



(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)



1-0051966

(51)^{2021.01} C07D 209/34; A61K 31/454; C07D
403/12; C07D 401/14; A61K 31/404;
A61P 35/00

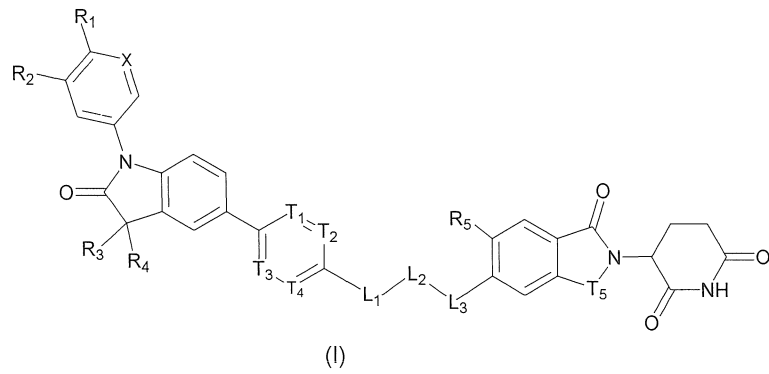
(13) B

-
- (21) 1-2022-04645 (22) 23/12/2020
(86) PCT/CN2020/138572 23/12/2020 (87) WO 2021/129653 A1 01/07/2021
(30) 201911342649.0 23/12/2019 CN; 202010200682.6 20/03/2020 CN; 202010496353.0
03/06/2020 CN; 202011486334.6 16/12/2020 CN
(45) 25/09/2025 450 (43) 26/09/2022 414A
(73) 1. SHANGHAI JEMINCARE PHARMACEUTICALS CO., LTD (CN)
1st Floor, Block 1, No. 1118 Halei Road, Pilot Free Trade Zone, Pudong New Area
Shanghai 201203, China
2. JIANGXI JEMINCARE GROUP CO., LTD (CN)
Block 14, Zhongxing Nanchang Software Park Industrial Park, No. 688 Aixihu North
Road, Nanchang Hi-Tech Industrial Development Zone Nanchang, Jiangxi 330096,
China
(72) LU, Hongfu (CN); XING, Weiqiang (CN); QI, Baojian (CN); PENG, Jianbiao (CN);
GUO, Haibing (US).
(74) Công ty TNHH Dịch vụ Sở hữu trí tuệ KASS Việt Nam (KASS VIETNAM
CO.,LTD.)
-

(54) HỢP CHẤT LÀM CHẤT PHÂN GIẢI PROTEIN

(21) 1-2022-04645

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất làm chất phân giải protein; cụ thể là sáng chế đề cập đến hợp chất được thể hiện bởi công thức (I) và muối dược lý dụng của nó, hợp chất này được sử dụng trong quá trình phân giải của thụ thể androgen (AR).



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất được thể hiện bởi công thức (I) hoặc muối được lý dụng của nó, và hợp chất được sử dụng trong quá trình phân giải của thụ thể androgen (AR).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Ung thư tuyến tiền liệt (PCa) là một trong những bệnh ung thư phổ biến nhất trên toàn thế giới và là nguyên nhân gây tử vong do ung thư cao thứ hai ở nam giới trưởng thành trên toàn thế giới thứ hai. Ung thư tuyến tiền liệt không có các triệu chứng rõ rệt ở giai đoạn đầu và phát triển tương đối chậm. Ở giai đoạn sau, các triệu chứng như là tiểu nhiều lần, tiểu khó, tiểu tiện máu, tiểu buốt có thể xảy ra, và có thể di căn sang các bộ phận khác. Hầu hết các bệnh nhân được chẩn đoán mắc ung thư ở giai đoạn sau. Ở Hoa Kỳ, tỷ lệ mắc ung thư tuyến tiền liệt đã vượt qua tỷ lệ mắc ung thư phổi và trở thành căn bệnh ung thư đứng hàng đầu gây đe dọa đến sức khỏe của nam giới. Năm 2016, có 120.000 người bệnh mới mắc ung thư tuyến tiền liệt ở Trung Quốc. Dự tính là đến năm 2030, số lượng người bệnh mới mắc ung thư tuyến tiền liệt ở Trung Quốc sẽ đạt đến 237.000, với tốc độ tăng trưởng kép hàng năm là 5%. Điều đó cũng nghĩa là trong 10 năm tiếp theo, tỷ lệ mắc ung thư tuyến tiền liệt ở Trung Quốc sẽ đạt đỉnh và trở thành căn bệnh gây tử vong hàng đầu ở nam giới. Do tỷ lệ chẩn đoán phát hiện sớm thấp nên tỷ lệ tử vong của người bệnh ung thư tuyến tiền liệt ở Trung Quốc cao hơn nhiều so với ở các nước phát triển khác. Ở Hoa Kỳ, tỷ lệ sống sót của người mắc bệnh này trong 5 năm là hơn 98%, trong khi tỷ lệ sống sót của người mắc bệnh này ở Trung Quốc chỉ là 50%.

Ung thư tuyến tiền liệt là khối u phụ thuộc vào androgen, và androgen kích thích sự phát triển tế bào ung thư tuyến tiền liệt và sự tiến triển bệnh. Liệu pháp điều trị nội tiết là một trong các phương pháp điều trị thông thường. Ví dụ, chuẩn điều trị PCa giai đoạn nặng là liệu pháp loại bỏ androgen (ADT), như là thiến phẫu thuật (cắt bỏ tinh hoàn hai bên)/thiến bằng thuốc (như là tiêm Zoladex). Liệu pháp ADT có hiệu quả đáng kể trong việc điều trị ở giai đoạn đầu, tuy nhiên với sự tiến triển của bệnh, thụ thể androgen (AR) đột biến, và AR đột biến dễ bị thương tổn hơn so với androgen ở các

mức độ thấp, như vậy khiến cho bệnh tiến triển thành ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn (CRPC). Hầu hết tất cả những người bệnh mắc ung thư tuyến tiền liệt ở giai đoạn sau cuối cùng sẽ tiến triển thành CRPC sau khi nhận liệu pháp điều trị nội tiết. Hơn nữa, lên đến 30% người bệnh ung thư tuyến tiền liệt sẽ chuyển thành ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn (mCRPC) trong vòng 10 năm kể từ khi điều trị ban đầu. Hiện tại, người bệnh được chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt khu trú sớm thường có thể chữa khỏi được, tuy nhiên người bệnh được chẩn đoán mắc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn nhẹ hoặc không có triệu chứng (mCRPC) không có phương án cứu chữa về mặt lâm sàng.

Hiện tại, các loại thuốc dùng qua đường miệng được phê duyệt để điều trị ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn chủ yếu bao gồm abiraterone và enzalutamine. Trong số chúng, abiraterone là chất ức chế mới sự sinh tổng hợp androgen, mà có thể ngăn chặn sự tổng hợp androgen trong tinh hoàn, tuyến thượng thận hoặc trong môi trường của tế bào khối u. Trong khi enzalutamine là chất ức chế thụ thể androgen, mà có thể ức chế cạnh tranh sự liên kết của androgen với thụ thể. Khi enzalutamine liên kết với AR, nó cũng có thể ức chế thêm sự vận chuyển hạt nhân của AR, như vậy ngăn chặn sự tương tác giữa AR và ADN.

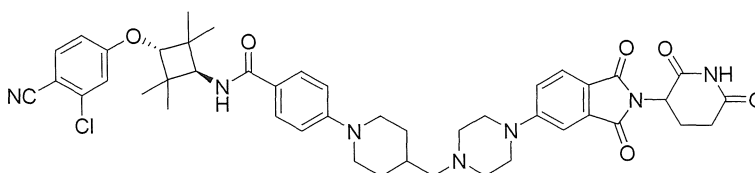
Dù đang kháng lại việc cắt tinh hoàn, CRPC dựa vào trực tín hiệu AR để tiếp tục phát triển. Sự đột biến của AR làm giảm hoạt tính đối kháng của các phân tử nhỏ hướng đích AR, và thậm chí chuyển thành chất chủ vận AR, mà thể hiện sự kháng thuốc về mặt lâm sàng. Vì vậy, các chất phân giải thụ thể androgen có chọn lọc (SARD) có thể không chỉ ức chế thụ thể androgen và ngăn chặn quá trình truyền tín hiệu thụ thể androgen mà còn phân giải chính thụ thể này, mang lại nhiều lợi ích hơn.

Nội dung công bố chủ yếu dựa vào công nghệ “chimera” phân giải protein mục tiêu (PROTAC) để thu được lớp các chất phân giải AR có chọn lọc (SARD). Công nghệ PROTAC chủ yếu dựa vào hệ ubiquitin-proteasome nội bào. Hệ thống này là “máy làm sạch” trong tế bào, và chức năng chính của hệ ubiquitin hóa là để ubiquitin hóa các protein bị biến tính, đột biến hoặc gây hại trong tế bào. Các protein đã ubiquitin hóa được phân giải bởi hệ proteasome bên trong tế bào. Ý tưởng thiết kế PROTAC đó là một đầu của phân tử là đoạn tương tác với AR, và đầu còn lại là đoạn tương tác với ubiquitin-proteasome, và cả hai đầu này được liên kết với phân tử chimeric bằng sự liên kết qua

chất trung gian. PROTAC tương tác với protein đích (AR) và hệ proteasome cùng lúc, vì vậy proteasome và các protein AR là gần nhau trong không gian, và sau đó AR được phân giải bởi sự ubiquitin hóa.

Công nghệ PROTAC phân tử nhỏ đã được báo cáo vào năm 2008. Hiện tại, chỉ thuốc ARV-110 phân tử nhỏ (hiện tại chưa rõ về cấu trúc) dựa trên sự phân giải AR của Arvinas là trong pha thử nhất của nghiên cứu và phát triển lâm sàng. Công nghệ PROTAC thuộc lĩnh vực tiên phong. Trong những năm gần đây, số lượng lớn các báo cáo chuyên ngành đã thể hiện rằng PROTAC giữ vai trò kết hợp với các đích phân giải và các hệ ubiquitin hóa cùng lúc. Cơ chế hoạt động của nó phức tạp hơn nhiều so với các thuốc phân tử nhỏ truyền thống: chế độ hoạt động của các phân tử nhỏ này liên quan đến động học liên kết ba phần, và bị ảnh hưởng bởi các đặc tính xúc tác của riêng PROTAC (và các vấn đề về hiệu quả móc nối tiềm năng). Vì vậy, các ý tưởng thiết kế phân tử PROTAC là hoàn toàn khác biệt với các phân tử nhỏ, và không có quy tắc rõ ràng. Các chiến lược về thuốc hóa học phổ biến, như là sự thay thế tương đương các đoạn hiệu quả, không nhất thiết phải áp dụng trong việc thiết kế các phân tử như vậy.

Patent CN110506039A đề xuất hàng loạt các hợp chất dựa trên công nghệ PROTAC, trong đó phương án 158 được bộc lộ. Các phân tử PROTAC này thường có các nhược điểm là trọng lượng phân tử lớn và độ tan kém, làm giới hạn sự gia tăng liều dùng thuốc. Vì vậy, việc cải thiện sự ổn định chuyển hóa của hợp chất in vivo và cải thiện hoạt tính của thuốc (hiệu quả với động vật) ở cùng một liều lượng có ý nghĩa rất quan trọng.



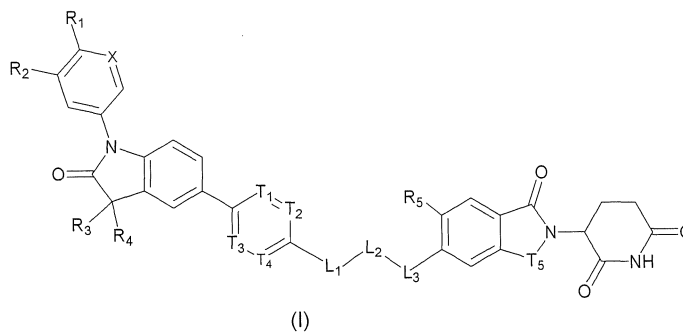
CN110506039A

Phương án 158

Hiện tại, có nhu cầu phát triển các phân tử PROTAC với các cấu trúc mới để phân giải AR trong lĩnh vực này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Trong một khía cạnh của sáng chế, sáng chế đề cập đến hợp chất được thể hiện bởi công thức (I), chất đồng phân quang học của nó hoặc muối được lý dụng của nó,



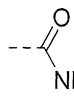
trong đó X được chọn từ C(R) và N;

Mỗi T₁, T₂, T₃ và T₄ độc lập được chọn từ C(R) và N;

T₅ được chọn từ -(C=O)- và -CH₂-;

Mỗi R₁, R₂, R₃ và R₄ độc lập được chọn từ CN, halogen, C₁₋₆ alkyl và C₁₋₆ alkoxy, và C₁₋₆ alkyl và C₁₋₆ alkoxy tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R;

Mỗi L₁, L₂ và L₃ độc lập được chọn từ liên kết đơn, O, S, NH, C(=O), S(=O), S(=O)₂, C₁₋₆ alkyl, -C₁₋₆ alkyl-O-, -C₁₋₆ alkyl-NH-, -O-C₁₋₆ alkyl-O-, -O-C₁₋₆ alkyl-O-C₁₋₆ alkyl-, -O-C₂₋₃ alkenyl, C₂₋₃ alkynyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 10 cạnh, phenyl, và heteroaryl có từ 5 đến 9 cạnh, C₁₋₆ alkyl, -C₁₋₆ alkyl-O-, -C₁₋₃ alkyl-NH-, -O-C₁₋₆ alkyl-O-, -O-C₁₋₆ alkyl-O-C₁₋₆ alkyl-, C₂₋₃ alkenyl, C₂₋₃ alkynyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 10 cạnh, phenyl, và heteroaryl có từ 5 đến 9 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R_L;

Mỗi R_L độc lập được chọn từ H, halogen, OH, NH₂, CN, , C₁₋₆ alkyl, C₃₋₆ xycloalkyl, C₁₋₆ alkyl-C(=O)-, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkylthio và C₁₋₆ alkylamino, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₆ xycloalkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkylthio và C₁₋₆ alkylamino tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R';

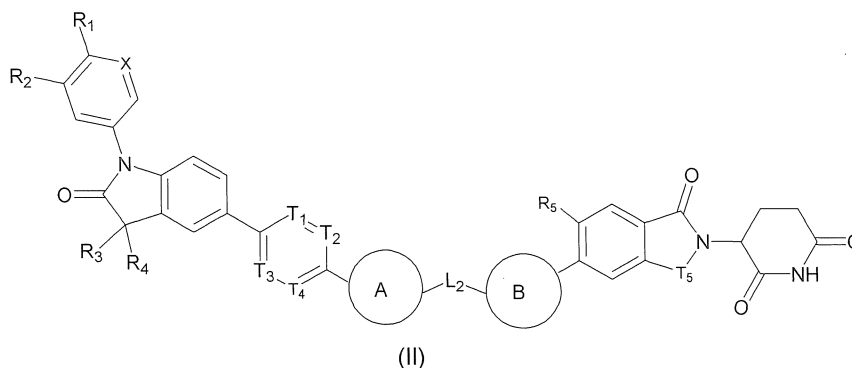
R' được chọn từ F, Cl, Br, I, OH, NH₂, , , CH₃, CH₂CH₃, CH₂F, CHF₂ và CF₃;

R được chọn từ H, F, Cl, Br, I, OH và C₁₋₆ alkyl;

R₅ được chọn từ H, halogen và C₁₋₆ alkyl;

heteroxycloalkyl có từ 3 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl có từ 5 đến 9 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại hoặc các nhóm dị nguyên tử độc lập được chọn từ -O-, -NH-, -S-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -S(=O)-, -S(=O)₂- và N.

Trong một khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế còn đề cập đến hợp chất được thể hiện bởi công thức (II), chất đồng phân quang học của nó hoặc muối được lý dụng của nó,



trong đó, vòng A và vòng B độc lập được chọn từ heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh hoặc không có mặt, và heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R;

Mỗi R₁, R₂, R₃ và R₄ độc lập được chọn từ CN, halogen, C₁₋₆ alkyl và C₁₋₆ alkoxy, và C₁₋₆ alkyl và C₁₋₆ alkoxy tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R;

X được chọn từ C(R) và N;

Mỗi T₁, T₂, T₃ và T₄ độc lập được chọn từ C(R) và N;

T₅ được chọn từ -(C=O)- và -CH₂-;

L₂ được chọn từ liên kết đơn, O, S, NH, C(=O), S(=O), S(=O)₂, C₁₋₆ alkyl, -C₁₋₆ alkyl-O-, -C₁₋₃ alkyl-NH-, -O-C₁₋₆ alkyl-O-, -O-C₁₋₆ alkyl-O-C₁₋₆ alkyl-, -O-C₂₋₃ alkenyl, C₂₋₃ alkynyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 10 cạnh, phenyl, và heteroaryl có từ 5 đến 9 cạnh, C₁₋₆ alkyl, -C₁₋₆ alkyl-O-, -C₁₋₃ alkyl-NH-, -O-C₁₋₆ alkyl-O-, -O-C₁₋₆ alkyl-O-C₁₋₆ alkyl-, C₂₋₃ alkenyl, C₂₋₃ alkynyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 10 cạnh, phenyl, và heteroaryl có từ 5 đến 9 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R_L;

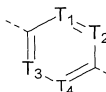
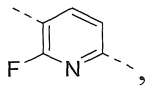
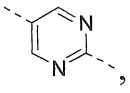
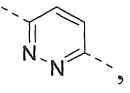
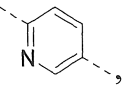
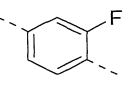
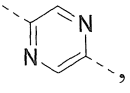
Mỗi R_L độc lập được chọn từ H, halogen, OH, NH₂, CN, , C₁₋₆ alkyl, C₃₋₆ xycloalkyl, C₁₋₆ alkyl-C(=O)-, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkylthio và C₁₋₆ alkylamino, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₆ xycloalkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkylthio và C₁₋₆ alkylamino tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R';

R' được chọn từ F, Cl, Br, I, OH, NH₂, , , CH₃, CH₂CH₃, CH₂F, CHF₂ và CF₃;

R được chọn từ H, F, Cl, Br, I, OH và C₁₋₆ alkyl;

R₅ được chọn từ H, halogen và C₁₋₆ alkyl;

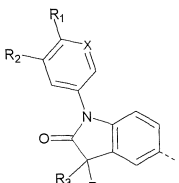
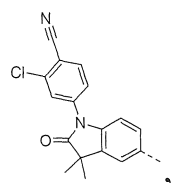
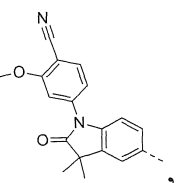
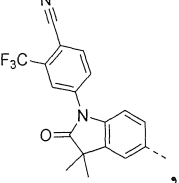
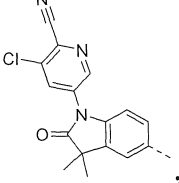
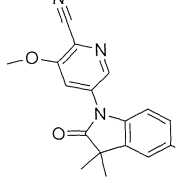
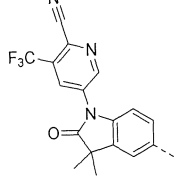
heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 10 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh hoặc heteroaryl có từ 5 đến 9 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại hoặc các nhóm dị nguyên tử độc lập được chọn từ -O-, -NH-, -S-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -S(=O)-, -S(=O)₂- và N.

Trong một số phương án của sáng chế, gốc  được chọn từ , , , ,  và , các biến số còn lại là như được định nghĩa theo sáng chế.

Trong một số phương án của sáng chế, R được chọn từ H, halogen, OH, metyl, etyl, *n*-propyl và isopropyl, các biến số còn lại là như được định nghĩa theo sáng chế.

Trong một số phương án của sáng chế, mỗi R₁ và R₂ độc lập được chọn từ CN, halogen, CH₃O- và -CF₃, các biến số còn lại là như được định nghĩa theo sáng chế.

Trong một số phương án của sáng chế, R₃ và R₄ được chọn từ metyl, etyl, *n*-propyl và isopropyl, các biến số còn lại là như được định nghĩa theo sáng chế.

Trong một số phương án của sáng chế, gốc  được chọn từ , , , ,  và , các biến số còn lại là như được định nghĩa theo sáng chế.

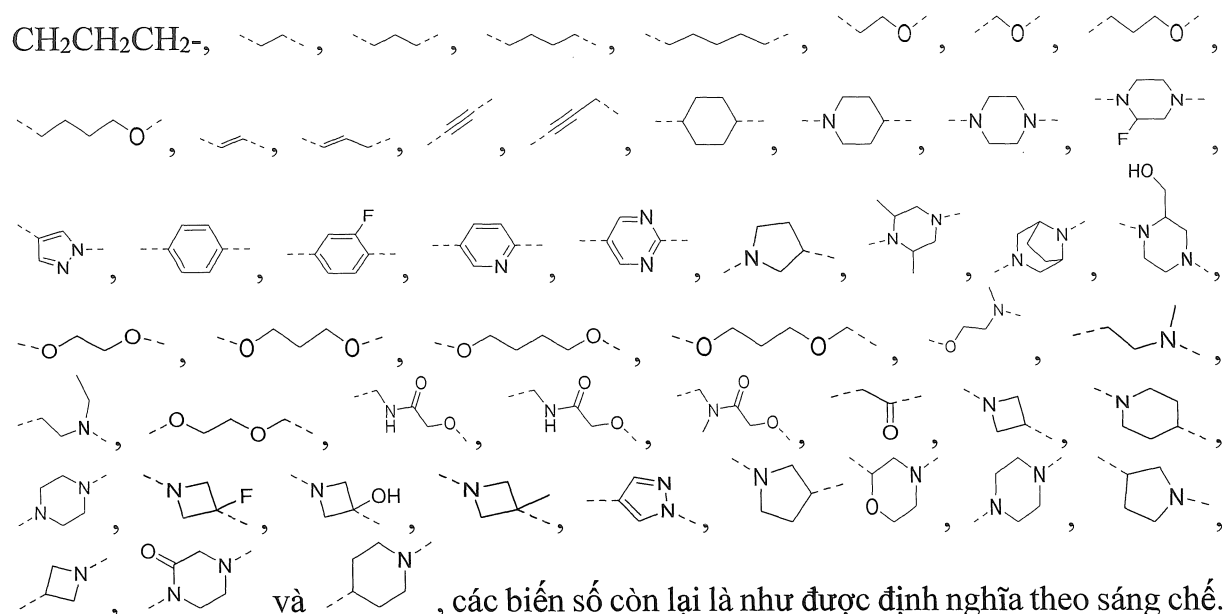
Trong một số phương án của sáng chế, mỗi L₁, L₂ và L₃ độc lập được chọn từ liên kết đơn, O, S, NH, C(=O), S(=O), S(=O)₂, C₁₋₃ alkyl, -C₁₋₄ alkyl-O-, -C₁₋₃ alkyl-NH-, -O-C₁₋₄ alkyl-O-, -O-C₁₋₃ alkyl-O-C₁₋₃ alkyl-, -O-C₂₋₃ alkenyl, C₂₋₃ alkynyl, C₃₋₈ xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, C₁₋₃ alkyl, -C₁₋₄ alkyl-O-, -O-C₁₋₄ alkyl-O-, -C₁₋₃ alkyl-NH-, -O-C₁₋₃ alkyl-O-C₁₋₃ alkyl-, C₂₋₃ alkenyl, C₂₋₃ alkynyl, C₃₋₈ xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh, phenyl,

và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R_L , các biến số còn lại là như được định nghĩa theo sáng chế.

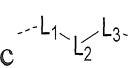
Trong một số phương án của sáng chế, mỗi R_L độc lập được chọn từ H, halogen,

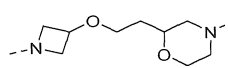
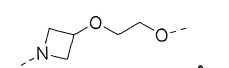
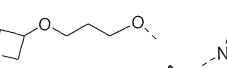
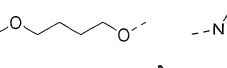
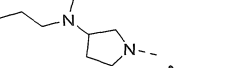
OH, NH_2 , CN, , C_{1-3} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{1-3} alkyl-C(=O)-, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} alkylthio và C_{1-3} alkylamino, C_{1-3} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} alkylthio và C_{1-3} alkylamino tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R' , các biến số còn lại là như được định nghĩa theo sáng chế.

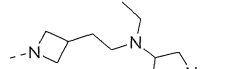
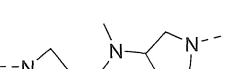
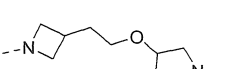
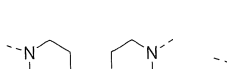
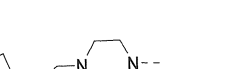
Trong một số phương án của sáng chế, mỗi L_1 , L_2 và L_3 độc lập được chọn từ liên kết đơn, O, S, NH, C(=O), S(=O), S(=O)₂, CH₂, -CH(CH₃)-, CH₂CH₂-, -

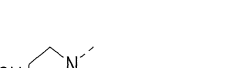
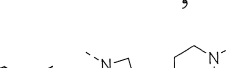
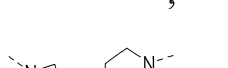


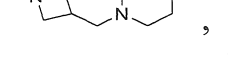
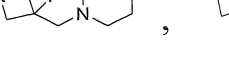
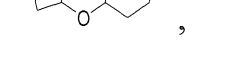
 và , các biến số còn lại là như được định nghĩa theo sáng chế.

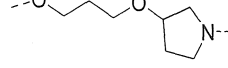
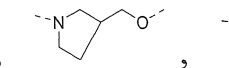
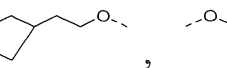
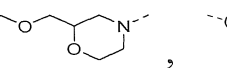
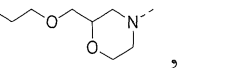
Trong một số phương án của sáng chế, gốc  được chọn từ

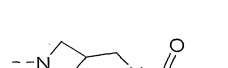
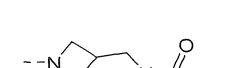
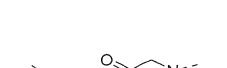
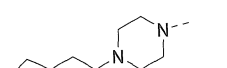
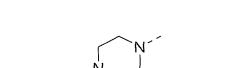
, , , , ,

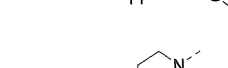
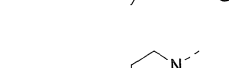
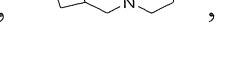
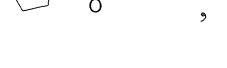
, , , , ,

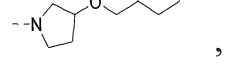
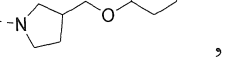
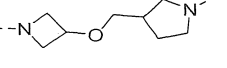
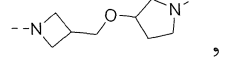
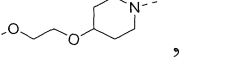
, , , , ,

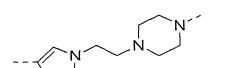
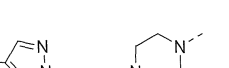
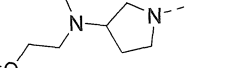
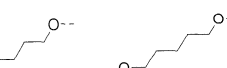
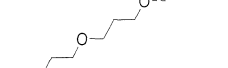
, , , , ,

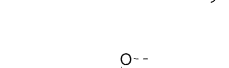
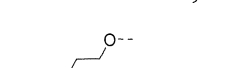
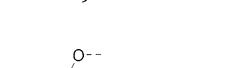
, , , , ,

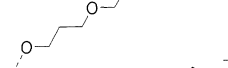
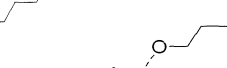
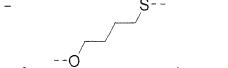
, , , , ,

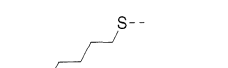
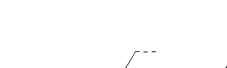
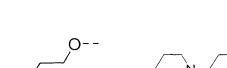
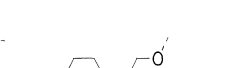
, , , , ,

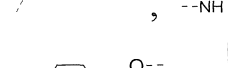
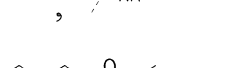
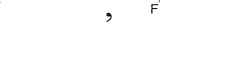
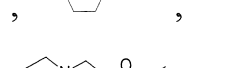
, , , , ,

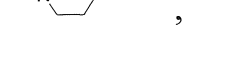
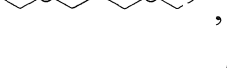
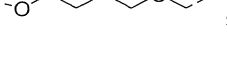
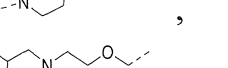
, , , , ,

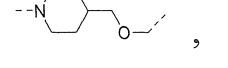
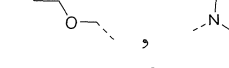
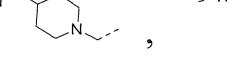
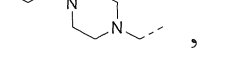
, , , , ,

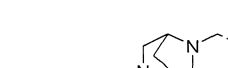
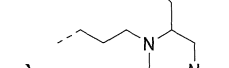
, , , , ,

, , , , ,

, , , , ,

, , , , ,

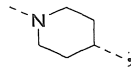
, , , , ,

 và , các biến số còn lại là như được định nghĩa theo sáng chế.

Trong một số phương án của sáng chế, vòng A và vòng B độc lập được chọn từ heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R,

các biến số còn lại là như được định nghĩa theo sáng chế.

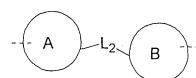
Trong một số phương án của sáng chế, vòng A được chọn từ azetidinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrazolyl và tetrahydropyryl, azetidinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrazolyl và tetrahydropyryl tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R, các biến số còn lại là như được định nghĩa theo sáng chế.

Trong một số phương án của sáng chế, vòng A được chọn từ , , , , , ,  và , các biến số còn lại là như được định nghĩa theo sáng chế.

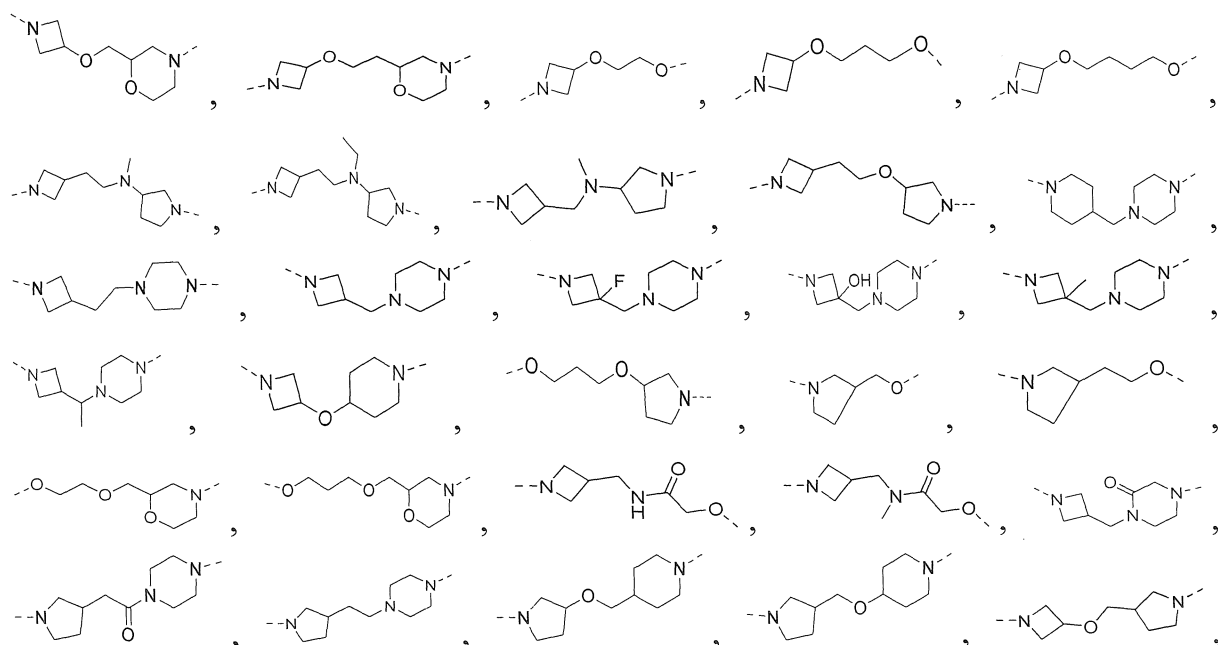
Trong một số phương án của sáng chế, vòng B được chọn từ morpholiny, piperaziny, tetrahydropyryl, piperidiny, azetidiny và piperazin-2-ketonyl, và morpholiny, piperaziny, tetrahydropyryl, piperidiny, azetidiny và piperazin-2-ketonyl tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R, các biến số còn lại là như được định nghĩa theo sáng chế.

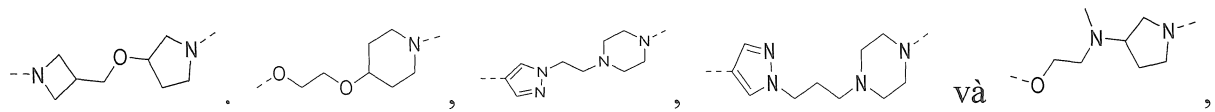
Trong một số phương án của sáng chế, vòng B được chọn từ , , ,  và , các biến số còn lại là như được định nghĩa theo sáng chế.

Trong một số phương án của sáng chế, gốc



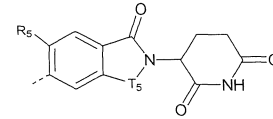
được chọn từ



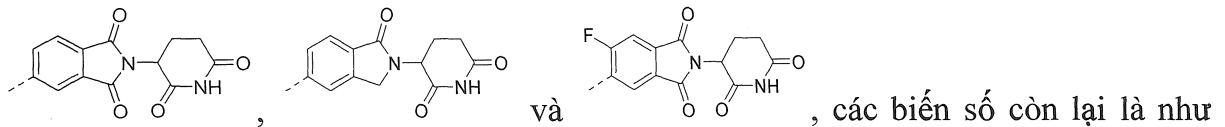


các biến số còn lại là như được định nghĩa theo sáng chế.

Trong một số phương án của sáng chế, gốc

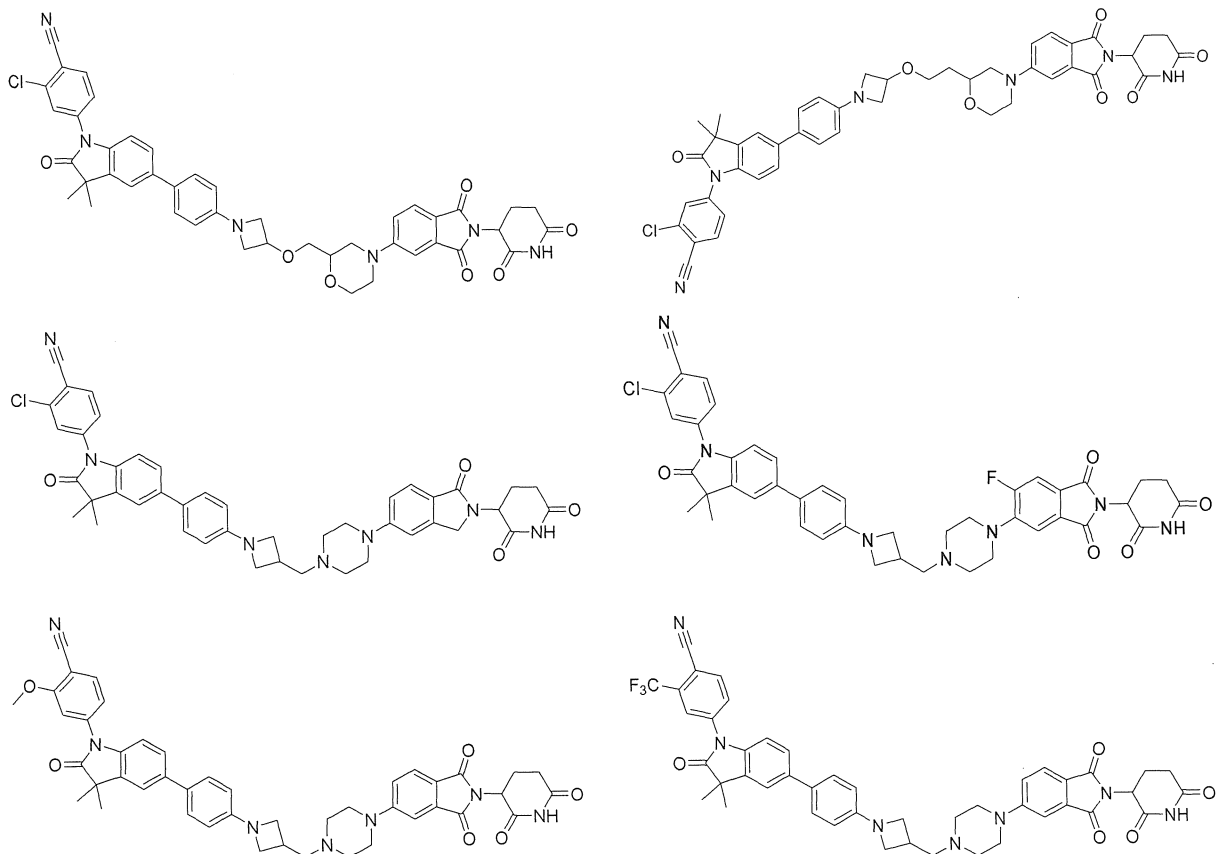


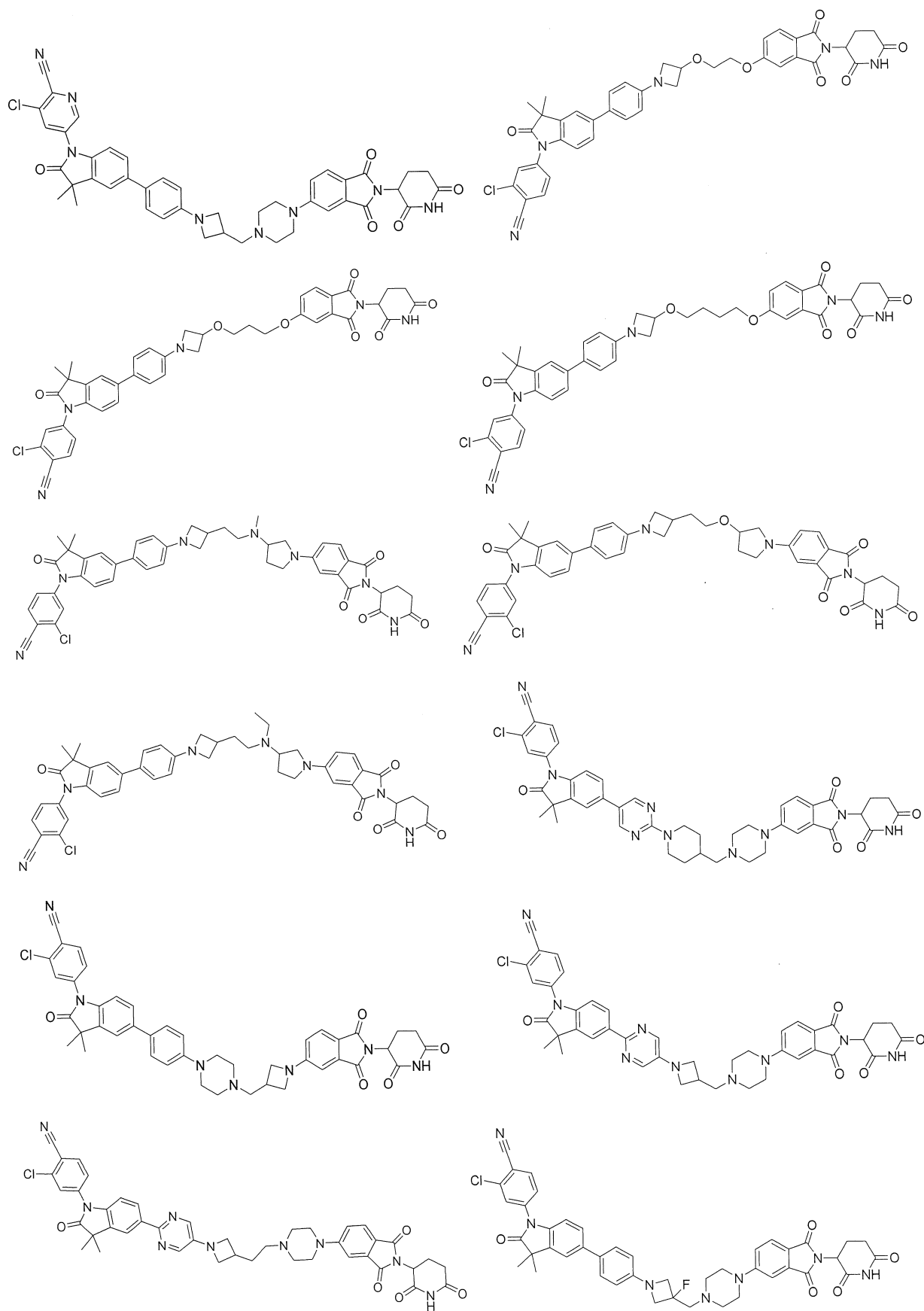
được chọn từ

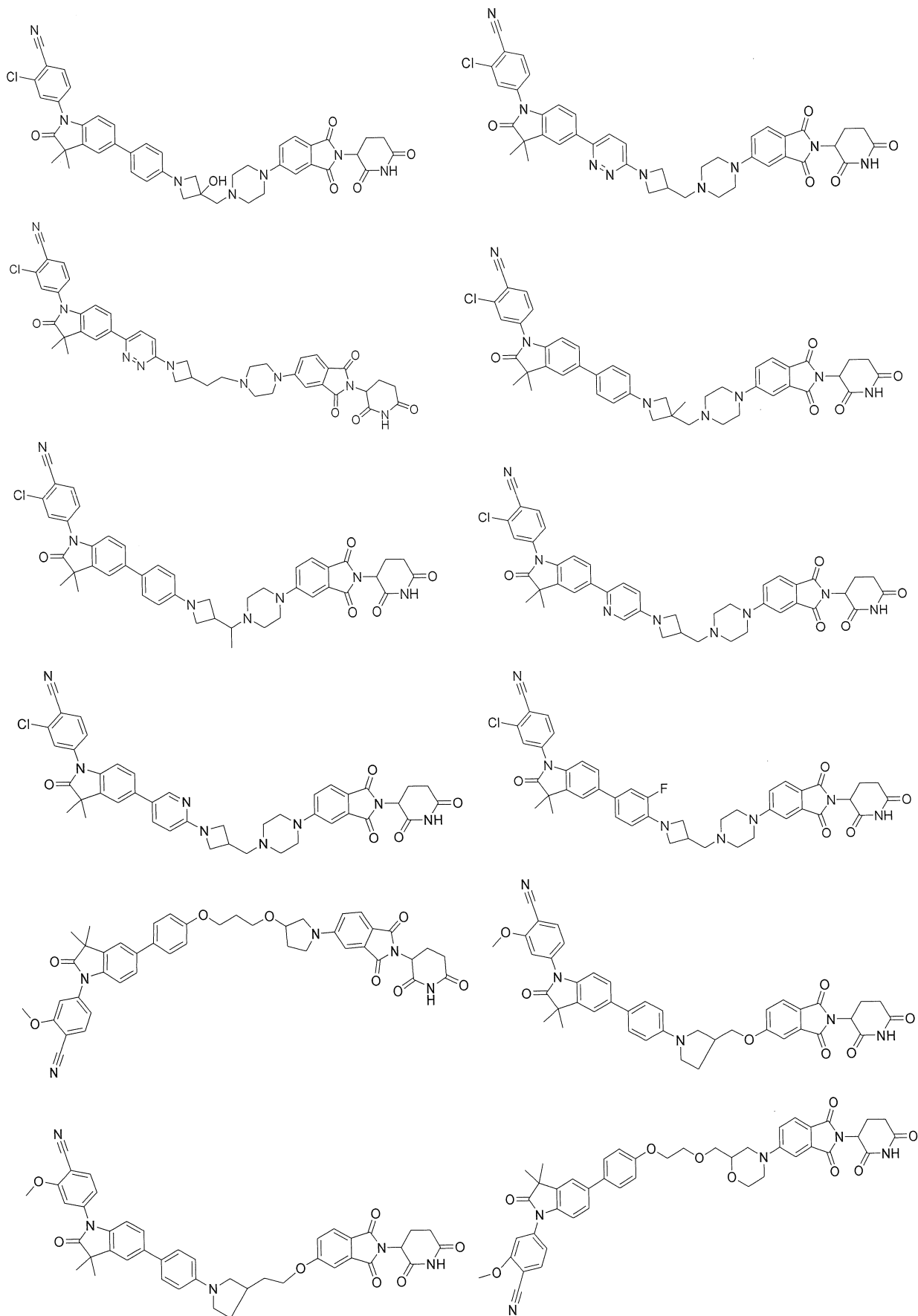


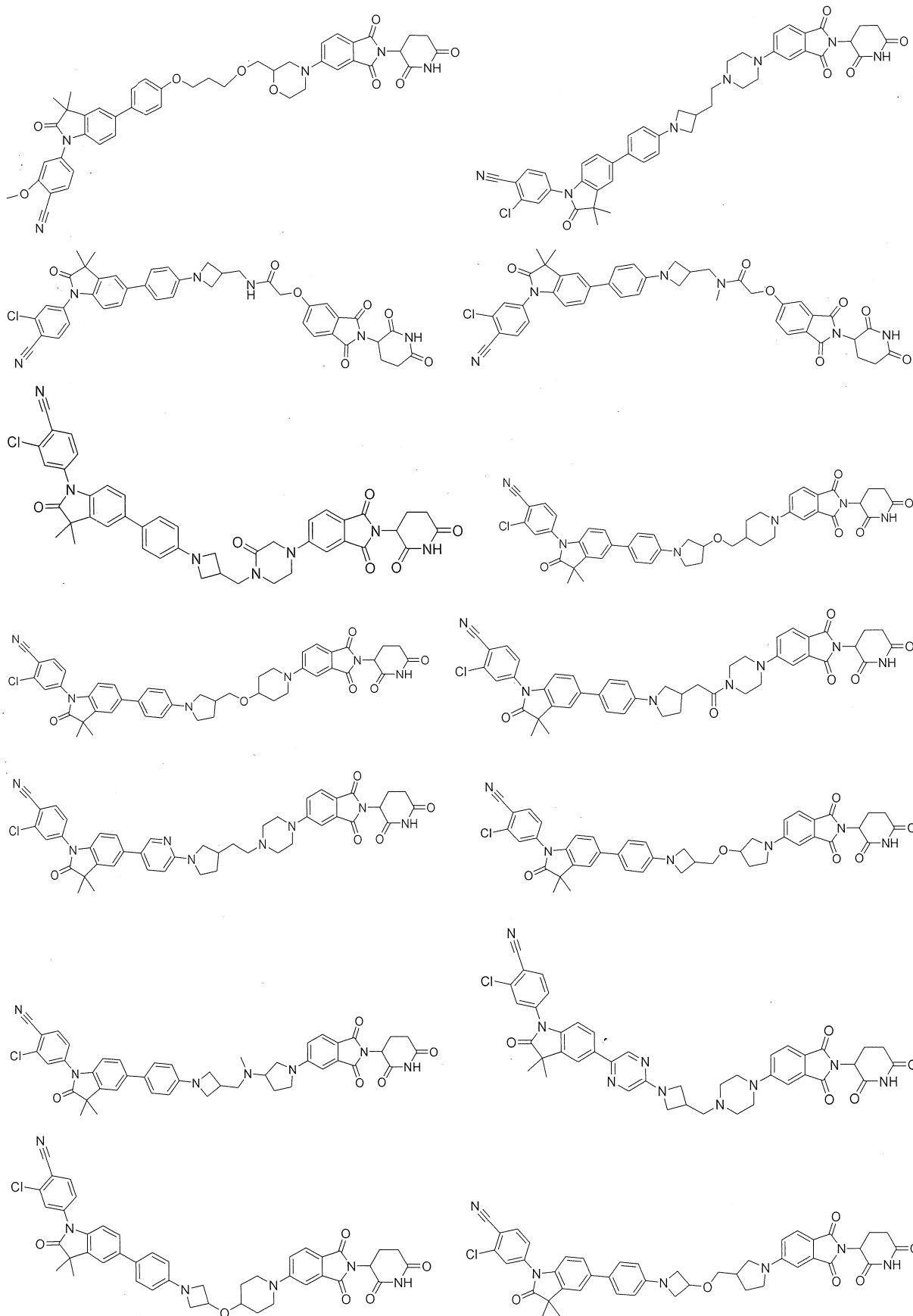
được định nghĩa theo sáng chế.

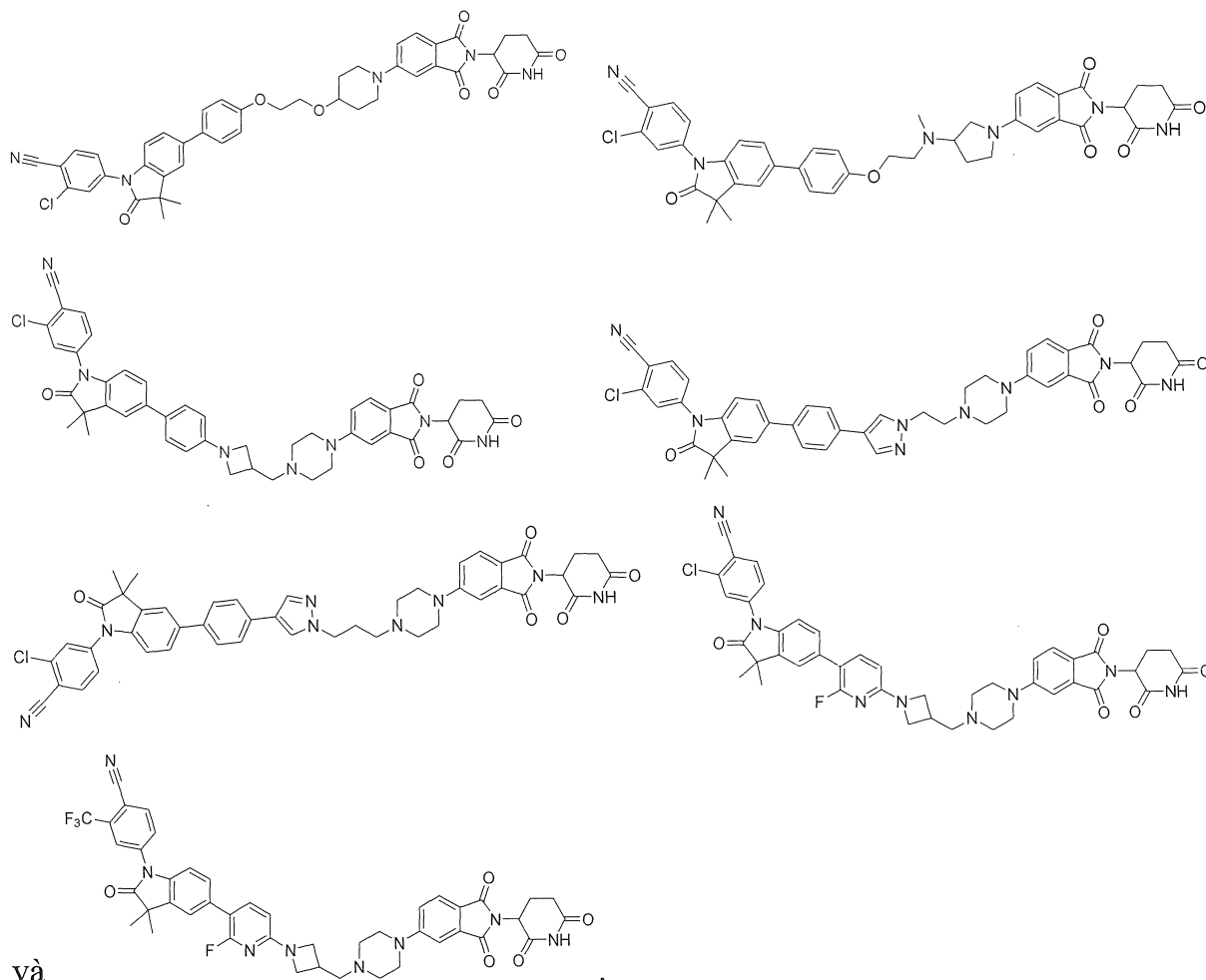
Trong một khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế còn đề cập đến hợp chất được thể hiện bởi công thức sau đây, chất đồng phân quang học của nó hoặc muối được lý dụng của nó, mà được chọn từ











và

Trong một ví dụ của sáng chế, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất, chất đồng phân quang học của nó hoặc muối dược lý dụng của nó trong việc sản xuất thuốc để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh ung thư hoặc bệnh Kennedy.

Trong một số ví dụ, bệnh ung thư là bệnh ung thư liên quan đến AR, như là ung thư tuyến tiền liệt và ung thư vú.

Trong một ví dụ khác của sáng chế, sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị ung thư (ví dụ ung thư tuyến tiền liệt, ung thư vú, v.v.) hoặc bệnh Kennedy. Phương pháp này bao gồm cho người bệnh cần điều trị sử dụng hợp chất, chất đồng phân quang học của nó, hoặc muối dược lý dụng của nó.

Định nghĩa và mô tả

Trừ khi được quy định khác, các thuật ngữ và cụm từ sau đây được sử dụng trong sáng chế được dự tính có nghĩa như sau. Thuật ngữ hoặc cụm từ cụ thể không được xem là không giới hạn hoặc không rõ ràng khi không có định nghĩa cụ thể, mà cần hiểu theo nghĩa thông thường. Khi tên thương mại xuất hiện trong đây, nó được dùng để chỉ sản phẩm tương mại tương ứng hoặc thành phần hoạt tính của nó.

Thuật ngữ "dược lý dụng" được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ các hợp chất, vật liệu, chế phẩm, và/hoặc các dạng liều dùng, mà thích hợp dùng để tiếp xúc với mô người và động vật trong phạm vi của đánh giá y khoa đáng tin cậy, không bị độc tố quá mức, sự kích ứng, dị ứng hoặc các vấn đề hoặc biến chứng khác, và tương ứng với tỷ lệ lợi ích/rủi ro hợp lý.

Thuật ngữ "muối dược lý dụng" là muối của hợp chất của sáng chế mà được điều chế bằng cách cho hợp chất có phần tử thể cụ thể của sáng chế phản ứng với axit hoặc bazơ tương đối không độc tính. Khi hợp chất của sáng chế chứa nhóm chức có tính axit tương đối, muối cộng bazơ có thể thu được bằng cách cho dạng trung hòa của hợp chất này tiếp xúc với lượng đủ bazơ trong dung dịch tinh khiết hoặc dung môi trơ thích hợp. Các muối cộng bazơ dược lý dụng bao gồm các muối của natri, kali, canxi, amoni, amin hữu cơ hoặc magie, hoặc các muối tương tự. Khi hợp chất của sáng chế chứa nhóm chức có tính bazơ tương đối, muối cộng axit có thể thu được bằng cách cho dạng trung hòa của hợp chất này tiếp xúc với lượng đủ axit trong dung dịch tinh khiết hoặc dung môi trơ thích hợp. Các ví dụ về các muối cộng axit dược lý dụng bao gồm các muối có nguồn gốc từ các axit vô cơ, như là axit clohydric, axit bromhydric, axit nitric, axit cacbonic, gốc bicarbonat, axit phosphoric, monohydro phosphat, dihydro phosphat, axit sulfuric, hydro sulfat, axit iohydric, axit phosphoric, và tương tự; và các muối có nguồn gốc từ các axit hữu cơ, như là axit axetic, axit propionic, axit isobutyric, axit trifloroaxetic, axit maleic, axit malonic, axit benzoic, axit succinic, axit suberic, axit fumaric, axit lactic, axit mandelic, axit phtalic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic, axit xitric, axit tactric, và axit metansulfonic, và tương tự; và các muối của các axit amin (như là acginin, v.v.), và các muối của các axit hữu cơ như là axit glucuronic và tương tự. Các hợp chất đặc hiệu cụ thể của sáng chế chứa cả các nhóm chức có tính bazơ và axit mà cho phép hợp chất được chuyển hóa thành các muối cộng bazơ hoặc các muối cộng axit.

Các muối dược lý dụng của sáng chế có thể được điều chế từ hợp chất gốc có nhóm axit hoặc bazơ bằng các phương pháp hóa học thông thường. Nhìn chung, các muối như vậy được điều chế bằng cách cho dạng axit hoặc bazơ tự do của hợp chất phản ứng với lượng theo hệ số tỷ lệ của bazơ hoặc axit thích hợp trong nước hoặc dung môi hữu cơ hoặc hỗn hợp của nó.

Hợp chất của sáng chế có thể tồn tại ở các dạng hình học cụ thể hoặc đồng phân lập thể. Sáng chế bao gồm tất cả các hợp chất như vậy, bao gồm các đồng phân cis và trans, các đồng phân đối quang (-) và (+), các đồng phân đối quang (*R*) và (*S*), các đồng phân không đối quang, các đồng phân (*D*), các đồng phân (*L*), và các hỗn hợp triệt quang và các hỗn hợp khác của chúng, như là các đồng phân đối quang hoặc các hỗn hợp giàu đồng phân không đối quang, tất cả chúng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Nguyên tử cacbon bất đối xứng bổ sung có thể có mặt trong các phân tử thể như là alkyl. Tất cả các chất đồng phân này và các hỗn hợp của chúng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

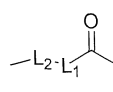
Các hợp chất của sáng chế có thể tồn tại ở các dạng cụ thể. Trừ khi được quy định khác, thuật ngữ "chất hỗn biến" hoặc "dạng chất hỗn biến" nghĩa là ở nhiệt độ trong phòng, các đồng phân chức năng khác nhau ở trạng thái cân bằng động và có thể được chuyển hóa thành nhau một cách nhanh chóng. Nếu có thể có các chất hỗn biến (như là trong dung dịch) thì có thể đạt được trạng thái cân bằng hóa học của các chất hỗn biến. Ví dụ, chất hỗn biến proton (còn được gọi là chất hỗn biến di biến proton) bao gồm sự chuyển đổi lẫn nhau thông qua sự di chuyển của proton, như là sự đồng phân hóa keto-enol và sự đồng phân hóa imin-enamin. Chất hỗn biến hóa trị bao gồm sự chuyển đổi lẫn nhau bởi sự tái tổ hợp của một số electron liên kết. Ví dụ cụ thể về sự hỗn biến keto-enol là sự chuyển đổi lẫn nhau giữa hai chất hỗn biến của pentan-2,4-dion và 4-hydroxypent-3-en-2-on.

Hợp chất của sáng chế có thể chứa tỷ lệ không có trong tự nhiên của chất đồng vị nguyên tử ở một hoặc nhiều nguyên tử cấu tạo thành hợp chất. Ví dụ, hợp chất có thể được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ bằng chất đồng vị phóng xạ, như là triti (^3H), iot-125 (^{125}I) hoặc C-14 (^{14}C). Trong một ví dụ khác, hydro có thể được thế bằng đơteri để tạo thành thuốc được đơteri hóa, và liên kết được tạo thành bởi đơteri và cacbon là bền hơn so với liên kết của hydro thông thường và cacbon, khi so sánh với các thuốc không được đơteri hóa, thuốc được đơteri hóa có các lợi ích của các tác dụng phụ về độc tố được làm giảm, tính ổn định của thuốc tăng, hiệu quả được gia tăng, và chu kỳ bán rã sinh học của thuốc được kéo dài, và tương tự. Tất cả các biến thể đồng vị của các hợp chất theo sáng chế, cho dù có phóng xạ hay không, được bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Thuật ngữ "tùy ý" hoặc "theo cách tùy ý" nghĩa là sự kiện hoặc tình huống

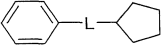
được mô tả sau đó có thể xảy ra, nhưng không nhất thiết là như vậy, và phần mô tả bao gồm các trường hợp khi mà sự kiện hoặc tình huống xảy ra và trường hợp khi nó không xảy ra.

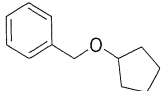
Thuật ngữ "được thế" nghĩa là một hoặc nhiều nguyên tử hydro trên nguyên tử cụ thể được thế bằng phần tử thế, bao gồm các biến đoteri và hydro, miễn là hóa trị của nguyên tử cụ thể là bình thường và hợp chất được thế là ổn định. Thuật ngữ "tùy ý được thế" nghĩa là nguyên tử có thể được thế bằng phần tử thế hoặc không, trừ khi được quy định khác, loại và số lượng phần tử thế có thể là tùy ý miễn là có thể đạt được về mặt hóa học.

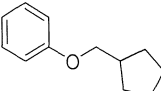
Khi biến số bất kỳ (như là R) xuất hiện trong thành phần hoặc cấu trúc của hợp chất nhiều hơn một lần thì định nghĩa của biến số trong mỗi lần xuất hiện là độc lập. Như vậy, ví dụ, nếu nhóm được thế bởi 1, 2 hoặc 3 R' thì nhóm này có thể tùy ý được thế với 1, 2 hoặc 3 R' trong đó định nghĩa của R' trong mỗi lần xuất hiện là độc lập. Hơn nữa, sự kết hợp của phần tử thế và/hoặc biến thế của nó chỉ được phép nếu sự kết hợp tạo thành hợp chất ổn định.

Khi một trong các biến số được chọn từ liên kết đơn, nó nghĩa là hai nhóm được liên kết bằng liên kết đơn được nối trực tiếp, ví dụ, khi L_1 trong  thể hiện liên kết đơn, nó nghĩa là cấu trúc thực sự là .

Khi không xác định được phần tử thế được liệt kê liên kết với nhóm được thế bằng nguyên tử nào thì phần tử thế có thể được liên kết qua nguyên tử bất kỳ của nhóm này. Ví dụ, pyridyl làm phần tử thế có thể được liên kết với nhóm được thế qua nguyên tử cacbon bất kỳ trên vòng pyridin.

Khi xác định chiều liên kết của nhóm liên kết đã liệt kê thì chiều liên kết là tùy ý, ví dụ, khi nhóm liên kết L được chứa trong  là $-CH_2O-$, sau khi $-CH_2O-$

có thể liên kết phenyl và xyclopentyl để tạo thành  theo cùng chiều trình tự

đọc từ trái sang phải, và tạo thành  theo chiều ngược với trình tự đọc từ trái sang phải. Sự kết hợp của các nhóm liên kết, các phần tử thế và/hoặc các biến số

của nó chỉ được cho phép nếu sự kết hợp có thể tạo thành hợp chất ổn định.

Trừ khi được quy định khác, số lượng các nguyên tử trên vòng thường được định nghĩa là số lượng cạnh trên vòng, ví dụ "vòng có từ 3 đến 6 cạnh" là "vòng" mà trên đó 3 đến 6 nguyên tử được bố trí thành vòng.

Trừ khi được quy định khác, thuật ngữ " C_{1-6} alkyl" là nhóm hydrocarbon bão hòa mạch thẳng hoặc mạch nhánh gồm 1 đến 6 nguyên tử cacbon. C_{1-6} alkyl bao gồm C_{1-5} , C_{1-4} , C_{1-3} , C_{1-2} , C_{2-6} , C_{2-4} , C_6 và C_5 alkyl, và tương tự. Nó có thể là hóa trị một (như là CH_3), hóa trị hai ($-CH_2-$) hoặc đa trị (ví dụ như ). Các ví dụ về C_{1-6} alkyl bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở CH_3 , , , , , , , , và tương tự.

Trừ khi được quy định khác, thuật ngữ " C_{1-3} alkyl" là nhóm hydrocarbon bão hòa mạch thẳng hoặc mạch nhánh gồm 1 đến 3 nguyên tử cacbon. C_{1-3} alkyl bao gồm C_{1-2} và C_{2-3} alkyl và tương tự. Nó có thể là hóa trị một (như là CH_3), hóa trị hai (như là $-CH_2-$) hoặc đa trị (như là ). Các ví dụ về C_{1-3} alkyl bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở CH_3 , , , , , và tương tự.

Trừ khi được quy định khác, " C_{2-3} alkenyl" là nhóm hydrocarbon mạch thẳng hoặc nhánh chứa 2 đến 3 nguyên tử cacbon chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon, mà có thể được đặt ở vị trí bất kỳ trong nhóm. C_{2-3} alkenyl bao gồm C_3 , và C_2 alkenyl. Nó có thể là hóa trị một, hóa trị hai hoặc đa trị. Các ví dụ về C_{2-3} alkenyl bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở , , , , , và tương tự.

Trừ khi được quy định khác, " C_{2-3} alkynyl" là nhóm hydrocarbon mạch thẳng hoặc nhánh chứa 2 đến 3 nguyên tử cacbon chứa ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon, mà có thể được đặt ở vị trí bất kỳ trong nhóm. Nó có thể là hóa trị một, hóa trị hai hoặc đa trị. C_{2-3} alkynyl bao gồm C_3 , và C_2 alkynyl, và tương tự. Các ví dụ về C_{2-3} alkynyl bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở , , , , và tương tự.

Trừ khi được quy định khác, thuật ngữ " C_{1-6} alkoxy" là các nhóm alkyl mà mỗi nhóm chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon và được liên kết với phần còn lại của phân tử qua nguyên tử oxy. C_{1-6} alkoxy bao gồm C_{1-4} , C_{1-3} , C_{1-2} , C_{2-6} , C_{2-4} , C_6 , C_5 , C_4 và C_3 alkoxy, và tương tự. Các ví dụ về C_{1-6} alkoxy bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở,

metoxy, etoxy, propoxy (bao gồm *n*-propoxy và isopropoxy), butoxy (bao gồm *n*-butoxy, isobutoxy, *s*-butoxy và *t*-butoxy), pentyloxy (bao gồm *n*-pentyloxy, isopentyloxy và neopentyloxy), hexyloxy, và tương tự.

Trừ khi được quy định khác, thuật ngữ " C_{1-3} alkoxy" là các nhóm alkyl mà mỗi nhóm chứa từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon và được liên kết với phần còn lại của phân tử qua nguyên tử oxy. C_{1-3} alkoxy bao gồm C_{1-3} , C_{1-2} , C_{2-3} , C_1 , C_2 và C_3 alkoxy, và tương tự. Các ví dụ về C_{1-3} alkoxy bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở metoxy, etoxy, propoxy (bao gồm *n*-propoxy và isopropoxy), và tương tự.

Trừ khi được quy định khác, thuật ngữ " C_{1-6} alkylamino" là các nhóm alkyl mà mỗi nhóm chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon và được liên kết với phần còn lại của phân tử qua nhóm amino. C_{1-6} alkylamino bao gồm C_{1-4} , C_{1-3} , C_{1-2} , C_{2-6} , C_{2-4} , C_6 , C_5 , C_4 , C_3 và C_2 alkylamino, và tương tự. Các ví dụ về C_{1-6} alkylamino bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)CH_2CH_3$, $-N(CH_2CH_3)(CH_2CH_3)$, $-NHCH_2CH_2CH_3$, $-NHCH_2(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_2CH_2CH_3$, và tương tự.

Trừ khi được quy định khác, thuật ngữ " C_{1-3} alkylamino" là các nhóm alkyl mà mỗi nhóm chứa từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon và được liên kết với phần còn lại của phân tử qua nguyên tử amino. C_{1-3} alkylamino bao gồm C_{1-3} , C_{1-2} , C_{2-3} , C_1 , C_2 và C_3 alkylamino, và tương tự. Các ví dụ về C_{1-3} alkylamino bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)CH_2CH_3$, $-NHCH_2CH_2CH_3$, $-NHCH_2(CH_3)_2$, và tương tự.

Trừ khi được quy định khác, thuật ngữ " C_{1-6} alkylthio" là các nhóm alkyl mà mỗi nhóm chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon và được liên kết với phần còn lại của phân tử qua nguyên tử lưu huỳnh. C_{1-6} alkylthio bao gồm C_{1-4} , C_{1-3} , C_{1-2} , C_{2-6} , C_{2-4} , C_6 , C_5 , C_4 , C_3 và C_2 alkylthio, và tương tự. Các ví dụ về C_{1-6} alkylthio bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$, $-SCH_2CH_2CH_3$, $-SCH_2(CH_3)_2$, và tương tự.

Trừ khi được quy định khác, thuật ngữ " C_{1-3} alkylthio" là các nhóm alkyl mà mỗi nhóm chứa từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon và được liên kết với phần còn lại của phân tử qua nguyên tử lưu huỳnh. C_{1-3} alkylthio bao gồm C_{1-3} , C_{1-2} , C_{2-3} , C_1 , C_2 và C_3 alkylthio, và tương tự. Các ví dụ về C_{1-3} alkylamino bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$, $-SCH_2CH_2CH_3$, $-SCH_2(CH_3)_2$, và tương tự.

Trừ khi được quy định khác, " C_{3-9} xycloalkyl" là nhóm hydrocarbon vòng bão

hòa gồm từ 3 đến 9 nguyên tử cacbon, bao gồm các hệ vòng đơn vòng và hai vòng, C₃₋₉ xycloalkyl bao gồm C₃₋₈, C₃₋₇, C₃₋₆, C₃₋₅ và C₅₋₆ xycloalkyl, và tương tự. Nó có thể là hóa trị một, hóa trị hai hoặc đa trị. Các ví dụ về C₃₋₉ xycloalkyl bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptan, và tương tự.

Trừ khi được quy định khác, "C₃₋₆ xycloalkyl" là nhóm hydrocarbon vòng bão hòa gồm từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon, bao gồm các hệ vòng đơn vòng và hai vòng, C₃₋₆ xycloalkyl bao gồm C₃₋₅, C₄₋₅ và C₅₋₆, và tương tự. Nó có thể là hóa trị một, hóa trị hai hoặc đa trị. Các ví dụ về C₃₋₆ alkynyl bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, và tương tự.

Trừ khi được quy định khác, riêng thuật ngữ "heteroxycloalkyl có từ 3 đến 12 cạnh" hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác tương ứng là nhóm vòng bão hòa gồm có từ 3 đến 12 nguyên tử vòng, trong đó 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử vòng là các nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, S, và N với phần còn lại là nguyên tử cacbon, trong đó nguyên tử nitơ tùy ý được tạo bậc bốn, và các nguyên tử khác loại nitơ và lưu huỳnh tùy ý được oxy hóa (tức là NO và S(O)_p, p là 1 hoặc 2). Nó bao gồm các hệ đơn vòng, hai vòng và ba vòng, trong đó các hệ hai vòng và ba vòng bao gồm các vòng spiro, ngưng tụ và bắc cầu. Hơn nữa, liên quan đến "heteroxycloalkyl có từ 3 đến 12 cạnh", nguyên tử khác loại có thể chiếm vị trí nơi mà heteroxycloalkyl được liên kết với phần còn lại của phân tử. Heteroxycloalkyl có từ 3 đến 12 cạnh bao gồm có từ 3 đến 10 cạnh, 3 đến 9 cạnh, 3 đến 8 cạnh, 3 đến 6 cạnh, 3 đến 5 cạnh, 4 đến 6 cạnh, 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl 4 cạnh, 5 cạnh và 6 cạnh, và tương tự. Các ví dụ về heteroxycloalkyl có từ 3 đến 12 cạnh bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, azetidiny, oxetanyl, thietanyl, pyrrolidiny, pyrazolidiny, imidazolidiny, tetrahydrothienyl (bao gồm tetrahydrothien-2-yl và tetrahydrothien-3-yl, v.v.), tetrahydrofuranly (bao gồm tetrahydrofuran-2-yl, v.v.), tetrahydropyranly, piperidiny (bao gồm 1-piperidiny, 2-piperidiny và 3-piperidiny, v.v.), piperazinyl (bao gồm 1-piperazinyl và 2-piperazinyl, v.v.), morpholinyl (bao gồm 3-morpholinyl và 4-morpholinyl, v.v.), dioxanyl, dithianyl, isoxazolidiny, isothiazolidiny, 1,2-oxazinyl, 1,2-thiazinyl, hexahydropyridazinyl, homopiperazinyl, homopiperidiny hoặc dioxepanyl, , và tương tự.

Trừ khi được quy định khác, riêng thuật ngữ "heteroxycloalkyl có từ 3 đến 9 cạnh" hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác tương ứng là nhóm vòng bão hòa gồm có từ 3 đến 9 nguyên tử vòng, trong đó 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử vòng là các nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, S, và N với phần còn lại là nguyên tử cacbon, trong đó nguyên tử nitơ tùy ý được tạo bậc bốn, và các nguyên tử khác loại nitơ và lưu huỳnh tùy ý được oxy hóa (tức là NO và S(O)_p, p là 1 hoặc 2). Nó bao gồm các hệ đơn vòng và hai vòng, trong đó hệ hai vòng bao gồm các vòng spiro, ngưng tụ và bắc cầu. Hơn nữa, liên quan đến "heteroxycloalkyl có từ 3 đến 9 cạnh", nguyên tử khác loại có thể chiếm vị trí nơi mà heteroxycloalkyl được liên kết với phần còn lại của phân tử. Heteroxycloalkyl có từ 3 đến 9 cạnh bao gồm heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, 4 đến 7 cạnh, 4 cạnh, 5 cạnh, 6 cạnh, 7 cạnh, 8 cạnh và 9 cạnh, và tương tự. Các ví dụ về heteroxycloalkyl có từ 3 đến 9 cạnh bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, azetidinyl, oxetanyl, thietanyl, pyrrolidinyl, pyrazolidinyl, imidazolidinyl, tetrahydrothienyl (bao gồm tetrahydrothien-2-yl và tetrahydrothien-3-yl, v.v.), tetrahydrofuran-2-yl, v.v.), tetrahydropyranyl, piperidinyl (bao gồm 1-piperidinyl, 2-piperidinyl và 3-piperidinyl, v.v.), piperazinyl (bao gồm 1-piperazinyl và 2-piperazinyl, v.v.), morpholinyl (bao gồm 3-morpholinyl và 4-morpholinyl, v.v.), dioxanyl, dithianyl, isoxazolidinyl, isothiazolidinyl, 1,2-oxazinyl, 1,2-thiazinyl, hexahydropyridazinyl, homopiperazinyl hoặc homopiperidinyl, và tương tự.

Trừ khi được quy định khác, riêng thuật ngữ "heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh" hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác tương ứng là nhóm vòng bão hòa gồm có từ 3 đến 6 nguyên tử vòng, trong đó 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử vòng là các nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, S, và N với phần còn lại là nguyên tử cacbon, trong đó nguyên tử nitơ tùy ý được tạo bậc bốn, và các nguyên tử khác loại nitơ và lưu huỳnh tùy ý được oxy hóa (tức là NO và S(O)_p, p là 1 hoặc 2). Nó bao gồm các hệ đơn vòng và hai vòng, trong đó hệ hai vòng bao gồm các vòng spiro, ngưng tụ và bắc cầu. Hơn nữa, liên quan đến "heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh", nguyên tử khác loại có thể chiếm vị trí nơi mà heteroxycloalkyl được liên kết với phần còn lại của phân tử. Heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh bao gồm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh, có 5 đến 6 cạnh, 4 cạnh, 5 cạnh và 6 cạnh, và tương tự. Các ví dụ về heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, azetidinyl, oxetanyl, thietanyl, pyrrolidinyl,

pyrazolidinyl, imidazolidinyl, tetrahydrothienyl (bao gồm tetrahydrothien-2-yl và tetrahydrothien-3-yl, v.v.), tetrahydrofuranyl (bao gồm tetrahydrofuran-2-yl, v.v.), tetrahydropyranyl, piperidinyl (bao gồm 1-piperidinyl, 2-piperidinyl và 3-piperidinyl, v.v.), piperazinyl (bao gồm 1-piperazinyl và 2-piperazinyl, v.v.), morpholinyl (bao gồm 3-morpholinyl và 4-morpholinyl, v.v.), dioxanyl, dithianyl, isoxazolidinyl, isothiazolidinyl, 1,2-oxazinyl, 1,2-thiazinyl, hexahydropyridazinyl, homopiperazinyl hoặc homopiperidinyl, và tương tự.

Trừ khi được quy định khác, thuật ngữ “vòng thơm C₆₋₁₀” và “C₆₋₁₀ aryl” được sử dụng thay thế cho nhau, và thuật ngữ “vòng thơm C₆₋₁₀” hoặc “C₆₋₁₀ aryl” là nhóm vòng hydrocarbon có hệ π -electron liên hợp gồm từ 6 đến 10 nguyên tử cacbon, mà có thể là hệ đơn vòng, hai vòng ngưng tụ hoặc ba vòng ngưng tụ, trong đó mỗi vòng là thơm. Nó có thể là hóa trị một, hóa trị hai hoặc nhiều hóa trị, và C₆₋₁₀ aryl bao gồm các nhóm C₆₋₉, C₉, C₁₀ và C₆ aryl, và tương tự. Các ví dụ về C₆₋₁₀ aryl bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, phenyl, naphtyl (bao gồm 1-naphtyl và 2-naphtyl, v.v.).

Trừ khi được quy định khác, các thuật ngữ "vòng dị vòng thơm có từ 5 đến 12 cạnh" và "heteroaryl có từ 5 đến 12 cạnh" có thể được sử dụng thay thế cho nhau trong sáng chế, và thuật ngữ "heteroaryl có từ 5 đến 12 cạnh" là vòng gồm có 5 đến 12 vòng và có hệ π -electron liên hợp, trong đó 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử vòng là các nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, S và N, và các nguyên tử còn lại là nguyên tử cacbon. Nó có thể là hệ đơn vòng, hai vòng ngưng tụ hoặc ba vòng ngưng tụ, trong đó mỗi vòng là thơm. Các nguyên tử nitơ tùy ý được tạo bậc bốn và các nguyên tử khác loại nitơ và lưu huỳnh tùy ý được oxy hóa (tức là NO và S(O)_p, p là 1 hoặc 2). Heteroaryl có từ 5 đến 12 cạnh có thể được liên kết với phần còn lại của phân tử qua nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon. Heteroaryl có từ 5 đến 12 cạnh bao gồm heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, 5 đến 9 cạnh, 5 đến 8 cạnh, 5 đến 7 cạnh, 5 đến 6 cạnh, 5 cạnh và 6 cạnh, và tương tự. Các ví dụ về heteroaryl có từ 5 đến 12 cạnh bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, pyrrolyl (bao gồm N-pyrrolyl, 2-pyrrolyl và 3-pyrrolyl, v.v.), pyrazolyl (bao gồm 2-pyrazolyl và 3-pyrazolyl, v.v.), imidazolyl (bao gồm N-imidazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl và 5-imidazolyl, v.v.), oxazolyl (bao gồm 2-oxazolyl, 4-oxazolyl và 5-oxazolyl, v.v.), triazolyl (bao gồm 1H-1,2,3-triazolyl, 2H-1,2,3-triazolyl, 1H-1,2,4-triazolyl và 4H-1, 2,4-triazolyl, v.v.), tetrazolyl, isoxazolyl (3-isoxazolyl, 4-isoxazolyl

và 5-isoxazolyl, v.v.), thiazolyl (bao gồm 2-thiazolyl, 4-thiazolyl và 5-thiazolyl, v.v.), furanyl (bao gồm 2-furanyl và 3-furanyl, v.v.), thienyl (bao gồm 2-thienyl và 3-thienyl, v.v.), pyridyl (bao gồm 2-pyridyl, 3-pyridyl và 4-pyridyl, v.v.), pyrazinyl, pyrimidinyl (bao gồm 2-pyrimidinyl và 4-pyrimidinyl, v.v.), benzothiazolyl (bao gồm 5-benzothiazolyl, v.v.), purinyl, benzimidazolyl (bao gồm 2-benzimidazolyl, v.v.), benzoxazolyl, indolyl (bao gồm 5-indolyl, v.v.), isoquinolinyl (bao gồm 1-isoquinolinyl, v.v.) và 5-isoquinolinyl, v.v.), quinoxalinyl (bao gồm 2-quinoxalinyl và 5-quinoxalinyl, v.v.) hoặc quinolinyl (bao gồm 3-quinolinyl và 6-quinolinyl, v.v.).

Trừ khi được quy định khác, các thuật ngữ "vòng dị vòng thơm có 5 đến 6 cạnh" và "heteroaryl có 5 đến 6 cạnh" được sử dụng thay thế cho nhau trong sáng chế, thuật ngữ "heteroaryl có 5 đến 6 cạnh" là nhóm đơn vòng gồm có 5 đến 6 vòng và có hệ π -electron liên hợp, trong đó 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử vòng là các nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, S và N, và các nguyên tử còn lại là nguyên tử cacbon. Các nguyên tử nitơ tùy ý được tạo bậc bốn và các nguyên tử khác loại nitơ và lưu huỳnh tùy ý được oxy hóa (tức là NO và S(O)_p, p là 1 hoặc 2). Heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có thể được liên kết với phần còn lại của phân tử qua nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon. Heteroaryl có 5 đến 6 cạnh bao gồm heteroaryl 5 cạnh và 6 cạnh, và tương tự. Các ví dụ về heteroaryl có 5 đến 6 cạnh bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, pyrolyl (bao gồm N-pyrolyl, 2-pyrolyl và 3-pyrolyl, v.v.), pyrazolyl (bao gồm 2-pyrazolyl và 3-pyrazolyl, v.v.), imidazolyl (bao gồm N-imidazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl và 5-imidazolyl, v.v.), oxazolyl (bao gồm 2-oxazolyl, 4-oxazolyl và 5-oxazolyl, v.v.), triazolyl (bao gồm 1*H*-1,2,3-triazolyl, 2*H*-1,2,3-triazolyl, 1*H*-1,2,4-triazolyl và 4*H*-1, 2,4-triazolyl, v.v.), tetrazolyl, isoxazolyl (3-isoxazolyl, 4-isoxazolyl và 5-isoxazolyl, v.v.), thiazolyl (bao gồm 2-thiazolyl, 4-thiazolyl và 5-thiazolyl, v.v.), furanyl (bao gồm 2-furanyl và 3-furanyl, v.v.), thienyl (bao gồm 2-thienyl và 3-thienyl, v.v.), pyridyl (bao gồm 2-pyridyl, 3-pyridyl và 4-pyridyl, v.v.), pyrazinyl hoặc pyrimidinyl (bao gồm 2-pyrimidinyl và 4-pyrimidinyl, v.v.).

Trừ khi được quy định khác, các thuật ngữ "vòng dị vòng thơm có 5 đến 6 cạnh" và "heteroaryl có 5 đến 6 cạnh" được sử dụng thay thế cho nhau trong sáng chế, thuật ngữ "heteroaryl có 5 đến 6 cạnh" là nhóm đơn vòng gồm có 5 đến 6 vòng và có hệ π -electron liên hợp, trong đó 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử vòng là các nguyên tử khác loại độc

lập được chọn từ O, S và N, và các nguyên tử còn lại là nguyên tử cacbon. Các nguyên tử nitơ tùy ý được tạo bậc bốn và các nguyên tử khác loại nitơ và lưu huỳnh tùy ý được oxy hóa (tức là NO và S(O)_p, p là 1 hoặc 2). Heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh có thể được liên kết với phần còn lại của phân tử qua nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon. Heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh bao gồm heteroaryl có 5 cạnh, 6 cạnh, 7 cạnh, 8 cạnh, 9 cạnh và 10 cạnh, và tương tự. Các ví dụ về heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, pyrolyl (bao gồm N-pyrolyl, 2-pyrolyl và 3-pyrolyl, v.v.), pyrazolyl (bao gồm 2-pyrazolyl và 3-pyrazolyl, v.v.), imidazolyl (bao gồm N-imidazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl và 5-imidazolyl, v.v.), oxazolyl (bao gồm 2-oxazolyl, 4-oxazolyl và 5-oxazolyl, v.v.), triazolyl (bao gồm 1*H*-1,2,3-triazolyl, 2*H*-1,2,3-triazolyl, 1*H*-1,2,4-triazolyl và 4*H*-1,2,4-triazolyl, v.v.), tetrazolyl, isoxazolyl (3-isoxazolyl, 4-isoxazolyl và 5-isoxazolyl, v.v.), thiazolyl (bao gồm 2-thiazolyl, 4-thiazolyl và 5-thiazolyl, v.v.), furanyl (bao gồm 2-furanyl và 3-furanyl, v.v.), thienyl (bao gồm 2-thienyl và 3-thienyl, v.v.), pyridyl (bao gồm 2-pyridyl, 3-pyridyl và 4-pyridyl, v.v.), pyrazinyl hoặc pyrimidinyl (bao gồm 2-pyrimidinyl và 4-pyrimidinyl, v.v.).

Trừ khi được quy định khác, C_{n-n+m} hoặc C_{n-C_{n+m}} bao gồm bất kỳ một trong số các trường hợp của n đến n+m nguyên tử cacbon, ví dụ, C₁₋₁₂ bao gồm C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, và C₁₂, và khoảng bất kỳ nằm trong khoảng từ n đến n+m cũng được bao gồm, ví dụ C₁₋₁₂ bao gồm C₁₋₃, C₁₋₆, C₁₋₉, C₃₋₆, C₃₋₉, C₃₋₁₂, C₆₋₉, C₆₋₁₂, và C₉₋₁₂, và tương tự. Tương tự, n cạnh đến n+m cạnh nghĩa là số lượng các nguyên tử trên vòng là từ n đến n+m. Ví dụ, vòng có từ 3 đến 12 cạnh bao gồm vòng 3 cạnh, vòng 4 cạnh, vòng 5 cạnh, vòng 6 cạnh, vòng 7 cạnh, vòng 8 cạnh, vòng 9 cạnh, vòng 10 cạnh, vòng 11 cạnh, và vòng 12 cạnh, và khoảng bất kỳ nằm trong khoảng từ n đến n+m cũng được bao gồm. Ví dụ, vòng có từ 3 đến 12 cạnh bao gồm vòng có từ 3 đến 6 cạnh, vòng có từ 3 đến 9 cạnh, vòng có 5 đến 6 cạnh, vòng có từ 5 đến 7 cạnh, vòng có từ 5 đến 10 cạnh, vòng có 6 đến 7 cạnh, vòng có từ 6 đến 8 cạnh, và vòng có từ 6 đến 10 cạnh, và tương tự.

Thuật ngữ "nhóm rời chuyển" là nhóm chức hoặc nguyên tử mà có thể được thế bởi nhóm chức hoặc nguyên tử khác qua phản ứng thế (như là phản ứng thế ái lực). Ví dụ, các nhóm rời chuyển đặc trưng bao gồm triflorometansulfonat; clo, brom và iot; nhóm sulfonat, như là metansulfonat, tosylat, p-bromobenzenesulfonat, p-toluensulfonat

v.v.; axyloxy, như là axetoxy, trifloroaxetoxy, v.v.

Thuật ngữ "nhóm bảo vệ" bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở "nhóm bảo vệ amino", "nhóm bảo vệ hydroxyl" hoặc "nhóm bảo vệ mercapto". Thuật ngữ "nhóm bảo vệ amino" là nhóm bảo vệ thích hợp để ngăn các phản ứng phụ xuất hiện ở nitơ của nhóm amino. Các nhóm bảo vệ amino đặc trưng bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở: formyl; axyl, như là alkanoyl (ví dụ axetyl, trichloroaxetyl hoặc trifloroaxetyl); alkoxycarbonyl, như là tert-butoxycarbonyl (Boc); arylmetoxycarbonyl như là benzyloxycarbonyl (Cbz) và 9-florenylmetoxycarbonyl (Fmoc); arylmetyl, như là benzyl (Bn), triphenyl methyl (Tr), 1,1-bis-(4'-metoxyphenyl)metyl; silyl, như là trimetylsilyl (TMS) và tert-butyldimetylsilyl (TBS) và tương tự. Thuật ngữ "nhóm bảo vệ hydroxy" là nhóm bảo vệ thích hợp để ngăn các phản ứng phụ của hydroxyl. Các nhóm bảo vệ hydroxyl đặc trưng bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở: alkyl, như là methyl, ethyl, và tert-butyl; axyl, như là alkanoyl (ví dụ axetyl); arylmetyl, như là benzyl (Bn), p-metoxybenzyl (PMB), 9-florenylmetyl (Fm), và diphenylmetyl (benzhydryl, DPM); silyl, như là trimetylsilyl (TMS) và tert-butyl dimetyl silyl (TBS) và tương tự.

Các hợp chất của sáng chế có thể được điều chế bằng nhiều phương pháp tổng hợp đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, bao gồm các phương án cụ thể được liệt kê sau đây, các phương án được tạo ra bởi sự kết hợp với các phương án tổng hợp hóa học khác, và các phương án tương đương đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, các cách thực hành được ưu tiên bao gồm nhưng không bị giới hạn ở các phương án của sáng chế.

Các dung môi được sử dụng trong sáng chế là có bán sẵn.

Các hợp chất của sáng chế được đặt tên theo nguyên tắc danh pháp thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật hoặc sử dụng phần mềm ChemDraw®, và các hợp chất có bán sẵn sử dụng tên trong catalô của nhà cung cấp.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện tác dụng của hợp chất 14 đối với sự phát triển của thể tích khối u ở mô hình chuột CB17 SCID có khối u ghép ngoại lai dưới da chứa tế bào VCaP ung thư tuyến tiền liệt của người.

Fig.2 thể hiện tác dụng của hợp chất 14 đối với trọng lượng cơ thể ở mô hình chuột CB17 SCID có khối u ghép ngoại lai dưới da chứa tế bào VCaP ung thư tuyến tiền

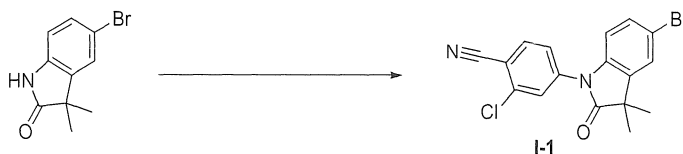
liệt của người.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế được mô tả chi tiết với các phương án sau đây, tuy nhiên nó không nghĩa là có bất kỳ sự hạn chế bất lợi nào đối với sáng chế. Sáng chế được mô tả chi tiết ở đây, trong đó các phương án cụ thể của nó cũng được bao gồm, và rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực là có thể tạo ra nhiều cải biến và cải tiến với các phương án cụ thể của sáng chế mà không đi chệch khỏi bản chất và phạm vi của sáng chế.

Điều chế các chất trung gian

Phương án tham khảo 1: điều chế chất trung gian I-1

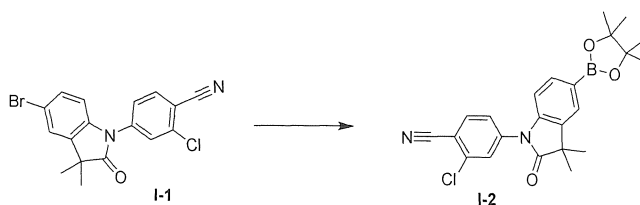


5-Bromo-3,3-dimethyl-1H-indol-2-on (3,50g, 14,60mmol) và kali tert-butoxit (2,46g, 21,90mmol) được hòa tan trong dimetyl sulfoxit (50mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hỗn hợp này được khuấy và được cho phản ứng trong 30 phút, 2-cloro-4-florobenzonitril (2,72g, 17,50mmol) được thêm vào dung dịch phản ứng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 20 giờ. Nước (100mL) và etyl axetat (50mL) được thêm vào hệ phản ứng, pha hữu cơ được tách, và pha nước được chiết với etyl axetat (50mL × 2). Các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hòa (10mL), được làm khô với natri sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký gel silica để thu được chất trung gian I-1.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 375,1;

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,18 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 7,96 (d, $J = 1,9\text{Hz}$, 1H), 7,76 (d, $J = 2,0\text{Hz}$, 1H), 7,70 (dd, $J = 8,4, 1,9\text{Hz}$, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,4, 2,1\text{Hz}$, 1H), 6,93 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 1,42 (s, 6H).

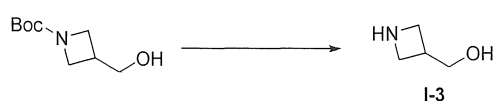
Phương án tham khảo 2: điều chế chất trung gian I-2



Ở nhiệt độ trong phòng, chất trung gian I-1 (1,00g, 2,67mmol), bis(pinacolato)dibor (1,08g, 4,01mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]dicloropalađi(II) (195mg, 0,27mmol) và kali axetat (785mg, 8,01mmol) được hòa tan trong dioxan (40mL), dung dịch phản ứng được thay thế bằng nitơ ba lần và sau đó được gia nhiệt đến 90°C và được khuấy trong hai giờ. Dung dịch phản ứng được làm bay hơi dưới áp suất giảm, và phần cặn được tách và được tinh chế bằng phép sắc ký gel silica để thu được chất trung gian I-2.

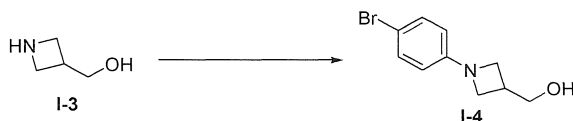
LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 423,3.

Phương án tham khảo 3: điều chế chất trung gian I-3



Ở nhiệt độ 25°C, 3-hydroxymethyl-N-boc-azetidin (1,00g, 5,34mmol) được hòa tan trong axit clohydric/dioxan (10mL) và được cho phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Dung dịch phản ứng được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô của chất trung gian I-3, và sản phẩm thô sau đó được sử dụng trực tiếp cho phản ứng tiếp theo mà không tinh chế.

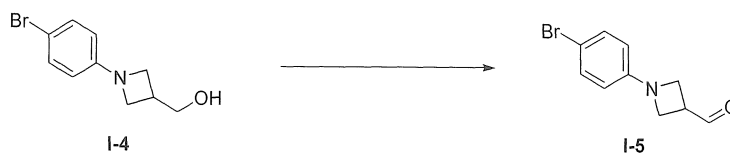
Phương án tham khảo 4: điều chế chất trung gian I-4



Ở nhiệt độ 25°C, chất trung gian I-3 (800,00mg) được hòa tan trong dimetyl sulfoxit (20mL), sau đó kali cacbonat (2,21g, 16,02mmol), *p*-bromoiodobenzen (1,81g, 6,41mmol), L-prolin (123,19mg, 1,07mmol) và đồng (I) iotđua (203,78mg, 1,07mmol) được thêm vào liên tục. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ dưới sự bảo vệ của nitơ. Sau khi dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, dung dịch phản ứng được thêm vào nước (50mL), và được chiết với etyl axetat (50mL × 3). Các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hòa (50mL), được làm khô với natri sulfat khan, được lọc và được quay cho khô. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được phần cặn, và phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký gel silica để thu được chất trung gian I-4.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 242,0.

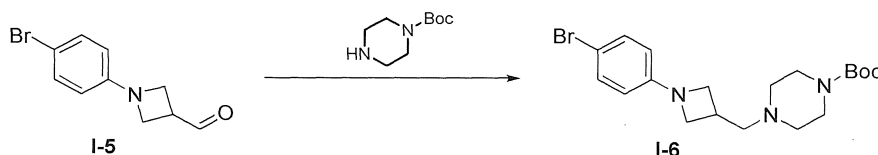
Phương án tham khảo 5: điều chế chất trung gian I-5



Oxalyl clorua (420,11mg, 3,31mmol) được hòa tan trong diclorometan (10mL), và hỗn hợp này được làm mát đến nhiệt độ -60°C , dimetyl sulfoxit (532,07mg, 6,81mmol) được thêm vào từ từ, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -60°C trong 0,5 giờ. Sau đó dung dịch diclorometan (5mL) chứa chất trung gian I-4 (500,00mg, 2,07mmol) được thêm vào. Sau khi dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -60°C trong 1 giờ, trietylamin (1,05g, 10,35mmol) được thêm vào, và dung dịch phản ứng được khuấy thêm ở nhiệt độ -60°C trong 0,5 giờ. Sau khi dung dịch phản ứng được tăng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 0,5 giờ, nước (20mL) được thêm vào, sau đó được chiết với diclorometan ($20\text{mL} \times 3$). Các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hòa (20mL), được làm khô với natri sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được phần cặn, và phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký gel silica để thu được chất trung gian I-5.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 240,0.

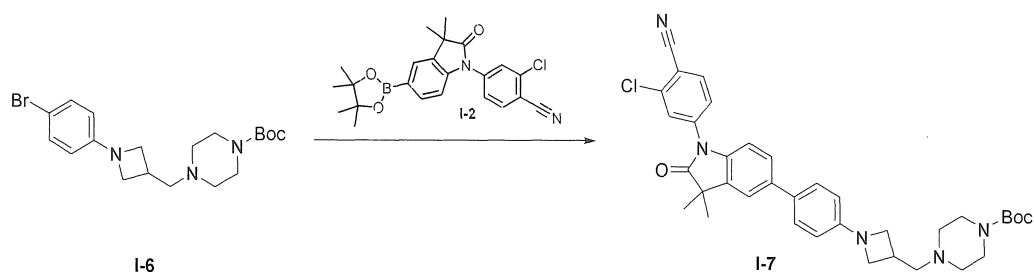
Phương án tham khảo 6: điều chế chất trung gian I-6



Ở nhiệt độ 25°C , chất trung gian I-5 (200,00mg, 0,83mmol) được hòa tan trong diclorometan (10mL), 1-Boc-piperazin (232,72mg, 1,25mmol), natri triaxetoxyborohydrua (353,09mg, 1,67mmol) và axit axetic (5,00mg, 0,083mmol) được thêm vào liên tục, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Nước (10mL) được thêm vào hệ phản ứng, và hệ phản ứng này được chiết với diclorometan ($10\text{mL} \times 3$). Các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hòa (10mL), được làm khô với natri sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được phần cặn, và phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký gel silica để thu được chất trung gian I-6.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 410,2.

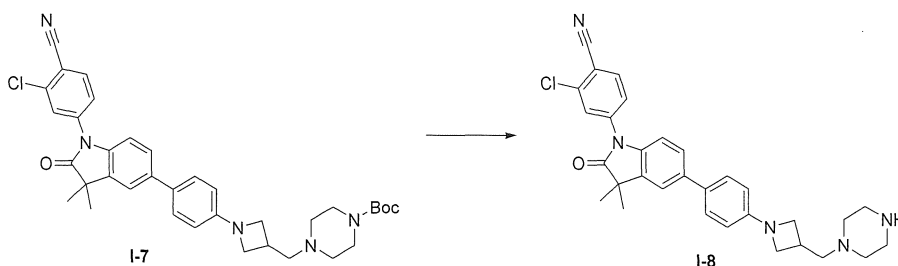
Phương án tham khảo 7: điều chế chất trung gian I-7



Chất trung gian I-6 (200,00mg, 0,48mmol) được hòa tan trong dung dịch hỗn hợp gồm dioxan/nước (8mL/2mL), sau đó kali cacbonat (194,93mg, 1,41mmol), chất trung gian I-2 (239,52mg, 0,56mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]dicloropalađi(II) (68,78mg, 0,094mmol) được thêm vào liên tục. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 16 giờ dưới sự bảo vệ của nitơ. Dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, được thêm nước (10mL), và được chiết với etyl axetat (10mL × 3). Các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hòa (10mL), được làm khô với natri sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được phần cặn, và phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký gel silica để thu được chất trung gian I-7.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 626,4.

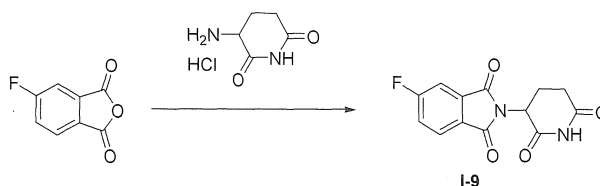
Phương án tham khảo 8: điều chế chất trung gian I-8



Chất trung gian I-7 (200,00mg, 0,32mmol) được hòa tan trong diclorometan (4mL), sau đó axit trifloroaxetic (2mL) được thêm vào, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được phần cặn, và phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký gel silica để thu được chất trung gian I-8.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 526,3.

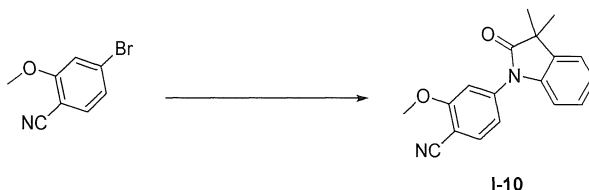
Phương án tham khảo 9: điều chế chất trung gian I-9



3-Aminopiperidin-2,6-dion hydroclorua (991mg, 6,02mmol) và natri axetat (988mg, 12,04mmol) được thêm vào dung dịch axit axetic (10mL) chứa 4-florophtalic anhydra (1,0g, 6,02mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cho phản ứng ở nhiệt độ 120°C trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn dung môi axit axetic. Phần cặn được rót vào trong nước (25mL), được khuấy trong 10 phút, và được lọc. Bánh lọc được rửa bằng nước (20mL×2) và được làm khô trong chân không để thu được chất trung gian I-9.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11,14 (s, 1H), 8,01 (dd, $J = 8,3, 4,5\text{Hz}$, 1H), 7,85 (dd, $J = 7,5, 2,3\text{Hz}$, 1H), 7,76 – 7,69 (m, 1H), 5,16 (dd, $J = 12,8, 5,4\text{Hz}$, 1H), 2,95 – 2,83 (m, 1H), 2,65 – 2,51 (m, 2H), 2,11 – 2,02 (m, 1H).

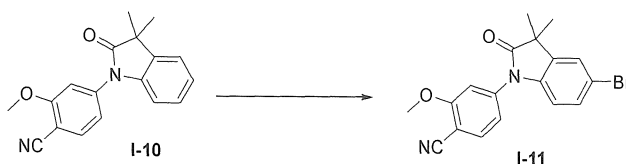
Phương án tham khảo 10: điều chế chất trung gian I-10



2-Metoxi-4-bromobenzonitril (6,20g, 29,20mmol), 3,3-dimetyl-1-hydro-indol-2-on (4,71g, 29,20mmol), (1R,2R)-*N,N'*-dimetyl-1,2-xyclohexandiamin (1,66g, 11,70mmol), đồng (I) iotua (1,11g, 5,84mmol) và kali cacbonat (8,07g, 58,40mmol) được thêm vào *N*-metylpyrrolidon (100mL). Hệ phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 140°C dưới môi trường khí argon qua đêm. Sau khi hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước (50mL), được chiết với etyl axetat (100mL×2) và các pha hữu cơ được kết hợp. Các pha hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (200mL), được làm khô với natri sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi hữu cơ, và sản phẩm thô được tách và được tinh chế bằng phép sắc ký gel silica để thu được chất trung gian I-10.

LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$: 293,1.

Phương án tham khảo 11: điều chế chất trung gian I-11

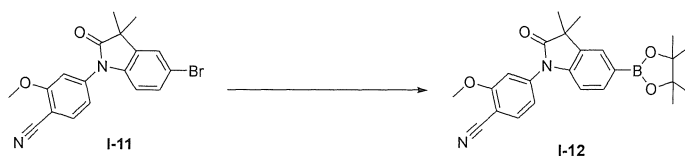


Chất trung gian I-10 (530mg, 1,81mmol) và natri axetat (148mg, 1,81mmol) được hòa tan trong axit axetic (8mL) và được thêm vào dung dịch axit axetic (2mL) chứa brom lỏng (347mg, 2,17mmol) cùng với khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy và được cho phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước (100mL), được chiết với etyl axetat (20mL×2) và các pha hữu cơ được kết hợp. Các pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa (50mL×2), nước muối bão hòa (50mL), được làm khô với natri sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi hữu cơ để thu được chất trung gian I-11.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 371,2.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,69 (d, $J = 8,7\text{Hz}$, 1H), 7,41 (d, $J = 2,0\text{Hz}$, 1H), 7,36 (dd, $J = 8,4, 2,0\text{Hz}$, 1H), 7,12 - 7,05 (m, 2H), 6,84 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 3,96 (s, 3H), 1,49 (s, 6H).

Phương án tham khảo 12: điều chế chất trung gian I-12

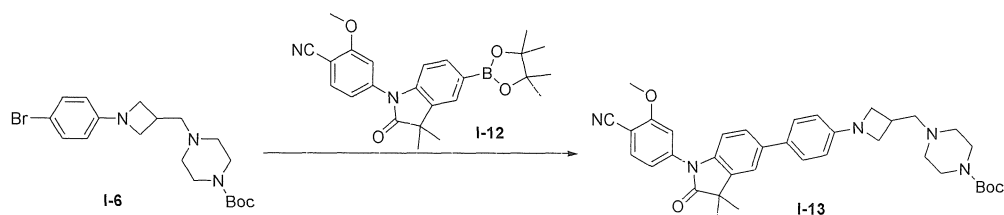


Ở nhiệt độ 25°C , chất trung gian I-11 (500mg, 1,35mmol) được hòa tan trong dioxan (10mL), sau đó bis(pinacolato)diboro (448mg, 1,75mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]dicloropaladi(II) (95mg, 0,13mmol) và kali axetat (264mg, 2,7mmol) được thêm liên tục vào đó. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm dưới sự bảo vệ của nitơ. Sau khi phản ứng hoàn thành, dung dịch phản ứng được rót vào trong nước (20mL), và được chiết với etyl axetat (20mL×3). Các pha hữu cơ được kết hợp, và được rửa bằng nước muối bão hòa (30mL), được làm khô với natri sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi hữu cơ để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tách và được tinh chế bằng phép sắc ký gel silica để thu được chất trung gian I-12.

^1H NMR (400MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 7,82 (d, $J = 8,00\text{Hz}$, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,70

(dd, $J = 1,13$, 7,88Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 1,50$ Hz, 1H), 7,16 - 7,23 (m, 1H), 7,00 (d, $J = 8,00$ Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 1,50 (s, 6H), 1,23 - 1,29 (m, 12H).

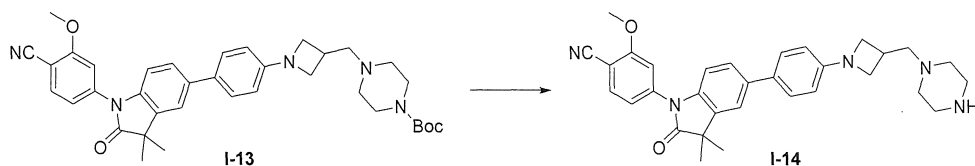
Phương án tham khảo 13: điều chế chất trung gian I-13



Chất trung gian I-6 (150mg, 0,366mmol), chất trung gian I-12 (152mg, 0,363mmol) và kali phosphat (232mg, 1,09mmol) được hòa tan trong dung dịch hỗn hợp gồm tetrahydrofuran/nước (5mL/5mL). Dưới sự bảo vệ của agon, [2'-(amino)[1,1'-biphenyl]-2-yl][[2',6'-bis(1-metyletoxy)[1,1'-biphenyl]-2-yl]dixyclohexylphosphin]cloropaladi (28mg, 0,036mmol) được thêm vào cùng với khuấy. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 8 giờ dưới sự bảo vệ của agon. Dung dịch phản ứng được pha loãng với nước (10mL) và được chiết với etyl axetat (20mL×3). Các pha hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối bão hòa (30mL×2), được làm khô với natri sulfat khan, và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi hữu cơ để thu được phần cặn. Phần cặn được tách và được tinh chế bằng phép sắc ký gel silica để thu được chất trung gian I-13.

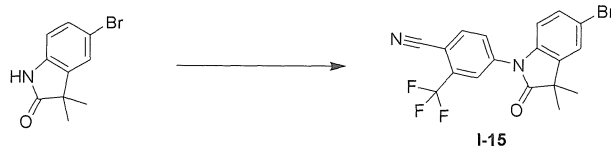
LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 622,5.

Phương án tham khảo 14: điều chế chất trung gian I-14



Chất trung gian I-13 (166mg, 0,267mmol) được hòa tan trong diclorometan (5mL), sau đó axit trifloroaxetic (1mL) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy và được cho phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được cô để thu được sản phẩm thô của chất trung gian I-14, và sản phẩm thô sau đó được sử dụng trực tiếp cho phản ứng tiếp theo mà không tinh chế.

Phương án tham khảo 15: điều chế chất trung gian I-15



5-Bromo-3,3-dimethyl-1H-indol-2-on (5,76g, 24,00mmol) và 4-fluoro-2-(triflorometyl)phenylaxetonitril (6,81g, 36,00mmol) được hòa tan trong dimetyl sulfoxit (60mL), kali tert-butoxit (4,04g, 36,00mmol) được thêm vào ở nhiệt độ trong phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 5 giờ. Hệ phản ứng được thêm nước (30mL), và được chiết với etyl axetat (30mL × 3). Các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hòa (30mL), được làm khô với natri sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được tách và được tinh chế bằng phép sắc ký gel silica để thu được chất trung gian I-15.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,37 (d, J = 8,3Hz, 1H), 8,18 (d, J = 1,6Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 8,3, 1,8Hz, 1H), 7,77 (d, J = 2,0Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,4, 2,1Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,4Hz, 1H), 1,44 (s, 6H).

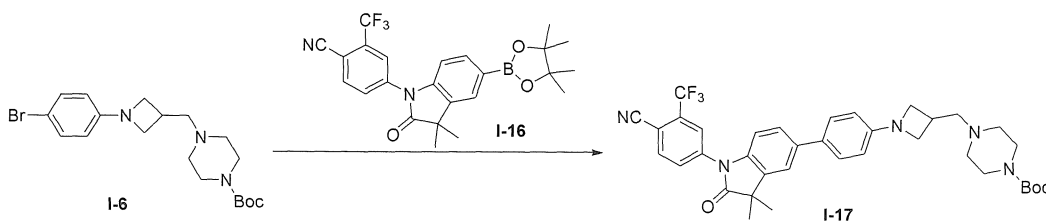
Phương án tham khảo 16: điều chế chất trung gian I-16



Ở nhiệt độ 25°C, chất trung gian I-15 (200mg, 0,48mmol) được hòa tan trong dioxan (10mL), sau đó bis(pinacolato)dibo (185mg, 0,73mmol), kali axetat (95mg, 0,13mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]dicloropaladi(II) (35mg, 0,048mmol) được thêm vào liên tục. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 12 giờ dưới sự bảo vệ của nitơ. Dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi hữu cơ để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tách và được tinh chế bằng phép sắc ký gel silica để thu được chất trung gian I-16.

LCMS(ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 457,18.

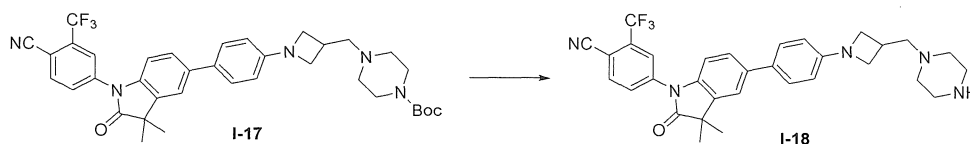
Phương án tham khảo 17: điều chế chất trung gian I-17



Chất trung gian I-6 (150mg, 0,36mmol), chất trung gian I-16 (250mg, 0,55mmol) và kali phosphat (235mg, 1,11mmol) được hòa tan trong dung dịch hỗn hợp gồm tetrahydrofuran và nước (8mL/2mL). Dưới sự bảo vệ của argon, [2'-(amino)[1,1'-biphenyl]-2-yl][[2',6'-bis(1-methyletoxy)[1,1'-biphenyl]-2-yl]dixyclohexylphosphin]chloropalađi (29mg, 0,037mmol) được thêm vào cùng với khuấy. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 5 giờ dưới sự bảo vệ của argon. Dung dịch phản ứng được pha loãng với nước (10mL) và được chiết với etyl axetat (20mL×3). Các pha hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối bão hòa (30mL×2), được làm khô với natri sulfat khan, sau đó được lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi hữu cơ để thu được phần cặn của chất trung gian I-17. Phần cặn được tách và được tinh chế bằng phép sắc ký gel silica để thu được chất trung gian I-17.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 660,4.

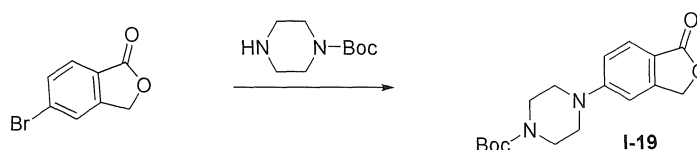
Phương án tham khảo 18: điều chế chất trung gian I-18



Chất trung gian I-17 (160mg, 0,24mmol) được hòa tan trong diclorometan (5mL), sau đó axit trifloroaxetic (1mL) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy và được cho phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ. Dung dịch phản ứng được cô để thu được sản phẩm thô của chất trung gian I-18, và sản phẩm thô sau đó được sử dụng trực tiếp cho phản ứng tiếp theo mà không tinh chế.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 560,4.

Phương án tham khảo 19: điều chế chất trung gian I-19

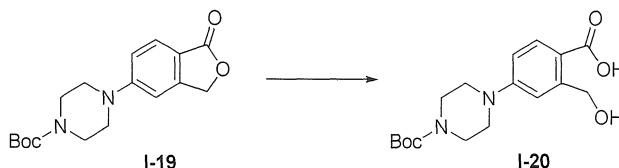


5-Bromophthalan (3,00g, 14,08mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (50mL), sau đó 1-Boc-piperazin (2,62g, 14,08mmol), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanten (816mg, 1,41mmol), tris(dibenzylidenacetone)dipalađi (1,29g, 1,41mmol) và kali phosphat (5,97g, 28,16mmol) được thêm vào liên tục. Hỗn hợp phản ứng được

khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 10 giờ dưới sự bảo vệ của argon. Dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, được lọc, được cô dưới áp suất giảm để thu được phần cặn, và phần cặn được tách và được tinh chế bằng phép sắc ký gel silica để thu được chất trung gian I-19.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 319,3.

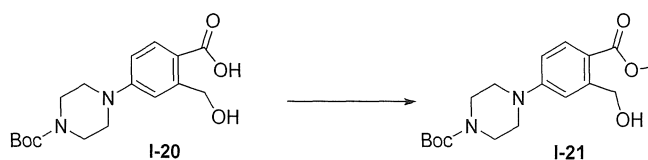
Phương án tham khảo 20: điều chế chất trung gian I-20



Chất trung gian I-19 (1,00g, 3,14mmol) được hòa tan trong metanol/nước/tetrahydrofuran (30mL, 1:1:1) và natri hydroxit (502mg, 12,56mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Độ pH của dung dịch phản ứng được điều chỉnh đến dưới 5 bằng dung dịch nước HCl (1M) và được chiết với ethyl axetat (50mL $\times$ 3). Các pha hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối bão hòa (50mL $\times$ 2), được làm khô với natri sulfat khan. Hỗn hợp này được lọc, dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được phần cặn, và phần cặn được tách và được tinh chế bằng phép sắc ký gel silica để thu được chất trung gian I-20.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 337,0.

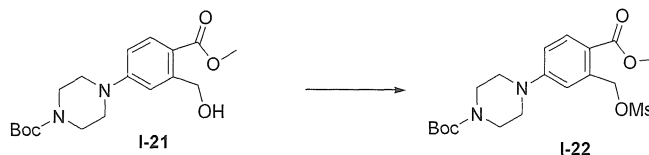
Phương án tham khảo 21: điều chế chất trung gian I-21



Chất trung gian I-20 (600mg, 1,78mmol) được hòa tan trong metanol/ethyl axetat (20mL, 1:1) và (trimethylsilyl)diazometan (611mg, 5,35mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -10°C trong 0,25 giờ. Sau khi dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, phần cặn được pha loãng với nước (30mL), và được chiết với ethyl axetat (30mL $\times$ 3). Các pha hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối bão hòa (50mL $\times$ 2), được làm khô với natri sulfat khan. Hỗn hợp này được lọc, dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi hữu cơ để thu được sản phẩm thô của chất trung gian I-21. Sản phẩm thô sau đó được sử dụng trực tiếp cho phản ứng tiếp theo mà không tinh chế.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 351,2.

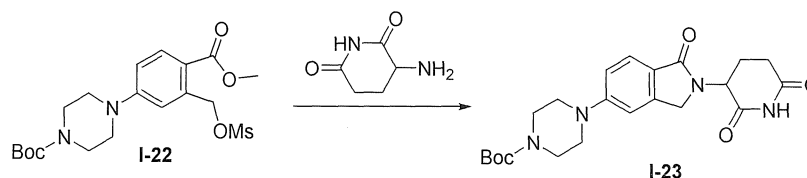
Phương án tham khảo 22: điều chế chất trung gian I-22



Chất trung gian I-21 (400mg) được hòa tan trong diclorometan (20mL) và metansulfonyl clorua (170mg, 1,48mmol) và trietylamin (346mg, 3,42mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ. Sau khi dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được phần cặn, phần cặn này được thêm vào nước (30mL), và được chiết với etyl axetat (30mL×3). Các pha hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối bão hòa (50mL×2), được làm khô với natri sulfat khan. Hỗn hợp này được lọc, dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi hữu cơ để thu được sản phẩm thô của chất trung gian I-22. Sản phẩm thô sau đó được sử dụng trực tiếp cho phản ứng tiếp theo mà không tinh chế.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 429,0.

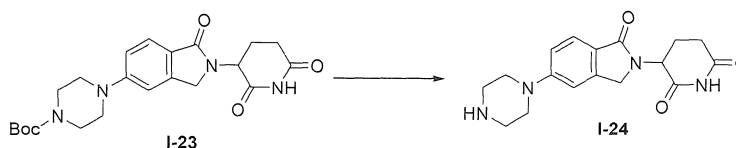
Phương án tham khảo 23: điều chế chất trung gian I-23



Chất trung gian I-22 (350mg) được hòa tan trong axetonitril (20mL) và 3-amino-2,6-piperidindion (157mg, 1,23mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (318mg, 2,46mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy và được cho phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, sau đó được lọc, dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi hữu cơ để thu được phần cặn, và phần cặn được tách và được tinh chế bằng phép sắc ký gel silica để thu được chất trung gian I-23.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 429,1.

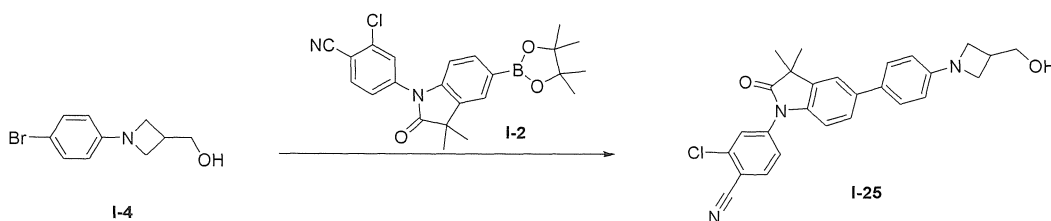
Phương án tham khảo 24: điều chế chất trung gian I-24



Chất trung gian I-23 (200mg, 0,467mmol) được hòa tan trong diclorometan (20mL), sau đó axit trifloroaxetic (160mg, 1,40mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được phần cặn. Phần cặn được tách và được tinh chế bằng phép sắc ký gel silica để thu được chất trung gian I-24.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 329,2.

Phương án tham khảo 25: điều chế chất trung gian I-25



Chất trung gian I-4 (1,00g, 4,13mmol), chất trung gian I-2 (2,09g, 4,96mmol) và kali phosphat (2,63g, 12,4mmol) được hòa tan trong dung dịch hỗn hợp gồm dioxan (100mL) và nước (20mL). Dưới sự bảo vệ của argon, $[1,1'$ -bis(diphenylphosphino)feroxen]dicloropaladi(II) (302mg, 0,41mmol) được thêm vào cùng với khuấy. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi hữu cơ để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tách và được tinh chế bằng phép sắc ký gel silica để thu được chất trung gian I-25.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 458,3.

Phương án tham khảo 26: điều chế chất trung gian I-26



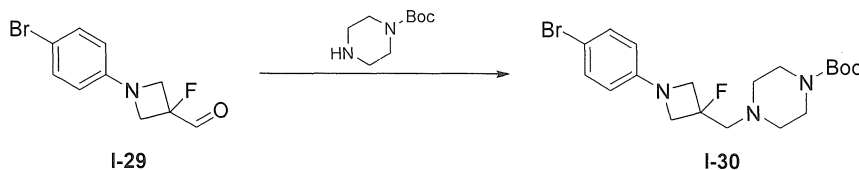
Chất trung gian I-25 (300mg, 0,655mmol) được hòa tan trong ethyl axetat (30mL), sau đó axit 2-iodoylbenzoic (1,47g, 5,24mmol) được thêm vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy và được cho phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc, và dịch lọc được cô để thu được sản phẩm thô của chất trung gian I-26, và sản phẩm thô sau đó được sử dụng trực tiếp cho phản ứng tiếp theo mà không tinh chế.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 456,0.

38

Phần cặn được tách và được tinh chế bằng phép sắc ký gel silica để thu được chất trung gian I-29.

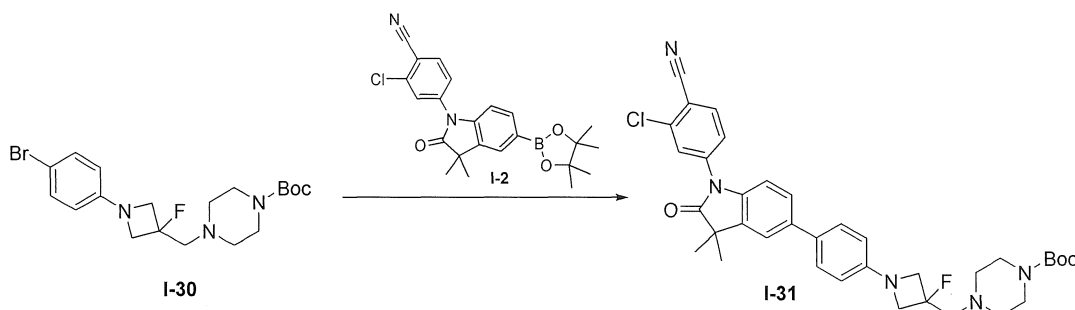
Phương án tham khảo 30: điều chế chất trung gian I-30



Chất trung gian I-29 (200mg), N-Boc piperazin (218mg, 1,17mmol) được hòa tan trong 1,2-dicloroetan (6mL), axit axetic (20mg) và natri triaxetoxyborohydrua (331mg, 1,56mmol) được thêm vào. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm dưới sự bảo vệ của nitơ. Dung dịch phản ứng được cô để thu được phần cặn, và phần cặn được tách và được tinh chế bằng phép sắc ký gel silica để thu được chất trung gian I-30.

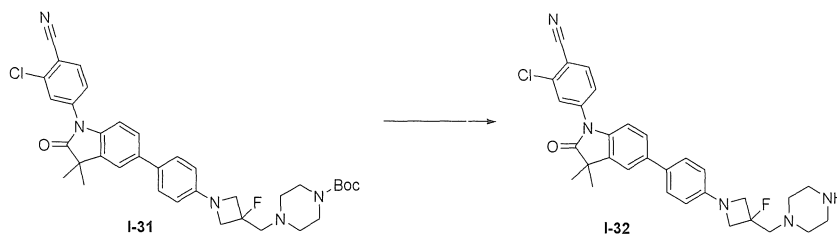
LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 428,0.

Phương án tham khảo 31: điều chế chất trung gian I-31



Chất trung gian I-30 (50mg, 0,12mmol), chất trung gian I-2 (59mg, 0,14mmol) và kali cacbonat (40mg, 0,29mmol) được hòa tan trong dung dịch hỗn hợp gồm dioxan/nước (thể tích 4 mL: 1 mL), $[1,1'$ -bis(diphenylphosphino)feroxen]dicloropalađi(II) (8mg, 0,011mmol) được thêm vào. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 85°C qua đêm dưới sự bảo vệ của nitơ. Dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, được cô dưới áp suất giảm để thu được phần cặn. Phần cặn được tách và được tinh chế bằng phép sắc ký gel silica để thu được chất trung gian I-31.

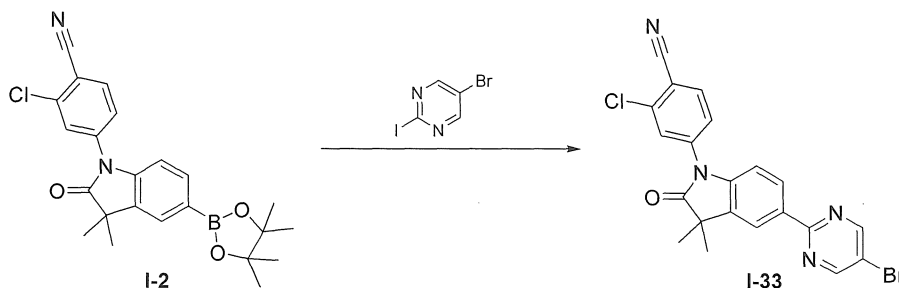
Phương án tham khảo 32: điều chế chất trung gian I-32



Chất trung gian I-31 (45mg, 0,070mmol) được hòa tan trong diclorometan (4mL), sau đó axit trifloroaxetic (2mL) được thêm vào. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm dưới sự bảo vệ của nitơ. Dung dịch phản ứng được cô để thu được sản phẩm thô của chất trung gian I-32, và sản phẩm thô sau đó được sử dụng trực tiếp cho phản ứng tiếp theo mà không tinh chế.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 544,3.

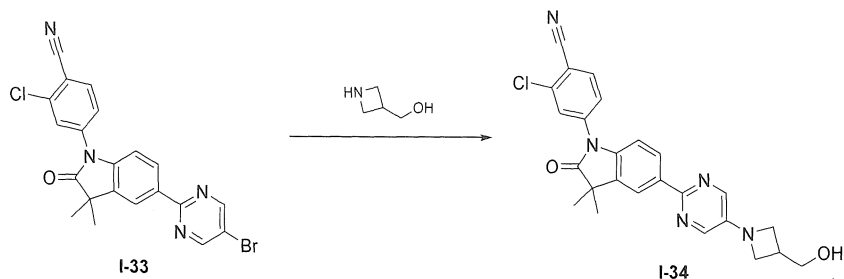
Phương án tham khảo 33: điều chế chất trung gian I-33



Ở nhiệt độ 25°C, chất trung gian I-2 (150,00mg, 0,35mmol) được hòa tan trong dioxan (8mL) và nước (2mL), sau đó kali cacbonat (147,13mg, 1,06mmol), 5-bromo-2-iodopyrimidin (122,50mg, 0,43mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]dicloropalađi(II) (51,95mg, 0,071mmol) được thêm vào liên tục. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 16 giờ dưới sự bảo vệ của nitơ. Dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng với nước (10mL), và được chiết với etyl axetat (10mL×3). Các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hòa (10mL), được làm khô với natri sulfat khan, được lọc, và được cô để thu được phần cặn. Phần cặn được tách và được tinh chế bằng phép sắc ký gel silica để thu được chất trung gian I-33.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 453,0.

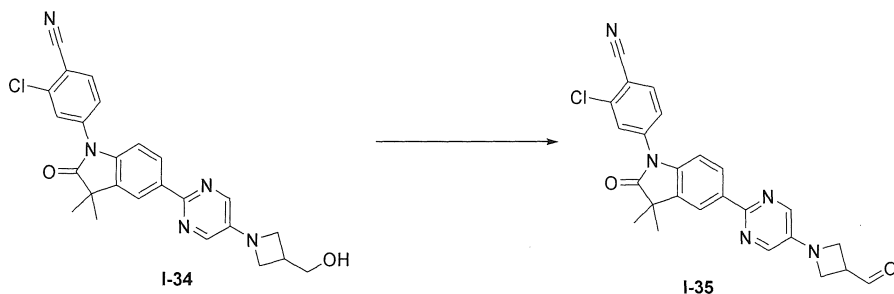
Phương án tham khảo 34: điều chế chất trung gian I-34



Ở nhiệt độ 25°C, chất trung gian I-33 (140,00mg, 0,31mmol) được hòa tan trong dimetyl sulfoxit (5mL), sau đó kali cacbonat (128,54mg, 0,93mmol), 3-hydroxymetyl-azetidin (32,26mg, 0,37mmol), L-prolin (7,18mg, 0,062mmol) và đồng (I) iotua (11,81mg, 0,062mmol) được thêm vào liên tục, và hệ này được thay thế bằng nitơ ba lần, và được cho phản ứng ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ dưới bóng khí nitơ. Dung dịch phản ứng được thêm vào nước (10mL), và được chiết với etyl axetat (10mL×3). Các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hòa (10mL), được làm khô với natri sulfat khan, được lọc, và được cô để thu được phần cặn. Phần cặn được tách và được tinh chế bằng phép sắc ký gel silica để thu được chất trung gian I-34.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 460,2.

Phương án tham khảo 35: điều chế chất trung gian I-35

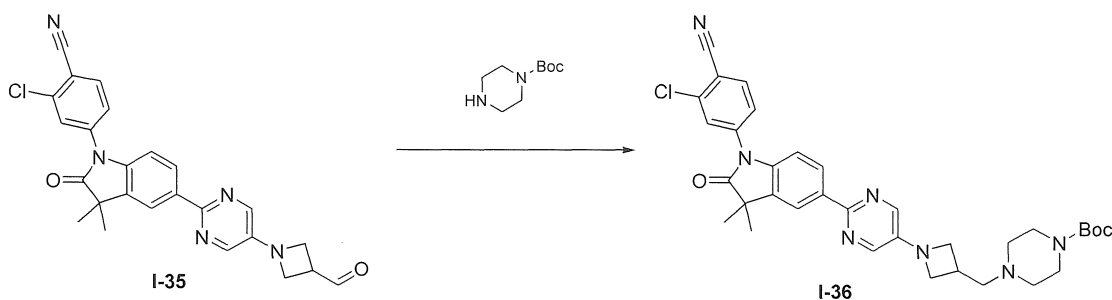


Ở nhiệt độ 25°C, oxalyl clorua (22,85mg, 0,18mmol) được hòa tan trong diclorometan (10mL), và hỗn hợp này được làm mát đến nhiệt độ -60°C, dimetyl sulfoxit (28,36mg, 0,36mmol) được thêm vào từ từ, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -60°C trong 0,5 giờ. Sau đó dung dịch diclorometan (5mL) chứa chất trung gian I-34 (50,00mg, 0,11mmol) được thêm vào, và được khuấy thêm ở nhiệt độ -60°C trong 0,5 giờ. Trietylamin (55,65mg, 0,55mmol) được thêm vào, và dung dịch phản ứng được khuấy thêm ở nhiệt độ -60°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được tăng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng với nước (10mL), và được chiết với diclorometan (10mL×3). Các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hòa (10mL), được làm khô với natri sulfat khan, được lọc, và được cô để thu được phần

cặn. Phần cặn được tách và được tinh chế bằng phép sắc ký gel silica để thu được chất trung gian I-35.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 458,2.

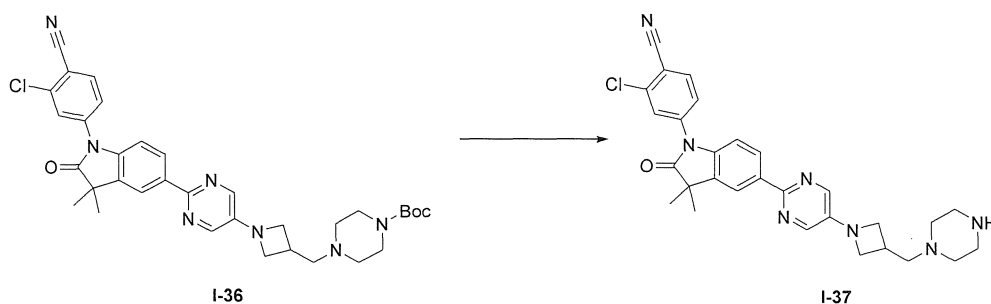
Phương án tham khảo 36: điều chế chất trung gian I-36



Ở nhiệt độ 25°C, chất trung gian I-35 (45,00mg, 0,098mmol) được hòa tan trong diclorometan (5mL), 1-Boc-piperazin (27,94mg, 0,15mmol), natri triaxetoxiborohydrua (42,39mg, 0,20mmol) và axit axetic (0,60mg, 0,0098mmol) được thêm vào liên tục, và dung dịch phản ứng được cho phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Nước (10mL) được thêm vào dung dịch phản ứng, và dung dịch phản ứng được chiết với diclorometan (10mL×3). Các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hòa (10mL), được làm khô với natri sulfat khan, được lọc, và được cô để thu được phần cặn. Phần cặn được tách và được tinh chế bằng phép sắc ký gel silica để thu được chất trung gian I-36.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 628,4.

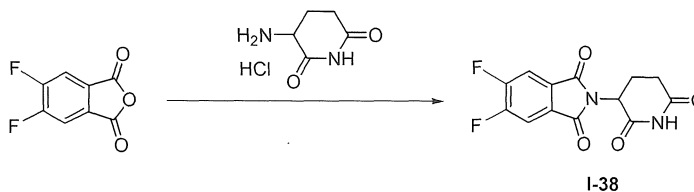
Phương án tham khảo 37: điều chế chất trung gian I-37



Ở nhiệt độ 25°C, chất trung gian I-36 (25,00mg, 0,040mmol) được hòa tan trong diclorometan (2mL), và axit trifloroaxetic (1mL) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được cho phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được cô để thu được sản phẩm thô của chất trung gian I-37, và sản phẩm thô sau đó được sử dụng trực tiếp cho phản ứng tiếp theo mà không tinh chế.

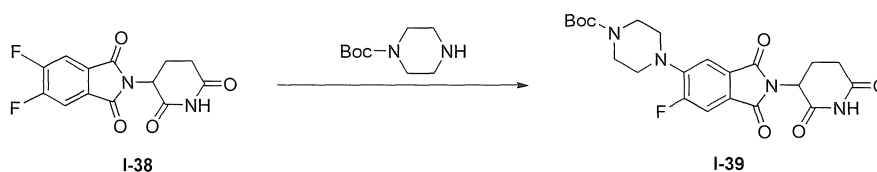
LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 528,3.

Phương án tham khảo 38: điều chế chất trung gian I-38



4,5-Diflorophthalic anhydrua (1,00g, 5,43mmol) được hòa tan trong axit axetic băng (20,0mL) và natri axetat (894mg, 10,9mmol) và 3-amino-2,6-piperidindion hydroclorua (894mg, 5,43mmol) được thêm vào liên tục cùng với khuấy. Hỗn hợp phản ứng được khuấy và được cho phản ứng ở nhiệt độ 120°C trong 16 giờ dưới sự bảo vệ của agon. Dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, được rót vào trong nước (100mL), và lượng lớn chất rắn được tạo kết tủa, được lọc, bánh lọc được rửa bằng nước (10,0mL×2), và bánh lọc được làm khô để thu được chất trung gian I-38.

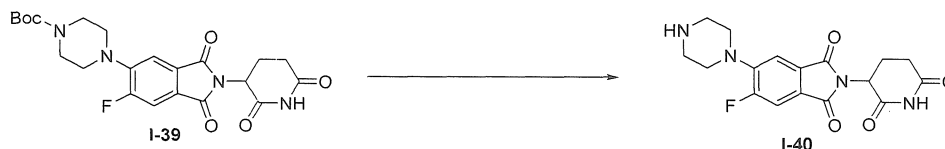
Phương án tham khảo 39: điều chế chất trung gian I-39



Chất trung gian I-38 (1,40g, 4,76mmol) được hòa tan trong dimetyl sulfoxit khan (20,0mL), diisopropyletylamin (1,23g, 9,52mmol) và 1-tert-butoxycarbonyl piperazin (887mg, 4,76mmol) được thêm vào liên tục. Hỗn hợp phản ứng được khuấy và được cho phản ứng ở nhiệt độ 110°C trong 16 giờ dưới sự bảo vệ của agon. Dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, được rót vào trong nước (100mL), và được chiết với etyl axetat (50,0mL×3). Các pha hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối bão hòa (50,0mL×2), được làm khô với natri sulfat khan. Hỗn hợp này được lọc, dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi hữu cơ để thu được phân cận, và phân cận được tách và được tinh chế bằng phép sắc ký gel silica để thu được chất trung gian I-39.

LC-MS (ESI) $[M+H-56]^+$: 405,2.

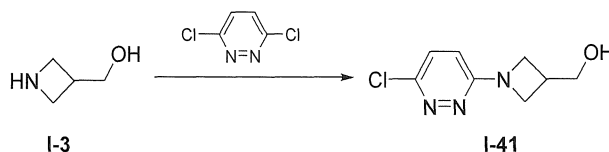
Phương án tham khảo 40: điều chế chất trung gian I-40



Chất trung gian I-39 (600mg, 1,30mmol) được hòa tan trong dung dịch chứa dioxan hydroclorua (25,0mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy và được cho phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ dưới sự bảo vệ của agon. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi hữu cơ, phần cặn được thêm vào nước (100mL), và độ pH của hệ này được điều chỉnh đến 8,0 bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa. Hỗn hợp này được chiết với diclorometan (50,0mL×3), các pha hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối bão hòa (50,0mL×2), được làm khô với natri sulfat khan. Dung dịch phản ứng được lọc, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô của chất trung gian I-40, và sản phẩm thô sau đó được sử dụng trực tiếp cho phản ứng tiếp theo mà không tinh chế.

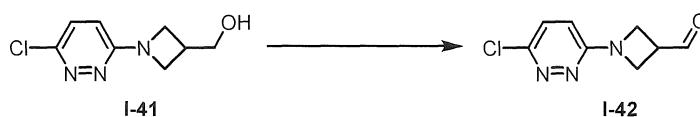
LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 361,2.

Phương án tham khảo 41: điều chế chất trung gian I-41



Chất trung gian I-3 (230,00mg), 3,6-dichloropyridazin (589,93mg, 3,960mmol) và kali cacbonat (1,09g, 7,920mmol) được tạo hỗn dịch trong *N,N*-dimetylformamit (15,0mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong bể dầu ở nhiệt độ 80°C trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng theo cách tự nhiên, được pha loãng với nước (20,0mL), và được chiết với etyl axetat (20,0mL×3). Pha hữu cơ được làm khô với natri sulfat khan, được lọc, dịch lọc được cô để thu được phần cặn, và phần cặn được tách và được tinh chế bằng phép sắc ký gel silica để thu được chất trung gian I-41.

Phương án tham khảo 42: điều chế chất trung gian I-42

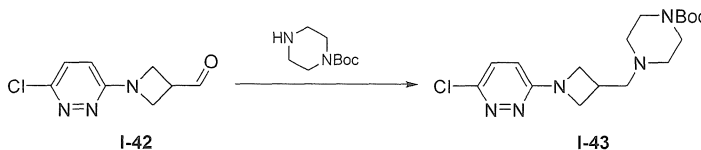


Ở nhiệt độ -78°C, oxalyl clorua (305,16mg, 2,400mmol) được hòa tan trong diclorometan (10,0mL), và dimetyl sulfoxit (250,47mg, 3,210mmol) được thêm nhỏ giọt

từ từ, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 0,5 giờ. Chất trung gian I-41 (160,00mg, 0,801mmol) được hòa tan trong diclorometan (5,0mL) và được thêm nhỏ giọt vào hệ phản ứng, và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ. Triethylamin (486,61mg, 4,810mmol) được thêm nhỏ giọt vào hệ phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy trong 0,5 giờ và sau đó được tăng nhiệt độ theo cách tự nhiên lên đến nhiệt độ trong phòng. Nước (30mL) được thêm vào để pha loãng, và dung dịch phản ứng được chiết với diclorometan (20mL $\times$ 3). Pha hữu cơ được làm khô với natri sulfat khan, được lọc, dịch lọc được cô để thu được phần cặn, và phần cặn được tách và được tinh chế bằng phép sắc ký gel silica để thu được chất trung gian I-42.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 197,8.

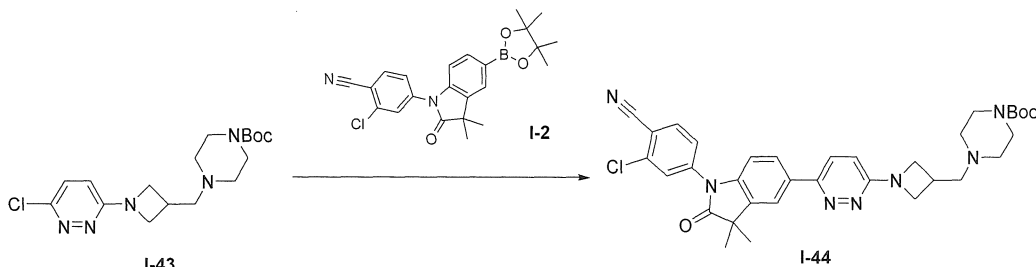
Phương án tham khảo 43: điều chế chất trung gian I-43



Chất trung gian I-42 (150,00mg, 0,76mmol) và N-Boc piperazin (155,51mg, 0,83mmol) được hòa tan trong 1,2-dicloroetan (15,0mL), sau đó natri triaxetoxyborohydrua (377,61mg, 1,60mmol) được thêm vào đó. Dung dịch phản ứng được khuấy trong 3 giờ. Nước (30mL) được thêm vào, và dung dịch phản ứng được chiết với diclorometan (30mL $\times$ 3). Pha hữu cơ được làm khô với natri sulfat khan, được lọc, dịch lọc được cô để thu được phần cặn, và phần cặn được tách và được tinh chế bằng phép sắc ký gel silica để thu được chất trung gian I-43.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 368,3.

Phương án tham khảo 44: điều chế chất trung gian I-44

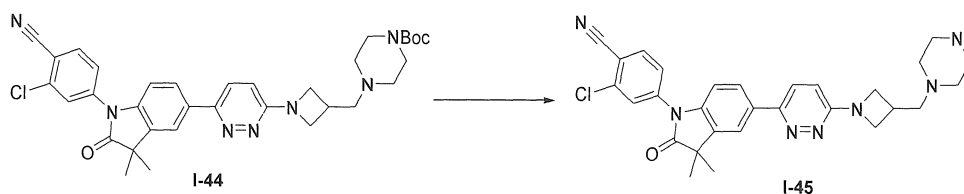


Dưới sự bảo vệ nitơ, chất trung gian I-43 (50,00mg, 0,136mmol), I-2 (68,94mg, 0,163mmol), $[1,1''\text{-bis(diphenylphosphino)feroxen}]$ dicloropaladi(II) (9,93mg, 0,014mmol), kali cacbonat (46,96mg, 0,340mmol) được tạo hỗn dịch trong 1,4-

dioxan/nước (4,0mL/1,0mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong bể dầu ở nhiệt độ 80°C trong 3 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, chất không tan được loại bỏ bằng cách lọc hút, và dịch lọc được cô để thu được phần cặn. Phần cặn được tách và được tinh chế bằng phép sắc ký gel silica để thu được chất trung gian I-44.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 628,4.

Phương án tham khảo 45: điều chế chất trung gian I-45



Ở nhiệt độ trong phòng, chất trung gian I-44 (60,00mg, 0,096mmol) được hòa tan trong diclorometan (2,0mL), sau đó axit trifloroaxetic (1,0mL) được thêm vào. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và dung dịch phản ứng được cô để thu được sản phẩm thô của chất trung gian I-45, và sản phẩm thô sau đó được sử dụng trực tiếp cho phản ứng tiếp theo mà không tinh chế.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 528,3.

Phương án tham khảo 46: điều chế chất trung gian I-46



Chất trung gian I-3 (694,00mg) được hòa tan trong diclorometan (10mL) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó triethylamin (2,42g, 23,90mmol) và benzyl clorofocmat (1,36g, 7,97mmol) được thêm vào liên tục, và dung dịch phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng được rót vào trong nước (50mL) và được chiết với diclorometan (20mL×3). Các pha hữu cơ được kết hợp, được làm khô với natri sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô để thu được phần cặn. Phần cặn được tách và được tinh chế bằng phép sắc ký gel silica để thu được chất trung gian I-46.

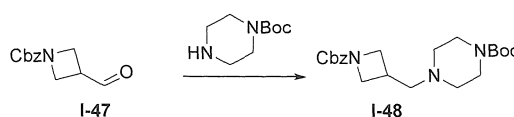
Phương án tham khảo 47: điều chế chất trung gian I-47



Oxalyl clorua (773,60mg, 6,10mmol) được hòa tan trong diclorometan (5mL), và dimetyl sulfoxit khan (2,16g, 27,71mmol) được thêm vào dưới sự bảo vệ của nitơ ở

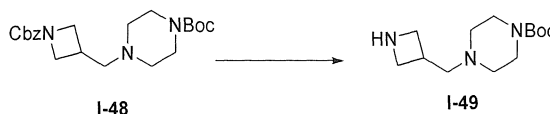
nhệt độ -60°C và dung dịch phản ứng được khuấy trong 0,5 giờ. Sau đó dung dịch diclorometan (5mL) chứa chất trung gian I-46 (1,23g, 5,54mmol) được thêm vào, và phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -60°C trong 0,5 giờ. Triethylamin (2,80g, 27,71mmol) được thêm vào, nhiệt độ phản ứng được tăng từ từ lên đến nhiệt độ trong phòng sau khi thêm nhỏ giọt, dung dịch phản ứng được rót vào trong nước (50mL), được chiết với etyl axetat ($20\text{mL} \times 3$), được làm khô với natri sulfat khan, và được lọc. Dịch lọc được cô để thu được sản phẩm thô của chất trung gian I-47, và sản phẩm thô sau đó được sử dụng trực tiếp cho phản ứng tiếp theo mà không tinh chế.

Phương án tham khảo 48: điều chế chất trung gian I-48



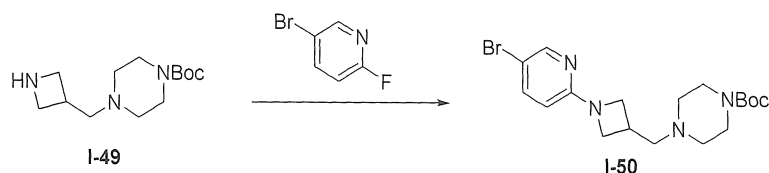
Chất trung gian I-47 (1,25g), N-Boc piperazin (1,58g, 8,55mmol) được hòa tan trong dicloroetan (15mL), axit axetic (684,77mg, 11,40mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (1,81g, 8,55mmol) được thêm vào ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, và dung dịch phản ứng được rót vào trong dung dịch natri bicarbonat bão hòa (30mL) và được chiết với etyl axetat ($20\text{mL} \times 3$). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô với natri sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô để thu được phần cặn. Phần cặn được tách và được tinh chế bằng phép sắc ký gel silica để thu được chất trung gian I-48.

Phương án tham khảo 49: điều chế chất trung gian I-49



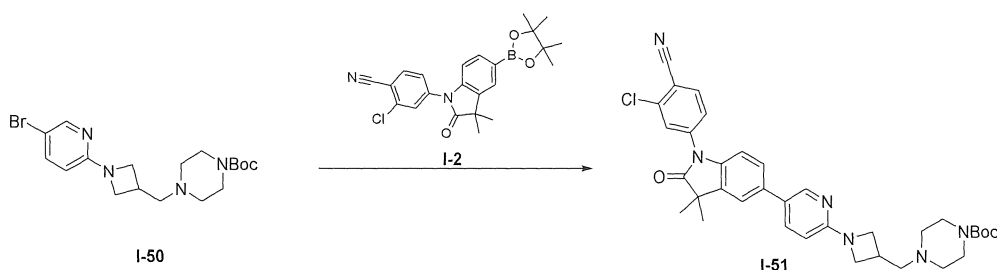
Ở nhiệt độ trong phòng, chất trung gian I-48 (1,70g, 4,36mmol) được hòa tan trong metanol (20mL), sau đó paladi cacbon (500mg, 10% khối lượng) được thêm vào. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm dưới khí hydro. Dung dịch phản ứng được lọc, và dịch lọc được cô để thu được sản phẩm thô của chất trung gian I-49, và sản phẩm thô sau đó được sử dụng trực tiếp cho phản ứng tiếp theo mà không tinh chế.

Phương án tham khảo 50: điều chế chất trung gian I-50



Chất trung gian I-49 (100,00mg) và 2-fluoro-5-bromopyridin (103,38mg, 0,59mmol) được hòa tan trong *N,N*-dimetylformamit (5mL) ở nhiệt độ trong phòng và kali cacbonat được thêm vào (162,36mg, 1,17mmol). Dung dịch phản ứng được gia nhiệt và được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm dưới sự bảo vệ của nitơ. Dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, được rót vào trong nước (50mL), sau đó được chiết với etyl axetat (20mL×3). Các pha hữu cơ được kết hợp, được làm khô với natri sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô để thu được phần cặn, và phần cặn được tách và được tinh chế bằng phép sắc ký gel silica để thu được chất trung gian I-50.

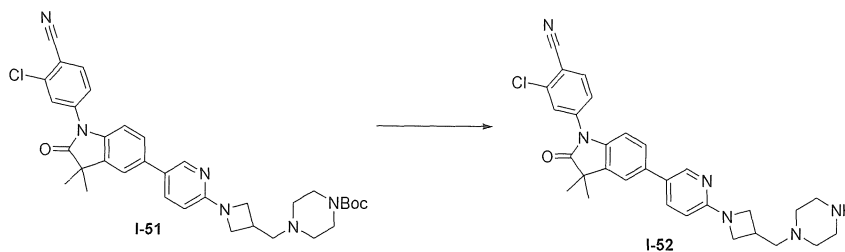
Phương án tham khảo 51: điều chế chất trung gian I-51



Các chất trung gian I-50 (110,00mg, 0,27mmol), I-2 (112,76mg, 0,27mmol) được hòa tan trong dioxan và nước (5mL/2 mL) ở nhiệt độ trong phòng và 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxendicloropaladi(II) (19,74mg, 0,027mmol) và kali cacbonat (111,78mg, 0,81mmol) được thêm vào. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ dưới sự bảo vệ của nitơ. Dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, được rót vào trong nước (50mL) và được chiết với etyl axetat (20mL×3). Các pha hữu cơ được kết hợp, được làm khô với natri sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô để thu được phần cặn, và phần cặn được tách và được tinh chế bằng phép sắc ký gel silica để thu được chất trung gian I-51.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 627,4.

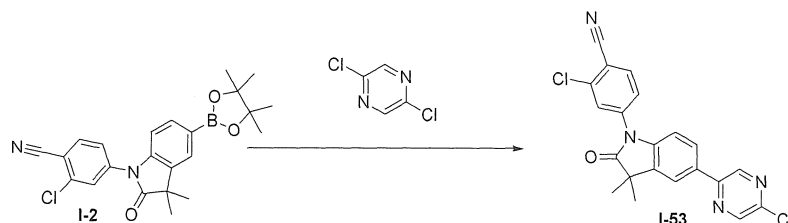
Phương án tham khảo 52: điều chế chất trung gian I-52



Chất trung gian I-51 (100mg, 0,159mmol) được hòa tan trong dung dịch etyl axetat (3M, 8mL) chứa hydro clorua ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và dung dịch phản ứng được cô để thu được sản phẩm thô của chất trung gian I-52, và sản phẩm thô sau đó được sử dụng trực tiếp cho phản ứng tiếp theo mà không tinh chế.

LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 527,3.

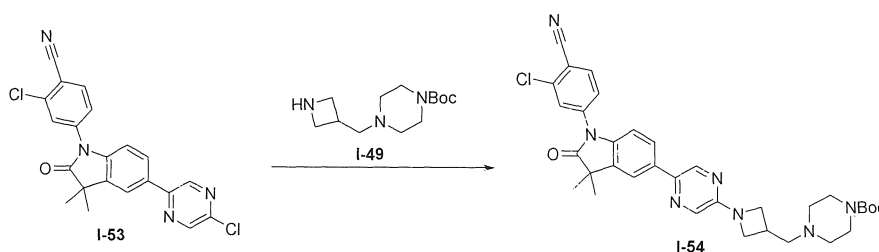
Phương án tham khảo 53: điều chế chất trung gian I-53



Các chất trung gian I-2 (75,00mg, 0,18mmol), 2,5-dicloropyrazin (52,86mg, 0,35mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran và nước (5mL/2mL) ở nhiệt độ trong phòng và tetratriphenylphosphin paladi (20,50mg, 0,018mmol) và kali cacbonat (73,56mg, 0,53mmol) được thêm vào. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ dưới sự bảo vệ của nitơ. Dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, sau đó được rót vào trong nước (50mL) và được chiết với etyl axetat (20 mL×3). Các pha hữu cơ được làm khô với natri sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô để thu được phần cặn, và phần cặn được tách và được tinh chế bằng phép sắc ký gel silica để thu được chất trung gian I-53.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 441,2.

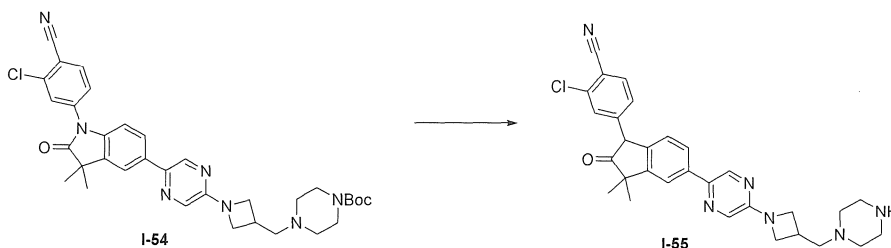
Phương án tham khảo 54: điều chế chất trung gian I-54



Chất trung gian I-53 (70,00mg, 0,17mmol) và I-49 (52,41mg, 0,21mmol) được hòa tan trong *N,N*-dimetylformamit (5mL) ở nhiệt độ trong phòng. Kali cacbonat (70,91mg, 0,51mmol) được thêm vào. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm dưới sự bảo vệ của nitơ. Dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, được rót vào trong nước (50mL), sau đó được chiết với etyl axetat (20mL×3). Các pha hữu cơ được kết hợp, được làm khô với natri sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô để thu được phần cặn, và phần cặn được tách và được tinh chế bằng phép sắc ký gel silica để thu được chất trung gian I-54.

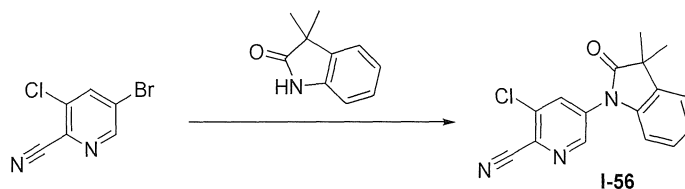
LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 628,4.

Phương án tham khảo 55: điều chế chất trung gian I-55



Ở nhiệt độ trong phòng, chất trung gian I-54 (60,00mg, 0,096mmol) được hòa tan trong diclorometan (3mL), sau đó axit trifloroaxetic (1mL) được thêm vào. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ để thu được sản phẩm thô của chất trung gian I-55, và sản phẩm thô sau đó được sử dụng trực tiếp cho phản ứng tiếp theo mà không tinh chế.

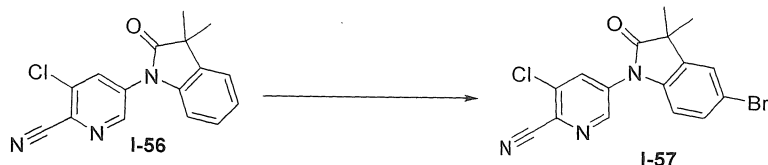
Phương án tham khảo 56: điều chế chất trung gian I-56



5-Bromo-3-cloropyridin-2-carbonitril (2,00g, 9,20mmol) được hòa tan trong *N*-metylpyrrolidon (80,0mL) và chất trung gian 3,3-dimetylindol-2-on (1,48g, 9,20mol), đồng (I) iotua (350mg, 1,84mol), *N*¹,*N*²-dimetyl-1,2-xyclohexandiamin (523mg, 3,68mmol) và kali axetat khan (2,71g, 27,6mmol) được thêm vào liên tục. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ dưới sự bảo vệ của argon. Dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và được tách và được tinh chế bằng phép sắc ký gel silica để thu được chất trung gian I-56.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 298,1.

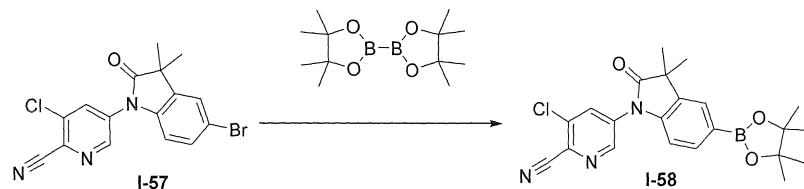
Phương án tham khảo 57: điều chế chất trung gian I-57



Chất trung gian I-56 (1,35g, 4,53mmol) được hòa tan trong axit axetic (20,0mL), hệ này được làm mát đến nhiệt độ 0°C, natri axetat khan (446mg, 5,44mmol) được thêm vào, và dung dịch axit axetic (10,0mL) chứa brom (796mg, 4,98mmol) được thêm nhỏ giọt vào. Sau khi thêm nhỏ giọt, hệ phản ứng dưới sự bảo vệ của argon và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Độ pH của hệ này được điều chỉnh đến 8,0 bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa. Hỗn hợp này được chiết với etyl axetat (30,0mL×3), các pha hữu cơ được kết hợp và được làm khô với natri sulfat khan, được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi hữu cơ để thu được sản phẩm thô của chất trung gian I-57. Sản phẩm thô sau đó được sử dụng trực tiếp cho phản ứng tiếp theo mà không tinh chế.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 376,0.

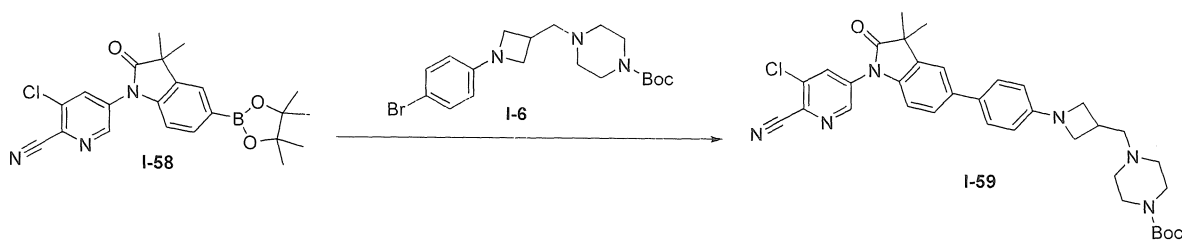
Phương án tham khảo 58: điều chế chất trung gian I-58



Chất trung gian I-57 (600mg, 1,59mmol) được hòa tan trong dioxan khan (100mL), sau đó bis(pinacolato)diboro (485mg, 1,91mmol), kali axetat khan (485mg, 1,91mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxendicloropaladi(II) (23,3mg, 0,032mmol) được thêm liên tục vào đó. Hệ phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 3 giờ dưới sự bảo vệ của argon. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi để thu được phần cặn, và phần cặn được tách và được tinh chế bằng phép sắc ký gel silica để thu được chất trung gian I-58.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 424,2.

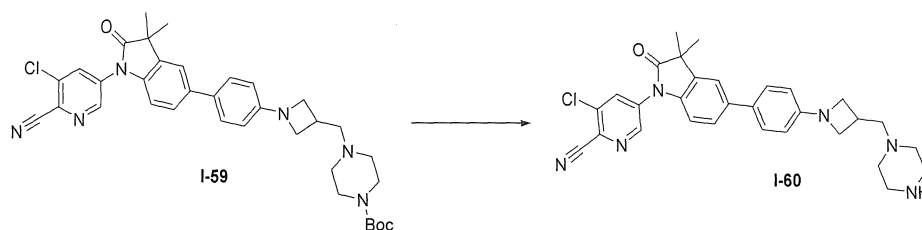
Phương án tham khảo 59: điều chế chất trung gian I-59



Chất trung gian I-6 (150mg, 0,366mmol) được hòa tan trong dioxan khan và nước (15mL/5mL), sau đó chất trung gian I-58 (186mg, 0,439mmol), kali phosphat khan (233mg, 1,10mmol), 1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)feroxen paladi diclorua (4,77mg, 0,00732mmol) được thêm vào liên tục. Hệ phản ứng được khuấy và được cho phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong 3 giờ dưới sự bảo vệ của argon. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi để thu được phần cặn, và phần cặn được tách và được tinh chế bằng phép sắc ký gel silica để thu được chất trung gian I-59.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 627,3.

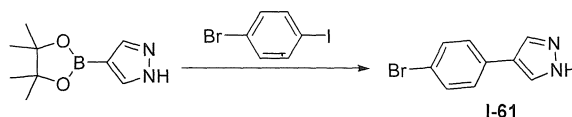
Phương án tham khảo 60: điều chế chất trung gian I-60



Chất trung gian I-59 (110mg, 0,175mmol) được hòa tan trong diclorometan khan (2,00mL), sau đó axit trifloroaxetic (0,60mL) được thêm vào, hệ phản ứng được cho phản ứng dưới sự bảo vệ của argon, và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi để thu được phần cặn, và phần cặn được tách và được tinh chế bằng phép sắc ký gel silica để thu được chất trung gian I-60.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 527,2.

Phương án tham khảo 61: điều chế chất trung gian I-61

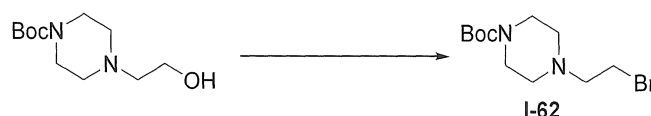


Este của axit 4-pyrazolboronic pinacol (2,00g, 10,3mmol), p-bromoiodobenzen (4,39g, 15,5mmol), kali phosphat (4,37g, 20,6mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]dicloropaladi(II) (377mg, 0,52mmol) được trộn trong *N,N*-dimetylformamit (20mL) và nước (4mL). Sau khi hỗn hợp phản ứng được thay thế

bằng agon ba lần ở nhiệt độ trong phòng, phản ứng này được khuấy và được cho phản ứng ở nhiệt độ 90°C trong 4 giờ dưới agon. Hỗn hợp này được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, được rót vào trong nước (200mL), được chiết với etyl axetat (50mL × 3), các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hòa (50mL), được làm khô với natri sulfat khan, được lọc, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm thành phần cạn. Phần cạn được tách và được tinh chế bằng phép sắc ký gel silica để thu được chất trung gian I-61.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 223,2.

Phương án tham khảo 62: điều chế chất trung gian I-62

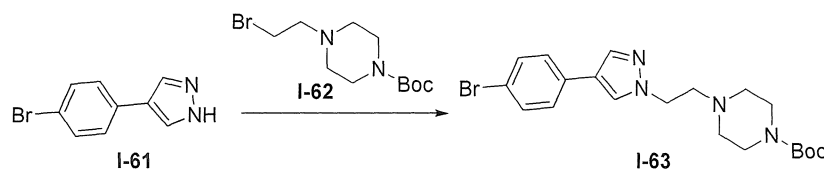


Ở nhiệt độ trong phòng, tert-butyl este của axit 4-(2-hydroxy-propyl)-piperazin-1-carboxylic (2g, 8,68mmol) và cacbon tetrabromua (3,15g, 9,50mmol) được thêm vào trong diclorometan khan (20mL), và sau đó dung dịch diclorometan (8mL) chứa triphenylphosphin (2,51g, 9,57mmol) được thêm vào. Hệ phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm dưới sự bảo vệ của nitơ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi hữu cơ để thu được phần cạn, và phần cạn được tách và được tinh chế bằng phép sắc ký gel silica để thu được chất trung gian I-62.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 293,1.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3,45 – 3,22 (m, 6H), 2,72 (t, $J = 7,3\text{Hz}$, 2H), 2,50 – 2,25 (m, 4H), 1,61 – 1,43 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

Phương án tham khảo 63: điều chế chất trung gian I-63

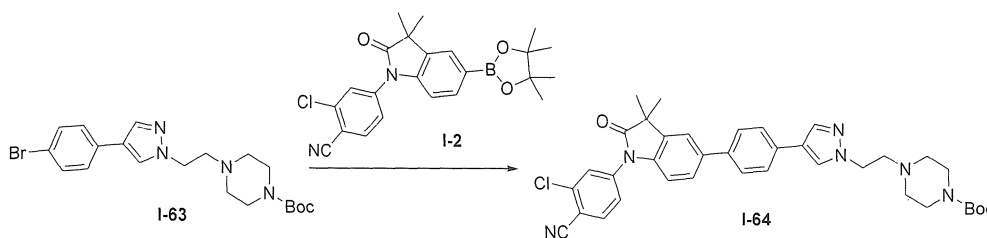


Chất trung gian I-61 (270mg, 1,21mmol) được hòa tan trong *N,N*-dimetylformamit (3mL), và natri hydrua (72,8mg, 1,82mmol, độ tinh khiết 60% trong dầu khoáng) được thêm vào hỗn hợp ở nhiệt độ 0°C, hỗn hợp phản ứng được khuấy và được cho phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ, và dung dịch *N,N*-dimetylformamit (2mL) chứa chất trung gian I-62 (355mg, 1,21mmol) được thêm nhỏ

giọt vào ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy và được cho phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được rót vào trong dung dịch amoni clorua bão hòa (50mL), được chiết với etyl axetat (15mL×3), được kết hợp pha hữu cơ, được rửa bằng nước muối bão hòa (30mL), được làm khô với natri sulfat khan, được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô của chất trung gian I-63, và sản phẩm thô sau đó được sử dụng trực tiếp cho phản ứng tiếp theo mà không tinh chế.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 435,1.

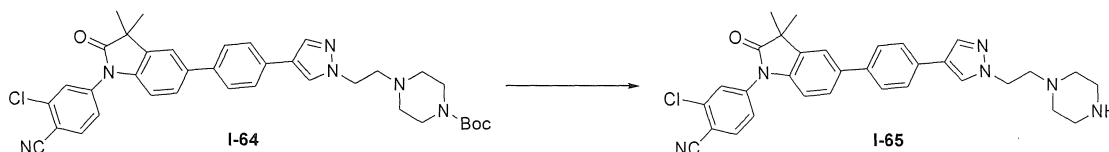
Phương án tham khảo 64: điều chế chất trung gian I-64



Chất trung gian I-63 (200mg), chất trung gian I-2 (233mg, 0,551mmol), kali phosphat (195mg, 0,918mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]dicloropalađi(II) (16,8mg, 0,0230mmol) được trộn trong *N,N*-dimetylformamit (10mL) và nước (2mL). Sau khi thay thế agon ba lần ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được khuấy và được cho phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong 2 giờ dưới sự bảo vệ của agon. Dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, được rót vào trong nước (100mL), được chiết với etyl axetat (20mL×3). Các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hòa (30mL), được làm khô với natri sulfat khan, được lọc, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được phần cặn. Phần cặn được tách và được tinh chế bằng phép sắc ký gel silica để thu được chất trung gian I-64.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 651,2.

Phương án tham khảo 65: điều chế chất trung gian I-65



Chất trung gian I-64 (200mg) được hòa tan trong diclorometan (2mL), và dung dịch dioxan (4M, 1mL) chứa hydro clorua được thêm nhỏ giọt vào dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng cùng với khuấy. Hỗn hợp phản ứng được khuấy và được cho phản ứng

ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp này dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách và được tinh chế bằng phép sắc ký gel silica để thu được chất trung gian I-65.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 551,3.

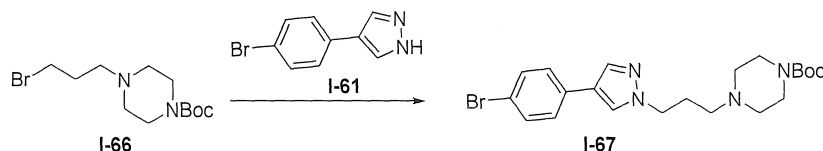
Phương án tham khảo 66: điều chế chất trung gian I-66



1-tert-Butoxycarbonyl-4-(3-hydroxypropan) piperazin (2,00g, 8,19mmol) và cacbon tetrabromua (2,99g, 9,01mmol) được trộn trong tetrahydrofuran (60mL), sau khi thay thế bằng agon, dung dịch tetrahydrofuran (10mL) chứa triphenylphosphin (2,36g, 9,01mmol) được thêm nhỏ giọt vào ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy và được cho phản ứng ở nhiệt độ trong phòng dưới môi trường khí agon qua đêm. Hỗn hợp này được loại bỏ khỏi dung môi dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách và được tinh chế bằng phép sắc ký gel silica để thu được chất trung gian I-66.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3,47 (t, $J = 6,6\text{Hz}$, 2H), 3,42 (t, $J = 5,0\text{Hz}$, 4H), 2,48 (t, $J = 6,9\text{Hz}$, 2H), 2,38 (t, $J = 5,0\text{Hz}$, 4H), 2,02 (p, $J = 6,6\text{Hz}$, 2H), 1,46 (s, 9H).

Phương án tham khảo 67: điều chế chất trung gian I-67

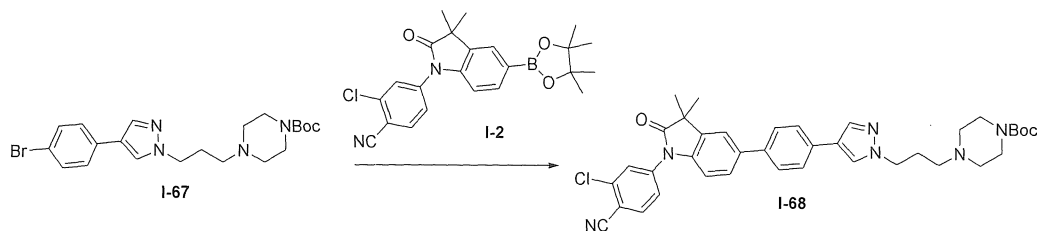


Chất trung gian I-61 (200mg, 0,897mmol) được hòa tan trong *N,N*-dimetylformamit (2mL), và natri hydrua (54,0mg, 1,35mmol, độ tinh khiết 60% trong dầu khoáng) được thêm vào hỗn hợp ở nhiệt độ 0°C theo mẻ, hỗn hợp phản ứng được khuấy và được cho phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ, và dung dịch *N,N*-dimetylformamit (1mL) chứa chất trung gian I-66 (276mg, 0,897mmol) được thêm nhỏ giọt vào ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy và được cho phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được rót vào trong dung dịch amoni clorua bão hòa (50mL), được chiết với etyl axetat (15mL×3). Pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hòa (30mL), được làm khô với natri sulfat khan, được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô của chất trung gian I-67, và sản phẩm thô sau đó được sử dụng trực tiếp cho phản ứng tiếp theo mà

không tinh chế.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 449,2.

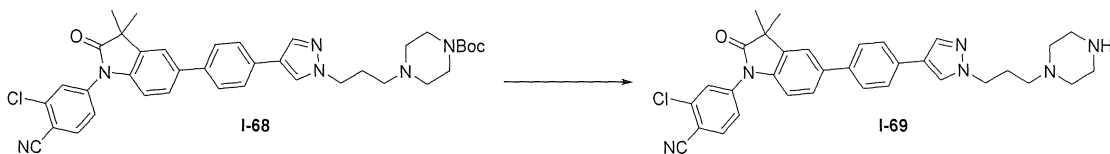
Phương án tham khảo 68: điều chế chất trung gian I-68



Chất trung gian I-67 (200mg), chất trung gian I-2 (226mg, 0,53mmol), kali phosphat (189mg, 0,89mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]dicloropaladi(II) (16,3mg, 0,023mmol) được trộn trong *N,N*-dimetylformamit (5mL) và nước (0,5mL). Sau khi thay thế bằng agon ba lần ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được khuấy và được cho phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong 2 giờ dưới sự bảo vệ của agon. Dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, được rót vào trong nước muối bão hòa (50mL), được chiết với etyl axetat (20mL×3). Pha hữu cơ được kết hợp, được làm khô với natri sulfat khan, được lọc, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được phần cặn. Phần cặn được tách và được tinh chế bằng phép sắc ký gel silica để thu được chất trung gian I-68.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 665,3.

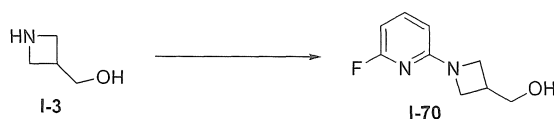
Phương án tham khảo 69: điều chế chất trung gian I-69



Chất trung gian I-68 (130mg, 0,195mmol) được hòa tan trong diclorometan (1mL), sau đó dung dịch metanol chứa hydro clorua (3M, 2,5mL) được thêm nhỏ giọt vào dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy và được cho phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung môi này được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách và được tinh chế bằng phép sắc ký gel silica để thu được chất trung gian I-69.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 565,3.

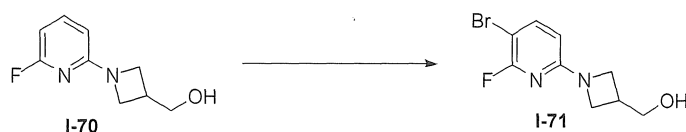
Phương án tham khảo 70: điều chế chất trung gian I-70



Ở nhiệt độ 25°C, chất trung gian I-3 (3g) được hòa tan trong *N,N*-dimetylformamit (50mL) và kali cacbonat (6,64g, 48,07mmol), 2,6-difloropyridin (2,21g, 19,23mmol) được thêm vào liên tục, và dung dịch phản ứng được khuấy và được cho phản ứng ở nhiệt độ 85°C trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được thêm vào nước (50mL), và được chiết với etyl axetat (50mL×3). Các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hòa (50mL), được làm khô với natri sulfat khan, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm để thu được phần cặn. Phần cặn được tách và được tinh chế bằng phép sắc ký gel silica để thu được chất trung gian I-70.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 183,2.

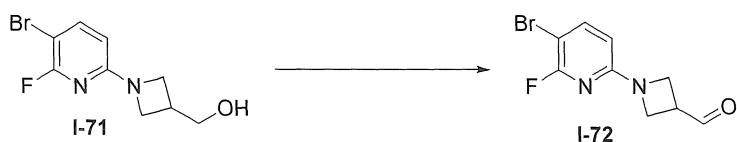
Phương án tham khảo 71: điều chế chất trung gian I-71



Ở nhiệt độ 25°C, chất trung gian I-70 (1,90g, 10,43mmol) được hòa tan trong diclorometan (50mL), và hỗn hợp này được làm mát đến nhiệt độ 0°C, *N*-bromosuccinimit (1,86g, 10,43mmol) được thêm vào, và dung dịch phản ứng được cho phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút. Nước (50mL) được thêm vào, và dung dịch phản ứng được chiết với diclorometan (50mL×3). Các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hòa (50mL), được làm khô với natri sulfat khan, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm để thu được phần cặn. Phần cặn được tách và được tinh chế bằng phép sắc ký gel silica để thu được chất trung gian I-71.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,58 (t, $J = 8,7\text{Hz}$, 1H), 6,00 (dd, $J = 8,5$, 1,5Hz, 1H), 4,12 – 4,04 (m, 2H), 3,86 (d, $J = 6,3\text{Hz}$, 2H), 3,81 (dd, $J = 8,4$, 5,2Hz, 2H), 3,02 – 2,84 (m, 1H), 2,77 (s, 1H).

Phương án tham khảo 72: điều chế chất trung gian I-72

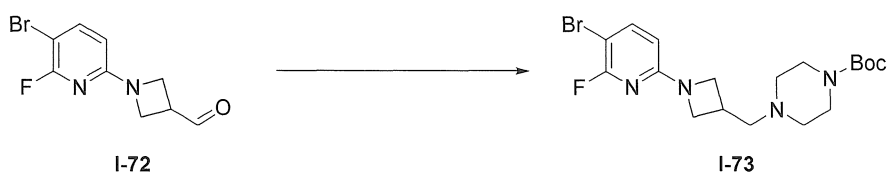


Ở nhiệt độ 25°C, oxalyl clorua (855,55mg, 6,74mmol) được hòa tan trong

diclorometan (50mL), và hỗn hợp này được làm mát đến nhiệt độ -60°C , dimetyl sulfoxit (1,09g, 13,90mmol) được thêm vào, và dung dịch phản ứng được cho phản ứng ở nhiệt độ -60°C trong 0,5 giờ. Sau đó dung dịch diclorometan (10mL) chứa chất trung gian I-71 (1,10g, 4,21mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được cho phản ứng ở nhiệt độ -60°C trong 0,5 giờ. Triethylamin (2,13g, 21,07mmol) được thêm vào, và dung dịch phản ứng được cho phản ứng ở nhiệt độ -60°C trong 0,5 giờ và nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ. Nước (50mL) được thêm vào, và dung dịch phản ứng được chiết với diclorometan (50mL $\times$ 3). Các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hòa (50mL), được làm khô với natri sulfat khan, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm để thu được phần cặn. Phần cặn được tách và được tinh chế bằng phép sắc ký gel silica để thu được chất trung gian I-72.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 259,0.

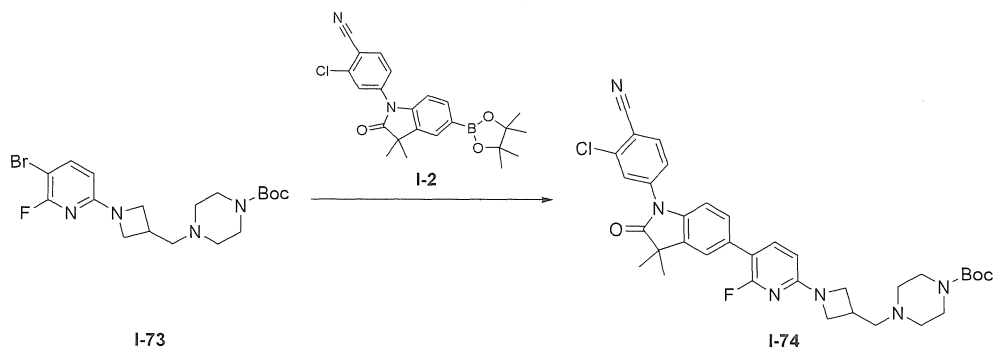
Phương án tham khảo 73: điều chế chất trung gian I-73



Ở nhiệt độ 25°C , chất trung gian I-72 (1,00g, 3,86mmol) được hòa tan trong diclorometan (20mL), 1-boc-piperazin (1,08g, 5,79mmol), natri triaxetoxyborohydrua (1,64g, 7,72mmol) và axit axetic (23,42mg, 0,39mmol) được thêm vào liên tục, và dung dịch phản ứng được cho phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Nước (20mL) được thêm vào, và dung dịch phản ứng được chiết với diclorometan (20mL $\times$ 3). Các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hòa (20mL), được làm khô với natri sulfat khan, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm để thu được phần cặn. Phần cặn được tách và được tinh chế bằng phép sắc ký gel silica để thu được chất trung gian I-73.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 429,2.

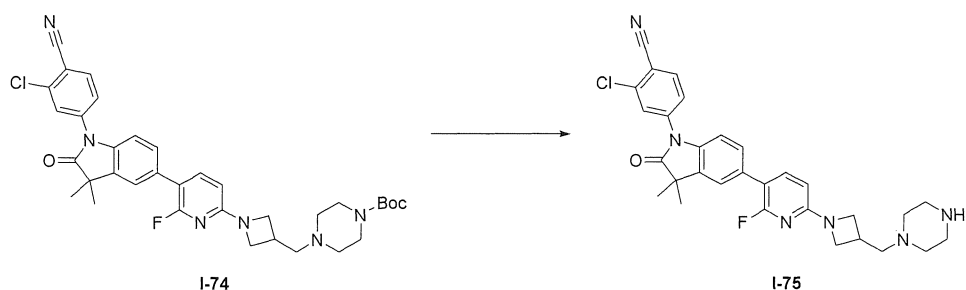
Phương án tham khảo 74: điều chế chất trung gian I-74



Ở nhiệt độ 25°C, chất trung gian I-73 (150,00mg, 0,35mmol) được hòa tan trong dung dịch hỗn hợp gồm dioxan (8mL) và nước (2mL), sau đó kali cacbonat (144,86mg, 1,05mmol), chất trung gian 1-2 (177,23mg, 0,42mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]dicloropaladi(II) (50,52mg, 0,070mmol) được thêm vào liên tục, hỗn hợp này được thay thế bằng nitơ ba lần, và được cho phản ứng dưới bóng khí nitơ ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được thêm vào nước (10mL), và được chiết với etyl axetat (10mL×3). Các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hòa (10mL), được làm khô với natri sulfat khan, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm để thu được phần cặn. Phần cặn được tách và được tinh chế bằng phép sắc ký gel silica để thu được chất trung gian I-74.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 645,4.

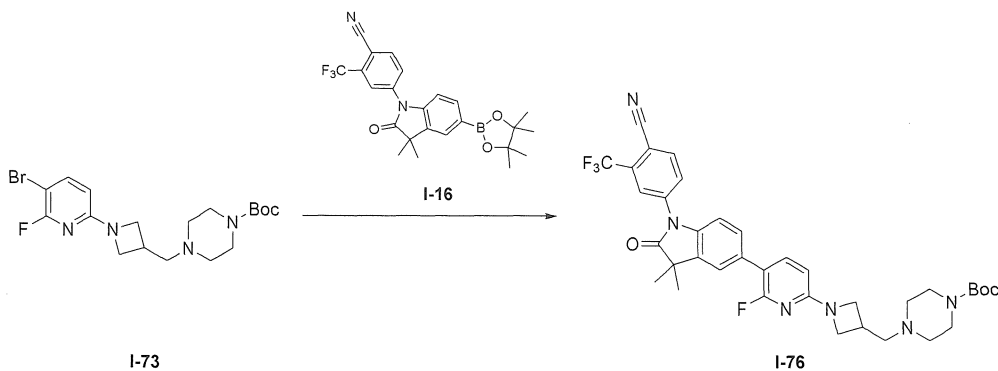
Phương án tham khảo 75: điều chế chất trung gian I-75



Ở nhiệt độ 25°C, chất trung gian I-74 (120,00mg, 0,19mmol) được hòa tan trong diclorometan (4mL), sau đó axit trifloroaxetic (2mL) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được cho phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để thu được chất trung gian thô I-75, và sản phẩm thô sau đó được sử dụng trực tiếp cho phản ứng tiếp theo.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 545,3.

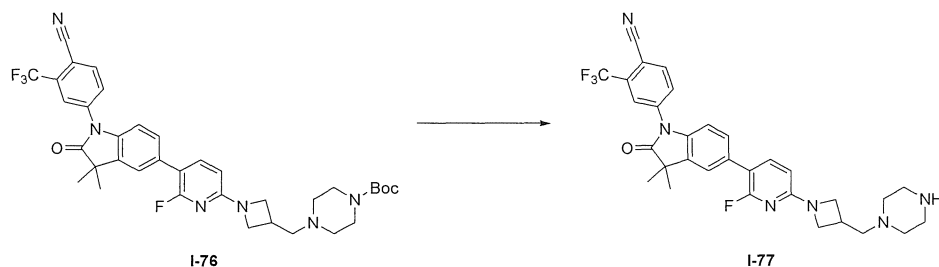
Phương án tham khảo 76: điều chế chất trung gian I-76



Ở nhiệt độ 25°C, chất trung gian I-73 (100,00mg, 0,23mmol) được hòa tan trong dioxan (8mL) và nước (2mL), sau đó kali cacbonat (96,74mg, 0,70mmol), chất trung gian I-16 (127,53mg, 0,28mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]dicloropaladi(II) (33,92mg, 0,047mmol) được thêm vào liên tục, hỗn hợp này được thay thế bằng nitơ ba lần, và được cho phản ứng dưới bóng khí nitơ ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ. Nước (10mL) được thêm vào và hỗn hợp này được chiết với etyl axetat (10mL×3). Các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hòa (10mL), được làm khô với natri sulfat khan, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm để thu được phần cặn. Phần cặn được tách và được tinh chế bằng phép sắc ký gel silica để thu được chất trung gian I-76.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 679,4.

Phương án tham khảo 77: điều chế chất trung gian I-77

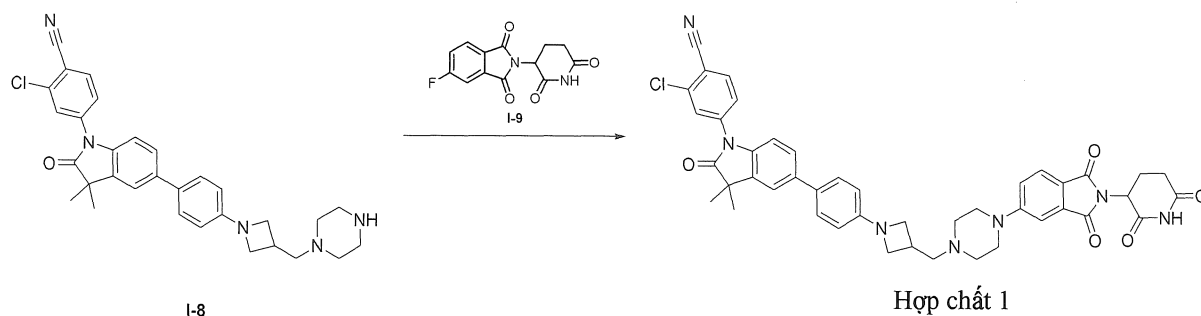


Ở nhiệt độ 25°C, chất trung gian I-76 (110,00mg, 0,16mmol) được hòa tan trong diclorometan (4mL), sau đó axit trifloroaxetic (2mL) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được cho phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để thu được chất trung gian thô I-77, mà được đưa trực tiếp vào phản ứng bước tiếp theo.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 579,3.

Điều chế các phương án:

Phương án 1: điều chế hợp chất 1

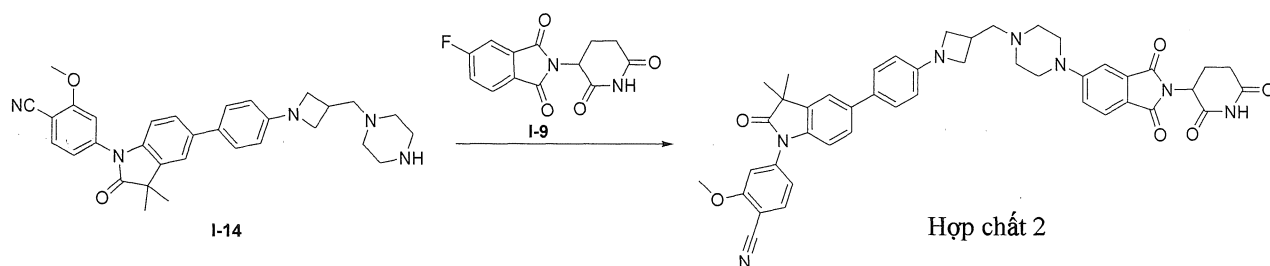


Ở nhiệt độ 25°C, chất trung gian I-8 (650,00mg, 1,24mmol) được hòa tan trong dimetyl sulfoxit (8mL) và chất trung gian I-9 (408,81mg, 1,48mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (480,81mg, 3,72mmol) được thêm vào liên tục, và dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, sau đó được tách và tinh chế bằng phép sắc ký để thu được hợp chất đích 1.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 782,3.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11,03 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 7,91 (d, $J = 1,9\text{Hz}$, 1H), 7,71 – 7,58 (m, 3H), 7,46 – 7,34 (m, 3H), 7,29 (d, $J = 2,2\text{Hz}$, 1H), 7,20 (dd, $J = 8,7, 2,3\text{Hz}$, 1H), 6,93 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 1H), 6,44 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 2H), 5,01 (dd, $J = 12,9, 5,4\text{Hz}$, 1H), 3,91 (t, $J = 7,4\text{Hz}$, 2H), 3,45 (t, $J = 6,4\text{Hz}$, 2H), 3,38 (s, 4H), 2,92 (p, $J = 6,8\text{Hz}$, 1H), 2,87 – 2,75 (m, 1H), 2,64 – 2,56 (m, 2H), 2,51 (t, $J = 11,7\text{Hz}$, 6H), 1,99 – 1,88 (m, 1H), 1,39 (s, 6H).

Phương án 2: điều chế hợp chất 2



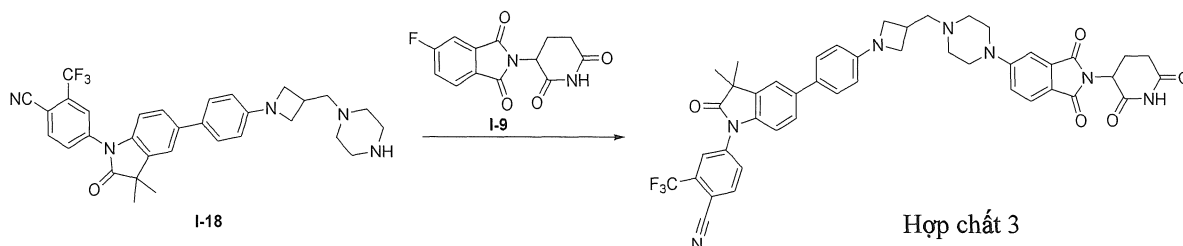
Chất trung gian I-14 (140mg) được hòa tan trong DMSO (8mL), và sau đó chất trung gian I-9 (74mg, 0,27mmol) và diisopropyletylamin (103mg, 0,80mmol) được thêm vào liên tục. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và được lọc, và dịch lọc được tinh chế bằng HPLC điều chế (chứa axit focmic) để thu được hợp chất 2.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 778,4.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11,08 (s, 1H), 8,40(s, từ axit focmic), 7,92 (d,

$J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 7,69 (d, $J = 12,4\text{Hz}$, 2H), 7,49 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 2H), 7,42 - 7,30 (m, 3H), 7,25 (dd, $J = 15,0$, 8,4Hz, 2H), 6,99 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 1H), 6,50 (d, $J = 7,7\text{Hz}$, 2H), 5,07 (d, $J = 7,9\text{Hz}$, 1H), 4,20-3,80 (m, 4H), 3,56 – 3,42 (m, 9H), 3,03 – 2,80 (m, 4H), 2,69 – 2,59 (m, 4H), 2,05-2,01 (m, 1H), 1,46 (s, 6H).

Phương án 3: điều chế hợp chất 3

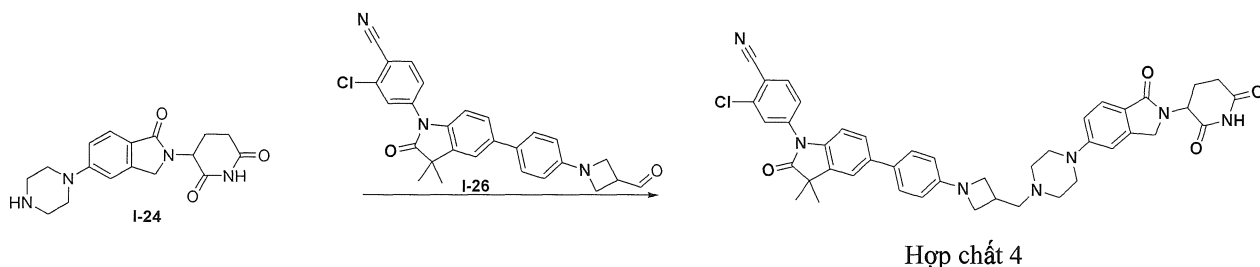


Chất trung gian I-18 (80mg) được hòa tan trong N-metylpyrrolidon (10mL), và sau đó chất trung gian I-9 (50mg, 0,181mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (90mg, 0,697mmol) được thêm vào liên tục. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và được lọc, và dịch lọc được tinh chế bằng HPLC điều chế (chứa axit focmic) để thu được hợp chất 3.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 816,4.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11,08 (s, 1H), 8,37 (brs, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 1H), 7,75 – 7,66 (m, 2H), 7,55 – 7,43 (m, 3H), 7,36 (s, 1H), 7,27 (d, $J = 7,3\text{Hz}$, 1H), 7,05 (d, $J = 5,9\text{Hz}$, 1H), 6,51 (d, $J = 6,0\text{Hz}$, 2H), 5,08 (d, $J = 11,3\text{Hz}$, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,49 (d, $J = 26,9\text{Hz}$, 10H), 3,05 – 2,82 (m, 3H), 2,70 – 2,60 (s, 3H), 2,05-2,01 (m, 1H), 1,48 (s, 6H). (Chứa axit focmic)

Phương án 4: điều chế hợp chất 4



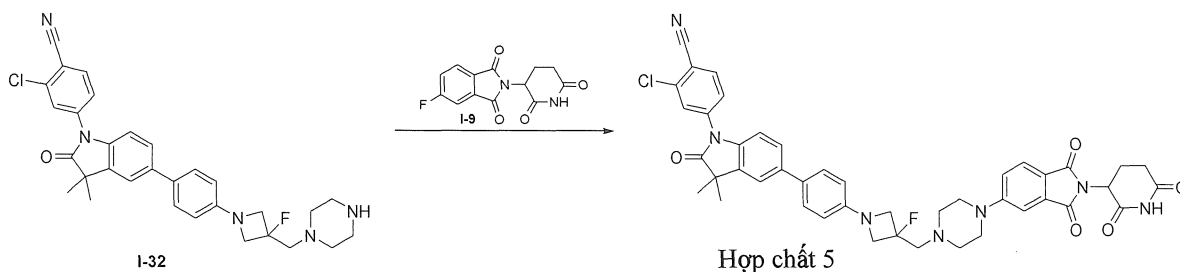
Chất trung gian I-24 (70,0mg, 0,213mmol) được hòa tan trong diclorometan/metanol (20mL, tỷ lệ thể tích 10:1), và chất trung gian I-26 (97,1mg, 0,213mmol), natri axetat (26,0mg, 0,317mmol) và natri triaxetoxiborohydrua (68,0mg,

0,321mmol) được thêm vào liên tục. Hỗn hợp phản ứng được khuấy và được cho phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc, và dịch lọc được tách và được tinh chế bằng HPLC điều chế (chứa axit focmic) để thu được hợp chất 4.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 768,2.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,97 (s, 1H), 8,19 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 7,98 (d, $J = 1,9\text{Hz}$, 1H), 7,77 – 7,70 (m, 2H), 7,55 – 7,43 (m, 4H), 7,07 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 2H), 7,00 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 1H), 6,51 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 2H), 5,05 (dd, $J = 13,3, 5,1\text{Hz}$, 1H), 4,27 (dd, $J = 51,3, 17,0\text{Hz}$, 2H), 3,98 (t, $J = 7,4\text{Hz}$, 2H), 3,58 – 3,47 (m, 4H), 3,03 – 2,85 (m, 3H), 2,68 – 2,59 (m, 3H), 2,55 (d, $J = 2,2\text{Hz}$, 4H), 2,44 – 2,29 (m, 2H), 2,03 – 1,94 (m, 1H), 1,46 (s, 6H).

Phương án 5: điều chế hợp chất 5

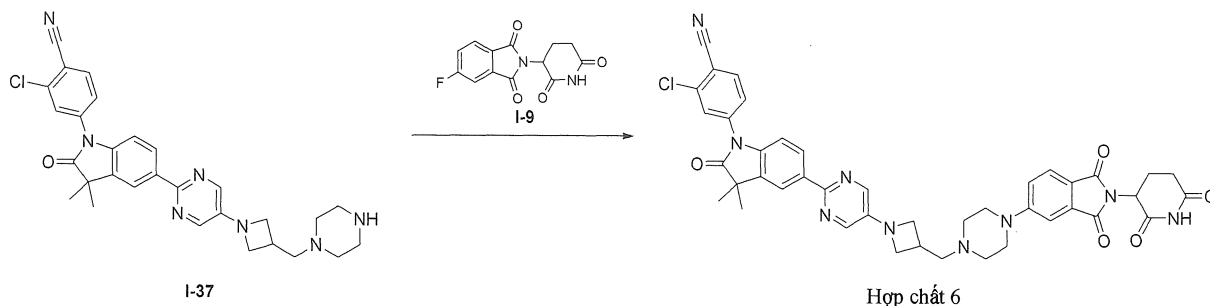


Các chất trung gian I-32 (38mg), I-9 (25mg, 0,090mmol) và diisopropyletylamin (100 μL) được hòa tan trong dimetyl sulfoxit (3mL), và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 130°C qua đêm dưới sự bảo vệ của nitơ. Dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, và thu được hợp chất 5 sử dụng HPLC điều chế (chứa axit focmic).

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 800,4.

^1H NMR (400MHz, DMSO) δ : 11,09 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 1H), 7,98 (d, $J = 1,9\text{Hz}$, 1H), 7,77 – 7,64 (m, 3H), 7,59 – 7,43 (m, 3H), 7,35 (d, $J = 2,3\text{Hz}$, 1H), 7,26 (dd, $J = 8,7, 2,3\text{Hz}$, 1H), 7,00 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 1H), 6,61 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 2H), 5,07 (dd, $J = 12,9, 5,4\text{Hz}$, 1H), 4,07 (dd, $J = 17,8, 9,0\text{Hz}$, 2H), 3,93 (dd, $J = 21,3, 8,9\text{Hz}$, 2H), 3,46 (d, $J = 5,3\text{Hz}$, 4H), 3,02 – 2,81 (m, 3H), 2,68 (t, $J = 4,9\text{Hz}$, 4H), 2,63 – 2,52 (m, 2H), 2,01 (td, $J = 7,6, 3,6\text{Hz}$, 1H), 1,46 (s, 6H).

Phương án 6: điều chế hợp chất 6

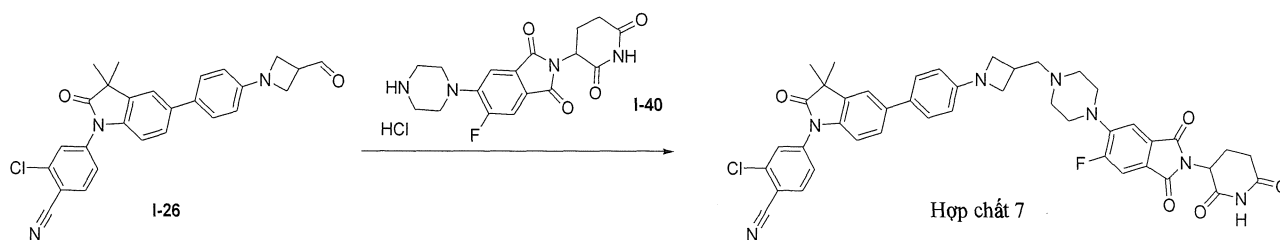


Ở nhiệt độ 25°C, chất trung gian I-37 (25,00mL) được hòa tan trong dimetyl sulfoxit (2mL) và chất trung gian I-9 (13,26mg, 0,048mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (25,85mg, 0,20mmol) được thêm vào liên tục, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, và thu được hợp chất 6 sử dụng HPLC điều chế (chứa axit focmic).

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 784,4.

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,10 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 1,7\text{Hz}$, 1H), 8,23 – 8,16 (m, 2H), 8,12 (s, 2H), 8,01 (d, $J = 1,9\text{Hz}$, 1H), 7,75 (dd, $J = 8,4, 2,0\text{Hz}$, 1H), 7,69 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 7,36 (d, $J = 2,4\text{Hz}$, 1H), 7,27 (dd, $J = 8,8, 2,3\text{Hz}$, 1H), 7,05 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 5,08 (dd, $J = 12,9, 5,4\text{Hz}$, 1H), 4,11 (t, $J = 7,7\text{Hz}$, 2H), 3,69 (dd, $J = 7,7, 5,5\text{Hz}$, 2H), 3,45 (t, $J = 4,8\text{Hz}$, 4H), 3,07 (p, $J = 6,6\text{Hz}$, 1H), 2,89 (ddd, $J = 17,3, 14,1, 5,5\text{Hz}$, 1H), 2,68 (d, $J = 7,4\text{Hz}$, 2H), 2,64 – 2,52 (m, 6H), 2,02 (dp, $J = 11,3, 3,9, 3,5\text{Hz}$, 1H), 1,47 (s, 6H).

Phương án 7: điều chế hợp chất 7

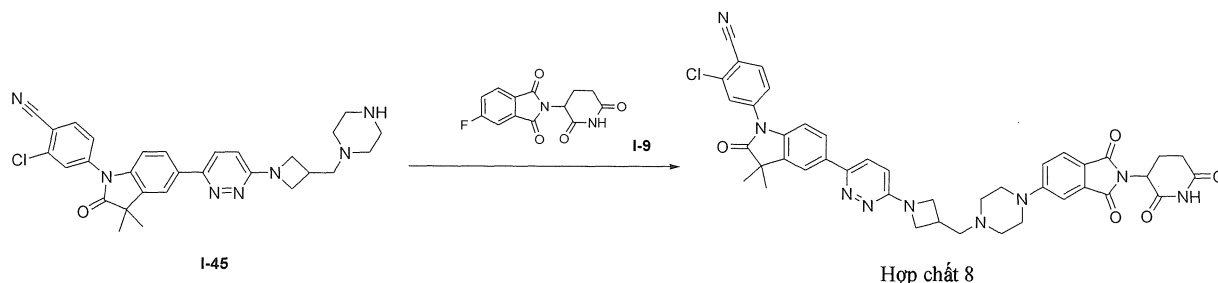


Chất trung gian I-26 (80,0mg, 0,213mmol) được hòa tan trong metanol (10mL), và chất trung gian I-40 (69,4mg, 0,175mmol), natri axetat (28,7mg, 0,350mmol) và natri borohydrua axetat (37,1mg, 0,175mmol) được thêm vào liên tục. Dung dịch phản ứng được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được phần cặn, mà được tinh chế bằng HPLC điều chế (axit focmic) để thu được hợp chất 7.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 800,1.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8,02 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 7,76 (d, $J = 1,9\text{Hz}$, 1H), 7,58 (dd, $J = 8,4, 2,0\text{Hz}$, 1H), 7,55 – 7,50 (m, 1H), 7,47 – 7,39 (m, 5H), 7,02 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 1H), 6,54 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 2H), 4,95 (dd, $J = 12,3, 5,3\text{Hz}$, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 2,95 – 2,49 (m, 7H), 2,20 – 2,11 (m, 1H), 1,96-1,67 (m, 4H), 1,53 (s, 6H).

Phương án 8: điều chế hợp chất 8

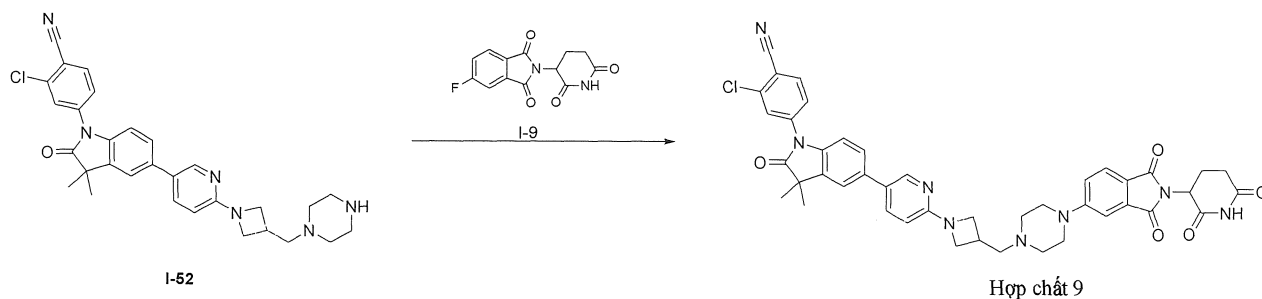


Các chất trung gian I-45 (50,00mg), I-9 (31,39mg, 0,114mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (122,38mg, 0,947mmol) được hòa tan trong dimetyl sulfoxit (3,0mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy và được cho phản ứng trong bể dầu ở nhiệt độ 110°C trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được làm mát theo cách tự nhiên đến nhiệt độ trong phòng, sau đó được tách và tinh chế bằng phép sắc ký để thu được hợp chất 8.

LC-MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$: 784,4.

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,10 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 8,15 (d, $J = 1,8\text{Hz}$, 1H), 8,01 (d, $J = 1,9\text{Hz}$, 1H), 7,94 (t, $J = 9,4\text{Hz}$, 2H), 7,76 (dd, $J = 8,4, 2,0\text{Hz}$, 1H), 7,69 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 1H), 7,36 (d, $J = 2,2\text{Hz}$, 1H), 7,28 (dd, $J = 8,7, 2,3\text{Hz}$, 1H), 7,08 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 1H), 6,90 (d, $J = 9,3\text{Hz}$, 1H), 5,08 (dd, $J = 12,9, 5,4\text{Hz}$, 1H), 4,21 (t, $J = 8,1\text{Hz}$, 2H), 3,78 (dd, $J = 8,3, 5,5\text{Hz}$, 2H), 3,50 – 3,40 (m, 4H), 3,10 – 3,03 (m, 2H), 2,89 – 2,82 (m, 1H), 2,69 (d, $J = 7,5\text{Hz}$, 2H), 2,63 – 2,53 (m, 5H), 2,08 – 1,97 (m, 1H), 1,48 (s, 6H).

Phương án 9: điều chế hợp chất 9

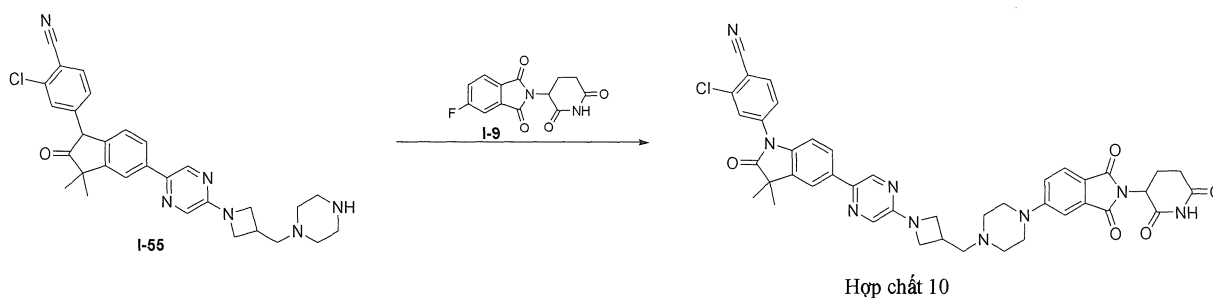


Các chất trung gian I-52 (90mg), chất trung gian I-9 (58,59mg, 0,212mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (233,72 μ L, 1,41mmol) được hòa tan trong dimetyl sulfoxit (2mL), và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 16 giờ. Phần lớn *N,N*-diisopropyletylamin được loại bỏ dưới áp suất giảm, và phần cặn được tách bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất 9.

LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 783,4.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 2,13\text{Hz}$, 1H), 8,18 (d, $J = 8,51\text{Hz}$, 1H), 7,98 (d, $J = 1,75\text{Hz}$, 1H), 7,79 - 7,86 (m, 1H), 7,64 - 7,78 (m, 3H), 7,44 - 7,52 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,23 - 7,30 (m, 1H), 7,02 (d, $J = 8,25\text{Hz}$, 1H), 6,43 - 6,50 (m, 1H), 5,02 - 5,13 (m, 1H), 4,03 - 4,13 (m, 2H), 3,60 - 3,71 (m, 2H), 3,45 (br. s., 4H), 2,82 - 3,05 (m, 2H), 2,51 - 2,69 (m, 8H), 1,95 - 2,06 (m, 1H), 1,46 (s, 6H).

Phương án 10: điều chế hợp chất 10

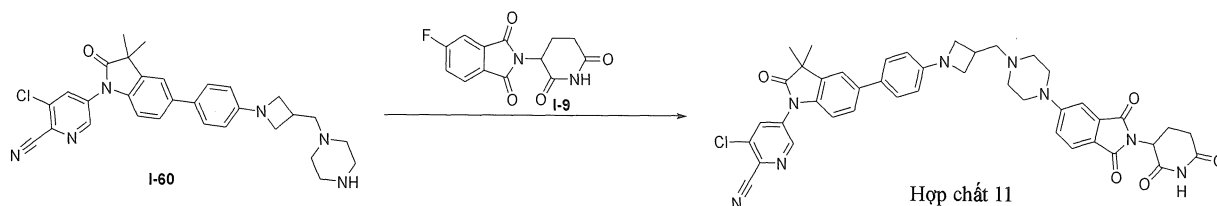


Chất trung gian I-55 (50,00mg) được hòa tan trong dimetyl sulfoxit (2mL), và sau đó *N,N*-diisopropyletylamin (1mL) và chất trung gian I-9 (52,31mg, 0,19mmol) được thêm vào liên tục ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 130°C qua đêm dưới sự bảo vệ của nitơ. Phần lớn *N,N*-diisopropyletylamin được loại bỏ dưới áp suất giảm, và phần cặn được tách bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất 10.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 784,4.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11,10 (s, 1H), 8,66 (d, $J = 1,4\text{Hz}$, 1H), 8,19 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 8,07 (d, $J = 1,9\text{Hz}$, 1H), 7,97 (dd, $J = 21,8, 1,7\text{Hz}$, 2H), 7,86 (dd, $J = 8,4, 1,9\text{Hz}$, 1H), 7,79 - 7,63 (m, 2H), 7,42 - 7,16 (m, 2H), 7,04 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 1H), 5,08 (dd, $J = 12,9, 5,4\text{Hz}$, 1H), 4,19 (t, $J = 8,1\text{Hz}$, 2H), 3,88 - 3,67 (m, 2H), 3,45 (t, $J = 4,8\text{Hz}$, 4H), 3,13 - 3,01 (m, 1H), 2,89 (ddd, $J = 17,3, 13,9, 5,4\text{Hz}$, 1H), 2,68 (d, $J = 7,5\text{Hz}$, 2H), 2,75-2,30 (m, 6H), 2,14 - 1,88 (m, 1H), 1,47 (s, 6H).

Phương án 11: điều chế hợp chất 11

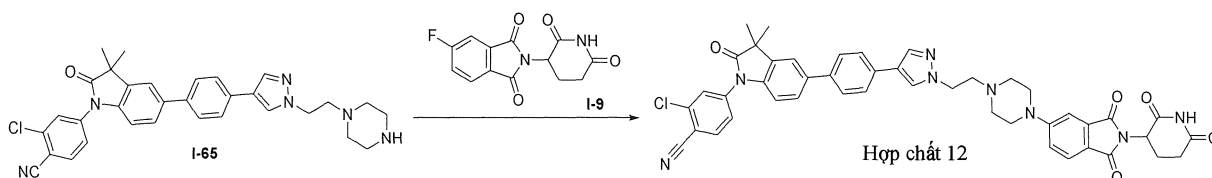


Chất trung gian I-60 (110mg) được hòa tan trong DMSO (5,00mL), và sau đó chất trung gian I-9 (61,9mg, 0,22mmol) và diisopropyletylamin (88,9mg, 0,69mmol) được thêm vào liên tục. Hệ phản ứng được khuấy và được cho phản ứng ở nhiệt độ 110°C trong 2 giờ dưới sự bảo vệ của argon. Hỗn hợp phản ứng được tách và tinh chế bằng HPLC điều chế (chứa axit fomic) để thu được hợp chất 11.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 783,3.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11,08 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 1H), 7,53 – 7,46 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,27 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 7,12 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, 1H), 6,51 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 2H), 5,07 (dd, $J = 12,7, 5,6\text{Hz}$, 1H), 3,99 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H), 3,57 – 3,49 (m, 2H), 3,49 – 3,38 (m, 4H), 3,06 – 2,79 (m, 4H), 2,69 – 2,55 (m, 4H), 2,36 – 2,30 (m, 1H), 2,10 – 1,90 (m, 2H), 1,48 (s, 6H).

Phương án 12: điều chế hợp chất 12

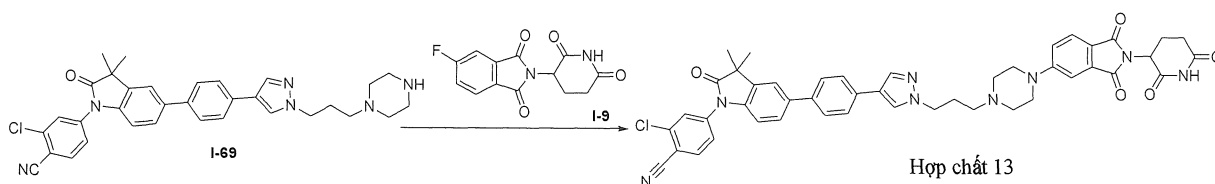


Các chất trung gian I-65 (70,0mg, 0,127mmol), chất trung gian I-9 (42,0mg, 0,152mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (32,8mg, 0,254mmol) được hòa tan trong dimetyl sulfoxit (1,5mL), dung dịch phản ứng được khuấy và được cho phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ 30°C và được tinh chế bằng HPLC điều chế (chứa axit fomic) để thu được hợp chất 12.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 807,4.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11,08 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,19 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 1H), 7,69 – 7,64 (m, 4H), 7,59 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,26 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 1H), 7,05 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 1H), 5,07 (dd, $J = 12,9, 5,4\text{Hz}$, 1H), 4,30 (t, $J = 6,5\text{Hz}$, 2H), 3,49 – 3,41 (m, 6H), 2,89 – 2,79 (m, 3H), 2,63 – 2,57 (m, 4H), 2,05 – 1,97 (m, 1H), 1,48 (s, 6H).

Phương án 13: điều chế hợp chất 13

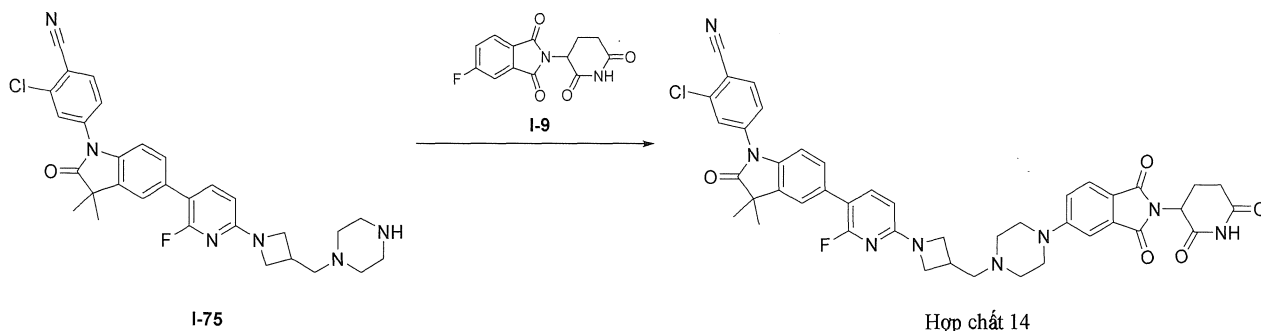


Các chất trung gian I-69 (90,0mg, 0,159mmol), chất trung gian I-9 (52,8mg, 0,191mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (103mg, 0,795mmol) được hòa tan trong dimetyl sulfoxit (2mL), dung dịch phản ứng được khuấy và được cho phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ 20°C, được lọc và dịch lọc được cho tham gia HPLC điều chế (chứa axit focmic) để thu được hợp chất 13.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 821,2.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11,08 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,19 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 8,00 (d, $J = 1,9\text{Hz}$, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 1,9\text{Hz}$, 1H), 7,75 (dd, $J = 8,4, 2,0\text{Hz}$, 1H), 7,68 (d, $J = 7,4\text{Hz}$, 4H), 7,59 (dd, $J = 8,3, 1,9\text{Hz}$, 1H), 7,34 (d, $J = 2,3\text{Hz}$, 1H), 7,26 (dd, $J = 8,7, 2,3\text{Hz}$, 1H), 7,05 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 1H), 5,07 (dd, $J = 12,9, 5,4\text{Hz}$, 1H), 4,19 (t, $J = 6,9\text{Hz}$, 2H), 3,45 (s, 8H), 2,93 – 2,83 (m, 1H), 2,62 – 2,52 (m, 2H), 2,34 (t, $J = 6,9\text{Hz}$, 2H), 2,07 – 1,97 (m, 3H), 1,48 (s, 6H).

Phương án 14: điều chế hợp chất 14



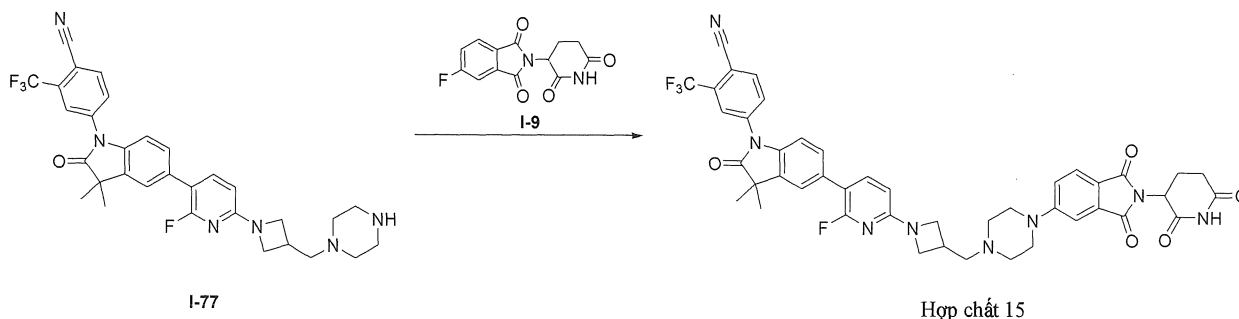
Ở nhiệt độ 25°C, chất trung gian I-75 (125,00mL) được hòa tan trong dimetyl sulfoxit (2mL) và chất trung gian I-9 (63,53mg, 0,23mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (122,79mg, 0,95mmol) được thêm vào liên tục, và dung dịch phản ứng được cho phản ứng ở nhiệt độ 120°C trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ 20°C và được cho tham gia HPLC điều chế (chứa axit focmic) để thu được hợp chất 14.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 801,4.

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11,08 (s, 1H), 8,19 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 7,99 (d, $J = 1,9\text{Hz}$, 1H), 7,80 (dd, $J = 10,5, 8,2\text{Hz}$, 1H), 7,74 (dd, $J = 8,4, 1,9\text{Hz}$, 1H), 7,68 (d, J

= 8,5Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 1,6\text{Hz}$, 1H), 7,41 – 7,32 (m, 2H), 7,27 (dd, $J = 8,7$, 2,3Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 1H), 6,37 (dd, $J = 8,3$, 1,9Hz, 1H), 5,07 (dd, $J = 12,8$, 5,4Hz, 1H), 4,10 (t, $J = 8,1\text{Hz}$, 2H), 3,67 (dd, $J = 8,4$, 5,5Hz, 2H), 3,45 (t, $J = 4,8\text{Hz}$, 4H), 3,10 – 2,95 (m, 1H), 2,95 – 2,80 (m, 1H), 2,66 (d, $J = 7,4\text{Hz}$, 2H), 2,62 – 2,52 (m, 6H), 2,02 (ddt, $J = 10,8$, 6,0, 3,5Hz, 1H), 1,45 (s, 6H).

Phương án 15: điều chế hợp chất 15



Ở nhiệt độ 25°C, chất trung gian I-77 (110,00mL) được hòa tan trong dimetyl sulfoxit (2mL) và chất trung gian I-9 (52,48mg, 0,19mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (103,40mg, 0,80mmol) được thêm vào liên tục, và dung dịch phản ứng được khuấy và cho phản ứng ở nhiệt độ 120°C trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ 20°C và được cho tham gia HPLC điều chế (chứa axit fomic) để thu được hợp chất 15.

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 835,4.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,38 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 1H), 8,21 (d, $J = 1,9\text{Hz}$, 1H), 8,09 (dd, $J = 8,3$, 2,0Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 10,5$, 8,2Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 1H), 7,62 (d, $J = 1,5\text{Hz}$, 1H), 7,44 – 7,31 (m, 2H), 7,27 (dd, $J = 8,6$, 2,3Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 1H), 6,38 (dd, $J = 8,3$, 1,9Hz, 1H), 5,08 (dd, $J = 12,9$, 5,4Hz, 1H), 4,11 (t, $J = 8,1\text{Hz}$, 2H), 3,68 (dd, $J = 8,3$, 5,4Hz, 2H), 3,45 (t, $J = 4,9\text{Hz}$, 4H), 3,08 – 2,95 (m, 1H), 2,95 – 2,81 (m, 1H), 2,66 (d, $J = 7,5\text{Hz}$, 2H), 2,58 – 2,52 (m, 6H), 2,12 – 1,95 (m, 1H), 1,46 (s, 6H).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ thử nghiệm 1: Việc xác định thụ thể androgen trong thử nghiệm In-Cell-Western

Việc xác định đã đánh giá các đặc tính của các hợp chất trong các tế bào Lncap. Thụ thể androgen nội bộ được xác định bởi thử nghiệm In-Cell-Western theo các bước

xác định được mô tả sau đây.

Trong đĩa nuôi cấy tế bào 96 giếng được xử lý trước bằng poly-D-Lysin (Corning 3599), các tế bào LNCap được chia theo dung tích 100 μ L/giếng, và được cấy 30.000 tế bào/giếng trong môi trường thử nghiệm tế bào LNCap [DMEM chứa phenol đỏ (catalô Gibco số: 11995065); huyết thanh thai bò FBS (catalô Gibco số: 10099141C)]. Các tế bào được nuôi cấy trong ít nhất hai ngày.

1. Các tế bào được xử lý bằng hợp chất thứ nhất. Các hợp chất được pha loãng gradient với DMSO và môi trường nuôi cấy tế bào, sao cho DMSO được chứa trong các đĩa nuôi cấy tế bào được pha loãng đến 0,5% - các đĩa polypropylen được sử dụng theo quy trình sau đây: (1)(i) 200 $\times$ đĩa vật liệu gốc trong DMSO được chuẩn bị; (ii) 10mM dung dịch vật liệu gốc được pha loãng theo tỷ lệ 1:4 với DMSO (10 μ L dung dịch vật liệu gốc + 40 μ L DMSO) = 2000 μ M, sau đó được nhập vào hàng 2; (iii) 1:4 (10 μ L protac+40 μ L DMSO) sự pha loãng gradient được thực hiện từ hàng 2 đến hàng 9, và hàng 1 được dành cho 2000 μ M hợp chất tham khảo và hàng 10 dành cho DMSO. (iv) Tổng 8 nồng độ (nồng độ cuối cùng trên 200 $\times$ đĩa là 2000 μ M, 400 μ M và 80 μ M, v.v.). (2) (i) 3 $\times$ dung dịch vật liệu gốc được chuẩn bị trong môi trường. (ii) 3 μ L 200 $\times$ dung dịch vật liệu gốc được chuyển đến 197 μ L môi trường nuôi cấy (sử dụng ống pipet 12 kênh, từ dòng 1 đến dòng 10), tức là 3 $\times$ đĩa dung dịch vật liệu gốc. (iii) Đĩa dung dịch vật liệu gốc được trộn đều. (3) (i) Môi trường nuôi cấy của các tế bào Vcap được thay thế bằng môi trường nuôi cấy mới, 100 μ L dung tích môi trường nuôi cấy. (ii) Giếng trộn 3 $\times$ dung dịch vật liệu gốc được chuyển đến đĩa nuôi cấy tế bào (sử dụng ống pipet 12 kênh, và 50 μ L dung dịch vật liệu gốc được chuyển từ dòng 1 đến dòng 10). (iii) Các tế bào được nuôi cấy trong 24 giờ.

2. Mức độ biểu hiện của thụ thể androgen nội bào sau khi loại bỏ việc điều trị bằng hợp chất và xác định theo phương pháp sau đây.

(1)(i) Thể tích tương đương của 8% paraformaldehyt được thêm vào đĩa nuôi cấy tế bào để cố định tế bào. Dung dịch cố định trong đĩa tế bào được loại bỏ và rửa ba lần với PBS. (ii) Dung dịch triton (sự pha loãng 1: 1000 dung dịch vật liệu gốc) được chuẩn bị. Dung dịch trong đĩa tế bào được loại bỏ, và 200 μ L chất pha loãng Triton được thêm vào trong mỗi giếng. (iii) 2 $\times$ dung dịch chẹn (sự pha loãng 1: 4 của 10 $\times$ dung dịch chẹn chứa vật liệu gốc) được chuẩn bị. Dung dịch trong đĩa tế bào được loại bỏ, và

100 μ L 2 $\times$ dung dịch chặn được thêm vào trong mỗi giếng. (iv) Dung dịch kháng thể thứ nhất (thụ thể androgen Rabbbit mAb, catalô Công nghệ truyền tín hiệu tế bào số: 5153; sự pha loãng 1:1000) được chuẩn bị. Dung dịch trong đĩa tế bào được loại bỏ, 100 μ L dung tích của chất pha loãng kháng thể thứ nhất được thêm vào mỗi giếng, và được ủ ở nhiệt độ 4°C qua đêm. (v) Dung dịch kháng thể thứ nhất được loại bỏ và đĩa tế bào được rửa bằng 1 $\times$ chất đệm rửa. (vi) Dung dịch kháng thể thứ hai (GOAT Antirabbit IgG (H+L), HRP, catalô Thermo số: 31460; sự pha loãng 1:5000) được chuẩn bị, và 100 μ L dung tích của dung dịch kháng thể thứ hai được thêm vào mỗi giếng để ủ. (vii) Dung dịch kháng thể thứ hai trong đĩa tế bào được loại bỏ và đĩa tế bào được rửa bằng 1 $\times$ chất đệm rửa. (viii) Dung dịch sinh màu TMB (catalô BD số: 550534) được chuẩn bị, và 100 μ L dung dịch sinh màu được thêm vào trong mỗi giếng. (ix) 50 μ L dung tích của dung dịch dừng phản ứng (catalô BD số: 550534) được thêm vào mỗi giếng. (x) Các trị số hấp thụ ở OD 450nm và 570nm được đọc bằng EnVision. (2) (i) Phân tích chuẩn hóa được thực hiện trên số lượng tế bào trong mỗi giếng. Dung dịch trong đĩa tế bào được loại bỏ, và được rửa bằng dung dịch đệm rửa ba lần. (ii) Sự pha loãng Janus (sự pha loãng 1:3) được chuẩn bị. (iii) 50 μ L dung tích chất pha loãng được thêm vào mỗi giếng để ủ. (iv) Dung dịch trong đĩa được loại bỏ và được rửa bằng nước đã khử ion. (v) 1M axit clohydric (được pha loãng bằng axit clohydric đậm đặc với tỷ lệ 1: 24) được chuẩn bị, và 200 μ L axit clohydric loãng được thêm vào trong mỗi giếng để xử lý các tế bào. (vi) Các trị số hấp thụ ở OD 595nm được đọc qua Flex Station. (vii) Theo các kết quả thu được, các tác dụng của các hợp chất thử nghiệm đối với sự biểu hiện thụ thể androgen được tính. Các kết quả thử nghiệm được thể hiện trong Bảng 1.

Bảng 1: Đánh giá các hợp chất về hoạt tính phân giải thụ thể androgen trong các tế bào LnCaP

Hợp chất số	DC ₅₀ (nM)	D _{max} (%)
1	90,27	82
3	87,13	89
4	108,37	91
7	72,12	75
11	74,65	74
12	78,81	75
13	73,38	100
14	66,30	93
15	3,49	67

D_{max}: sự phân giải tối đa của AR trong các tế bào LnCaP. DC₅₀: Nồng độ của hợp chất cần thiết để đạt được một nửa sự phân giải tối đa của AR trong các tế bào LnCaP.

Ví dụ thử nghiệm 2: Tác dụng ức chế của các hợp chất thử nghiệm đối với sự tăng sinh của các tế bào LNcap FGC

Dòng tế bào khối u LNcap FGC (catalô ATCC số CRL-1740) được nuôi cấy trong RPMI 1640 (catalô Gibco số 11875-093) và môi trường DMEM (catalô Gibco số 11965-092) chứa 10% FBS (catalô Gibco số 10099-141C), theo cách tương ứng.

Phương pháp xác định là như sau:

Các tế bào LNcap FGC được ủ trong đĩa 384 giếng (catalô Perkin Elmer số 6007460) theo mật độ tế bào là 400 tế bào/giếng với dung tích 20µL/giếng và được ủ qua đêm trong thiết bị ủ cacbon dioxit (Thermo). Các dung dịch chứa hợp chất đã điều chế ở các nồng độ khác nhau được thêm vào với dung tích 5µL/giếng. Đối chứng chất dẫn thuốc tương ứng được thiết đặt cùng lúc. Sau khi được nuôi cấy trong thiết bị ủ trong 6 ngày, đĩa tế bào và các hàm lượng được cân bằng đến nhiệt độ trong phòng, và 25µL Cell Titer Glor (catalô Promega số G7573) được thêm vào mỗi giếng, lắc và trộn giếng, được ủ trong bóng tối trong 10-30 phút, và các trị số tín hiệu được phát hiện bằng thiết bị đo vi đĩa Envision (PerkinElmer).

Phương pháp xử lý dữ liệu thử nghiệm:

Tỷ lệ phần trăm ức chế của các giếng được xử lý bằng hợp chất được tính từ các giếng đối chứng bằng chất dẫn thuốc trên đĩa, và dữ liệu tỷ lệ phần trăm ức chế tương

ứng với các nồng độ khác nhau được khớp bằng phần mềm GraphPad prism, và các giá trị IC_{50} được tính bằng công thức logic phi tuyến tính 4 tham số. Các kết quả thử nghiệm được thể hiện trong Bảng 2.

Bảng 2: Đánh giá các hợp chất về hoạt tính ức chế sự phát triển tế bào LnCaP

Hợp chất số	IC_{50} (nM)	E_{max} (%)
1	66,08	91
2	89,08	98
3	54,79	93
5	95,71	93
6	76,71	99
9	35,51	100
10	39,38	100
12	81,95	68
14	60,65	100

E_{max} : mức độ ức chế tối đa sự tăng sinh tế bào LnCaP. IC_{50} : Nồng độ của hợp chất cần thiết để đạt được một nửa sự ức chế tối đa sự tăng sinh tế bào LnCaP.

Phương án thử nghiệm 3: Việc xác định thụ thể androgen trong thử nghiệm In-Cell-Western

Việc xác định đã đánh giá các đặc tính của các hợp chất trong các tế bào Vcap. Thụ thể androgen nội bộ được xác định bởi thử nghiệm In-Cell-Western theo các bước xác định được mô tả sau đây.

Trong đĩa nuôi cấy tế bào 96 giếng được xử lý trước bằng poly-D-Lysin (Corning 3599), các tế bào Vcap được chia theo dung tích 500 μ L/giếng, và được cấy 50.000 tế bào/giếng trong môi trường thử nghiệm tế bào Vcap [DMEM chứa phenol đỏ (catalô Gibco số: 11995065); huyết thanh thai bò FBS (catalô Gibco số: 10099141C)]. Các tế bào được nuôi cấy trong ít nhất hai ngày.

1. Các tế bào được xử lý bằng hợp chất thứ nhất. Các hợp chất được pha loãng gradient với DMSO và môi trường nuôi cấy tế bào, sao cho DMSO được chứa trong các đĩa nuôi cấy tế bào được pha loãng đến 0,5% - các đĩa polypropylen được sử dụng theo quy trình sau đây:

(1)(i) 200 $\times$ đĩa vật liệu gốc trong DMSO được chuẩn bị; (ii) 10mM dung dịch

vật liệu gốc được pha loãng theo tỷ lệ 1:4 với DMSO (10 μ L dung dịch vật liệu gốc + 40 μ L DMSO) = 2000 μ M, sau đó được nhập vào hàng 2; (iii) 1:4 (10 μ L protac+40 μ L DMSO) sự pha loãng gradient được thực hiện trong hàng 2 đến hàng 9, và hàng 1 được dành cho 2000 μ M hợp chất tham khảo và hàng 10 dành cho DMSO. (iv) Tổng 8 nồng độ (nồng độ cuối cùng trên 200 $\times$ đĩa là 2000 μ M, 400 μ M, 80 μ M, v.v.). (i) 3 $\times$ dung dịch vật liệu gốc trong môi trường được chuẩn bị; (ii) 3 μ L 200 $\times$ dung dịch vật liệu gốc được chuyển đến 197 μ L môi trường nuôi cấy (sử dụng ống pipet 12 kênh, từ dòng 1 đến dòng 10), tức là 3 $\times$ đĩa dung dịch vật liệu gốc. (iii) Đĩa dung dịch vật liệu gốc được trộn đều. (3) (i) Môi trường nuôi cấy của các tế bào Vcap được thay thế bằng môi trường nuôi cấy mới, 100 μ L dung tích môi trường nuôi cấy. (ii) Giếng trộn 3 $\times$ dung dịch vật liệu gốc được chuyển đến đĩa nuôi cấy tế bào (sử dụng ống pipet 12 kênh, và 50 μ L dung dịch vật liệu gốc được chuyển từ dòng 1 đến dòng 10). (iii) Các tế bào được nuôi cấy trong 24 giờ.

2. Mức độ biểu hiện của thụ thể androgen nội bào sau khi loại bỏ việc điều trị bằng hợp chất và xác định theo phương pháp sau đây.

(1)(i) Thể tích tương đương của 8% paraformaldehyt được thêm vào đĩa nuôi cấy tế bào để cố định tế bào. Dung dịch cố định trong đĩa tế bào được loại bỏ và rửa ba lần với PBS. (ii) Dung dịch triton (sự pha loãng 1: 1000 dung dịch vật liệu gốc) được chuẩn bị. Dung dịch trong đĩa tế bào được loại bỏ, và 200 μ L chất pha loãng Triton được thêm vào trong mỗi giếng. (iii) 2 $\times$ dung dịch chẹn (sự pha loãng 1: 4 của 10 $\times$ dung dịch chẹn chứa vật liệu gốc) được chuẩn bị. Dung dịch trong đĩa tế bào được loại bỏ, và 100 μ L 2 $\times$ dung dịch chẹn được thêm vào trong mỗi giếng. (iv) Dung dịch kháng thể thứ nhất (thụ thể androgen Rabbbit mAb, catalô Công nghệ truyền tín hiệu tế bào số: 5153; sự pha loãng 1:1000) được chuẩn bị. Dung dịch trong đĩa tế bào được loại bỏ, 100 μ L dung tích của chất pha loãng kháng thể thứ nhất được thêm vào mỗi giếng, và được ủ ở nhiệt độ 4 $^{\circ}$ C qua đêm. (v) Dung dịch kháng thể thứ nhất được loại bỏ và đĩa tế bào được rửa bằng 1 $\times$ chất đệm rửa. (vi) Dung dịch kháng thể thứ hai (GOAT Antirabbit IgG (H+L), HRP, catalô Thermo số: 31460; sự pha loãng 1:5000) được chuẩn bị, và 100 μ L dung tích của dung dịch kháng thể thứ hai được thêm vào mỗi giếng để ủ. (vii) Dung dịch kháng thể thứ hai trong đĩa tế bào được loại bỏ và đĩa tế bào được rửa bằng 1 $\times$ chất đệm rửa. (viii) Dung dịch sinh màu TMB (catalô BD số: 550534) được chuẩn bị, và

100 μ L dung dịch sinh màu được thêm vào trong mỗi giếng. (ix) 50 μ L dung tích của dung dịch dừng phản ứng (catalô BD số: 550534) được thêm vào mỗi giếng. (x) Các trị số hấp thụ ở OD 450nm và 570nm được đọc bằng EnVision. (2)(i) Phân tích chuẩn hóa được thực hiện trên số lượng tế bào trong mỗi giếng. Dung dịch trong đĩa tế bào được loại bỏ, và được rửa bằng dung dịch đệm rửa ba lần. (ii) Sự pha loãng Janus (sự pha loãng 1:3) được chuẩn bị. (iii) 50 μ L dung tích chất pha loãng được thêm vào mỗi giếng để ủ. (iv) Dung dịch trong đĩa được loại bỏ và được rửa bằng nước đã khử ion. (v) 1M axit clohydric (được pha loãng bằng axit clohydric đậm đặc với tỷ lệ 1: 24) được chuẩn bị, và 200 μ L axit clohydric loãng được thêm vào trong mỗi giếng để xử lý các tế bào. (vi) Các trị số hấp thụ ở OD 595nm được đọc qua Flex Station. (vii) Theo các kết quả thu được, các tác dụng của các hợp chất thử nghiệm đối với sự biểu hiện thụ thể androgen được tính. Các kết quả thử nghiệm được thể hiện trong Bảng 3.

Bảng 3: Đánh giá các hợp chất về hoạt tính phân giải thụ thể androgen trong các tế bào VCaP

Hợp chất số	DC ₅₀ (nM)	D _{max} (%)
1	35	68
3	76	60
9	121	56
14	94	85

D_{max}: sự phân giải tối đa của AR trong các tế bào VCaP. DC₅₀: Nồng độ của hợp chất cần thiết để đạt được một nửa sự phân giải tối đa của AR trong các tế bào VCaP.

Ví dụ thử nghiệm 4: Tác dụng ức chế của các hợp chất thử nghiệm đối với sự tăng sinh của các tế bào VCap

Dòng tế bào khối u VCap FGC (catalô ATCC số CRL-2876) được nuôi cấy trong môi trường DMEM (catalô Gibco số 11965-092) chứa 10% FBS (catalô Gibco số 10099-141C), theo cách tương ứng. Trong khi xác định, các tế bào Vcap được thay thế bằng môi trường DMEM chứa 5% FBS và 0,1nM R1881 (catalô Sigma số R0908).

Phương pháp xác định là như sau:

Các tế bào Vcap FGC được ủ trong đĩa 384 giếng (catalô Perkin Elmer số 6007460) theo mật độ tế bào là 1200 tế bào/giếng trong dung tích 20 μ L/giếng và được ủ qua đêm trong thiết bị ủ cacbon dioxit (Thermo). Các dung dịch chứa hợp chất đã điều

chế ở các nồng độ khác nhau được thêm vào với dung tích 5 μ L/giếng. Đối chứng chất dẫn thuốc tương ứng được thiết đặt cùng lúc. Sau khi được nuôi cấy trong thiết bị ủ trong 6 ngày, đĩa tế bào và các hàm lượng được làm cân bằng đến nhiệt độ trong phòng, và 25 μ L Cell Titer Glor (catalô Promega số G7573) được thêm vào mỗi giếng, lắc và trộn giếng, được ủ trong bóng tối trong 10-30 phút, và các trị số tín hiệu được phát hiện qua thiết bị đọc vi đĩa Envision (PerkinElmer).

Phương pháp xử lý dữ liệu thử nghiệm:

Tỷ lệ phần trăm ức chế của các giếng được xử lý bằng hợp chất được tính từ các giếng đối chứng bằng chất dẫn thuốc trên đĩa, và dữ liệu tỷ lệ phần trăm ức chế tương ứng với các nồng độ khác nhau được khớp bằng phần mềm GraphPad prism, và các giá trị IC₅₀ được tính bằng công thức logic phi tuyến tính 4 tham số. Các kết quả thử nghiệm được thể hiện trong Bảng 4.

Bảng 4: Đánh giá các hợp chất về hoạt tính ức chế sự phát triển tế bào VCaP

Hợp chất số	IC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)
6	81	94
9	61	97
10	50	98
14	67	94
15	82	92

E_{max}: mức độ ức chế tối đa sự tăng sinh tế bào VCaP. IC₅₀: Nồng độ của hợp chất cần thiết để đạt được một nửa sự ức chế tối đa sự tăng sinh tế bào VCaP.

Ví dụ thử nghiệm 5: Các thử nghiệm dược động học *in vivo* của các hợp chất theo sáng chế

Trong ví dụ thử nghiệm này, dược động học *in vivo* ở chuột được đánh giá bằng việc tiêm qua tĩnh mạch và sử dụng qua đường miệng.

Các phương pháp và điều kiện thử nghiệm: Chuột đực CD1, 6-8 tuần tuổi, tất cả các động vật được tự do tiếp cận thức ăn và nước, và được dùng liều dùng đơn của hợp chất được thử nghiệm với mức 1mg/Kg bằng cách tiêm qua tĩnh mạch (dung môi 5% DMSO/15% Solutol/80% Nước muối), lúc 5 phút, 15 phút, 30 phút, 1 giờ, 2 giờ, 4 giờ, 8 giờ, 24 giờ, 48 giờ sau khi sử dụng thuốc, hoặc sử dụng bằng cách đưa thức ăn qua miệng vào dạ dày với mức 10mg/kg (dung môi 5% DMSO/10% Solutol/85% Nước

muối), lúc 15 phút, 30 phút, 1 giờ, 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ, 8 giờ, 24 giờ, 48 giờ sau khi sử dụng, máu được gom từ ổ mắt, không ít hơn 50 μ L đối với mỗi mẫu, heparin natri được dùng để chống đông máu, và sau đó được đặt trên đá sau khi gom, và được quay ly tâm trong 1 giờ để tách huyết tương để thử nghiệm. Nồng độ huyết tương của thuốc được phát hiện bằng khối phổ hai lần dạng lỏng (LC/MS/MS), và các tham số dược động học được tính bằng phần mềm Phoenix WinNonlin. Lấy phương án 158 trong tài liệu CN110506039A làm chất tham khảo 1, các kết quả thử nghiệm được thể hiện trong bảng 5 và bảng 6.

Bảng 5: Dược động học của việc sử dụng qua đường miệng (10mg/kg)

Hợp chất	T _{1/2} (giờ)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-inf} (ng×giờ/mL)	F (%)
Hợp chất 6	11,2	2920	70268	71,3
Hợp chất 14	17,8	2647	71075	68,6
Chất tham khảo 1	14,4	1417	53042	99,0

Bảng 6: Dược động học của việc sử dụng qua tĩnh mạch (1mg/kg)

Hợp chất	T _{1/2} (giờ)	AUC _{0-inf} (ng×giờ/mL)	Cl (mL/phút/kg)
Hợp chất 6	11,2	9860	1,69
Hợp chất 14	20,4	10365	1,61
Chất tham khảo 1	13,4	5359	3,11

Dữ liệu thử nghiệm thể hiện rằng các hợp chất theo sáng chế thể hiện C_{max} cao hơn, sự tiếp xúc *in vivo* và tính khả dụng sinh học qua đường miệng ở chuột.

Ví dụ thử nghiệm 6: Nghiên cứu dược lực học *in vivo* của các hợp chất được thử nghiệm ở mô hình chuột CB17 SCID có khối u ghép ngoại lai dưới da chứa tế bào VCaP ung thư tuyến tiền liệt của người

Động vật thử nghiệm: chuột đực chủng CB17 SCID, 6-8 tuần tuổi, nặng 18-22g, nhà cung cấp: Beijing Weitong Lihua Laboratory Animal Technology Co., Ltd. Shanghai Branch, số chứng nhận động vật: 20170011005577. Các động vật được nuôi trong môi trường thử nghiệm trong 7 ngày sau khi đến và thử nghiệm được bắt đầu.

Phương pháp thử nghiệm: Các tế bào VCaP tế bào ung thư tuyến tiền liệt ở người (ATCC-CRL-2876) được nuôi cấy đơn lớp *in vitro*, và các điều kiện nuôi cấy là môi trường DMEM với 20% huyết thanh thai bò, 100 U/mL penicillin và 100 μ g/mL streptomycin, được nuôi cấy trong 5% thiết bị ủ CO₂ ở nhiệt độ 37°C. Quá trình tiêu hóa

thông thường với trypsin-EDTA được thực hiện hai lần mỗi tuần qua việc đại tiện. Khi trạng thái bão hòa của tế bào là 80%-90% và số lượng đạt yêu cầu, các tế bào được gom, đếm và ủ. 0,2mL (10×10^6 tế bào + Matrigel) các tế bào VCaP được cấy dưới da vào chi trước bên trái của mỗi con chuột, và thực hiện thí nghiệm 33 ngày sau khi cấy tế bào. Khi thể tích khối u trung bình đạt đến 119mm^3 , các thuốc được dùng theo nhóm, và các liều dùng hợp chất 14 được thiết đặt cho bốn nhóm: 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg và 30 mg/kg.

Quan sát hàng ngày các động vật thử nghiệm: tình trạng sức khỏe và chết của động vật được quan sát mỗi ngày. Các kiểm tra định kỳ bao gồm quan sát các tác động của sự phát triển khối u và việc điều trị bằng thuốc đối với hành vi thường ngày của các động vật, như là các hành vi theo thói quen, lượng thức ăn và nước (chỉ quan sát trực quan), và sự thay đổi trọng lượng (trọng lượng cơ thể được đo ba lần mỗi tuần), các dấu hiệu thể chất hoặc các tình trạng bất thường khác.

Đo lường khối u và các chỉ số thử nghiệm: Các chỉ số thử nghiệm được kiểm tra xem liệu rằng sự phát triển của khối u có được ức chế, làm trì hoãn hay được chữa không. Các đường kính khối u được đo bằng các thước cặp ba lần một tuần.

Công thức tính thể tích khối u là: $V = 0,5a \times b^2$, trong đó a và b lần lượt là đường kính dài và đường kính ngắn của khối u. Tác dụng kháng khối u của hợp chất được đánh giá bằng TGI (%) hoặc tỷ lệ tương đối tăng sinh khối u T/C (%). TGI (%), phản ánh tỷ lệ ức chế phát triển khối u. Tính TGI(%): $TGI(\%) = [1 - (\text{thể tích trung bình khối u lúc kết thúc việc sử dụng của một nhóm điều trị nhất định} - \text{thể tích trung bình khối u lúc bắt đầu sử dụng của nhóm được điều trị}) / (\text{thể tích trung bình khối u lúc kết thúc điều trị ở nhóm đối chứng sử dụng chất dẫn thuốc} - \text{thể tích trung bình khối u lúc bắt đầu điều trị ở nhóm đối chứng sử dụng chất dẫn thuốc})] \times 100\%$. Tỷ lệ tăng sinh khối u tương đối T/C (%): công thức tính là như sau: $T/C \% = TRTV / CRTV \times 100 \%$ (TRTV: RTV trong nhóm điều trị; CRTV: RTV trong nhóm đối chứng âm). Thể tích tương đối khối u (RTV) được tính theo các kết quả đo khối u, và công thức là $RTV = V_t / V_0$, trong đó V_0 là thể tích trung bình khối u được đo vào thời điểm của nhóm sử dụng thuốc (tức là d_0), và V_t là thể tích trung bình khối u tại lúc đo nhất định, và TRTV và CRTV được thực hiện trong cùng một ngày. Sau thử nghiệm, phát hiện được trọng lượng khối u, và tỷ lệ phần trăm của trọng lượng T/C được tính. Trọng lượng T và trọng lượng C tương ứng thể hiện

trọng lượng của khối u của nhóm sử dụng thuốc và nhóm đối chứng dùng chất dẫn thuốc.

Phân tích thống kê: Phân tích thống kê bao gồm giá trị trung bình và sai số chuẩn (SEM) của thể tích khối u vào mỗi thời điểm của mỗi nhóm. Nhóm điều trị được điều trị lúc kết thúc thử nghiệm vào ngày thứ 24 sau khi sử dụng, vì vậy phân tích thống kê được thực hiện dựa trên dữ liệu này để đánh giá chênh lệch giữa các nhóm. Thử nghiệm T được sử dụng để so sánh giữa hai nhóm, và ANOVA một chiều được sử dụng để so sánh giữa ba hoặc nhiều nhóm. Nếu có sự chênh lệch đáng kể ở trị số F thì phương pháp Games-Howell được sử dụng để thử nghiệm. Nếu không có sự chênh lệch đáng kể ở trị số F thì phương pháp Dunnet (2 chiều) được sử dụng để phân tích. Tất cả các phân tích dữ liệu được thực hiện bằng SPSS 17,0. $p < 0,05$ được coi là chênh lệch đáng kể. Trọng lượng của các động vật thử nghiệm được sử dụng làm chỉ số tham chiếu dùng để xác định gián tiếp độc tố của thuốc. Trong mô hình này, tất cả các nhóm điều trị thể hiện các mức độ giảm cân khác nhau theo giai đoạn sau khi sử dụng liều dùng.

Như được thể hiện trong Fig.1, hợp chất 14 có tỷ lệ ức chế sự phát triển khối u cao hơn (TGI: 96%) ở các liều dùng 10 mpk và 30 mpk, và mạnh hơn đáng kể so với enzalutamide (20 mpk, TGI: 45%) và Chất tham khảo 1 (10 mpk, TGI: 60%). Như được thể hiện trong Fig.2, hợp chất 14 có tính dung nạp tốt hơn so với Chất tham khảo 1 ở mức 10 mpk và 30 mpk.

Đơn sáng chế này yêu cầu hưởng quyền ưu tiên từ các đơn sau:

CN201911342649.0, ngày nộp đơn: 23/12/2019,

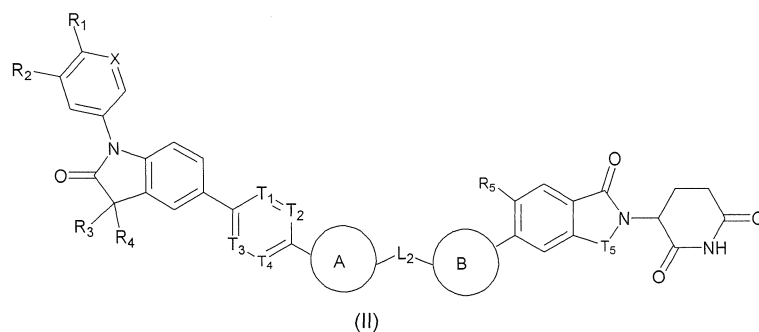
CN202010200682.6, ngày nộp đơn: 20/03/2020;

CN202010496353.0, ngày nộp đơn: 03/06/2020;

CN202011486334.6, ngày nộp đơn: 16/12/2020.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất được thể hiện bởi công thức (II) hoặc muối được lý dụng của nó,



trong đó, vòng A và vòng B mỗi vòng độc lập được chọn từ heteroaryl có 5 cạnh hoặc heterocycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh, trong đó heterocycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R, và trong đó heteroaryl 5 cạnh hoặc heterocycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh có chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử N;

mỗi R₁, R₂, R₃ và R₄ độc lập được chọn từ CN, halogen, C₁₋₆ alkyl và C₁₋₆ alkoxy, trong đó C₁₋₆ alkyl hoặc C₁₋₆ alkoxy tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R;

X được chọn từ CH và N;

mỗi T₁, T₂, T₃, T₄ độc lập được chọn từ C(R) và N;

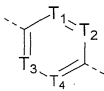
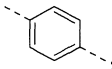
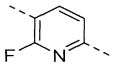
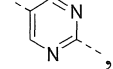
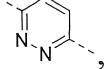
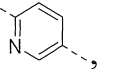
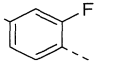
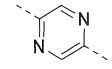
T₅ được chọn từ -(C=O)- và -CH₂-;

L₂ được chọn từ

C₁₋₆ alkylen;

R được chọn từ H, F, Cl, Br, I và C₁₋₆ alkyl;

R₅ được chọn từ H, halogen và C₁₋₆ alkyl.

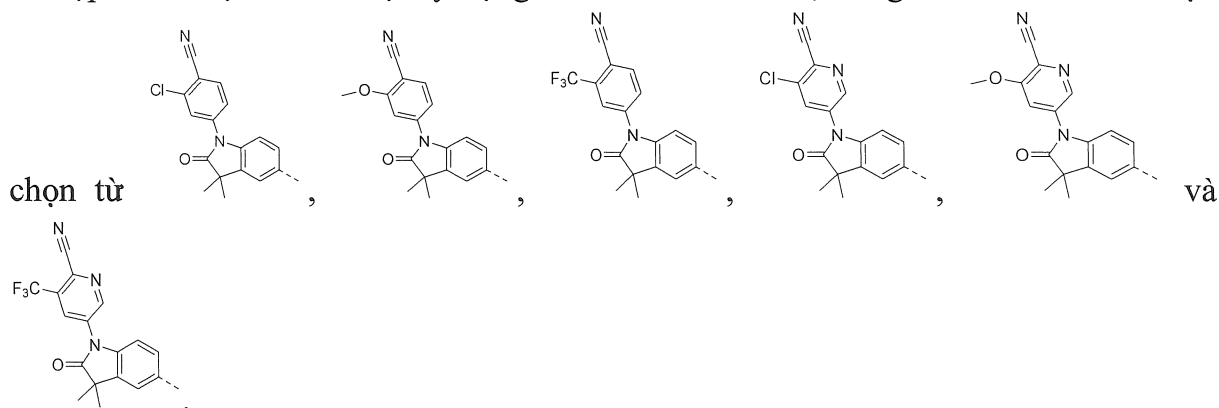
2. Hợp chất hoặc muối được lý dụng của nó theo điểm 1, trong đó,  được chọn từ , , , , ,  và .

3. Hợp chất hoặc muối được lý dụng của nó theo điểm 1, trong đó R được chọn từ H, F, Cl, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl.

4. Hợp chất hoặc muối được lý dụng của nó theo điểm 1, trong đó mỗi R₁ và R₂ độc lập được chọn từ CN, halogen, CH₃O- và -CF₃.

5. Hợp chất hoặc muối được lý dụng của nó theo điểm 1, trong đó mỗi R_3 và R_4 độc lập được chọn từ methyl, ethyl, n-propyl và isopropyl.

6. Hợp chất hoặc muối được lý dụng của nó theo điểm 1, trong đó

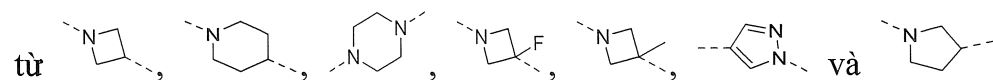


7. Hợp chất hoặc muối được lý dụng của nó theo điểm 1, trong đó L_2 được chọn từ $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ và $-CH_2CH_2CH_2-$.

8. Hợp chất hoặc muối được lý dụng của nó theo điểm 1, trong đó vòng A và vòng B mỗi vòng độc lập được chọn từ heteroaryl 5 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R.

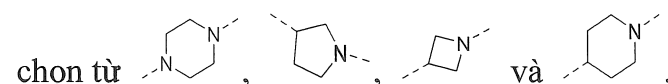
9. Hợp chất hoặc muối được lý dụng của nó theo điểm 1 đến 8, trong đó vòng A được chọn từ azetidiny, piperidyl, piperazinyl, pyrazolyl và tetrahydropyrolyl, và trong đó azetidiny, piperidiny, piperazinyl, pyrazolyl và tetrahydropyrolyl tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R.

10. Hợp chất hoặc muối được lý dụng của nó theo điểm 9, trong đó vòng A được chọn

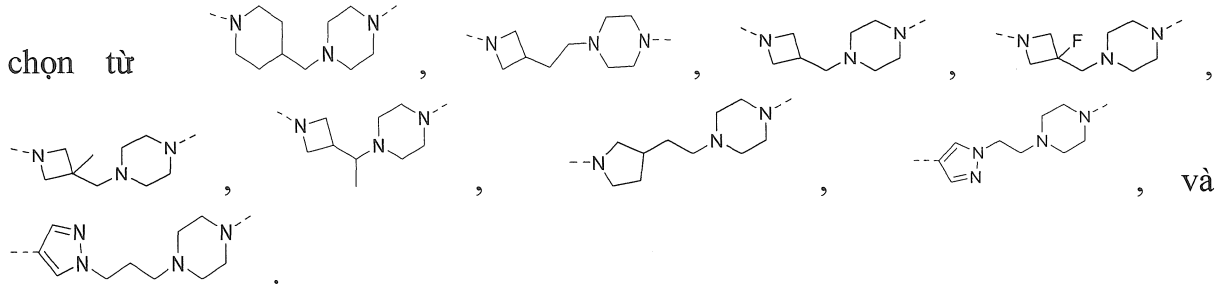


11. Hợp chất hoặc muối được lý dụng của nó theo điểm 1, trong đó vòng B được chọn từ piperazinyl, tetrahydropyrolyl, piperidyl, và azetidiny, trong đó piperazinyl, tetrahydropyrolyl, piperidyl, hoặc azetidiny tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R.

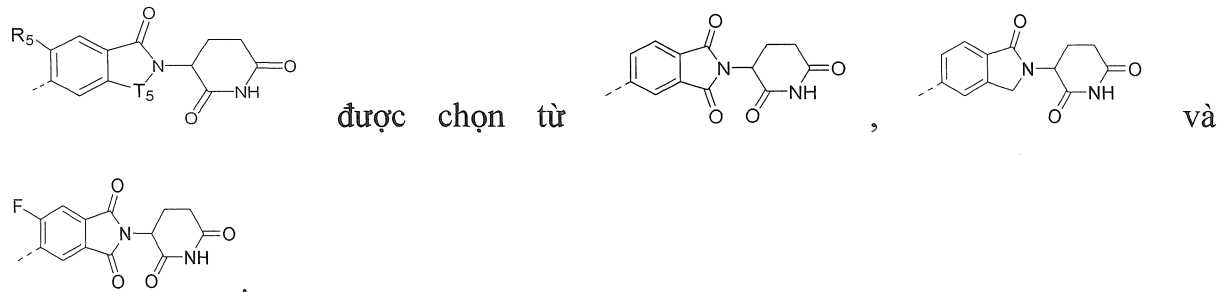
12. Hợp chất hoặc muối được lý dụng của nó theo điểm 1 hoặc 11, trong đó vòng B được



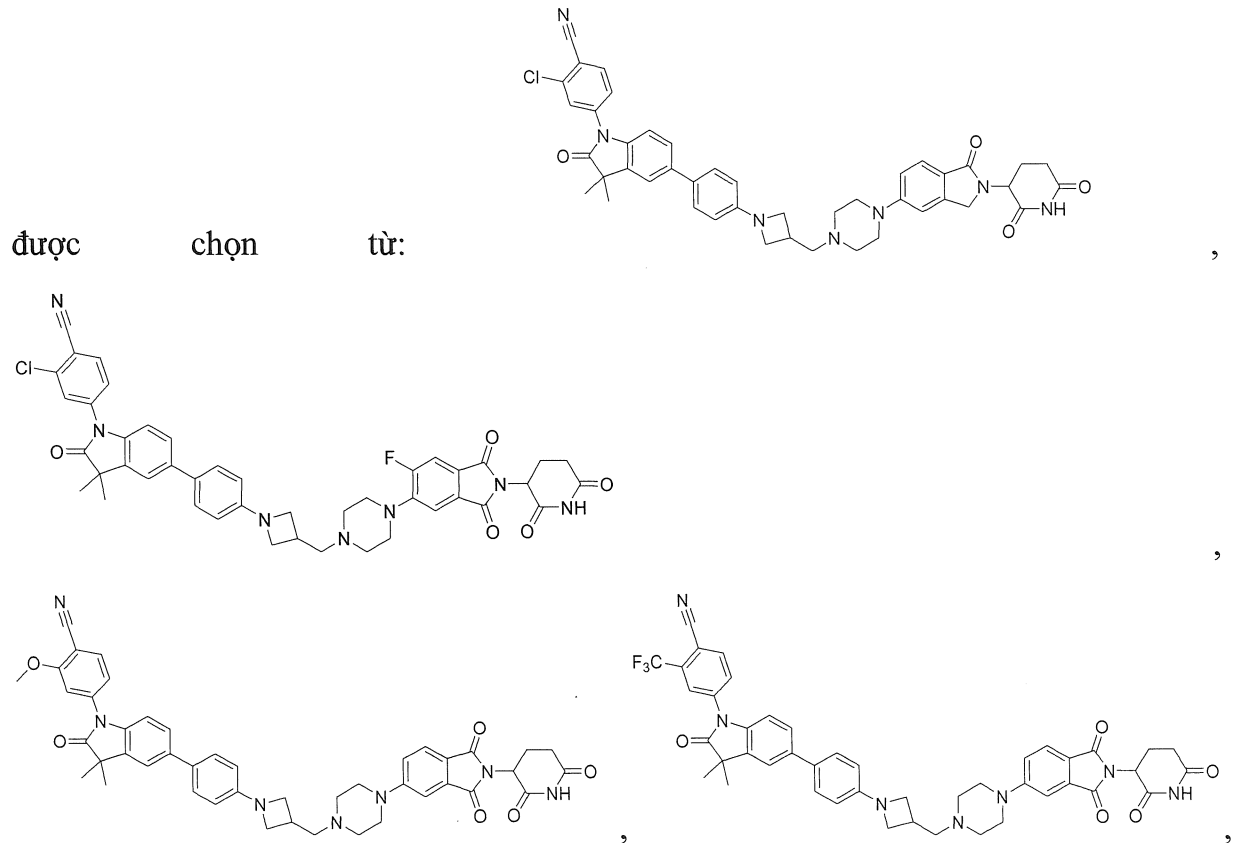
13. Hợp chất hoặc muối được lý dụng của nó theo điểm 1, trong đó được chọn từ

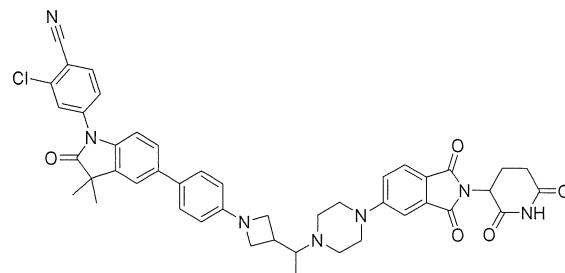
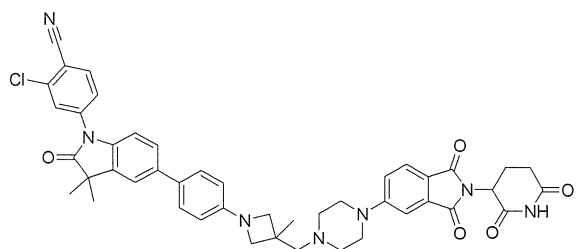
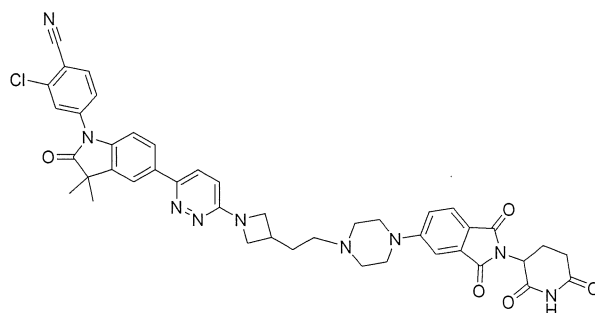
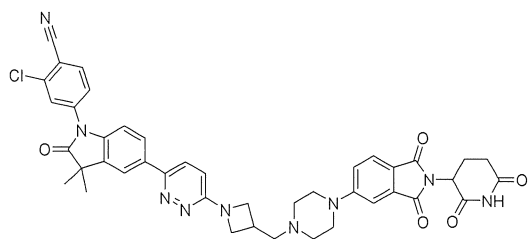
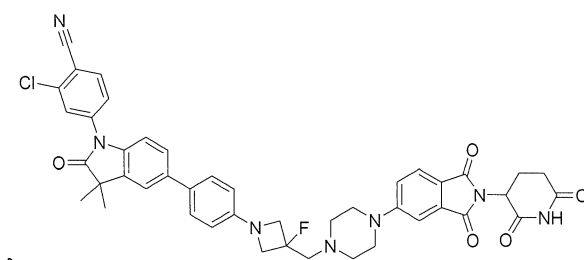
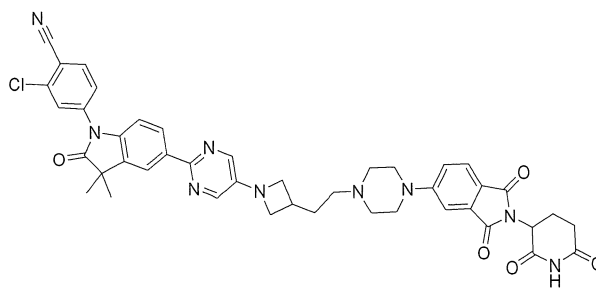
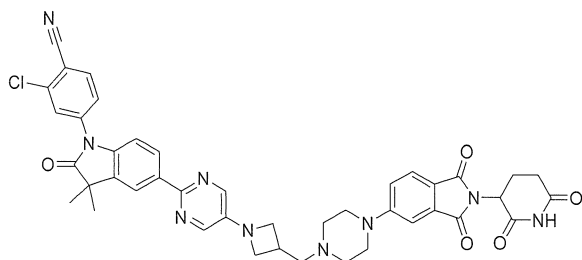
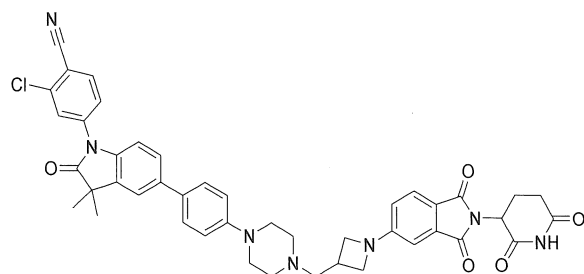
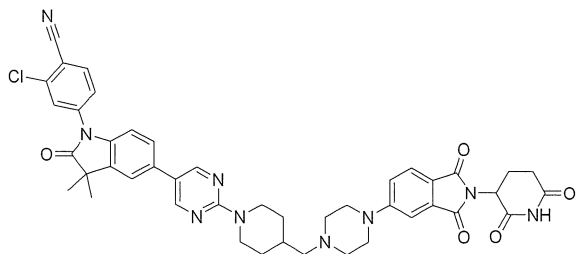
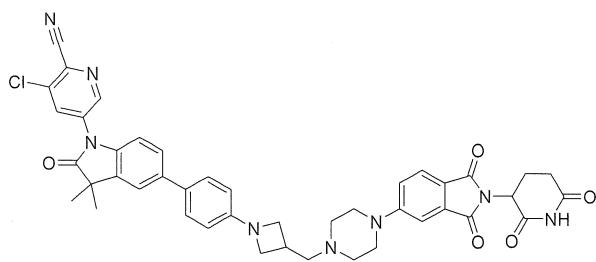


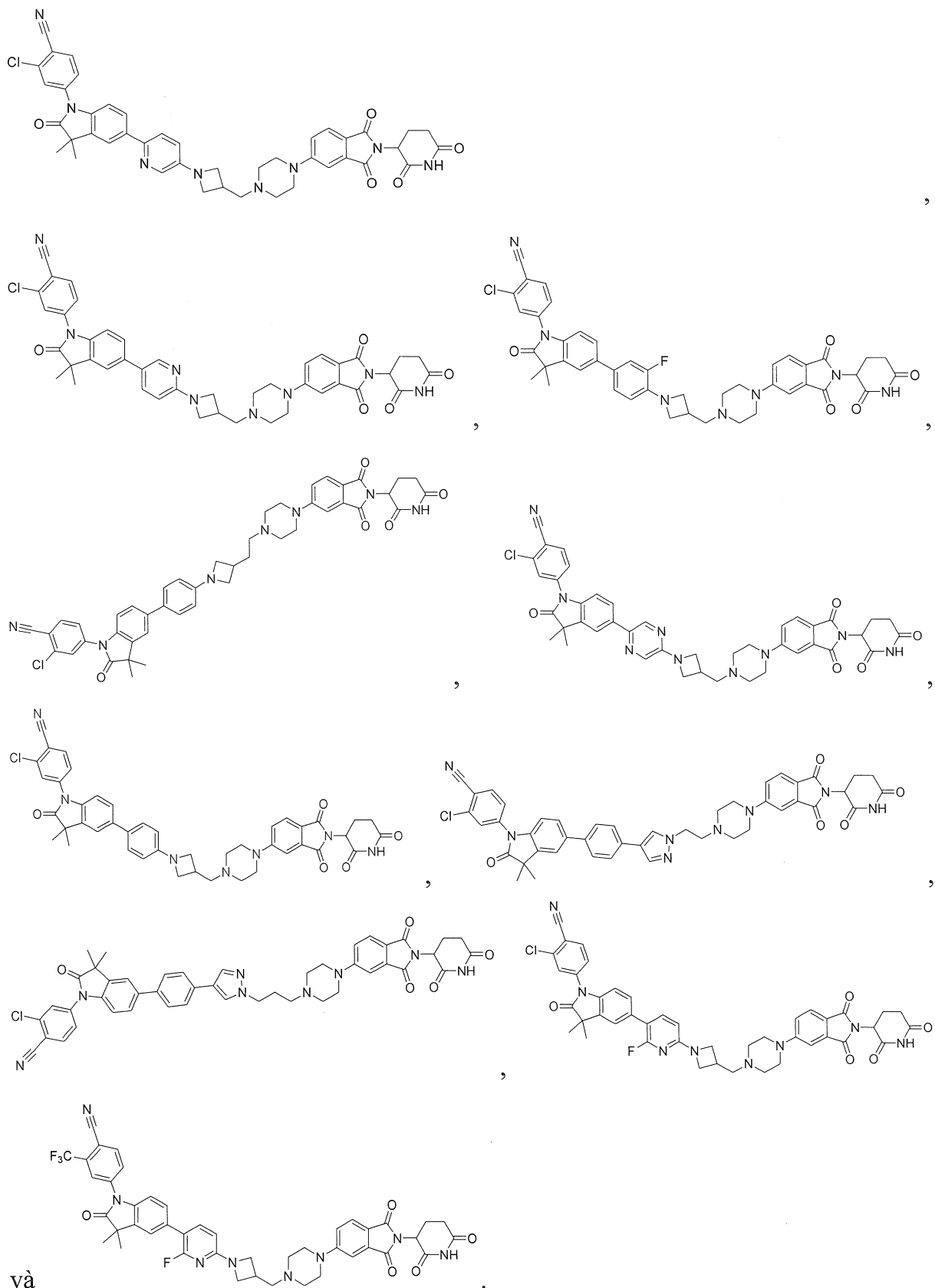
14. Hợp chất hoặc muối được lý dụng của nó theo điểm 1, trong đó



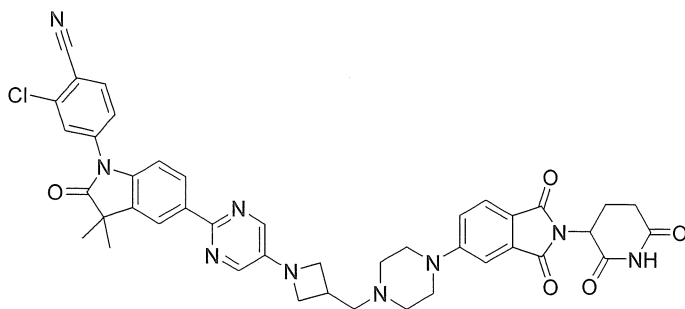
15. Hợp chất được thể hiện bởi công thức dưới đây, hoặc muối được lý dụng của nó, mà



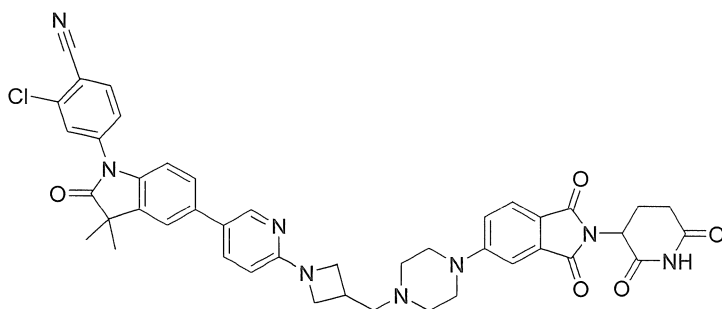




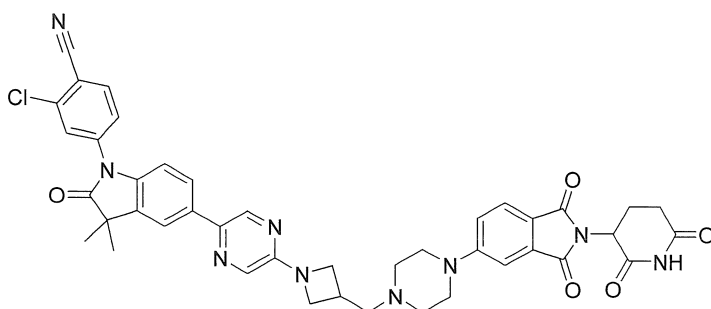
16. Hợp chất hoặc muối được lý dụng của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất này là Hợp chất 6 có công thức sau:



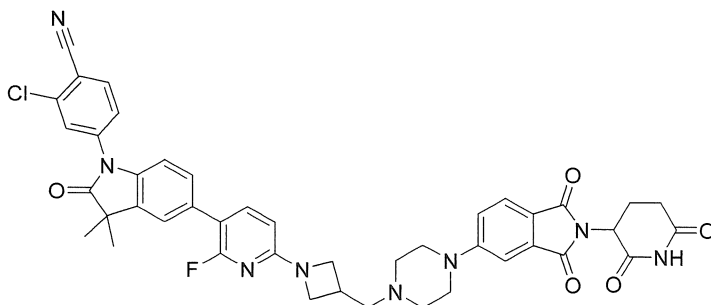
17. Hợp chất hoặc muối được lý dụng của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất này là Hợp chất 9 có công thức sau:



18. Hợp chất hoặc muối được lý dụng của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất này là Hợp chất 10 có công thức sau:



19. Hợp chất hoặc muối được lý dụng của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất này là Hợp chất 14 có công thức sau:



20. Hợp chất hoặc muối được lý dụng của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất này là Hợp chất 15 có công thức sau:

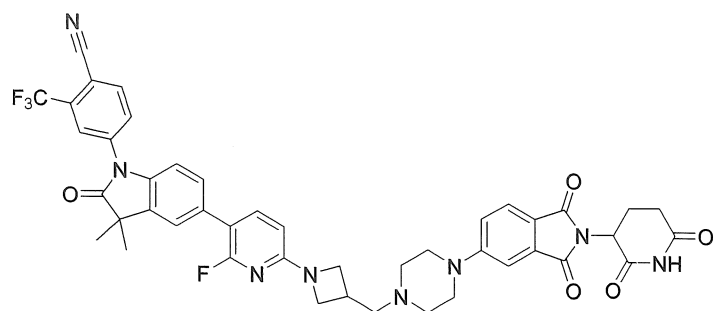


Fig.1

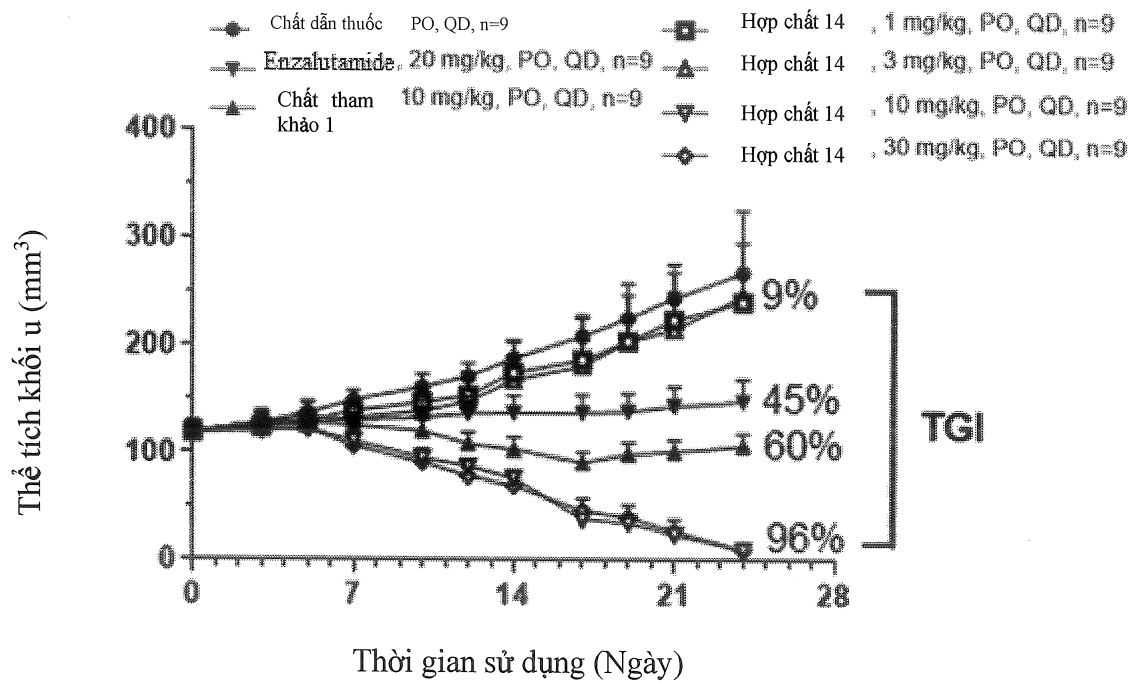


Fig.2

