenzen cho hợp chất 227. Chất trung gian thu được được đặt trong điều kiện phản ứng đã mô tả trong Sơ đồ 2, bước 5 để tạo ra sản phẩm thô mà được tinh chế qua sắc ký cột qua silica-gel 230-400 mắt, cột được rửa giải bằng MeOH 2% trong diclometan ở dạng chất rửa giải để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 29 bước 1 (0,096 g, 29%).

Bước 2: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-yl)-2-(4-isopropylphenyl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit (Hợp chất 29)



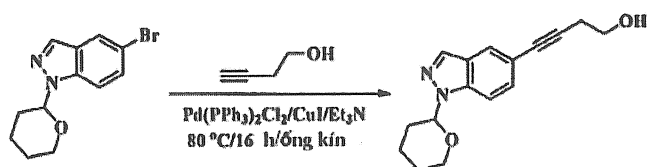
Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 2, bước 6c để tạo ra hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra hợp chất 29 (0,010 g, 12%).

Hợp chất 29: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,05 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,5 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,1-7,05 (m, 5H), 6,74 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,63-6,58 (m, 3H), 6,5 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 3,66 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,82- 2,76 (m, 3H), 2,4-2,35 (m, 2H), 1,16 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 0,88 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). LCMS: 537,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 30: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-4-clo-1-(1H-indazol-5-yl)-2-phenyl but-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit (Hợp chất 30)

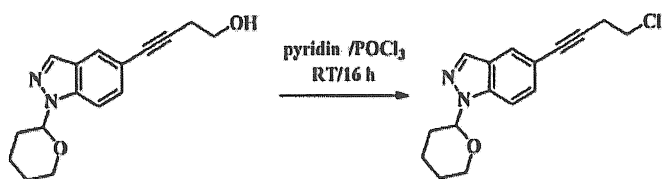
Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong ví dụ 5 bằng cách, ở bước 1, thay thế 5-(4-clobut-1-yn-1-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (điều chế như dưới đây trong Ví dụ 30 các bước 1-2) cho hợp chất 242, tert-butyl (E)-4-(4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl)(2-(4-iodophenoxy)etyl)carbamate (như được điều chế trong ví dụ 14, bước 3) cho hợp chất 243, và iodobenzen cho hợp chất 244 và tiếp tục với ví dụ 5 Bước 2 để tạo ra hợp chất 30 (0,04 g, 6%).

Bước 1: Tổng hợp 4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)but-3-yn-1-ol



Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 1, bước 2, sử dụng 5-bromo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (ví dụ 1, bước 3) cho hợp chất 202 và but-3-yn-1-ol cho hợp chất 203, để tạo ra sản phẩm thô mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica-gel sử dụng etyl axetat 15% trong n-hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 30 bước 1 (1,3 g, 54%).

Bước 2: Tổng hợp 5-(4-clobut-1-yn-1-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol



Thêm POCl₃ vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa 4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)but-3-yn-1-ol (2,6 g, 9,6 mmol) trong pyridin (36 mL). Hỗn hợp phản ứng được để ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Khi kết thúc phản ứng, lượng dư POCl₃ được loại bỏ trong chân không, kiểm hóa bằng dung dịch natri bicacbonat, chiết bằng etyl axetat (2 x 100 mL), lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước muối và làm khô bằng natri sulphat khan. Lớp hữu cơ được cô đặc đến khô để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng phương

pháp sắc ký cột qua silica-gel, cột được rửa giải bằng EtOAc 10% trong n-hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 30 bước 2 (1,5 g, 54%).

Hợp chất 30: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,1 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,26-7,16 (m, 6H), 6,77 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,6 (d, $J = 8,0$ Hz, 3H), 6,5 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,87 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,46 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,3 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,89 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,77 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H). LCMS: 529,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 31: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-yl)-2-(4-isopropyl phenyl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit (Hợp chất 31)

Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong ví dụ 3 bằng cách, ở bước 4, thay thế (Z)-tert-butyl (2-(4-(1-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)carbammat (như được điều chế trong ví dụ 6, bước 1) cho hợp chất 226 và 2-iodo-1-metoxibenzen cho hợp chất 227 để tạo ra hợp chất 31 (0,014 g, 3%).

Hợp chất 31: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,05 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,5 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,15-7,11 (m, 2H), 6,94 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,78-6,72 (m, 3H), 6,58-6,54 (m, 3H), 6,5 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 3,85 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,31 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,76 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,33 (s, 2H), 0,88 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LCMS: 525,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 32: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2-(difluoromethoxy)phenyl)-1-(1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit (Hợp chất 32)

Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong Ví dụ 3 bằng cách, ở bước 4, thay thế (Z)-tert-butyl (2-(4-(1-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)carbammat (như được điều chế trong ví dụ 6, bước 1) cho hợp chất 226 và 2-iodo-1-difluoromethoxybenzen cho hợp chất 227 để tạo ra hợp chất 32 (0,022 g, 4%).

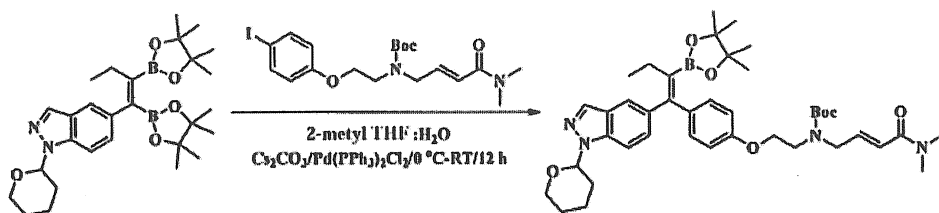
Hợp chất 32: ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,08 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,25-7,23 (m, 1H), 7,22-7,08 (m, 5H), 6,78 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,62-6,57 (m, 3H), 6,5 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 3,85 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,32-

3,3 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,77 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,33 (m, 2H), 0,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), LC- MS: 561,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 33: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-yl)-2-(2-(trifluoromethoxy)phenyl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-N,N-dimethylbut-2-enamit (Hợp chất 33)

Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong Ví dụ 3 bằng cách, ở bước 4, thay thế tert-butyl ((E)-4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl)(2-(4-((Z)-1-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)carbamate (điều chế như dưới đây trong ví dụ 33 bước 1) cho hợp chất 226 và 2-iodo-1-trifluoromethoxybenzen cho hợp chất 227 và tiếp tục với ví dụ 3 bước 5 để tạo ra hợp chất 33 (0,030 g, 26%).

Bước 1: Tổng hợp tert-butyl ((E)-4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl)(2-(4-((Z)-1-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)carbamate



Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 1, bước 4, sử dụng (Z)-5-(1,2-bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-1-en-1-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (như được điều chế trong ví dụ 17, bước 1) cho hợp chất 206 và tert-butyl (E)-4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl(2-(4-iodophenoxy) ethyl)carbamate (như được điều chế trong ví dụ 14, bước 3) cho hợp chất 207, để tạo ra nguyên liệu thô mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột qua silica gel 230-400 mất sử dụng MeOH trong diclometan (1,6:98,4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 33 bước 1 (4,04 g, 43%).

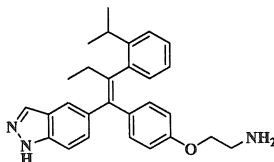
Hợp chất 33: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,10 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,5 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,38-7,26 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 1H), 7,13-7,11 (m, 1H), 6,74 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H), 6,62-6,58 (m, 3H), 6,51-6,48 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 3,86 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,31-3,3 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,84 (s, 3H),

2,76 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,43-2,42 (m, 2H), 0,86 (t, $J = 7,60$ Hz, 3H). LCMS: 579,0 [M+H]⁺.

Ví dụ 34: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-yl)-2-(2-isopropylphenyl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit (Hợp chất 34)

Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong ví dụ 12 bằng cách, ở bước 2, thay thế (E)-2-(4-(1-(1H-indazol-5-yl)-2-(2-isopropylphenyl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etan-1-amin (điều chế như dưới đây trong Ví dụ 34 bước 1) cho hợp chất 253 và (E)-4-bromo-N,N-dimetylbut-2-enamit (như được điều chế trong ví dụ 1, bước 7) cho hợp chất 232 để tạo ra hợp chất 34 (0,010 g, 6%).

Bước 1: Tổng hợp tert-butyl (E)-2-(4-(2-(2-isopropylphenyl)-1-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)carbamate



Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong Ví dụ 7 bằng cách thay thế 2-iodo-1-isopropylbenzen ở bước 1, tiếp tục với bước 2, và thực hiện ngay bước 4 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,5 g, 98%).

Hợp chất 34: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,07 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,19-7,14 (m, 4H), 6,72 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,6-6,46 (m, 4H), 3,84 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,17 (t, $J = 6,80$ Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,75 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 2,67 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 2,36-2,30 (m, 2H), 1,13 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,86 (t, $J = 7,60$ Hz, 3H), 0,61 (d, $J = 6,80$ Hz, 3H), LC-MS: 537,3 [M+H]⁺.

Ví dụ 35: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2-ethylphenyl)-1-(1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit (Hợp chất 35)

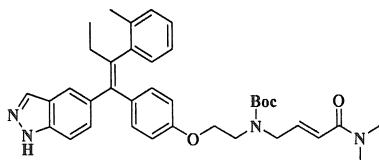
Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong ví dụ 5 bằng cách, ở bước 1, thay thế tert-butyl (E)-4-(dimetylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl(2-(4-iodophenoxy)etyl)carbamate (như được điều chế trong Ví dụ 14, bước 3) cho hợp chất

243 và 2-iodo-1-metylbenzen cho hợp chất 244 và tiếp tục với bước 2 để tạo ra hợp chất 35 (0,079 g, 10%).

Hợp chất 35: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,06 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,2-7,13 (m, 5H), 6,73 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,6-6,47 (m, 4H), 3,84 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,3-3,29 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,75 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,67-2,63 (m, 1H), 2,41-2,26 (m, 3H), 1,02 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 0,86 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H) LCMS: 523,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

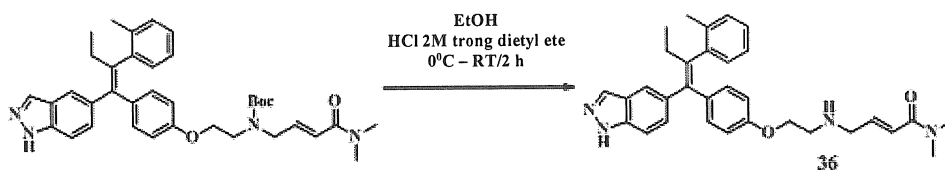
Ví dụ 36: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-yl)-2-(o-tolyl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl) amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit (Hợp chất 36)

Bước 1: Tổng hợp tert-butyl (2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-yl)-2-(o-tolyl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)((E)-4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl)carbamate



Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong Ví dụ 3 bằng cách, ở bước 4, thay thế (Z)-tert-butyl (2-(4-(1-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl) carbamate (như được điều chế trong ví dụ 6, bước 1) cho hợp chất 226 và 2-iodo-1-metylbenzen cho hợp chất 227. Chất trung gian thu được được đặt trong điều kiện phản ứng đã mô tả trong Sơ đồ 2, bước 5 để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế qua sắc ký silica gel với MeOH 2% trong diclometan ở dạng chất rửa giải để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 36 bước 1 (0,12 g, 27%).

Bước 2: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-yl)-2-(o-tolyl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit (Hợp chất 36)



Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 2, bước 6c, để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 36 bước 2 (0,015 g, 15%).

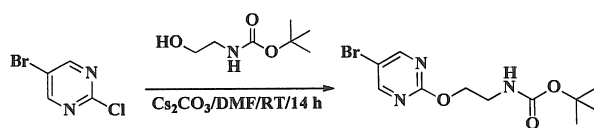
Hợp chất 36: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,08 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,4 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,16-7,13 (m, 2H), 7,1-7,03 (m, 2H), 6,74 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,6-6,47 (m, 4H), 3,84 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,29-3,1 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,76 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,33-2,31 (m, 2H), 2,1 (s, 3H), 0,86 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). LCMS: 509,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 37: Không có ví dụ 37.

Ví dụ 38: Tổng hợp (E)-4-((2-((5-((Z)-1-(1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)pyrimidin-2-yl)oxy)ethyl)amino)-N,N-dimethylbut-2-enamit (Hợp chất 38)

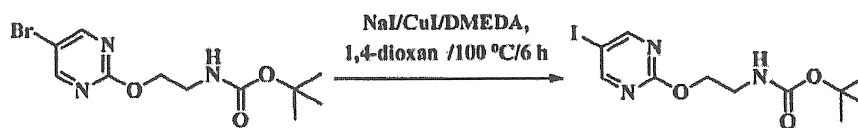
Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong ví dụ 12 bằng cách, ở bước 2, thay thế (E)-4-((2-((5-((Z)-1-(1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)pyrimidin-2-yl)oxy)ethyl)amino)-N,N-dimethylbut-2-enamit (điều chế như dưới đây trong Ví dụ 38 các bước 1 – 4) cho hợp chất 253 và (E)-4-bromo-N,N-dimethylbut-2-enamit (như được điều chế trong ví dụ 1, bước 7) cho hợp chất 232 để tạo ra hợp chất 38 (0,11 g, 13%).

Bước 1: Tổng hợp tert-butyl (2-((5-bromopyrimidin-2-yl)oxy)ethyl)carbamate



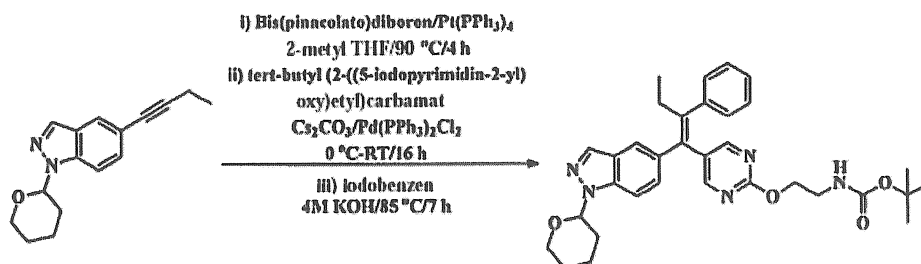
Thêm xeri cacbonat (7,57 g, 23,3 mmol) vào dung dịch khuấy chứa tert-butyl (2-hydroxyetyl)carbamate (3,25 g, 20,2 mmol) trong DMF (90 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng 15 phút ở nhiệt độ trong phòng, 5-bromo-2-clopyrimidin (3,0 g, 15,5 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và được khuấy trong 14 giờ. Khi kết thúc, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước, chiết bằng ethyl axetat, lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước sau đó bằng nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulphat khan, cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế qua sắc ký cột qua silica gel, rửa giải bằng EtOAc 15-20% trong n-hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (4,5 g, 55%).

Bước 2: Tổng hợp tert-butyl (2-((5-iodopyrimidin-2-yl)oxy)etyl)carbamate



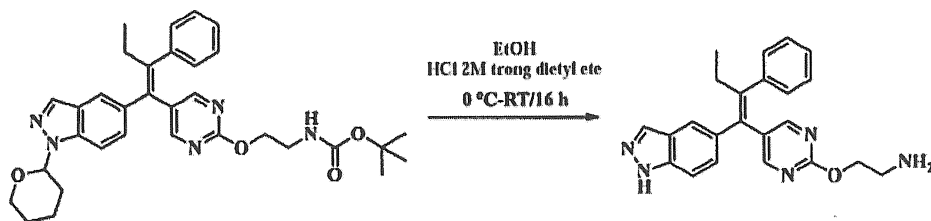
Thêm NaI (3,78 g, 25,2 mmol), CuI (2,4 g, 12,6 mmol) và *N,N'*-dimethylethylenediamin (2,2 g, 25,2 mmol) vào dung dịch khuấy chứa tert-butyl (2-((5-bromopyrimidin-2-yl)oxy)etyl)carbamate (4,0 g, 12,6 mmol) trong 1,4-dioxan (80 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 100°C trong 6 giờ. Khi kết thúc, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, lọc qua miếng xelit và miếng xelit được rửa bằng ethyl axetat (200 mL). Phần lọc thu được được rửa bằng nước, nước muối và làm khô bằng natri sulphat khan và cô đặc đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế qua sắc ký cột qua silica gel, rửa giải bằng EtOAc 15% trong n-hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 38 bước 1 (3,2 g, 69%).

Bước 3: Tổng hợp tert-butyl (Z)-2-((5-(2-phenyl-1-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)pyrimidin-2-yl)oxy)etyl)carbammat



Phản ứng được thực hiện như được mô tả trong ví dụ 5, bước 1, sử dụng 5-(but-1-yn-1-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (ví dụ 1, bước 3) và thay thế iodobenzen cho hợp chất 244 để tạo ra sản phẩm thô mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng EtOAc 25-30% trong n-hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 38 bước 3 (2,9 g, dạng thô).

Bước 4: Tổng hợp (Z)-2-((5-(1-(1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)pyrimidin-2-yl)oxy)etan-1-amin



Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 2, bước 2b để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 38 bước 4 (1,6 g, 85%).

Hợp chất 38: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,12 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,99 (s, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,3-7,17 (m, 6H), 6,62-6,47 (m, 2H), 4,18 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 3,30-3,28 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,68 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2,46-2,42 (m, 2H), 0,90 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LCMS: 497,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 39: Tổng hợp (E)-1-(azetidin-1-yl)-4-((2-(4-((E)-2-xyclobutyl-1-(1H-indazol-5-yl)-2-phenylvinyl) phenoxy)etyl)amino)but-2-en-1-on (Hợp chất 39)

Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong ví dụ 12 bằng cách, ở bước 2, thay thế (E)-2-(4-(2-xyclobutyl-1-(1H-indazol-5-yl)-2-phenylvinyl) phenoxy)etan-1-amin (như được điều chế trong Ví dụ 13, bước 7) cho hợp chất 253 và (E)-1-(azetidin-1-yl)-4-bromobut-2-en-1-on (như được điều chế trong ví dụ 10, bước 1) cho hợp chất 232 để tạo ra hợp chất 39 (0,030 g, 4%).

Hợp chất 39: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,06 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,27-7,23 (m, 2H), 7,17-7,08 (m, 5H), 6,79-6,76 (m, 2H), 6,59 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 6,57-6,53 (m, 2H), 6,04-5,75 (m, 1H), 4,11 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,87-3,80 (m, 4H), 3,41 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,29-3,27 (m, 2H), 2,74 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,17 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,82-1,76 (m, 4H), 1,59-1,55 (m, 1H), 1,36-1,32 (m, 1H). LCMS: 533,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 40: Tổng hợp (E)-1-(azetidin-1-yl)-4-((2-(4-((E)-2-xyclobutyl-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)-2-phenylvinyl)phenoxy)etyl)amino)but-2-en-1-on (Hợp chất 40)

Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong Ví dụ 3 bằng cách (i) ở bước 4, thay thế (Z)-5-(1,2-bis(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-1-en-1-yl)-3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (như được điều chế trong Ví dụ 3, bước 1) cho hợp chất 226 và iodobenzen cho hợp chất 227 và (ii) ở bước 6, thay thế (E)-1-(azetidin-1-yl)-4-bromobut-2-en-1-on (như được điều chế trong ví dụ 10, bước 1) cho hợp chất 251 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,007 g, 3%).

Hợp chất 40: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,57 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,27-7,1 (m, 6H), 6,8 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,6 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,02 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,12 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 3,87-3,83 (m, 4H), 3,4-3,37 (m, 1H), 3,29-3,27 (m, 2H), 2,74 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,2-2,1 (m, 2H), 1,83-1,75 (m, 4H), 1,6-1,56 (m, 1H), 1,34-1,24 (m, 1H). LCMS: 551,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 41: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-2-xyclobutyl-1-(1H-indazol-5-yl)-2-phenylvinyl)phenoxy)etyl)amino)-N-(2-hydroxyetyl)-N-metylbut-2-enamit (Hợp chất 41)

Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong Ví dụ 12 bằng cách, ở bước 2, thay thế (E)-2-(4-(2-xyclobutyl-1-(1H-indazol-5-yl)-2-phenylvinyl)phenoxy)etan-1-amin (như được điều chế trong ví dụ 13, bước 7) cho hợp chất 253 và (E)-4-bromo-N-(2-hydroxyetyl)-N-metylbut-2-enamit (như được điều chế trong ví dụ 18, bước 1) cho hợp chất 232 để tạo ra hợp chất 41 (0,012 g, 9%).

Hợp chất 41: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,06 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,27-7,24 (m, 2H), 7,17-7,09 (m, 4H), 7,78 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,58-6,52 (m, 4H), 4,77-4,64 (m, 1H), 3,85 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,51-3,41 (m, 2H), 3,39-3,34 (m, 5H), 3,03 (s, 1H), 2,86 (s, 2H), 2,80-2,79 (m, 2H), 1,82-1,76 (m, 4H), 1,57-1,55 (m, 1H), 1,35-1,32 (m, 1H), LCMS: 551,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 42: Tổng hợp (E)-1-(azetidin-1-yl)-4-((2-(4-((E)-2-xyclobutyl-1-(1H-indazol-5-yl)-2-(o-tolyl) vinyl)phenoxy)etyl)amino)but-2-en-1-on (Hợp chất 42)

Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong Ví dụ 3 bằng cách (i) ở bước 4, thay thế (Z)-tert-butyl (2-(4-(2-xyclobutyl-1-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)vinyl)phenoxy)etyl) carbamat (như được điều chế trong ví dụ 13, bước 5) cho hợp chất 226 và 1-iodo-2-metylbenzen cho hợp chất 227 và (ii) ở bước 6, thay thế (E)-1-(azetidin-1-yl)-4-bromobut-2-en-1-on (như được điều chế trong Ví dụ 10, bước 1) cho hợp chất 251 để tạo ra hợp chất 42 (0,05 g, 4,5%).

Hợp chất 42: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,07 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,16-7,08 (m, 5H), 6,77 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,61-6,57 (m, 1H), 6,54 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,03 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,11 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,87-3,82 (m, 4H), 3,43-3,39 (m, 1H), 3,31 (s, 2H), 2,77 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,19-2,15 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,89-1,73 (m, 3H), 1,61-1,53 (m, 2H), 1,36-1,32 (m, 1H). LCMS: 547,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 43: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)-2-(2-flo phenyl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit (Hợp chất 43)

Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong ví dụ 3 bằng cách, ở bước 4, thay thế 1-iodo-2-flobenzen cho hợp chất 227 để tạo ra hợp chất 43 (0,025 g, 10%).

Hợp chất 43: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,59 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 1H), 7,24-7,18 (m, 3H), 7,08-7,03 (m, 2H), 6,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,63-6,57 (m, 3H), 6,49 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,86 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,33-3,31 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,77 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,37-2,32 (m, 2H), 0,88 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LCMS: 531,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 44: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)-2-(3-flo phenyl)but-1-en-1-yl) phenoxy)ethyl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit (Hợp chất 44)

Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong Ví dụ 3 bằng cách, ở bước 4, thay thế 1-iodo-3-flobenzen cho hợp chất 227 để tạo ra hợp chất 44 (0,010 g, 4%).

Hợp chất 44: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,60 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,25-7,19 (m, 2H), 6,99-6,94 (m, 3H), 6,78 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,64 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,59 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 3,88 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,33-3,31 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,78 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,42-2,38 (m, 2H), 0,88 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). LCMS: 531,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 45: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)-2-(3-flophenyl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit (Hợp chất 45)

Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong Ví dụ 3 bằng cách, ở bước 4, thay thế 1-iodo-4-flobenzen cho hợp chất 227 để tạo ra hợp chất 45 (0,008 g, 3,8%).

Hợp chất 45: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,60 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,47 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, 1H), 7,21-7,19 (m, 3H), 7,18-7,02 (m, 2H), 6,75 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,64-6,58 (m, 3H), 6,51 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 3,88 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,31 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,78 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,39-2,37 (m, 2H), 0,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LCMS: 531,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 46: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2-clo-4-flophenyl)-2-xyclobutyl-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)vinyl)phenoxy)etyl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit (Hợp chất 46)

Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong Ví dụ 3 bằng cách (i) ở bước 3, thay thế (Z)-5-(2-xyclobutyl-1,2-bis(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)vinyl)-3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (như được điều chế trong Ví dụ 14, bước 2) cho hợp chất 255 và (E)-tert-butyl (4-(dimetylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl)(2-(4-iodophenoxy)etyl)-carbammat (như được điều chế trong Ví dụ 14, bước 3) cho hợp chất 256 và (ii) ở bước 4, thay thế 2-clo-4-flo-1-iodobenzen cho hợp chất 227 và (iii) tiếp tục với bước 5 để tạo ra hợp chất 46 (0,02 g, 10%).

Hợp chất 46: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,6 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 5,2$ Hz 2H), 7,37-7,31 (m, 2H), 7,23 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,18-7,15 (m, 1H), 6,87 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,63-6,57 (m, 3H), 6,5 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 3,87 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,51 (s, 1H), 3,39-3,33 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,79 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 1,87-1,78 (m, 3H), 1,68-1,58 (m, 2H), 1,38-1,36 (m, 1H). LCMS: 591,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

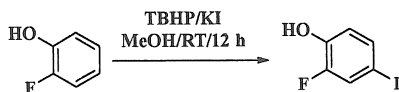
Ví dụ 47: Không có ví dụ 47.

Ví dụ 48: Không có ví dụ 48.

Ví dụ 49: Tổng hợp (E)-4-((2-(2-flo-4-((Z)-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit (Hợp chất 49)

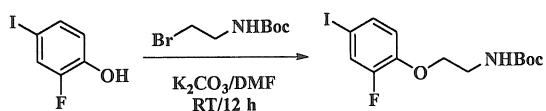
Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong Ví dụ 12 bằng cách, ở bước 2, thay thế (Z)-2-(2-flo-4-(1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)etan-1-amin (điều chế như dưới đây trong Ví dụ 49 các bước 1-3) cho hợp chất 253 và hỗn hợp (E)-4-bromo-N,N-dimetylbut-2-enamit và (E)-4-clo-N,N-dimetylbut-2-enamit (quy trình điều chế được thể hiện dưới đây trong ví dụ 49 bước 4) cho hợp chất 232 để tạo ra hợp chất 49 (0,03 g, 7%).

Bước 1: Tổng hợp 2-flo-4-iodophenol



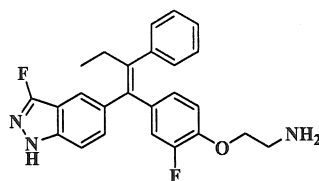
Thêm tert-butyl hydroperoxit (6,43 mL, 66,9 mmol) vào hỗn hợp chứa 2-flophenol (5 g, 44 mmol) và kali iodua (8,14 g, 49 mmol) trong metanol (150 mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng natri thiosulphat và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước sau đó bằng nước muối, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất thô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột qua silica gel 230-400 mắt sử dụng EtOAc 15% trong n-hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (5,7 g).

Bước 2: Tổng hợp tert-butyl (2-(2-flo-4-iodophenoxy)ethyl)carbamate



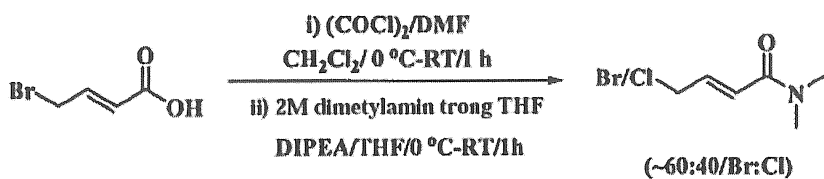
Thêm kali cacbonat (16 g, 116 mmol) và tert-butyl (2-bromoethyl)carbamate (8,62 g, 38,6 mmol) vào dung dịch chứa 2-flo-4-iodophenol (4,6 g, 21 mmol) trong DMF (40 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng nước và được chiết bằng etyl axetat (250 mL x 2). Lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng natri sulphat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột qua silica gel 230-400 mắt sử dụng etyl axetat 30% trong n-hexan để tạo ra tert-butyl (2-(2-flo-4-iodophenoxy)ethyl)carbamate (4,53 g, 61%).

Bước 3: Tổng hợp (Z)-2-(2-flo-4-(1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)etan-1-amin



Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong Ví dụ 3 bằng cách thay thế tert-butyl (2-(2-flo-4-iodophenoxy)etyl)carbamate cho hợp chất 256 ở bước 3, và thay thế iodobenzen cho hợp chất 227 ở bước 4. Nguyên liệu thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (2,1 g).

Bước 4: Tổng hợp hỗn hợp (E)-4-bromo-N,N-dimetylbut-2-enamit và (E)-4-clo-N,N-dimetylbut-2-enamit:

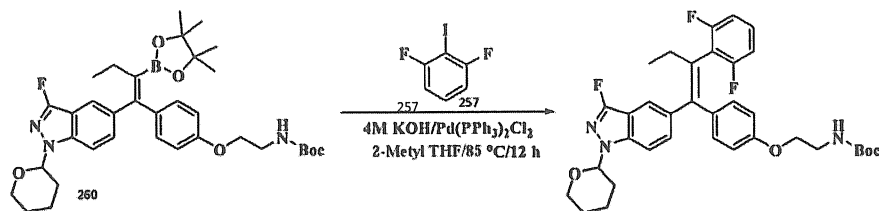


Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 4, bước 2 sử dụng axit (E)-4-bromobut-2-enoic (Ví dụ 1, bước 7.1) và dimethylamin để tạo ra nguyên liệu thô, mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica để tạo ra hỗn hợp (E)-4-bromo-N,N-dimetylbut-2-enamit và (E)-4-clo-N,N-dimetylbut-2-enamit (~60:40/Br:Cl, 18 g, 51%) ở dạng chất lỏng màu nâu. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 6,95-6,86 (m, 1H), 6,57-6,46 (m, 1H), 4,19-4,18 (m, 1H), 4,05-4,03 (m, 1H), 3,09-3,05 (m, 3H), 3,0-2,98 (m, 3H). LCMS: 194,0 và 148,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hợp chất 49: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 12,59 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,25-7,22 (m, 3H), 7,17-7,15 (m, 3H), 6,84 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,64-6,47 (m, 4H), 3,94 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,31-3,20 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,79 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,41 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 0,86 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). LCMS: 531,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

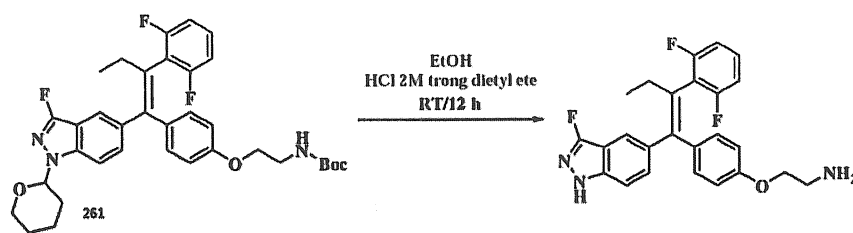
Ví dụ 50: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2,6-diflophenyl)-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit (Hợp chất 50)

Bước 1: Tổng hợp tert-butyl (E)-(2-(4-(2-(2,6-diflophenyl)-1-(3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)carbamate



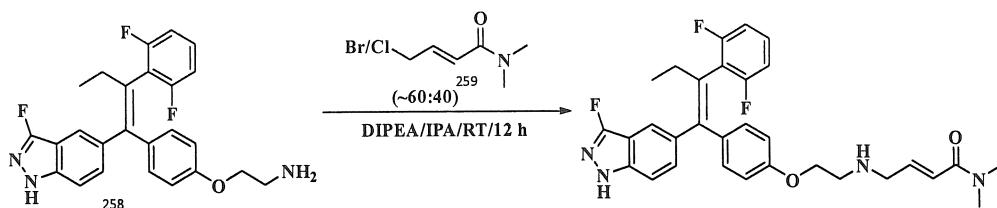
Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 1, bước 5, sử dụng tert-butyl (Z)-(2-(4-(1-(3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)carbamate (2,79 g, 4,39 mmol, như được điều chế ở ví dụ 3, bước 3) cho hợp chất 208. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel sử dụng EtOAc 5-15% trong n-hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 50 bước 1 (2,1 g, 77,2%).

Bước 2: Tổng hợp (E)-2-(4-(2-(2,6-diflophenyl)-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etan-1-amin



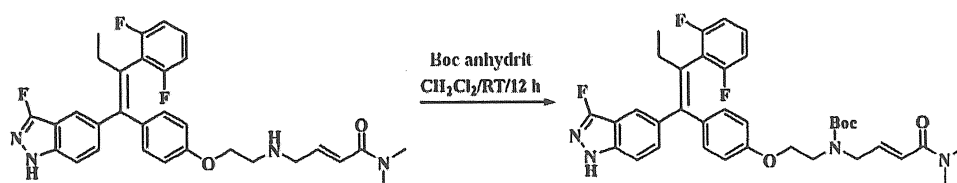
Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 2, bước 2b, sử dụng tert-butyl (E)-2-(4-(2-(2,6-diflophenyl)-1-(3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)carbamate (2,1 g, 3,38 mmol, như được điều chế ở ví dụ 50, bước 1). Nguyên liệu thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (1,2 g, dạng thô).

Bước 3: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2,6-diflophenyl)-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit



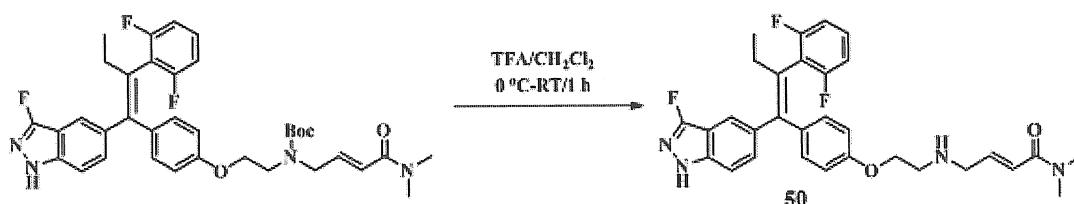
Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 2, bước 3b sử dụng (E)-2-(4-(2-(2,6-diflophenyl)-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etan-1-amin (1,2 g, 2,7 mmol) và (E)-4-bromo-N,N-dimetylbut-2-enamit cho hợp chất 213 và hỗn hợp (E)-4-clo-N,N-dimetylbut-2-enamit (như được điều chế trong Ví dụ 49, bước 4) cho hợp chất 214 để thu được sản phẩm thô, mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (1,15 g, dạng thô).

Bước 4: Tổng hợp tert-butyl (2-(4-((E)-2-(2,6-diflophenyl)-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)((E)-4-(dimetylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl)carbamate



Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 2, bước 5 sử dụng (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2,6-diflophenyl)-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit (1,15 g, 2,13 mmol) cho hợp chất 215. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột qua silica gel 230-400 mắt sử dụng (2,5%) MeOH trong diclometan để thu được hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 50 bước 4 (0,3 g, 22,2%).

Bước 5: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2,6-diflophenyl)-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit



Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 2, bước 6b, sử dụng tert-butyl (2-(4-((E)-2-(2,6-diflophenyl)-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)((E)-4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl)carbamate (0,3 g, 0,462 mmol) cho hợp chất 211c. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra hợp chất 50 (0,065 g, 25,6%).

Hợp chất 50: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,60 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,49 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 1,2$ Hz, 1H), 7,23-7,12 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 6,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,65 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,62-6,48 (m, 2H), 3,88 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,32-3,31 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,8 3H), 2,79 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,35 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 0,91 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). LCMS: 549,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 51: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)-2-(pyridin-3-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit (Hợp chất 51)

Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong Ví dụ 50 bằng cách, ở bước 1, thay thế 3-iodopyridin cho hợp chất 257 để tạo ra hợp chất 51 (0,02 g, 10%).

Hợp chất 51: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,59 (s, 1H), 8,31-8,30 (m, 1H), 8,26 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J_1 = 6,0$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,48 (dd, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,22 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 1,2$ Hz, 1H), 6,79-6,77 (m, 2H), 6,65-6,60 (m, 3H), 6,58-6,48 (m, 1H), 3,89 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,32-3,31 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,79 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,42 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 0,88 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). LCMS: 514,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 52: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)-2-(pyridin-4-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit (Hợp chất 52)

Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong ví dụ 50 bằng cách, ở bước 1, thay thế 4-iodopyridin cho hợp chất 257 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 52 (0,05 g, 19,9%).

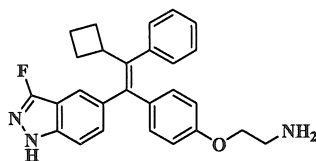
Hợp chất 52: ^1H NMR (400 MHz, DMS- d_6): δ 12,60 (s, 1H), 8,39-8,37 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,21 (dd, $J_1 = 8,6$ Hz, $J_2 = 1,4$ Hz, 1H), 7,14-7,13 (m, 2H), 6,80-6,78 (m, 2H), 6,66-6,60 (m, 2H), 6,59-6,48 (m, 2H), 3,89 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H),

3,33-3,31 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,79 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,42 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 0,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LCMS: 514,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 53: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-2-xyclobutyl-1-(3-flu-1H-indazol-5-yl)-2-phenylvinyl)phenoxy)etyl)amino)-N-(2-hydroxyetyl)-N-metylbut-2-enamit (Hợp chất 53)

Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong ví dụ 50 bằng cách, ở bước 3, thay thế (E)-2-(4-(2-xyclobutyl-1-(3-flu-1H-indazol-5-yl)-2-phenylvinyl) phenoxy)etan-1-amin (quy trình điều chế được thể hiện dưới đây trong ví dụ 53 bước 1) cho hợp chất 258 và (E)-4-bromo-N-(2-hydroxyetyl)-N-metylbut-2-enamit (như được điều chế trong Ví dụ 18, bước 1) cho hợp chất 259 để tạo ra hợp chất 53 (0,011 g, 5%).

Bước 1: Tổng hợp (E)-2-(4-(2-xyclobutyl-1-(3-flu-1H-indazol-5-yl)-2-phenylvinyl)phenoxy)etan-1-amin



Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong ví dụ 3 thay thế tert-butyl (Z)-(2-(4-(2-xyclobutyl-1-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)vinyl)phenoxy)-etyl)carbamit (như được điều chế trong ví dụ 13, bước 5) cho hợp chất 226 và iodobenzen cho hợp chất 227 ở bước 4 và tiếp bước 5 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,85, dạng thô).

Hợp chất 53: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,56 (s, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,46-7,23 (m, 4H), 7,21 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, 2H), 6,80-6,78 (m, 2H), 6,60-6,47 (m, 4H), 4,77-4,64 (m, 1H), 3,85 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,51-3,41 (m, 2H), 3,39-3,34 (m, 4H), 3,03 (s, 1H), 2,86 (s, 2H), 2,80-2,79 (m, 2H), 1,82-1,76 (m, 4H), 1,57-1,55 (m, 1H), 1,35-1,32 (m, 1H). LCMS: 569,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 54: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-yl)-2-phenylprop-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit (Hợp chất 54)

Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong Ví dụ 1. Không bị ràng buộc bởi lý thuyết, có thể thấy là hợp chất 54 thu được nhờ kết hợp methyl iodua trong etyl iodua đã sử dụng ở bước 2 của ví dụ 1.

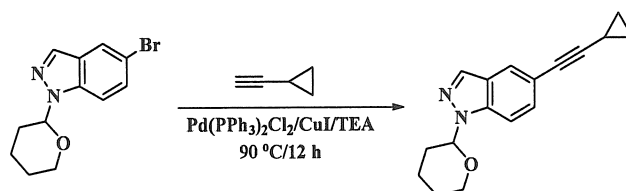
Hợp chất 54: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,05 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,21-7,09 (m, 6H), 6,75 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,62-6,48 (m, 4H), 3,88 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,31 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,79-2,77 (m, 2H), 2,07 (s, 3H). LCMS: 481,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 55: Không có ví dụ 55.

Ví dụ 56: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-2-xyclopropyl-1-(1H-indazol-5-yl)-2-phenylvinyl)phenoxy)etyl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit (Hợp chất 56)

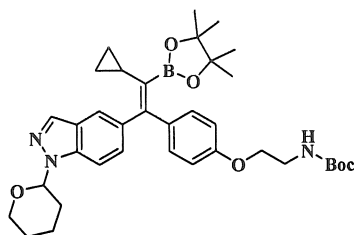
Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong ví dụ 50 bằng cách, ở bước 1, thay thế tert-butyl (Z)-(2-(4-(2-xyclopropyl-1-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)vinyl)phenoxy)etyl)carbamit (quy trình điều chế được thể hiện ở bước 1-2 dưới đây) cho hợp chất 260 và iodobenzen cho hợp chất 257 để tạo ra hợp chất 56 (0,12 g).

Bước 1: Tổng hợp 5-(xyclopropyletynyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol



Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 1, bước 2 thay thế 5-bromo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (5,5 g, 19,57 mmol) trong 88 mL triethyl amin và etynylxyclopropan (2,5 g, 39,14 mmol) và được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 12 giờ. Khi hoàn thành theo TLC, hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng nước (10 mL) và được chiết bằng ethyl axetat (2 x 50 mL). Phần chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng natri sulphat và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica 230-400 mắt sử dụng ethyl axetat 5% trong n-hexan để tạo ra 5-(xyclopropyletynyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (4,5 g, 86%).

Bước 2: Tổng hợp tert-butyl (Z)-(2-(4-(2-xyclopropyl-1-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)vinyl)phenoxy)ethyl)carbamate



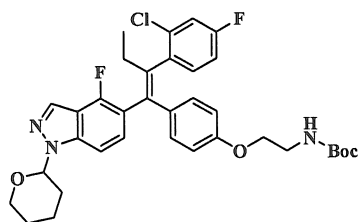
Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong ví dụ 3 bằng cách, ở bước 1, thay thế 5-(xyclopropyletynyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol cho hợp chất 252, và tiếp tục với các bước 2-3 để tạo ra nguyên liệu thô chứa hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 56 bước 2, mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (6 g, dạng thô).

Hợp chất 56: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,04 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,21-7,04 (m, 5H), 6,72 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,61-6,46 (m, 4H), 3,83 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,31-3,29 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,75 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,0-2,30 (m, 1H), 1,74-1,71 (m, 1H), 0,58-0,56 (m, 2H), 0,21-0,20 (m, 2H). LCMS: 507,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 57: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2-clo-4-flophenyl)-1-(4-flo-1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit (Hợp chất 57)

Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong ví dụ 50 bằng cách, ở bước 2, thay thế tert-butyl (E)-(2-(4-(2-(2-clo-4-flophenyl)-1-(4-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)carbamate (quy trình điều chế được thể hiện ở bước 1 dưới đây) cho hợp chất 261 để tạo ra hợp chất 57 (0,04 g, 15,7%).

Bước 1: Tổng hợp tert-butyl (E)-(2-(4-(2-(2-clo-4-flophenyl)-1-(4-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)carbamate



Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong Ví dụ 3 bằng cách thay thế 5-(but-1-yn-1-yl)-4-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazole (Ví dụ 4, bước 4) cho hợp chất 252 ở bước 1, thực hiện ngay bước 3, và thay thế 2-clo-4-flo-1-iodobenzene cho hợp chất 227 ở bước 4 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của bước này. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel, rửa giải bằng MeOH 2% trong diclometan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,3 g, 16%).

Hợp chất 57: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,42 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,42 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J_1 = 7,2$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J_1 = 6,8$ Hz, $J_2 = 5,2$ Hz, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,14 (dt, $J_1 = 6,8$ Hz, $J_2 = 5,2$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,63 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,61-6,57 (m, 1H), 6,49 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,87 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,33-3,31 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,78 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 2,30-2,25 (m, 2H), 0,82 (t, $J = 6,2$ Hz, 3H). LCMS: 565,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 58: Tổng hợp (E)-4-((2-(((5-((Z)-2-(2-clo-4-flophenyl)-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)amino)-N,N-dimethylbut-2-enamit (Hợp chất 58)

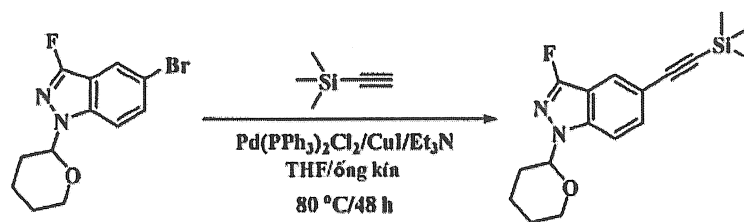
Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong ví dụ 14 bằng cách, ở bước 4, thay thế (i) (Z)-5-(1,2-bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-1-en-1-yl)-3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazole (như được điều chế

trong Ví dụ 3, bước 1) cho hợp chất 233, (ii) tert-butyl (E)-(4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl)(2-((5-iodopyridin-2-yl)oxy)ethyl)carbamate (như được điều chế trong ví dụ 25, bước 2) cho hợp chất 234, và (iii) 2-clo-4-flo-1-iodobenzen cho hợp chất 262 để tạo ra hợp chất 58 (0,115 g, 10%).

Hợp chất 58: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,63 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,51 (dd, $J_1 = 8,6$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz, 1H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,29 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,27-7,15 (m, 2H), 6,62-6,47 (m, 3H), 4,14 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,78 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,37 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 0,89 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). LCMS: 566,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

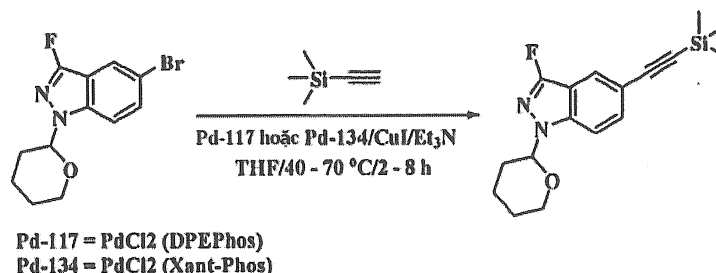
Ví dụ 59: Tổng hợp (E)-4-((2-((5-((Z)-2-(2-clo-4-flophenyl)-4,4,4- triflo-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit (Hợp chất 59)

Bước 1: Tổng hợp 3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-((trimetylsilyl)etynyl)-1H-indazol



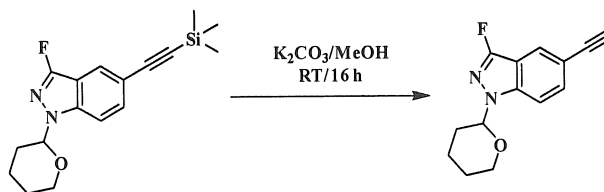
Thêm đồng iodua (0,288 g, 1,5 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch khuấy chứa 5-bromo-3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (4,5 g, 15 mmol, như được điều chế ở ví dụ 2, bước 2) trong 35 mL THF:Et₃N (5:1) trong ống kín. Hỗn hợp này được khử khí bằng ba chu trình lặp chân không/N₂, và được thêm etynyltrimetylsilan (2,22 g, 22 mmol) tiếp đó là Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,5 g, 0,7 mmol). Ống chịu áp được làm kín và được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 48 giờ. Khi hoàn thành theo TLC, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (250 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Phần chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng natri sulphat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh kết hợp sử dụng EtOAc 5% trong n-hexan để tạo ra 3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-((trimetylsilyl)etynyl)-1H-indazol (3,2 g, 72%).

Bước 1A: Cách thay thế để tổng hợp 3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-((trimetylsilyl)etynyl)-1H-indazol



Bước 1A là phương án được đề xuất thay thế cho bước 1 của ví dụ 59, để có thể điều chế 3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-((trimetylsilyl)etynyl)-1H-indazol, mà có thể được sử dụng làm chất trung gian trong các quy trình tổng hợp khác mà bao gồm hợp chất này. Thêm triethylamin (5,07g, 50mmol), đồng iodua (0,16 g, 0,84 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch khuấy chứa 5-bromo-3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (5 g, 16,71 mmol) trong 30 mL 2-metyl THF(6V) trong 100ml RBF. Hỗn hợp này được khử khí bằng ba chu trình lặp chân không/N₂, và được thêm etynyltrimetylsilan (4,10 g, 41,74 mmol) tiếp đó là Pd-134 (0,31 g, 0,41 mmol) hoặc Pd-117. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 40°C-75°C trong 3-8 giờ. Khi hoàn thành theo TLC, hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm xelit và rửa bằng 30ml 2-Metyl THF. Phần lọc rửa bằng nước muối và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-((trimetylsilyl)etynyl)-1H-indazol thô (6,1 g) và sử dụng cho giai đoạn tiếp theo được cho là có hiệu suất 100%.

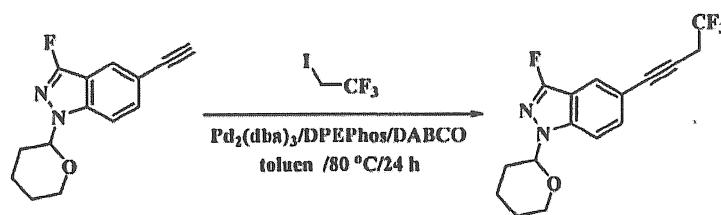
Bước 2: Tổng hợp 5-etynyl-3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol



Thêm kali cacbonat (0,151 g, mmol) vào dung dịch khuấy chứa 3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-((trimetylsilyl)etynyl)-1H-indazol (3,2 g, 10 mmol) trong metanol 32 mL, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong

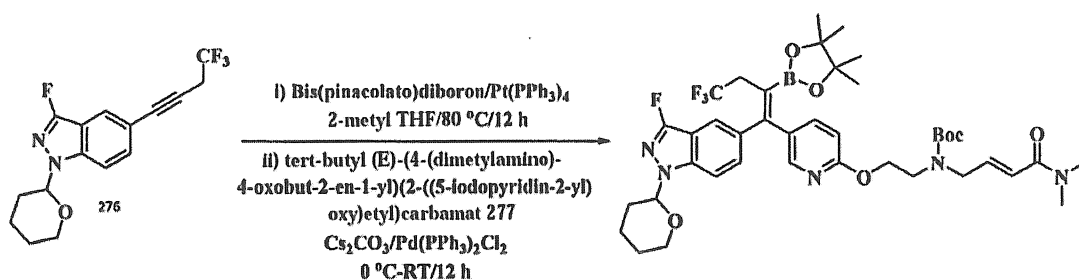
phòng. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và lớp hữu cơ được rửa bằng nước sau đó bằng nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 59 bước 2 (2,8 g, dạng thô).

Bước 3: Tổng hợp 3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-(4,4,4-triflobut-1-yn-1-yl)-1H-indazol



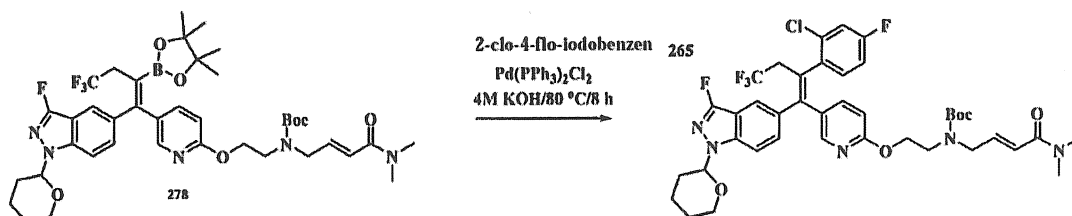
Thêm 1,1,1-triflo-2-iodoetan (4,47 g, 21,3 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch khuấy chứa 5-etynyl-3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (2,6 g, 10,6 mmol) trong 20 mL toluen. Hỗn hợp này được khử khí bằng ba chu trình lặp chân không/ N_2 , và được thêm $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,487 g, 0,5 mmol) tiếp đó là DPEphos (1,14 g, 2,1 mmol) và DABCO (2,39 g, 21,3 mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 24 giờ. Khi hoàn thành theo TLC, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (250 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Phần chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng natri sulphat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột sử dụng EtOAc 5% trong n-hexan để tạo ra 3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-(4,4,4-triflobut-1-yn-1-yl)-1H-indazol (1,6 g, 46%).

Bước 4: Tổng hợp tert-butyl ((E)-4-(dimetylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl)(2-((5-((E)-4,4,4-triflo-1-(3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-1-en-1-yl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)carbammat



Thêm bis(pinacolato)diboron (0,934 g, 3,68 mmol), tetrakis(triphenyl phosphin)platin (0) (0,026 g, 0,02 mmol) trong khí quyển nitơ vào dung dịch khuấy chứa 3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-(4,4,4-triflobut-1-yn-1-yl)-1H-indazol (1 g, 3,06 mmol) trong 2-metyl THF (20 mL), hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 12 giờ. Dung dịch được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và thêm tert-butyl (E)-4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl(2-((5-iodopyridin-2-yl)oxy)etyl)carbamát (1,12 g, 2,37 mmol), bis(triphenylphosphin)paladi (II) diclorua (0,092 g, 0,13 mmol), xeri cacbonat (1,7 g, 5,26 mmol) và 2-metyl THF (20 mL). Hỗn hợp này được khử khí bằng nitơ và thêm nước (0,3 mL) vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước tiếp đó là chiết bằng etyl axetat, lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulphat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh kết hợp sử dụng MeOH 3% trong diclometan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 59 bước 4 (1,2 g).

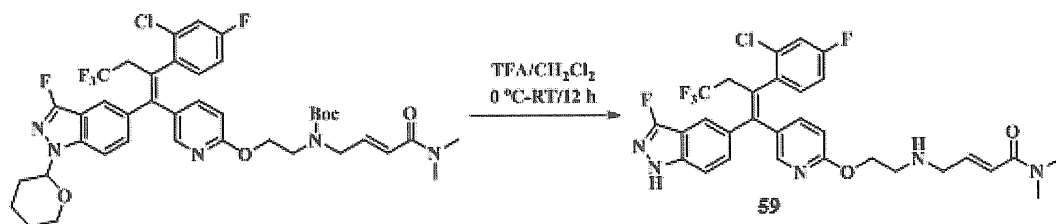
Bước 5: Tổng hợp tert-butyl (2-((5-((Z)-2-(2-clo-4-flophenyl)-4,4,4-triflo-1-(3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)((E)-4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl)carbamát



Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 1, bước 5 sử dụng tert-butyl ((E)-4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl)(2-((5-((E)-4,4,4-triflo-1-(3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-1-en-1-yl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)carbamát (1,2 g, 1,49 mmol) cho hợp chất 208 trong 2-m và 2-clo-4-flo-1-iodobenzen (0,383 g, 1,49 mmol) cho hợp chất 209. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 8 giờ. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh kết hợp sử dụng MeOH 3% trong diclometan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 59 bước 5 (0,92 g, 76%).

Bước 6: Tổng hợp (E)-4-((2-((5-((Z)-2-(2-clo-4-flophenyl)-4,4,4-triflo-1-(3-flo-1H-

indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)amino)-N,N-dimethylbut-2-enamit

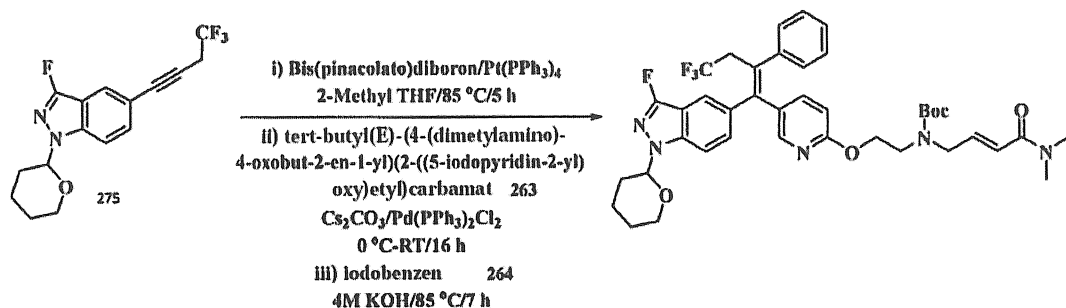


Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 2, bước 6b sử dụng tert-butyl (2-((5-((Z)-2-(2-clo-4-flophenyl)-4,4,4-triflo-1-(3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)((E)-4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl)carbamate (0,92 g, 1,14 mmol) cho hợp chất 211c để tạo ra hợp chất thô, mà được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra hợp chất 59 (0,27 g, 38%) ở dạng bazơ tự do.

Hợp chất 59: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,71 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 2$ Hz, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,57-7,52 (m, 2H), 7,37 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 7,28-7,19 (m, 3H), 6,62-6,46 (m, 3H), 4,15 (t, $J = 4,1$ Hz, 2H), 3,54-3,40 (m, 2H), 3,37-3,28 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,76 (t, $J = 4,1$ Hz, 2H). LCMS: 620,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 60: Tổng hợp (E)-N,N-dimethyl-4-((2-((5-((Z)-4,4,4-triflo-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)amino)but-2-enamit (Hợp chất 60)

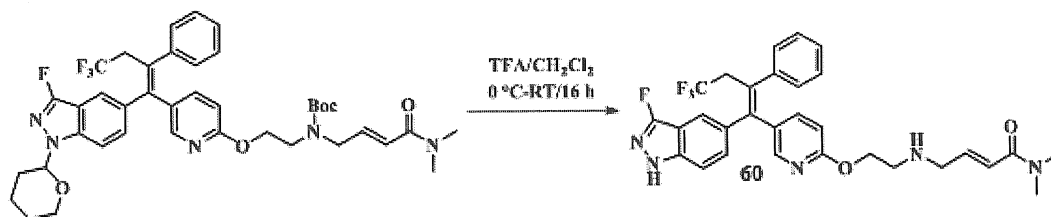
Bước 1: Tổng hợp tert-butyl ((E)-4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl)(2-((5-((Z)-4,4,4-triflo-1-(3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)carbamate



Thêm bis(pinacolato)diboron (0,566 g, 2,22 mmol), tetrakis(triphenyl phosphin)platin (0) (0,025 g, 0,02 mmol) trong khí quyển nitơ vào dung dịch khuấy chứa 3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-(4,4,4-triflobut-1-yn-1-yl)-1H-indazol

(0,66 g, 2,02 mmol, được điều chế như đã nêu trong ví dụ 59, bước 1 đến bước 3) trong 2-metyl THF (10 mL), hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong 5 giờ. Dung dịch được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và tert-butyl (E)-4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl(2-((5-iodopyridin-2-yl)oxy)ethyl)carbamate (0,72 g, 1,51 mmol, như được điều chế ở Ví dụ 25, bước 2), bis(triphenylphosphin)paladi (II) diclorua (0,071 g, 0,1 mmol), xeri cacbonat (1,3 g, 4,04 mmol) và 2-metyl THF (10 mL) được thêm vào. Hỗn hợp này được khử khí bằng nitơ và thêm nước (0,12 mL) vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, thêm KOH 4M (2,78 mL, 11,13 mmol) và iodobenzen (0,33 g, 1,61 mmol) vào hỗn hợp phản ứng nêu trên. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong 7 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lốp hữu cơ được làm khô bằng natri sulphat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh kết hợp sử dụng etyl axetat 100% ở dạng chất rửa giải để tạo ra tert-butyl ((E)-4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl(2-((5-((Z)-4,4,4-triflo-1-(3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)carbamate (0,35 g, 23%).

Bước 2: Tổng hợp (E)-N,N-dimetyl-4-((2-((5-((Z)-4,4,4-triflo-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)amino)but-2-enamit



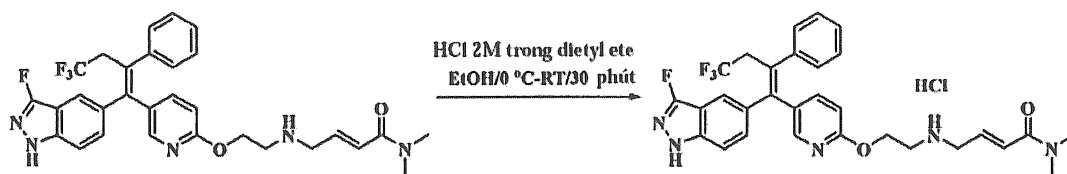
Thêm TFA (1 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch khuấy chứa tert-butyl ((E)-4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl(2-((5-((Z)-4,4,4-triflo-1-(3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)carbamate (0,35 g, 0,46 mmol) trong diclometan (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được kiềm hóa bằng NaHCO₃ bão hòa, chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, mà được tinh chế bằng

phương pháp HPLC điều chế để tạo ra hợp chất mong muốn (E)-N,N-dimetyl-4-((2-((5-((Z)-4,4,4-triflo-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)amino)but-2-enamit (0,03 g, 11%).

Hợp chất 60: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,71 (s, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,26-7,18 (m, 7H), 6,62-6,46 (m, 3H), 4,13 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,51-3,43 (m, 2H), 3,34-3,28 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,75 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H). LCMS: 568,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 60A: Tổng hợp muối hydroclorua của hợp chất 60

Bước 1: Tổng hợp (E)-N,N-dimetyl-4-((2-((5-((Z)-4,4,4-triflo-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)amino)but-2-enamit hydroclorua



Thêm HCl 2M trong dietyl ete (7,5 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch khuấy chứa (E)-N,N-dimetyl-4-((2-((5-((Z)-4,4,4-triflo-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)amino)but-2-enamit (4,1 g, 7,23 mmol) trong etanol (24 mL). Quan sát thấy chất rắn màu trắng trong hỗn hợp phản ứng sau khi khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không ở nhiệt độ 35°C và chất rắn thu được được chưng cất đồng thời với diclometan trong chân không ở nhiệt độ 45°C. Chất rắn thu được được rửa bằng *n*-pentan và được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 50°C trong 4 giờ để thu được hợp chất nêu ở đề mục (E)-N,N-dimetyl-4-((2-((5-((Z)-4,4,4-triflo-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)amino)but-2-enamit hydroclorua (4,3 g, 98%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,74 (s, 1H), 9,26 (bs, 2H), 7,69-7,34 (m, 3H), 7,28-7,17 (m, 7H), 6,81 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 6,62-6,53 (m, 2H), 4,37 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,77-3,76 (m, 2H), 3,51-3,43 (m, 2H), 3,23 (bs, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,86 (s, 3H). LCMS: 568,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 60B: Tổng hợp muối hydroclorua của hợp chất 60

Thêm HCl 2M trong diethyl ete (0,88 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch khuấy chứa (E)-N,N-dimetyl-4-((2-((5-((Z)-4,4,4-triflo-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)amino)but-2-enamit (0,200 g, 0,35 mmol) trong etanol (0,6 mL). Quan sát thấy chất rắn màu trắng trong hỗn hợp phản ứng sau khi khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không ở nhiệt độ 35°C và chất rắn thu được được chưng cất đồng thời với diclometan trong chân không ở nhiệt độ 45°C. Chất rắn thu được được rửa bằng n-pentan và được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 50°C trong 4 giờ để thu được hợp chất nêu ở đề mục (E)-N,N-dimetyl-4-((2-((5-((Z)-4,4,4-triflo-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)amino)but-2-enamit hydroclorua (0,150 g, 67%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,71 (s, 1H), 9,07 (bs, 2H), 7,69-7,54 (m, 3H), 7,26-7,18 (m, 7H), 6,80 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 6,62-6,46 (m, 2H), 4,35 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,51-3,43 (m, 2H), 3,34-3,28 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,83 (s, 3H). LCMS: 568,2 [M+H]⁺.

Ví dụ 61: Tổng hợp (E)-N,N-dimetyl-4-((2-(4-((E)-4,4,4-triflo-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)-2-(3-flopyridin-4-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)amino)but-2-enamit (Hợp chất 61)

Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong ví dụ 60 bằng cách, ở bước 1, thay thế tert-butyl (E)-(4-(dimetyl-amino)-4-oxobut-2-en-1-yl)(2-(4-iodophenoxy)etyl)carbammat (như được điều chế trong ví dụ 14, bước 3) cho hợp chất 263 và 3-flo-4-iodopyridin cho hợp chất 264 để tạo ra hợp chất 61 (0,02 g, 5,8%).

Hợp chất 61: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,71 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,56-7,49 (m, 2H), 7,20 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,68 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,63-6,47 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,79 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,45 (q, *J* = 10,8 Hz, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,84 (s, 3H). LCMS: 586,2 [M+H]⁺.

Ví dụ 62: Tổng hợp (E)-N,N-dimetyl-4-((2-((5-((Z)-4,4,4-triflo-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)-2-(3-flopyridin-4-yl)but-1-en-1-yl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)amino)but-2-enamit (Hợp chất 62)

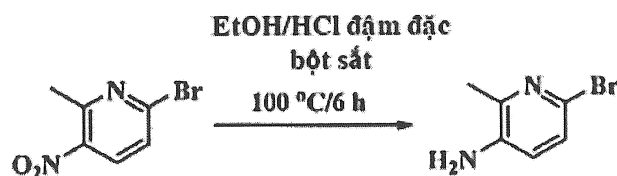
Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong Ví dụ 59 bằng cách ở bước 5, thay thế 3-flo-4-iodopyridin cho hợp chất 265 để tạo ra hợp chất 62 (0,07 g, 12%).

Hợp chất 62: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,76 (s, 1H), 8,43-8,39 (m, 2H), 7,72-7,56 (m, 4H), 7,28-7,24 (m, 2H), 6,62-6,48 (m, 3H), 4,15 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,51-3,46 (m, 2H), 3,38-3,31 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,84 (s, 3H). LCMS: 587,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 63: Tổng hợp (E)-N,N-dimetyl-4-((2-(4-((E)-2-phenyl-1-(1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)amino)but-2-enamit (Hợp chất 63)

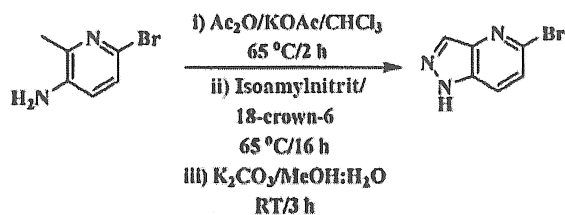
Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong Ví dụ 50 bằng cách ở bước 2, thay thế tert-butyl (E)-(2-(4-(2-phenyl-1-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)carbammat (điều chế như dưới đây trong ví dụ 63 bước 1-6) cho hợp chất 261 để tạo ra hợp chất 63 (0,013 g, 5,2%).

Bước 1: Tổng hợp 6-bromo-2-metylpyridin-3-amin



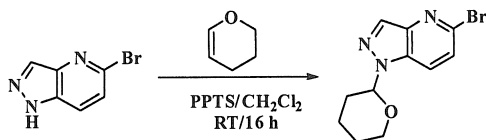
Thêm bột sắt (57,9 g, 1036 mmol) tiếp đó là HCl đậm đặc (30 mL) vào dung dịch khuấy chứa 6-bromo-2-metyl-3-nitropyridin (15 g, 69,12 mmol) trong etanol (280 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 6 giờ ở nhiệt độ 100°C, sau khi kết thúc phản ứng (quan sát bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, lọc qua xelit. Phần lọc được kiềm hóa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa, chiết bằng EtOAc. Lọc hữu cơ được rửa bằng nước sau đó bằng nước muối, làm khô bằng natri sulphat khan, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm để tạo ra hợp chất mong muốn (5,6 g, 65%) ở dạng chất rắn màu trắng đục.

Bước 2: Tổng hợp 5-bromo-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin



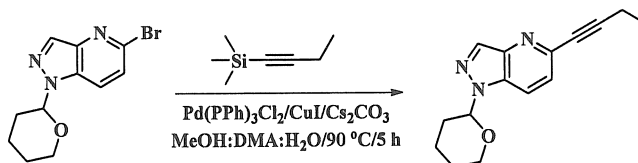
Thêm kali axetat (3,14 g, 32,08 mmol) và axetic anhydrit (10,9 g, 106 mmol) ở nhiệt độ 10°C vào dung dịch khuấy chứa 6-bromo-2-metyl-3-nitropyridin (5 g, 26,73 mmol) trong cloform, các thành phần được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong 2 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng (quan sát bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, isoamylnitrit (3,75 g, 32,06 mmol) được thêm nhỏ giọt trong giai đoạn 15 phút, tiếp đó là 18-crown-6 (0,7 g, 2,67 mmol) được thêm vào, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong 16 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng (quan sát bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp metanol và nước 120 mL (1:1) được thêm vào hỗn hợp phản ứng tiếp đó là kali cacbonat (34,48 g, 24,99 mmol) và KOH (4,2 g, 74,97 mmol), hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được thêm vào và được pha loãng bằng etyl axetat và lớp hữu cơ được rửa bằng nước sau đó bằng nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5 g) ở dạng chất rắn màu trắng đục.

Bước 3: Tổng hợp 5-bromo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin



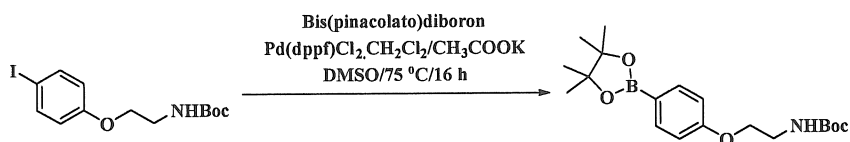
Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 1, bước 1 để tạo ra nguyên liệu thô, mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột qua silica 230-400 mất sử dụng etyl axetat 10-15% trong n-hexan để tạo ra 5-bromo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin (5 g, 78%).

Bước 4: Tổng hợp 5-(but-1-yn-1-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin



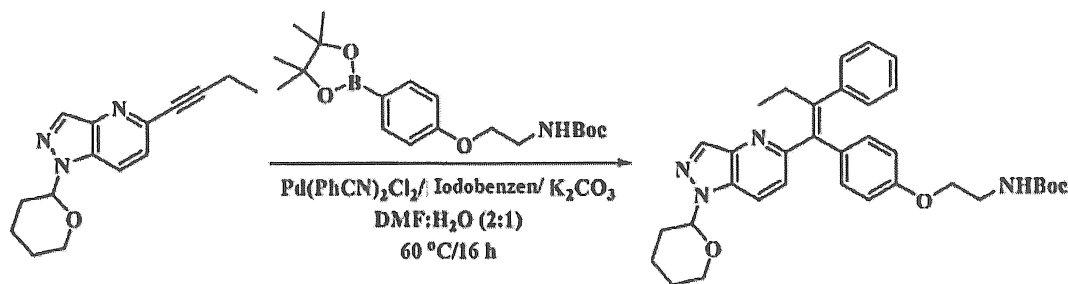
Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 1, bước 2 để tạo ra nguyên liệu thô, mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica 230-400 mắt sử dụng etyl axetat 10-15% trong n-hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 63 bước 4 (3,5 g, 77,7%) ở dạng dầu màu nâu.

Bước 5: Tổng hợp tert-butyl (2-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy)ethyl)carbamate



Thêm kali axetat (20,24 g, 206,6 mmol) và bis(pinacolato)diboron (34,98 g, 137,74 mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl (2-(4-iodophenoxy)ethyl)carbamate (25 g, 68,87 mmol) trong DMSO (200 mL). Các thành phần này được khử khí bằng ba chu trình lặp chân không/N₂, Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (2,8 g, 3,44 mmol) được thêm vào và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 75°C trong 16 giờ. Khi hoàn thành theo TLC, hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng nước (500 mL) và được chiết bằng etyl axetat (2 x 250 mL). Phần chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng natri sulphat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, được rửa giải bằng etyl axetat 10-15% trong n-hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 63 bước 5 (50 g, hỗn hợp với bis(pinacolato)diboron).

Bước 6: Tổng hợp tert-butyl (E)-(2-(4-(2-phenyl-1-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)carbamate



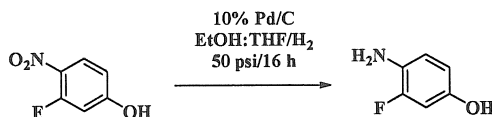
Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 1, bước 6 sử dụng 5-(but-1-yn-1-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin cho hợp chất 204, iodobenzen cho hợp chất 209, tert-butyl (2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy)etyl)carbamate cho hợp chất 210 để thu được nguyên liệu thô, mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 63 bước 6 (4 g, dạng thô).

Hợp chất 63: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13,29 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,97 (s, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,24-7,13 (m, 6H), 6,75 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,62-6,57 (m, 3H), 6,50 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 3,87 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,3-3,29 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,78 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,37-2,30 (m, 2H), 0,86 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). LCMS: 496,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 64: Tổng hợp (E)-4-((2-(3-flo-4-((Z)-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit (Hợp chất 64)

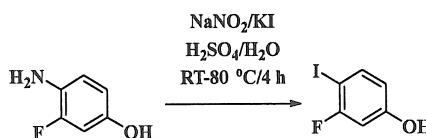
Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong ví dụ 50 bằng cách ở bước 2, thay thế tert-butyl (Z)-2-(3-flo-4-(1-(3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)carbamate (quy trình điều chế được thể hiện dưới đây ở bước 1-4) cho hợp chất 261 để tạo ra hợp chất 64 (0,16 g, 17,4%).

Bước 1: Tổng hợp 4-amino-3-flophenol



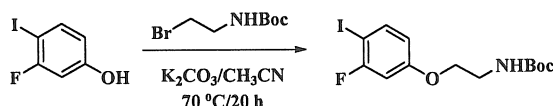
Hỗn hợp chứa 3-flo-4-nitrophenol (6 g, 38,4 mmol) và Pd/C 10% (1,8 g) trong EtOH (60 mL) và THF (36 mL) được khuấy trong môi trường H₂ (1 atm) trong 16 giờ. Sau khi lọc, phần lọc được cô đặc để thu được 4,68 g (96,5%) 4-amino-3-flophenol.

Bước 2: Tổng hợp 3-flo-4-iodophenol



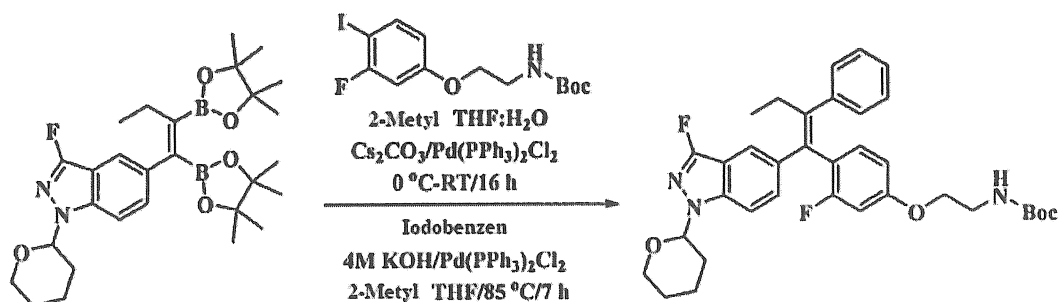
4-Amino-3-flophenol (5 g, 39,4 mmol) được tạo huyền phù trong 15 mL nước và H₂SO₄ (4,62 g), hỗn hợp được làm lạnh trong bể muối-đá đến -5°C. Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa natri nitrit (2,71 g, 39,4 mmol) trong 15 mL nước vào hỗn hợp này. Nhiệt độ bên trong được giữ dưới +2°C. Dung dịch màu nâu thu được được khuấy trong 15 phút nữa ở -5°C, sau đó dung dịch chứa kali iodua (7,87 g, 47,2 mmol) trong 30 mL nước được thêm nhỏ giọt chậm. Sau khi thêm xong, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Khi kết thúc, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước sau đó bằng nước muối, làm khô bằng natri sulphat khan, lọc và cô đặc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 64 bước 2 (5 g, 53,3%).

Bước 3: Tổng hợp tert-butyl (2-(3-flo-4-iodophenoxy)ethyl)carbamate



Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 3, bước 1 sử dụng 3-flo-4-iodophenol và tert-butyl (2-bromoethyl)carbamate để thu được nguyên liệu thô, mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel để tạo ra tert-butyl (2-(3-flo-4-iodophenoxy)ethyl)carbamate (5 g).

Bước 4: Tổng hợp tert-butyl (Z)-(2-(3-flo-4-(1-(3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)carbamát



Phản ứng được thực hiện theo phương pháp như được nêu trong ví dụ 50, bước 1, bằng cách thay thế (Z)-5-(1,2-bis(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-1-en-1-yl)-3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (8 g, 15,19 mmol) cho hợp chất 260 và tert-butyl (2-(3-flo-4-iodophenoxy)etyl)carbamát (5,4 g, 14,43 mmol) cho hợp chất 257 để tạo ra nguyên liệu thô. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel sử dụng EtOAc 15% trong n-hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 64 bước 4 (3,5 g, 38%).

Hợp chất 64: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,57 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 1,2$ Hz, 1H), 7,21-7,09 (m, 3H), 6,92 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,62-6,47 (m, 4H), 3,88 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,30 (s, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,76 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,44 (q, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,10 (bs, 1H), 0,89 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). LCMS: 531,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 65: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2,4-diflophenyl)-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit (Hợp chất 65)

Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong Ví dụ 50 bằng cách ở bước 1, thay thế 2,4-diflo-1-iodobenzen để tạo ra hợp chất 65 (0,06 g, 23,7%).

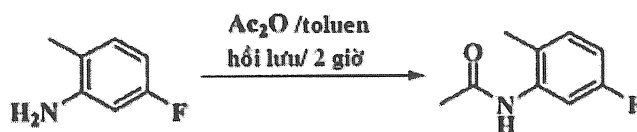
Hợp chất 65: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,59 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,49 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 1,2$ Hz, 1H), 7,28-7,21 (m, 2H), 7,09 (dd, $J_1 = 10$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,64 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,63-6,58 (m, 1H), 6,50 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 3,88 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,32-

3,31 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,78 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H) 2,34 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 0,89 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). LCMS: 549,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 66: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-1-(3,6-diflo-1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit (Hợp chất 66)

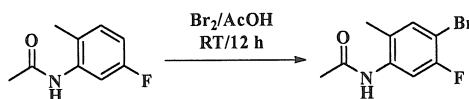
Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong Ví dụ 50 bằng cách (i) ở bước 1, thay thế tert-butyl (Z)-2-(4-(1-(3,6-diflo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)carbamit (điều chế như dưới đây trong Ví dụ 66 các bước 1-7) cho hợp chất 260 và iodobenzen cho hợp chất 251, và (ii) thực hiện bước 5 của ví dụ 50 theo điều kiện phản ứng đã mô tả trong Sơ đồ 2, bước 6b để tạo ra hợp chất 66 (0,012 g).

Bước 1: Tổng hợp N-(5-flo-2-metylphenyl)axetamit



Thêm axetic anhydrit (25 mL) ở nhiệt độ 10°C vào dung dịch khuấy chứa 5-flo-2-metylamin (25 g, 200 mmol) trong toluen, các thành phần được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng (quan sát bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, chất rắn thu được được lọc và rửa bằng dietyl ete và hexan để thu được hợp chất mong muốn (28 g, 84%).

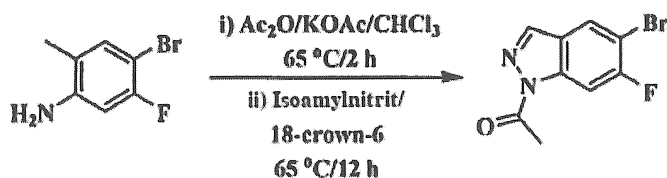
Bước 2: Tổng hợp N-(4-bromo-5-flo-2-metylphenyl)axetamit



Thêm brom (9,6 mL, 186 mmol) ở nhiệt độ 10°C vào dung dịch khuấy chứa N-(5-flo-2-metylphenyl)axetamit (28 g, 167 mmol) trong axit axetic (150 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau khi kết thúc phản ứng (quan sát bằng TLC), chất rắn đã tách ra được lọc và được làm khô trong điều

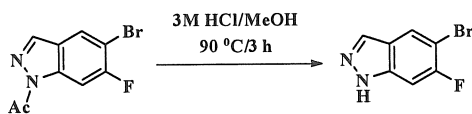
kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm để tạo ra N-(4-bromo-5-flo-2-metylphenyl)axetamid (40 g, 97%).

Bước 3: Tổng hợp 1-(5-bromo-6-flo-1H-indazol-1-yl)etan-1-on



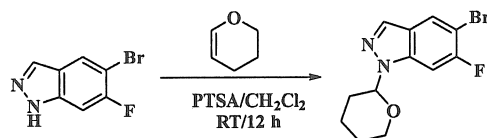
Thêm kali axetat (32 g, 326 mmol) và axetic anhydrit (45 mL) ở nhiệt độ 10°C vào dung dịch khuấy chứa 4-bromo-5-flo-2-metylanilin (40 g, 163 mmol) trong cloform (400 mL), các thành phần được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong 2 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng (quan sát bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, isoamyl nitrit (50 mL, 371 mmol) được thêm nhỏ giọt trong giai đoạn 15 phút, tiếp đó là 18-crown-6 (2,16 g, 8,18 mmol) được thêm vào, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong 12 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng (quan sát bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước sau đó bằng nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 66 bước 3 (38,3 g, 44%).

Bước 4: Tổng hợp 5-bromo-6-flo-1H-indazol



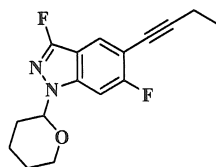
Thêm metanol (80 mL) vào dung dịch khuấy chứa 1-(5-bromo-6-flo-1H-indazol-1-yl)etan-1-on (20 g, 78,43 mmol) trong HCl 3M (400 mL), hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 3 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng (quan sát bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và kiểm hóa bằng NaOH 1M, chất rắn đã tách ra được lọc và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 66 bước 4 (7,6 g, 45%).

Bước 5: Tổng hợp 5-bromo-6-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol



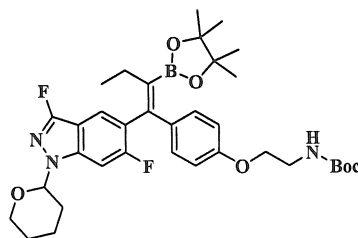
Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 1, bước 1 sử dụng 5-bromo-6-flo-1H-indazol (7,6 g, 35,34 mmol) cho hợp chất 201. Nguyên liệu thô từ phản ứng được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel sử dụng etyl axetat 4% trong n-hexan để tạo ra 5-bromo-6-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (8,83 g, 84%).

Bước 6: Tổng hợp 5-(but-1-yn-1-yl)-3,6-diflo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol



Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong Ví dụ 2 bằng cách (i) ở bước 1, thay thế 5-bromo-6-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol cho hợp chất 270 và (ii) theo điều kiện phản ứng của các bước 2 và 3 của ví dụ 2 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 66 bước 6 (12,19 g, 87%).

Bước 7: Tổng hợp tert-butyl (Z)-(2-(4-(1-(3,6-diflo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)carbamate



Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong Ví dụ 14 bằng cách (i) ở bước 2, thay thế 5-(but-1-yn-1-yl)-3,6-diflo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol cho hợp chất 271 và (ii) ở bước 4, thay thế tert-butyl (2-(4-iodophenoxy)ethyl)carbamate (như được điều chế trong Ví dụ 3, bước 2) cho hợp chất 234 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục trong ví dụ 66 bước 7.

Hợp chất 66: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,65 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J_1 = 6,0$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 1H), 7,25-7,21 (m, 2H), 7,17-7,14 (m, 3H), 6,79 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,64-6,57 (m, 3H), 6,49 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 3,87 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,77 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,33-2,31 (m, 2H), 0,81 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). LCMS: 531,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 67: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-yl)-2-(pyridin-2-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit (Hợp chất 67)

Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong ví dụ 14 bằng cách ở bước 4, thay thế (Z)-5-(1,2-bis(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-1-en-1-yl)-3-fluor-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (như được điều chế trong Ví dụ 3, bước 1) cho hợp chất 233 và 2-iodopyridin cho hợp chất 262 để tạo ra hợp chất 67 (0,010 g) ở dạng chất rắn màu trắng đục.

Hợp chất 67: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,6 (s, 1H), 8,56 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,21 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 1,4$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J_1 = 4,9$ Hz, $J_2 = 6,9$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,64-6,57 (m, 3H), 6,50 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H), 3,88 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,32-3,21 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,78 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,54-2,52 (m, 2H), 0,86 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). LCMS: 514,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 68: Tổng hợp (E)-4-((2-((5-((Z)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit (Hợp chất 68)

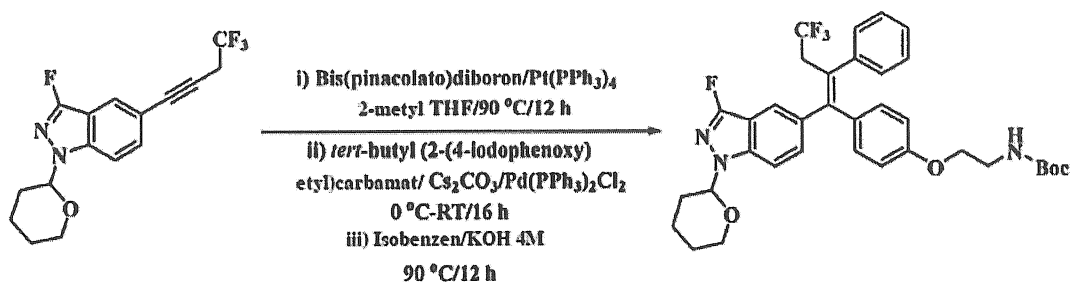
Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong ví dụ 14 bằng cách ở bước 4, thay thế (Z)-5-(1,2-bis(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-1-en-1-yl)-3-fluor-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (như được điều chế trong Ví dụ 3, bước 1) cho hợp chất 233 và tert-butyl (E)-(4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-en-

1-yl)(2-((5-iodopyridin-2-yl)oxy)ethyl)carbamate (như được điều chế trong Ví dụ 25, bước 2) cho hợp chất 234 để tạo ra hợp chất 68 (0,165 g, 11%).

Hợp chất 68: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,6 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,50 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 1H), 7,26-7,22 (m, 3H), 7,18-7,14 (m, 4H), 6,61-6,56 (m, 1H), 6,51-6,46 (m, 2H), 4,13 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,30-3,29 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,76 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,42 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,1-2,0 (bs, 1H), 0,88 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). LCMS: 514,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 69: Tổng hợp (E)-N,N-dimetyl-4-((2-(4-((E)-4,4,4-triflo-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)but-2-enamit (Hợp chất 69)

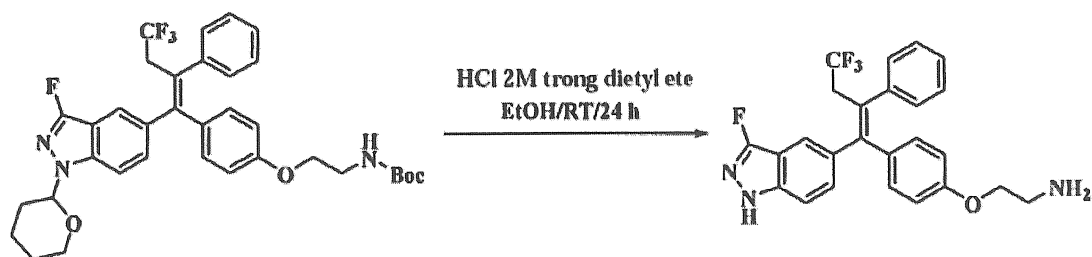
Bước 1: Tổng hợp tert-butyl (E)-(2-(4-(4,4,4-triflo-1-(3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)carbamate



Thêm bis(pinacolato)diboron (1,24 g, 4 mmol), tetrakis(triphenylphosphin) platin (0) (0,06 g, 0,04 mmol) trong khí quyển nitơ vào dung dịch khuấy chứa 3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-(4,4,4-triflobut-1-yn-1-yl)-1H-indazol (1,6 g, 4 mmol, ví dụ 59, bước 3) trong 2-metyl THF (30 mL), hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 12 giờ. Dung dịch được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và *tert*-butyl (2-(4-iodophenoxy)ethyl)carbamate (1,78 g, 4 mmol, Ví dụ 3, bước 2), bis(triphenylphosphin)paladi (II) diclorua (0,172 g, 0,2 mmol), xeri cacbonat (3,19 g, 9 mmol) và 2-metyl THF (30 mL) được thêm vào. Hỗn hợp này được khử khí bằng nitơ và thêm nước (0,3 mL) vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, thêm KOH 4M (1,47 g, 26 mmol) và iodobenzen (1,95 g, 9 mmol) vào hỗn hợp phản ứng nêu trên. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 12 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng nước và được chiết

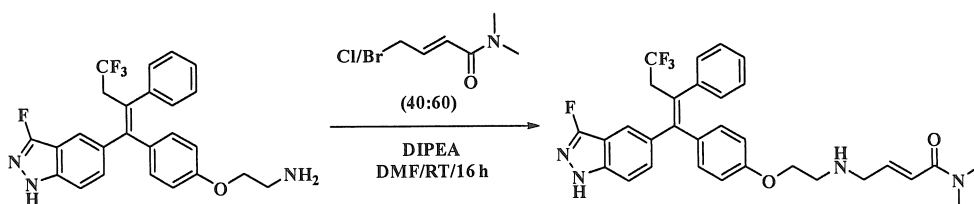
bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulphat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột qua silica gel 230-400 mắt sử dụng EtOAc 15% trong n-hexan để tạo ra tert-butyl (E)-2-(4-(4,4,4-triflo-1-(3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)carbammat (1,5 g, 50%).

Bước 2: Tổng hợp (E)-2-(4-(4,4,4-triflo-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)etan-1-amin



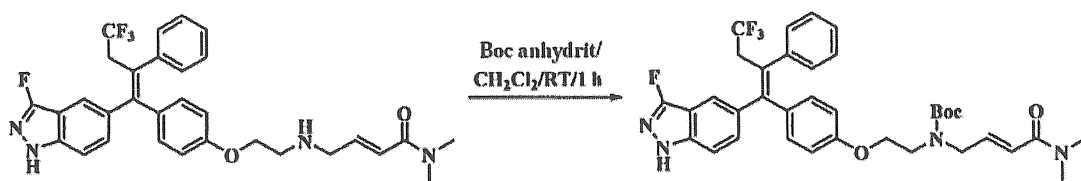
Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 2, bước 2 sử dụng tert-butyl (E)-2-(4-(4,4,4-triflo-1-(3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)carbammat (1,5 g, 2,3 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dạng thô (1,1 g dạng thô).

Bước 3: Tổng hợp (E)-N,N-dimetyl-4-((2-(4-((E)-4,4,4-triflo-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)amino)but-2-enamit



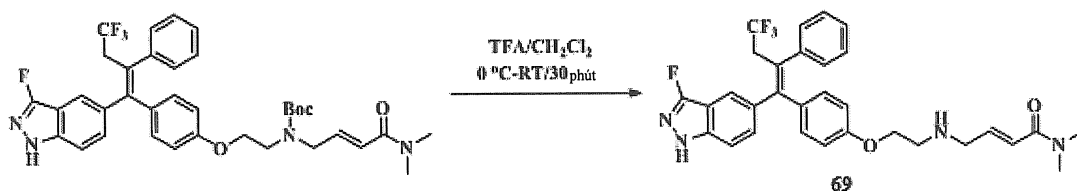
Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 2, bước 3 sử dụng (E)-2-(4-(4,4,4-triflo-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)etan-1-amin (1,1 g, 2 mmol) và (E)-4-bromo-N,N-dimetylbut-2-enamit và (E)-4-clo-N,N-dimetylbut-2-enamit mixture (0,41 g, 2 mmol, ví dụ 63, bước 8). Nguyên liệu thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (1,8 g, dạng thô).

Bước 4: Tổng hợp tert-butyl ((E)-4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl)(2-(4-((E)-4,4,4-triflo-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)carbamát



Quy trình được mô tả trong Sơ đồ 2, bước 5 được sử dụng (E)-N,N-dimetyl-4-((2-(4-((E)-4,4,4-triflo-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)amino)but-2-enamit (1,8 g, 3,18 mmol) để tạo ra nguyên liệu thô, mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel sử dụng (2%) MeOH trong diclometan để tạo ra tert-butyl ((E)-4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl)(2-(4-((E)-4,4,4-triflo-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)carbamát (0,2 g).

Bước 5: Tổng hợp (E)-N,N-dimetyl-4-((2-(4-((E)-4,4,4-triflo-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)amino)but-2-enamit

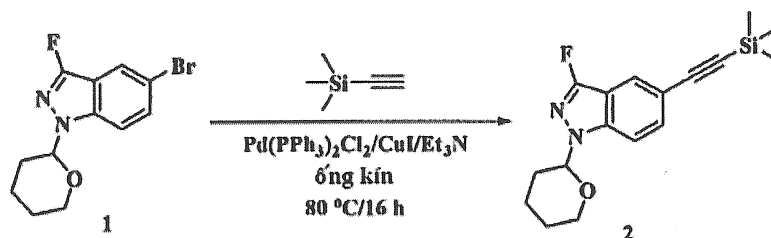


Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 2, bước 6b sử dụng tert-butyl ((E)-4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl)(2-(4-((E)-4,4,4-triflo-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)carbamate (0,2 g, 0,3 mmol) để tạo ra hợp chất thô, mà được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để tạo ra hợp chất mong muốn (E)-N,N-dimetyl-4-((2-(4-((E)-4,4,4-triflo-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)amino)but-2-enamit (0,05 g, 29%).

Hợp chất 69: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,40 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,39-7,15 (m, 7H), 6,91-6,86 (m, 1H), 6,79 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,56 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,44 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H), 3,95 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,46 (q, $J = 10,8$ Hz, 2H), 3,32-3,29 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,95 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H). LCMS: 567,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

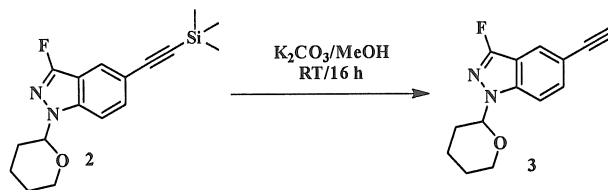
Ví dụ 69A: Tổng hợp (E)-N,N-dimetyl-4-((2-(4-((E)-4,4,4-triflo-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)amino)but-2-enamit hydroclorua

Bước 1A: Tổng hợp 3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-((trimetylsilyl)etynyl)-1H-indazol



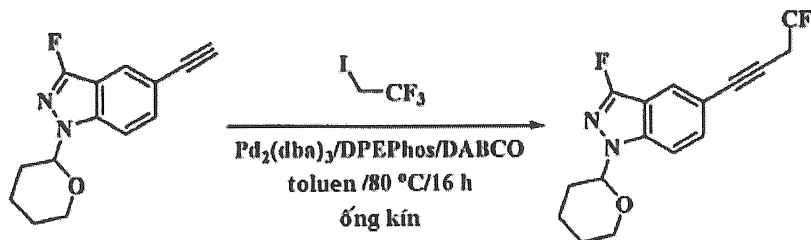
Thêm đồng iodia (95,5 g, 0,501 mol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch khuấy chứa 5-bromo-3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (1,5 Kg, 5,014 mol) trong Et_3N (10 L) trong ống kín. Hỗn hợp này được khử khí bằng ba chu trình lặp chân không/ N_2 , được thêm etynyltrimetylsilan (0,73 Kg, 7,52 mol) tiếp đó là $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (175 g, 0,25 mol). Ống chịu áp được làm kín và được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 16 giờ. Khi hoàn thành theo TLC, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (10 L), rửa bằng nước. Phân chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulphat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô 3-flo-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-((trimetylsilyl)etynyl)-1H-indazol ở dạng dầu màu nâu đậm (1,71 Kg, dạng thô) độ tinh khiết 65,7% theo HPLC.

Bước 2A: Tổng hợp 5-etynyl-3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol



Thêm kali cacbonat (74,6 g, 0,53 mol) vào dung dịch khuấy chứa 3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-((trimetylsilyl)etynyl)-1H-indazol (1,7 Kg, 5,37 mol) trong metanol 12 L, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi kết thúc phản ứng, metanol được làm bay hơi, phần cặn được pha loãng bằng etyl axetat (6 L) và lớp hữu cơ được rửa bằng nước sau đó bằng nước muối. Lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,5 Kg dạng thô) độ tinh khiết 72,3% theo HPLC.

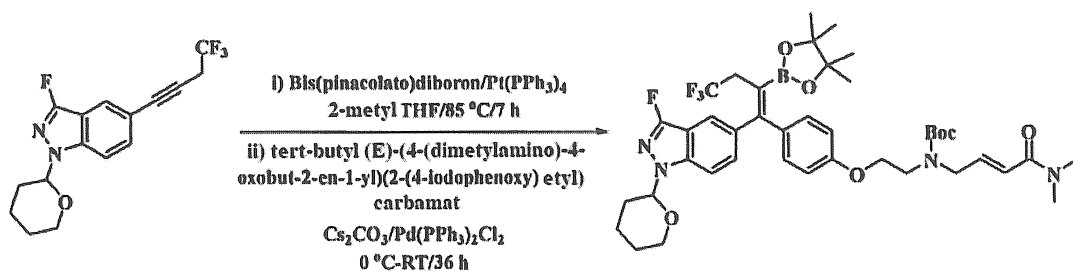
Bước 3A: Tổng hợp 3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-(4,4,4-triflobut-1-yn-1-yl)-1H-indazol



Thêm dung dịch chứa 5-etynyl-3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (1 Kg, 4,093 mol) trong toluen (5 L) vào hỗn hợp chứa $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,187 Kg, 0,204 mol), DPEphos (0,44 Kg, 0,818 mol) và DABCO (0,91 Kg, 0,818 mol) trong khí quyển nitơ trong toluen (5 L). Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng nitơ trong 10 phút, thêm 1,1,1-triflo-2-iodoetan (1,71 Kg, 8,187 mol) vào hỗn hợp nêu trên. Hỗn hợp này lại được khử khí bằng ba chu trình lặp chân không/ N_2 , được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 16 giờ. Khi hoàn thành theo TLC, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, lọc qua xelit. Phần lọc được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc (2 x 3 L). Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulphat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp

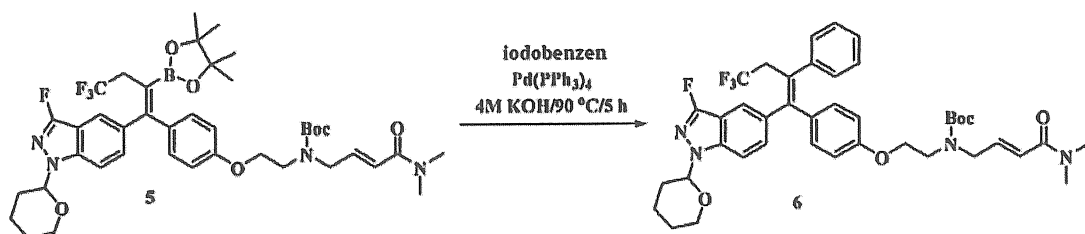
sắc ký cột qua silica-gel 60-120 mắt sử dụng etyl axetat 6% trong n-hexan ở dạng chất rửa giải để tạo ra 3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-(4,4,4-triflobut-1-yn-1-yl)-1H-indazol (1,1 Kg, hiệu suất 82%, độ tinh khiết 78% theo HPLC).

Bước 4A: Tổng hợp tert-butyl ((E)-4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl)(2-(4-((Z)-4,4,4-triflo-1-(3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)carbammat



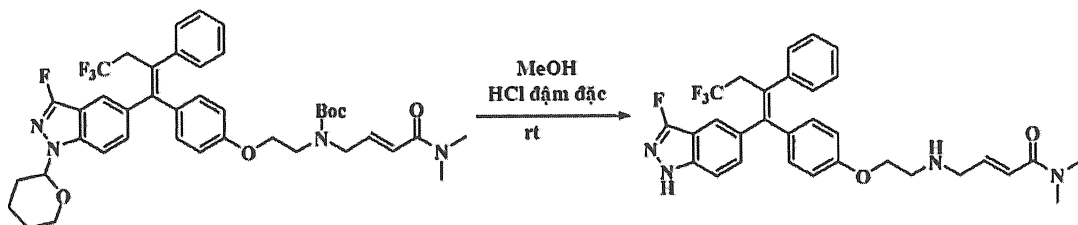
Thêm bis(pinacolato)diboron (0,39 Kg, 1,532 mol), tetrakis(triphenylphosphin)platin (0) (19 g, 0,0153 mol) trong khí quyển nitơ vào dung dịch khuấy chứa 3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-(4,4,4-triflobut-1-yn-1-yl)-1H-indazol (500 g, 1,532 mol) trong 2-metyl THF (2,5 L), hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong 7 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, tert-butyl (E)-4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl)(2-(4-iodophenoxy)etyl) carbamat (0,62 Kg, 1,072 mol), bis(triphenylphosphin)paladi (II) diclorua (53,7 g, 0,076 mol), xeri cacbonat (0,6 Kg, 3,064 mol), 2-metyl THF (5 L) và nước (250 mL) được thêm vào. Hỗn hợp này được khử khí bằng nitơ trong 15 phút, được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 36 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, lọc qua xelit. Phần lọc được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc (2 x 3 L). Lóp hữu cơ được làm khô bằng natri sulphat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột qua silica-gel 60-120 mắt sử dụng MeOH 5% trong diclometan ở dạng chất rửa giải để tạo ra tert-butyl ((E)-4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl)(2-(4-((Z)-4,4,4-triflo-1-(3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)carbammat (600 g, 49%), độ tinh khiết theo HPLC là 58%.

Bước 5A: Tổng hợp tert-butyl ((E)-4-(dimetylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl)(2-(4-((E)-4,4,4-triflo-1-(3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)carbamát



Dung dịch khuấy chứa tert-butyl ((E)-4-(dimetylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl)(2-(4-((Z)-4,4,4-triflo-1-(3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)carbamát (600 g, 0,74 mol) trong 2-metyl THF (6 L), được thêm vào hỗn hợp phản ứng nêu trên KOH 4M (1,2 L, 2 vol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (43 g, 0,037 mol) và iodobenzen (128 g, 0,62 mol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 5 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng tiếp đó là lọc qua xelit. Phần lọc được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc (2 x 2 L). Lóp hữu cơ được làm khô bằng natri sulphat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục tert-butyl ((E)-4-(dimetylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl)(2-(4-((E)-4,4,4-triflo-1-(3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)carbamát (700 g, dạng thô) độ tinh khiết 48% theo HPLC.

Bước 6A: Tổng hợp (E)-N,N-dimetyl-4-((2-(4-((E)-4,4,4-triflo-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)amino)but-2-enamit

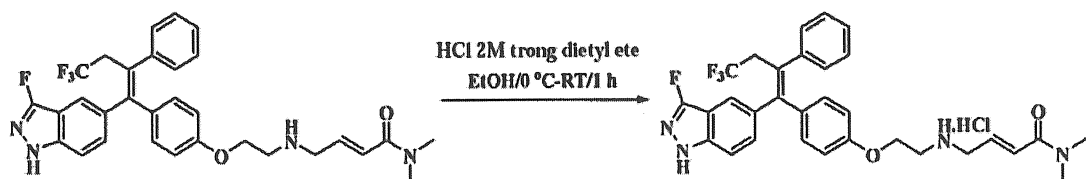


Thêm HCl đậm đặc (2,1 L, 3 vol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch khuấy chứa tert-butyl ((E)-4-(dimetylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl)(2-(4-((E)-4,4,4-triflo-1-(3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-

yl)phenoxy)ethyl) carbamat (700 g, 0,93 mol) trong metanol (3,5 L) được thêm. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Khối phản ứng dạng dính được kiềm hóa bằng Na_2CO_3 bão hòa, chiết bằng diclometan (3 x 2 L). Lốp hữu cơ đã kết hợp được làm khô bằng natri sulphat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột qua silica-gel 60-120 mắt sử dụng MeOH 5-7% trong diclometan để tạo ra hợp chất mong muốn (E)-N,N-dimetyl-4-((2-(4-((E)-4,4,4-triflo-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)but-2-enamit (260g,) độ tinh khiết 65,3% theo HPLC.

Hợp chất thu được được tinh chế tiếp bằng phương pháp sắc ký cột nhanh kết hợp để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục có >92% theo HPLC.

Bước 7A: Tổng hợp (E)-N,N-dimetyl-4-((2-(4-((E)-4,4,4-triflo-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)but-2-enamit hydroclorua

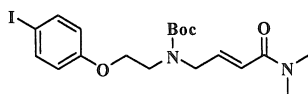


Thêm HCl 2M trong diethyl ete (56 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch khuấy chứa (E)-N,N-dimetyl-4-((2-(4-((E)-4,4,4-triflo-1-(3-flu-1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)amino)but-2-enamit (5,6 g, 9,88 mmol) trong etanol (6,6 mL). Quan sát thấy chất rắn màu trắng sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không ở nhiệt độ 30°C để loại bỏ lượng dư ete HCl và etanol. Chất rắn thu được được làm khô ở nhiệt độ 50°C trong 1 giờ, phần cặn được nghiền với diethyl ete và lớp ete được gạn (500 mL x 3). Chất rắn thu được được chưng cất đồng thời với etyl axetat (300 mL x 4), tiếp đó là nghiền với etyl axetat (500 mL), lọc và làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (E)-N,N-dimetyl-4-((2-(4-((E)-4,4,4-triflo-1-(3-flu-1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)amino)but-2-enamit hydroclorua (5,4 g, 90%).

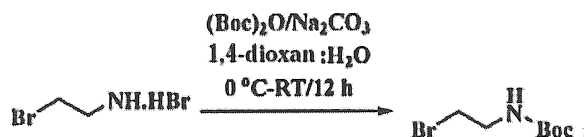
Hợp chất 69 (muối hydroclorua): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,70 (s, 1H), 9,15 (s, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,25-7,14 (m, 6H), 6,86-6,79 (m, 3H), 6,69 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 6,61-6,54 (m, 1H), 4,13 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,79 (m, 2H), 3,48-3,37 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,87 (s, 3H). LCMS: 567,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Các bước 8A-12A là quy trình tổng hợp chất trung gian tert-butyl (E)-(4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl)(2-(4-iodophenoxy)etyl)carbamate

Bước 8A: Tổng hợp tert-butyl (E)-(4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl)(2-(4-iodophenoxy)etyl)carbamate



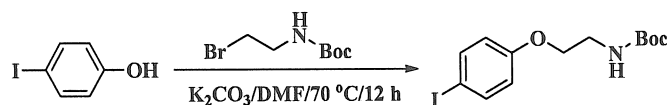
Bước 9A: Tổng hợp tert-butyl (2-bromoetyl)carbamate



Bromoethylamin hydrobromua (1 Kg, 4,88 mol) được thêm vào dung dịch khuấy chứa natri cacbonat (1,55 Kg, 14,6 mol), di-t-butyl dicacbonat (1,6 Kg, 7,32 mol) trong hỗn hợp 1,4-dioxan-nước (2:1, 3 L) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp được khuấy

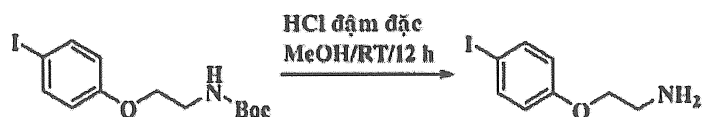
ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, lượng dư 1,4-dioxan được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etylaxetat (2 x 4 L), lớp hữu cơ được rửa bằng nước sau đó bằng nước muối, làm khô bằng natri sulphat khan, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (1,1 Kg, %). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,07 (bs, 1H), 3,42 (t, 2H), 3,31 (t, 2H), 1,38 (s, 9H).

Bước 10A: Tổng hợp tert-butyl (2-(4-iodophenoxy)ethyl)carbamate



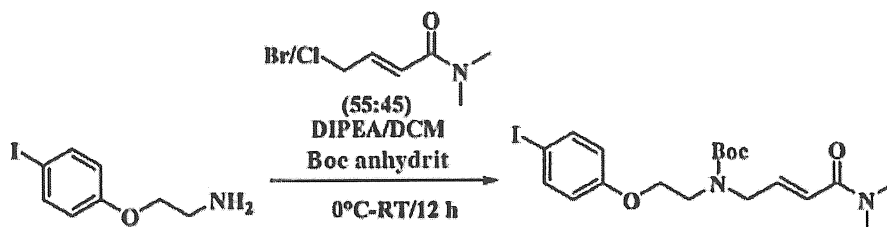
Thêm kali cacbonat (1,8 Kg, 13,6 mol) vào dung dịch khuấy chứa 4-iodophenol (1 Kg, 4,54 mol) trong DMF (15 L) và được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, thêm tert-butyl (2-bromoethyl)carbamate (1,48 Kg, 6,36 mol) vào hỗn hợp nêu trên. Các thành phần này được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 12 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá lạnh, chất rắn đã tách ra được lọc và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn tert-butyl (2-(4-iodophenoxy)ethyl)carbamate ở dạng chất rắn màu trắng đục (1,4 Kg, 84%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,58 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,01 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,92 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,37 (s, 9H).

Bước 11A: Tổng hợp 2-(4-iodophenoxy)etan-1-amin



Thêm HCl đậm đặc (2,8 L) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch khuấy chứa tert-butyl (2-(4-iodophenoxy)etyl)carbamate (1,4 Kg, 3,85 mol) trong metanol (10 L). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi kết thúc phản ứng, metanol được làm bay hơi, phần cặn được kiềm hóa bằng Na₂CO₃ bão hòa, chiết bằng MeOH 10% trong DCM. Lóp hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và nguyên liệu thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (700 g, hiệu suất 70%, độ tinh khiết 98% theo HPLC). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,59-7,55 (m, 2H), 6,80-6,76 (m, 2H), 3,88 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,85 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,61 (bs, 2H).

Bước 12A: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-iodophenoxy)etyl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit



Thêm DIPEA (1 L, 7,98 mol) vào dung dịch khuấy chứa 2-(4-iodophenoxy)etan-1-amin (700 g, 2,66 mol) trong DCM (4 L) và làm lạnh xuống 0°C. Sau đó, (E)-4-bromo-(clo)-N,N-dimetylbut-2-enamit (505 g, 2,66 mol) trong DCM (2 L) được thêm nhỏ giọt ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0°C và Boc anhydrit (870 g, 3,9 mol) trong DCM (2 L) được thêm nhỏ giọt và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Khi hoàn thành theo TLC, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, dừng bằng nước đá lạnh (5 L) và được chiết bằng diclometan (2 L). Phần chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước, sau đó bằng nước muối, làm khô bằng natri sulphat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Nguyên liệu thô được

tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột qua silica 60-120 mắt sử dụng EtOAc 20% trong hexan ở dạng chất rửa giải để tạo ra tert-butyl (E)-(4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl)(2-(4-iodophenoxy)ethyl)carbamate (480 g, hiệu suất 37%). Độ tinh khiết 69% theo HPLC. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,58 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,79 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 6,51-6,39 (m, 2H), 4,0-3,99 (m, 2H), 3,95 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,38 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 1,37 (s, 9H). LCMS: 595,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 70: Không có ví dụ 70.

Ví dụ 71: Không có ví dụ 71.

Ví dụ 72: Tổng hợp (E)-4-((2-(((5-((Z)-2-xyclobutyl-1-(3-flu-1H-indazol-5-yl)-2-phenylvinyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)amino)-N,N-dimethylbut-2-enamit (Hợp chất 72)

Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong Ví dụ 14 bằng cách, ở bước 4, thay thế tert-butyl (E)-(4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl)(2-((5-iodopyridin-2-yl)oxy)ethyl)carbamate (như được điều chế trong Ví dụ 25, bước 2) cho hợp chất 234 và thay thế bước 5 bằng các điều kiện phản ứng đã mô tả trong Sơ đồ 2, bước 6b để tạo ra hợp chất 72 (0,09 g, 11%).

Hợp chất 72: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,59 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,49 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, 1H), 7,28-7,12 (m, 7H), 6,61-6,44 (m, 3H), 4,09 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,42-3,38 (m, 1H), 3,28-3,27 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,73 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 1,83-1,76 (m, 4H), 1,63-1,58 (m, 1H), 1,35-1,33 (m, 1H). LCMS: 540,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 73: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2-clophenyl)-1-(3-flu-1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-N,N-dimethylbut-2-enamit (Hợp chất 73)

Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong ví dụ 60 bằng cách ở bước 1, thay thế (i) 5-(but-1-yn-1-yl)-3-flu-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (như được điều chế trong ví dụ 2, bước 3) cho hợp chất 275, (ii) tert-butyl (E)-(4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl)(2-(4-iodophenoxy)ethyl)carbamate (như được điều chế trong ví dụ 14, bước 3) cho hợp chất 263, và (iii) 1-clo-2-iodobenzen cho hợp chất 264 để tạo ra hợp chất 73 (0,23 g, 5,6%) ở dạng chất rắn màu trắng đục.

Hợp chất 73: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,59 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,49 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J_1 = 7,4$ Hz, $J_2 = 1,4$ Hz, 1H), 7,27-7,16 (m, 4H), 6,83 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,60 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,57-6,47 (m, 2H), 3,86 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,77 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,43-2,32 (m, 4H), 0,88 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). LCMS: 547,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 74: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2-clo-4-flophenyl)-1-(1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit (Hợp chất 74)

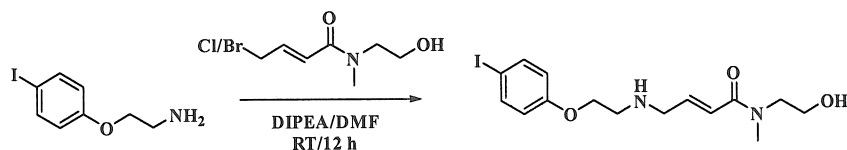
Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong ví dụ 60 bằng cách ở bước 1, thay thế (i) 5-(but-1-yn-1-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (như được điều chế trong Ví dụ 1, bước 3) cho hợp chất 275, (ii) tert-butyl (E)-(4-(dimetylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl)(2-(4-iodophenoxy)etyl)carbamate (như được điều chế trong ví dụ 14, bước 3) cho hợp chất 263 và (iii) 2-clo-4-flo-1-iodobenzen cho hợp chất 264 để tách hợp chất 74 (0,26 g, 31%).

Hợp chất 74: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,08 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,34-7,17 (m, 2H), 7,16-7,10 (m, 2H), 6,81 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,62-6,47 (m, 4H), 3,86 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,76 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,38-2,33 (m, 3H), 0,88 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). LCMS: 547,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 75: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)-2-(pyridin-4-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)amino)-N-(2-hydroxyetyl)-N-metylbut-2-enamit (Hợp chất 75)

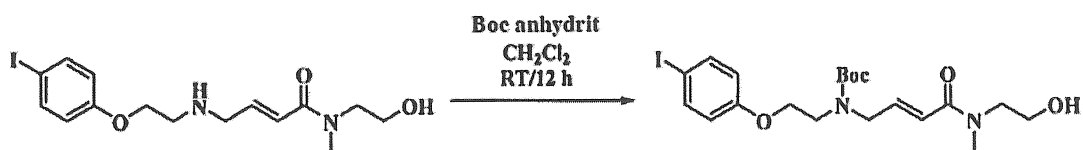
Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong ví dụ 14 bằng cách (a) ở bước 4, thay thế (i) (Z)-5-(1,2-bis(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-1-en-1-yl)-3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (như được điều chế trong ví dụ 3, bước 1) cho hợp chất 233, (ii) tert-butyl (E)-(4-((2-hydroxyetyl)(metyl)amino)-4-oxobut-2-en-1-yl)(2-(4-iodophenoxy)etyl)carbamate (điều chế như dưới đây trong Ví dụ 75 bước 1-2) cho hợp chất 234, (iii) 4-iodopyridin cho hợp chất 262, và (b) thay thế điều kiện phản ứng đã mô tả trong Sơ đồ 2, bước 6b trong ví dụ 14 bước 5 để tạo ra hợp chất 75 (0,1 g, 20,6%).

Bước 1: Tổng hợp (E)-N-(2-hydroxyetyl)-4-((2-(4-iodophenoxy)etyl)amino)-N-metylbut-2-enamit



Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 3, bước 3 sử dụng 2-(4-iodophenoxy)etan-1-amin (7,3 g, 27 mmol, ví dụ 14, bước 3) cho hợp chất 217 và (E)-4-bromo-N-(2-hydroxyetyl)-N-metylbut-2-enamit cho hợp chất 214 và (E)-4-clo-N-(2-hydroxyetyl)-N-metylbut-2-enamit (5 g, 27 mmol, Ví dụ 50, bước 1) cho hợp chất 214. Nguyên liệu thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (9,5 g, dạng thô).

Bước 2: Tổng hợp tert-butyl (E)-4-((2-(2-hydroxyetyl)(metyl)amino)-4-oxobut-2-en-1-yl)(2-(4-iodophenoxy)etyl)carbammat



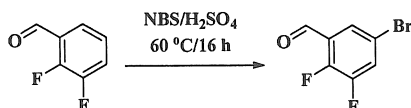
Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 3, bước 4 sử dụng (E)-N-(2-hydroxyetyl)-4-((2-(4-iodophenoxy)etyl)amino)-N-metylbut-2-enamit (9,5 g, 23,5 mmol) cho hợp chất 218. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột qua silica 230-400 mắt sử dụng MeOH 3% trong diclometan ở dạng chất rửa giải để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 75 bước 2 (2,5 g, 21%).

Hợp chất 75: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,60 (s, 1H), 8,38 (dd, $J_1 = 4,4$ Hz, $J_2 = 1,7$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J_1 = 4,2$ Hz, $J_2 = 1,4$ Hz, 2H), 6,79 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,65 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,60-6,51 (m, 2H), 3,88 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,50-3,48 (m, 2H), 3,47-3,34 (m, 2H), 3,03-2,85 (m, 4H), 2,86-2,78 (m, 2H), 2,42 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 0,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LCMS: 544,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 76: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-1-(7-flo-1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit (Hợp chất 76)

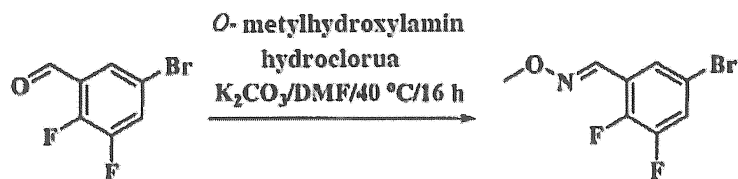
Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong ví dụ 14 bằng cách ở bước 2, thay thế 5-(but-1-yn-1-yl)-7-flu-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (điều chế như dưới đây trong Ví dụ 76 bước 1-5) cho hợp chất 271 và thay thế bước 5 bằng các điều kiện phản ứng được nêu trong Sơ đồ 2, bước 6c để tạo ra hợp chất 76 (0,195 g, 17,7%) ở dạng chất rắn màu trắng đục.

Bước 1: Tổng hợp 5-bromo-2,3-diflobenzaldehyt



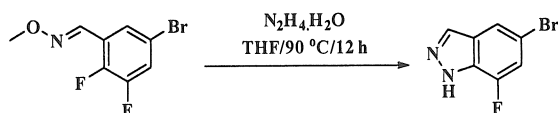
Thêm *N*-bromo succinamit (45 g, 253 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch khuấy chứa 2,3-diflobenzaldehyt (30 g, 211 mmol) trong H₂SO₄ (120 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 60°C, sau khi kết thúc phản ứng (quan sát bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước sau đó bằng nước muối, làm khô bằng natri sulphat khan, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột bằng cách sử dụng EtOAc 0,8% trong *n*-hexan để tạo ra 5-bromo-2,3-diflobenzaldehyt (11,7 g, 23,5%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp (E)-5-bromo-2,3-diflobenzaldehyt O-metyl oxim



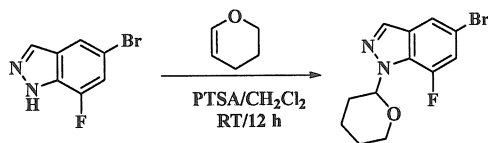
Thêm *O*-metylhydroxylamin hydroclorua (1,51 g, 18 mmol) và K_2CO_3 (2,75 g, 19,9 mmol) vào dung dịch khuấy chứa 5-bromo-2,3-diflobenzaldehyt (2 g, 9 mmol) trong DMF (20 mL), các thành phần được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 16 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng (quan sát bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, được pha loãng bằng etyl axetat và lớp hữu cơ được rửa bằng nước sau đó bằng nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh kết hợp sử dụng etyl axetat 2% trong n-hexan ở dạng chất rửa giải để thu được hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 76 bước 2 (1 g, 44%).

Bước 3: Tổng hợp 5-bromo-7-flo-1H-indazol



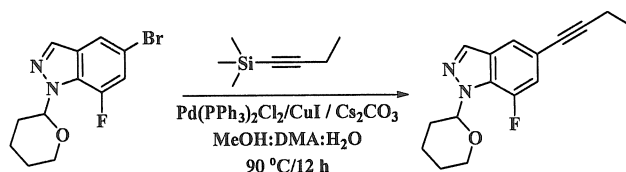
Thêm hydrazin hydrat (4 mL) vào dung dịch khuấy chứa (E)-5-bromo-2,3-diflobenzaldehyt O-metyl oxim (1 g, 4 mmol) trong THF (10 mL), các thành phần được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 12 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng (quan sát bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, được pha loãng bằng etyl axetat và lớp hữu cơ được rửa bằng nước sau đó bằng nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh kết hợp sử dụng etyl axetat 10% trong n-hexan ở dạng chất rửa giải để thu được hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 76 bước 3 (0,2 g, 21%).

Bước 4: Tổng hợp 5-bromo-7-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol



Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 1, bước 1 sử dụng 5-bromo-7-flo-1H-indazol (1,82 g, 8,46 mmol). Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh kết hợp sử dụng etyl axetat 5% trong n-hexan ở dạng chất rửa giải để thu được hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 76 bước 4 (2,39 g, 94%).

Bước 5: Tổng hợp 5-(but-1-yn-1-yl)-7-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol



Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 1, bước 2 sử dụng 5-bromo-7-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (4,49 g, 15 mmol) và but-1-yn-1-yltrimetylsilan (3,8 g, 30 mmol, Ví dụ 1, bước 2). Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica 230-400 mắt sử dụng etyl axetat 20% trong n-hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 76 bước 5 (3,2 g).

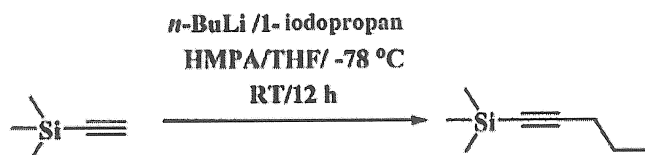
Hợp chất 76: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,66 (s, 1H), 8,19 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,22-7,21 (m, 2H), 7,19-7,11 (m, 3H), 6,90 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,63-6,59 (m, 3H), 6,57-6,47 (m, 1H), 3,87 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,37-3,30 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,77 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,41 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,32-2,10 (m, 1H), 0,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LCMS: 513,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 77: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)-2-phenylpent-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit (Hợp chất 77)

Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong Ví dụ 59 bằng cách (i) ở bước 4, thay thế 3-flo-5-(pent-1-yn-1-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (điều chế như dưới đây trong Ví dụ 77 bước 1-2) cho hợp chất 276 và tert-butyl (E)-(4-(dimetylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl)(2-(4-iodophenoxy)ethyl)

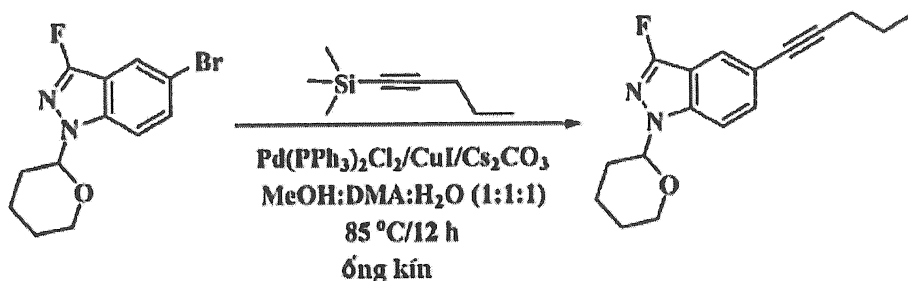
carbamate (như được điều chế trong ví dụ 14, bước 3) cho hợp chất 277 và (ii) ở bước 5, thay thế iodobenzen cho hợp chất 265 để tạo ra hợp chất 77 (0,06 g, 19,3%) ở dạng chất rắn màu trắng đục.

Bước 1: Tổng hợp trimetyl(pent-1-yn-1-yl)silan



Dung dịch khuấy chứa (trimetylsilyl)axetylen (29 g, 295 mmol) trong THF khan (100 mL) được thêm *n*-BuLi (2,5M trong THF, 125 mL) ở nhiệt độ -78°C trong 2 giờ. Hỗn hợp thu được được làm ấm đến nhiệt độ 0°C và được khuấy trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng lại được làm lạnh đến nhiệt độ -78°C , HMPA (58 g, 324 mmol) được thêm vào hỗn hợp nêu trên và được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 30 phút. 1-iodopropan (53 g, 315 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng nêu trên và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng nước, chiết bằng etyl axetat (500 mL). Lốp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulphat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm but-1-yn-1-yltrimetylsilan được chưng cất ở nhiệt độ nằm trong khoảng $110-160^{\circ}\text{C}$ để tạo ra sản phẩm mong muốn (38 g).

Bước 2: Tổng hợp 3-flu-5-(pent-1-yn-1-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol



Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 1, bước 2 sử dụng 5-bromo-3-flu-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (4 g, 13,4 mmol, Ví dụ 2, bước 2) cho hợp chất 202 và trimetyl(pent-1-yn-1-yl)silan (2,8 g, 20,1 mmol) cho hợp chất 203. Sản

phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký 230-silica gel sử dụng etyl axetat 5% trong n-hexan để tạo ra 3-flo-5-(pent-1-yn-1-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (1,18 g, 30,8%).

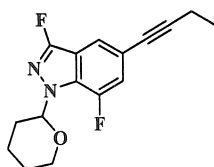
Hợp chất 77: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,56 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,46-7,11 (m, 6H), 6,77 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,62-6,48 (m, 4H), 3,87 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,33-3,31 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,78 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,36-2,32 (m, 2H), 1,29-1,23 (m, 2H), 0,74 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). LCMS: 527,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 78: Không có ví dụ 78.

Ví dụ 79: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-1-(3,7-diflo-1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit (Hợp chất 79)

Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong Ví dụ 14 bằng cách ở bước 2, thay thế 5-(but-1-yn-1-yl)-3,7-diflo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (điều chế như dưới đây trong ví dụ 79 bước 1) cho hợp chất 271 và thay thế bước 5 của ví dụ 14 bằng các điều kiện phản ứng được mô tả trong Sơ đồ 2, bước 6b để tách hợp chất 79 (0,046 g) ở dạng chất rắn màu trắng đục.

Bước 1: Tổng hợp 5-(but-1-yn-1-yl)-3,7-diflo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol



Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong Ví dụ 2 bằng cách ở bước 1, thay thế 5-bromo-7-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol cho hợp chất 270 và tiếp tục với các bước 2-3 của ví dụ 2 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 79 bước 1 (0,78 g, 76%).

Hợp chất 79: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,20 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,22-7,21 (m, 2H), 7,19-7,11 (m, 3H), 6,90 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 6,8 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,63-6,59 (m, 3H), 6,57-6,47 (m, 1H), 3,87 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,37-3,30 (m, 2H),

2,98 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,77 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,41 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 0,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H) LCMS: 531,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 80: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2,5-diflophenyl)-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit (Hợp chất 80)

Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong ví dụ 14 bằng cách ở bước 4, thay thế (i) (Z)-5-(1,2-bis(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-1-en-1-yl)-3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (như được điều chế trong ví dụ 3, bước 1) cho hợp chất 233, (ii) tert-butyl (E)-(4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl)(2-(4-iodophenoxy)ethyl)carbammat (như được điều chế trong ví dụ 14, bước 3) cho hợp chất 234, (iii) 1,4-diflo-2-iodobenzen cho hợp chất 262 và (iv) thay thế ví dụ 14 bước 5 bằng các điều kiện phản ứng được mô tả trong Sơ đồ 2, bước 6b để tách hợp chất 80 (0,16 g, 23,7%) ở dạng chất rắn màu trắng đục.

Hợp chất 80: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,60 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,49 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 1,2$ Hz, 1H), 7,23-7,12 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 6,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,65 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,62-6,48 (m, 2H), 3,88 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,32-3,31 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,79 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,35 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 0,91 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). LCMS: 549,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 81: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)-2-(3-flopyridin-4-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit (Hợp chất 81)

Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong ví dụ 14 bằng cách ở bước 4, thay thế (i) (Z)-5-(1,2-bis(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-1-en-1-yl)-3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (như được điều chế trong ví dụ 3, bước 1) cho hợp chất 233, (ii) tert-butyl (E)-(4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl)(2-(4-iodophenoxy)ethyl)carbammat (Ví dụ 14, bước 3) cho hợp chất 234, và (iii) 3-flo-4-iodopyridin cho hợp chất 262, và (iv) thay thế ví dụ 14 bước 5 bằng các điều kiện phản ứng được mô tả trong Sơ đồ 2, bước 6b để tách hợp chất 81 (0,24 g, 34%) ở dạng chất rắn màu trắng đục.

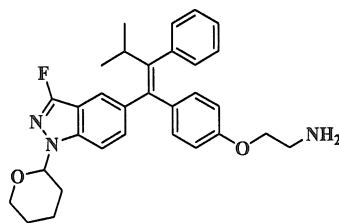
Hợp chất 81: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,60 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,49 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,8 (d, $J = 8,8$

Hz, 2H), 6,65 (d, $J = 8,8$ Hz, 3H), 6,40 (m, 1H), 3,88 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,78 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,42 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 0,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LCMS: 532,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 82: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-yl)-3-methyl-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-N,N-dimethylbut-2-enamit (Hợp chất 82)

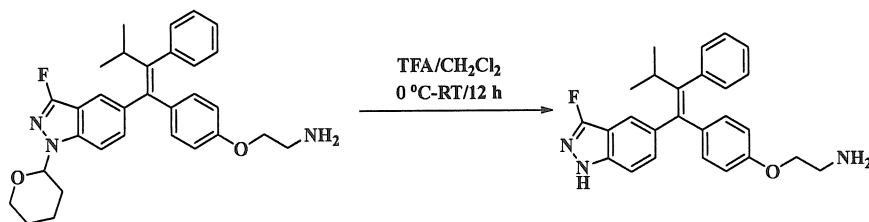
Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong ví dụ 50 bằng cách (i) ở bước 3, thay thế (E)-2-(4-(1-(3-fluor-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)-3-methyl-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)etan-1-amin (điều chế như dưới đây trong ví dụ 82 bước 1-3) cho hợp chất 258 và (ii) thay thế ví dụ 50 bước 5 bằng các điều kiện phản ứng được mô tả trong Sơ đồ 2, bước 6c để tách hợp chất 82 (0,07 g).

Bước 1: Tổng hợp (E)-2-(4-(1-(3-fluor-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)-3-methyl-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)etan-1-amin



Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong ví dụ 2 bằng cách (i) ở bước 3, thay thế 3-methylbut-1-yn cho hợp chất 278, (ii) ở bước 4, thay thế tert-butyl (2-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy)ethyl)carbamate (như được điều chế trong ví dụ 63, bước 5) cho hợp chất 274, và (iii) tiếp tục với ví dụ 2 bước 6 để tách hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 82 bước 1.

Bước 2: Tổng hợp (E)-2-(4-(1-(3-fluor-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)-3-methyl-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)etan-1-amin



Thêm TFA (3,4 mL, 45 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch khuấy chứa (E)-2-(4-(1-(3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)-3-metyl-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)etan-1-amin (1,5 g, 3 mmol) trong diclometan (20 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được kiềm hóa bằng NaHCO₃ bão hòa, chiết bằng MeOH 10% trong diclometan. Lớp hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh kết hợp sử dụng MeOH 10% trong diclometan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 82 bước 2 (1,1 g).

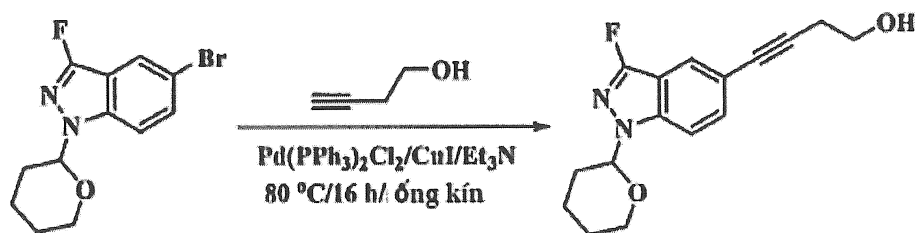
Hợp chất 82: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,55 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,23-7,19 (m, 2H), 7,14-7,10 (m, 3H), 6,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,61-6,46 (m, 4H), 3,83 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,31 (bs, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,83 (m, 4H), 2,75 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 0,88 (m, 6H). LCMS: 527,3 [M+H]⁺.

Ví dụ 83: Không có ví dụ 83.

Ví dụ 84: Tổng hợp (E)-5-((2-(4-((E)-4-flo-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)amino)-N,N-dimethylpent-2-enamit (Hợp chất 84)

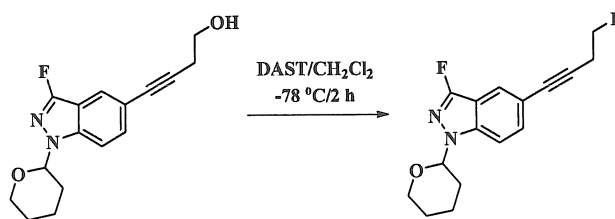
Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong Ví dụ 60 bằng cách ở bước 1, thay thế 3-flo-5-(4-flobut-1-yn-1-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (điều chế như dưới đây trong Ví dụ 84 bước 1-2) cho hợp chất 275 và tert-butyl (E)-(4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl)(2-(4-iodophenoxy)etyl)carbamit (như được điều chế trong Ví dụ 14, bước 3) cho hợp chất 263 để tách hợp chất 84 (0,075 g, 10%).

Bước 1: Tổng hợp 4-(3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)but-3-yn-1-ol



Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 1, bước 2 sử dụng 5-bromo-3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (10 g, 33 mmol, như được điều chế ở Ví dụ 2, bước 2) và but-3-yn-1-ol (3,52 g, 50 mmol) cho hợp chất 202. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica-gel sử dụng etyl axetat 30% trong n-hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 84 bước 1 (5,7 g, 59%).

Bước 2: Tổng hợp 3-flo-5-(4-flobut-1-yn-1-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol



Thêm DAST (3,35 g) ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch khuấy chứa 4-(3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)but-3-yn-1-ol (4 g, 13 mmol) trong 40 mL diclometan, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ. Khi hoàn thành theo TLC, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng etyl axetat (250 mL). Phần chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng natri sulphat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica 230-400 mắt sử dụng etyl axetat 6% trong n-hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 84 bước 2 (1,2 g, 30%).

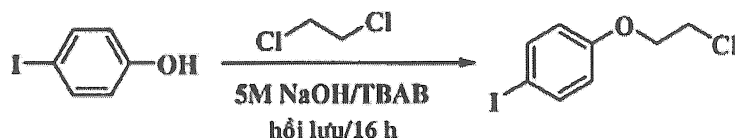
Hợp chất 84: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,61 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,47 (dd, *J*₁ = 8,6 Hz, *J*₂ = 1,8 Hz, 1H), 7,25-7,13 (m, 6H), 6,9-6,75 (m, 2H), 6,64-6,57 (m, 2H), 6,52-6,48 (m, 2H), 4,36 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 4,25 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,87 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,37-3,31 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,82-2,70 (m, 4H). LCMS: 531,3 [M+H]⁺.

Ví dụ 85: Tổng hợp (E)-5-((2-(4-((E)-2-(2-clo-4-flophenyl)-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)amino)-N,N-dimetylpent-2-enamit (Hợp chất 85)

Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong ví dụ 60 bằng cách ở bước 1, thay thế (i) tert-butyl (E)-(5-(dimetylamino)-5-oxopent-3-en-1-yl)(2-(4-iodophenoxy)etyl)carbamate (điều chế như dưới đây trong Ví dụ 85 bước 1-7) cho hợp

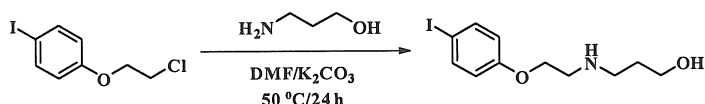
chất 263, 5-(but-1-yn-1-yl)-3-fluor-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (như được điều chế trong ví dụ 2, bước 3) cho hợp chất 275, và 2-clo-4-fluor-1-iodobenzen cho hợp chất 264 để tách hợp chất 85 (0,046 g).

Bước 1: Tổng hợp 1-(2-cloetoxy)-4-iodobenzen



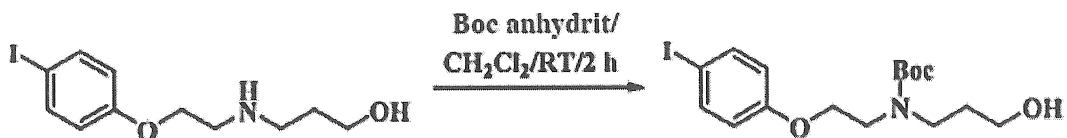
Dung dịch khuấy chứa 4-iodophenol (15 g, 68 mmol) được thêm NaOH 5M (90 mL) và được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ 0°C, 1,2-dicloetan (225 mL) tiếp đó là TBAB (0,43 g, 1,36 mmol) được thêm vào hỗn hợp nêu trên. Các thành phần được khuấy ở hồi lưu trong 16 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá lạnh, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước tiếp đó là dung dịch NaCl bão hòa, làm khô bằng Na₂SO₄ khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn 1-(2-cloetoxy)-4-iodobenzen (20 g, dạng thô).

Bước 2: Tổng hợp 3-((2-(4-iodophenoxy)etyl)amino)propan-1-ol



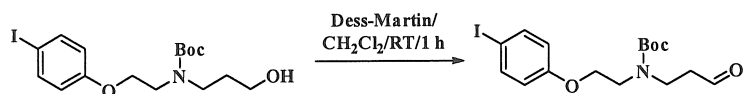
Dung dịch khuấy chứa 1-(2-cloetoxy)-4-iodobenzen (10 g, 35 mmol) trong DMF (25 mL) được thêm kali cacbonat (19,5 g, 141 mmol) và 3-aminopropan-1-ol (26,6 g, 350 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ 50°C, sau khi kết thúc phản ứng (quan sát bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh (50 mL) chất rắn đã tách ra được lọc và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (8,6 g, dạng thô).

Bước 3: Tổng hợp tert-butyl (3-hydroxypropyl)(2-(4-iodophenoxy)etyl)carbamate



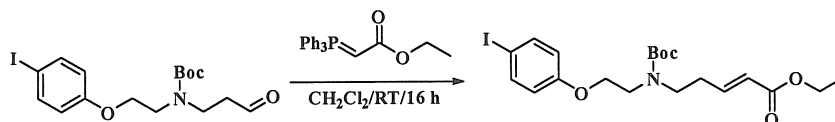
Dung dịch khuấy chứa 3-((2-(4-iodophenoxy)ethyl)amino)propan-1-ol (8,6 g, 26 mmol) trong diclometan (86 mL) được thêm boc anhydrit (6,4 g, 29 mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau khi kết thúc phản ứng (quan sát bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh (100 mL) và được chiết bằng diclometan (250 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước tiếp đó là dung dịch NaCl bão hòa, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh kết hợp sử dụng EtOAc 40% trong n-hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 85 bước 3 (9,5 g).

Bước 4: Tổng hợp tert-butyl (2-(4-iodophenoxy)ethyl)(3-oxopropyl)carbamate



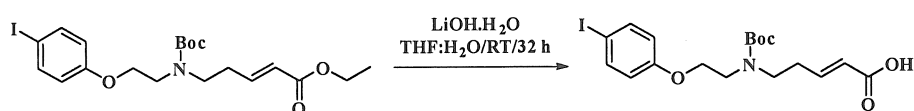
Dung dịch khuấy chứa tert-butyl (3-hydroxypropyl)(2-(4-iodophenoxy)ethyl)carbamate (9 g, 21 mmol) trong diclometan (90 mL) được thêm Dess-Martin periodinan (11,78 g, 27 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau khi kết thúc phản ứng (quan sát bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng hỗn hợp hypo và dung môi NaHCO_3 theo tỷ lệ 1:1 và được chiết bằng diclometan (250 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước tiếp đó là dung dịch NaCl bão hòa, làm khô bằng khan Na_2SO_4 và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 85 Bước 4 (9 g).

Bước 5: Tổng hợp ethyl (E)-5-((tert-butoxycarbonyl)(2-(4-iodophenoxy)ethyl)amino)pent-2-enoate



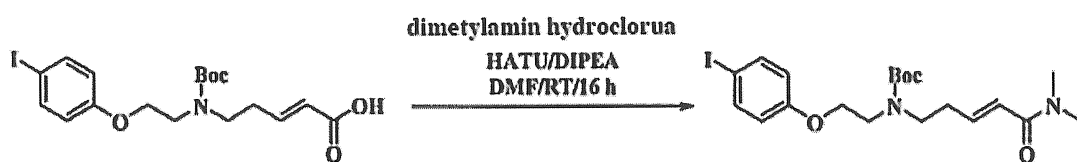
Dung dịch khuấy chứa tert-butyl (2-(4-iodophenoxy)ethyl)(3-oxopropyl)carbamate (9 g, 28 mmol) trong diclometan (90 mL) được thêm etyl 2-(triphenyl-15-phosphanylidene)acetate (9,8 g, 28 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau khi kết thúc phản ứng (quan sát bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng diclometan (250 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước tiếp đó là dung dịch NaCl bão hòa, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh kết hợp rửa giải bằng EtOAc 9% trong n-hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 85 bước 5 (6,7 g).

Bước 6: Tổng hợp axit (E)-5-((tert-butoxycarbonyl)(2-(4-iodophenoxy)ethyl)amino)pent-2-enoic



Dung dịch khuấy chứa etyl (E)-5-((tert-butoxycarbonyl)(2-(4-iodophenoxy)ethyl)amino)pent-2-enoat (6,7 g, 13 mmol) trong THF (100 mL) được thêm $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2,87 g, 68 mmol) và nước (33 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 32 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau khi kết thúc phản ứng (quan sát bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và trung hòa bằng axit xitric, chiết bằng EtOAc (250 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước tiếp đó là dung dịch NaCl bão hòa, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (5,4 g).

Bước 7: Tổng hợp tert-butyl (E)-(5-(dimethylamino)-5-oxopent-3-en-1-yl)(2-(4-iodophenoxy)ethyl)carbamate



Dung dịch khuấy chứa axit (E)-5-((tert-butoxycarbonyl)(2-(4-iodophenoxy)ethyl)amino)pent-2-enoic (2,5 g, 5,3 mmol) trong DMF (25 mL) được thêm DIPEA (2,32 mL, 13 mmol), HATU (2,45 g, 6,4 mmol) và dimethylamin

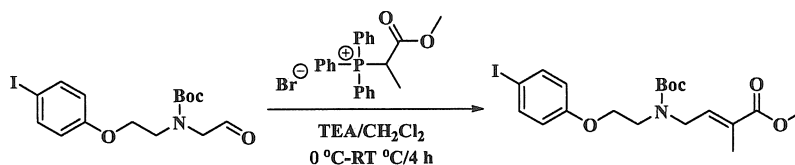
hydroclorua (0,526 g, 6,4 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau khi kết thúc phản ứng (quan sát bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc (100 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước tiếp đó là dung dịch NaCl bão hòa, làm khô bằng Na₂SO₄ khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 85 bước 7 (2 g, 71%).

Hợp chất 85: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,62 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,49 (dd, *J*₁ = 8,8 Hz, *J*₂ = 1,2 Hz, 1H), 7,36-7,35 (m, 2H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,65-6,58 (m, 3H), 6,43-6,39 (m, 1H), 3,85 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,79-2,78 (m, 2H), 2,62 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,33-2,27 (m, 4H), 0,88 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). LCMS: 579,3 [M+H]⁺.

Ví dụ 86: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2-clo-4-flophenyl)-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-N,N,2-trimetylbut-2-enamit (Hợp chất 86)

Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong ví dụ 59 bằng cách, ở bước 4, thay thế 5-(but-1-yn-1-yl)-3-flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (như được điều chế trong Ví dụ 2, bước 3) cho hợp chất 276 và tert-butyl (E)-(4-(dimetyl-amino)-3-metyl-4-oxobut-2-en-1-yl)(2-(4-iodophenoxy)ethyl) carbamat (điều chế như dưới đây trong Ví dụ 86 bước 1-3) cho hợp chất 277 để tách hợp chất 86 (0,11 g, 7,6%).

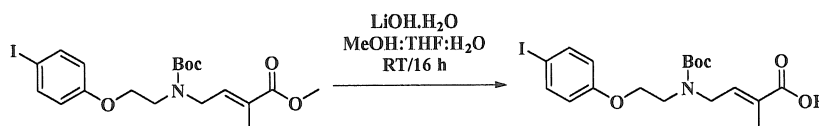
Bước 1: Tổng hợp metyl (E)-4-((tert-butoxycarbonyl)(2-(4-iodophenoxy)ethyl)amino)-2-metylbut-2-enoat



Dung dịch khuấy chứa (1-metoxi-1-oxopropan-2-yl)triphenylphosphoni bromua (10,8 g, 25 mmol) trong diclometan (50 mL) được thêm trietyl amin (6,35 g, 62 mmol) ở nhiệt độ 0°C, được khuấy trong 30 phút. Tert-butyl (2-(4-iodophenoxy)ethyl)(2-oxoethyl)carbammat (8,5 g, 20 mmol, ví dụ 22, bước 4) trong diclometan (35 mL) được thêm nhỏ giọt vào dung dịch nêu trên. Hỗn hợp phản ứng

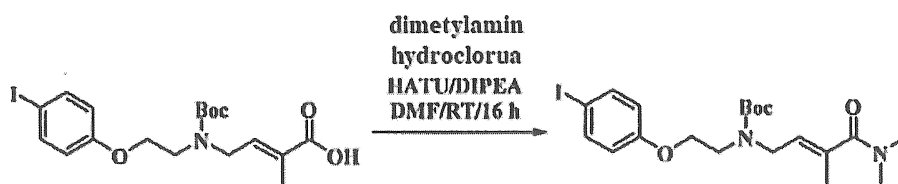
được khuấy trong 3,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau khi kết thúc phản ứng (quan sát bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch amoni clorua và được chiết bằng EtOAc (100 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước tiếp đó là dung dịch NaCl bão hòa, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột qua silica-gel 230-400 mắt bằng cách rửa giải bằng EtOAc 5% trong n-hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 86 Bước 1 (7,1 g, 71,7%).

Bước 2: Tổng hợp axit (E)-4-((tert-butoxycarbonyl)(2-(4-iodophenoxy)ethyl) amino)-2-metylbut-2-enoic



Dung dịch khuấy chứa methyl (E)-4-((tert-butoxycarbonyl)(2-(4-iodophenoxy)ethyl) amino)-2-metylbut-2-enoat (7,1 g, 14,9 mmol) trong hỗn hợp MeOH:THF:H₂O (1:1:1) (70 mL) được thêm LiOH.H₂O (3,13 g, 74 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau khi kết thúc phản ứng (quan sát bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước tiếp đó là axit hóa bằng HCl 0,5M và được chiết bằng EtOAc (250 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước tiếp đó là dung dịch NaCl bão hòa, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (6,5 g, 94%).

Bước 3: Tổng hợp tert-butyl (E)-4-(4-(dimethylamino)-3-metyl-4-oxobut-2-en-1-yl)(2-(4-iodophenoxy)etyl)carbamate



Dung dịch khuấy chứa axit (E)-4-((tert-butoxycarbonyl)(2-(4-iodophenoxy)etyl) amino)-2-metylbut-2-enoic (3 g, 6,5 mmol) trong DMF (30 mL) được thêm DIPEA (3,1 g, 16,25 mmol), HATU (2,96 g, 7,8 mmol) và dimetylamin hydroclorua (0,63 g, 7,8 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau khi kết thúc phản ứng (quan sát bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng diclometan (100 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước tiếp đó là dung dịch NaCl bão hòa, làm khô bằng Na₂SO₄ khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột qua silica-gel 230-400 mất bằng cách rửa giải bằng EtOAc 70% trong n-hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 86 bước 3 (2,6 g, 82%).

Hợp chất 86: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,63 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,49 (dd, *J*₁ = 8,6 Hz, *J*₂ = 1,8 Hz, 1H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,24 (dd, *J*₁ = 8,8 Hz, *J*₂ = 1,2 Hz, 1H), 7,14 (dd, *J*₁ = 8,0 Hz, *J*₂ = 2,4 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,62 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,43-5,40 (m, 1H), 3,86 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,21 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,87-2,75 (m, 8H), 2,33 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,08-1,85 (m, 1H), 1,70 (s, 3H), 0,88 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). LCMS: 579,3 [M+H]⁺.

Ví dụ 87: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2-clo-4-flophenyl)-4,4,4-triflo-1-(3-flo-1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)etyl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit (Hợp chất 87)

Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong ví dụ 59 bằng cách ở bước 4, thay thế tert-butyl (E)-4-(4-(dimetylamin)-4-oxobut-2-en-1-yl)(2-(4-iodophenoxy)etyl)carbamate (như được điều chế trong Ví dụ 14, bước 3) cho hợp chất 277 để tách hợp chất 87 (0,7 g, 24%).

Hợp chất 87: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,69 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,55 (dd, $J_1 = 8,6$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J_1 = 8,6$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J_1 = 8,6$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz, 1H), 7,36-7,21 (m, 2H), 6,85 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,67-6,57 (m, 3H), 6,51-6,47 (m, 1H), 3,88 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,45 (q, $J = 10,8$ Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,78 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H). LCMS: 619,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 88: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-yl)-2-(phenyl- d_5)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-N,N-dimethylbut-2-enamit (Hợp chất 88)

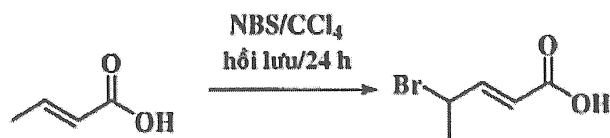
Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong ví dụ 59 bằng cách ở bước 5, thay thế tert-butyl ((E)-4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl)(2-(4-((Z)-1-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)carbammat (như được điều chế trong ví dụ 33, bước 1) cho hợp chất 278 và iodobenzen- d_5 cho hợp chất 265 để tách hợp chất 88 (0,023 mg) ở dạng chất rắn màu trắng đục.

Hợp chất 88: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,05 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 8,8$, 2H), 6,59-6,51 (m, 3H), 6,47 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,86 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,31 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,78-2,75 (m, 2H), 2,40 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 0,89 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). LCMS: 500,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 89: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-N,N-dimethylpent-2-enamit (Hợp chất 89)

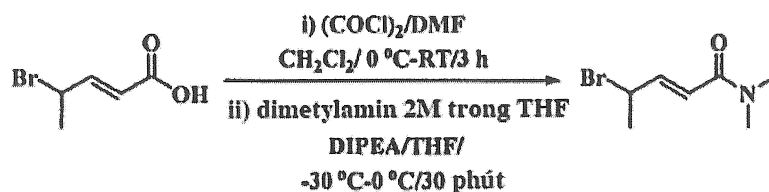
Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong ví dụ 59 bằng cách ở bước 4, thay thế 5-(but-1-yn-1-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (ví dụ 1, bước 3) cho hợp chất 276 và tert-butyl (E)-(5-(dimethylamino)-5-oxopent-3-en-2-yl)(2-(4-iodophenoxy)ethyl)carbammat (điều chế như dưới đây trong Ví dụ 89 bước 1-4) cho hợp chất 277 và ở bước 5, thay thế iodobenzen cho hợp chất 265 để tách hợp chất 89 (0,08 g, 5,5%).

Bước 1: Tổng hợp axit (E)-4-bromopent-2-enoic



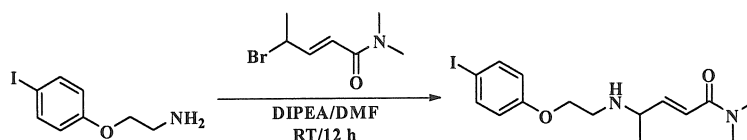
Dung dịch khuấy chứa axit (E)-but-2-enoic (5 g, 50 mmol) trong cacbontetraclorua (50 mL) được thêm *N*-Bromo succinamit (8,6 g, 65 mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến hồi lưu trong 24 giờ, mà tạo ra kết tủa tinh thể succinamit. Tinh thể được lọc và phần lọc được cô đặc. Phần thô được tái kết tinh bằng lượng tối thiểu hexan và rửa bằng hexan để tạo ra axit (E)-4-bromopent-2-enoic (4 g, 45%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp (E)-4-bromo-N,N-dimethylpent-2-enamit



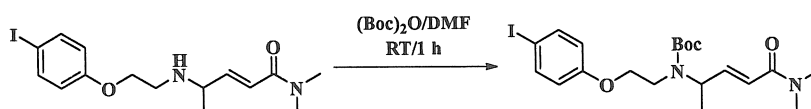
Axit (E)-4-bromopent-2-enoic (4 g, 24,2 mmol) được giữ trong diclometan (40 mL) và được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Oxalyl clorua (3,6 g, 29 mmol), DMF (0,5 mL) được thêm vào dung dịch này và được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong khí quyển nitơ, phần cặn được pha loãng bằng diclometan (40 mL), được làm lạnh xuống -30°C và được kiềm hóa bằng DIPEA (7,7 mL, 43 mmol). Dimethylamin 2M trong THF (14,3 mL, 28,6 mmol) được thêm chậm vào hỗn hợp này và các thành phần được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Phần dễ bay hơi được loại bỏ bằng cách cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tách giữa nước và etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng natri sulphat và cô đặc. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh kết hợp để tạo ra (E)-4-bromo-N,N-dimethylpent-2-enamit (2,3 g, 50%).

Bước 3: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-iodophenoxy)etyl)amino)-N,N-dimethylpent-2-enamit



Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 3, bước 3 sử dụng 2-(4-iodophenoxy)etan-1-amin (1,5 g, 5,86 mmol, ví dụ 14, bước 3.1) cho hợp chất 217 và (E)-4-bromo-N,N-dimethylpent-2-enamit (1,8 g, 5,86 mmol) cho hợp chất 214. Nguyên liệu thô được sử dụng cho bước tiếp theo (3 g, dạng thô).

Bước 4: Tổng hợp tert-butyl (E)-(5-(dimethylamino)-5-oxopent-3-en-2-yl)(2-(4-iodophenoxy)etyl)carbamate



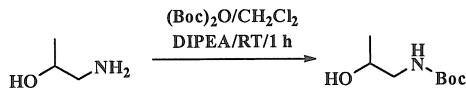
Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 3, bước 4 sử dụng (E)-4-((2-(4-iodophenoxy)etyl)amino)-N,N-dimethylpent-2-enamit (4,5 g, 12 mmol) cho hợp chất 218 để tạo ra sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh kết hợp rửa giải bằng ethyl axetat 70% trong *n*-hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục trong ví dụ 90 bước 4 (2,8 g, 50%).

Hợp chất 89: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,05 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,22-7,10 (m, 6H), 6,74 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,57 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,47-6,41 (m, 2H), 3,84 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,30 (bs, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,75-2,66 (m, 2H), 2,43-2,32 (m, 2H), 1,07 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LCMS: 509,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 90: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)propyl)amino)-N,N-dimethylbut-2-enamit (Hợp chất 90)

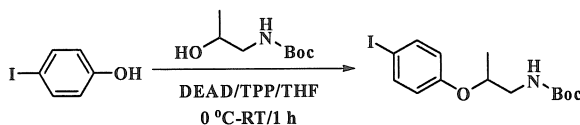
Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong ví dụ 59 bằng cách ở bước 4, thay thế 5-(but-1-yn-1-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (ví dụ 1, bước 3) cho hợp chất 276 và tert-butyl (E)-(4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl)(2-(4-iodophenoxy)propyl)carbamate (quy trình điều chế được thể hiện dưới đây ở ví dụ 90 bước 1-5) cho hợp chất 277 và ở bước 5, thay thế iodobenzen cho hợp chất 265 để tạo ra hợp chất 90 (0,06 g, 10%).

Bước 1: Tổng hợp tert-butyl (2-hydroxypropyl)carbamate



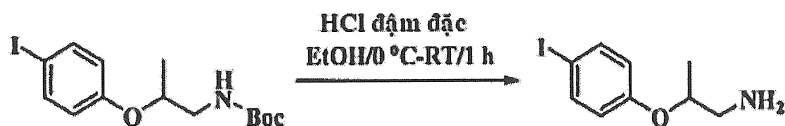
Dung dịch khuấy chứa 1-aminopropan-2-ol (5 g, 66,6 mmol) trong diclometan (50 mL) được thêm boc anhydrit (17 mL, 79,92 mmol) và DIPEA (18 mL, 99,9 mmol), hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 1 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh kết hợp rửa giải bằng etyl axetat 50% trong *n*-hean để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục trong ví dụ 90 bước 1 (10 g, 86%).

Bước 2: Tổng hợp tert-butyl (2-(4-iodophenoxy)propyl)carbamate



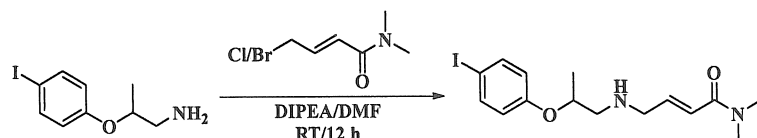
Hỗn hợp 4-iodophenol (4 g, 18,1 mmol), tert-butyl (2-hydroxypropyl)carbamate (2,6 g, 21,8 mmol), triphenyl phosphin (5,7 g, 21,8 mmol) trong THF (40 mL) được thêm nhỏ giọt DEAD (3,8 g, 21,8 mmol) sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng nước chiết bằng etyl axetat (2 x 100 mL), lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước muối và làm khô bằng natri sulphat khan. Lớp hữu cơ được cô đặc để tạo ra sản phẩm thô mà được tinh chế qua sắc ký cột qua silica gel 100-200 mắt, rửa giải bằng EtoAc 10% trong *n*-hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục trong ví dụ 90 bước 2 (2,1 g, 32%).

Bước 3: Tổng hợp 2-(4-iodophenoxy)propan-1-amin



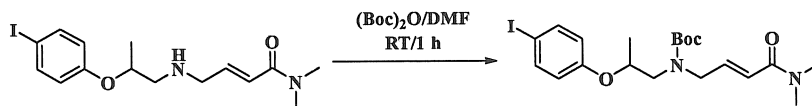
Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 3, bước 2 sử dụng tert-butyl (2-(4-iodophenoxy)propyl)carbamate (4,8 g, 12,76 mmol) cho hợp chất 207b để tạo ra nguyên liệu thô, mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (2,8 g).

Bước 4: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-iodophenoxy)propyl)amino)-N,N-dimethylbut-2-enamit



Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 3, bước 3 sử dụng 2-(4-iodophenoxy)propan-1-amin (1 g, 3,6 mmol) cho hợp chất 217 trong DMF (10 mL) và (E)-4-clo-N,N-dimethylbut-2-enamit cho hợp chất 214 và hỗn hợp (E)-4-bromo-N,N-dimethylbut-2-enamit (0,7 g, 3,6 mmol, ví dụ 63, bước 7) cho hợp chất 214. Nguyên liệu thô được sử dụng cho bước tiếp theo (0,5 g, dạng thô).

Bước 5: Tổng hợp tert-butyl (E)-4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl(2-(4-iodophenoxy)propyl)carbamate



Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 3, bước 4 sử dụng (E)-4-((2-(4-iodophenoxy)propyl)amino)-N,N-dimethylbut-2-enamit (2 g, 5,3 mmol) cho hợp chất 218 để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh kết hợp rửa giải bằng etyl axetat 70% trong n-hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục trong ví dụ 90 bước 5 (0,5 g, 20%).

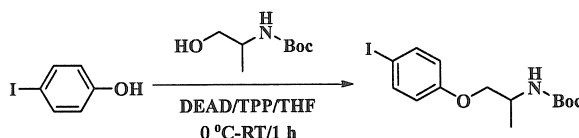
Hợp chất 90: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,07 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,52 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,22-7,11 (m, 6H), 6,78 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,71-6,52 (m, 4H), 4,52-4,31 (m, 1H), 3,61 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 3,96-3,04 (m, 5H), 2,86 (s, 3H), 2,42-2,32 (m, 2H), 1,14 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,87 (t, J = 7,6 Hz, 3H). LCMS: 509,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 91: Không có ví dụ 91.

Ví dụ 92: Tổng hợp (E)-4-((1-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)propan-2-yl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit (Hợp chất 92)

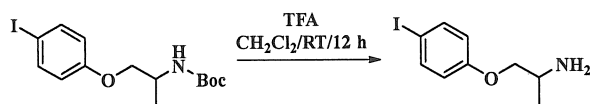
Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong ví dụ 59 bằng cách (i) ở bước 4, thay thế 5-(but-1-yn-1-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (như được điều chế trong Ví dụ 1, bước 3) cho hợp chất 276 và tert-butyl (E)-4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl(1-(4-iodophenoxy)propan-2-yl)carbamate (điều chế như dưới đây trong ví dụ 92 bước 1-4) cho hợp chất 277 và (ii) ở bước 5, thay thế iodobenzen cho hợp chất 265 để tách hợp chất 92 (0,015 g).

Bước 1: Tổng hợp 2-(3-(4-iodophenyl)propyl)isoindolin-1,3-dion



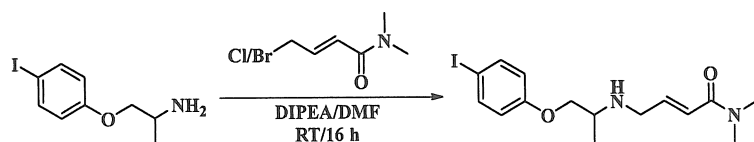
Hỗn hợp 4-iodophenol (5 g, 22 mmol), tert-butyl (1-hydroxypropyl)carbamate (4,66 g, 26 mmol), triphenyl phosphin (7,12 g, 26 mmol) trong THF (100 mL) được thêm nhỏ giọt DEAD (4,66 g, 26 mmol) sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng nước chiết bằng etyl axetat (2 x 100 mL), lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước muối và làm khô bằng natri sulphat khan. Lớp hữu cơ được cô đặc để tạo ra sản phẩm thô mà được tinh chế qua sắc ký cột qua silica gel 100-200 mắt, rửa giải bằng EtoAc 10% trong n-hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục trong ví dụ 92 bước 1 (2 g).

Bước 2: Tổng hợp 1-(4-iodophenoxy)propan-2-amin



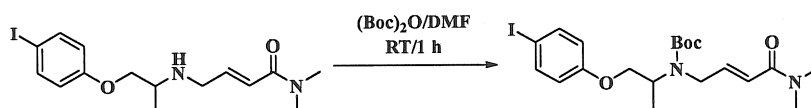
Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 3, bước 2 sử dụng tert-butyl (1-(4-iodophenoxy)propan-2-yl)carbamate (4 g, 10,6 mmol) cho hợp chất 207b để tạo ra nguyên liệu thô, mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (2 g).

Bước 3: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-iodophenoxy)ethyl)amino)-N,N-dimethylpent-2-enamit



Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 3, bước 3 sử dụng 1-(4-iodophenoxy)propan-2-amin (4 g, 14 mmol) trong DMF (35 mL) cho hợp chất 217 và hỗn hợp (E)-4-clo-N,N-dimethylbut-2-enamit và (E)-4-bromo-N,N-dimethylbut-2-enamit (2,75 g, 14 mmol, ví dụ 63, bước 7) cho hợp chất 214. Nguyên liệu thô được sử dụng cho bước tiếp theo (5,6 g, dạng thô).

Bước 4: Tổng hợp tert-butyl (E)-4-((dimethylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl)(1-(4-iodophenoxy)propan-2-yl)carbamate



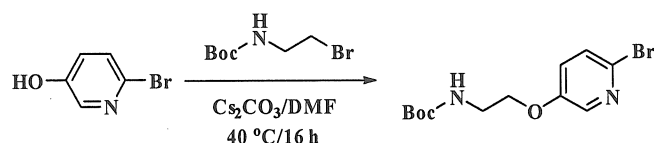
Phản ứng được thực hiện theo (E)-4-((1-(4-iodophenoxy)propan-2-yl)amino)-N,N-dimethylbut-2-enamit (5,6 g, 14 mmol) để tạo ra dạng thô, mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel với etyl axetat 40% trong n-hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục trong ví dụ 92 bước 4 (2,5 g).

Hợp chất 92: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,05 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,22-7,11 (m, 6H), 6,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,6-6,47 (m, 4H), 3,74-3,71 (m, 1H), 3,65-3,61 (m, 1H), 3,39-3,32 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,91-2,83 (m, 4H), 2,43-2,23 (m, 2H), 1,07 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LCMS: 509,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 93: Tổng hợp (E)-4-((2-((6-((Z)-1-(3-fluoro-1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)pyridin-3-yl)oxy)ethyl)amino)-N,N-dimethylbut-2-enamit (Hợp chất 93)

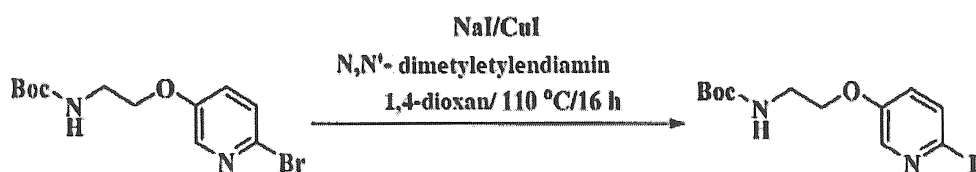
Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong ví dụ 3 bằng cách (i) ở bước 3 của ví dụ 3, thay thế tert-butyl (E)-(4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl)(2-((6-iodopyridin-3-yl)oxy)ethyl)carbamate (điều chế như dưới đây trong Ví dụ 93 bước 1-5) cho hợp chất 256, (ii) ở bước 4 của ví dụ 3, thay thế iodobenzen cho hợp chất 227, và (iii) bước 5 của ví dụ 3, thay thế bằng các điều kiện phản ứng được mô tả trong Sơ đồ 2, bước 6b để tạo ra hợp chất 93 (0,12 g).

Bước 1: Tổng hợp tert-butyl (2-((6-bromopyridin-3-yl)oxy)ethyl)carbamate



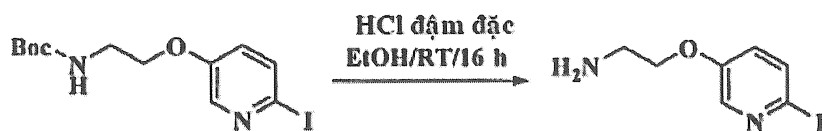
Xeri cacbonat (28,2 g, 86 mmol) và tert-butyl (2-bromoethyl)carbamate (12,89 g, 57,8 mmol) được thêm vào dung dịch khuấy chứa 6-bromopyridin-3-ol (5 g, 28,9 mmol) trong 50 ml DMF. Sau đó, hỗn hợp được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 40°C. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được thêm vào nước đá lạnh. Chất rắn đã tách ra được lọc và được làm khô để thu được tert-butyl (2-((6-bromopyridin-3-yl)oxy)ethyl)carbamate (8,2 g).

Bước 2: Tổng hợp tert-butyl (2-((6-iodopyridin-3-yl)oxy)ethyl)carbamate



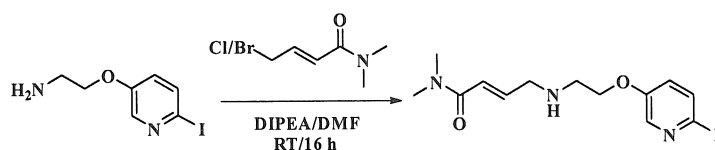
Dung dịch khuấy chứa tert-butyl (2-((6-bromopyridin-3-yl)oxy)ethyl)carbamate (8,1 g, 25 mmol) trong 1,4-dioxan (80 mL) được thêm natri iodua (19,2 g, 128 mmol), đồng iodua (0,244 g, 1,28 mmol) và N,N'-Dimethyletylendiamin (0,28 mL, 2,5 mmol) được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 110°C. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ethyl axetat, lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô bằng khan natri sulfate, và sau đó cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (8,7 g, dạng thô).

Bước 3: Tổng hợp 2-((6-iodopyridin-3-yl)oxy)etan-1-amin



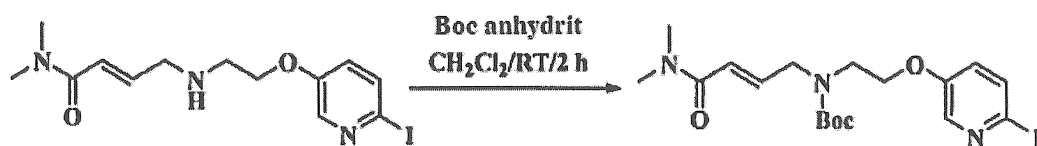
Dung dịch khuấy chứa tert-butyl (2-((6-iodopyridin-3-yl)oxy)ethyl)carbamate (8 g, 21,97 mmol) trong ethanol (2 mL) được thêm HCl đậm đặc (20 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được kiềm hóa bằng NaHCO₃ bão hòa, chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và nguyên liệu thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (5 g, dạng thô).

Bước 4: Tổng hợp (E)-4-((2-((6-iodopyridin-3-yl)oxy)ethyl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit



Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 3, bước 3 sử dụng 2-((6-iodopyridin-3-yl)oxy)etan-1-amin (5 g, 18,9 mmol) trong DMF (50 mL) cho hợp chất 217 và hỗn hợp (E)-4-bromo-N,N-dimetylbut-2-enamit và (E)-4-clo-N,N-dimetylbut-2-enamit (2,63 g, 15 mmol, ví dụ 63, bước 7) cho hợp chất 214. Nguyên liệu thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (7,08 g, dạng thô).

Bước 5: Tổng hợp tert-butyl (E)-4-(4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl)(2-((6-iodopyridin-3-yl)oxy)ethyl)carbamate



Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 3, bước 4 sử dụng (E)-4-((2-((6-iodopyridin-3-yl)oxy)ethyl)amino)-N,N-dimethylbut-2-enamit (7,08 g, 18,9 mmol) cho hợp chất 218. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh kết hợp rửa giải bằng MeOH 1,5% trong diclometan ở dạng chất rửa giải để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 93 bước 5 (2,7 g, 30%).

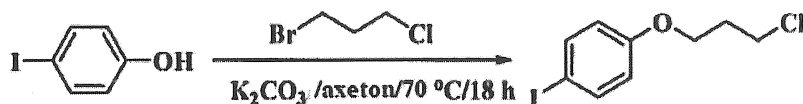
Hợp chất 93: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,5 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,25 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, 2H), 7,21-7,10 (m, 4H), 7,02-6,99 (m, 1H), 6,78 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,62-6,47 (m, 2H), 3,94 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,84-2,78 (m, 5H), 2,47-2,42 (m, 2H), 0,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LCMS: 514,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 94: Không có ví dụ 94.

Ví dụ 95: Tổng hợp (E)-4-((3-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)propyl)amino)-N,N-dimethylbut-2-enamit (Hợp chất 95)

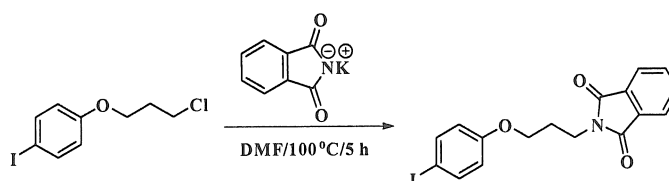
Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong Ví dụ 59 bằng cách (i) ở bước 4 của ví dụ 59, thay thế 5-(but-1-yn-1-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (như được điều chế trong ví dụ 1, bước 3) cho hợp chất 276 và tert-butyl (E)-4-(4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl)(3-(4-iodophenoxy)propyl)carbamate (điều chế như dưới đây trong ví dụ 95 bước 1-5) cho hợp chất 277 và (ii) ở bước 5 của ví dụ 59, thay thế iodobenzen cho hợp chất 265 để tách hợp chất 95 (0,035 g).

Bước 1: Tổng hợp 1-(3-clopropoxy)-4-iodobenzen



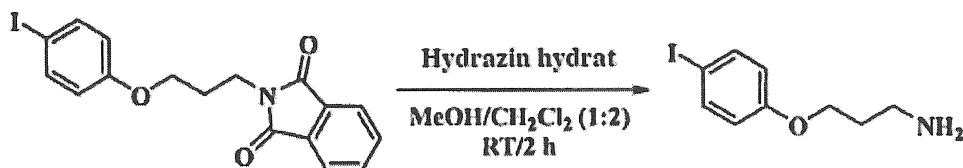
Dung dịch khuấy chứa 4-iodophenol (10 g, 45,5 mmol) trong axeton (150 mL) được thêm kali cacbonat (12,6 g, 91 mmol) và được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, 1-bromo-3-clopropan (10,75 g, 68,2 mmol) được thêm vào hỗn hợp nêu trên. Các thành phần này được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 18 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng lọc qua đệm xelit, phần lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn 1-(3-clopropoxy)-4-iodobenzen ở dạng chất rắn thủy tinh (13,2 g, 98%).

Bước 2: Tổng hợp 2-(3-(4-iodophenoxy)propyl)isoindolin-1,3-dion



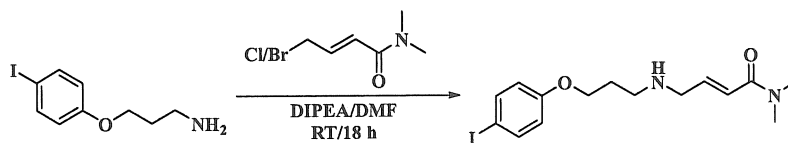
Dung dịch khuấy chứa 1-(3-clopropoxy)-4-iodobenzen (12 g, 40,5 mmol) trong DMF (100 mL) được thêm kali phtalimit (9 g, 48,6 mmol) trong một phần ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng nước, chất rắn đã tách ra được lọc và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 95 bước 2 (15,2g, 92%).

Bước 3: Tổng hợp 3-(4-iodophenoxy)propan-1-amin



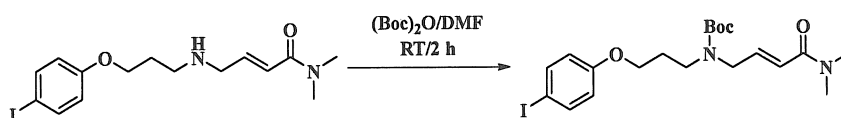
Dung dịch chứa 2-(3-(4-iodophenoxy)propyl)isoindolin-1,3-dion (16 g, 39 mmol) trong MeOH/CH₂Cl₂ (160 mL/1:2) được thêm hydrazin hydrat (28 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ và được dừng bằng nước và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, dung dịch NaCl bão hòa, làm khô bằng Na₂SO₄ khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 3-(4-iodophenoxy)propan-1-amin (10,6 g, 97%) ở dạng chất lỏng màu nâu nhạt.

Bước 4: Tổng hợp (E)-4-((3-(4-iodophenoxy)propyl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit



Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 3, bước 3 sử dụng 3-(4-iodophenoxy)propan-1-amin (10,6 g, 38 mmol) cho hợp chất 217 và hỗn hợp (E)-4-clo-N,N-dimetylbut-2-enamit và (E)-4-bromo-N,N-dimetylbut-2-enamit (5,2 g, 30,6 mmol, ví dụ 63, bước 7) cho hợp chất 214. Nguyên liệu thô được sử dụng cho bước tiếp theo (14,7 g, dạng thô).

Bước 5: Tổng hợp tert-butyl (E)-4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl(3-(4-iodophenoxy)propyl)carbamate



Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 3, bước 4 sử dụng (E)-4-((3-(4-iodophenoxy)propyl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit (14,7 g, 37,8 mmol) cho hợp chất 218 để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột qua silica-gel 60-120 mắt, rửa giải bằng etyl axetat 60-80% trong n-hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 95 bước 5 (7,1 g, 39%).

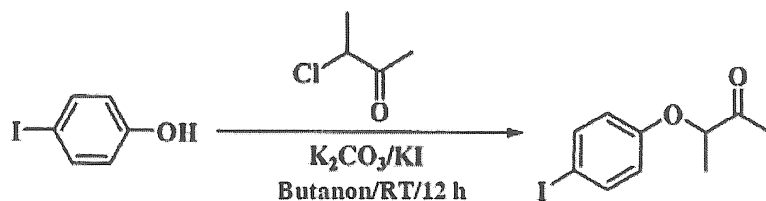
Hợp chất 95: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,05 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,15-7,11 (m, 4H), 6,74 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,58-6,48 (m, 4H), 3,86 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,25 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,56 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,41 (m, 2H), 1,90 (bs, 1H), 1,76 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 0,89 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). LCMS: 509,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 96: Tổng hợp (E)-4-((3-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)butan-2-yl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit (Hợp chất 96)

Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong ví dụ 59 bằng cách, ở bước 4 của ví dụ 59, thay thế 5-(but-1-yn-1-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-

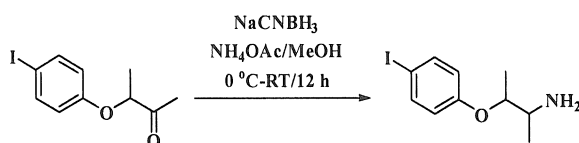
1H-indazol (như được điều chế trong Ví dụ 1, bước 3) cho hợp chất 276 và tert-butyl (E)-(4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl)(3-(4-iodophenoxy)butan-2-yl)carbamate (điều chế như dưới đây trong ví dụ 96 bước 1-4) cho hợp chất 277 và ở bước 5 của ví dụ 59, thay thế iodobenzen cho hợp chất 265 để tách hợp chất 96 (0,165 g).

Bước 1: Tổng hợp 3-(4-iodophenoxy)butan-2-on



Dung dịch khuấy chứa 4-iodophenol (5 g, 22,7 mmol) trong butanon (100 mL) được thêm kali cacbonat (4,7 g, 34 mmol) và kali iodua (0,376 g, 2,27 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, 3-clobutan-2-on (2,4 g, 22,7 mmol) được thêm vào hỗn hợp nêu trên. Các thành phần được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá lạnh và được chiết bằng etyl axetat (2 x 250 mL). Phần chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng natri sulphat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn 3-(4-iodophenoxy)butan-2-on (6 g, 86%).

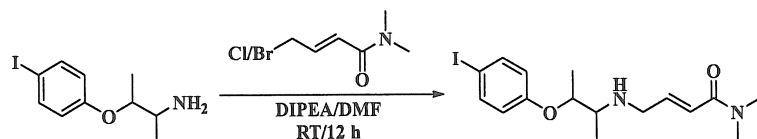
Bước 2: Tổng hợp 3-(4-iodophenoxy)butan-2-amin



Dung dịch khuấy chứa 3-(4-iodophenoxy)butan-2-on (3 g, 10,3 mmol) trong metanol (50 mL) được thêm natri xyanoborohydrua (0,98 g, 15,5 mmol) và amoni axetat (11,8 g, 154,5 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng HCl đậm đặc và nước, chiết bằng dietyl ete. Lớp nước được kiềm hóa bằng dung dịch NaOH 5%, chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được cô đặc trong điều

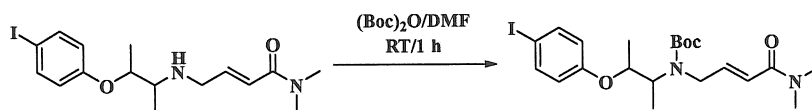
kiện áp suất giảm và nguyên liệu thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (2,2 g, 70%).

Bước 3: Tổng hợp (E)-4-((3-(4-iodophenoxy)butan-2-yl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit



Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 3, bước 3 sử dụng 3-(4-iodophenoxy)butan-2-amin (2,9 g, 10,03 mmol) và hỗn hợp (E)-4-clo-N,N-dimetylbut-2-enamit và (E)-4-bromo-N,N-dimetylbut-2-enamit (1,73 g, 9,03 mmol, ví dụ 63, bước 7). Nguyên liệu thô được sử dụng cho bước tiếp theo (4 g, dạng thô).

Bước 4: Tổng hợp tert-butyl (E)-4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl(3-(4-iodophenoxy)butan-2-yl)carbamate



Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 3, bước 4 sử dụng (E)-4-((3-(4-iodophenoxy)butan-2-yl)amino)-N,N-dimetylbut-2-enamit (4 g, 9,9 mmol) cho hợp chất 218. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh kết hợp rửa giải bằng ethyl axetat 70% trong n-hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 96 bước 4 (2,9 g, 60%).

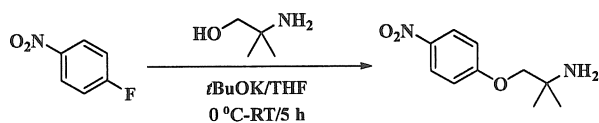
Hợp chất 96: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,05 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 7,22-7,10 (m, 6H), 6,74-6,71 (m, 2H), 6,61-6,43 (m, 4H), 4,23-4,20 (m, 1H), 3,35-3,28 (m, 2H), 2,94-2,81 (m, 6H), 2,71-2,67 (m, 1H), 2,42-2,32 (m, 2H), 1,09-0,84 (m, 9H). LCMS: 523,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 97: Không có ví dụ 97.

Ví dụ 98: Tổng hợp (E)-4-((1-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)-2-methylpropan-2-yl)amino)-N,N-dimethylbut-2-enamit (Hợp chất 98)

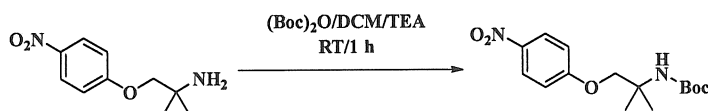
Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong ví dụ 3 bằng cách (i) ở bước 1 của ví dụ 3, thay thế 5-(but-1-yn-1-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (như được điều chế trong ví dụ 1, bước 3) cho hợp chất 252, (ii) thực hiện ngay từ bước 1 đến bước 3 và ở bước 3 của ví dụ 3 thay thế tert-butyl (1-(4-iodophenoxy)-2-methylpropan-2-yl)carbamate (điều chế như dưới đây trong ví dụ 98 bước 1-4) cho hợp chất 256, (iii) ở bước 4 của ví dụ 3 thay thế iodobenzen cho hợp chất 227, (iv) thay thế bước 5 của ví dụ 3 bằng các điều kiện phản ứng được mô tả trong Sơ đồ 2, bước 6b, và (v) ở bước 6 của ví dụ 3 thay thế hỗn hợp (E)-4-clo-N,N-dimethylbut-2-enamit và (E)-4-bromo-N,N-dimethylbut-2-enamit (như được điều chế trong ví dụ 49, bước 4) cho hợp chất 251 để tạo ra hợp chất 98 (0,035 g).

Bước 1: Tổng hợp 2-metyl-1-(4-nitrophenoxy)propan-2-amin



Dung dịch khuấy chứa 2-amino-2-methylpropan-1-ol (4,5 g) trong THF (25 mL) được thêm dung dịch chứa kali tert-butoxit (5,7 g, 51 mmol) trong THF (25 mL) ở nhiệt độ 0°C, được khuấy trong 1 giờ ở cùng nhiệt độ đó. 1-flu-4-nitrobenzen (5 g, 35,4 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng nêu trên và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước đá lạnh, chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulphat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục trong ví dụ 98 bước 1 (6 g, 80%).

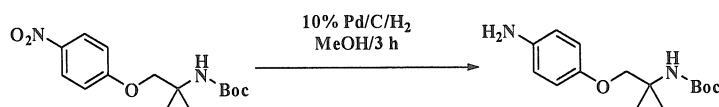
Bước 2: Tổng hợp tert-butyl (2-metyl-1-(4-nitrophenoxy)propan-2-yl)carbamate



Dung dịch khuấy chứa 2-metyl-1-(4-nitrophenoxy)propan-2-amin (5 g, 23,5 mmol) trong DCM (50 mL) được thêm TEA (6,3 mL, 35,3 mmol) ở nhiệt độ trong

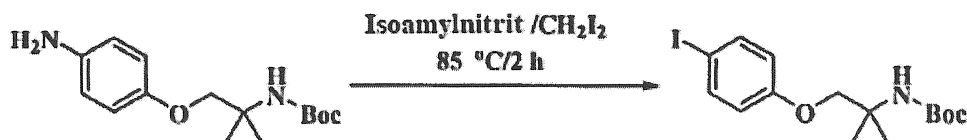
phòng, được khuấy trong 15 phút. Boc anhydrit (6,1 mL, 28,2 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước đá lạnh, chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulphat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục trong ví dụ 98 bước 2 (7,3 g).

Bước 3: Tổng hợp tert-butyl (1-(4-aminophenoxy)-2-metylpropan-2-yl)carbamate



Dung dịch chứa tert-butyl (2-metyl-1-(4-nitrophenoxy)propan-2-yl)carbamate (6 g, 19,35 mmol) trong metanol (70 mL) được thêm Pd 10%/C (1,5 g). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển hydro trong 3 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, phần lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô, hợp chất thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (6 g, dạng thô).

Bước 4: Tổng hợp tert-butyl (1-(4-iodophenoxy)-2-metylpropan-2-yl)carbamate



Hỗn hợp chứa tert-butyl (1-(4-aminophenoxy)-2-metylpropan-2-yl)carbamate (4 g, 14,2 mmol), isoamylnitrit (19 mL, 142 mmol) và diiodometan (11,4 mL, 142 mmol) được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong 2 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước đá lạnh, chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulphat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô, hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh kết hợp rửa giải bằng etyl axetat 5% trong n-hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục trong ví dụ 98 bước 4 (0,9 g, 37%).

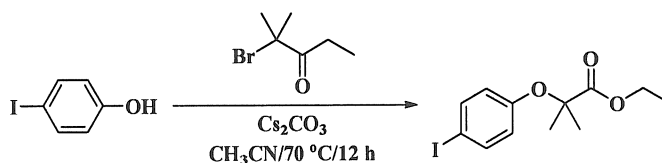
Hợp chất 98: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,05 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,15-7,10 (m, 5H), 6,74 (d, J

= 8 Hz, 2H), 6,65-6,58 (m, 3H), 6,49 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,28-3,06 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,40 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 1,04 (s, 6H), 0,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LCMS: 523,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ 99: Tổng hợp (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)-2-methylpropyl)amino)-N,N-dimethylbut-2-enamit (Hợp chất 99)

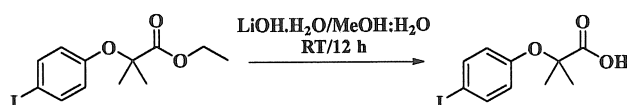
Hợp chất được tổng hợp theo cách thức như được nêu trong Ví dụ 59 bằng cách (i) ở bước 4 của ví dụ 59, thay thế 5-(but-1-yn-1-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (như được điều chế trong ví dụ 1, bước 3) cho hợp chất 276 và tert-butyl (E)-4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl(2-(4-iodophenoxy)-2-methylpropyl)carbamate (quy trình điều chế được thể hiện dưới đây ở ví dụ 99 bước 1-5) cho hợp chất 277, và (ii) ở bước 5 của ví dụ 59, thay thế iodobenzen cho hợp chất 265 để tạo ra hợp chất 99 (0,19 g).

Bước 1: Tổng hợp ethyl 2-(4-iodophenoxy)-2-methylpropanoat



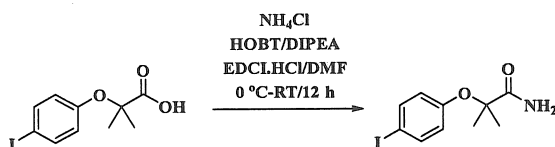
Dung dịch khuấy chứa 4-iodophenol (10 g, 45,45 mmol) trong axetonitril (100 mL) được thêm xeri cacbonat (29,5 g, 90 mmol) và 2-bromo-2-methylpentan-3-on (8,86 g, 45,45 mmol). Các thành phần này được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 12 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá lạnh và được chiết bằng ethyl axetat (2 x 250 mL). Phần chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng natri sulphat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn ethyl 2-(4-iodophenoxy)-2-methylpropanoat (15 g).

Bước 2: Tổng hợp axit 2-(4-iodophenoxy)-2-methylpropanoic



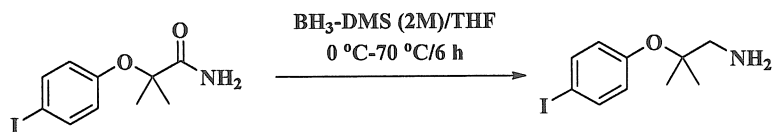
Dung dịch khuấy chứa etyl 2-(4-iodophenoxy)-2-metylpropanoat (15 g, 44,91 mmol) trong MeOH:H₂O (60 mL, 3:1) được thêm LiOH.H₂O (3,77 g, 89,82 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau khi kết thúc phản ứng (quan sát bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước được axit hóa bằng HCl 2M, chiết bằng EtOAc (300 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước tiếp đó là dung dịch NaCl bão hòa, làm khô bằng Na₂SO₄ khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (12 g).

Bước 3: Tổng hợp 2-(4-iodophenoxy)-2-metylpropanamit



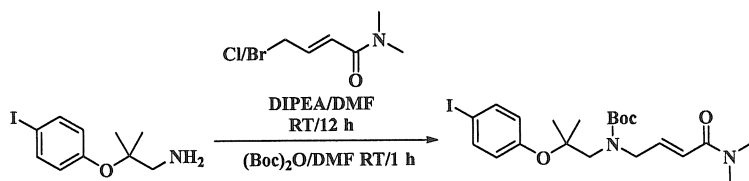
Dung dịch khuấy chứa axit 2-(4-iodophenoxy)-2-metylpropanoic (13 g, 42,48 mmol) trong DMF (25 mL) được thêm DIPEA (14,6 mL, 84,96 mmol), EDCI.HCl (12,21 g, 63,72 mmol), HOBT (8,6 g, 63,72 mmol) và amoni clorua (4,58 g, 84,96 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau khi kết thúc phản ứng (quan sát bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc (500 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước tiếp đó là dung dịch NaCl bão hòa, làm khô bằng Na₂SO₄ khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh kết hợp sử dụng MeOH 2% trong diclometan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 99 bước 3 (12 g, 97%).

Bước 4: Tổng hợp 2-(4-iodophenoxy)-2-metylpropan-1-amin



Dung dịch chứa 2-(4-iodophenoxy)-2-metylpropanamit (11,2 g, 36,72 mmol), trong THF (110 mL) được thêm nhỏ giọt vào dung dịch chứa phức boran-metyl sulphua (36,7 mL, 73,44 mmol) và các thành phần được khuấy trong 6 giờ ở nhiệt độ 70°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng metanol, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, được chiết hai lần bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước sau đó bằng dung dịch nước muối và làm khô bằng natri sulphat khan. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục trong ví dụ 99 bước 4 (8,5 g, 80%).

Bước 5: Tổng hợp tert-butyl (E)-(4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-en-1-yl)(2-(4-iodophenoxy)-2-metylpropyl)carbammat



Phản ứng được thực hiện theo Sơ đồ 3, bước 3 sử dụng 2-(4-iodophenoxy)-2-metylpropan-1-amin (5 g, 17,18 mmol) trong DMF (50 mL) và hỗn hợp (E)-4-clo-N,N-dimetylbut-2-enamit và (E)-4-bromo-N,N-dimetylbut-2-enamit (2,39 g, 13,74 mmol, Ví dụ 63, bước 7). Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh kết hợp rửa giải bằng MeOH 2% trong diclometan để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục của ví dụ 99 bước 5 (5 g, 58%).

Hợp chất 99: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,06 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,11-7,10 (m, 5H), 7,09 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,63-6,60 (m, 2H), 6,51 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,41 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,12 (s, 6H), 0,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LCMS: 523,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 100: Không có ví dụ 100.

Ví dụ 101 – Các hợp chất ức chế hoạt tính ER α ^{WT/MUT} *in vitro*

Nuôi cấy tế bào

Các tế bào MCF7 BUS (Coser, *et al.*, (2003) *PNAS* 100(24): 13994-13999) được duy trì trong môi trường Eagle cải biến Dulbecco được bổ sung FBS 10%, L-glutamin 4 mM và 1x axit amin không thiết yếu. Thông thường, các tế bào Lenti-X 293T (Clontech, Cat # 632180) được nuôi cấy trong môi trường Eagle cải biến Dulbecco được bổ sung FBS 10%.

Xử lý kỹ thuật dòng tế bào và tạo đột biến định hướng điểm

Bộ kit tạo đột biến định hướng điểm QuikChange II XL (Agilent Technologies, Cat #200523) được sử dụng để tạo ra các đột biến Y537S, Y537C, Y537N và D538G trong ER α exon 8. cADN của *ESR1* kiểu dại (GeneCopoeia Inc., Cat# GC-A0322, số tiếp cận NM 000125) được sử dụng làm mẫu với các đoạn mồi tạo đột biến sau (trong đó các nucleotit được gạch chân thể hiện các đột biến điểm); Y537S: F-AAG AAC GTG GTG CCC CTC TCT GAC CTG CTG CTG GAG ATG (SEQ ID NO: 1), R-CAT CTC CAG CAG CAG GTC AGA GAG GGG CAC CAC GTT CTT (SEQ ID NO: 2); Y537N: F-AAG AAC GTG GTG CCC CTC AAT GAC CTG CTG CTG GAG ATG (SEQ ID NO: 3), R-CAT CTC CAG CAG CAG GTC ATT GAG GGG CAC CAC GTT CTT (SEQ ID NO: 4); Y537C: F-AAG AAC GTG GTG CCC CTC TGT GAC CTG CTG CTG GAG ATG (SEQ ID NO: 5), R-CAT CTC CAG CAG CAG GTC ACA GAG GGG CAC CAC GTT CTT (SEQ ID NO: 6); D538G: F-AAC GTG GTG CCC CTC TAT GGC CTG CTG CTG GAG ATG CTG (SEQ ID NO: 7), R-CAG CAT CTC CAG CAG CAG GCC ATA GAG GGG CAC CAC GTT (SEQ ID NO: 8). WT và các cADN của *ESR1* đột biến được tách dòng thành vectơ lentiviral chỉ định pLenti6.3/V5-Dest (Invitrogen, Cat #V533-06). Để tạo ra lentivirus, ADN (WT và *ESR1* đột biến) được chuyển nhiễm đồng thời với các plasmit đóng gói vào trong các tế bào Lenti-X 293T bằng cách sử dụng TransIT (Mirus, Cat #MIR 2700). 48 giờ sau khi gây nhiễm, môi trường chứa virus được lọc và được thêm vào các tế bào MCF7 trong sự có mặt của 8 μ g/ml polybren qua đêm. Hai ngày sau khi nhiễm, các tế bào được đặt trong điều kiện lựa chọn 10 μ g/ml blastixidin trong 2 tuần để biểu hiện ổn định.

Thử nghiệm tăng sinh *in vitro*

Các tế bào MCF7-WT và -Y537S được gieo cấy ở mật độ 1500 tế bào/lỗ trong các đĩa 96 lỗ có thành màu đen (đĩa thử nghiệm, Costar, Cat #3904). Song song đó, các tế bào cũng được gieo cấy trong đĩa 96 lỗ riêng biệt (8 lỗ/dòng tế bào, đĩa đối chứng) để CTG (CellTiter-Glo® Luminescent Viability Assay, Promega, Cat #G7572) được xác định vào ngày tiếp theo (giá trị ghi ở ngày 0). Giá trị ghi ở ngày 0 được sử dụng để tính GI₅₀ khi kết thúc thử nghiệm. Vào ngày sau khi gieo hạt, các hợp chất được thêm vào đĩa thử nghiệm. Tóm lại, phần pha loãng theo dãy tỷ lệ 1:4 được điều chế trong DMSO ở nồng độ cuối 200x đối với tổng số 10 nồng độ (9 phần pha loãng chứa hợp chất và một phần pha loãng chỉ có DMSO). Các hợp chất đã pha loãng theo dãy được lấy nhỏ giọt vào môi trường để tạo ra hỗn hợp hợp chất-môi trường ở nồng độ cuối 10x. 10 µl hỗn hợp hợp chất-môi trường được thêm vào các tế bào MCF7-WT và -Y537S ở 3 lỗ/nồng độ (ba lần cho mỗi nồng độ). Vào ngày 3, môi trường/hợp chất được loại bỏ và được thay thế bằng môi trường/hợp chất mới như đã mô tả ở trên. Vào ngày 6, CTG được xác định và so sánh với giá trị ghi vào ngày 0 từ đĩa đối chứng để đánh giá GI₅₀.

Kết quả

Fig.1 thể hiện sự biểu hiện lạc vị của ER α ^{Y537S/N/C, D538G} trong các tế bào MCF7 tạo ra tính kháng kiểu hình đối với các liệu pháp hiện có trên thị trường tamoxifen (SERM), raloxifen (SERM) và fulvestrant (SERD). Mới đây, các kết quả quan sát tương tự cũng được công bố bởi một số phòng thí nghiệm độc lập (Jeselson et al., (2014) *Clin Cancer Res.* Apr 1;20(7):1757-67; Toy et al., (2013) *Nat Genet.* 2013 Dec;45(12):1439-45; Robinson et al., (2013) *Nat Genet.* Dec;45(12):1446-51; Merenbakh-Lamin et al., (2013) *Cancer Res.* Dec 1;73(23):6856-64; Yu et al., (2014) *Science* Jul 11;345(6193):216-20). Đã xác nhận được rằng ER α ^{MUT} tạo ra tính kháng đối với liệu pháp nội tiết hiện tại, việc nhận biết các hợp chất mới mà sẽ làm giảm sự tăng sinh tế bào MCF7 mang ER α ^{MUT} hiệu quả hơn so với hợp chất 4-hydroxytamoxifen lâm sàng tương ứng được tìm kiếm. Bằng cách sử dụng thử nghiệm khả năng sống đột biến và WT làm công cụ sàng lọc, các hợp chất được nhận biết là có hiệu quả đối với dòng MCF7 mang Y537S hơn so với 4-hydroxytamoxifen. Kết quả của thử nghiệm khả năng sống được thể hiện trong Bảng 1 nêu trên.

Các phương pháp ghép ngoại lai *in vivo*

Phương pháp và nguyên liệu

Trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế sau đây (các ví dụ 102-109) và các hình vẽ mà được tham chiếu đến trong các ví dụ này, các phần liên quan đến hợp chất 1, hợp chất 60, và hợp chất 69 đề cập đến muối hydroclorua của các hợp chất được đánh số tương ứng. Các muối hydroclorua này được điều chế như đã nêu trong các ví dụ 1A, 60A, và 69A ở trên.

Nghiên cứu ghép ngoại lai MCF7

Dòng tế bào bệnh ung thư vú ER+ kiểu đại ở người ESR1 MCF7 (ATCC) được nuôi cấy trong môi trường DMEM được bổ sung FBS 10% ở nhiệt độ 37°C trong 5% khí quyển CO₂ và giữ trong pha sinh trưởng theo cấp số mũ. Các tế bào được thu gom trong trypsin và được tạo huyền phù lại trong hỗn hợp matrigel và HBSS tỷ lệ 1:1 ở nồng độ cuối 5 x 10⁷ tế bào/ mL. Phần phân ước 0,2mL của các tế bào này được tiêm dưới da vào lớp chất béo thứ 3 của động vật có vú là chuột cái trụi lông Balb/c 6-8 tuần tuổi, đạt 1x 10⁷ tế bào/con. Khi thể tích khối u trung bình đạt đến xấp xỉ 155 mm³, 92 con được chọn ngẫu nhiên trước khi điều trị.

Hoạt tính kháng khối u trong mô hình ghép ngoại lai MCF7 được thử nghiệm bằng cách sử dụng hợp chất 1, hợp chất 60, và hợp chất 69. Tất cả các hợp chất này đều được định liều dùng hằng ngày qua đường miệng ở các liều nằm trong khoảng từ 1 đến 30 mg/kg. Mỗi đợt điều trị bắt đầu vào ngày 0 và chế độ dùng được tiếp tục trong 17 ngày. Lượng dùng được tính toán dựa trên thể trọng của từng con chuột riêng biệt trước khi dùng theo liều. Thể trọng được cân hằng ngày còn thể tích khối u được đo hai lần một tuần. Thể tích khối u (Tumor volume - TV) được tính dựa vào công thức:

$$TV = \text{chiều dài} \times \text{chiều rộng}^2 \times 0,5$$

chiều dài: đường kính lớn nhất của khối u (mm)

chiều rộng: đường kính vuông góc với chiều dài (mm)

% ức chế tăng trưởng khối u (Tumor Growth Inhibition - TGI) được tính theo công thức sau:

% ức chế tăng trưởng khối u (TGI) =

$$\frac{\text{TV đối chứng trung bình ngày X} - \text{TV điều trị ngày X}}{\text{TV đối chứng trung bình ngày X}} \times 100$$

Trong đó Ngày X là đại lượng đo điểm đầu mút.

Nghiên cứu ghép ngoại lai PDx dương tính với Y537S

Mô hình khối u ghép ngoại lai lấy từ bệnh nhân (Patient-Derived Xenograft - PDX) đại diện cho bệnh ung thư vú ER+ đột biến ESR1-Y537S, được ký hiệu là PDX-Y537S, được truyền dưới da ở chuột nhắt bị tổn thương miễn dịch. Các khối u được cắt bỏ trong vòng 60 ngày cấy ghép và xử lý để trộn các mảnh khối u. Các mô khối u rắn được hút sạch các thành phần hoại tử, cắt thành các mảnh 70mg, trộn với matrigel và cấy dưới da vào hông bên phải của chuột nhắt cái trụi lông thiếu tuyến ức 6-12 tuần tuổi (CrI:NU(NCr)-Foxn1nu). Số mảnh và thể tích matrigel chính xác được xác định theo từng trường hợp. Khi thể tích khối u trung bình đạt xấp xỉ 200 mm³, thì các con vật được chọn ngẫu nhiên trước khi điều trị. Tất cả các khối u nguyên phát ở người dùng trong thử nghiệm này đều trải qua khoảng 7 lần cấy chuyển *in vivo*.

Hoạt tính kháng khối u trong mô hình PDX-Y537S được thử nghiệm bằng cách sử dụng hợp chất 1, hợp chất 60, và hợp chất 69. Estrogen không được bổ sung vào các nghiên cứu này. Tất cả các hợp chất đều được định liều dùng qua đường miệng hằng ngày ở các liều nằm trong khoảng từ 3 đến 200 mg/kg. Mỗi đợt điều trị được bắt đầu vào ngày 0 và chế độ dùng liều được tiếp tục cho đến 35 ngày. Lượng dùng được tính toán theo thể trọng của từng con chuột nhắt riêng biệt trước khi dùng theo liều. Thể trọng được cân hằng ngày còn thể tích khối u được đo hai lần một tuần. Thể tích khối u được tính dựa vào công thức đã mô tả ở trên.

Nghiên cứu ghép ngoại lai WHIM20

Mô hình khối u được ghép ngoại lai lấy từ bệnh nhân (Patient-Derived Xenograft - PDX), WHIM20, đại diện cho bệnh ung thư vú ER+ ở người có đột biến

ESR1-Y537S được cấy vào chuột nhắt. Các khối u được cắt bỏ và được xử lý để trộn các mảnh khối u và các mảnh này được cấy lại dưới da vào một con chuột nhắt nhận mới. Đối với công việc hiện tại, các mô khối u rắn được hút sạch các thành phần hoại tử, cắt thành các mảnh, trộn với matrigel và cấy dưới da vào hông bên phải của chuột nhắt cái SCID-bg 6-8 tuần tuổi. Số mảnh và thể tích matrigel chính xác được xác định theo từng trường hợp. Khi thể tích khối u trung bình đạt xấp xỉ 370 mm³, các con vật được chọn ngẫu nhiên trước khi điều trị. Tất cả các khối u nguyên phát ở người dùng trong thử nghiệm này đều trải qua khoảng 4 lần cấy chuyển *in vivo*.

Hoạt tính kháng khối u trong mô hình ghép ngoại lai lấy từ bệnh nhân WHIM20 được thử nghiệm bằng cách sử dụng hợp chất 1 và hợp chất 60 trong các nghiên cứu riêng biệt. Estrogen không được bổ sung vào các nghiên cứu WHIM20. Các hợp chất 1 và 60 được định liều dùng qua đường miệng hằng ngày ở các liều chỉ định. Mỗi đợt điều trị được bắt đầu vào ngày 0 và chế độ dùng liều liên tục trong các ngày được chỉ định. Lượng dùng được tính toán theo thể trọng của từng con chuột nhắt riêng biệt trước khi dùng liều. Thể trọng được cân hằng ngày còn thể tích khối u được đo hai lần một tuần. Thể tích khối u được tính dựa vào công thức đã mô tả ở trên.

Phân tích thống kê

Số liệu được biểu thị ở dạng giá trị $\pm$ SEM trung bình đối với thể tích khối u và giá trị trung bình $\pm$ SEM đối với thể trọng. Chênh lệch về thể tích khối u trong giai đoạn nghiên cứu giữa các nhóm điều trị bằng chất dẫn thuốc và các nhóm điều trị bằng hợp chất được phân tích bằng phân tích hai chiều biến đổi (ANOVA) tiếp đó là kiểm định post hoc đa so sánh Dunnett. Các phép phân tích thống kê được thực hiện bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad Prism® phiên bản 5.04 (GraphPad Software, La Jolla, CA).

Ví dụ 102

Fig.2 thể hiện tác dụng kháng khối u và thể trọng của hợp chất 1 trong mô hình ghép ngoại lai MCF7 mang ER kiểu đại phát triển ở chuột nhắt bị tổn thương miễn dịch. Hợp chất 1 ức chế sự phát triển mảnh ghép ngoại lai theo cách phụ thuộc liều với 10 mg/kg QD và 30 mg/kg QD ức chế một cách đáng kể sự phát triển vào ngày

17 so với đối chứng (TGI lần lượt là 68% và 83% và $p < 0,0001$ ở cả hai liều). Điều trị bằng hợp chất 1 ở liều 1 mg/kg QD và 3 mg/kg QD không khác gì về mặt thống kê so với nhóm được điều trị bằng đối chứng (TGI lần lượt là 19% và 41%). Tất cả các liều và chế độ trị liệu đều được dung nạp tốt không có sự sụt cân đáng kể.

Hợp chất 1 được dùng qua đường miệng một lần mỗi ngày trong suốt thời gian nghiên cứu. Số liệu trên Fig.2 thể hiện giá trị $\pm$ SEM trung bình (Thể tích khối u), hoặc giá trị $\pm$ SEM trung bình (thể trọng) ($N=6$ đối với nhóm điều trị, $N=8$ đối với đối chứng chất dẫn thuốc). * $p < 0,0001$ so với đối chứng chất dẫn thuốc vào ngày 17 (ANOVA hai chiều tiếp đó là kiểm định đa so sánh Dunnett).

Ví dụ 103

Fig.3 thể hiện tác dụng kháng khối u và thể trọng của hợp chất 1 trong mô hình PDX-Y537S mang đột biến dị hợp tử Y537S. Hợp chất 1 định liều hằng ngày ức chế sự phát triển của mảnh ghép ngoại lai theo cách phụ thuộc liều với các liều điều trị 10 mg/kg, 30 mg/kg, 100 mg/kg và 200 mg/kg ức chế một cách đáng kể sự phát triển vào ngày 35 (TGI lần lượt là 35%, 63%, 76% và 81% và $p < 0,01$, $p < 0,0001$, $p < 0,0001$ và $p < 0,0001$). Hợp chất 1 điều trị hằng ngày ở liều 3 mg/kg không khác gì về mặt thống kê so với nhóm điều trị bằng chất dẫn thuốc (TGI là 3%). Tất cả các liều và chế độ trị liệu đều được dung nạp tốt không có sự sụt cân đáng kể.

Hợp chất 1 được dùng qua đường miệng một lần mỗi ngày trong suốt thời gian nghiên cứu. Số liệu thể hiện giá trị $\pm$ SEM trung bình (Thể tích khối u) hoặc giá trị $\pm$ SEM trung bình (thể trọng) ($N=8$ đối với tất cả các nhóm). * $p < 0,01$, ** $p < 0,0001$ so với đối chứng chất dẫn thuốc vào ngày 35 (ANOVA hai chiều tiếp đó là kiểm định post hoc đa so sánh Dunnett).

Ví dụ 104

Fig.4 thể hiện tác dụng kháng khối u và thể trọng của hợp chất 1 trong mô hình ER+ WHIM20 PDX mang đột biến dị hợp tử Y537S. Điều trị hằng ngày bằng hợp chất 1 ở liều 100 mg/kg làm giảm đáng kể sự phát triển của khối u so với đối chứng chất dẫn thuốc (TGI là 45%; $p < 0,05$). Liều lượng này của hợp chất 1 được dung nạp theo hướng dẫn của Ủy ban sử dụng và chăm sóc động vật quốc tế.

Hợp chất 1 được dùng qua đường miệng một lần mỗi ngày trong suốt thời gian nghiên cứu. Số liệu thể hiện giá trị $\pm$ SEM trung bình (Thể tích khối u) hoặc giá trị $\pm$ SEM trung bình (thể trọng) (N=9 đối với tất cả các nhóm). * $p<0,05$ so với đối chứng chất dẫn thuốc vào ngày 27 (ANOVA hai chiều tiếp đó là kiểm định post hoc đa so sánh Dunnett).

Ví dụ 105

Fig.5 thể hiện tác dụng kháng khối u và thể trọng của hợp chất 60 trong mô hình ghép ngoại lai dưới da MCF7 mang ER kiểu đại phát triển ở chuột nhắt bị tổn thương miễn dịch. Hợp chất 60 ức chế sự phát triển mảnh ghép ngoại lai theo cách phụ thuộc liều với liều điều trị 3 mg/kg QD, 10 mg/kg QD và 30 mg/kg QD ức chế sự phát triển vào ngày 17 (TGI lần lượt là 75%, 80% và 85% và $p<0,0001$ đối với tất cả các liều). Điều trị bằng hợp chất 60 ở liều 1 mg/kg QDx18 không cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa về mặt thống kê so với nhóm điều trị đối chứng (TGI là 36%, $p>0,05$). Tất cả các liều và chế độ trị liệu đều được dung nạp tốt không có sự sụt cân hoặc các dấu hiệu lâm sàng đáng kể.

Hợp chất 60 được dùng qua đường miệng một lần mỗi ngày trong suốt thời gian nghiên cứu. Số liệu thể hiện giá trị $\pm$ SEM trung bình (Thể tích khối u) hoặc giá trị $\pm$ SEM trung bình (thể trọng) (N=6 đối với nhóm điều trị, N=8 đối với đối chứng chất dẫn thuốc). * $p<0,0001$ so với đối chứng chất dẫn thuốc vào ngày 17 (ANOVA hai chiều tiếp đó là kiểm định đa so sánh Dunnett).

Ví dụ 106

Fig.6 thể hiện tác dụng kháng khối u và thể trọng của hợp chất 60 trong nghiên cứu lặp lại ở mô hình ER+ PDX-Y537S mang đột biến dị hợp tử Y537S. Hợp chất 60 ức chế sự phát triển mảnh ghép ngoại lai theo cách phụ thuộc liều với các liều điều trị 3 mg/kg QD, 10 mg/kg QD, 30 mg/kg QD và 100 mg/kg QD ức chế một cách đáng kể sự phát triển vào ngày 28 (TGI lần lượt là 61%, 85%, 81% và 84% và $p<0,001$, $p<0,0001$, $p<0,0001$ và $p<0,0001$). Tất cả các liều đều được dung nạp tốt không có sự sụt cân hoặc dấu hiệu lâm sàng đáng kể.

Hợp chất 60 được dùng qua đường miệng một lần mỗi ngày trong suốt thời gian nghiên cứu. Số liệu thể hiện giá trị $\pm$ SEM trung bình (Thể tích khối u) hoặc giá trị $\pm$ SEM trung bình (thể trọng) (N=6 cho hợp chất 60 và N=8 đối với chất dẫn thuốc). * $p < 0,001$, ** $p < 0,0001$ so với đối chứng chất dẫn thuốc vào ngày 28 (ANOVA hai chiều tiếp đó là kiểm định đa so sánh Dunnett).

Ví dụ 107

Fig.7 thể hiện tác dụng kháng khối u và thể trọng của hợp chất 69 trong mô hình ghép ngoại lai dưới da MCF7 mang ER kiểu đại phát triển ở chuột nhắt bị tổn thương miễn dịch. Hợp chất 69 ức chế sự phát triển mảnh ghép ngoại lai theo cách phụ thuộc liều với các liều điều trị 3 mg/kg QD, 10 mg/kg QD và 30 mg/kg QD ức chế sự phát triển vào ngày 17 (TGI lần lượt là 72%, 80% và 83% và $p < 0,0001$ đối với tất cả các liều). Điều trị bằng hợp chất 69 với liều 1 mg/kg QD không cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa về mặt thống kê so với nhóm điều trị đối chứng (TGI là 42%). Tất cả các liều đều được dung nạp tốt không có sự sụt cân hoặc dấu hiệu lâm sàng đáng kể.

Hợp chất 69 được dùng qua đường miệng một lần mỗi ngày trong suốt thời gian nghiên cứu. Số liệu thể hiện giá trị $\pm$ SEM trung bình (Thể tích khối u) hoặc giá trị $\pm$ SEM trung bình (thể trọng) (N=6 đối với nhóm điều trị, N=8 đối với đối chứng chất dẫn thuốc). * $p < 0,0001$ so với đối chứng chất dẫn thuốc vào ngày 17 (ANOVA hai chiều tiếp đó là kiểm định đa so sánh Dunnett).

Ví dụ 108

Fig.8 thể hiện tác dụng kháng khối u và thể trọng của hợp chất 69 trong mô hình ER+ PDX-Y537S mang đột biến dị hợp tử Y537S. Hợp chất 69 thể hiện hiệu quả đáng kể với các liều điều trị 3 mg/kg QD, 10 mg/kg QD, 30 mg/kg QD và 100 mg/kg QD ức chế sự phát triển vào ngày 28 so với nhóm điều trị bằng chất dẫn thuốc (TGI lần lượt là 62%, 72%, 67% và 76% và $p < 0,001$, $p < 0,0001$, $p < 0,001$ và $p < 0,0001$). Tất cả các liều đều được dung nạp tốt không có sự sụt cân hoặc dấu hiệu lâm sàng đáng kể.

Hợp chất 69 được dùng qua đường miệng một lần mỗi ngày trong thời gian nghiên cứu. Số liệu thể hiện giá trị $\pm$ SEM trung bình (Thể tích khối u) hoặc giá trị $\pm$ SEM trung bình (thể trọng) (N=8). * $p<0,001$, ** $p<0,0001$ so với đối chứng chất dẫn thuốc vào ngày 28 (ANOVA hai chiều tiếp đó là kiểm định đa so sánh Dunnett).

Ví dụ 109

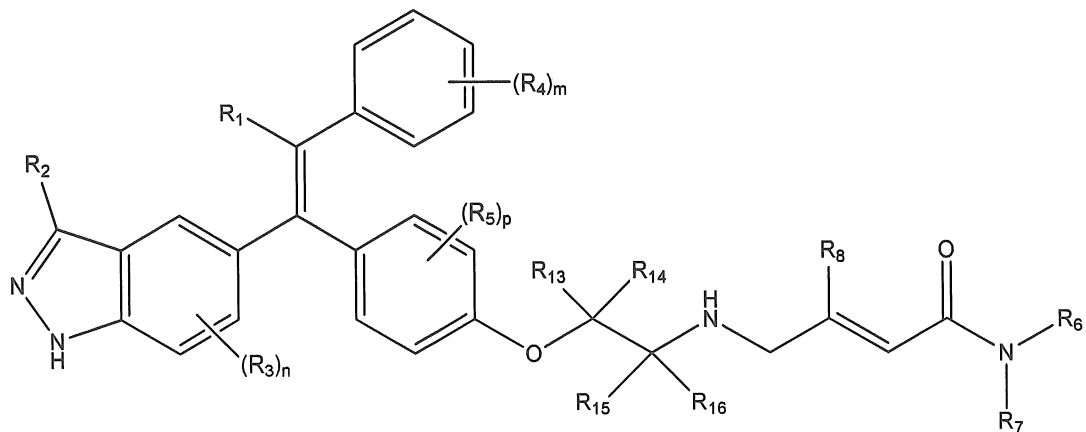
Fig.9 thể hiện tác dụng kháng khối u và thể trọng của hợp chất 60 trong mô hình ER+ WHIM20 PDX mang đột biến dị hợp tử Y537S. Hợp chất 60 ức chế sự phát triển mảnh ghép ngoại lai theo cách phụ thuộc liều với các liều điều trị 10 mg/kg QD, 30 mg/kg QD và 100 mg/kg QD ức chế một cách đáng kể sự phát triển vào ngày 22 (TGI lần lượt là 26%, 36%, và 48% và $p<0,05$, $p<0,01$ và $p<0,0001$). Liều này của hợp chất 60 được dung nạp theo hướng dẫn của Ủy ban sử dụng và chăm sóc động vật quốc tế.

Hợp chất 60 được dùng qua đường miệng một lần mỗi ngày trong thời gian nghiên cứu. Số liệu thể hiện giá trị $\pm$ SEM trung bình (Thể tích khối u) hoặc giá trị $\pm$ SEM trung bình (thể trọng) (N=8 đối với tất cả các nhóm). * $p<0,05$, ** $p<0,01$ và *** $p<0,0001$ tương ứng so với đối chứng chất dẫn thuốc vào ngày 22 (ANOVA hai chiều tiếp đó là kiểm định đa so sánh Dunnett).

Rõ ràng là các chế phẩm mới, được cải thiện, và không hiển nhiên đã được mô tả trong sáng chế này với đặc tính đủ để người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này hiểu được. Hơn nữa, sẽ là rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này khi các cải biến, thay đổi, thay thế, và tương đương hiện có đối với các đặc điểm của chế phẩm này mà về cơ bản không nằm ngoài ý tưởng và phạm vi của các khía cạnh được bộc lộ ở đây. Do đó, mục đích của sáng chế là cốt để tất cả các cải biến, thay đổi, thay thế, và tương đương mà nằm trong ý tưởng và phạm vi của sáng chế như được xác định bởi các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo đều được bao gồm trong các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo đó.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức II:



II

trong đó:

R₁ được chọn từ nhóm bao gồm metyl, etyl, xyclobutyl, xyclopropyl, propyl, isopropyl, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂F, và -CH₂CH₂Cl;

R_2 được chọn từ nhóm bao gồm H và F;

n là 0-1;

R_3 là F nếu $n=1$;

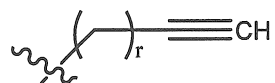
m là 0-2;

R₄ là giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm F, CF₃, Cl, isopropyl, -OCH₃, -OCHF₂, -OCF₃, etyl và metyl;

p là 0-1;

R_5 là F nếu $p=1$;

R₆ và R₇ là giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm methyl, ethyl, propyl, -CH₂CH₂OH và



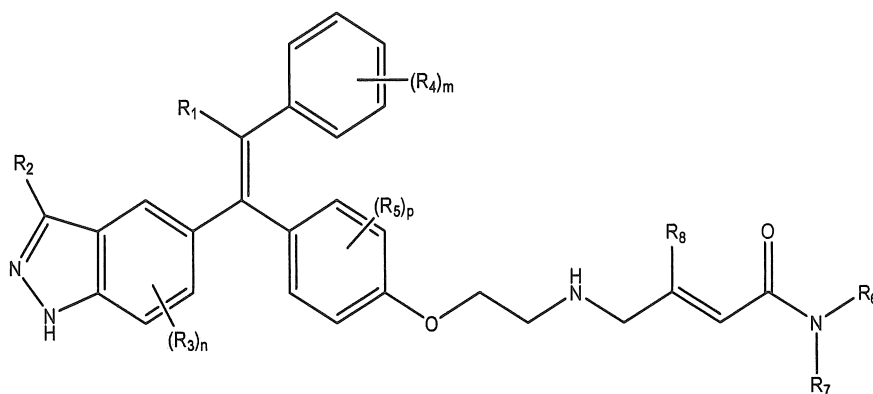
, trong đó r là 1 hoặc 2; hoặc, trong đó R_6 và R_7 tạo thành vòng dị vòng có 4-6 cạnh với nguyên tử N mà chúng gắn kết, trong đó vòng dị vòng này tùy ý bao gồm nguyên tử oxy, và trong đó vòng dị vòng này tùy ý được thế bằng F, hoặc $-\text{CH}_2\text{F}$;

R_8 được chọn từ nhóm bao gồm H và $-\text{CH}_3$;

và R_{13} , R_{14} , R_{15} , và R_{16} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{H}$ hoặc $-\text{CH}_3$;

hoặc muối được dụng của chúng.

2. Hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm 1, có công thức I:



I

trong đó:

R_1 được chọn từ nhóm bao gồm metyl, etyl, xyclobutyl, xyclopropyl và $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$;

R_2 được chọn từ nhóm bao gồm H và F;

n là 0-1;

R_3 là F nếu $n=1$;

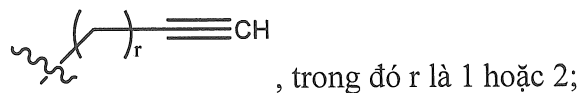
m là 0-2;

R_4 là giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm F, CF_3 , Cl, isopropyl, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_3$, etyl và metyl;

p là 0-1;

R₅ là F nếu p=1;

R₆ và R₇ là giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm metyl, etyl, propyl, -CH₂CH₂OH và

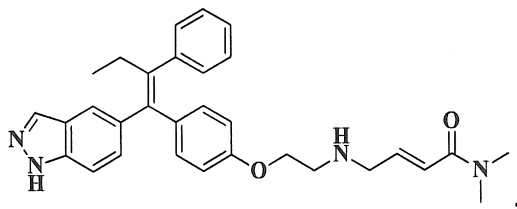


hoặc, trong đó R₆ và R₇ tạo thành vòng dị vòng có 4-6 cạnh với nguyên tử N mà chúng gắn kết, trong đó vòng dị vòng này tùy ý bao gồm nguyên tử oxy, và trong đó vòng dị vòng này tùy ý được thế bằng F, hoặc -CH₂F;

R₈ được chọn từ nhóm bao gồm H và CH₃;

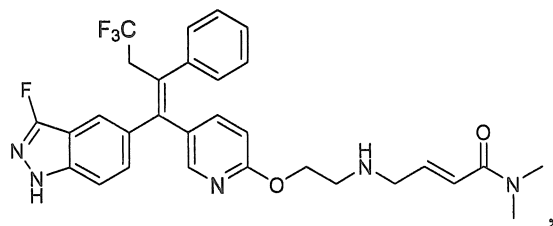
hoặc muối được dụng của chúng.

3. Hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm 2, trong đó R₁ là etyl.
4. Hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm 2, trong đó cả R₆ và R₇ đều là metyl.
5. Hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm 2, trong đó R₂ và R₈ là H.
6. Hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm 2, trong đó R₂ là F.
7. Hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm 2, trong đó m, n và p là 0.
8. Hợp chất theo điểm 2, có công thức sau:



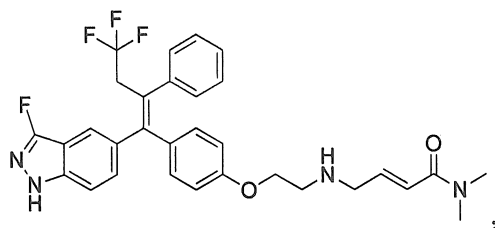
hoặc muối được dụng của chúng.

9. Hợp chất có công thức sau:



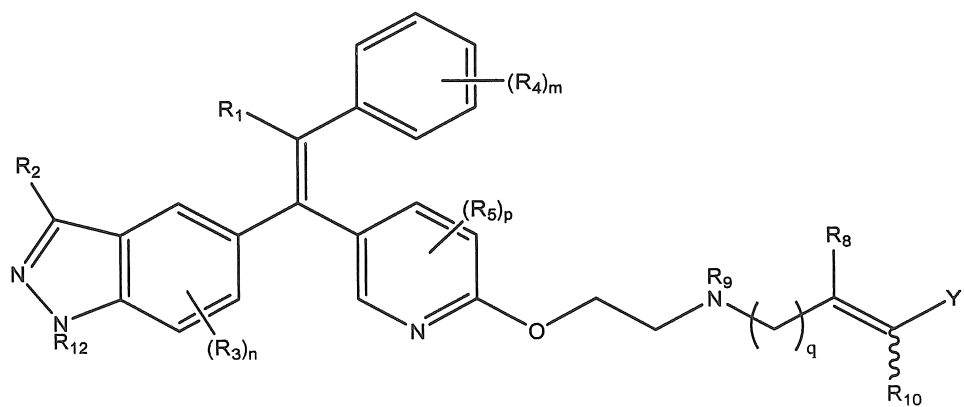
hoặc muối được dụng của chúng.

10. Hợp chất theo điểm 1 có công thức sau:



hoặc muối được dụng của chúng.

11. Hợp chất có công thức III:



III

trong đó:

R_1 được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, $-CH_2CF_3$, và vòng dị vòng có 4-6 cạnh;

R_2 được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, hydroxy, C_1 - C_3 alkyl, C_3 - C_4 xycloalkyl và vòng dị vòng C_4 ;

nếu n không phải là 0, R_3 là giống hoặc khác nhau, và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, C_1 - C_6 alkyl và C_1 - C_3 alkoxy tùy ý được thế bằng ít nhất một halogen;

n là 0-3;

nếu m không phải là không, R_4 là giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, C_1 - C_6 alkyl, và OR_{11} , trong đó R_{11} được chọn từ nhóm bao gồm C_3 - C_6 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkyl, aryl, heteroaryl và vòng dị vòng có 4-6 cạnh;

m là 0-5;

nếu p không phải là 0, R_5 là giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, C_3 - C_4 xycloalkyl, C_3 - C_6 xycloalkoxy và dị vòng C_4 ;

p là 0-3;

q là 1-2;

R_8 và R_{10} là giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, H và C_1 - C_3 alkyl;

R_9 được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1 - C_6 alkyl và C_3 - C_6 xycloalkyl;

Y được chọn từ nhóm bao gồm $-S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_6R_7$, $-C(O)NR_6R_7$,

$-C(O)R_6$, $-C(O)OR_6$, $-CN$; hoặc trong đó cả Y và R_{10} là $-CF_3$;

R_6 và R_7 là giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, aryl, heteroaryl và vòng dị vòng có 4-6 cạnh trong đó alkyl này là no hoặc không no hoặc trong đó R_6 và R_7 tạo thành vòng dị vòng có 4-6 cạnh với nguyên tử N mà chúng gắn kết, tùy ý còn chứa nguyên tử O;

R_{12} được chọn từ nhóm bao gồm H, C_3 - C_4 xycloalkyl và C_1 - C_6 alkyl; và

trong đó cacbon bất kỳ chứa nhóm R_1 - R_{12} có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, flometan, diflometan hoặc triflometan, hoặc $-OH$;

hoặc muối được dụng của chúng.

12. Hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm 11, trong đó R_1 được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, và vòng dị vòng có 4-6 cạnh.
13. Hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm 11, trong đó:

R_2 được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, metyl và etyl;

R_3 là giống hoặc khác nhau, và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, metyl và etyl;

R_4 là giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, C_1 - C_6 alkyl và C_1 - C_6 alkoxy;

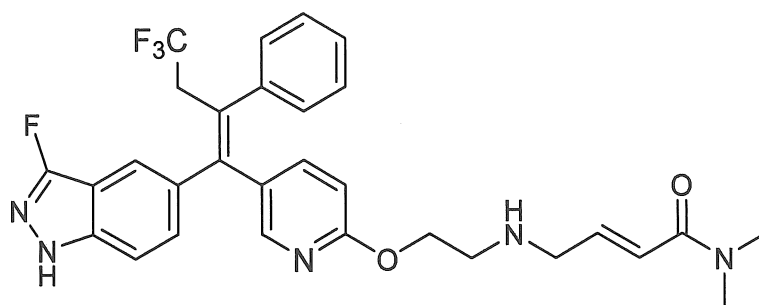
R_5 là giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, metyl và etyl;

R_8 và R_{10} là giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và metyl;

R_9 được chọn từ nhóm bao gồm H, metyl và etyl; và

R_6 và R_7 là giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C_1 - C_6 alkyl hoặc trong đó R_6 và R_7 tạo thành vòng dị vòng có 4-6 nguyên tử với nguyên tử N mà chúng gắn kết, tùy ý còn chứa nguyên tử O.
14. Hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm 11, trong đó Y là $-C(O)NR_6R_7$.
15. Hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm 11, trong đó R_6 và R_7 là metyl.
16. Hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm 14, trong đó mỗi R_2 , R_8 , R_9 , và R_{10} là H.
17. Hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm 14, trong đó R_1 là etyl.
18. Hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm 14, trong đó R_1 là xyclobutyl.
19. Hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm 14, trong đó R_2 là F.
20. Hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm 14, trong đó m, n, và p là 0.

21. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 8 hoặc muối dược dụng của nó, và còn chứa tá dược dược dụng.
22. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 9 hoặc muối dược dụng của nó, và còn chứa tá dược dược dụng.
23. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 10 hoặc muối dược dụng của nó, và còn chứa tá dược dược dụng.
24. Hợp chất theo điểm 9, có công thức sau:



25. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 24, và còn chứa tá dược dược dụng.
26. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 11 hoặc muối dược dụng của nó, và còn chứa tá dược dược dụng.
27. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 1, được chọn từ nhóm bao gồm:
 (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(3-fluoro-1*H*-indazol-5-yl)-2-phenyl but-1-en-1-yl) phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(3-fluoro-1*H*-indazol-5-yl)-2-(3-fluoro-5-(trifluoromethyl) phenyl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(4-fluoro-1*H*-indazol-5-yl)-2-phenyl but-1-en-1-yl) phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-(3,5-difluorophenyl)-1-(1*H*-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl) phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-(3,4-difluorophenyl)-1-(1*H*-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl) phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-(3-chloro-5-fluorophenyl)-1-(1*H*-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl) phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-

1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy) ethyl amino)-*N*-metyl-*N*-(prop-2-yn-1-yl)but-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl amino)-*N*-(but-3-yn-1-yl)-*N*-metylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl amino)-1-(azetidin-1-yl)but-2-en-1-on; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl amino)-1-(pyrolidin-1-yl)but-2-en-1-on; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl amino)-1-(piperidin-1-yl)but-2-en-1-on; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-xyclobutyl-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylvinyl)phenoxy) ethyl)amino)-*N,N*-dimetylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-xyclobutyl-1-(3-flo-1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylvinyl) phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimetylbut-2-enamit 2,2,2-triflo axetat; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl amino)-1-morpholinobut-2-en-1-on; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl amino)-*N*-etyl-*N*-metylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl amino)-*N*-metyl-*N*-propylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-*N*-(2-hydroxyetyl)-*N*-metylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-(2-clo-4-flophenyl)-1-(3-flo-1*H*-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimetylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl amino)-*N,N*,3-trimetylbut-2-enamit; (*Z*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl amino)-*N,N*-dimetylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-xyclobutyl-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylvinyl)phenoxy)ethyl)amino)-1-morpholinobut-2-en-1-on; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-xyclobutyl-1-(4-flo-1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylvinyl)phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimetylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-(o-tolyl)but-1-en-1-yl)phenoxy) ethyl)amino)-*N*-(2-hydroxyetyl)-*N*-metylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-(2-clo-4-flophenyl)-1-(3-flo-1*H*-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-*N*-(2-hydroxyetyl)-*N*-metylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-(4-isopropyl phenyl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimetylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-4-clo-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-phenyl but-1-en-1-yl)phenoxy) ethyl)amino)-*N,N*-dimetylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-(4-isopropyl phenyl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimetylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-(2-

(diflometoxy)phenyl)-1-(1*H*-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-(2-(triflometoxy)phenyl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-(2-isopropyl phenyl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-(2-ethylphenyl)-1-(1*H*-indazol-5-yl) but-1-en-1-yl)phenoxy) ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-(*o*-tolyl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-((5-((*Z*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)pyrimidin-2-yl) oxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-1-(azetidin-1-yl)-4-((2-(4-((*E*)-2-*xy*clobutyl-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylvinyl) phenoxy)ethyl)amino)but-2-en-1-on; (*E*)-1-(azetidin-1-yl)-4-((2-(4-((*E*)-2-*xy*clobutyl-1-(3- flo-1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylvinyl)phenoxy)ethyl)amino)but-2-en-1-on; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-*xy*clobutyl-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2- phenylvinyl) phenoxy) ethyl)amino)-*N*-(2-hydroxyethyl)-*N*-methylbut-2-enamit; (*E*)-1-(azetidin-1-yl)-4-((2-(4-((*E*)-2-*xy*clobutyl-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-(*o*-tolyl) vinyl)phenoxy)ethyl)amino)but-2-en-1-on; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(3- flo-1*H*-indazol-5-yl)-2-(2- flo phenyl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(3- flo-1*H*-indazol-5-yl)-2-(3- flo phenyl)but-1-en-1-yl) phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-(2- clo-4- flophenyl)-2- *xy*clobutyl-1-(3- flo-1*H*-indazol-5-yl)vinyl)phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(2- flo-4-((*Z*)-1-(3- flo-1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-(2,6- diflophenyl)-1-(3- flo-1*H*-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylprop-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-*xy*clopropyl-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylvinyl)phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-(2- clo-4- flophenyl)-1-(4- flo-1*H*-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(3- flo-4-((*Z*)-1-(3- flo-1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-(2,4- diflophenyl)-1-(3- flo-1*H*-indazol-5-yl)but-1-en-1-

yl)phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(3,6-diflo-1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-*N,N*-dimethyl-4-((2-(4-((*E*)-4,4,4-triflo-1-(3-flo-1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)but-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-(2-clophenyl)-1-(3-flo-1*H*-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-(2-clo-4-flophenyl)-1-(1*H*-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(7-flo-1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(3-flo-1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylpent-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(3,7-diflo-1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-(2,5-diflophenyl)-1-(3-flo-1*H*-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(3-flo-1*H*-indazol-5-yl)-3-metyl-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-5-((2-(4-((*E*)-4-flo-1-(3-flo-1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylpent-2-enamit; (*E*)-5-((2-(4-((*E*)-2-(2-clo-4-flophenyl)-1-(3-flo-1*H*-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylpent-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-(2-clo-4-flophenyl)-1-(3-flo-1*H*-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*,2-trimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-(2-clo-4-flophenyl)-4,4,4-triflo-1-(3-flo-1*H*-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-(phenyl-d5)but-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylpent-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)propyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((1-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)propan-2-yl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((3-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)propyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((3-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)butan-2-yl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((1-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)-2-metylpropan-2-yl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-

yl)phenoxy)-2-methylpropyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; và (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-xyclobutyl-1-(3-flo-1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylvinyl)phenoxy)ethyl)amino)-*N*-(2-hydroxyethyl)-*N*-methylbut-2-enamit; hoặc muối được dụng của nó.

28. Hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm 11, được chọn từ nhóm bao gồm:

(*E*)-4-((2-((5-((*Z*)-1-(1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-((6-((*Z*)-1-(3-flo-1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)pyridin-3-yl)oxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-((5-((*Z*)-2-xyclobutyl-1-(3-flo-1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylvinyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-4-((2-((5-((*Z*)-1-(3-flo-1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; (*E*)-*N,N*-dimethyl-4-((2-((5-((*Z*)-4,4,4-triflo-1-(3-flo-1*H*-indazol-5-yl)-2-phenylbut-1-en-1-yl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)amino)but-2-enamit; (*E*)-4-((2-((5-((*Z*)-2-(2-clo-4-flophenyl)-4,4,4-triflo-1-(3-flo-1*H*-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; và (*E*)-4-((2-((5-((*Z*)-2-(2-clo-4-flophenyl)-1-(3-flo-1*H*-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)amino)-*N,N*-dimethylbut-2-enamit; hoặc muối được dụng của nó.

FIG. 1

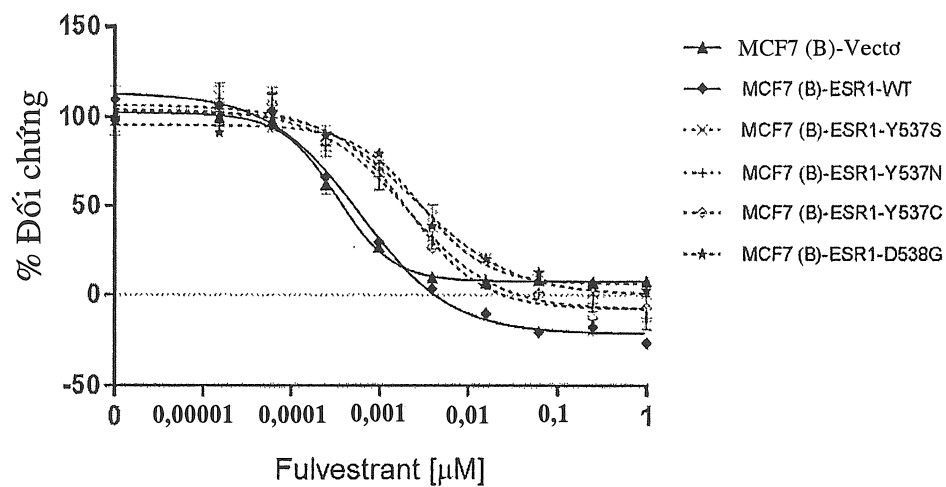
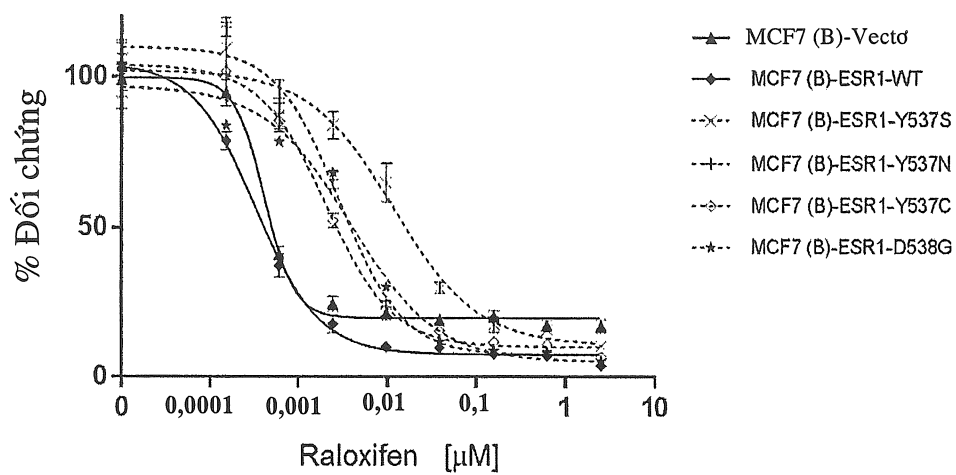
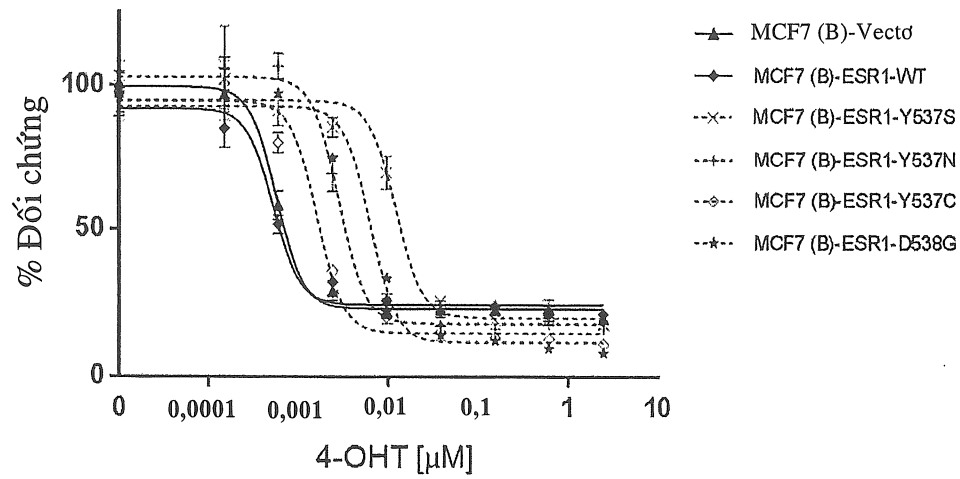


FIG. 2

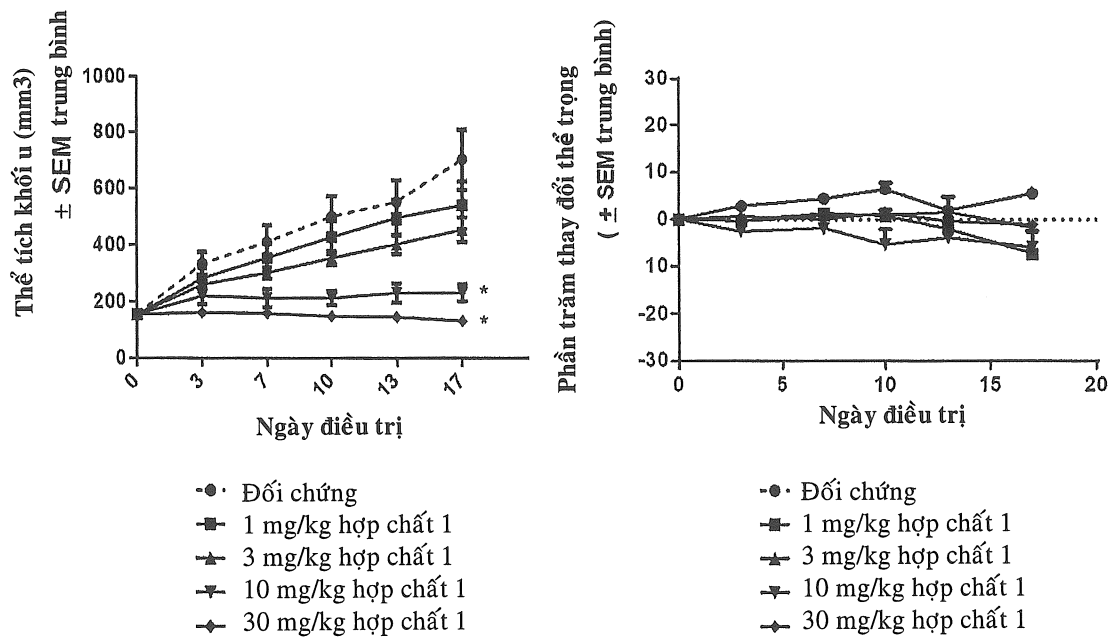
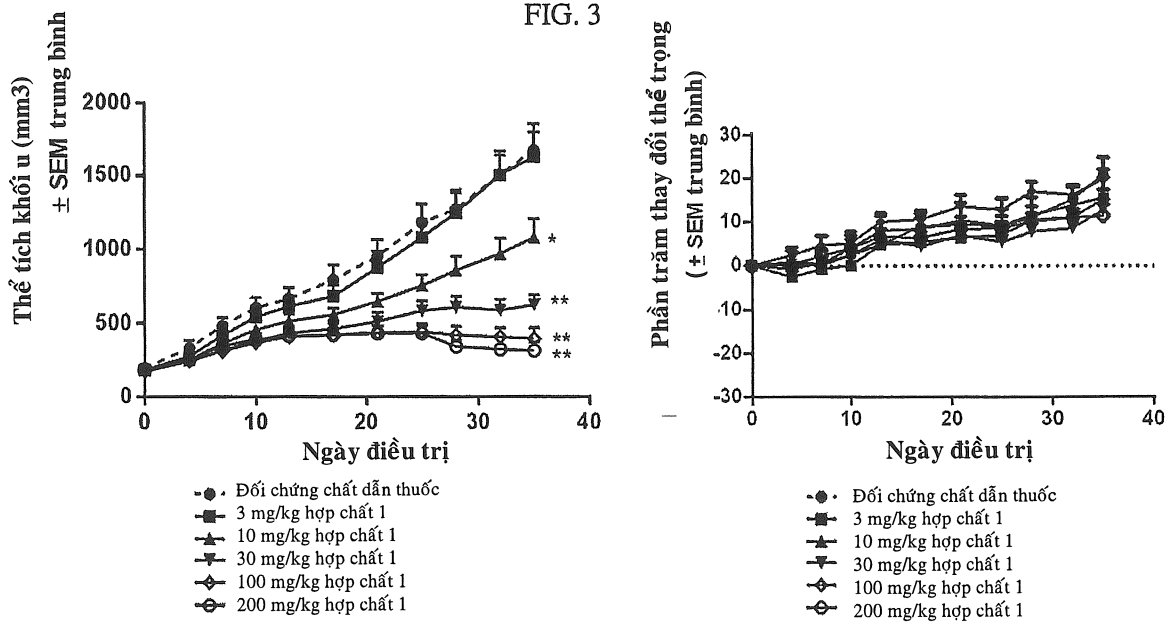


FIG. 3



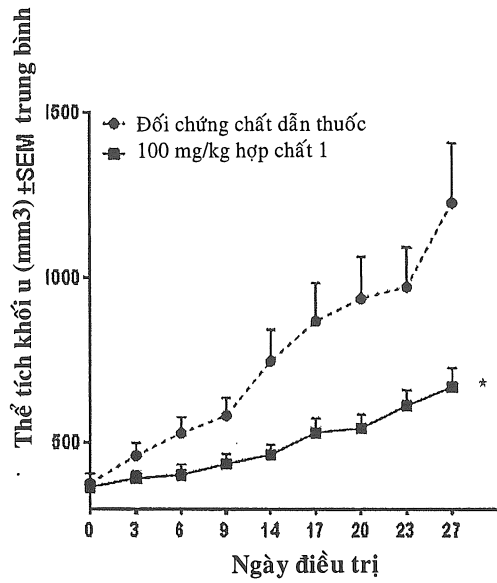


FIG. 4

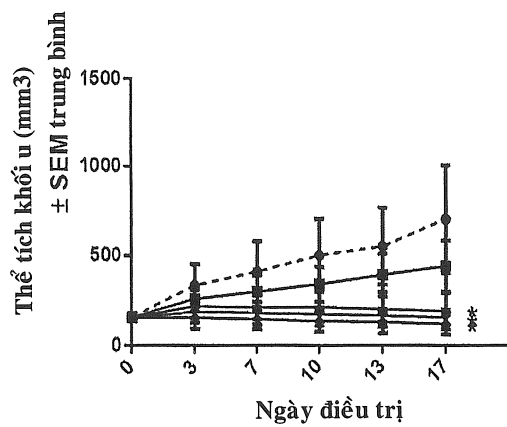
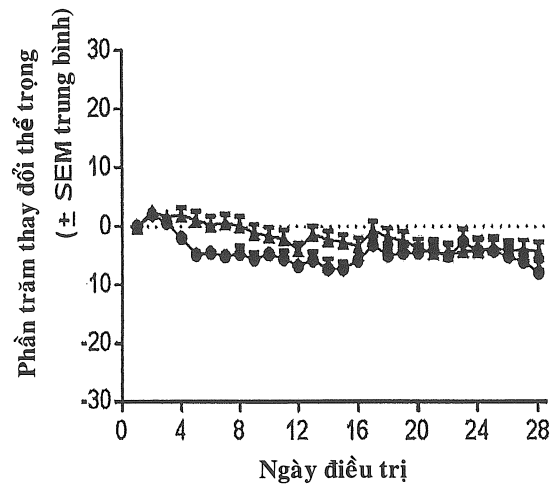


FIG. 5

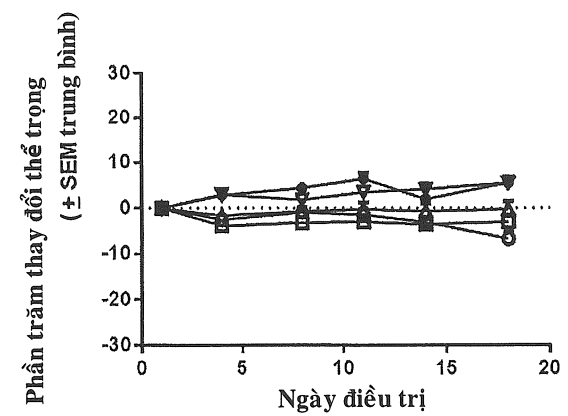


FIG. 6

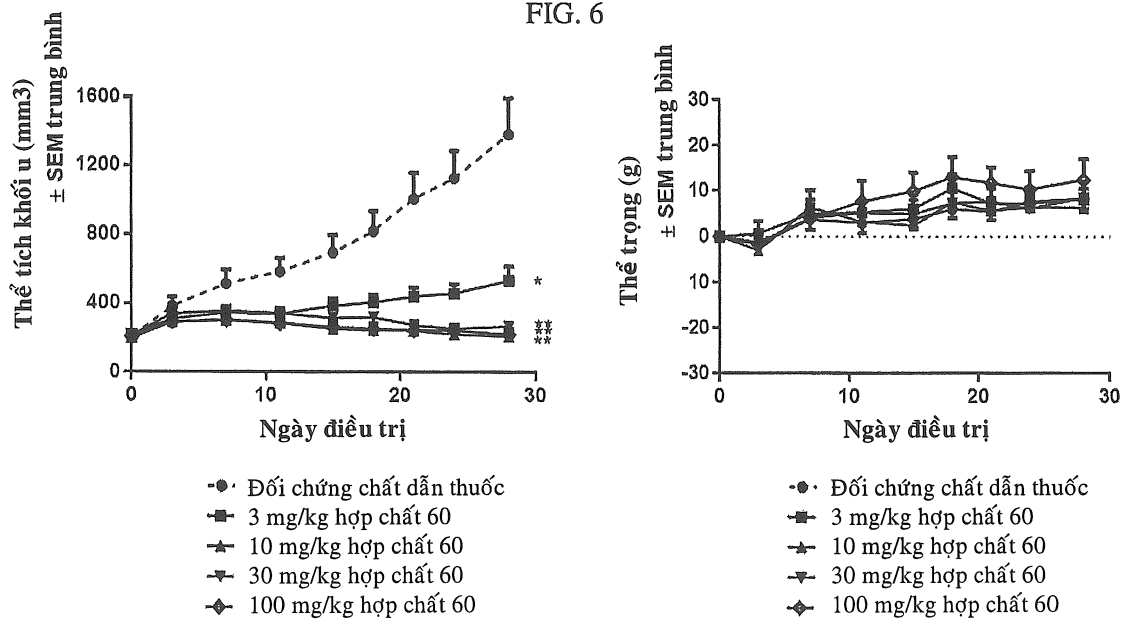


FIG. 7

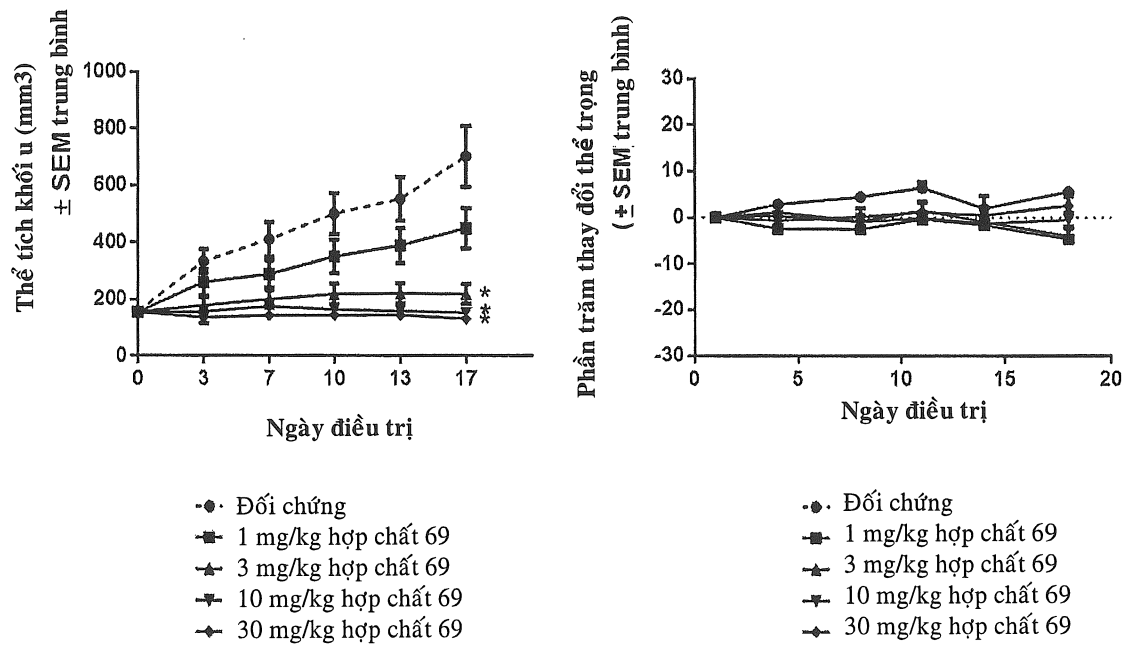


FIG. 8

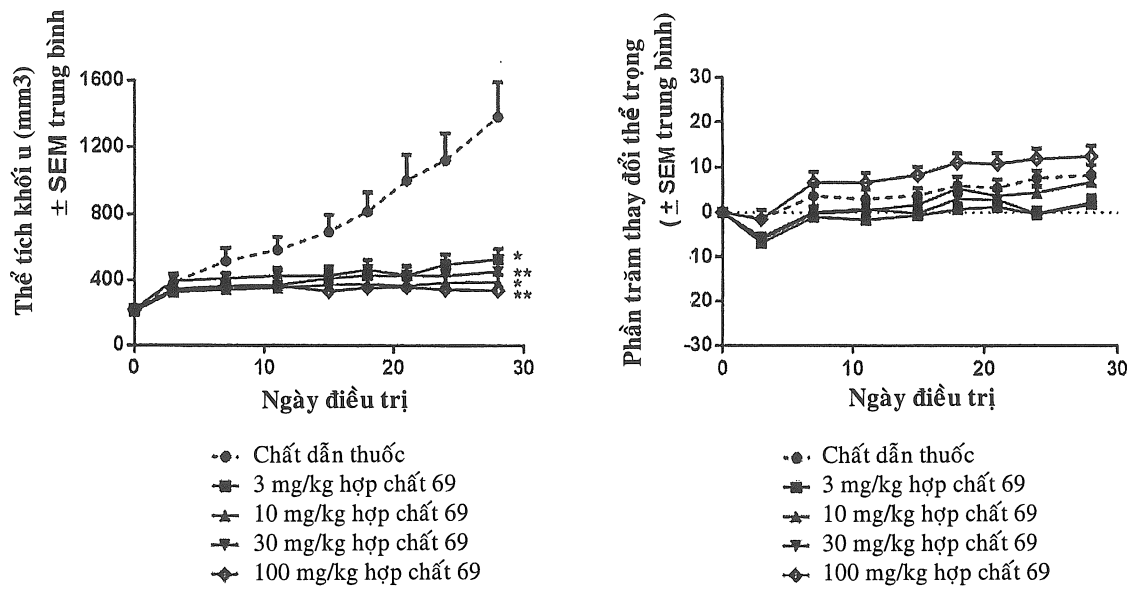
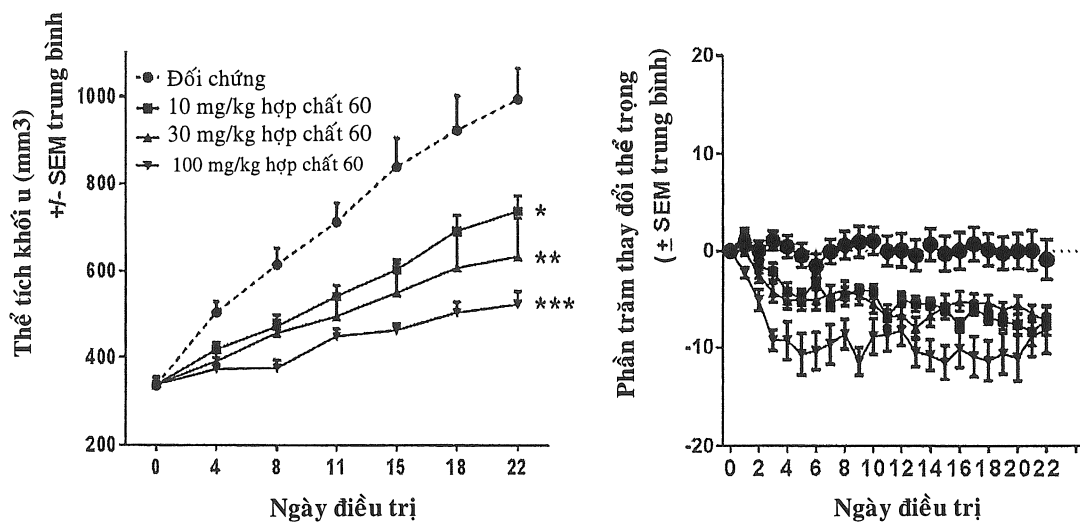


FIG. 9



DANH MỤC TRÌNH TỰ

- <110> Eisai R&D Management Co., Ltd.
 Bock, Mark
 Korpai, Manav
 Hao, Ming-Hong
 Nyavanandi, Vijay K
 Puyang, Xiaoling
 Samajdar, Susanta
 Smith, Peter G
 Wang, John
 Zheng, Guo Zhu
 Zhu, Ping
- <120> Hợp chất alken được thế bốn lần
- <130> 0080171-000246
- <160> 8
- <170> PatentIn phiên bản 3.5
- <210> 1
 <211> 39
 <212> ADN
 <213> trình tự nhân tạo
- <220>
 <223> đoạn nối gây đột biến
- <400> 1
 aagaacgtgg tgcccctctc tgacctgctg ctggagatg 39
- <210> 2
 <211> 39
 <212> ADN
 <213> trình tự nhân tạo
- <220>
 <223> đoạn nối gây đột biến
- <400> 2
 catctccagc agcaggtcag agaggggcac cacgttctt 39
- <210> 3
 <211> 39
 <212> ADN
 <213> trình tự nhân tạo
- <220>

<223> đoạn mồi gây đột biến

<400> 3

aagaacgtgg tgcccctcaa tgacctgctg ctggagatg

39

<210> 4

<211> 39

<212> ADN

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> đoạn mồi gây đột biến

<400> 4

catctccagc agcaggtcat tgaggggcac cacgttctt

39

<210> 5

<211> 39

<212> ADN

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> đoạn mồi gây đột biến

<400> 5

aagaacgtgg tgcccctctg tgacctgctg ctggagatg

39

<210> 6

<211> 39

<212> ADN

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> đoạn mồi gây đột biến

<400> 6

catctccagc agcaggtcac agaggggcac cacgttctt

39

<210> 7

<211> 39

<212> ADN

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> đoạn mồi gây đột biến

<400> 7

aacgtggtgc ccctctatgg cctgctgctg gagatgctg

39

<210> 8
<211> 39
<212> ADN
<213> trình tự nhân tạo

<220>
<223> đoạn mồi gây đột biến

<400> 8
cagcatctcc agcagcaggc catagagggg caccacgtt

39