(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) **1-0053441**

(51)[2020.01] **C07J 43/00**; C07J 9/00; C07J 1/00; C07J 11/00; C07J 13/00; C07J 17/00; C07J 21/00; C07J 31/00; C07J 41/00; C07J 5/00; C07J 51/00; C07J 7/00; C07J 71/00; A61K 31/58; A61P 25/00

(13) **B**

(21) 1-2021-08494
(22) 29/05/2020
(86) PCT/US2020/035210 29/05/2020
(87) WO 2020/243488 03/12/2020
(30) 62/855,435 31/05/2019 US
(45) 25/11/2025 452
(43) 25/08/2022 413A

(73) Sage Therapeutics, Inc. (US)
215 First Street, Cambridge, MA 02142, United States of America

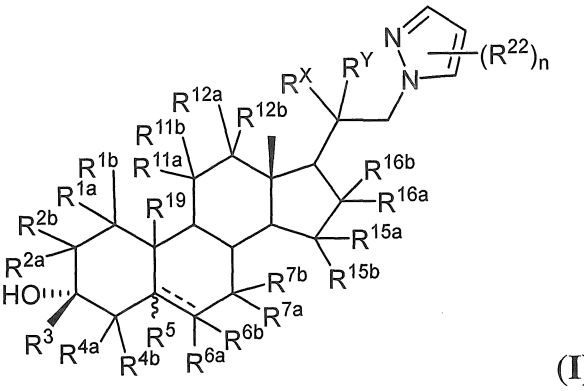
(72) SALITURO, Francesco G. (US); BLANCO-PILLADO, Maria Jesus (US); MORNINGSTAR, Marshall Lee (US).

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

(54) STEROIT HOẠT ĐỘNG THẦN KINH VÀ CÁC CHẾ PHẨM CỦA CHÚNG

(21) 1-2021-08494

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



(I)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó $R^{1a}$, $R^{1b}$, $R^{2a}$, $R^{2b}$, $R^{3}$, $R^{4a}$, $R^{4b}$, $R^{5}$, $R^{6a}$, $R^{6b}$, $R^{7a}$, $R^{7b}$, $R^{11a}$, $R^{11b}$, $R^{12a}$, $R^{12b}$, $R^{16a}$, $R^{16b}$, $R^{19}$, $R^{11a}$, $R^{22}$, $R^{X}$, $R^{Y}$ và n được xác định trong bản mô tả này. Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm dược chứa hợp chất có công thức (I) và phương pháp sử dụng hợp chất này, ví dụ, trong việc điều trị các rối loạn liên quan đến CNS.

**Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến steroit hoạt động thần kinh và các chế phẩm của chúng.

**Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Khả năng kích thích của não được xác định là mức độ hưng phấn của động vật, quần thể thay đổi từ hôn mê đến co giật, và được điều hòa bởi các chất dẫn truyền thần kinh khác nhau. Nói chung, chất dẫn truyền thần kinh chịu trách nhiệm điều hòa độ dẫn của các ion khi đi qua màng tế bào thần kinh. Khi ở trạng thái nghỉ, màng tế bào thần kinh có điện thế (hay điện thế màng) xấp xỉ –70 mV, phần bên trong tế bào mang điện âm so với so với phần bên ngoài tế bào. Điện thế (hiệu điện thế) là kết quả của sự cân bằng ion ($K^+$, $Na^+$, $Cl^-$, anion hữu cơ) qua màng tế bào thần kinh bán thấm. Các chất dẫn truyền thần kinh được lưu trữ trong các túi tiền synap và được giải phóng dưới tác động của các điện thế tác động của tế bào thần kinh. Khi được giải phóng vào khe symap, chất dẫn truyền hóa học kích thích như axetylcholin sẽ gây ra khử cực màng (thay đổi điện thế xảy ra từ -70 mV đến -50 mV). Ảnh hưởng này bị gây ra qua trung gian là các thụ thể nicotinic sau synap được kích thích bởi axetylcholin để tăng tính thấm của màng đến ion $Na^+$. Điện thế màng giảm đã kích thích khả năng kích thích của tế bào thần kinh dưới dạng điện thế tác động sau synap.

Trong trường hợp phức hợp thụ thể GABA (GRC), ảnh hưởng đối với khả năng kích thích của não bị gây ra qua trung gian là axit γ-aminobutyric (GABA), một chất dẫn truyền thần kinh. GABA có ảnh hưởng sâu sắc đến khả năng kích thích não toàn diện vì có tới tối đa 40% các tế bào thần kinh trong não sử dụng GABA làm chất dẫn truyền thần kinh. GABA điều hòa khả năng kích thích của các tế bào thần kinh riêng lẻ bằng cách điều hòa độ dẫn của các ion clorua khi đi qua màng tế bào thần kinh. GABA tương tác với vị trí nhận biết của nó trên GRC để tạo điều kiện cho dòng ion clorua đi xuống gradien điện hóa của GRC để vào trong tế bào. Sự gia tăng nội bào đối với mức anion này gây ra sự tăng phân cực của điện thế xuyên màng, làm cho tế bào thần kinh ít nhạy cảm hơn với các đầu vào kích thích, tức là, khả năng kích thích của tế bào thần kinh bị giảm. Nói cách khác, nồng độ ion clorua trong tế bào thần kinh càng cao thì mức độ hưng phấn và khả năng kích thích của não càng thấp.

Có dẫn chứng bằng tài liệu rõ ràng rằng GRC chịu trách nhiệm về việc điều chỉnh trạng thái lo âu, hoạt động co giật và an thần. Do đó, GABA và các loại dược chất tác động giống như GABA hoặc tạo điều kiện cho các tác dụng của GABA (ví dụ, barbiturat và benzodiazepin (BZ) hữu ích trong điều trị, chẳng hạn như Valium®) mang lại cho chúng các tác dụng hữu ích trong trị liệu bằng cách tương tác với các vị trí điều hòa cụ thể trên GRC. Hiện nay, các bằng chứng tích lũy được đã chỉ ra rằng ngoài vị trí liên kết của benzodiazepin và barbiturat, GRC chứa vị trí riêng biệt đối với các steroit hoạt động thần kinh. Xem, ví dụ, Lan, N. C. và đồng tác giả, Neurochem. Res. (1991) 16:347–356.

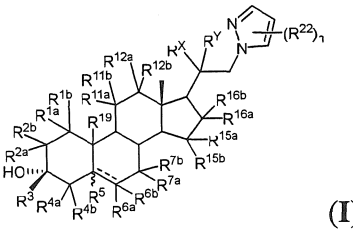
Các steroit hoạt động thần kinh xuất hiện kiểu nội sinh. Các hoạt chất steroit nội sinh hiệu quả nhất lần lượt là 3α–hydroxy-5-pregnan dạng khử-20-on và 3α-21-dihydroxy-5-pregnan dạng khử-20-on, các chất chuyển hóa của steroit nội tiết tố progesteron và deoxycorticosteron. Khả năng của các chất chuyển hóa steroit này trong việc thay đổi khả năng kích thích của não đã được công nhận vào năm 1986 (Majewska, M. D. và đồng tác giả, Science 232:1004-1007 (1986); Harrison, N. L. và đồng tác giả, J Pharmacol. Exp. Ther. 241:346-353 (1987)).

Các hợp chất mới và cải tiến là cần thiết để hoạt động như các tác nhân điều biến khả năng kích thích của não, cũng như các tác nhân để ngăn ngừa và điều trị các bệnh liên quan đến CNS. Các hợp chất, chế phẩm và phương pháp được mô tả trong bản mô tả nhằm hướng đến mục đích này.

**Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Sáng chế đề xuất hợp chất được thiết kế, ví dụ, để hoạt động giống như các chất điều biến GABA. Theo một số phương án, các hợp chất này được dự kiến là hữu ích dùng làm các tác nhân trị liệu để điều trị rối loạn liên quan đến CNS.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (**I**):



(**I**)

hoặc muối dược dụng của nó;

trong đó:

$\cdots\cdots$ là liên kết đơn hoặc liên kết đôi, với điều kiện rằng nếu liên kết đôi có mặt thì một trong số $R^{6a}$ hoặc $R^{6b}$ không có mặt và $R^5$ không có mặt;

$R^X$ được chọn từ nhóm bao gồm halo, -CN, -OH, $-OR^{Q1}$, và alkyl được thế hoặc không được thế, trong đó $R^{Q1}$ là alkyl được thế hoặc không được thế;

$R^Y$ là halo hoặc alkyl được thế hoặc không được thế; hoặc

$R^Y$ và $R^X$ có thể cùng với các nguyên tử ở giữa để tạo thành carboxyclyl được thế hoặc không được thế hoặc heteroxyclyl được thế hoặc không được thế;

$R^3$ được chọn từ nhóm bao gồm alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl được thế hoặc không được thế, carboxyclyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl được thế hoặc không được thế;

$R^5$ là hydro hoặc metyl;

mỗi trường hợp của $R^{22}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, $-NO_2$, -CN, $-OR^{GA}$, $-N(R^{GA})_2$, $-C(=O)R^{GA}$, $-C(=O)OR^{GA}$, $-OC(=O)R^{GA}$, $-OC(=O)OR^{GA}$, $-C(=O)N(R^{GA})_2$, $-N(R^{GA})C(=O)R^{GA}$, $-OC(=O)N(R^{GA})_2$, $-N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}$, $-N(R^{GA})C(=O)N(R^{GA})_2$, $-SR^{GA}$, $-S(=O)\ R^{GA}$, $-S(=O)_2R^{GA}$, $-S(=O)_2OR^{GA}$, $-OS(=O)_2R^{GA}$, $-S(=O)_2N(R^{GA})_2$, $-N(R^{GA})S(=O)_2R^{GA}$, alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl được thế hoặc không được thế, carboxylyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl được thế hoặc không được thế, trong đó mỗi trường hợp của $R^{GA}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $C_{1-6}$ alkyl được thế hoặc không được thế, $C_{2-6}$ alkenyl được thế hoặc không được thế, $C_{2-6}$ alkynyl được thế hoặc không được thế, $C_{3-6}$ carboxylyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl có 3 đến 6 cạnh được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, nhóm bảo vệ oxy khi được gắn với oxy, và nhóm bảo vệ nitơ khi được gắn với nitơ, hoặc hai nhóm $R^{GA}$ cùng với các nguyên tử ở giữa để tạo thành vòng heteroaryl hoặc heteroxyclyl được thế hoặc không được thế;

mỗi trong số $R^{1a}$, $R^{1b}$, $R^{2a}$, $R^{2b}$, $R^{4a}$, $R^{4b}$, $R^{7a}$, $R^{7b}$, $R^{11a}$, $R^{11b}$, $R^{12a}$, và $R^{12b}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, $-NO_2$, alkyl được thế hoặc

không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl được thế hoặc không được thế, carboxyclyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, $-OR^{A1}$, $-N(R^{A1})_2$, $-SR^{A1}$, $-C(=O)R^{A1}$, $-C(=O)OR^{A1}$, $-C(=O)SR^{A1}$, $-C(=O)N(R^{A1})_2$, $-OC(=O)R^{A1}$, $-OC(=O)OR^{A1}$, $-OC(=O)N(R^{A1})_2$, $-OC(=O)SR^{A1}$, $-OS(=O)_2R^{A1}$, $-OS(=O)_2OR^{A1}$, $-OS(=O)_2N(R^{A1})_2$, $-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}$, $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}$, $-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}$, $-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})_2$, $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})\ N(R^{A1})_2$, $-N(R^{A1})S(=O)_2R^{A1}$, $-N(R^{A1})S(=O)_2OR^{A1}$, $-N(R^{A1})S(=O)_2N(R^{A1})_2$, $-SC(=O)R^{A1}$, $-SC(=O)OR^{A1}$, $-SC(=O)SR^{A1}$, $-SC(=O)N(R^{A1})_2$, $-S(=O)_2R^{A1}$, $-S(=O)_2OR^{A1}$, hoặc $-S(=O)_2N(R^{A1})_2$, trong đó mỗi trường hợp của $R^{A1}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $C_{1-6}$alkyl được thế hoặc không được thế, $C_{2-6}$alkenyl được thế hoặc không được thế, $C_{2-6}$alkynyl được thế hoặc không được thế, $C_{3-6}$carboxyclyl được thế hoặc không được thế, hoặc heteroxyclyl có 3 đến 6 cạnh được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, nhóm bảo vệ oxy khi được gắn với oxy, nhóm bảo vệ nitơ khi được gắn với nitơ, và nhóm bảo vệ lưu huỳnh khi được gắn với lưu huỳnh, hoặc hai nhóm $R^{A1}$ cùng với các nguyên tử ở giữa để tạo thành vòng dị vòng được thế hoặc không được thế;

mỗi trong số $R^{6a}$ và $R^{6b}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, $-NO_2$, -OH, alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, và alkynyl được thế hoặc không được thế; hoặc $R^{6a}$ và $R^{6b}$ được liên kết để tạo thành nhóm oxo (=O);

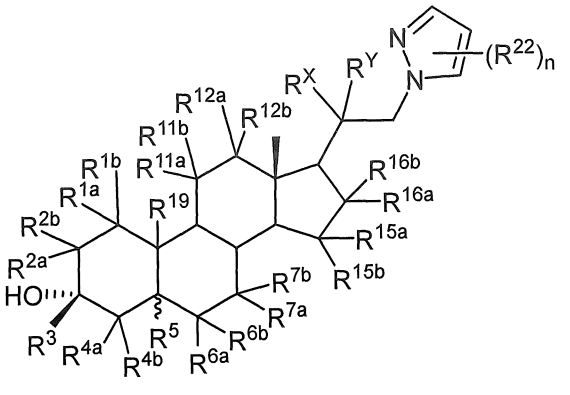
mỗi trong số $R^{15a}$, $R^{15b}$, $R^{16a}$, và $R^{16b}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, -CN, $-NO_2$, alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl được thế hoặc không được thế, carboxyclyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, $-OR^{C3}$, $-N(R^{C3})_2$, $-SR^{C3}$, $-C(=O)R^{C3}$, $-C(=O)OR^{C3}$, $-C(=O)SR^{C3}$, $-C(=O)N(R^{C3})_2$, $-OC(=O)R^{C3}$, $-OC(=O)OR^{C3}$, $-OC(=O)N(R^{C3})_2$, $-OC(=O)SR^{C3}$, $-OS(=O)_2R^{C3}$, $-OS(=O)_2OR^{C3}$, $-OS(=O)_2N(R^{C3})_2$, $-N(R^{C3})C(=O)R^{C3}$, $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})R^{C3}$, $-N(R^{C3})C(=O)OR^{C3}$, $-N(R^{C3})C(=O)N(R^{C3})_2$, $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})\ N(R^{C3})_2$, $-N(R^{C3})S(=O)_2R^{C3}$,

$-N(R^{C3})S(=O)_2OR^{C3}$, $-N(R^{C3})S(=O)_2N(R^{C3})_2$, $-SC(=O)R^{C3}$, $-SC(=O)OR^{C3}$, $-SC(=O)SR^{C3}$, $-SC(=O)N(R^{C3})_2$, $-S(=O)_2R^{C3}$, $-S(=O)_2OR^{C3}$, hoặc $-S(=O)_2N(R^{C3})_2$, trong đó mỗi trường hợp của $R^{C3}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $C_{1-6}$alkyl được thế hoặc không được thế, $C_{2-6}$alkenyl được thế hoặc không được thế, $C_{2-6}$alkynyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, carboxyclyl được thế hoặc không được thế, hoặc heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, nhóm bảo vệ oxy khi được gắn với oxy, nhóm bảo vệ nitơ khi được gắn với nitơ, và nhóm bảo vệ lưu huỳnh khi được gắn với lưu huỳnh, hoặc hai nhóm $R^{C3}$ cùng với các nguyên tử ở giữa để tạo thành vòng dị vòng được thế hoặc không được thế;

$R^{19}$ là hydro hoặc alkyl được thế hoặc không được thế; và

n được chọn từ nhóm bao gồm 0, 1, 2, và 3.

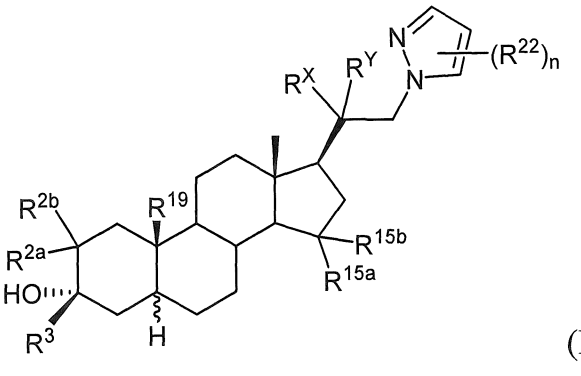
Theo một số phương án, hợp chất này là hợp chất có công thức **I-a**:



**(I-a)**

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó các nhóm biến đổi là như được xác định trên đây.

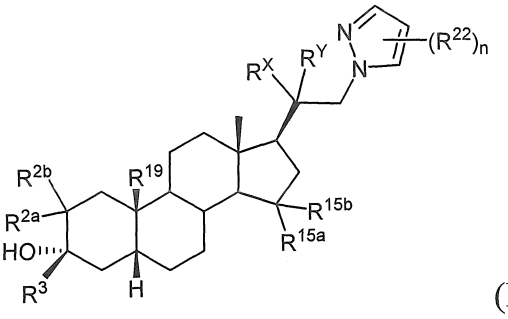
Theo một số phương án, hợp chất này là hợp chất có công thức **I-b1**:



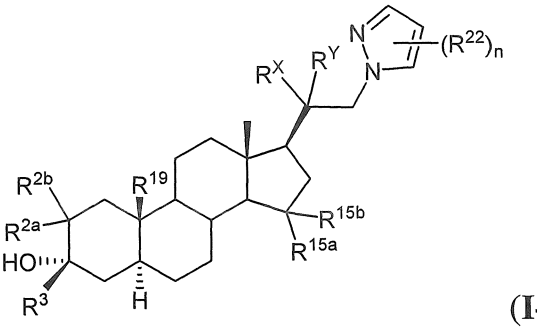
**(I-b1)**

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó các nhóm biến đổi là như được xác định trên đây.

Theo một số phương án, hợp chất này là hợp chất có công thức **I-c3** hoặc công thức **I-c4**:



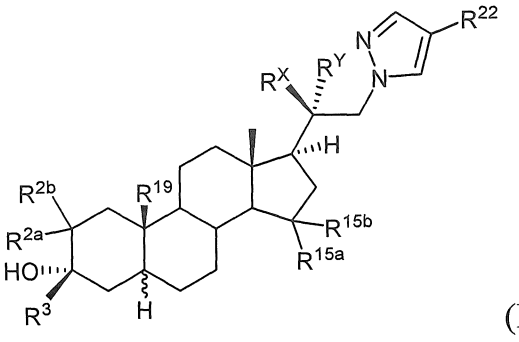
**(I-c3)**,



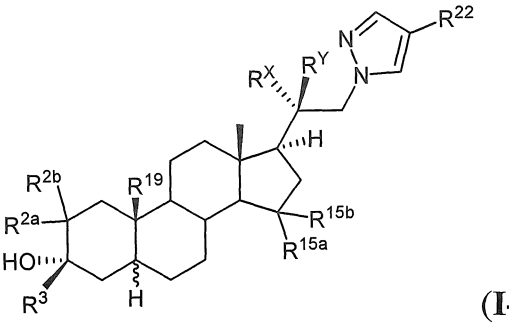
**(I-c4)**,

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó các nhóm biến đổi là như được xác định trên đây.

Theo một số phương án, hợp chất này là hợp chất có công thức **I-d3** hoặc công thức **I-d4**:



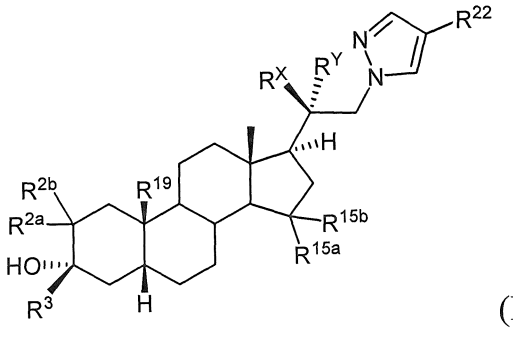
**(I-d3)**,



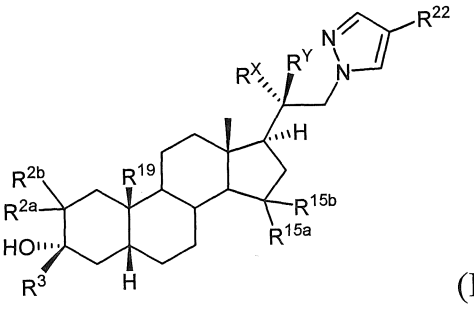
**(I-d4)**,

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó các nhóm biến đổi là như được xác định trên đây.

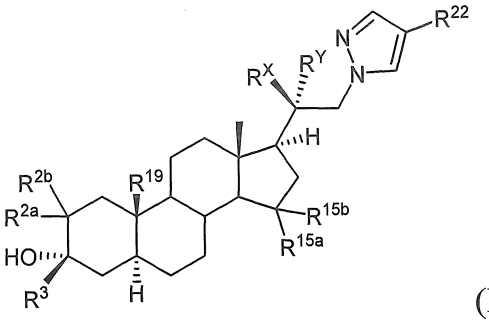
Theo một số phương án, hợp chất này là hợp chất có công thức **I-e5**, công thức **I-e6**, công thức **I-e7**, hoặc công thức **I-e8**:



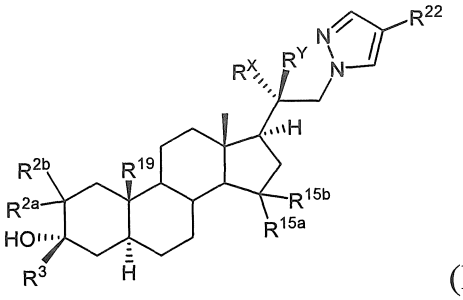
**(I-e5)**,



**(I-e6)**,



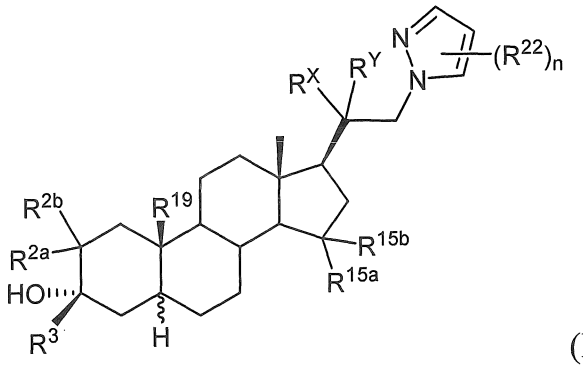
(**I-e7**), hoặc



(**I-e8**),

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó các nhóm biến đổi là như được xác định trên đây.

Theo một phương án nhất định, hợp chất này là hợp chất có công thức **I-Ib1**:



(**I-Ib1**)

hoặc muối dược dụng của nó,

trong đó $R^{22}$ là CN;

n bằng 1;

$R^{19}$ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, etyl, và metyl;

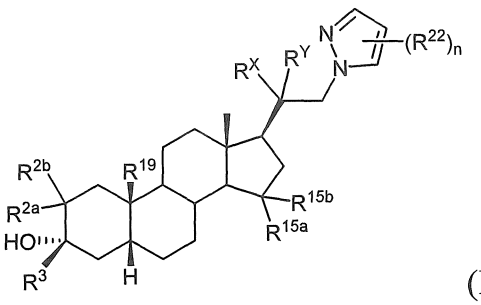
$R^{15a}$ và $R^{15b}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl, và xyclopropyl;

$R^{2a}$ và $R^{2b}$ mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl, etyl, metoxymetyl, và metoxy;

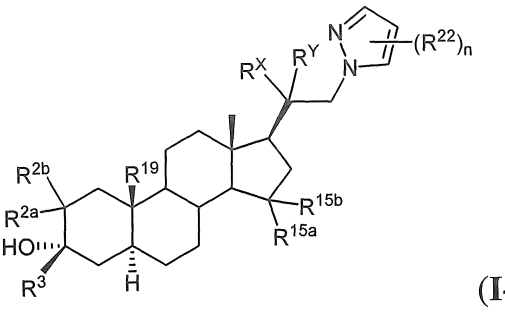
$R^3$ được chọn từ nhóm bao gồm $C_{1-3}$ alkyl không được thế, $-CH_2OCH_3$, và $-CH_2OCH_2CH_3$;

và $R^X$ và $R^Y$ như được xác định ở đây.

Theo một phương án, hợp chất này là hợp chất có công thức **I-Ic1** hoặc công thức **I-Ic2**:



**(I-Ic1)**,



**(I-Ic2)**,

hoặc muối dược dụng của nó,

trong đó $R^{22}$ là CN;

n bằng 1;

$R^{19}$ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, etyl, và metyl;

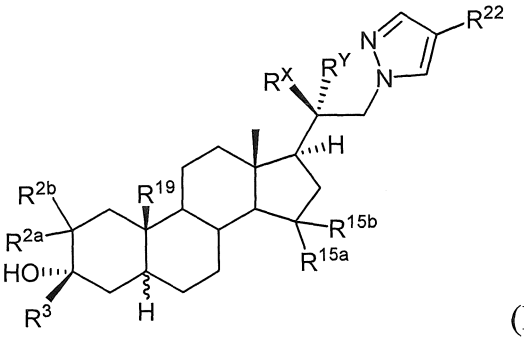
$R^{15a}$ và $R^{15b}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl, và xyclopropyl;

$R^{2a}$ và $R^{2b}$ mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl, etyl, metoxymetyl, và metoxy;

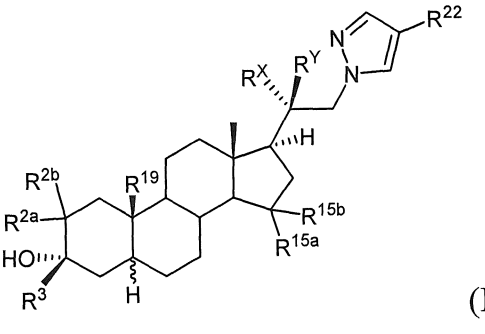
$R^3$ được chọn từ nhóm bao gồm $C_{1-3}$ alkyl không được thế, $-CH_2OCH_3$, và $-CH_2OCH_2CH_3$; và

$R^X$ và $R^Y$ như được xác định ở đây.

Theo một phương án, hợp chất này là hợp chất có công thức **I-Id1** hoặc công thức **I-Id2**:



**(I-Id1)**,



**(I-Id2)**,

hoặc muối dược dụng của nó,

trong đó $R^{22}$ là CN;

$R^{19}$ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, etyl, và metyl;

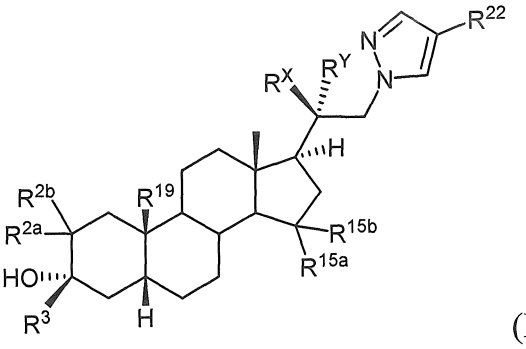
$R^{15a}$ và $R^{15b}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl, và xyclopropyl;

$R^{2a}$ và $R^{2b}$ mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl, etyl, metoxymetyl, và metoxy;

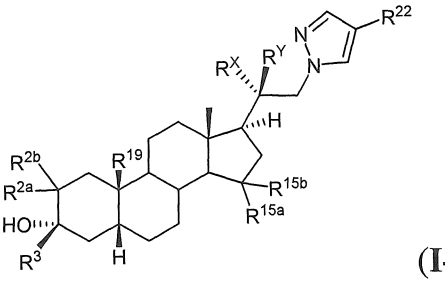
$R^3$ được chọn từ nhóm bao gồm $C_{1-3}$ alkyl không được thế, $-CH_2OCH_3$, và $-CH_2OCH_2CH_3$; và

$R^X$ và $R^Y$ như được xác định ở đây.

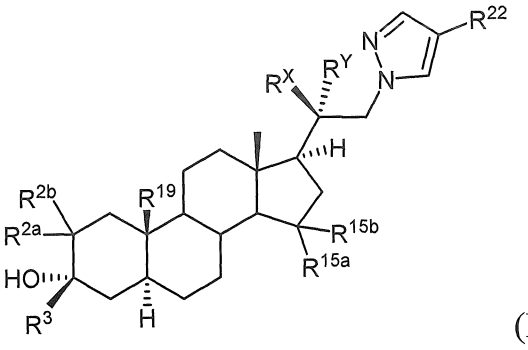
Theo một phương án, hợp chất này là hợp chất có công thức **I-Ie1**, công thức **I-Ie2**, công thức **I-Ie3**, hoặc công thức **I-Ie4**:



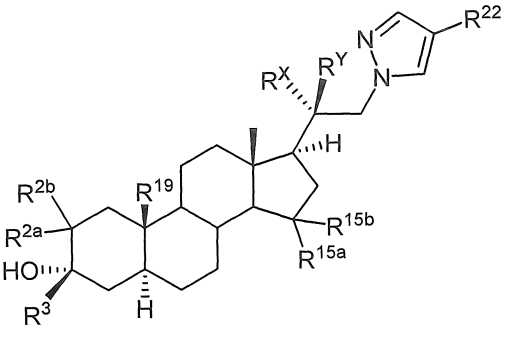
**(I-Ie1)**,



**(I-Ie2)**,



**(I-Ie3)**, hoặc



**(I-Ie4)**

hoặc muối dược dụng của nó,

trong đó $R^{22}$ là CN;

$R^{19}$ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, etyl, và metyl;

$R^{15a}$ và $R^{15b}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl, và xyclopropyl;

$R^{2a}$ và $R^{2b}$ mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl, etyl, metoxymetyl, và metoxy;

$R^3$ được chọn từ nhóm bao gồm $C_{1-3}$ alkyl không được thế, $-CH_2OCH_3$, và $-CH_2OCH_2CH_3$; và

$R^X$ và $R^Y$ như được xác định ở đây.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất muối dược dụng của hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I)).

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất chế phẩm dược chứa hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I)) hoặc muối dược dụng của chúng, và tá dược dược dụng. Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế được đề xuất với một lượng hữu hiệu trong chế phẩm dược này. Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế được đề xuất với một lượng hữu hiệu trong trị liệu.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị rối loạn liên quan đến CNS ở đối tượng cần được điều trị, bao gồm việc cho đối tượng này sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I)) hoặc muối dược dụng của chúng. Theo một số phương án, rối loạn liên quan đến CNS là rối loạn giấc ngủ, rối loạn tâm trạng, rối loạn phổ tâm thần phân liệt, rối loạn co giật, rối loạn trí nhớ và/hoặc nhận thức, rối loạn vận động, rối loạn nhân cách, rối loạn phổ tự kỷ, chứng đau, chấn thương sọ não, bệnh mạch máu, rối loạn lạm dụng chất kích thích và/hoặc hội chứng cai nghiện, ù tai hoặc trạng thái động kinh. Theo một số phương án, rối loạn liên quan đến CNS này là trầm cảm. Theo một số phương án, rối loạn liên quan đến CNS này là trầm cảm sau sinh. Theo một số phương án, rối loạn liên quan đến CNS này là rối loạn trầm cảm chủ yếu. Theo một số phương án, rối loạn trầm cảm chủ yếu này là rối loạn trầm cảm chủ yếu mức độ vừa phải. Theo một số phương án, rối loạn trầm cảm chủ yếu này là rối loạn trầm cảm chủ yếu mức độ nghiêm trọng.

Theo một số phương án, hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất được xác định trong Bảng 1 trong bản mô tả này.

Theo các phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế như được mô tả trong bản mô tả này, hoạt động như các chất điều biến GABA, ví dụ, làm ảnh hưởng đến thụ thể $GABA_A$ theo cách tích cực hoặc tiêu cực. Với vai trò là các chất điều biến khả năng kích thích của hệ thần kinh trung ương (central nervous system - CNS), khi được điều hòa bởi khả năng điều biến thụ thể $GABA_A$ của chúng, các hợp chất này được mong đợi là có hoạt tính CNS.

Do đó, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị rối loạn liên quan đến CNS ở đối tượng cần được điều trị, bao gồm việc cho đối tượng này sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế. Theo các phương án nhất định, rối loạn liên quan đến CNS là rối loạn giấc ngủ, rối loạn tâm trạng, rối loạn phổ tâm thần phân liệt, rối loạn co giật, rối loạn trí nhớ và/hoặc nhận thức, rối loạn vận động, rối loạn

nhân cách, rối loạn phổ tự kỷ, chứng đau, chấn thương sọ não, bệnh mạch máu, rối loạn lạm dụng chất kích thích và/hoặc hội chứng cai nghiện, ù tai hoặc trạng thái động kinh. Theo các phương án nhất định, rối loạn liên quan đến CNS này là trầm cảm. Theo các phương án nhất định, rối loạn liên quan đến CNS này là trầm cảm sau sinh. Theo các phương án nhất định, rối loạn liên quan đến CNS này là rối loạn trầm cảm chủ yếu. Theo các phương án nhất định, rối loạn trầm cảm chủ yếu này là rối loạn trầm cảm chủ yếu mức độ vừa phải. Theo các phương án nhất định, rối loạn trầm cảm chủ yếu này là rối loạn trầm cảm chủ yếu mức độ nghiêm trọng. Theo các phương án nhất định, hợp chất này được sử dụng qua đường miệng, dưới da, trong tĩnh mạch, hoặc trong cơ. Theo các phương án nhất định, hợp chất này được sử dụng qua đường miệng. Theo các phương án nhất định, hợp chất này được sử dụng cố định. Theo các phương án nhất định, hợp chất này được sử dụng liên tục, ví dụ, bằng cách truyền trong tĩnh mạch liên tục.

**Mô tả chi tiết sáng chế**

Như được mô tả một cách khái quát trong bản mô tả này, sáng chế đề xuất hợp chất được thiết kế, ví dụ, để hoạt động như các chất điều biến thụ thể GABAA. Theo các phương án nhất định, các hợp chất này được dự kiến là hữu dụng làm các tác nhân trị liệu để điều trị rối loạn liên quan đến CNS (ví dụ, rối loạn như được mô tả ở đây, ví dụ, trầm cảm, như trầm cảm sau sinh hoặc rối loạn trầm cảm chủ yếu).

Định nghĩa

Định nghĩa hóa học

Định nghĩa của các nhóm chức cụ thể và thuật ngữ hóa học được mô tả chi tiết hơn dưới đây. Các nguyên tố hóa học được xác định theo Bảng tuần hoàn các nguyên tố, phiên bản CAS, Handbook of Chemistry and Physics, Tái bản lần thứ 75, trang bìa mặt trong, và các nhóm chức cụ thể thường được định nghĩa như được mô tả trong đó. Ngoài ra, các nguyên tắc hóa hữu cơ tổng quát, cũng như các gốc chức cụ thể và khả năng phản ứng, được mô tả trong tài liệu, Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith và March, March's Advanced Organic Chemistry, Tái bản lần thứ 5, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001;

Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; và Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, Tái bản lần thứ 3, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

Các chất đồng phân, ví dụ, các chất đồng phân lập thể, có thể được phân lập từ hỗn hợp bằng các phương pháp đã được biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm sắc ký lỏng áp suất cao (HPLC) bất đối xứng và phương pháp hình thành và kết tinh các muối bất đối xứng; hoặc các chất đồng phân được ưu tiên có thể được điều chế bằng các phương pháp tổng hợp bất đối xứng. Xem, ví dụ, Jacques và đồng tác giả, Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen và đồng tác giả, Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw–Hill, NY, 1962); và Wilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions trang 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972). Sáng chế còn bao gồm các hợp chất được mô tả ở đây ở dạng các chất đồng phân riêng biệt về cơ bản không chứa các chất đồng phân khác, và cách khác, ở dạng hỗn hợp của các đồng phân khác nhau.

"Các chất đồng phân lập thể": Cũng cần hiểu rằng các hợp chất có cùng công thức phân tử nhưng khác nhau về bản chất hoặc trình tự liên kết của các nguyên tử của chúng hoặc cách sắp xếp các nguyên tử của chúng trong không gian được gọi là "các chất đồng phân." Các chất đồng phân mà khác nhau về cách sắp xếp các nguyên tử của chúng trong không gian được gọi là "các chất đồng phân lập thể." Các chất đồng phân lập thể mà không phải là ảnh qua gương của nhau được gọi là "các chất đồng phân không đối quang" và các chất đồng phân lập thể mà là các hình ảnh qua gương không chồng khít lên nhau được gọi là "các chất đồng phân đối quang." Ví dụ, khi hợp chất có tâm bất đối xứng, nó được liên kết với bốn nhóm khác nhau, thì có thể có một cặp chất đồng phân đối quang. Chất đồng phân đối quang có thể được đặc trưng bởi cấu hình tuyệt đối của tâm bất đối xứng của nó và được mô tả bởi các quy tắc trình tự R– và S– của Cahn và Prelog, hoặc theo cách mà phân tử quay mặt phẳng của ánh sáng phân cực và được chỉ định là quay phải hoặc quay trái (tức là, được chỉ định lần lượt là các chất đồng phân (+) hoặc (–)). Hợp chất bất đối xứng có thể tồn tại dưới dạng chất đồng phân đối quang riêng lẻ hoặc dưới dạng hỗn hợp của chúng. Hỗn hợp có chứa các chất đối quang với tỷ lệ bằng nhau được gọi là "hỗn hợp raxemic".

Như được sử dụng ở đây, hợp chất tinh khiết quang học là về cơ bản không chứa các chất đồng phân đối quang hoặc các chất đồng phân lập thể khác của hợp chất này (tức là, với lượng dư chất đồng phân đối quang). Nói cách khác, dạng "S" của hợp chất này về cơ bản không chứa dạng "R" của hợp chất này và do đó, với lượng dư chất đồng phân đối quang của dạng "R". Thuật ngữ "tinh khiết quang học" hoặc "chất đồng phân đối quang tinh khiết" dùng để chỉ hợp chất bao gồm chất đồng phân đối quang với lượng lớn hơn 75% trọng lượng, lớn hơn 80% trọng lượng, lớn hơn 85% trọng lượng, lớn hơn 90% trọng lượng, lớn hơn 91% trọng lượng, lớn hơn 92% trọng lượng, lớn hơn 93% trọng lượng, lớn hơn 94% trọng lượng, lớn hơn 95% trọng lượng, lớn hơn 96% trọng lượng, lớn hơn 97% trọng lượng, lớn hơn 98% trọng lượng, lớn hơn 98,5% trọng lượng, lớn hơn 99% trọng lượng, lớn hơn 99,2% trọng lượng, lớn hơn 99,5% trọng lượng, lớn hơn 99,6% trọng lượng, lớn hơn 99,7% trọng lượng, lớn hơn 99,8% trọng lượng hoặc lớn hơn 99,9% trọng lượng. Theo các phương án nhất định, trọng lượng được tính trên tổng trọng lượng của tất cả các chất đồng phân đối quang hoặc các chất đồng phân lập thể của hợp chất này.

Trong các chế phẩm được đề xuất ở đây, hợp chất tinh khiết quang học có thể có mặt cùng với các thành phần hoạt tính hoặc bất hoạt khác. Ví dụ, chế phẩm dược bao gồm hợp chất R–vị trí/tâm/cacbon tinh khiết quang học có thể bao gồm, ví dụ, khoảng 90% tá dược và khoảng 10% hợp chất R tinh khiết quang học. Theo các phương án nhất định, hợp chất R tinh khiết quang học trong các chế phẩm như vậy có thể, ví dụ, bao gồm, ít nhất khoảng 95% trọng lượng hợp chất R và nhiều nhất khoảng 5% trọng lượng hợp chất S, trên tổng trọng lượng của hợp chất này. Ví dụ, chế phẩm dược bao gồm hợp chất S tinh khiết quang học có thể bao gồm, ví dụ, khoảng 90% tá dược và khoảng 10% hợp chất S tinh khiết quang học. Theo các phương án nhất định, hợp chất S tinh khiết quang học trong các chế phẩm như vậy, ví dụ, có thể bao gồm, ít nhất khoảng 95% trọng lượng hợp chất S và nhiều nhất khoảng 5% trọng lượng hợp chất R, trên tổng trọng lượng của hợp chất này. Theo các phương án nhất định, thành phần hoạt tính có thể được tạo chế phẩm với lượng ít hoặc không có tá dược hoặc chất mang.

Thuật ngữ "tinh khiết về mặt đồng phân không đối quang" là hợp chất bao gồm chất đồng phân không đối quang duy nhất với lượng lớn hơn 75% trọng lượng, lớn hơn

80% trọng lượng, lớn hơn 85% trọng lượng, lớn hơn 90% trọng lượng, lớn hơn 91% trọng lượng, lớn hơn 92% trọng lượng, lớn hơn 93% trọng lượng, lớn hơn 94% trọng lượng, lớn hơn 95% trọng lượng, lớn hơn 96% trọng lượng, lớn hơn 97% trọng lượng, lớn hơn 98% trọng lượng, lớn hơn 98,5% trọng lượng, lớn hơn 99% trọng lượng, lớn hơn 99,2% trọng lượng, lớn hơn 99,5% trọng lượng, lớn hơn 99,6% trọng lượng, lớn hơn 99,7% trọng lượng, lớn hơn 99,8% trọng lượng hoặc lớn hơn 99,9% trọng lượng. Các phương pháp để xác định độ tinh khiết về mặt đồng phân không đối quang và đồng phân đối quang đã được biết rõ trong lĩnh vực này. Độ tinh khiết về mặt đồng phân không đối quang có thể được xác định bằng phương pháp phân tích bất kỳ có khả năng phân biệt định lượng giữa hợp chất và các chất đồng phân không đối quang của nó, như sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC).

Các mạo từ "a" và "an" trong tiếng Anh có thể được sử dụng ở đây để chỉ một hoặc nhiều hơn một (tức là ít nhất một) trong số các đối tượng ngữ pháp của mạo từ. Ví dụ "chất tương tự" có nghĩa là một chất tương tự hoặc nhiều hơn một chất tương tự.

Khi khoảng các giá trị được liệt kê, khoảng được dự định là bao gồm mỗi giá trị và khoảng nhỏ trong khoảng này. Ví dụ "$C_{1-6}$ alkyl" được dự định là bao gồm, $C_1$, $C_2$, $C_3$, $C_4$, $C_5$, $C_6$, $C_{1-6}$, $C_{1-5}$, $C_{1-4}$, $C_{1-3}$, $C_{1-2}$, $C_{2-6}$, $C_{2-5}$, $C_{2-4}$, $C_{2-3}$, $C_{3-6}$, $C_{3-5}$, $C_{3-4}$, $C_{4-6}$, $C_{4-5}$, và $C_{5-6}$ alkyl.

Các thuật ngữ sau đây được dự định có các ý nghĩa được trình bày dưới đây và hữu ích để hiểu phần mô tả này và phạm vi dự định của sáng chế.

"Alkyl" dùng để chỉ gốc của nhóm hydrocacbon bão hòa mạch thẳng hoặc phân nhánh có từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon ("$C_{1-20}$ alkyl"). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 12 nguyên tử cacbon ("$C_{1-12}$ alkyl"). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 10 nguyên tử cacbon ("$C_{1-10}$ alkyl"). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 9 nguyên tử cacbon ("$C_{1-9}$ alkyl"). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 8 nguyên tử cacbon ("$C_{1-8}$ alkyl"). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 7 nguyên tử cacbon ("$C_{1-7}$ alkyl"). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon ("$C_{1-6}$ alkyl", còn được gọi ở đây là "alkyl mạch ngắn"). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 5 nguyên tử cacbon ("$C_{1-5}$ alkyl"). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 4 nguyên tử cacbon ("$C_{1-4}$ alkyl"). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon ("$C_{1-3}$ alkyl"). Theo một số

phương án, nhóm alkyl có 1 đến 2 nguyên tử cacbon ("$C_{1-2}$ alkyl"). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 nguyên tử cacbon ("$C_1$ alkyl"). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 2 đến 6 nguyên tử cacbon ("$C_{2-6}$ alkyl"). Các ví dụ về nhóm $C_{1-6}$ alkyl bao gồm metyl ($C_1$), etyl ($C_2$), n–propyl ($C_3$), isopropyl ($C_3$), n–butyl ($C_4$), tert–butyl ($C_4$), sec–butyl ($C_4$), iso–butyl ($C_4$), n–pentyl ($C_5$), 3–pentanyl ($C_5$), amyl ($C_5$), neopentyl ($C_5$), 3–metyl–2–butanyl ($C_5$), amyl bậc ba ($C_5$), và n–hexyl ($C_6$). Các ví dụ khác về nhóm alkyl bao gồm n–heptyl ($C_7$), n–octyl ($C_8$) và các nhóm tương tự. Trừ khi được quy định khác, mỗi trường hợp của nhóm alkyl là độc lập tùy ý được thế, tức là, không được thế ("alkyl không được thế") hoặc được thế ("alkyl được thế") bởi một hoặc nhiều phần tử thế; ví dụ, ví dụ từ 1 đến 5 phần tử thế, 1 đến 3 phần tử thế, hoặc 1 phần tử thế. Theo các phương án nhất định, nhóm alkyl là $C_{1-10}$ alkyl không được thế (ví dụ, $-CH_3$). Theo các phương án nhất định, nhóm alkyl là $C_{1-10}$ alkyl được thế. Các ký hiệu viết tắt của các alkyl thông thường bao gồm Me ($-CH_3$), Et ($-CH_2CH_3$), iPr ($-CH(CH_3)_2$), nPr ($-CH_2CH_2CH_3$), n-Bu ($-CH_2CH_2CH_2CH_3$), hoặc i-Bu($-CH_2CH(CH_3)_2$).

"Alkylen" dùng để chỉ nhóm alkyl trong đó loại bỏ hai hydro để thu được gốc hóa trị hai, và có thể được thế hoặc không được thế. Nhóm alkylen không được thế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metylen ($-CH_2-$), etylen ($-CH_2CH_2-$), propylen ($-CH_2CH_2CH_2-$), butylen ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$), pentylen ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$), hexylen ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$), và các nhóm tương tự. Các nhóm alkylen được thế lấy làm ví dụ, ví dụ, được thế bằng một hoặc nhiều nhóm alkyl (metyl), bao gồm nhưng không giới hạn ở, metylen được thế ($-CH(CH_3)-$, ($-C(CH_3)_2-$), etylen được thế ($-CH(CH_3)CH_2-$,$-CH_2CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2CH_2-$,$-CH_2C(CH_3)_2-$), propylen được thế ($-CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2CH_2CH_2-$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2-$), và các nhóm tương tự. Khi một khoảng hoặc một số nguyên tử cacbon được cung cấp cho một nhóm alkylen cụ thể, được hiểu rằng khoảng hoặc số này liên quan đến khoảng hoặc số nguyên tử cacbon trong chuỗi cacbon hóa trị hai mạch thẳng. Các nhóm alkylen có thể được thế hoặc không được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế như được mô tả trong bản mô tả này.

"Alkenyl" dùng để chỉ gốc của nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc phân nhánh có từ 2 đến 20 nguyên tử cacbon, một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon (ví dụ, 1, 2, 3,

hoặc 4 liên kết đôi cacbon-cacbon), và tùy ý một hoặc nhiều liên kết ba cacbon-cacbon (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4 liên kết ba cacbon-cacbon) ("$C_{2-20}$ alkenyl"). Theo các phương án nhất định, alkenyl không chứa liên kết ba bất kỳ. Theo một số phương án, nhóm alkenyl có 2 đến 10 nguyên tử cacbon ("$C_{2-10}$ alkenyl"). Theo một số phương án, nhóm alkenyl có 2 đến 9 nguyên tử cacbon ("$C_{2-9}$ alkenyl"). Theo một số phương án, nhóm alkenyl có 2 đến 8 nguyên tử cacbon ("$C_{2-8}$ alkenyl"). Theo một số phương án, nhóm alkenyl có 2 đến 7 nguyên tử cacbon ("$C_{2-7}$ alkenyl"). Theo một số phương án, nhóm alkenyl có 2 đến 6 nguyên tử cacbon ("$C_{2-6}$ alkenyl"). Theo một số phương án, nhóm alkenyl có 2 đến 5 nguyên tử cacbon ("$C_{2-5}$ alkenyl"). Theo một số phương án, nhóm alkenyl có 2 đến 4 nguyên tử cacbon ("$C_{2-4}$ alkenyl"). Theo một số phương án, nhóm alkenyl có 2 đến 3 nguyên tử cacbon ("$C_{2-3}$ alkenyl"). Theo một số phương án, nhóm alkenyl có 2 nguyên tử cacbon ("$C_2$ alkenyl"). Một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon có thể là bên trong (như trong 2–butenyl) hoặc đầu cùng (như trong 1–butenyl). Các ví dụ về nhóm $C_{2-4}$ alkenyl bao gồm etenyl ($C_2$), 1–propenyl ($C_3$), 2–propenyl ($C_3$), 1–butenyl ($C_4$), 2–butenyl ($C_4$), butadienyl ($C_4$), và các nhóm tương tự. Các ví dụ về nhóm $C_{2-6}$ alkenyl bao gồm $C_{2-4}$ alkenyl nêu trên cũng như là pentenyl ($C_5$), pentadienyl ($C_5$), hexenyl ($C_6$), và các nhóm tương tự. Các ví dụ khác về alkenyl bao gồm heptenyl ($C_7$), octenyl ($C_8$), octatrienyl ($C_8$), và các nhóm tương tự. Trừ khi được quy định khác, mỗi trường hợp của nhóm alkenyl độc lập tùy ý được thế, tức là, không được thế ("alkenyl không được thế") hoặc được thế ("alkenyl được thế") bởi một hoặc nhiều phần tử thế ví dụ, ví dụ từ 1 đến 5 phần tử thế, 1 đến 3 phần tử thế, hoặc 1 phần tử thế. Theo các phương án nhất định, nhóm alkenyl này là $C_{2-10}$ alkenyl không được thế. Theo các phương án nhất định, nhóm alkenyl này là $C_{2-10}$ alkenyl được thế.

"Alkynyl" dùng để chỉ gốc của nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc phân nhánh có từ 2 đến 20 nguyên tử cacbon, một hoặc nhiều liên kết ba cacbon-cacbon (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4 liên kết ba cacbon-cacbon), và tùy ý một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4 liên kết đôi cacbon-cacbon) ("$C_{2-20}$ alkynyl"). Theo các phương án nhất định, alkynyl không chứa liên kết đôi bất kỳ. Theo một số phương án, nhóm alkynyl có 2 đến 10 nguyên tử cacbon ("$C_{2-10}$ alkynyl"). Theo một số phương án, nhóm alkynyl có 2 đến 9 nguyên tử cacbon ("$C_{2-9}$ alkynyl"). Theo một số phương án,

nhóm alkynyl có 2 đến 8 nguyên tử cacbon ("$C_{2-8}$ alkynyl"). Theo một số phương án, nhóm alkynyl có 2 đến 7 nguyên tử cacbon ("$C_{2-7}$ alkynyl"). Theo một số phương án, nhóm alkynyl có 2 đến 6 nguyên tử cacbon ("$C_{2-6}$ alkynyl"). Theo một số phương án, nhóm alkynyl có 2 đến 5 nguyên tử cacbon ("$C_{2-5}$ alkynyl"). Theo một số phương án, nhóm alkynyl có 2 đến 4 nguyên tử cacbon ("$C_{2-4}$ alkynyl"). Theo một số phương án, nhóm alkynyl có 2 đến 3 nguyên tử cacbon ("$C_{2-3}$ alkynyl"). Theo một số phương án, nhóm alkynyl có 2 nguyên tử cacbon ("$C_2$ alkynyl"). Một hoặc nhiều liên kết ba cacbon-cacbon có thể là bên trong (như trong 2–butynyl) hoặc đầu cùng (như trong 1–butynyl). Các ví dụ về nhóm $C_{2-4}$ alkynyl bao gồm, không giới hạn ở, etynyl ($C_2$), 1–propynyl ($C_3$), 2–propynyl ($C_3$), 1–butynyl ($C_4$), 2–butynyl ($C_4$), và các nhóm tương tự. Các ví dụ về nhóm $C_{2-6}$ alkenyl bao gồm $C_{2-4}$ alkynyl nêu trên cũng như là pentynyl ($C_5$), hexynyl ($C_6$), và các nhóm tương tự. Các ví dụ khác về alkynyl bao gồm heptynyl ($C_7$), octynyl ($C_8$), và các nhóm tương tự. Trừ khi được quy định khác, mỗi trường hợp của nhóm alkynyl là độc lập tùy ý được thế, tức là, không được thế ("alkynyl không được thế") hoặc được thế ("alkynyl được thế") bởi một hoặc nhiều phần tử thế; ví dụ, ví dụ từ 1 đến 5 phần tử thế, 1 đến 3 phần tử thế, hoặc 1 phần tử thế. Theo các phương án nhất định, nhóm alkynyl này là $C_{2-10}$ alkynyl không được thế. Theo các phương án nhất định, nhóm alkynyl này là $C_{2-10}$ alkynyl được thế.

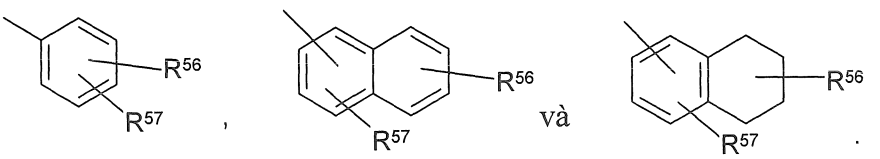
Thuật ngữ "heteroalkyl," khi được sử dụng ở đây, dùng để chỉ nhóm alkyl, như xác định trong bản mô tả này, còn chứa 1 hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) nguyên tử khác loại (ví dụ, oxy, lưu huỳnh, nitơ, bo, silic, phospho) trong chuỗi gốc, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được gắn xen vào giữa nguyên tử cacbon liền kề trong chuỗi cacbon gốc và/hoặc một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được gắn xen vào giữa nguyên tử cacbon và phân tử gốc tức là, giữa điểm gắn. Theo các phương án nhất định, nhóm heteroalkyl dùng để chỉ nhóm bão hòa có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại ("hetero$C_{1-10}$ alkyl"). Theo một số phương án, nhóm heteroalkyl là nhóm bão hòa có 1 đến 9 nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại ("hetero$C_{1-9}$ alkyl"). Theo một số phương án, nhóm heteroalkyl là nhóm bão hòa có 1 đến 8 nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại ("hetero$C_{1-8}$ alkyl"). Theo một số phương án, nhóm heteroalkyl là nhóm bão hòa có 1 đến 7 nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại ("hetero$C_{1-7}$ alkyl").

Theo một số phương án, nhóm heteroalkyl là nhóm có 1 đến 6 nguyên tử cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại ("hetero$C_{1-6}$ alkyl"). Theo một số phương án, nhóm heteroalkyl là nhóm bão hòa có 1 đến 5 nguyên tử cacbon và 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại ("hetero$C_{1-5}$ alkyl"). Theo một số phương án, nhóm heteroalkyl là nhóm bão hòa có 1 đến 4 nguyên tử cacbon và 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại ("hetero$C_{1-4}$ alkyl"). Theo một số phương án, nhóm heteroalkyl là nhóm bão hòa có 1 đến 3 nguyên tử cacbon và 1 nguyên tử khác loại ("hetero$C_{1-3}$ alkyl"). Theo một số phương án, nhóm heteroalkyl là nhóm bão hòa có 1 đến 2 nguyên tử cacbon và 1 nguyên tử khác loại ("hetero$C_{1-2}$ alkyl"). Theo một số phương án, nhóm heteroalkyl là nhóm bão hòa có 1 nguyên tử cacbon và 1 nguyên tử khác loại ("hetero$C_1$ alkyl"). Theo một số phương án, nhóm heteroalkyl là nhóm bão hòa có 2 đến 6 nguyên tử cacbon và 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại ("hetero$C_{2-6}$ alkyl"). Trừ khi được quy định khác, mỗi trường hợp của nhóm heteroalkyl độc lập là không được thế ("heteroalkyl không được thế") hoặc được thế ("heteroalkyl được thế") bởi một hoặc nhiều phần tử thế. Theo các phương án nhất định, nhóm heteroalkyl này là hetero$C_{1-10}$ alkyl không được thế. Theo các phương án nhất định, nhóm heteroalkyl này là hetero$C_{1-10}$ alkyl được thế.

"Aryl" dùng để chỉ gốc của hệ vòng thơm đơn vòng hoặc đa vòng (ví dụ, hai vòng hoặc ba vòng) 4n+2 (ví dụ, có 6, 10, hoặc 14 electron $\pi$ dùng chung trong dãy vòng) có 6–14 nguyên tử cacbon trên vòng và không có nguyên tử khác loại được cung cấp trong hệ vòng thơm ("$C_{6-14}$ aryl"). Theo một số phương án, nhóm aryl có sáu nguyên tử cacbon trên vòng ("$C_6$ aryl"; ví dụ, phenyl). Theo một số phương án, nhóm aryl có mười nguyên tử cacbon trên vòng ("$C_{10}$ aryl"; ví dụ, naphtyl chẳng hạn như 1–naphtyl và 2–naphtyl). Theo một số phương án, nhóm aryl có mười bốn nguyên tử cacbon trên vòng ("$C_{14}$ aryl"; ví dụ, anthraxyl). "Aryl" còn bao gồm các hệ vòng trong đó vòng aryl, như được xác định trên đây, được dung hợp với một hoặc nhiều nhóm carboxyclyl hoặc heteroxyclyl trong đó gốc hoặc điểm gắn là trên vòng aryl, và trong các trường hợp như vậy, số lượng nguyên tử cacbon tiếp tục chỉ số lượng nguyên tử cacbon trên hệ vòng aryl này. Nhóm aryl điển hình bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các nhóm được dẫn xuất từ aceanthrylen, acenaphtylen, acephenanthrylen, anthracen, azulen, benzen, chrysen, coronen, floranthen, floren, hexacen, hexaphen, hexalen, as-indacen, s-indacen, indan, inden, naphthalen, octacen, octaphen, octalen, ovalen,

penta-2,4-dien, pentacen, pentalen, pentaphen, perylen, phenalen, phenanthren, picen, pleiaden, pyren, pyranthren, rubicen, triphenylen, và trinaphthalen. Các nhóm aryl cụ thể bao gồm phenyl, naphtyl, indenyl, và tetrahydronaphtyl. Trừ khi được quy định khác, mỗi trường hợp của nhóm aryl là độc lập tùy ý được thế, tức là, không được thế ("aryl không được thế") hoặc được thế ("aryl được thế") bởi một hoặc nhiều phần tử thế. Theo các phương án nhất định, nhóm aryl này là $C_{6-14}$ aryl không được thế. Theo các phương án nhất định, nhóm aryl này là $C_{6-14}$ aryl được thế.

Theo các phương án nhất định, nhóm aryl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, $C_1$-$C_8$ alkyl, $C_1$-$C_8$ haloalkyl, xyano, hydroxy, $C_1$-$C_8$ alkoxy, và amino. Các ví dụ về aryl được thế tiêu biểu bao gồm như sau




trong đó một trong số $R^{56}$ và $R^{57}$ có thể là hydro và ít nhất một trong số $R^{56}$ và $R^{57}$ mỗi nhóm độc lập được chọn từ $C_1$-$C_8$ alkyl, $C_1$-$C_8$ haloalkyl, heteroxyclyl có 4-10 cạnh, alkanoyl, $C_1$-$C_8$ alkoxy, heteroaryloxy, alkylamino, arylamino, heteroarylamino, $NR^{58}COR^{59}$, $NR^{58}SOR^{59}$ $NR^{58}SO_2R^{59}$, COOalkyl, COOaryl, $CONR^{58}R^{59}$, $CONR^{58}OR^{59}$, $NR^{58}R^{59}$, $SO_2NR^{58}R^{59}$, S-alkyl, SOalkyl, $SO_2$alkyl, Saryl, SOaryl, $SO_2$aryl; hoặc $R^{56}$ và $R^{57}$ có thể được liên kết để tạo thành nhân vòng (bão hòa hoặc không bão hòa) từ 5 đến 8 nguyên tử, tùy ý có chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm N, O, hoặc S. $R^{60}$ và $R^{61}$ độc lập là hydro, $C_1$-$C_8$ alkyl, $C_1$-$C_4$ haloalkyl, $C_3$-$C_{10}$ xycloalkyl, heteroxyclyl có 4-10 cạnh, $C_6$-$C_{10}$ aryl, $C_6$-$C_{10}$ aryl được thế, heteroaryl có 5-10 cạnh, hoặc heteroaryl có 5-10 cạnh được thế.

"Aryl ngưng tụ" dùng để chỉ aryl có hai trong số các cacbon vòng của nó chung với aryl thứ hai hoặc vòng heteroaryl hoặc chung với vòng carboxyclyl hoặc heteroxyclyl.

"Heteroaryl" dùng để chỉ gốc của hệ vòng thơm 4n+2 đơn vòng hoặc hai vòng có 5-10 cạnh (ví dụ, có 6 hoặc 10 electron $\pi$ dùng chung trong dãy vòng) có nguyên tử cacbon trên vòng và 1–4 nguyên tử khác loại trên vòng được cung cấp trong hệ vòng thơm, trong đó mỗi nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh ("heteroaryl có 5–10 cạnh"). Trong các nhóm heteroaryl có chứa một hoặc nhiều nguyên tử nitơ, điểm gắn có thể là nguyên tử cacbon hoặc nitơ, khi hóa trị cho phép.

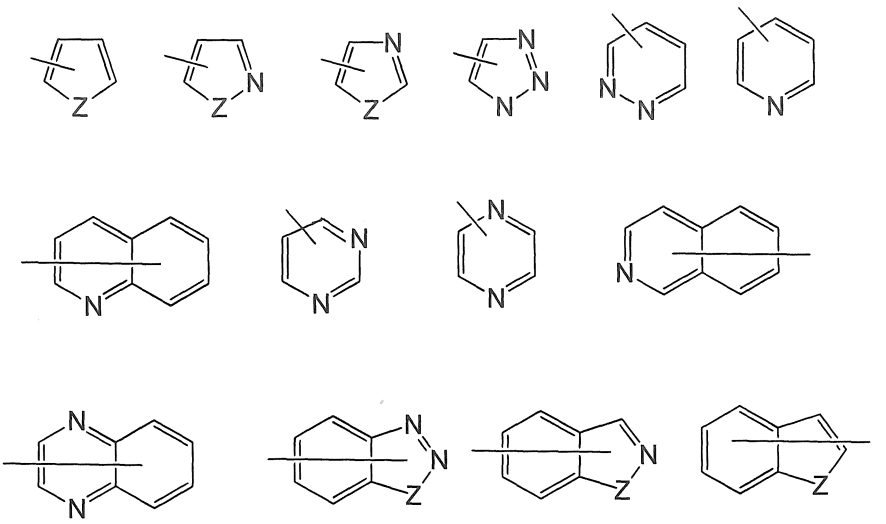
Hệ vòng hai vòng heteroaryl có thể bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử khác loại trên một hoặc cả hai vòng. "Heteroaryl" bao gồm các hệ vòng trong đó vòng heteroaryl, như được xác định trên đây, được dung hợp với một hoặc nhiều nhóm carboxyclyl hoặc heteroxyclyl trong đó điểm gắn là trên vòng heteroaryl, và trong các trường hợp như vậy, số lượng thành phần vòng tiếp tục chỉ số lượng thành phần vòng trên hệ vòng heteroaryl này. "Heteroaryl" còn bao gồm các hệ vòng trong đó vòng heteroaryl, như được xác định trên đây, được dung hợp với một hoặc nhiều nhóm aryl trong đó điểm gắn là trên vòng aryl hoặc heteroaryl, và trong các trường hợp như vậy, số lượng thành phần vòng chỉ rõ số lượng thành phần vòng trên hệ vòng (aryl/heteroaryl) dung hợp. Nhóm heteroaryl hai vòng trong đó một vòng không chứa nguyên tử khác loại (ví dụ, indolyl, quinolinyl, carbazolyl, và các nhóm tương tự) thì điểm gắn có thể nằm trên vòng còn lại, nghĩa là, vòng chứa nguyên tử khác loại (ví dụ, 2–indolyl) hoặc vòng không chứa nguyên tử khác loại (ví dụ, 5–indolyl).

Theo một số phương án, nhóm heteroaryl là hệ vòng thơm có 5–10 cạnh có nguyên tử cacbon trên vòng và 1–4 nguyên tử khác loại trên vòng được cung cấp trong hệ vòng thơm, trong đó mỗi nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh ("heteroaryl có 5–10 cạnh"). Theo một số phương án, nhóm heteroaryl là hệ vòng thơm có 5–8 cạnh có nguyên tử cacbon trên vòng và 1–4 nguyên tử khác loại trên vòng được cung cấp trong hệ vòng thơm, trong đó mỗi nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh ("heteroaryl có 5–8 cạnh"). Theo một số phương án, nhóm heteroaryl là hệ vòng thơm có 5–6 cạnh có nguyên tử cacbon trên vòng và 1–4 nguyên tử khác loại trên vòng được cung cấp trong hệ vòng thơm, trong đó mỗi nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh ("heteroaryl có 5–6 cạnh"). Theo một số phương án, heteroaryl có 5–6 cạnh này có 1–3 nguyên tử khác loại trên vòng được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Theo một số phương án, heteroaryl có 5–6 cạnh này có 1–2 nguyên tử khác loại trên vòng được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Theo một số phương án, heteroaryl có 5–6 cạnh này có 1 nguyên tử khác loại trên vòng được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Trừ khi được quy định khác, mỗi trường hợp của nhóm heteroaryl là độc lập tùy ý được thế, tức là, không được thế ("heteroaryl không được thế") hoặc được thế ("heteroaryl được thế") bởi một hoặc nhiều phần tử thế. Theo các phương án nhất định, nhóm heteroaryl này là heteroaryl có

5–14 cạnh không được thế. Theo các phương án nhất định, nhóm heteroaryl này là heteroaryl có 5–14 cạnh được thế.

Các nhóm heteroaryl có 5 cạnh lấy làm ví dụ chứa một nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, pyrolyl, furanyl và thiophenyl. Các nhóm heteroaryl có 5 cạnh lấy làm ví dụ chứa hai nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, và isothiazolyl. Các nhóm heteroaryl có 5 cạnh lấy làm ví dụ chứa ba nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, triazolyl, oxadiazolyl, và thiadiazolyl. Các nhóm heteroaryl có 5 cạnh lấy làm ví dụ chứa bốn nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, tetrazolyl. Các nhóm heteroaryl có 6 cạnh lấy làm ví dụ chứa một nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, pyridinyl. Các nhóm heteroaryl có 6 cạnh lấy làm ví dụ chứa hai nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, pyridazinyl, pyrimidinyl, và pyrazinyl. Các nhóm heteroaryl có 6 cạnh lấy làm ví dụ chứa ba hoặc bốn nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, triazinyl và tetrazinyl, tương ứng. Các nhóm heteroaryl có 7 cạnh lấy làm ví dụ chứa một nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, azepinyl, oxepinyl, và thiepinyl. Các nhóm 5,6-heteroaryl hai vòng lấy làm ví dụ bao gồm, không giới hạn ở, indolyl, isoindolyl, indazolyl, benzotriazolyl, benzothiophenyl, isobenzothiophenyl, benzofuranyl, benzoisofuranyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzoxadiazolyl, benzthiazolyl, benzisothiazolyl, benzthiadiazolyl, indolizinyl, và purinyl. Các nhóm 6,6-heteroaryl hai vòng lấy làm ví dụ bao gồm, không giới hạn ở, naphthyridinyl, pteridinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, cinnolinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, và quinazolinyl.

Các ví dụ về heteroaryl tiêu biểu bao gồm như sau:



trong đó mỗi Z được chọn từ carbonyl, N, $NR^{65}$, O, và S; và $R^{65}$ độc lập là hydro, $C_1$-$C_8$ alkyl, $C_3$-$C_{10}$ xycloalkyl, heteroxyclyl có 4-10 cạnh, $C_6$-$C_{10}$ aryl, và heteroaryl có 5-10 cạnh.

"Carboxyclyl" hoặc "vòng cacbon" dùng để chỉ gốc của nhóm hydrocacbon mạch vòng không thơm có từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon trên vòng ("$C_{3-10}$ carboxyclyl") và không có nguyên tử khác loại trong hệ vòng không thơm. Theo một số phương án, nhóm carboxyclyl có 3 đến 8 nguyên tử cacbon trên vòng ("$C_{3-8}$ carboxyclyl"). Theo một số phương án, nhóm carboxyclyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon trên vòng ("$C_{3-6}$ carboxyclyl"). Theo một số phương án, nhóm carboxyclyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon trên vòng ("$C_{3-6}$ carboxyclyl"). Theo một số phương án, nhóm carboxyclyl có 5 đến 10 nguyên tử cacbon trên vòng ("$C_{5-10}$ carboxyclyl"). Nhóm $C_{3-6}$ carboxyclyl lấy làm ví dụ bao gồm, không giới hạn ở, xyclopropyl ($C_3$), xyclopropenyl ($C_3$), xyclobutyl ($C_4$), xyclobutenyl ($C_4$), xyclopentyl ($C_5$), xyclopentenyl ($C_5$), xyclohexyl ($C_6$), xyclohexenyl ($C_6$), xyclohexadienyl ($C_6$), và các nhóm tương tự. Nhóm $C_{3-8}$ carboxyclyl lấy làm ví dụ bao gồm, không giới hạn ở, các nhóm $C_{3-6}$ carboxyclyl nêu trên cũng như là xycloheptyl ($C_7$), xycloheptenyl ($C_7$), xycloheptadienyl ($C_7$), xycloheptatrienyl ($C_7$), xyclooctyl ($C_8$), xyclooctenyl ($C_8$), bixyclo[2.2.1]heptanyl ($C_7$), bixyclo[2.2.2]octanyl ($C_8$), và các nhóm tương tự. Nhóm $C_{3-10}$ carboxyclyl lấy làm ví dụ bao gồm, không giới hạn ở, các nhóm $C_{3-8}$ carboxyclyl nêu trên cũng như là xyclononyl ($C_9$), xyclononenyl ($C_9$), xyclodexyl ($C_{10}$), xyclodecenyl ($C_{10}$), octahydro–1H–indenyl ($C_9$), decahydronaphthalenyl ($C_{10}$), spiro[4.5]decanyl ($C_{10}$), và các nhóm tương tự. Như các ví dụ trên đây minh họa, theo các phương án nhất định, nhóm

carboxyclyl này là đơn vòng ("carboxyclyl đơn vòng") hoặc chứa hệ vòng dung hợp, có cầu nối hoặc xoắn chẳng hạn như hệ hai vòng ("carboxyclyl hai vòng") và có thể là bão hòa hoặc có thể là không bão hòa một phần. "Carboxyclyl" còn bao gồm các hệ vòng trong đó vòng carboxyclyl, như được xác định trên đây, được dung hợp với một hoặc nhiều nhóm aryl hoặc heteroaryl trong đó điểm gắn là trên vòng carboxyclyl, và trong các trường hợp như vậy, số lượng cacbon tiếp tục chỉ số lượng cacbon trên hệ vòng cacbon này. Trừ khi được quy định khác, mỗi trường hợp của nhóm carboxyclyl là độc lập tùy ý được thế, tức là, không được thế ("carboxyclyl không được thế") hoặc được thế ("carboxyclyl được thế") bởi một hoặc nhiều phần tử thế. Theo các phương án nhất định, nhóm carboxyclyl này là $C_{3-10}$ carboxyclyl không được thế. Theo các phương án nhất định, nhóm carboxyclyl này là $C_{3-10}$ carboxyclyl được thế.

Theo một số phương án, "carboxyclyl" là nhóm carboxyclyl đơn vòng, bão hòa có từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon trên vòng ("$C_{3-10}$ xycloalkyl"). Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl có 3 đến 8 nguyên tử cacbon trên vòng ("$C_{3-8}$ xycloalkyl"). Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon trên vòng ("$C_{3-6}$ xycloalkyl"). Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl có 5 đến 6 nguyên tử cacbon trên vòng ("$C_{5-6}$ xycloalkyl"). Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl có 5 đến 10 nguyên tử cacbon trên vòng ("$C_{5-10}$ xycloalkyl"). Các ví dụ về nhóm $C_{5-6}$ xycloalkyl bao gồm xyclopentyl ($C_5$) và xyclohexyl ($C_5$). Các ví dụ về nhóm $C_{3-6}$ xycloalkyl bao gồm nhóm $C_{5-6}$ xycloalkyl nêu trên cũng như là xyclopropyl ($C_3$) và xyclobutyl ($C_4$). Các ví dụ về nhóm $C_{3-8}$ xycloalkyl bao gồm nhóm $C_{3-6}$ xycloalkyl nêu trên cũng như là xycloheptyl ($C_7$) và xyclooctyl ($C_8$). Trừ khi được quy định khác, mỗi trường hợp của nhóm xycloalkyl là độc lập không được thế ("xycloalkyl không được thế") hoặc được thế ("xycloalkyl được thế") bởi một hoặc nhiều phần tử thế. Theo các phương án nhất định, nhóm xycloalkyl này là $C_{3-10}$ xycloalkyl không được thế. Theo các phương án nhất định, nhóm xycloalkyl này là $C_{3-10}$ xycloalkyl được thế.

"Heteroxyclyl" hoặc "dị vòng" dùng để chỉ gốc của hệ vòng không thơm có 3 đến 10 cạnh có nguyên tử cacbon trên vòng và 1 đến 4 nguyên tử khác loại trên vòng, trong đó mỗi nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, lưu huỳnh, bo, phospho, và silic ("heteroxyclyl có 3-10 cạnh"). Trong các nhóm heteroxyclyl mà có chứa một hoặc nhiều nguyên tử nitơ, điểm gắn có thể là nguyên tử cacbon hoặc nitơ, khi hóa trị

cho phép. Nhóm heteroxyclyl này có thể là đơn vòng ("heteroxyclyl đơn vòng") hoặc hệ vòng dung hợp, có cầu nối hoặc xoắn chẳng hạn như hệ hai vòng ("heteroxyclyl hai vòng"), và có thể là bão hòa hoặc có thể là không bão hòa một phần. Hệ vòng heteroxyclyl hai vòng có thể bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử khác loại trên một hoặc cả hai vòng. "Heteroxyclyl" còn bao gồm các hệ vòng trong đó vòng heteroxyclyl, như được xác định trên đây, được dung hợp với một hoặc nhiều nhóm carboxyclyl trong đó điểm gắn là trên vòng carboxyclyl hoặc heteroxyclyl, hoặc các hệ vòng trong đó vòng heteroxyclyl, như được xác định trên đây, được dung hợp với một hoặc nhiều nhóm aryl hoặc heteroaryl, trong đó điểm gắn là trên vòng heteroxyclyl, và trong các trường hợp như vậy, số lượng thành phần vòng chỉ rõ số lượng thành phần vòng trên hệ vòng heteroxyclyl. Trừ khi được quy định khác, mỗi trường hợp của heteroxyclyl là độc lập tùy ý được thế, tức là, không được thế ("heteroxyclyl không được thế") hoặc được thế ("heteroxyclyl được thế") bởi một hoặc nhiều phần tử thế. Theo các phương án nhất định, nhóm heteroxyclyl này là heteroxyclyl có 3-10 cạnh không được thế. Theo các phương án nhất định, nhóm heteroxyclyl này là heteroxyclyl có 3-10 cạnh được thế.

Theo một số phương án, nhóm heteroxyclyl là hệ vòng không thơm có 5–10 cạnh có nguyên tử cacbon trên vòng và 1–4 nguyên tử khác loại trên vòng, trong đó mỗi nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, lưu huỳnh, bo, phospho, và silic ("heteroxyclyl có 5–10 cạnh"). Theo một số phương án, nhóm heteroxyclyl là hệ vòng không thơm có 5–8 cạnh có nguyên tử cacbon trên vòng và 1–4 nguyên tử khác loại trên vòng, trong đó mỗi nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh ("heteroxyclyl có 5–8 cạnh"). Theo một số phương án, nhóm heteroxyclyl là hệ vòng không thơm có 5–6 cạnh có nguyên tử cacbon trên vòng và 1–4 nguyên tử khác loại trên vòng, trong đó mỗi nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh ("heteroxyclyl có 5–6 cạnh"). Theo một số phương án, heteroxyclyl có 5–6 cạnh này có 1–3 nguyên tử khác loại trên vòng được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Theo một số phương án, heteroxyclyl có 5–6 cạnh này có 1–2 nguyên tử khác loại trên vòng được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Theo một số phương án, heteroxyclyl có 5–6 cạnh này có một nguyên tử khác loại trên vòng được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

Các nhóm heteroxyclyl có 3 cạnh lấy làm ví dụ chứa một nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, azirdinyl, oxiranyl, thiorenyl. Các nhóm heteroxyclyl có 4 cạnh lấy làm ví dụ chứa một nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, azetidinyl, oxetanyl và thietanyl. Các nhóm heteroxyclyl có 5 cạnh lấy làm ví dụ chứa một nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, dihydrothiophenyl, pyrolidinyl, dihydropyrolyl và pyrolyl–2,5–dion. Các nhóm heteroxyclyl có 5 cạnh lấy làm ví dụ chứa hai nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, dioxolanyl, oxasulfuranyl, disulfuranyl, và oxazolidin-2-on. Các nhóm heteroxyclyl có 5 cạnh lấy làm ví dụ chứa ba nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, triazolinyl, oxadiazolinyl, và thiadiazolinyl. Các nhóm heteroxyclyl có 6 cạnh lấy làm ví dụ chứa một nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, piperidinyl, tetrahydropyranyl, dihydropyridinyl, và thianyl. Các nhóm heteroxyclyl có 6 cạnh lấy làm ví dụ chứa hai nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, piperazinyl, morpholinyl, dithianyl, dioxanyl. Các nhóm heteroxyclyl có 6 cạnh lấy làm ví dụ chứa hai nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, triazinanyl. Các nhóm heteroxyclyl có 7 cạnh lấy làm ví dụ chứa một nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, azepanyl, oxepanyl và thiepanyl. Các nhóm heteroxyclyl có 8 cạnh lấy làm ví dụ chứa một nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, azocanyl, oxecanyl và thiocanyl. Các nhóm heteroxyclyl có 5 cạnh lấy làm ví dụ được dung hợp với vòng $C_6$ aryl (còn được gọi ở đây là nhân 5,6-heteroxyclic hai vòng) bao gồm, không giới hạn ở, indolinyl, isoindolinyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzothienyl, benzoxazolinonyl, và tương tự. Các nhóm heteroxyclyl có 6 cạnh lấy làm ví dụ được dung hợp với vòng aryl (còn được gọi ở đây là nhân 6,6-heteroxyclic hai vòng) bao gồm, không giới hạn ở, tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, và tương tự.

Nhóm "heteroxyclyl chứa nitơ" có nghĩa là nhóm mạch vòng không thơm có 4 đến 7 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử nitơ, ví dụ nhưng không giới hạn ở, morpholin, piperidin (ví dụ 2-piperidinyl, 3-piperidinyl và 4-piperidinyl), pyrolidin (ví dụ 2-pyrolidinyl và 3-pyrolidinyl), azetidin, pyrolidon, imidazolin, imidazolidinon, 2-pyrazolin, pyrazolidin, piperazin, và các N-alkyl piperazin chẳng hạn như N-metyl piperazin. Các ví dụ cụ thể bao gồm azetidin, piperidon và piperazon.

"Hetero" khi được sử dụng để mô tả hợp chất hoặc nhóm có mặt trên hợp chất có nghĩa là một hoặc nhiều nguyên tử cacbon trong hợp chất hoặc nhóm này đã được thay thế bởi nguyên tử khác loại là nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh. Hetero có thể được áp dụng cho nhóm bất kỳ trong số các nhóm hydrocarbyl được mô tả trên đây như alkyl, ví dụ, heteroalkyl, xycloalkyl, ví dụ, heteroxyclyl, aryl, ví dụ, heteroaryl, xycloalkenyl, ví dụ, xycloheteroalkenyl, và các nhóm tương tự có từ 1 đến 5, và cụ thể là từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại.

"Axyl" dùng để chỉ gốc $-C(O)R^{20}$, khi $R^{20}$ là hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl được thế hoặc không được thế, carboxyclyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, hoặc heteroaryl được thế hoặc không được thế, như xác định trong bản mô tả này. "Alkanoyl" là nhóm axyl trong đó $R^{20}$ là nhóm khác với hydro. Các nhóm axyl tiêu biểu bao gồm, nhưng không giới hạn ở, formyl (-CHO), axetyl ($-C(=O)CH_3$), xyclohexylcarbonyl, xyclohexylmetylcarbonyl, benzoyl ($-C(=O)Ph$), benzylcarbonyl ($-C(=O)CH_2Ph$), —$C(O)-C_1-C_8$ alkyl, $-C(O)-(CH_2)_t$ ($C_6-C_{10}$ aryl), $-C(O)-(CH_2)_t$(heteroaryl có 5-10 cạnh), $-C(O)-(CH_2)_t$($C_3-C_{10}$ xycloalkyl), và $-C(O)-(CH_2)_t$(heteroxyclyl có 4-10 cạnh), trong đó t là số nguyên từ 0 đến 4. Theo các phương án nhất định, $R^{21}$ là $C_1-C_8$ alkyl, được thế bằng halo hoặc hydroxy; hoặc $C_3-C_{10}$ xycloalkyl, heteroxyclyl có 4-10 cạnh, $C_6-C_{10}$ aryl, arylalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh hoặc heteroarylalkyl, mỗi nhóm trong số đó được thế bằng $C_1-C_4$ alkyl không được thế, halo, $C_1-C_4$ alkoxy không được thế, $C_1-C_4$ haloalkyl không được thế, $C_1-C_4$ hydroxyalkyl không được thế, hoặc $C_1-C_4$ haloalkoxy hoặc hydroxy không được thế.

"Alkoxy" dùng để chỉ nhóm $-OR^{29}$ khi $R^{29}$ là alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl được thế hoặc không được thế, carboxyclyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, hoặc heteroaryl được thế hoặc không được thế. Các nhóm alkoxy tiêu biểu là metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, tert-butoxy, sec-butoxy, n-pentoxy, n-hexoxy, và 1,2-dimetylbutoxy. Các nhóm alkoxy tiêu biểu là alkoxy mạch ngắn, tức là có 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Các nhóm alkoxy tiêu biểu khác có 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

Theo các phương án nhất định, $R^{29}$ là nhóm mà có 1 hoặc nhiều phần tử thế, ví dụ từ 1 đến 5 phần tử thế, và cụ thể là từ 1 đến 3 phần tử thế, cụ thể là 1 phần tử thế, được chọn từ nhóm bao gồm amino, amino được thế, $C_6$-$C_{10}$ aryl, aryloxy, carboxyl, xyano, $C_3$-$C_{10}$ xycloalkyl, heteroxyclyl có 4-10 cạnh, halogen, heteroaryl có 5-10 cạnh, hydroxyl, nitro, thioalkoxy, thioaryloxy, thiol, alkyl-S(O)-, aryl–S(O)-, alkyl–$S(O)_2$- và aryl-$S(O)_2$-. Nhóm 'alkoxy được thế' lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, –O-$(CH_2)_t$($C_6$-$C_{10}$ aryl), –O-$(CH_2)_t$(heteroaryl có 5-10 cạnh), –O-$(CH_2)_t$($C_3$-$C_{10}$ xycloalkyl), và –O-$(CH_2)_t$(heteroxyclyl có 4-10 cạnh), trong đó t là số nguyên từ 0 đến 4 và nhóm aryl, heteroaryl, xycloalkyl hoặc heteroxyclyl bất kỳ có mặt, có thể chính nó được thế bởi $C_1$-$C_4$ alkyl không được thế, halo, $C_1$-$C_4$ alkoxy không được thế, $C_1$-$C_4$ haloalkyl không được thế, $C_1$-$C_4$ hydroxyalkyl không được thế, hoặc $C_1$-$C_4$ haloalkoxy không được thế hoặc hydroxy. Nhóm 'alkoxy được thế' lấy làm ví dụ cụ thể là -$OCF_3$, -$OCH_2CF_3$, -$OCH_2Ph$, -$OCH_2$-xyclopropyl, -$OCH_2CH_2OH$, và -$OCH_2CH_2NMe_2$.

"Amino" dùng để chỉ gốc -$NH_2$.

"Nhóm oxo" dùng để chỉ –C(=O)–.

"Amino được thế" dùng để chỉ nhóm amino có công thức -$N(R^{38})_2$ trong đó $R^{38}$ là hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl được thế hoặc không được thế, carboxyclyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, hoặc nhóm bảo vệ amino, trong đó ít nhất một trong số $R^{38}$ không phải là hydro. Theo các phương án nhất định, mỗi $R^{38}$ độc lập được chọn từ hydro, $C_1$-$C_8$ alkyl, $C_3$-$C_8$ alkenyl, $C_3$-$C_8$ alkynyl, $C_6$-$C_{10}$ aryl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxyclyl có 4-10 cạnh, hoặc $C_3$-$C_{10}$ xycloalkyl; hoặc $C_1$-$C_8$ alkyl, được thế bằng halo hoặc hydroxy; $C_3$-$C_8$ alkenyl, được thế bằng halo hoặc hydroxy; $C_3$-$C_8$ alkynyl, được thế bằng halo hoặc hydroxy, hoặc -$(CH_2)_t$($C_6$-$C_{10}$ aryl), -$(CH_2)_t$(heteroaryl có 5-10 cạnh), -$(CH_2)_t$($C_3$-$C_{10}$ xycloalkyl), hoặc -$(CH_2)_t$(heteroxyclyl có 4-10 cạnh), trong đó t là số nguyên từ 0 đến 8, mỗi nhóm trong số đó được thế bởi $C_1$-$C_4$ alkyl không được thế, halo, $C_1$-$C_4$ alkoxy không được thế, $C_1$-$C_4$ haloalkyl không được thế, $C_1$-$C_4$ hydroxyalkyl không được thế, hoặc $C_1$-$C_4$

haloalkoxy không được thế hoặc hydroxy; hoặc cả hai nhóm $R^{38}$ được liên kết để tạo thành nhóm alkylen.

Nhóm "amino được thế" lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, $–NR^{39}$-$C_1$-$C_8$ alkyl, $–NR^{39}$-$(CH_2)_t$($C_6$-$C_{10}$ aryl), $–NR^{39}$-$(CH_2)_t$(heteroaryl có 5-10 cạnh), $–NR^{39}$-$(CH_2)_t$($C_3$-$C_{10}$ xycloalkyl), và $–NR^{39}$-$(CH_2)_t$(heteroxyclyl có 4-10 cạnh), trong đó t là số nguyên từ 0 đến 4, ví dụ 1 hoặc 2, mỗi $R^{39}$ độc lập là H hoặc $C_1$-$C_8$ alkyl; và nhóm alkyl bất kỳ có mặt, chính chúng có thể được thế bằng halo, amino được thế hoặc không được thế, hoặc hydroxy; và nhóm aryl, heteroaryl, xycloalkyl, hoặc heteroxyclyl bất kỳ có mặt, chính chúng có thể được thế bằng $C_1$-$C_4$ alkyl không được thế, halo, $C_1$-$C_4$ alkoxy không được thế, $C_1$-$C_4$ haloalkyl không được thế, $C_1$-$C_4$ hydroxyalkyl không được thế, hoặc $C_1$-$C_4$ haloalkoxy không được thế hoặc hydroxy. Để tránh nghi ngờ thuật ngữ 'amino được thế' bao gồm các nhóm alkylamino, alkylamino được thế, alkylarylamino, alkylarylamino được thế, arylamino, arylamino được thế, dialkylamino, và dialkylamino được thế như được xác định dưới đây. Amino được thế bao gồm cả nhóm amino được thế một lần thế và amino được thế hai lần.

"Carboxy" dùng để chỉ gốc -C(O)OH.

"Xyano" dùng để chỉ gốc -CN.

"Halo" hoặc "halogen" dùng để chỉ flo (F), clo (Cl), bromo (Br), và iodo (I). Theo các phương án nhất định, nhóm halo này là flo hoặc clo.

"Haloalkyl" dùng để chỉ gốc alkyl trong đó nhóm alkyl này được thế bằng một hoặc nhiều halogen. Các nhóm haloalkyl điển hình bao gồm, nhưng không giới hạn ở, triflometyl, diflometyl, flometyl, clometyl, diclometyl, dibromoetyl, tribromometyl, tetrafloetyl, và các nhóm tương tự.

"Hydroxy" dùng để chỉ gốc -OH.

"Nitro" dùng để chỉ gốc $–NO_2$.

"Thioketo" dùng để chỉ nhóm =S.

Các nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl, như xác định trong bản mô tả này, tùy ý được thế (ví dụ, nhóm alkyl "được thế" hoặc "không được thế", alkenyl "được thế" hoặc "không được thế", alkynyl "được thế" hoặc "không được thế", carboxyclyl "được thế" hoặc "không được thế", heteroxyclyl "được thế" hoặc "không được thế", aryl "được thế" hoặc "không được thế" hoặc

heteroaryl "được thế" hoặc "không được thế"). Nói chung, thuật ngữ "được thế", được đặt trước bởi thuật ngữ "tùy ý" hoặc không, có nghĩa là ít nhất một hydro có mặt trên nhóm (ví dụ, nguyên tử cacbon hoặc nitơ) được thay thế bởi phần tử thế cho phép, ví dụ, phần tử thế mà khi thế tạo ra hợp chất ổn định, ví dụ, hợp chất mà không tự biến đổi như bằng phản ứng hoán vị, đóng vòng, loại bỏ, hoặc phản ứng khác. Trừ khi có quy định khác, nhóm "được thế" có phần tử thế ở một hoặc nhiều vị trí có thể thế của nhóm này, và khi nhiều hơn một vị trí trong cấu trúc đã cho bất kỳ được thế, phần tử thế là giống hoặc khác nhau ở mỗi vị trí. Thuật ngữ "được thế" được dự định để bao gồm việc thế với các phần tử thế cho phép của các hợp chất hữu cơ, nhóm bất kỳ trong số các phần tử thế được mô tả trong bản mô tả này mà tạo thành hợp chất ổn định. Sáng chế này bao gồm dạng kết hợp bất kỳ và tất cả các dạng kết hợp như vậy để có được hợp chất ổn định. Đối với các mục đích của sáng chế này, nguyên tử khác loại như nitơ có thể có các phần tử thế hydro và/hoặc phần tử thế thích hợp bất kỳ như được mô tả trong bản mô tả này, thỏa mãn các hóa trị của nguyên tử khác loại và kết quả là tạo ra gốc ổn định.

Các nhóm thế nguyên tử cacbon lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, halogen, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-ON(R^{bb})_2$, $-N(R^{bb})_2$, $-N(R^{bb})_3{}^+X^-$, $-N(OR^{cc})R^{bb}$, $-SH$, $-SR^{aa}$, $-SSR^{cc}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2H$, $-CHO$, $-C(OR^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-OC(=O)R^{aa}$, $-OCO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-OC(=O)N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-SO_2N(R^{bb})_2$, $-SO_2R^{aa}$, $-SO_2OR^{aa}$, $-OSO_2R^{aa}$, $-S(=O)R^{aa}$, $-OS(=O)R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-OSi(R^{aa})_3$ $-C(=S)N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=S)SR^{aa}$, $-SC(=S)SR^{aa}$, $-SC(=O)SR^{aa}$, $-OC(=O)SR^{aa}$, $-SC(=O)OR^{aa}$, $-SC(=O)R^{aa}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-OP(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$, $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$, $-P(=O)(NR^{bb})_2$, $-OP(=O)(NR^{bb})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-OP(R^{cc})_2$, $-OP(R^{cc})_3$, $-B(R^{aa})_2$, $-B(OR^{cc})_2$, $-BR^{aa}(OR^{cc})$, $C_{1-10}$ alkyl, $C_{1-10}$ haloalkyl, $C_{2-10}$ alkenyl, $C_{2-10}$ alkynyl, $C_{3-10}$ carboxyclyl, heteroxyclyl có 3–14 cạnh, $C_{6-14}$ aryl, và heteroaryl có 5–14 cạnh, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl độc lập được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm $R^{dd}$;

hoặc hai hydro dạng cặp đôi trên nguyên tử cacbon được thay thế bởi nhóm =O, =S, $=NN(R^{bb})_2$, $=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$, $=NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$, $=NR^{bb}$, hoặc $=NOR^{cc}$;

mỗi trường hợp của $R^{aa}$ độc lập được chọn từ $C_{1-10}$ alkyl, $C_{1-10}$ haloalkyl, $C_{2-10}$ alkenyl, $C_{2-10}$ alkynyl, $C_{3-10}$ carboxyclyl, heteroxyclyl có 3–14 cạnh, $C_{6-14}$ aryl, và heteroaryl có 5–14 cạnh, hoặc hai nhóm $R^{aa}$ được liên kết để tạo thành heteroxyclyl có 3–14 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5–14 cạnh, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl độc lập được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm $R^{dd}$;

mỗi trường hợp của $R^{bb}$ độc lập được chọn từ hydro, –OH, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, –CN, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$, $-P(=O)(NR^{cc})_2$, $C_{1-10}$ alkyl, $C_{1-10}$ haloalkyl, $C_{2-10}$ alkenyl, $C_{2-10}$ alkynyl, $C_{3-10}$ carboxyclyl, heteroxyclyl có 3–14 cạnh, $C_{6-14}$ aryl, và heteroaryl có 5–14 cạnh, hoặc hai nhóm $R^{bb}$ được liên kết để tạo thành vòng heteroxyclyl có 3–14 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5–14 cạnh, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl độc lập được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm $R^{dd}$;

mỗi trường hợp của $R^{cc}$ độc lập được chọn từ hydro, $C_{1-10}$ alkyl, $C_{1-10}$ haloalkyl, $C_{2-10}$ alkenyl, $C_{2-10}$ alkynyl, $C_{3-10}$ carboxyclyl, heteroxyclyl có 3–14 cạnh, $C_{6-14}$ aryl, và heteroaryl có 5–14 cạnh, hoặc hai nhóm $R^{cc}$ được liên kết để tạo thành vòng heteroxyclyl có 3–14 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5–14 cạnh, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl độc lập được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm $R^{dd}$;

mỗi trường hợp của $R^{dd}$ độc lập được chọn từ halogen, –CN, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, –OH, $-OR^{ee}$, $-ON(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_3^+X^-$, $-N(OR^{ee})R^{ff}$, –SH, $-SR^{ee}$, $-SSR^{ee}$, $-C(=O)R^{ee}$, $-CO_2H$, $-CO_2R^{ee}$, $-OC(=O)R^{ee}$, $-OCO_2R^{ee}$, $-C(=O)N(R^{ff})_2$, $-OC(=O)N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$, $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$, $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$, $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$,$-NR^{ff}SO_2R^{ee}$, $-SO_2N(R^{ff})_2$, $-SO_2R^{ee}$, $-SO_2OR^{ee}$, $-OSO_2R^{ee}$, $-S(=O)R^{ee}$, $-Si(R^{ee})_3$, $-OSi(R^{ee})_3$, $-C(=S)N(R^{ff})_2$, $-C(=O)SR^{ee}$, $-C(=S)SR^{ee}$,

–SC(=S)SR$^{ee}$, –P(=O)$_2$R$^{ee}$, –P(=O)(R$^{ee}$)$_2$, –OP(=O)(R$^{ee}$)$_2$, –OP(=O)(OR$^{ee}$)$_2$, C$_{1-6}$ alkyl, C$_{1-6}$ haloalkyl, C$_{2-6}$ alkenyl, C$_{2-6}$ alkynyl, C$_{3-10}$ carboxyclyl, heteroxyclyl có 3-10 cạnh, C$_{6-10}$ aryl, heteroaryl có 5–10 cạnh, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl độc lập được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R$^{gg}$, hoặc hai phần tử thế R$^{dd}$ dạng cặp đôi có thể được liên kết để tạo thành =O hoặc =S;

mỗi trường hợp của R$^{ee}$ độc lập được chọn từ C$_{1-6}$ alkyl, C$_{1-6}$ haloalkyl, C$_{2-6}$ alkenyl, C$_{2-6}$ alkynyl, C$_{3-10}$ carboxyclyl, C$_{6-10}$ aryl, heteroxyclyl có 3-10 cạnh, và heteroaryl có 3–10 cạnh, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl độc lập được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R$^{gg}$;

mỗi trường hợp của R$^{ff}$ độc lập được chọn từ hydro, C$_{1-6}$ alkyl, C$_{1-6}$ haloalkyl, C$_{2-6}$ alkenyl, C$_{2-6}$ alkynyl, C$_{3-10}$ carboxyclyl, heteroxyclyl có 3-10 cạnh, C$_{6-10}$ aryl và heteroaryl có 5–10 cạnh, hoặc hai nhóm R$^{ff}$ được liên kết để tạo thành heteroxyclyl có 3–14 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5–14 cạnh, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl độc lập được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R$^{gg}$; và

mỗi trường hợp của R$^{gg}$ độc lập là halogen, –CN, –NO$_2$, –N$_3$, –SO$_2$H, –SO$_3$H, –OH, –OC$_{1-6}$ alkyl, –ON(C$_{1-6}$ alkyl)$_2$, –N(C$_{1-6}$ alkyl)$_2$, –N(C$_{1-6}$ alkyl)$_3^+$X$^-$, –NH(C$_{1-6}$ alkyl)$_2^+$X$^-$, –NH$_2$(C$_{1-6}$ alkyl)$^+$X$^-$, –NH$_3^+$X$^-$, –N(OC$_{1-6}$ alkyl)(C$_{1-6}$ alkyl), –N(OH)(C$_{1-6}$ alkyl), –NH(OH), –SH, –SC$_{1-6}$ alkyl, –SS(C$_{1-6}$ alkyl), –C(=O)(C$_{1-6}$ alkyl), –CO$_2$H, –CO$_2$(C$_{1-6}$ alkyl), –OC(=O)(C$_{1-6}$ alkyl), –OCO$_2$(C$_{1-6}$ alkyl), –C(=O)NH$_2$, –C(=O)N(C$_{1-6}$ alkyl)$_2$, –OC(=O)NH(C$_{1-6}$ alkyl), –NHC(=O)(C$_{1-6}$ alkyl), –N(C$_{1-6}$ alkyl)C(=O)(C$_{1-6}$ alkyl), –NHCO$_2$(C$_{1-6}$ alkyl), –NHC(=O)N(C$_{1-6}$ alkyl)$_2$, –NHC(=O)NH(C$_{1-6}$ alkyl), –NHC(=O)NH$_2$, –C(=NH)O(C$_{1-6}$ alkyl),–OC(=NH)(C$_{1-6}$ alkyl), –OC(=NH)OC$_{1-6}$ alkyl, –C(=NH)N(C$_{1-6}$ alkyl)$_2$, –C(=NH)NH(C$_{1-6}$ alkyl), –C(=NH)NH$_2$, –OC(=NH)N(C$_{1-6}$ alkyl)$_2$, –OC(NH)NH(C$_{1-6}$ alkyl), –OC(NH)NH$_2$, –NHC(NH)N(C$_{1-6}$ alkyl)$_2$, –NHC(=NH)NH$_2$, –NHSO$_2$(C$_{1-6}$ alkyl), –SO$_2$N(C$_{1-6}$ alkyl)$_2$, –SO$_2$NH(C$_{1-6}$ alkyl), –SO$_2$NH$_2$,–SO$_2$C$_{1-6}$ alkyl, –SO$_2$OC$_{1-6}$ alkyl, –OSO$_2$C$_{1-6}$ alkyl, –SOC$_{1-6}$ alkyl, –Si(C$_{1-6}$ alkyl)$_3$, –OSi(C$_{1-6}$ alkyl)$_3$ –C(=S)N(C$_{1-6}$ alkyl)$_2$, C(=S)NH(C$_{1-6}$ alkyl), C(=S)NH$_2$, –C(=O)S(C$_{1-6}$ alkyl), –C(=S)SC$_{1-6}$ alkyl, –SC(=S)SC$_{1-6}$ alkyl, –P(=O)$_2$(C$_{1-6}$ alkyl), –P(=O)(C$_{1-6}$ alkyl)$_2$, –OP(=O)(C$_{1-6}$ alkyl)$_2$,

–OP(=O)($OC_{1-6}$ alkyl)$_2$, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{1-6}$ haloalkyl, $C_{2-6}$ alkenyl, $C_{2-6}$ alkynyl, $C_{3-10}$ carboxyclyl, $C_{6-10}$ aryl, heteroxyclyl có 3-10 cạnh, heteroaryl có 5–10 cạnh; hoặc hai phần tử thế $R^{gg}$ dạng cặp đôi có thể được liên kết để tạo thành =O hoặc =S; trong đó $X^-$ là ion đối.

"Ion đối" hoặc "đối anion" là một nhóm tích điện âm được liên kết với nhóm amin cation bậc bốn để duy trì trạng thái trung hòa điện tử. Các ion đối lấy làm ví dụ bao gồm các ion halogenua (ví dụ, $F^-$, $Cl^-$, $Br^-$, $I^-$), $NO_3^-$, $ClO_4^-$, $OH^-$, $H_2PO_4^-$, $HSO_4^-$, các ion sulfonat (ví dụ, metansulfonat, triflometansulfonat, p–toluensulfonat, benzensulfonat, 10–camphor sulfonat, naphtalen–2–sulfonat, naphtalen–1– axit sulfonic–5–sulfonat, etan–1– axit sulfonic–2–sulfonat, và tương tự), và các ion carboxylat (ví dụ, axetat, etanoat, propanoat, benzoat, glyxerat, lactat, tartrat, glycolat, và tương tự).

Các phần tử thế này và các phần tử thế lấy làm ví dụ khác được mô tả chi tiết hơn trong phần **Mô tả chi tiết sáng chế** và **Yêu cầu bảo hộ**. Sáng chế không được dự định là bị giới hạn theo cách bất kỳ bằng cách liệt kê các phần tử thế lấy làm ví dụ ở trên.

Các định nghĩa khác

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "điều biến" dùng để chỉ sự ức chế hoặc tăng cường chức năng của thụ thể $GABA_A$. "Chất điều biến" (ví dụ, hợp chất điều biến) có thể là, ví dụ, chất chủ vận, chất chủ vận một phần, chất đối vận, hoặc chất đối vận một phần của thụ thể $GABA_A$.

"Dược dụng" có nghĩa là đã được phê duyệt hoặc có thể được phê duyệt bởi cơ quan quản lý của chính quyền Liên bang hoặc tiểu bang hoặc cơ quan tương ứng ở các quốc gia khác ngoài Hoa Kỳ, hoặc được liệt kê trong Dược điển Hoa Kỳ hoặc dược điển được công nhận phổ biến khác để sử dụng ở động vật, và cụ thể hơn là, ở người.

"Muối dược dụng" dùng để chỉ muối của hợp chất theo sáng chế là được chấp nhận về mặt dược lý và có hoạt tính dược lý mong muốn của hợp chất gốc. Cụ thể, những muối như vậy không độc có thể là muối cộng axit vô cơ hoặc hữu cơ và muối cộng bazơ. Cụ thể, các muối như vậy bao gồm: (1) muối cộng axit, được tạo thành từ axit vô cơ như axit clohydric, axit hydrobromic, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và axit tương tự; hoặc được tạo bởi axit hữu cơ như axit axetic, axit propionic, axit hexanoic, axit xyclopentanpropionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit lactic, axit malonic, axit

sucxinic, axit malic, axit maleic, axit fumaric, axit tartaric, axit xitric, axit benzoic, axit 3–(4–hydroxybenzoyl) benzoic, axit xinamic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit 1,2–etan–disulfonic, axit 2–hydroxyetansulfonic, axit benzensulfonic, axit 4–clobenzensulfonic, axit 2–naphtalensulfonic, axit 4–toluensulfonic, axit camphorsulfonic, axit 4–metylbixyclo[2.2.2]–oct–2–en–1–carboxylic, axit glucoheptonic, axit 3–phenylpropionic, axit trimetylaxetic, axit butylaxetic bậc ba, axit lauryl sulfuric, axit gluconic, axit glutamic, axit hydroxynaphthoic, axit salixylic, axit stearic, axit muconic, và axit tương tự; hoặc (2) muối được tạo thành khi proton axit có mặt trong hợp chất gốc được thay thế bởi ion kim loại, ví dụ, ion kim loại kiềm, ion kim loại kiềm thổ hoặc ion nhôm; hoặc phối hợp với bazơ hữu cơ chẳng hạn như etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, N–metylglucamin và bazơ tương tự. Muối còn bao gồm, chỉ bằng cách ví dụ, natri, kali, canxi, magie, amoni, tetraalkylamoni, và muối tương tự; và khi hợp chất chứa nhóm chức bazơ, muối của axit hữu cơ hoặc vô cơ không độc, chẳng hạn như hydroclorua, hydrobromua, tartrat, mesylat, axetat, maleat, oxalat và muối tương tự. Thuật ngữ "cation dược dụng" được sử dụng để chỉ ion đối cation có thể chấp nhận được của nhóm chức axit. Các cation như vậy được minh họa bởi natri, kali, canxi, magie, amoni, các cation tetraalkylamoni, và cation tương tự. Xem, ví dụ, Berge, và đồng tác giả, J. Pharm. Sci. (1977) 66(1): 1–79.

Thuật ngữ "tiền dược chất" được dự định là bao gồm chất không có hoạt tính về mặt trị liệu, trong các điều kiện sinh lý, được chuyển đổi thành chất có hoạt tính về mặt trị liệu theo sáng chế. Một phương pháp để tạo ra tiền dược chất là thiết kế các gốc được chọn lọc mà được thủy phân hoặc phân cắt tại vị trí tác động in vivo nhắm đích trong các điều kiện sinh lý để phát hiện phân tử mong muốn, sau đó tạo ra tác dụng trị liệu của nó. Theo các phương pháp nhất định, tiền dược chất được biến đổi nhờ hoạt tính enzym của đối tượng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất tiền dược chất của hợp chất có công thức (I), trong đó tiền dược chất chứa gốc có thể phân tách được trên hydroxy C3 như được mô tả trong công thức (I).

"Chất hỗ biến" dùng để chỉ các hợp chất là dạng có thể hoán đổi cho nhau của một cấu trúc hợp chất cụ thể và khác nhau về sự dịch chuyển của các nguyên tử hydro và

electron. Do đó, hai cấu trúc có thể ở trạng thái cân bằng thông qua chuyển động của các electron π và một nguyên tử (thường là H). Ví dụ, enol và keton là chất hỗ biến vì chúng nhanh chóng chuyển đổi qua lại khi xử lý với axit hoặc bazơ. Một ví dụ khác về hiện tượng hỗ biến là các dạng aci– và nitro– của phenylnitrometan, mà cũng được tạo thành bằng cách xử lý với axit hoặc bazơ. Các dạng chất hỗ biến có thể liên quan đến việc đạt được khả năng phản ứng hóa học và hoạt tính sinh học tối ưu của hợp chất cần quan tâm.

"Đối tượng" mà việc sử dụng được dự định bao gồm, nhưng không giới hạn ở, người (tức là, nam giới hoặc nữ giới ở mọi lứa tuổi, ví dụ, đối tượng nhi khoa (ví dụ, trẻ sơ sinh, trẻ em, vị thành niên) hoặc đối tượng người lớn (ví dụ, người trưởng thành trẻ tuổi, người trưởng thành trung niên hoặc người lớn tuổi)) và/hoặc động vật không phải người, ví dụ, động vật có vú như linh trưởng (ví dụ, khỉ xynomolgus, khỉ rhesus), gia súc, lợn, ngựa, cừu, dê, động vật gặm nhấm, mèo và/hoặc chó. Theo các phương án nhất định, đối tượng này là người ("đối tượng người"). Theo các phương án nhất định, đối tượng này là động vật không phải người.

Theo các phương án nhất định, phần tử thế có mặt trên nguyên tử oxy là nhóm bảo vệ oxy (còn được gọi là nhóm bảo vệ hydroxyl). Các nhóm bảo vệ oxy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, $–R^{aa}$, $–N(R^{bb})_2$, $–C(=O)SR^{aa}$, $–C(=O)R^{aa}$, $–CO_2R^{aa}$, $–C(=O)N(R^{bb})_2$, $–C(=NR^{bb})R^{aa}$, $–C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $–C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $–S(=O)R^{aa}$, $–SO_2R^{aa}$, $–Si(R^{aa})_3$, $–P(R^{cc})_2$, $–P(R^{cc})_3$, $–P(=O)_2R^{aa}$, $–P(=O)(R^{aa})_2$, $–P(=O)(OR^{cc})_2$, $–P(=O)_2N(R^{bb})_2$, và $–P(=O)(NR^{bb})_2$, trong đó $R^{aa}$, $R^{bb}$, và $R^{cc}$ như được xác định ở đây. Các nhóm bảo vệ oxy đã được biết rõ trong lĩnh vực này và bao gồm các nhóm được mô tả chi tiết trong Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene và P. G. M. Wuts, tái bản lần thứ 3, John Wiley & Sons, 1999, được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Các nhóm bảo vệ oxy lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metyl, metoxylmetyl (MOM), 2–metoxyetoxymetyl (MEM), benzyl (Bn), triisopropylsilyl (TIPS), t–butyldimetylsilyl (TBDMS), t–butylmetoxyphenylsilyl (TBMPS), metansulfonat (mesylat), và tosylat (Ts).

Theo các phương án nhất định, phần tử thế có mặt trên nguyên tử lưu huỳnh là nhóm bảo vệ lưu huỳnh (còn được gọi là nhóm bảo vệ thiol). Các nhóm bảo vệ lưu huỳnh bao gồm, nhưng không giới hạn ở, $–R^{aa}$, $–N(R^{bb})_2$, $–C(=O)SR^{aa}$, $–C(=O)R^{aa}$, $–CO_2R^{aa}$,

$-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$, và $-P(=O)(NR^{bb})_2$, trong đó $R^{aa}$, $R^{bb}$, và $R^{cc}$ như được xác định ở đây. Các nhóm bảo vệ lưu huỳnh đã được biết rõ trong lĩnh vực này và bao gồm các nhóm được mô tả chi tiết trong Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene và P. G. M. Wuts, tái bản lần thứ 3, John Wiley & Sons, 1999, được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Theo các phương án nhất định, phần tử thế có mặt trên nguyên tử nitơ là nhóm bảo vệ amino (còn được gọi ở đây là nhóm bảo vệ nitơ). Các nhóm bảo vệ amino bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các nhóm –OH, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)OR^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-S(=O)_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $C_{1-10}$ alkyl, $C_{2-10}$ alkenyl, $C_{2-10}$ alkynyl, $C_{3-10}$ carboxyclyl, heteroxyclyl có 3–14 cạnh, $C_{6-14}$ aryl, và heteroaryl có 5–14 cạnh, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl độc lập được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm $R^{dd}$, và trong đó $R^{aa}$, $R^{bb}$, $R^{cc}$ và $R^{dd}$ như được xác định ở đây. Các nhóm bảo vệ amino đã được biết rõ trong lĩnh vực này và bao gồm các nhóm được mô tả chi tiết trong Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene và P. G. M. Wuts, tái bản lần thứ 3, John Wiley & Sons, 1999, được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Các nhóm bảo vệ amino lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở các nhóm amit (ví dụ, $-C(=O)R^{aa}$), mà bao gồm, nhưng không giới hạn ở, formamit và axetamit; các nhóm carbamat (ví dụ, $-C(=O)OR^{aa}$), mà bao gồm, nhưng không giới hạn ở, 9–florenylmetyl carbamat (Fmoc), t–butyl carbamat (BOC), và benzyl carbamat (Cbz); các nhóm sulfonamit (ví dụ, $-S(=O)_2R^{aa}$), mà bao gồm, nhưng không giới hạn ở, p–toluensulfonamit (Ts), metansulfonamit (Ms), và N–[2–(trimetylsilyl)etoxy]metylamin (SEM).

Bệnh, rối loạn và tình trạng được sử dụng thay thế cho nhau ở đây.

Như được sử dụng ở đây, và trừ khi được quy định khác, thuật ngữ "điều trị," "sự điều trị" và "việc điều trị" dự tính hành động xảy ra khi một đối tượng đang mắc bệnh, rối loạn hoặc tình trạng cụ thể, hành động này làm giảm mức độ nghiêm trọng của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng này, hoặc làm chậm hoặc tạm dừng sự tiến triển của bệnh, rối

loạn hoặc tình trạng ("điều trị trị liệu"), và cũng dự tính hành động xảy ra trước khi đối tượng bắt đầu mắc phải bệnh, rối loạn hoặc tình trạng cụ thể.

Nói chung, "lượng hữu hiệu" của hợp chất dùng để chỉ một lượng đủ để gây ra đáp ứng sinh học mong muốn, ví dụ, để điều trị rối loạn liên quan đến CNS, là đủ để gây mê hoặc an thần. Như sẽ được hiểu rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, lượng hiệu quả của hợp chất theo sáng chế có thể thay đổi tùy thuộc vào các yếu tố như điểm cuối sinh học mong muốn, dược động học của hợp chất này, bệnh đang được điều trị, phương thức sử dụng, và tuổi, cân nặng, sức khỏe, và tình trạng của đối tượng.

Như được sử dụng ở đây, và trừ khi được quy định khác, "lượng hữu hiệu điều trị" của hợp chất là lượng đủ để mang lại lợi ích điều trị trong việc điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng, hoặc để trì hoãn hoặc giảm thiểu một hoặc nhiều triệu chứng liên quan đến bệnh, rối loạn hoặc tình trạng. Lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có nghĩa là lượng dược chất, một mình hoặc kết hợp với các liệu pháp khác, mang lại lợi ích điều trị trong việc điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng. Thuật ngữ "lượng hữu hiệu điều trị" có thể bao gồm lượng giúp cải thiện liệu pháp tổng thể, giảm hoặc tránh các triệu chứng hoặc nguyên nhân của bệnh hoặc tình trạng, hoặc tăng cường hiệu quả điều trị của dược chất khác.

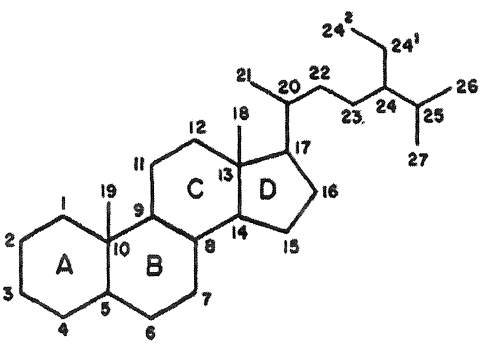
Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng hoặc chế phẩm dược dụng của chúng, như một phương pháp phòng ngừa trước khi đối tượng bắt đầu mắc bệnh, rối loạn hoặc tình trạng cụ thể. Như được sử dụng ở đây, và trừ khi được quy định khác, "lượng hữu hiệu trong phòng ngừa" của hợp chất là lượng đủ để ngăn ngừa bệnh, rối loạn hoặc tình trạng, hoặc một hoặc nhiều triệu chứng liên quan đến bệnh, rối loạn hoặc tình trạng, hoặc ngăn ngừa sự tái diễn của nó. Lượng hữu hiệu trong phòng ngừa của hợp chất có nghĩa là lượng dược chất, một mình hoặc kết hợp với các tác nhân khác, mang lại lợi ích phòng ngừa trong việc ngăn ngừa bệnh, rối loạn hoặc tình trạng. Thuật ngữ "lượng hữu hiệu trong phòng ngừa" có thể bao gồm lượng giúp cải thiện việc phòng ngừa tổng thể hoặc tăng cường hiệu quả phòng ngừa của tác nhân phòng ngừa khác.

Như được sử dụng ở đây, "phác đồ dùng liều theo đợt" là phác đồ dùng liều trong đó hợp chất có công thức (I) hoặc chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I) được sử dụng

cho đối tượng trong một khoảng thời gian giới hạn có đáp ứng với chẩn đoán về rối loạn hoặc triệu chứng của nó, ví dụ, chẩn đoán hoặc triệu chứng của bệnh trầm cảm, giai đoạn rối loạn trầm cảm chủ yếu, trầm cảm lưỡng cực, lo âu, hoặc trầm cảm sau sinh. Theo một số phương án, rối loạn trầm cảm chủ yếu này là rối loạn trầm cảm chủ yếu mức độ vừa phải. Theo một số phương án, rối loạn trầm cảm chủ yếu này là rối loạn trầm cảm chủ yếu nghiêm trọng. Theo một số phương án, hợp chất này được bào chế thành các đơn vị liều riêng lẻ, mỗi đơn vị bao gồm hợp chất có công thức (I) và một hoặc nhiều tá dược dược dụng thích hợp. Theo một số phương án, phác đồ dùng liều theo giai đoạn có thời gian kéo dài nhiều tuần, ví dụ khoảng 8 tuần. Ngược lại cách sử dụng mãn tính như xác định trong bản mô tả này, việc dùng liều hợp chất theo giai đoạn xảy ra trong một khoảng thời gian giới hạn, ví dụ, từ khoảng 2 tuần đến khoảng 8 tuần, đáp ứng với chẩn đoán về rối loạn, ví dụ, trầm cảm, hoặc triệu chứng của nó. Theo một số phương án, việc dùng liều theo giai đoạn xảy ra mỗi ngày một lần trong nhiều tuần, ví dụ, từ khoảng 2 tuần đến khoảng 6 tuần. Theo một phương án, dùng liều theo giai đoạn có thời gian kéo dài hai tuần. Theo một số phương án, nhiều hơn một phác đồ dùng liều theo đợt được sử dụng cho đối tượng, ví dụ, hai hoặc nhiều phác đồ theo đợt trong suốt cuộc đời của đối tượng.

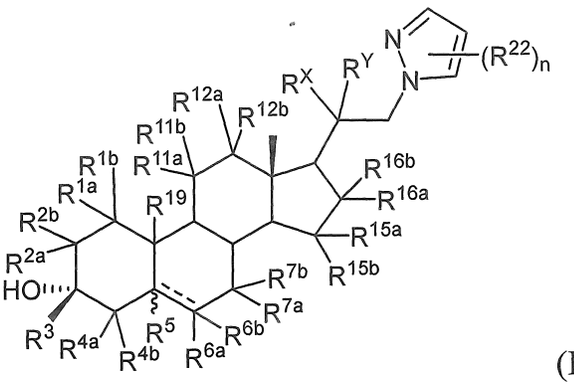
Các hợp chất

Cần hiểu rằng các công thức được mô tả trong đây có thể tham chiếu đến các nguyên tử cacbon cụ thể, như C17, C3, C19, v.v. Các tham chiếu này dựa trên vị trí của các nguyên tử cacbon theo danh pháp steroit được biết và được sử dụng trong ngành công nghiệp, như được thể hiện dưới đây:




Ví dụ, C17 dùng để chỉ cacbon ở vị trí 17 và C3 dùng để chỉ cacbon ở vị trí 3.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (I):



(I)

hoặc muối dược dụng của nó;

trong đó:

▬▬▬ là liên kết đơn hoặc đôi, với điều kiện là nếu liên kết đôi có mặt, thì một trong số các nhóm $R^{6a}$ hoặc $R^{6b}$ không có mặt và $R^5$ không có mặt;

$R^X$ được chọn từ nhóm bao gồm halo, -CN, -OH, $-OR^{Q1}$, và alkyl được thế hoặc không được thế, trong đó $R^{Q1}$ là alkyl được thế hoặc không được thế;

$R^Y$ là halo hoặc alkyl được thế hoặc không được thế; hoặc

$R^Y$ và $R^X$ có thể cùng với các nguyên tử ở giữa tạo thành carboxyclyl được thế hoặc không được thế hoặc heteroxyclyl được thế hoặc không được thế;

$R^3$ được chọn từ nhóm bao gồm alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl được thế hoặc không được thế, carboxyclyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl được thế hoặc không được thế;

$R^5$ là hydro hoặc metyl;

mỗi trường hợp của $R^{22}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, $-NO_2$, -CN, $-OR^{GA}$, $-N(R^{GA})_2$, $-C(=O)R^{GA}$, $-C(=O)OR^{GA}$, $-OC(=O)R^{GA}$, $-OC(=O)OR^{GA}$, $-C(=O)N(R^{GA})_2$, $-N(R^{GA})C(=O)R^{GA}$, $-OC(=O)N(R^{GA})_2$, $-N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}$, $-N(R^{GA})C(=O)N(R^{GA})_2$, $-SR^{GA}$, $-S(=O)R^{GA}$, $-S(=O)_2R^{GA}$, $-S(=O)_2OR^{GA}$, $-OS(=O)_2R^{GA}$, $-S(=O)_2N(R^{GA})_2$, $-N(R^{GA})S(=O)_2R^{GA}$, alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl được thế hoặc không được thế, carboxyclyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl được thế hoặc không được thế, trong đó mỗi trường hợp của $R^{GA}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $C_{1-6}$ alkyl được thế hoặc không được thế, $C_{2-6}$ alkenyl được thế hoặc

không được thế, $C_{2-6}$ alkynyl được thế hoặc không được thế, $C_{3-6}$ carboxylyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl có 3 đến 6 cạnh được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, nhóm bảo vệ oxy khi được gắn vào oxy, và nhóm bảo vệ nitơ khi được gắn vào nitơ, hoặc hai nhóm $R^{GA}$ cùng với các nguyên tử ở giữa tạo thành vòng heteroxyclyl hoặc heteroaryl được thế hoặc không được thế;

mỗi $R^{1a}$, $R^{1b}$, $R^{2a}$, $R^{2b}$, $R^{4a}$, $R^{4b}$, $R^{7a}$, $R^{7b}$, $R^{11a}$, $R^{11b}$, $R^{12a}$, và $R^{12b}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, $-NO_2$, alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl được thế hoặc không được thế, carboxyclyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, $-OR^{A1}$, $-N(R^{A1})_2$, $-SR^{A1}$, $-C(=O)R^{A1}$, $-C(=O)OR^{A1}$, $-C(=O)SR^{A1}$, $-C(=O)N(R^{A1})_2$, $-OC(=O)R^{A1}$, $-OC(=O)OR^{A1}$, $-OC(=O)N(R^{A1})_2$, $-OC(=O)SR^{A1}$, $-OS(=O)_2R^{A1}$, $-OS(=O)_2OR^{A1}$, $-OS(=O)_2N(R^{A1})_2$, $-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}$, $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}$, $-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}$, $-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})_2$, $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})N(R^{A1})_2$, $-N(R^{A1})S(=O)_2R^{A1}$, $-N(R^{A1})S(=O)_2OR^{A1}$, $-N(R^{A1})S(=O)_2N(R^{A1})_2$, $-SC(=O)R^{A1}$, $-SC(=O)OR^{A1}$, $-SC(=O)SR^{A1}$, $-SC(=O)N(R^{A1})_2$, $-S(=O)_2R^{A1}$, $-S(=O)_2OR^{A1}$, hoặc $-S(=O)_2N(R^{A1})_2$, trong đó mỗi trường hợp của $R^{A1}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $C_{1-6}$alkyl được thế hoặc không được thế, $C_{2-6}$alkenyl được thế hoặc không được thế, $C_{2-6}$alkynyl được thế hoặc không được thế, $C_{3-6}$carboxyclyl được thế hoặc không được thế, hoặc heteroxyclyl có 3 đến 6 cạnh được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, nhóm bảo vệ oxy khi được gắn vào oxy, nhóm bảo vệ nitơ khi được gắn vào nitơ, và nhóm bảo vệ lưu huỳnh khi được gắn vào lưu huỳnh, hoặc hai nhóm $R^{A1}$ cùng với các nguyên tử ở giữa tạo thành vòng heteroxyclic được thế hoặc không được thế;

mỗi $R^{6a}$ và $R^{6b}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, $-NO_2$, -OH, alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, và alkynyl được thế hoặc không được thế; hoặc $R^{6a}$ và $R^{6b}$ được nối để tạo thành nhóm oxo (=O);

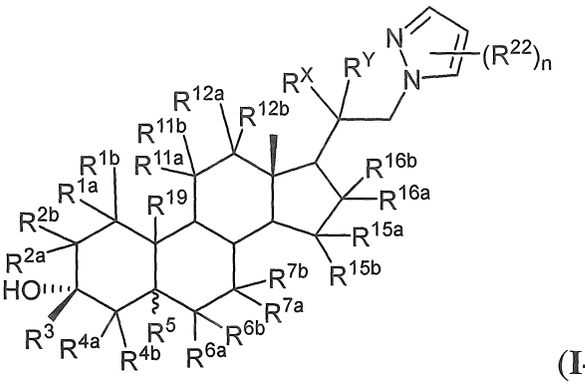
mỗi $R^{15a}$, $R^{15b}$, $R^{16a}$, và $R^{16b}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, -CN, $-NO_2$, alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl được thế hoặc không được thế, carboxyclyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, $-OR^{C3}$, $-N(R^{C3})_2$, $-SR^{C3}$, $-C(=O)R^{C3}$, $-C(=O)OR^{C3}$, $-C(=O)SR^{C3}$, $-C(=O)N(R^{C3})_2$, $-OC(=O)R^{C3}$, $-OC(=O)OR^{C3}$, $-OC(=O)N(R^{C3})_2$, $-OC(=O)SR^{C3}$, $-OS(=O)_2R^{C3}$, $-OS(=O)_2OR^{C3}$, $-OS(=O)_2N(R^{C3})_2$, $-N(R^{C3})C(=O)R^{C3}$, $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})R^{C3}$, $-N(R^{C3})C(=O)OR^{C3}$, $-N(R^{C3})C(=O)N(R^{C3})_2$, $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})N(R^{C3})_2$, $-N(R^{C3})S(=O)_2R^{C3}$, $-N(R^{C3})S(=O)_2OR^{C3}$, $-N(R^{C3})S(=O)_2N(R^{C3})_2$, $-SC(=O)R^{C3}$, $-SC(=O)OR^{C3}$, $-SC(=O)SR^{C3}$, $-SC(=O)N(R^{C3})_2$, $-S(=O)_2R^{C3}$, $-S(=O)_2OR^{C3}$, hoặc $-S(=O)_2N(R^{C3})_2$, trong đó mỗi trường hợp của $R^{C3}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $C_{1-6}$alkyl được thế hoặc không được thế, $C_{2-6}$alkenyl được thế hoặc không được thế, $C_{2-6}$alkynyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, carboxyclyl được thế hoặc không được thế, hoặc heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, nhóm bảo vệ oxy khi được gắn vào oxy, nhóm bảo vệ nitơ khi được gắn vào nitơ, và nhóm bảo vệ lưu huỳnh khi được gắn vào lưu huỳnh, hoặc hai nhóm $R^{C3}$ cùng với các nguyên tử ở giữa tạo thành vòng heteroxyclic được thế hoặc không được thế;

$R^{19}$ là hydro hoặc alkyl được thế hoặc không được thế; và

n được chọn từ nhóm bao gồm 0, 1, 2, và 3.

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) là hợp chất có Công thức (I-a), Công thức (I-b), Công thức (I-c1), Công thức (I-c2), Công thức (I-d1), Công thức (I-d2), Công thức (I-e1), Công thức (I-e2), Công thức (I-e3), Công thức (I-e4), Công thức (I-b1), Công thức (I-c3), Công thức (I-c4), Công thức (I-d3), Công thức (I-d4), Công thức (I-e5), Công thức (I-e6), Công thức (I-e7), hoặc Công thức (I-e8).

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức **I** là hợp chất có Công thức **I-a**:



**(I-a)**

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một số phương án, hợp chất là hợp chất có Công thức (I) và mỗi $R^{1a}$, $R^{1b}$, $R^{2a}$, $R^{2b}$, $R^{4a}$, $R^{4b}$, $R^{7a}$, $R^{7b}$, $R^{11a}$, $R^{11b}$, $R^{12a}$, $R^{12b}$, $R^{6a}$, $R^{6b}$, $R^{15a}$, $R^{15b}$, $R^{16a}$, và $R^{16b}$ là hydro.

Theo một số phương án, hợp chất là hợp chất có Công thức (I) và n bằng 1, $R^{22}$ là -CN, $R^5$ là hydro, và $R^{19}$ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl, và etyl.

Theo một số phương án, hợp chất là hợp chất có Công thức (I) và n bằng 1, $R^{22}$ là -CN, $R^5$ là hydro, và $R^{19}$ là hydro.

Các nhóm $R^{1a}$ và $R^{1b}$

Theo một số phương án, mỗi $R^{1a}$ và $R^{1b}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, $C_{1-6}$alkyl được thế hoặc không được thế, $C_{3-6}$carboxyclyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl có 3 đến 6 cạnh được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, $-OR^{A1}$, $-N(R^{A1})_2$, $-C(=O)R^{A1}$, $-C(=O)OR^{A1}$, và $-C(=O)N(R^{A1})_2$, trong đó mỗi trường hợp của $R^{A1}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $C_{1-6}$alkyl được thế hoặc không được thế, $C_{2-6}$alkenyl được thế hoặc không được thế, $C_{2-6}$alkynyl được thế hoặc không được thế, $C_{3-6}$carboxyclyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl có 3 đến 6 cạnh được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án, mỗi $R^{1a}$ và $R^{1b}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, $C_{1-6}$alkyl được thế hoặc không được thế, và $-OR^{A1}$, trong đó $R^{A1}$ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $C_{1-6}$alkyl được thế hoặc không được thế, $C_{3-6}$carboxyclyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl có 3 đến 6 cạnh được thế

hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án, mỗi $R^{1a}$ và $R^{1b}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $C_{1-6}$ alkyl được thế hoặc không được thế, và $-OR^{A1}$, trong đó $R^{A1}$ là hydro hoặc $C_{1-6}$alkyl không được thế.

Theo một số phương án, mỗi $R^{1a}$ và $R^{1b}$ độc lập là hydro hoặc $C_{1-6}$ alkyl được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án, $R^{1a}$ và $R^{1b}$ đều là hydro.

Các nhóm $R^{2a}$ và $R^{2b}$

Theo một số phương án, mỗi $R^{2a}$ và $R^{2b}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, $C_{1-6}$ alkyl được thế hoặc không được thế, $C_{3-6}$ carboxyclyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl có 3 đến 6 cạnh được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, $-OR^{A1}$, $-N(R^{A1})_2$, $-C(=O)R^{A1}$, $-C(=O)OR^{A1}$, và $-C(=O)N(R^{A1})_2$, trong đó mỗi trường hợp của $R^{A1}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $C_{1-6}$ alkyl được thế hoặc không được thế, $C_{2-6}$ alkenyl được thế hoặc không được thế, $C_{2-6}$ alkynyl được thế hoặc không được thế, $C_{3-6}$ carboxyclyl được thế hoặc không được thế, hoặc heteroxyclyl có 3 đến 6 cạnh được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án, mỗi $R^{2a}$ và $R^{2b}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, $C_{1-6}$ alkyl được thế hoặc không được thế, và $-OR^{A1}$, trong đó $R^{A1}$ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $C_{1-6}$ alkyl được thế hoặc không được thế, $C_{3-6}$ carboxyclyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl có 3 đến 6 cạnh được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án, mỗi $R^{2a}$ và $R^{2b}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $C_{1-6}$ alkyl được thế hoặc không được thế, và $-OR^{A1}$, trong đó $R^{A1}$ là hydro hoặc $C_{1-6}$ alkyl không được thế.

Theo một số phương án, mỗi $R^{2a}$ và $R^{2b}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl, etyl, metoxymetyl, và metoxy.

Theo một số phương án, $R^{2a}$ và $R^{2b}$ đều là hydro.

Các nhóm $R^{4a}$ và $R^{4b}$

Theo một số phương án, mỗi $R^{4a}$ và $R^{4b}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, $C_{1-6}$ alkyl được thế hoặc không được thế, $C_{3-6}$ carboxyclyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl có 3 đến 6 cạnh được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, $-OR^{A1}$, $-N(R^{A1})_2$, $-C(=O)R^{A1}$, $-C(=O)OR^{A1}$, và $-C(=O)N(R^{A1})_2$, trong đó mỗi trường hợp của $R^{A1}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $C_{1-6}$ alkyl được thế hoặc không được thế, $C_{2-6}$ alkenyl được thế hoặc không được thế, $C_{2-6}$ alkynyl được thế hoặc không được thế, $C_{3-6}$ carboxyclyl được thế hoặc không được thế, hoặc heteroxyclyl có 3 đến 6 cạnh được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án, mỗi $R^{4a}$ và $R^{4b}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, $C_{1-6}$ alkyl được thế hoặc không được thế, và $-OR^{A1}$, trong đó $R^{A1}$ được chọn từ nhóm bao gồm từ hydro, $C_{1-6}$ alkyl được thế hoặc không được thế, $C_{3-6}$ carboxyclyl được thế hoặc không được thế, hoặc heteroxyclyl có 3 đến 6 cạnh được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án, mỗi $R^{4a}$ và $R^{4b}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $C_{1-6}$ alkyl được thế hoặc không được thế, và $-OR^{A1}$, trong đó $R^{A1}$ là hydro hoặc $C_{1-6}$ alkyl không được thế.

Theo một số phương án, mỗi $R^{4a}$ và $R^{4b}$ độc lập là hydro hoặc $C_{1-6}$ alkyl được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án, $R^{4a}$ và $R^{4b}$ đều là hydro.

Các nhóm $R^{7a}$ và $R^{7b}$

Theo một số phương án, mỗi $R^{7a}$ và $R^{7b}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, $C_{1-6}$ alkyl được thế hoặc không được thế, $C_{3-6}$ carboxyclyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl có 3 đến 6 cạnh được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, $-OR^{A1}$,

$-N(R^{A1})_2$, $-C(=O)R^{A1}$, $-C(=O)OR^{A1}$, và $-C(=O)N(R^{A1})_2$, trong đó mỗi trường hợp của $R^{A1}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $C_{1-6}$ alkyl được thế hoặc không được thế, $C_{2-6}$ alkenyl được thế hoặc không được thế, $C_{2-6}$ alkynyl được thế hoặc không được thế, $C_{3-6}$ carboxyclyl được thế hoặc không được thế, hoặc heteroxyclyl có 3 đến 6 cạnh được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án, mỗi $R^{7a}$ và $R^{7b}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, $C_{1-6}$ alkyl được thế hoặc không được thế, và $-OR^{A1}$, trong đó $R^{A1}$ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $C_{1-6}$ alkyl được thế hoặc không được thế, $C_{3-6}$ carboxyclyl được thế hoặc không được thế, hoặc heteroxyclyl có 3 đến 6 cạnh được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án, mỗi $R^{7a}$ và $R^{7b}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $C_{1-6}$ alkyl được thế hoặc không được thế, và $-OR^{A1}$, trong đó $R^{A1}$ là hydro hoặc $C_{1-6}$ alkyl không được thế.

Theo một số phương án, mỗi $R^{7a}$ và $R^{7b}$ độc lập là hydro hoặc $C_{1-6}$ alkyl được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án, $R^{7a}$ và $R^{7b}$ đều là hydro.

Các nhóm $R^{11a}$ và $R^{11b}$

Theo một số phương án, mỗi $R^{11a}$ và $R^{11b}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, $C_{1-6}$ alkyl được thế hoặc không được thế, $C_{3-6}$ carboxyclyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl có 3 đến 6 cạnh được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, $-OR^{A1}$, $-N(R^{A1})_2$, $-C(=O)R^{A1}$, $-C(=O)OR^{A1}$, và $-C(=O)N(R^{A1})_2$, trong đó mỗi trường hợp của $R^{A1}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $C_{1-6}$ alkyl được thế hoặc không được thế, $C_{2-6}$ alkenyl được thế hoặc không được thế, $C_{2-6}$ alkynyl được thế hoặc không được thế, $C_{3-6}$ carboxyclyl được thế hoặc không được thế, hoặc heteroxyclyl có 3 đến 6 cạnh được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án, mỗi $R^{11a}$ và $R^{11b}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, $C_{1-6}$ alkyl được thế hoặc không được thế, và $-OR^{A1}$, trong đó $R^{A1}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $C_{1-6}$ alkyl được thế hoặc không được thế, $C_{3-6}$ carboxyclyl được thế hoặc không được thế, hoặc heteroxyclyl có 3 đến 6 cạnh được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án, mỗi $R^{11a}$ và $R^{11b}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $C_{1-6}$ alkyl được thế hoặc không được thế, và $-OR^{A1}$, trong đó $R^{A1}$ là hydro hoặc $C_{1-6}$ alkyl không được thế.

Theo một số phương án, mỗi $R^{11a}$ và $R^{11b}$ độc lập là hydro hoặc $C_{1-6}$ alkyl được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án, $R^{11a}$ và $R^{11b}$ đều là hydro.

Các nhóm $R^{12a}$ và $R^{12b}$

Theo một số phương án, mỗi $R^{12a}$ và $R^{12b}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, $C_{1-6}$ alkyl được thế hoặc không được thế, $C_{3-6}$ carboxyclyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl có 3 đến 6 cạnh được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, $-OR^{A1}$, $-N(R^{A1})_2$, $-C(=O)R^{A1}$, $-C(=O)OR^{A1}$, và $-C(=O)N(R^{A1})_2$, trong đó mỗi trường hợp của $R^{A1}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $C_{1-6}$ alkyl được thế hoặc không được thế, $C_{2-6}$ alkenyl được thế hoặc không được thế, $C_{2-6}$ alkynyl được thế hoặc không được thế, $C_{3-6}$ carboxyclyl được thế hoặc không được thế, hoặc heteroxyclyl có 3 đến 6 cạnh được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án, mỗi $R^{12a}$ và $R^{12b}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, $C_{1-6}$ alkyl được thế hoặc không được thế, và $-OR^{A1}$, trong đó $R^{A1}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $C_{1-6}$ alkyl được thế hoặc không được thế, $C_{3-6}$ carboxyclyl được thế hoặc không được thế, hoặc heteroxyclyl có 3 đến 6 cạnh được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án, mỗi $R^{12a}$ và $R^{12b}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $C_{1-6}$ alkyl được thế hoặc không được thế, và $-OR^{A1}$, trong đó $R^{A1}$ là hydro hoặc $C_{1-6}$ alkyl không được thế.

Theo một số phương án, mỗi $R^{12a}$ và $R^{12b}$ độc lập là hydro hoặc $C_{1-6}$ alkyl được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án, $R^{12a}$ và $R^{12b}$ đều là hydro.

Các nhóm $R^{6a}$ và $R^{6b}$

Theo một số phương án, mỗi $R^{6a}$ và $R^{6b}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, $C_{1-6}$ alkyl được thế hoặc không được thế, $C_{2-6}$ alkenyl được thế hoặc không được thế, và $C_{2-6}$ alkynyl được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án, mỗi $R^{6a}$ và $R^{6b}$ độc lập là hydro hoặc $C_{1-6}$ alkyl được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án, mỗi $R^{6a}$ và $R^{6b}$ độc lập là hydro hoặc $C_{1-6}$ alkyl không được thế.

Theo một số phương án, $R^{6a}$ và $R^{6b}$ đều là hydro.

Các nhóm $R^{15a}$ và $R^{15b}$

Theo một số phương án, mỗi $R^{15a}$ và $R^{15b}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, $C_{1-6}$ alkyl được thế hoặc không được thế, $C_{3-6}$ carboxyclyl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án, mỗi $R^{15a}$ và $R^{15b}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $C_{1-6}$ alkyl không được thế, và $C_{3-6}$ carboxyclyl không được thế.

Theo một số phương án, mỗi $R^{15a}$ và $R^{15b}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl, và xyclopropyl.

Theo một số phương án, $R^{15a}$ và $R^{15b}$ đều là hydro.

Các nhóm $R^{16a}$ và $R^{16b}$

Theo một số phương án, mỗi $R^{16a}$ và $R^{16b}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, $C_{1-6}$ alkyl được thế hoặc không được thế, $C_{3-6}$ carboxyclyl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án, mỗi $R^{16a}$ và $R^{16b}$ độc lập là hydro hoặc $C_{1-6}$ alkyl được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án, mỗi $R^{16a}$ và $R^{16b}$ độc lập là hydro hoặc $C_{1-6}$ alkyl không được thế.

Theo một số phương án, $R^{16a}$ và $R^{16b}$ đều là hydro.

Nhóm $R^3$

Theo một số phương án, $R^3$ được chọn từ nhóm bao gồm $C_{1-6}$ alkyl được thế hoặc không được thế, $C_{2-6}$ alkenyl được thế hoặc không được thế, và $C_{2-6}$ alkynyl được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án, $R^3$ là $C_1$-$C_6$alkyl được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án, $R^3$ là $C_{1-3}$ alkyl tùy ý được thế bằng $C_{1-3}$ alkoxy.

Theo một số phương án, $R^3$ được chọn từ nhóm bao gồm metyl, etyl, n-propyl, -$CH_2OCH_3$, và -$CH_2OCH_2CH_3$.

Theo một số phương án, $R^3$ là metyl.

Nhóm $R^{19}$

Theo một số phương án, $R^{19}$ là hydro hoặc $C_{1-6}$alkyl được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án, $R^{19}$ là hydro hoặc $C_{1-3}$ alkyl không được thế.

Theo một số phương án, $R^{19}$ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl, và etyl.

Theo một số phương án, $R^{19}$ là hydro.

Theo một số phương án, $R^{19}$ là $C_1$-$C_3$alkyl không được thế.

Theo một số phương án $R^{19}$ là metyl hoặc etyl.

Theo một số phương án $R^{19}$ là metyl.

Theo một số phương án, $R^{19}$ là etyl.

Nhóm $R^X$ và/hoặc Nhóm $R^Y$

Theo một số phương án, $R^X$ được chọn từ nhóm bao gồm halo, -CN, -OH, -$OR^{Q1}$, và $C_{1-3}$ alkyl được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án, $R^X$ được chọn từ nhóm bao gồm halo, -CN, -OH, -$OR^{Q1}$, và $C_{1-3}$alkyl không được thế.

Theo một số phương án, $R^X$ được chọn từ nhóm bao gồm flo, -CN, -OH, $-OCH_3$, và metyl.

Theo một số phương án, $R^X$ là -OH.

Theo một số phương án, $R^X$ là flo.

Theo một số phương án, $R^X$ là $C_1$-$C_3$alkylen-$OR^{Q1}$ không được thế

Theo một số phương án, $R^Y$ là halo hoặc $C_{1-6}$alkyl không được thế.

Theo một số phương án, $R^Y$ là halo hoặc $C_{1-3}$alkyl không được thế.

Theo một số phương án, $R^Y$ được chọn từ nhóm bao gồm metyl, etyl, và n-propyl.

Theo một số phương án, $R^Y$ là metyl.

Theo một số phương án, $R^Y$ là flo.

Theo một số phương án, $R^Y$ và $R^X$ cùng với các nguyên tử ở giữa tạo thành $C_{3-6}$carboxyclyl được thế hoặc không được thế hoặc heteroxyclyl có 3 đến 6 cạnh được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án $R^Y$ và $R^X$ cùng với các nguyên tử ở giữa tạo thành $C_{3-6}$ carboxyclyl không được thế hoặc heteroxyclyl có 3 đến 6 cạnh không được thế.

Theo một số phương án, $R^Y$ và $R^X$ cùng với các nguyên tử ở giữa tạo thành carboxyclyl có 4 cạnh được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án, $R^Y$ và $R^X$ cùng với các nguyên tử ở giữa tạo thành heteroxyclyl có 4 cạnh được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án, vòng dị vòng có 4 cạnh chứa một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S.

Theo một số phương án, $R^Y$ và $R^X$ cùng nhau tạo thành oxetan.

Nhóm $R^{Q1}$

Theo một số phương án, $R^{Q1}$ là $C_{1-6}$alkyl không được thế.

Theo một số phương án, $R^{Q1}$ là $C_{1-3}$alkyl không được thế.

Theo một số phương án, $R^{Q1}$ được chọn từ nhóm bao gồm metyl, etyl, và n-propyl.

Theo một số phương án, $R^{Q1}$ là metyl.

Nhóm $R^{22}$

Theo một số phương án, mỗi $R^{22}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, $-NO_2$, -CN, $-OR^{GA}$, $-N(R^{GA})_2$, $-C(=O)R^{GA}$, $-C(=O)OR^{GA}$, $-N(R^{GA})C(=O)R^{GA}$, $-SR^{GA}$, $-S(=O)R^{GA}$, $-S(=O)_2R^{GA}$, $-S(=O)_2OR^{GA}$, $-OS(=O)_2R^{GA}$, $-S(=O)_2N(R^{GA})_2$, $C_{1-6}$ alkyl được thế hoặc không được thế, $C_{3-6}$ carboxylyl được thế hoặc không được thế, và heteroxyclyl có 3 đến 6 cạnh được thế hoặc không được thế, trong đó mỗi trường hợp của $R^{GA}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $C_{1-6}$ alkyl được thế hoặc không được thế, $C_{3-6}$ carboxylyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl có 3 đến 6 cạnh được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án, mỗi $R^{22}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, -CN, $C_{1-3}$ alkyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl có 3 đến 6 cạnh được thế hoặc không được thế, và $-OR^{GA}$, trong đó $R^{GA}$ là hydro hoặc $C_{1-3}$ alkyl được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án, $R^{22}$ là -CN hoặc $C_{1-3}$ alkyl tùy ý được thế bằng oxo.

Theo một số phương án, $R^{22}$ nằm ở vị trí 4 của pyrazolyl. Theo một số phương án, $R^{22}$ nằm ở vị trí 3 của pyrazolyl. Theo một phương án khác, $R^{22}$ nằm ở vị trí 5 của pyrazolyl.

Theo một số phương án, $R^{22}$ là -CN.

Theo một phương án khác, $R^{22}$ là -CN nằm ở vị trí 4 của pyrazolyl.

Số nguyên n

Theo một số phương án n bằng 1, 2, hoặc 3.

Theo một số phương án, n bằng 1 hoặc 2.

Theo một số phương án n bằng 0 hoặc 1.

Theo một số phương án n bằng 0. Theo một số phương án n bằng 1. Theo một số phương án n bằng 2. Theo một số phương án n bằng 3.

Nhóm $R^5$

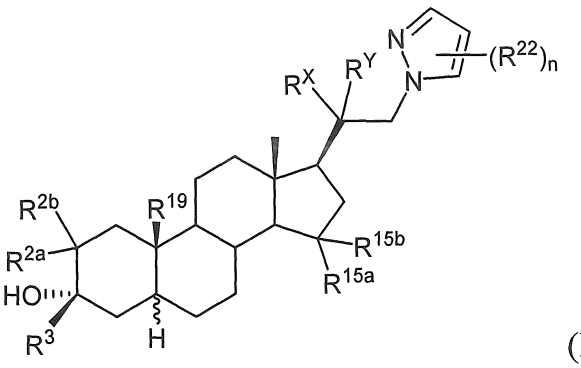
Theo một số phương án, $R^5$ là hydro.

Theo một số phương án, $R^5$ là hydro trong cấu hình alpha hoặc beta.

Theo một số phương án, $R^5$ là hydro trong cấu hình alpha.

Theo một số phương án, $R^5$ là hydro trong cấu hình beta.

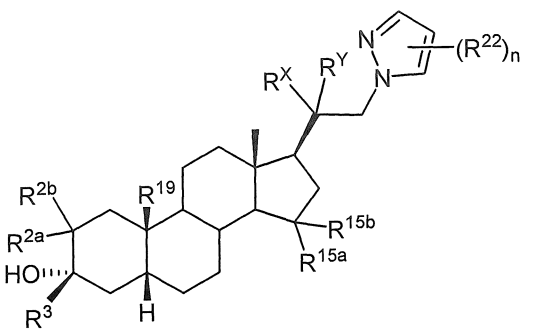
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức **I** là hợp chất có Công thức **I-b1**:



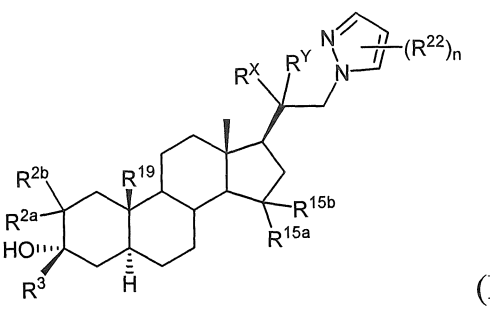
**(I-b1)**

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức **I** là hợp chất có Công thức **I-c3** hoặc Công thức **I-c4**:



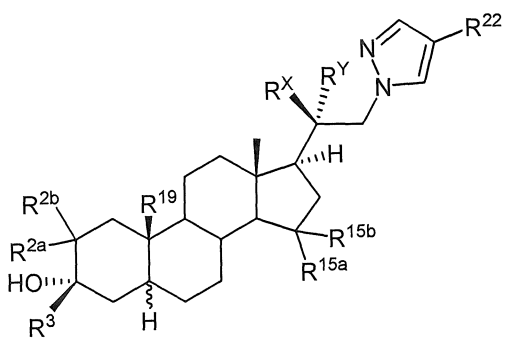
**(I-c3)**,



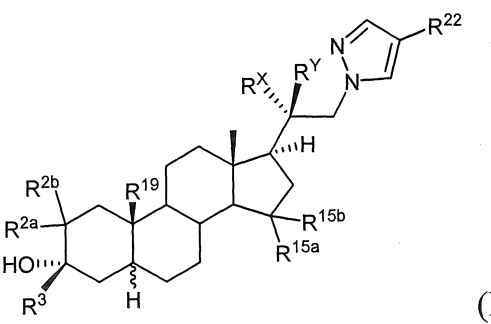
**(I-c4)**,

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức **I** là hợp chất có Công thức **I-d3** hoặc Công thức **I-d4**:



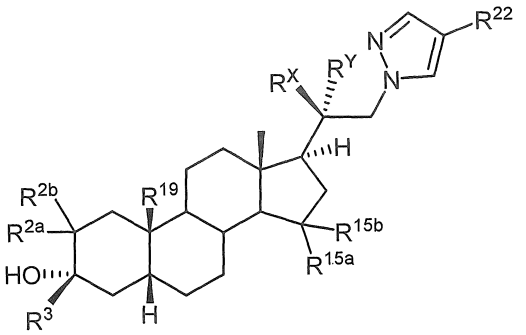
**(I-d3)**,



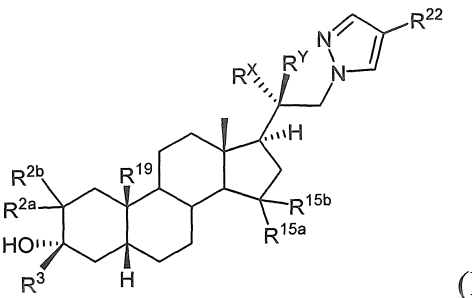
**(I-d4)**

hoặc muối dược dụng của nó.

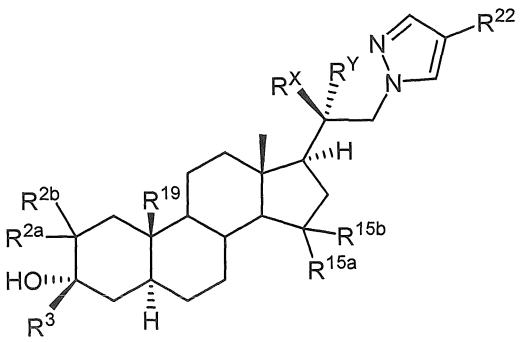
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức **I** là hợp chất có Công thức **I-e5**, Công thức **I-e6**, Công thức **I-e7**, hoặc Công thức **I-e8**:



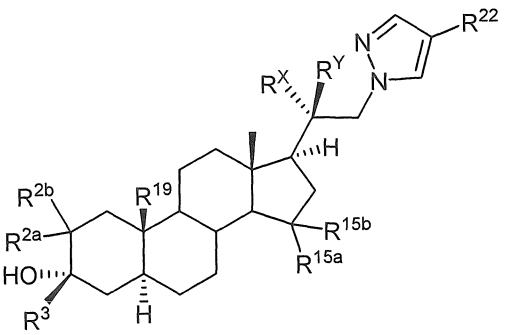
(**I-e5**),



(**I-e6**),



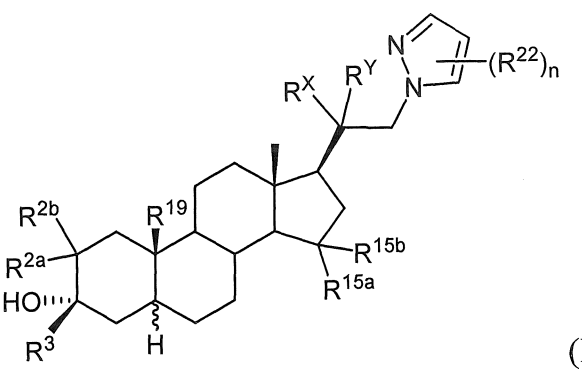
(**I-e7**), hoặc



(**I-e8**),

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án, hợp chất có Công thức **I** là hợp chất có Công thức **I-Ib1**:



(**I-Ib1**)

hoặc muối dược dụng của nó,

trong đó $R^{22}$ là CN;

n bằng 1;

$R^{19}$ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, etyl, và metyl;

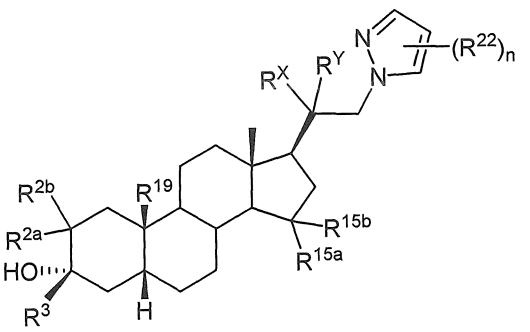
$R^{15a}$ và $R^{15b}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl, và xyclopropyl;

$R^{2a}$ và $R^{2b}$ mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có hydro, metyl, etyl, metoxymetyl, và metoxy;

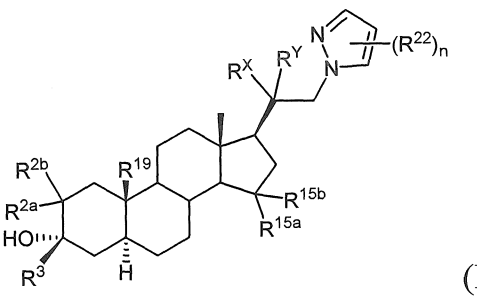
$R^3$ được chọn từ nhóm bao gồm $C_{1-3}$ alkyl không được thế, $-CH_2OCH_3$, và $-CH_2OCH_2CH_3$; và

$R^X$ và $R^Y$ như được xác định ở đây.

Theo một phương án, hợp chất là hợp chất có Công thức **I-Ic1** hoặc Công thức **I-Ic2**:



**(I-Ic1)**,



**(I-Ic2)**,

hoặc muối dược dụng của nó,

trong đó $R^{22}$ là CN;

n bằng 1;

$R^{19}$ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, etyl, và metyl;

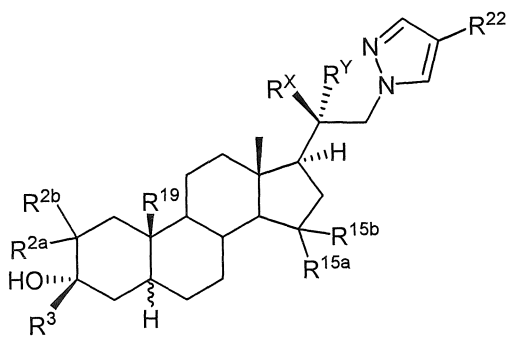
$R^{15a}$ và $R^{15b}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl, và xyclopropyl;

$R^{2a}$ và $R^{2b}$ mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có hydro, metyl, etyl, metoxymetyl, và metoxy;

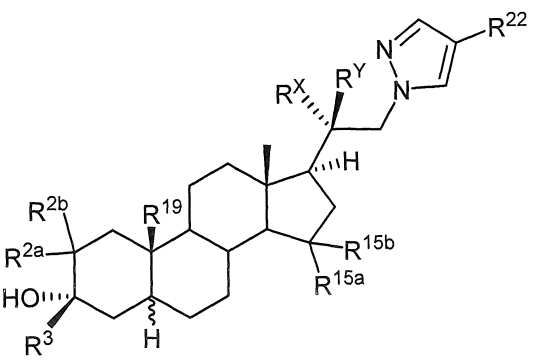
$R^3$ được chọn từ nhóm bao gồm $C_{1-3}$ alkyl không được thế, $-CH_2OCH_3$, và $-CH_2OCH_2CH_3$; và

$R^X$ và $R^Y$ như được xác định ở đây.

Theo một phương án, hợp chất là hợp chất có Công thức **I-Id1** hoặc Công thức **I-Id2**:



**(I-Id1)**,



**(I-Id2)**,

hoặc muối dược dụng của nó,

trong đó $R^{22}$ là CN;

$R^{19}$ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, etyl, và metyl;

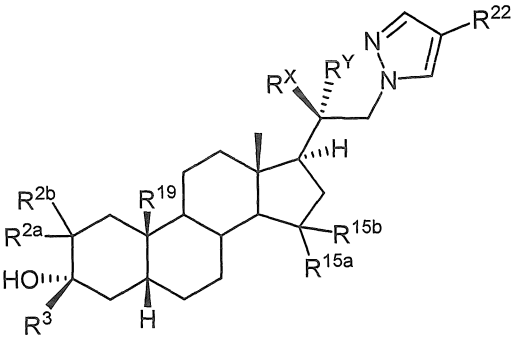
$R^{15a}$ và $R^{15b}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl, và xyclopropyl;

$R^{2a}$ và $R^{2b}$ mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có hydro, metyl, etyl, metoxymetyl, và metoxy;

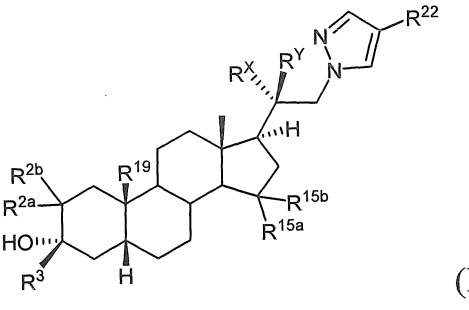
$R^3$ được chọn từ nhóm bao gồm $C_{1-3}$ alkyl không được thế, $-CH_2OCH_3$, và $-CH_2OCH_2CH_3$; và

$R^X$ và $R^Y$ như được xác định ở đây.

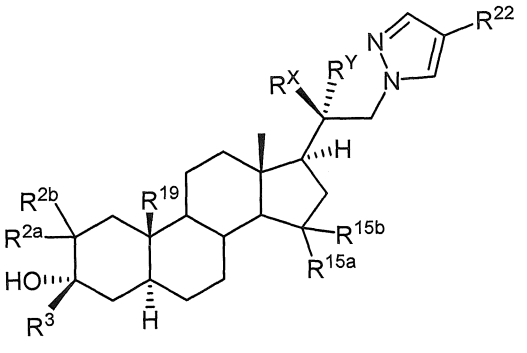
Theo một phương án, hợp chất là hợp chất có Công thức **I-Ie1**, Công thức **I-Ie2**, Công thức **I-Ie3**, hoặc Công thức **I-Ie4**:



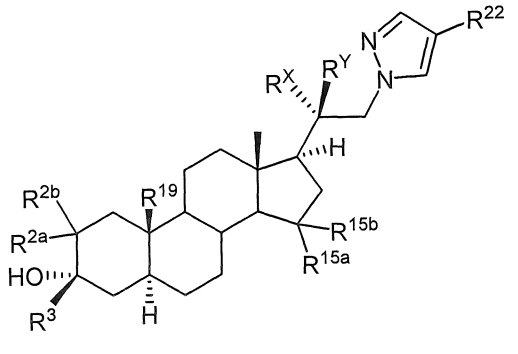
**(I-Ie1)**,



**(I-Ie2)**,



**(I-Ie3)**, hoặc



**(I-Ie4)**

hoặc muối dược dụng của nó,

trong đó $R^{22}$ là CN;

$R^{19}$ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, etyl, và metyl;

$R^{15a}$ và $R^{15b}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl, và xyclopropyl;

$R^{2a}$ và $R^{2b}$ mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có hydro, metyl, etyl, metoxymetyl, và metoxy;

$R^3$ được chọn từ nhóm bao gồm $C_{1-3}$ alkyl không được thế, $-CH_2OCH_3$, và $-CH_2OCH_2CH_3$; và

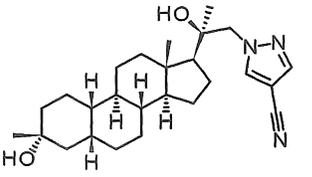
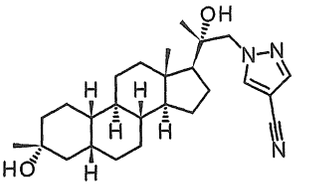
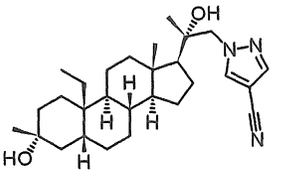
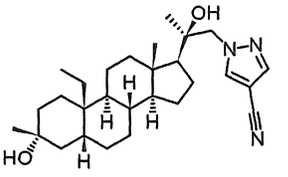
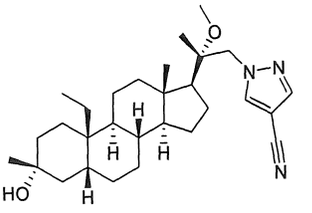
$R^X$ và $R^Y$ như được xác định ở đây.

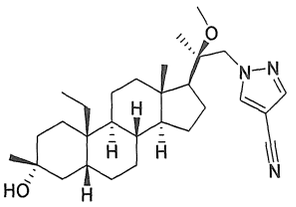
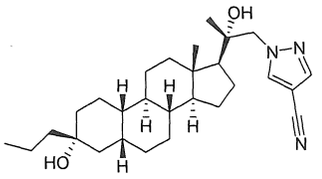
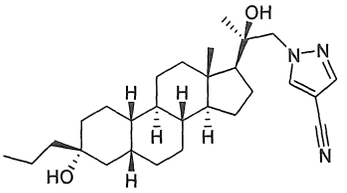
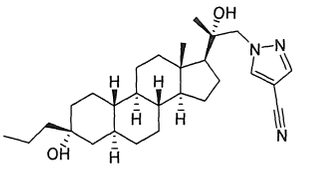
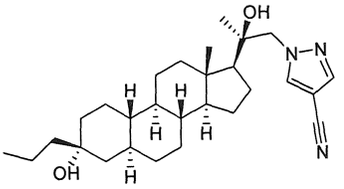
Theo một số phương án, chế phẩm dược chứa hợp chất được mô tả trong bản mô tả này hoặc muối dược dụng của chúng, và tá dược dược dụng.

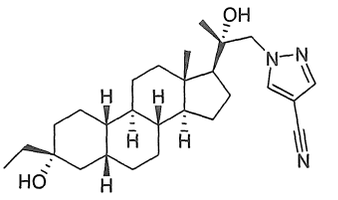
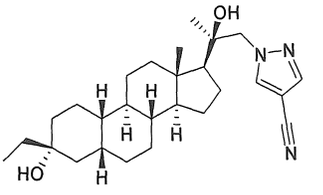
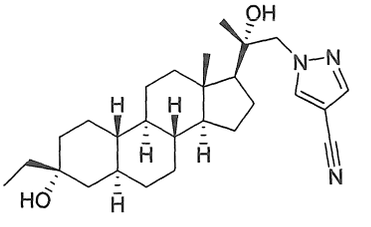
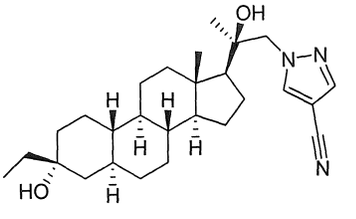
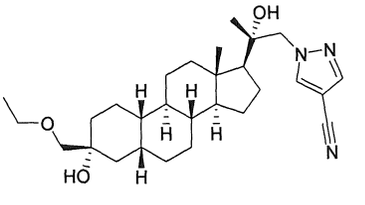
Theo một số phương án, phương pháp điều trị rối loạn liên quan đến CNS ở đối tượng cần được điều trị, bao gồm việc cho đối tượng này sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất được mô tả trong bản mô tả này hoặc muối dược dụng của chúng. Theo một số phương án, rối loạn liên quan đến CNS là rối loạn giấc ngủ, rối loạn tâm trạng, rối loạn phổ tâm thần phân liệt, rối loạn co giật, rối loạn trí nhớ và/hoặc nhận thức, rối loạn vận động, rối loạn nhân cách, rối loạn phổ tự kỷ, chứng đau, chấn thương sọ não, bệnh mạch máu, rối loạn lạm dụng chất kích thích và/hoặc hội chứng cai nghiện, ù tai hoặc trạng thái động kinh. Theo một số phương án, rối loạn liên quan đến CNS này là trầm cảm. Theo một số phương án, rối loạn liên quan đến CNS này là trầm cảm sau sinh. Theo một số phương án, rối loạn liên quan đến CNS này là rối loạn trầm cảm chủ yếu. Theo một số phương án, rối loạn trầm cảm chủ yếu này là rối loạn trầm cảm chủ yếu mức độ vừa phải. Theo một số phương án, rối loạn trầm cảm chủ yếu này là rối loạn trầm cảm chủ yếu mức độ nghiêm trọng.

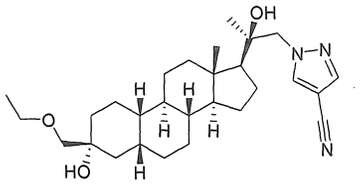
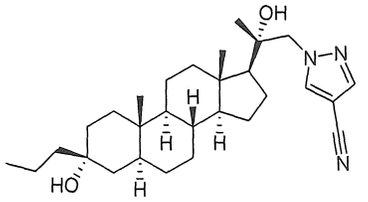
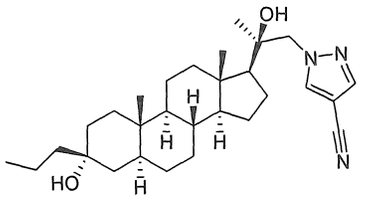
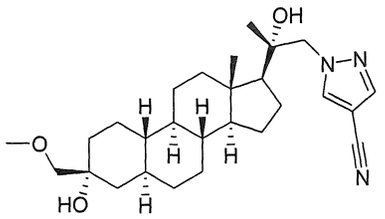
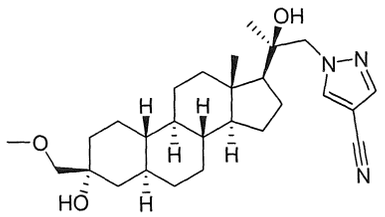
Theo một số phương án, hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất được xác định trong **Bảng 1** dưới đây:

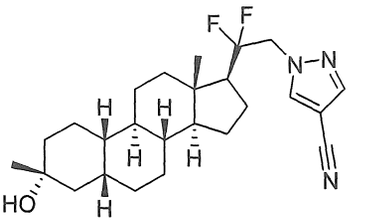
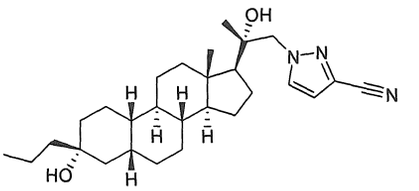
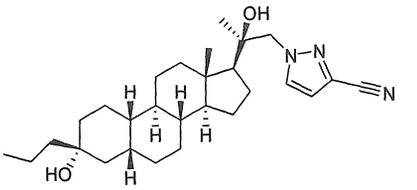
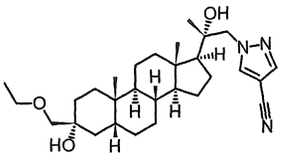
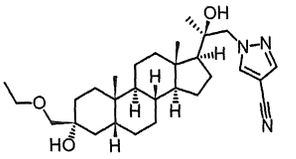
**Bảng 1.**

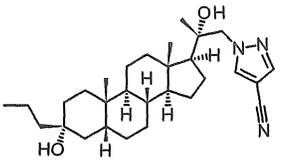
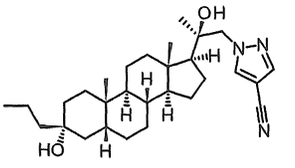
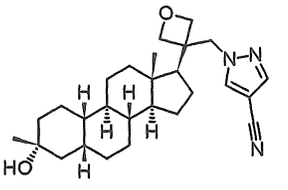
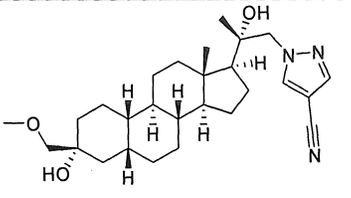
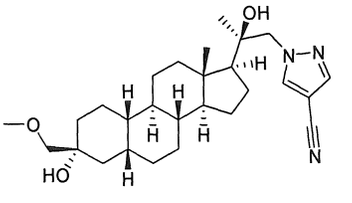
| Hợp chất số | Cấu trúc |
|---|---|
| 1 |  |
| 2 |  |
| 3 |  |
| 4 |  |
| 5 |  |

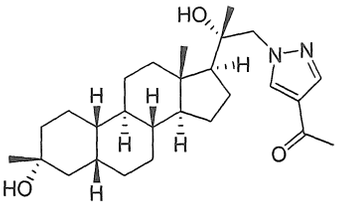
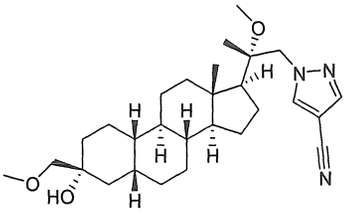
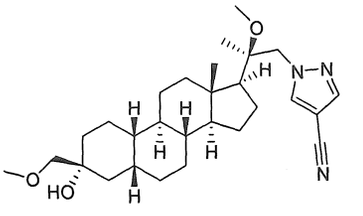
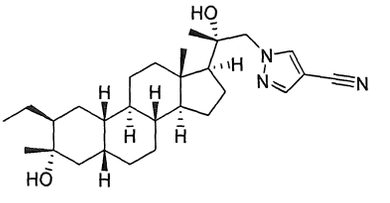
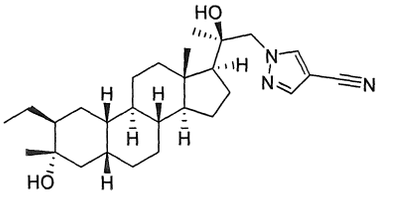
| | |
|---|---|
| 6 |  |
| 7 |  |
| 8 |  |
| 9 |  |
| 10 |  |

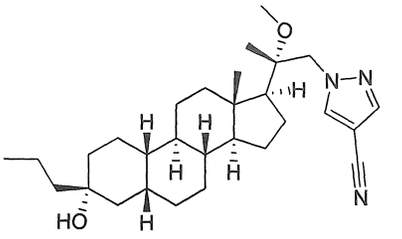
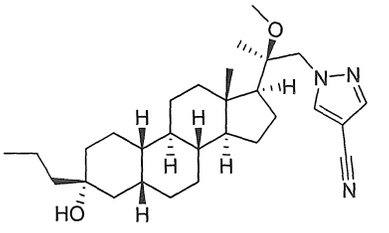
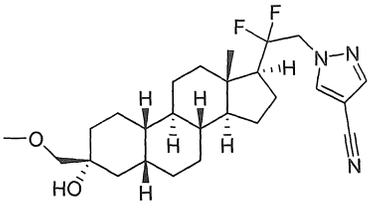
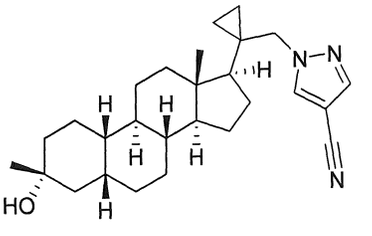
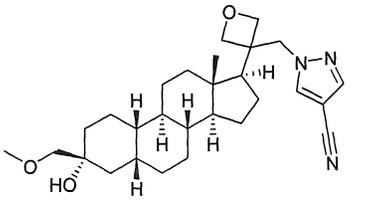
| | |
|---|---|
| 11 |  |
| 12 |  |
| 13 |  |
| 14 |  |
| 15 |  |

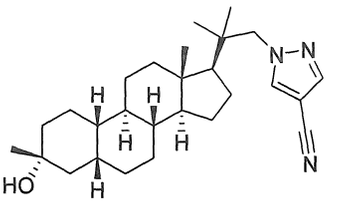
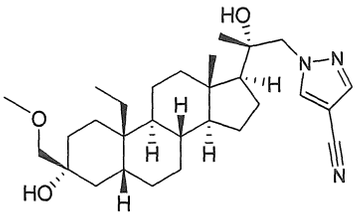
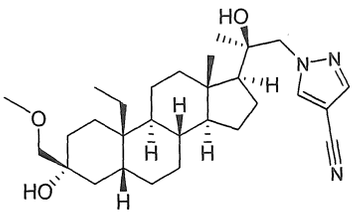
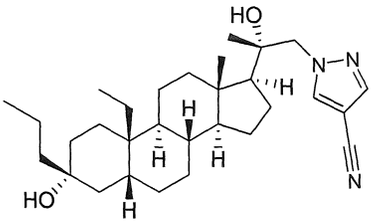
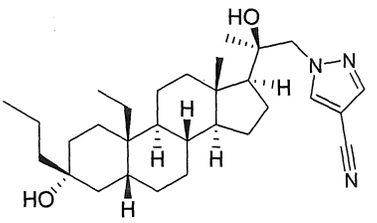
| | |
|---|---|
| 16 |  |
| 17 |  |
| 18 |  |
| 19 |  |
| 20 |  |

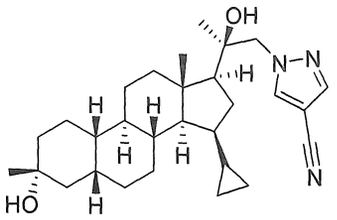
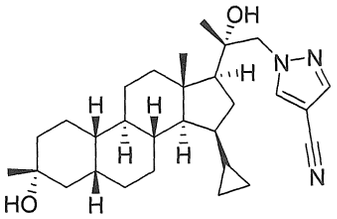
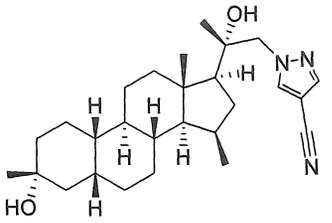
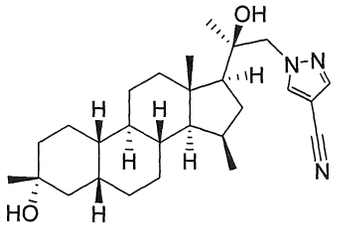
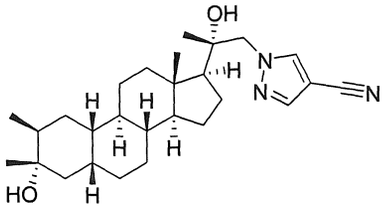
| | |
|---|---|
| 21 |  |
| 22 |  |
| 23 |  |
| 24 |  |
| 25 |  |

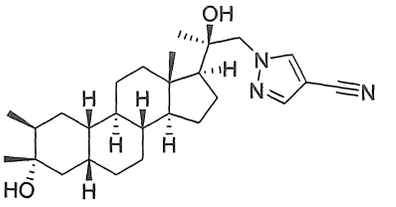
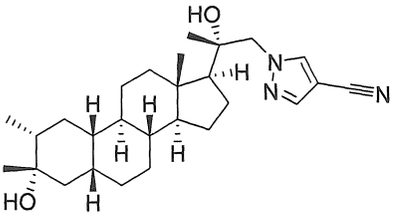
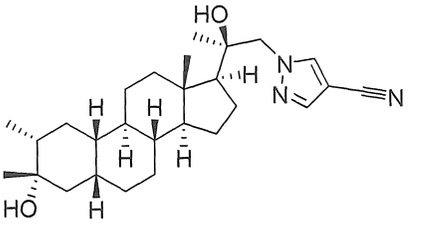
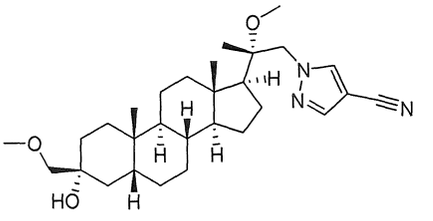
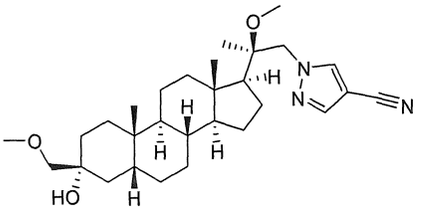
| | |
|---|---|
| 26 |  |
| 27 |  |
| 28 |  |
| 29 |  |
| 30 |  |

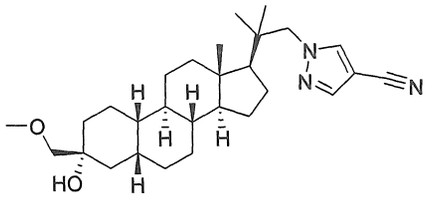
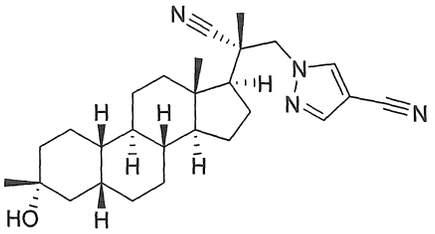
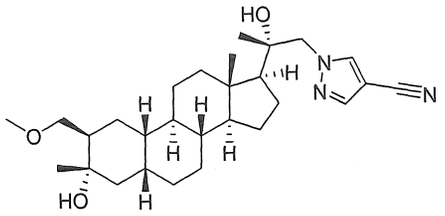
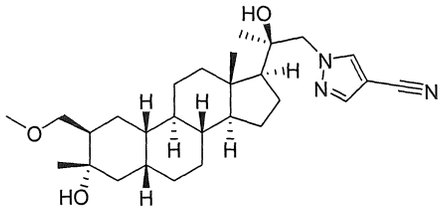
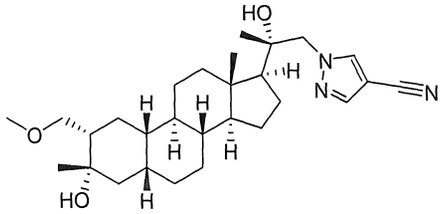
| | |
|---|---|
| 31 |  |
| 32 |  |
| 33 |  |
| 34 |  |
| 35 |  |

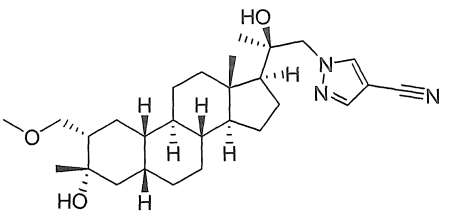
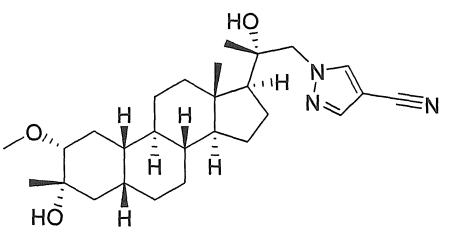
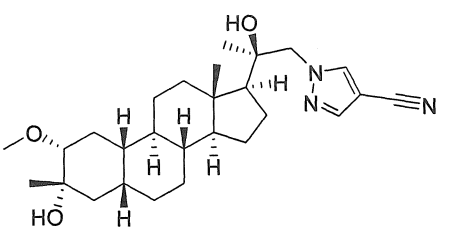
| | |
|---|---|
| 36 |  |
| 37 |  |
| 38 |  |
| 39 |  |
| 40 |  |

| | |
|---|---|
| 41 |  |
| 42 |  |
| 43 |  |
| 44 |  |
| 45 |  |

| | |
|---|---|
| 46 |  |
| 47 |  |
| 48 |  |
| 49 |  |
| 50 |  |

| | |
|---|---|
| 51 |  |
| 52 |  |
| 53 |  |
| 54 |  |
| 55 |  |

| | |
|---|---|
| 56 |  |
| 57 |  |
| 58 |  |
| 59 |  |
| 58A |  |

| | |
|---|---|
| 59A |  |
| 60 |  |
| 61 |  |

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất muối dược dụng của hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I)).

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất chế phẩm dược chứa hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I)) hoặc muối dược dụng của chúng, và tá dược dược dụng. Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế được đề xuất với một lượng hữu hiệu trong chế phẩm dược này. Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế được đề xuất với một lượng hữu hiệu trong trị liệu.

Theo các phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế như được mô tả trong bản mô tả này, hoạt động giống như các chất điều biến $GAB_A$, ví dụ, làm ảnh hưởng đến thụ thể $GABA_A$ theo cách tích cực hoặc tiêu cực. Với vai trò là các chất điều biến khả năng kích thích của hệ thần kinh trung ương (CNS), khi được điều hòa bởi khả năng điều biến thụ thể $GABA_A$ của chúng, các hợp chất này được mong đợi là có hoạt tính CNS.

Do đó, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị rối loạn liên quan đến CNS ở đối tượng cần được điều trị, bao gồm việc cho đối tượng này dùng lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế. Theo các phương án nhất định, rối loạn liên quan đến CNS là rối loạn giấc ngủ, rối loạn tâm trạng, rối loạn phổ tâm thần phân liệt, rối loạn co giật, rối loạn trí nhớ và/hoặc nhận thức, rối loạn vận động, rối loạn nhân cách, rối loạn phổ tự kỷ, chứng đau, chấn thương sọ não, bệnh mạch máu, rối loạn lạm dụng chất kích thích và/hoặc hội chứng cai nghiện, ù tai hoặc trạng thái động kinh. Theo các phương án nhất định, rối loạn liên quan đến CNS này là trầm cảm. Theo các phương án nhất định, rối loạn liên quan đến CNS này là trầm cảm sau sinh. Theo các phương án nhất định, rối loạn liên quan đến CNS này là rối loạn trầm cảm chủ yếu. Theo các phương án nhất định, rối loạn trầm cảm chủ yếu này là rối loạn trầm cảm chủ yếu mức độ vừa phải. Theo các phương án nhất định, rối loạn trầm cảm chủ yếu này là rối loạn trầm cảm chủ yếu mức độ nghiêm trọng. Theo các phương án nhất định, hợp chất này được sử dụng qua đường miệng, dưới da, trong tĩnh mạch, hoặc trong cơ. Theo các phương án nhất định, hợp chất này được sử dụng qua đường miệng. Theo các phương án nhất định, hợp chất này được sử dụng cố định. Theo các phương án nhất định, hợp chất này được sử dụng liên tục, ví dụ, bằng cách truyền trong tĩnh mạch liên tục.

Các hợp chất ví dụ theo sáng chế có thể được tổng hợp từ các nguyên liệu ban đầu đã biết sau đây bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này hoặc các tài liệu tham khảo nhất định. Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất ở đây muối dược dụng của hợp chất được mô tả ở đây (ví dụ, hợp chất có Công thức (I)).

Các phương án khác

Theo một phương án khác, các hợp chất được mô tả ở đây cũng có thể bao gồm một hoặc nhiều các dạng thế đồng vị. Ví dụ, hydro có thể là $^{2}H$ (D hoặc đơteri) hoặc $^{3}H$ (T hoặc triti); cacbon có thể, ví dụ, $^{13}C$ hoặc $^{14}C$; oxy có thể, ví dụ, $^{18}O$; nitơ có thể, ví dụ, $^{15}N$, và các chất tương tự. Theo một phương án, đồng vị cụ thể (ví dụ, $^{3}H$, $^{13}C$, $^{14}C$, $^{18}O$, hoặc $^{15}N$) có thể là ít nhất 1%, ít nhất 5%, ít nhất 10%, ít nhất 15%, ít nhất 20%, ít nhất 25%, ít nhất 30%, ít nhất 35%, ít nhất 40%, ít nhất 45%, ít nhất 50%, ít nhất 60%, ít nhất 65%, ít nhất 70%, ít nhất 75%, ít nhất 80%, ít nhất 85%, ít nhất 90%, ít nhất

95%, ít nhất 99%, hoặc ít nhất 99,9% trong lượng phong phú đồng vị tổng số của một nguyên tố chiếm một vị trí cụ thể của hợp chất.

Các chế phẩm dược

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất chế phẩm dược chứa hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I)) hoặc muối dược dụng của chúng, và tá dược dược dụng. Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế được đề xuất với một lượng hữu hiệu trong chế phẩm dược này. Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế được đề xuất với một lượng hữu hiệu trong trị liệu.

Theo các phương án nhất định, chế phẩm dược này chứa lượng hữu hiệu của thành phần hoạt tính. Theo các phương án nhất định, chế phẩm dược này chứa lượng hữu hiệu trong trị liệu của thành phần hoạt tính.

Chế phẩm dược được đề xuất ở đây có thể được sử dụng theo nhiều con đường khác nhau bao gồm, nhưng không giới hạn ở, sử dụng qua đường miệng (trong ruột), sử dụng ngoài đường tiêu hóa (bằng đường tiêm), sử dụng qua trực tràng, sử dụng qua da, sử dụng trong da, sử dụng nội tủy mạc, sử dụng dưới da (SC), sử dụng trong tĩnh mạch (IV), sử dụng trong cơ (IM), và sử dụng trong mũi.

Nhìn chung, các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này được sử dụng với lượng hữu hiệu. Lượng hợp chất được sử dụng trên thực tế thường sẽ được xác định bởi bác sĩ, theo các tình huống thích hợp, bao gồm tình trạng cần được điều trị, đường dùng thuốc được lựa chọn, hợp chất thực tế được sử dụng, tuổi, cân nặng, và đáp ứng của từng bệnh nhân, mức độ nghiêm trọng của triệu chứng của bệnh nhân, và các yếu tố tương tự.

Các hợp chất được đề xuất ở đây, khi được sử dụng để ngăn ngừa sự khởi phát của rối loạn CNS, sẽ được sử dụng cho đối tượng có nguy cơ phát triển tình trạng, thường dựa trên lời khuyên và dưới sự giám sát của bác sĩ, theo mức liều được mô tả dưới đây. Các đối tượng có nguy cơ phát triển tình trạng cụ thể thường bao gồm đối tượng có tiền sử gia đình mắc phải tình trạng này, hoặc đối tượng đã được xác định bởi thử nghiệm di truyền hoặc sàng lọc di truyền là đặc biệt dễ bị phát triển tình trạng này.

Các chế phẩm dược được đề xuất ở đây cũng có thể được sử dụng cố định ("sử dụng mãn tính"). Việc sử dụng mãn tính dùng để chỉ việc sử dụng hợp chất hoặc chế phẩm

dược của chúng trong khoảng thời gian kéo dài, ví dụ, ví dụ như, hơn 3 tháng, 6 tháng, 1 năm, 2 năm, 3 năm, 5 năm, v.v.., hoặc có thể được tiếp tục vô thời hạn, ví dụ, trong suốt phần đời còn lại của đối tượng. Theo các phương án nhất định, việc sử dụng mãn tính này được dự tính là đem lại mức hợp chất ổn định trong máu, ví dụ, trong phạm vi điều trị trong khoảng thời gian kéo dài.

Các chế phẩm dược theo sáng chế có thể được phân phối thêm bằng nhiều phương pháp dùng liều khác nhau. Ví dụ, theo các phương án nhất định, chế phẩm dược này có thể được cho dùng dưới dạng bolus, ví dụ, để làm tăng nồng độ của hợp chất trong máu đến mức hữu hiệu. Vị trí của liều bolus phụ thuộc vào nồng độ toàn thân của thành phần hoạt tính mong muốn trên khắp cơ thể, ví dụ, liều bolus trong cơ hoặc dưới da cho phép giải phóng chậm thành phần hoạt tính, trong khi liều bolus được đưa trực tiếp đến tĩnh mạch (ví dụ, bằng cách nhỏ giọt IV) cho phép phân phối nhanh hơn nhiều, cách này nhanh chóng làm tăng nồng độ của thành phần hoạt tính trong máu đến mức hữu hiệu. Theo các phương án khác, chế phẩm dược này có thể được sử dụng dưới dạng truyền liên tục, ví dụ, bằng cách nhỏ giọt IV, để duy trì nồng độ ở trạng thái ổn định của thành phần hoạt tính trong cơ thể của đối tượng. Hơn nữa, theo một số phương án khác nữa, chế phẩm dược này có thể được sử dụng lần đầu dưới dạng liều bolus, sau đó là truyền liên tục.

Chế phẩm để sử dụng qua đường miệng có thể có dạng dung dịch lỏng hoặc hỗn dịch rời, hoặc bột rời. Tuy nhiên, thông thường hơn, chế phẩm này là ở dạng liều đơn vị để tạo thuận lợi cho việc dùng liều chính xác. Thuật ngữ "dạng liều đơn vị" dùng để chỉ các đơn vị riêng biệt về mặt vật lý thích hợp làm các liều đơn vị cho các đối tượng là người và động vật khác, mỗi đơn vị chứa lượng hoạt chất được xác định trước được tính toán để tạo ra hiệu quả trị liệu mong muốn, kết hợp với tá dược dược dụng thích hợp. Dạng liều đơn vị thường bao gồm ống tiêm được đóng sẵn thuốc, được đo sẵn lượng thuốc hoặc các bơm tiêm chứa chế phẩm lỏng hoặc viên tròn, viên nén, viên nang hoặc tương tự trong trường hợp là chế phẩm rắn. Trong các chế phẩm như vậy, hợp chất thường là thành phần phụ (từ khoảng 0,1 đến khoảng 50% trọng lượng hoặc tốt hơn là từ khoảng 1 đến khoảng 40% trọng lượng) với phần còn lại là các chất dẫn thuốc hoặc tá dược khác nhau và chất hỗ trợ xử lý giúp tạo ra dạng bào chế mong muốn.

Với cách thức dùng liều qua đường miệng, một đến năm và đặc biệt là hai đến bốn và thường là ba liều qua đường miệng mỗi ngày là các phác đồ đại diện. Khi sử dụng dạng liều này, mỗi liều cung cấp từ 0,01 đến khoảng 20 mg/kg hợp chất được đề xuất ở đây, với liều được ưu tiên mỗi liều cung cấp từ khoảng 0,1 đến khoảng 10 mg/kg, và đặc biệt là khoảng 1 đến khoảng 5 mg/kg.

Liều dùng qua da thường được chọn để mang lại mức máu tương tự hoặc thấp hơn so với mức đạt được bằng cách dùng liều tiêm, thường ở lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,01 đến khoảng 20% trọng lượng, tốt hơn là từ khoảng 0,1 đến khoảng 20% trọng lượng, tốt hơn là từ khoảng 0,1 đến khoảng 10% trọng lượng, và tốt hơn nữa là từ khoảng 0,5 đến khoảng 15% trọng lượng.

Mức liều tiêm nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 mg/kg/giờ đến ít nhất 20 mg/kg/giờ, tất cả từ khoảng 1 đến khoảng 120 giờ và đặc biệt là 24 đến 96 giờ. Liều bolus được đóng sẵn thuốc với lượng từ khoảng 0,1 mg/kg đến khoảng 10 mg/kg hoặc hơn cũng có thể được sử dụng để đạt được mức trạng thái ổn định vừa đủ. Liều tổng cộng tối đa được mong đợi là không vượt quá khoảng 5 g/ngày cho bệnh nhân là người nặng 40 đến 80 kg.

Dạng lỏng thích hợp cho việc sử dụng qua đường miệng có thể bao gồm chất dẫn thuốc chứa nước hoặc không chứa nước với chất đệm, chất tạo huyền phù và làm phân tán, chất tạo màu, chất tạo hương vị và các chất tương tự. Các dạng rắn có thể bao gồm, ví dụ, thành phần bất kỳ trong số các thành phần sau đây, hoặc hợp chất có đặc điểm tương tự: chất kết dính như xenluloza vi tinh thể, gôm tragacanth hoặc gelatin; tá dược như tinh bột hoặc lactoza, chất làm rã như axit alginic, primogel, hoặc tinh bột ngô; chất bôi trơn như magie stearat; chất lỏng như silic dioxit keo; chất làm ngọt như sucroza hoặc sacarin; hoặc chất tạo hương vị như bạc hà, metyl salixylat, hoặc hương liệu cam.

Chế phẩm tiêm được thường dựa trên nước muối vô trùng tiêm được hoặc nước muối đệm phosphat hoặc các tá dược tiêm được khác đã biết trong lĩnh vực này. Như trước đây, hợp chất hoạt tính trong các chế phẩm như vậy thường là thành phần phụ, thường nằm trong khoảng từ khoảng 0,05 đến 10% trọng lượng với phần còn lại là tá dược tiêm được và các chất tương tự.

Các chế phẩm dùng qua da thường được bào chế dưới dạng thuốc mỡ hoặc kem bôi tại chỗ có chứa (các) thành phần hoạt tính. Khi được bào chế dưới dạng thuốc mỡ, các thành phần hoạt tính thường sẽ được kết hợp với chất nền parafin hoặc mỡ trộn lẫn được với nước. Ngoài ra, các thành phần hoạt tính có thể được bào chế dưới dạng kem với, ví dụ như chất nền kem dầu trong nước. Các chế phẩm dùng qua da như vậy đã được biết rõ trong lĩnh vực này và thường bao gồm các thành phần bổ sung để tăng cường tính thấm qua da liên quan đến độ ổn định của các thành phần hoạt tính hoặc chế phẩm. Tất cả các chế phẩm và thành phần dùng qua da đã biết như vậy đều nằm trong phạm vi được sáng chế đề xuất ở đây.

Các hợp chất được đề xuất ở đây cũng có thể được sử dụng bằng một phương tiện dùng qua da. Theo đó, việc sử dụng qua da có thể được thực hiện bằng cách sử dụng ổ chứa hoặc loại màng có nhiều lỗ rỗng, hoặc nhiều loại vật liệu nền rắn.

Các thành phần được mô tả trên đây cho các chế phẩm dùng được qua đường miệng, tiêm được hoặc dùng được tại chỗ chỉ nhằm mục đích đại diện. Các tài liệu khác cũng như các kỹ thuật xử lý và nội dung tương tự được nêu trong Phần 8 của Remington's Pharmaceutical Sciences, Tái bản lần thứ 17, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, tài liệu này được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng ở dạng phóng thích kéo dài hoặc từ các hệ thống phân phối thuốc phóng thích kéo dài. Có thể tìm thấy mô tả về các vật liệu liệu phóng thích kéo dài đại diện trong tài liệu Remington's Pharmaceutical Sciences.

Sáng chế cũng đề xuất muối cộng axit dược dụng của hợp chất theo sáng chế. Axit mà được dùng để điều chế muối dược dụng là axit mà tạo muối cộng axit không độc, tức là, muối chứa anion dược dụng như hydroclorua, hydroiodua, hydrobromua, nitrat, sulfat, bisulfat, phosphat, axetat, lactat, xitrat, tartrat, sucxinat, maleat, fumarat, benzoat, para-toluensulfonat, và axit tương tự.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm dược chứa hợp chất theo sáng chế và tá dược dược dụng, ví dụ, chế phẩm thích hợp để tiêm, như tiêm trong tĩnh mạch (IV).

Tá dược dược dụng bao gồm bất kỳ và tất cả các chất pha loãng hoặc chất dẫn lỏng khác, chất trợ phân tán hoặc chất trợ huyền phù, chất hoạt động bề mặt, chất đẳng

trương, chất phụ gia, chất bảo quản và các chất tương tự, phù hợp với dạng liều cụ thể mong muốn, ví dụ, tiêm. Tổng quan về chế phẩm và/hoặc quy trình sản xuất các chế phẩm dược này có thể được tìm thấy, ví dụ, trong Remington's Pharmaceutical Sciences, Tái bản lần thứ mười sáu, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980), và Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Tái bản lần thứ 21 (Lippincott Williams & Wilkins, 2005).

Ví dụ, các chế phẩm dạng tiêm, chẳng hạn như hỗn dịch nước dạng tiêm vô trùng, có thể được bào chế theo kỹ thuật đã biết bằng cách sử dụng các chất phân tán hoặc chất làm ẩm và chất tạo huyền phù thích hợp. Các tá dược lấy làm ví dụ có thể được sử dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nước, nước muối vô trùng hoặc nước muối đệm phosphat, hoặc dung dịch Ringer.

Theo các phương án nhất định, chế phẩm dược này còn chứa dẫn xuất xyclodextrin. Các xyclodextrin thông dụng nhất là α–, β– và γ– xyclodextrin chứa lần lượt 6, 7 và 8 đơn vị glucoza liên kết α–l ,4, tùy ý chứa một hoặc nhiều phần tử thế trên gốc đường được liên kết, mà bao gồm, nhưng không giới hạn ở, được metyl hóa được thế hoặc không được thế, được hydroxyalkyl hóa, được axyl hóa, và đột biến thế sulfoalkylete. Theo các phương án nhất định, xyclodextrin là sulfoalkyl ete β–xyclodextrin, ví dụ, ví dụ như, sulfobutyl ete β–xyclodextrin, còn được gọi là CAPTISOL®. Xem, ví dụ, U.S. 5,376,645. Theo các phương án nhất định, chế phẩm này chứa hexapropyl–β–xyclodextrin. Theo một phương án cụ thể hơn, chế phẩm này chứa hexapropyl–β–xyclodextrin (10–50% trong nước).

Chế phẩm dạng tiêm có thể được khử trùng, ví dụ, bằng cách lọc qua màng lọc giữ vi khuẩn, hoặc bằng cách đưa vào các chất khử trùng dưới dạng chế phẩm rắn vô trùng mà có thể được hòa tan hoặc được làm phân tán trong nước vô trùng hoặc môi trường tiêm vô trùng khác trước khi sử dụng.

Nhìn chung, các hợp chất được đề xuất ở đây được sử dụng với lượng hữu hiệu. Lượng hợp chất được sử dụng trên thực tế thường sẽ được xác định bởi bác sĩ, theo các tình huống thích hợp, bao gồm tình trạng cần được điều trị, đường dùng thuốc được lựa chọn, hợp chất thực tế được sử dụng, tuổi, cân nặng, đáp ứng của từng bệnh nhân, mức độ nghiêm trọng của triệu chứng của bệnh nhân, và các yếu tố tương tự.

Các chế phẩm này là ở dạng liều đơn vị để tạo thuận lợi cho việc dùng liều chính xác. Thuật ngữ "dạng liều đơn vị" dùng để chỉ các đơn vị riêng biệt về mặt vật lý thích hợp làm các liều đơn vị cho các đối tượng là người và động vật khác, mỗi đơn vị chứa lượng hoạt chất được xác định trước được tính toán để tạo ra hiệu quả trị liệu mong muốn, kết hợp với tá dược dược dụng phù hợp. Dạng liều đơn vị thường bao gồm ống tiêm được đóng sẵn thuốc, được đo sẵn lượng thuốc hoặc bơm tiêm chứa chế phẩm lỏng. Trong các chế phẩm như vậy, hợp chất thường là thành phần phụ (từ khoảng 0,1% đến khoảng 50% trọng lượng hoặc tốt hơn là từ khoảng 1% đến khoảng 40% trọng lượng) với phần còn lại là các chất dẫn hoặc chất mang khác nhau và chất hỗ trợ gia công giúp tạo ra dạng bào chế mong muốn.

Các hợp chất được đề xuất ở đây có thể được sử dụng làm hoạt chất duy nhất, hoặc chúng có thể được sử dụng kết hợp với các hoạt chất khác. Theo một khía cạnh, sáng chế này đề xuất sự kết hợp của hợp chất theo sáng chế và một tác nhân có hoạt tính dược lý khác. Việc sử dụng ở dạng kết hợp có thể tiến hành bằng bất kỳ kỹ thuật nào rõ ràng với người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này bao gồm, ví dụ, việc sử dụng riêng biệt, tuần tự, đồng thời và xen kẽ.

Mặc dù các phần mô tả về các chế phẩm dược được đề xuất trong bản mô tả này chủ yếu hướng đến các chế phẩm dược mà thích hợp cho phương thức cho con người dùng, sẽ được hiểu bởi người có kiến thức trung bình là các chế phẩm như vậy nhìn chung là thích hợp cho phương thức cho các động vật thuộc tất cả các loại dùng. Dạng cải biến của các chế phẩm dược thích hợp cho phương thức cho con người dùng để làm cho các chế phẩm này thích hợp cho phương thức cho các động vật khác nhau dùng thì đã được hiểu rõ, và nhà dược lý học thú y có kỹ năng trung bình có thể thiết kế và/hoặc thực hiện dạng cải biến như vậy với việc thực hiện thử nghiệm thông thường. Tổng quan về chế phẩm và/hoặc quy trình sản xuất các chế phẩm dược này có thể được tìm thấy, ví dụ, trong Remington: The Science and Practice of Pharmacy Tái bản lần thứ 21, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất Bộ kit bao gồm chế phẩm (ví dụ, chế phẩm rắn) chứa hợp chất có công thức (**I**).

Liệu pháp kết hợp

Hợp chất hoặc chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc chế phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng) có thể được sử dụng kết hợp với chất hoặc liệu pháp bổ sung. Đối tượng được cho sử dụng hợp chất được mô tả ở đây có thể mắc bệnh, rối loạn hoặc tình trạng, hoặc triệu chứng của chúng, mà sẽ hưởng lợi từ phương pháp điều trị với chất hoặc liệu pháp khác. Liệu pháp kết hợp có thể đạt được bằng cách sử dụng hai hoặc nhiều chất, mỗi trong số các chất được bào chế và sử dụng riêng lẻ, hoặc bằng cách sử dụng hai hoặc nhiều chất ở dạng bào chế đơn. Theo một số phương án, hai hoặc nhiều chất này trong liệu pháp kết hợp có thể được sử dụng đồng thời. Theo một số phương án khác, hai hoặc nhiều chất này trong liệu pháp kết hợp được sử dụng riêng lẻ. Ví dụ, việc sử dụng chất thứ nhất (hoặc hỗn hợp các chất) có thể đi trước việc sử dụng chất thứ hai (hoặc hỗn hợp các chất) theo phút, giờ, ngày, hoặc tuần. Do đó, hai hoặc nhiều chất này có thể được sử dụng cách nhau trong vòng vài phút hoặc cách nhau trong vòng 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18, hoặc 24 giờ hoặc cách nhau trong vòng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14 ngày hoặc cách nhau trong vòng 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc tuần. Trong một số trường hợp, thậm chí có thể có các khoảng cách dài hơn. Mặc dù trong nhiều trường hợp, có mong muốn rằng hai hoặc nhiều chất này được sử dụng trong liệu pháp kết hợp có mặt cùng một lúc trên cơ thể bệnh nhân, nhưng điều này là không cần thiết.

Liệu pháp kết hợp cũng có thể bao gồm hai hoặc nhiều cách sử dụng của một hoặc nhiều chất được sử dụng kết hợp với sử dụng trình tự khác nhau của chất thành phần. Ví dụ, nếu chất X và chất Y được sử dụng ở dạng kết hợp, một người có thể sử dụng chúng một cách tuần tự ở dạng kết hợp một hoặc nhiều lần, ví dụ, theo thứ tự X-Y-X, X-X-Y, Y-X-Y, Y-Y-X, X-X-Y-Y, v.v... Các chất bổ sung lấy làm ví dụ được mô tả dưới đây.

Chất ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor - SSRI)

Theo một số phương án, hợp chất hoặc chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc chế phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng) được sử dụng kết hợp với

(các) SSRI. Các SSRI chứa chất chống trầm cảm mà làm tăng mức serotonin trong não. Các SSRI lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, Citalopram (Celexa), Escitalopram (Lexapro), Fluoxetin (Prozac), Fluvoxamin (Luvox), Paroxetin (Paxil), và Sertralin (Zoloft).

Chất ức chế tái hấp thu norepinephrin (Norepinephrine Reuptake Inhibitors - NERI)
Theo một số phương án, hợp chất hoặc chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc chế phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng) được sử dụng kết hợp với (các) NERI. Các NERI lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, Atomoxetin (Strattera), Reboxetin (Edronax, Vestra), Bupropion (Wellbutrin, Zyban), Duloxetin, Desipramin (Norpramin), Amedalin (UK-3540-1), Daledalin (UK-3557-15), Edivoxetin (LY-2216684), Esreboxetin, Lortalamin (LM-1404), Nisoxetin (LY-94,939), Talopram (tasulopram) (Lu 3-010), Talsupram (Lu 5-005), Tandamin (AY-23,946), và Viloxazin (Vivalan).

Thuốc chống loạn thần
Theo một số phương án, hợp chất hoặc chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc chế phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng) được sử dụng kết hợp với (các) thuốc chống loạn thần. Thuốc chống loạn thần bao gồm chất đối vận D2, làm giảm quá trình dẫn truyền thần kinh được hoạt hóa bởi dopamin trong con đường tiết dopamin. Các thuốc chống loạn thần lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, Asenapin (Saphris), Aripiprazol (Abilify), Cariprazin (Vrayar), Clozapin (Clozaril), Droperidol, Fluperlapin, Mesoridazin, Quetiapin Hemifumarat, Racloprit, Spiperon, Sulpirit, Trimetobenzamit hydroclorua, Trifluoperazin Dihydroclorua, lurasidon (Latuda), Olanzapin (Zyprexa), Quetiapin (Seroquel), Zotepin, Risperidon (Risperdal), Ziprasidon (Geodon), Mesotidazin, Chlorpromazin hydroclorua, và Haloperidol (Haldol).
Cannabinoid

Theo một số phương án, hợp chất hoặc chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc chế phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng) được sử dụng kết hợp với (các) cannabinoid. Các cannabinoid lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, Cannabidiol (Epidiolex), Axit Tetrahydrocannabinolic, Tetrahydrocannabinol, Axit Cannabidolic, Cannabinol, Cannabigerol, Cannabichromen, Tetrahydrocannabivarin, và Cannabidivarin.

Chất đối vận thụ thể NMDA

Theo một số phương án, hợp chất hoặc chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc chế phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng) được sử dụng kết hợp với (các) chất đối vận thụ thể NMDA. Các chất đối vận thụ thể NMDA là một nhóm thuốc mà ức chế hoạt động của thụ thể N-metyl-d-aspartat. Các chất đối vận NMDA lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, Ketamin, Esketamin, Ketobemidon, Ifendopril, Axit 5,7-Diclokynurenic, Licostinel, Memantin, Gavestinel, Phencyclidin, Dextrometorphan, Remacemit, Selfotel, Tiletamin, Dextropropoxyphen, Aptiganel, Dexanabinol, và Amantadin. Chất đối vận thụ thể NMDA cũng chứa các opioid như Metadon, Dextropropoxyphen, Petidin, Levorphanol, Tramadol, Neramexan, và Ketobemidon.

Chất chủ vận thụ thể GABA

Theo một số phương án, hợp chất hoặc chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc chế phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng) được sử dụng kết hợp với (các) chất chủ vận thụ thể GABA. Các chất chủ vận thụ thể GABA là một nhóm thuốc mà là chất chủ vận cho một hoặc nhiều thụ thể GABA. Các chất chủ vận thụ thể GABA lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, Clobazam, Topiramat, Muscimol, Progabit, Riluzol, Baclofen, Gabapentin, Vigabatrin, Axit Valproic, Tiagabin, Lamotrigin, Pregabalin, Phenyloin, Carbamazepin, Thiopental, Thiamylal, Pentobarbital, Secobarbital, Hexobarbital, Butobarbital, Amobarbital, Barbital,

Mephobarbital, Phenobarbital, Primidon, Midazolam, Triazolam, Lometazepam, Flutazolam, Nitrazepam, Fluritrazepam, Nimetazepam, Diazepam, Medazepam, Oxazolam, Prazeam, Tofisopam, Rilmazafono, Lorazepam, Temazepam, Oxazepam, Fluidazepam, Chlordizaepoxit, Cloxazolam, Flutoprazepam, Alprazolam, Estazolam, Bromazepam, Flurazepam, Clorazepate Kali, Haloxazolam, etyl Loflazepat, Qazepam, Clonazepam, Mexazolam, Etizolam, Brotizolam, Clotizaepam, Propofol, Fospropofol, Zolpidem, Zopiclon, Exzopiclon, Muscimol, TFQP/gaboxadol, Isoguvacin, Kojic amin, GABA, Homotaurin, Homohypotaurin, Axit Trans-aminoxyclopentan-3-carboxylic, Axit Trans-amino-4-crotonic, Axit b-guanidinopropionic, homo-b-prolin, Axit Isonipecotic, Axit 3-((aminoiminometyl)thio)-2-propenoic (ZAP A), Axit Imidazoleaxetic, và Axit Piperidin-4-sulfonic (P4S).

Chất ức chế cholinesteraza

Theo một số phương án, hợp chất hoặc chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc chế phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng) được sử dụng kết hợp với (các) chất ức chế cholinesteraza. Nói chung, cholinergic là hợp chất mô phỏng hoạt động của axetylcholin và/hoặc butyrylcholin. Các chất ức chế cholinesteraza là một nhóm thuốc mà ngăn ngừa sự phân hủy axetylcholin. Các chất ức chế cholinesteraza lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, Donepizil (Aricept), Tacrin (Cognex), Rivastigmin (Exelon, Exelon Patch), Galantamin (Razadyn, Reminyl), Memantin/Donepezil (Namzaric), Ambenoni (Mytelaza), Neostigmin (Bloxiverz), Pyridostigmin (Mestinon Timespan, Regonol), và Galantamin (Razadyn).

Sáng chế cũng đề cập đến, trong số các yếu tố khác, việc sử dụng hợp chất hoặc chế phẩm dược được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc chế phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng) cho đối tượng đã được cho sử dụng trước đó chất được chọn từ nhóm bao gồm thuốc giãn cơ phế quản/đường thở, chất chống virut, oxy, kháng thể, và chất kháng khuẩn. Theo một số phương án chất bổ sung được sử dụng cho đối tượng trước khi sử dụng hợp chất hoặc chế phẩm dược được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc chế phẩm chứa hợp chất có

công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng) và chất bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm thuốc giãn cơ phế quản/đường thở, chất chống virut, oxy, kháng thể, và chất kháng khuẩn. Theo một số phương án, hợp chất hoặc chế phẩm dược được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc chế phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng) được cho dùng đồng thời cho đối tượng với chất được chọn từ thuốc giãn cơ phế quản/đường thở, chất chống virut, oxy, và chất kháng khuẩn.

Phương pháp sử dụng và điều trị

Theo một khía cạnh, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ, các hợp chất có công thức (I), được dự kiến là hữu ích như là các tác nhân trị liệu để điều trị rối loạn liên quan đến CNS (ví dụ, rối loạn giấc ngủ, rối loạn tâm trạng như trầm cảm, rối loạn phổ tâm thần phân liệt, rối loạn co giật, quá trình hình thành động kinh, rối loạn trí nhớ và/hoặc nhận thức, rối loạn vận động, rối loạn nhân cách, rối loạn phổ tự kỷ, chứng đau, chấn thương sọ não, bệnh mạch máu, rối loạn lạm dụng chất kích thích và/hoặc hội chứng cai nghiện, hoặc ù tai) ở đối tượng cần điều trị (ví dụ,đối tượng mắc hội chứng Rett, hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy, hoặc hội chứng Angelman). Các tình trạng CNS lấy làm ví dụ liên quan đến sự điều biến GABA bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các rối loạn giấc ngủ [ví dụ, mất ngủ], các rối loạn tâm trạng [ví dụ, trầm cảm trầm cảm (ví dụ, rối loạn trầm cảm chủ yếu (MDD)), rối loạn tính khí (ví dụ, trầm cảm mức độ vừa), rối loạn lưỡng cực (ví dụ, I và/hoặc II), rối loạn lo âu (ví dụ, rối loạn lo âu lan tỏa (GAD), rối loạn lo âu xã hội), căng thẳng, rối loạn căng thẳng sau chấn thương (PTSD), rối loạn cưỡng chế (ví dụ, rối loạn ám ảnh cưỡng chế (OCD))], rối loạn phổ tâm thần phân liệt [ví dụ, bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn phân liệt cảm xúc], rối loạn co giật [ví dụ, động kinh (ví dụ, trạng thái động kinh (SE)), chứng co giật], rối loạn trí nhớ và/hoặc nhận thức [ví dụ, rối loạn chú ý (ví dụ, rối loạn tăng động giảm chú ý (ADHD)), sa sút trí tuệ (ví dụ, sa sút trí tuệ loại bệnh Alzheimer, sa sút trí tuệ loại thể Lewis, sa sút trí tuệ loại mạch], rối loạn vận động [ví dụ, bệnh Huntington, bệnh Parkinson], rối loạn nhân cách [ví dụ, rối loạn nhân cách chống xã hội, rối loạn nhân cách ám ảnh cưỡng chế], rối loạn phổ tự kỷ (ASD) [ví dụ, tự kỷ, nguyên nhân đơn gen của chứng tự kỷ như bệnh lý synap, ví dụ, hội chứng Rett, hội

chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy, hoặc hội chứng Angelman], chứng đau [ví dụ, bệnh đau thần kinh, triệu chứng đau liên quan đến chấn thương, chứng đau cấp tính, chứng đau mãn tính], chấn thương sọ não (TBI), bệnh mạch máu [ví dụ, đột quỵ, thiếu máu cục bộ, dị dạng mạch], rối loạn lạm dụng chất kích thích và/hoặc hội chứng cai nghiện [ví dụ, ngoài thuốc phiện, cocain, và/hoặc rượu], và ù tai.

Theo các phương án nhất định, rối loạn liên quan đến CNS là rối loạn giấc ngủ, rối loạn tâm trạng, rối loạn phổ tâm thần phân liệt, rối loạn co giật, rối loạn trí nhớ và/hoặc nhận thức, rối loạn vận động, rối loạn nhân cách, rối loạn phổ tự kỷ, chứng đau, chấn thương sọ não, bệnh mạch máu, rối loạn lạm dụng chất kích thích và/hoặc hội chứng cai nghiện, ù tai hoặc trạng thái động kinh. Theo các phương án nhất định, rối loạn liên quan đến CNS này là trầm cảm. Theo các phương án nhất định, rối loạn liên quan đến CNS này là trầm cảm sau sinh. Theo các phương án nhất định, rối loạn liên quan đến CNS này là rối loạn trầm cảm chủ yếu. Theo các phương án nhất định, rối loạn trầm cảm chủ yếu này là rối loạn trầm cảm chủ yếu mức độ vừa. Theo các phương án nhất định, rối loạn trầm cảm chủ yếu này là rối loạn trầm cảm chủ yếu mức độ nghiêm trọng.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp cải thiện hoặc ngăn ngừa hoạt động co giật ở đối tượng, bao gồm việc sử dụng cho đối tượng cần điều trị lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế. Theo một số phương án, phương pháp này cải thiện hoặc ngăn ngừa quá trình hình thành động kinh.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất sự kết hợp của hợp chất theo sáng chế và một tác nhân có hoạt tính dược lý khác. Các hợp chất được đề xuất ở đây có thể được sử dụng làm hoạt chất duy nhất, hoặc chúng có thể được sử dụng kết hợp với các hoạt chất khác. Việc sử dụng ở dạng kết hợp có thể tiến hành bằng bất kỳ kỹ thuật nào rõ ràng với người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này bao gồm, ví dụ, việc sử dụng riêng biệt, tuần tự, đồng thời và xen kẽ.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa khả năng kích thích não ở đối tượng dễ bị mắc hoặc bị nhiễm tình trạng liên quan đến khả năng kích thích não, bao gồm việc cho đối tượng này sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế cho đối tượng.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa căng thẳng hoặc chứng lo âu ở đối tượng, bao gồm việc sử dụng cho đối tượng cần điều trị lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế, hoặc chế phẩm của chúng.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp cải thiện hoặc ngăn ngừa chứng mất ngủ ở đối tượng, bao gồm việc sử dụng cho đối tượng cần điều trị lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế, hoặc chế phẩm của chúng.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp gây ngủ và về cơ bản là duy trì mức ngủ REM mà được tìm thấy ở giấc ngủ thông thường, trong đó hiệu ứng tỉnh lại đáng kể của tình trạng mất ngủ không xảy ra, bao gồm việc sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp cải thiện hoặc ngăn ngừa hội chứng tiền kinh nguyệt (PMS) hoặc trầm cảm hậu sản (PND) ở đối tượng, bao gồm việc sử dụng cho đối tượng cần điều trị lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa các rối loạn tâm trạng ở đối tượng, bao gồm việc sử dụng cho đối tượng cần điều trị lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế. Theo các phương án nhất định rối loạn tâm trạng là trầm cảm.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp tăng cường nhận thức hoặc điều trị rối loạn trí nhớ bằng việc cho đối tượng này sử dụng lượng hữu hiệu trong trị liệu của hợp chất theo sáng chế. Theo các phương án nhất định, rối loạn này là bệnh Alzheimer. Theo các phương án nhất định, rối loạn này là hội chứng Rett.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị rối loạn chú ý by việc cho đối tượng này sử dụng lượng hữu hiệu trong trị liệu của hợp chất theo sáng chế. Theo các phương án nhất định, rối loạn chú ý này là ADHD.

Tình trạng viêm hệ thần kinh trung ương (CNS) (tình trạng viêm dây thần kinh) được công nhận là một đặc điểm của tất cả các rối loạn thần kinh. Các rối loạn viêm thần kinh chủ yếu bao gồm chứng đa xơ cứng (đặc trưng bởi đáp ứng do miễn dịch làm trung gian chống lại các protein myelin), và viêm não màng não (nơi các chất gây nhiễm trùng gây ra đáp ứng viêm). Bằng chứng khoa học bổ sung cho thấy vai trò tiềm năng của các cơ chế viêm trong các tình trạng thần kinh khác như bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, đột quỵ và chấn

thương sọ não. Theo một phương án, các hợp chất theo sáng chế là hữu dụng để điều trị tình trạng viêm dây thần kinh. Theo một phương án khác, các hợp chất theo sáng chế là hữu dụng để điều trị viêm trong các tình trạng thần kinh, bao gồm bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, đột quỵ, và chấn thương sọ não.

Theo các phương án nhất định, hợp chất này được sử dụng cho đối tượng cố định. Theo các phương án nhất định, hợp chất này được sử dụng cho đối tượng qua đường miệng, dưới da, trong cơ, hoặc trong tĩnh mạch.

Các rối loạn và rối loạn chức năng thần kinh nội tiết

Sáng chế đề xuất các phương pháp có thể được sử dụng để điều trị các rối loạn và rối loạn chức năng thần kinh nội tiết. Như được sử dụng trong bản mô tả này, "rối loạn thần kinh nội tiết" hoặc "rối loạn chức năng thần kinh nội tiết" dùng để chỉ các tình trạng khác nhau gây ra do sự mất cân bằng sản xuất hormon của cơ thể liên quan trực tiếp đến não. Rối loạn thần kinh nội tiết bao gồm các tương tác giữa hệ thần kinh và hệ thống nội tiết. Do vùng dưới đồi và tuyến yên là hai khu vực của não điều chỉnh việc sản xuất hormon, tổn thương vùng dưới đồi hoặc tuyến yên, ví dụ, như chấn thương sọ não, có thể ảnh hưởng đến việc sản xuất hormon và các chức năng thần kinh nội tiết khác của não. Theo một số phương án, rối loạn và rối loạn chức năng thần kinh nội tiết này có liên quan đến rối loạn hoặc tình trạng sức khỏe của phụ nữ (ví dụ, rối loạn hoặc tình trạng sức khỏe của phụ nữ được mô tả trong bản mô tả này). Theo một số phương án, rối loạn và rối loạn chức năng thần kinh nội tiết này có liên quan đến rối loạn hoặc tình trạng sức khỏe của phụ nữ là hội chứng buồng trứng đa nang.

Các triệu chứng của rối loạn thần kinh nội tiết bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các triệu chứng liên quan đến hành vi, cảm xúc, và giấc ngủ, các triệu chứng liên quan đến chức năng sinh sản, và triệu chứng soma; bao gồm nhưng không giới hạn ở mệt mỏi, trí nhớ kém, lo lắng, trầm cảm, tăng hoặc giảm cân, cảm xúc không ổn định, thiếu tập trung, khó tập trung, mất lipit, vô sinh, vô kinh, mất khối lượng cơ, tăng mỡ bụng, huyết áp thấp, giảm nhịp tim, rụng tóc, thiếu máu, táo bón, không dung nạp lạnh và da khô.

Các bệnh và rối loạn thoái hóa thần kinh

Các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng để điều trị các bệnh và rối loạn thoái hóa thần kinh. Thuật ngữ "bệnh thoái hóa thần kinh" bao gồm các bệnh và rối loạn có liên quan đến sự mất dần cấu trúc hoặc chức năng của các tế bào thần kinh, hoặc chết các tế bào thần kinh. Các bệnh và rối loạn thoái hóa thần kinh bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh Alzheimer (bao gồm các triệu chứng liên quan của chứng suy giảm nhận thức mức độ nhẹ, vừa phải, hoặc nghiêm trọng); bệnh xơ cứng teo cơ một bên (ALS); tổn thương do thiếu máu cục bộ và thiếu oxy; thất điều và co giật (bao gồm để điều trị và phòng ngừa và phòng ngừa co giật do rối loạn phân liệt cảm xúc hoặc do thuốc được sử dụng để điều trị tâm thần phân liệt); hay quên; phù não; thất điều tiểu não bao gồm hội chứng tăng tế bào thần kinh McLeod (MLS); chấn thương đầu kín; hôn mê; chấn thương liên tục (ví dụ, chấn thương tủy sống và chấn thương đầu); sa sút trí tuệ bao gồm sa sút trí tuệ đa nhồi máu và sa sút trí tuệ tuổi già; rối loạn ý thức; hội chứng Down; Parkinson do dược chất hoặc do thuốc gây ra (chẳng hạn như chứng loạn thần kinh cấp tính do thuốc an thần, loạn trương lực cơ cấp tính, hội chứng Parkinson, hoặc rối loạn vận động chậm phát triển, hội chứng an thần kinh ác tính, hoặc run tư thế do thuốc); bệnh động kinh; hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy; hội chứng Gilles de la Tourette; chấn thương đầu; suy giảm và mất thính giác; bệnh Huntington; hội chứng Lennox; rối loạn vận động do levodopa gây ra; thiểu năng trí tuệ; rối loạn vận động bao gồm rối loạn vận động và hội chứng vận động (cứng nhắc) (bao gồm vôi hóa hạch nền, thoái hóa thân nền vỏ não, teo nhiều hệ thống, phức hợp sa sút trí tuệ Parkinson-ALS, bệnh Parkinson, Parkinson sau não, và bệnh liệt siêu nhân tiến triển); co thắt cơ và các rối loạn liên quan đến tình trạng co cứng hoặc yếu cơ bao gồm múa giật (chẳng hạn như múa giật di truyền lành tính, múa giật do thuốc, chứng múa vung nửa người, bệnh Huntington, bệnh hồng cầu gai thần kinh, chứng múa giật Sydenham và chứng múa giật có triệu chứng), rối loạn vận động (bao gồm các rối loạn tic như tic phức tạp, tic đơn giản và tic có triệu chứng), rung giật cơ (bao gồm rung giật cơ toàn thân và rung giật cơ cục bộ), run (chẳng hạn như run khi nghỉ ngơi, run tư thế và run có chủ định) và rối loạn trương lực cơ (bao gồm loạn trương lực cơ quanh trục, chuột rút của người viết do rối loạn trương lực, rối loạn trương lực cơ liệt nửa người, rối loạn trương lực cơ kịch phát và rối loạn trương lực cục bộ như co

thắt cơ vòng mi, rối loạn trương lực cơ hàm-miệng, chứng khó phát âm do co thắt và vẹo cổ); tổn thương tế bào thần kinh bao gồm tổn thương mắt, bệnh võng mạc hoặc thoái hóa điểm vàng của mắt; chấn thương nhiễm độc thần kinh sau đột quỵ não, đột quỵ do huyết khối tắc mạch, đột quỵ xuất huyết, thiếu máu cục bộ não, co thắt mạch não, hạ đường huyết, mất trí nhớ, giảm oxy huyết, thiếu oxy huyết, ngạt chu sinh và ngừng tim; bệnh Parkinson; co giật; tình trạng động kinh; đột quỵ; ù tai; bệnh xơ hóa ống sinh tinh, và nhiễm virut gây ra thoái hóa thần kinh (ví dụ, do hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS) và bệnh não). Các bệnh thoái hóa thần kinh cũng bao gồm nhưng không giới hạn ở tổn thương nhiễm độc thần kinh, sau đột quỵ não, đột quỵ huyết khối tắc mạch, đột quỵ xuất huyết, thiếu máu não, co thắt mạch não, hạ đường huyết, mất trí nhớ, thiếu oxy, thiếu oxy, ngạt chu sinh và ngừng tim. Các phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh thoái hóa thần kinh cũng bao gồm điều trị hoặc ngăn ngừa mất chức năng tế bào thần kinh đặc trưng của rối loạn thoái hóa thần kinh.

Rối loạn tâm trạng

Sáng chế cũng đề xuất các phương pháp điều trị rối loạn tâm trạng, ví dụ như trầm cảm lâm sàng, trầm cảm sau khi sinh hoặc trầm cảm sau sinh, trầm cảm chu sinh, trầm cảm không điển hình, trầm cảm u uất, trầm cảm loạn thần nặng, trầm cảm cataonic, rối loạn cảm xúc theo mùa, rối loạn trầm cảm dai dẳng, trầm cảm kép, rối loạn nhân cách trầm cảm, trầm cảm ngắn hạn tái phát, rối loạn trầm cảm nhẹ, rối loạn lưỡng cực hoặc rối loạn trầm cảm hưng cảm, trầm cảm do các bệnh lý mãn tính gây ra, trầm cảm kháng điều trị, trầm cảm khó chữa, tự tử, ý định tự tử hoặc hành vi tự sát. Theo một số phương án, phương pháp được mô tả ở đây cung cấp hiệu quả điều trị cho đối tượng bị trầm cảm (ví dụ, trầm cảm vừa hoặc trầm trọng). Theo một số phương án, rối loạn tâm trạng có liên quan đến bệnh hoặc rối loạn được mô tả ở đây (ví dụ: các bệnh và rối loạn nội tiết thần kinh, các bệnh và rối loạn thoái hóa thần kinh (ví dụ: động kinh), rối loạn vận động, run (ví dụ: bệnh Parkinson), các bệnh hoặc tình trạng sức khỏe của phụ nữ).

Trầm cảm lâm sàng còn được gọi là trầm cảm chủ yếu, rối loạn trầm cảm chủ yếu (MDD), trầm cảm chủ yếu, trầm cảm đơn cực, rối loạn đơn cực và trầm cảm tái phát, và dùng để chỉ rối loạn tâm thần được đặc trưng bởi tâm trạng thấp lan tỏa và dai dẳng

đi kèm với lòng tự trọng thấp và mất hứng thú hoặc niềm vui trong các hoạt động thú vị bình thường. Một số người bị trầm cảm lâm sàng khó ngủ, sụt cân và thường cảm thấy dễ kích động và cáu kỉnh. Trầm cảm lâm sàng ảnh hưởng đến cách một cá thể cảm nhận, suy nghĩ và hành xử và có thể dẫn đến nhiều vấn đề về cảm xúc và thể chất. Những cá thể mắc trầm cảm lâm sàng có thể gặp khó khăn khi thực hiện các hoạt động hàng ngày và khiến họ cảm thấy như thể cuộc sống không đáng sống.

Trầm cảm sau sinh dùng để chỉ chứng trầm cảm trong thai kỳ. Các triệu chứng bao gồm cáu kỉnh, khóc, cảm thấy bồn chồn, khó ngủ, cực kỳ kiệt sức (về cảm xúc và/hoặc thể chất), thay đổi cảm giác thèm ăn, khó tập trung, lo âu và/hoặc lo lắng gia tăng, cảm giác mất kết nối với em bé và/hoặc thai nhi và mất hứng thú trong các hoạt động thú vị trước đây.

Trầm cảm hậu sản (Postnatal depression - PND) còn được gọi là trầm cảm sau sinh (Postpartum depression - PPD), và dùng để chỉ một loại trầm cảm lâm sàng ảnh hưởng đến phụ nữ sau khi sinh con. Các triệu chứng có thể bao gồm buồn bã, mệt mỏi, thay đổi thói quen ngủ và ăn uống, giảm ham muốn tình dục, khóc, lo lắng và cáu kỉnh. Theo một số phương án, PND là bệnh trầm cảm kháng điều trị (ví dụ: bệnh trầm cảm kháng điều trị như được mô tả trong bản mô tả này). Theo một số phương án, PND là trầm cảm đề kháng (ví dụ, trầm cảm đề kháng như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, đối tượng mắc PND cũng từng bị trầm cảm hoặc một triệu chứng trầm cảm khi mang thai. Chứng trầm cảm này ở đây được gọi là trầm cảm chu sinh. Theo một phương án, đối tượng bị trầm cảm chu sinh có nguy cơ mắc PND cao hơn.

Trầm cảm không điển hình (AD) được đặc trưng bởi phản ứng tâm trạng (ví dụ, chứng mất hứng thú nghịch lý) và tích cực, tăng cân đáng kể hoặc tăng cảm giác thèm ăn. Bệnh nhân mắc AD cũng có thể ngủ quá nhiều hoặc buồn ngủ (ngủ nhiều), cảm giác chân tay nặng nề và suy giảm chức năng xã hội đáng kể do hậu quả của sự quá mẫn cảm với nhận thức từ chối giữa các cá thể.

Trầm cảm u uất được đặc trưng bởi mất niềm vui (chứng mất hứng thú) trong hầu hết hoặc tất cả các hoạt động, không phản ứng với các kích thích dễ chịu, tâm trạng chán nản rõ ràng hơn là đau buồn hoặc mất mát, giảm cân quá mức hoặc cảm thấy tội lỗi quá mức.

Trầm cảm loạn thần nặng (PMD) hoặc trầm cảm loạn thần dùng để chỉ một giai đoạn trầm cảm nghiêm trọng, đặc biệt có tính chất u sầu, trong đó cá thể trải qua các triệu chứng loạn thần như ảo tưởng và ảo giác.

Trầm cảm catatonic dùng để chỉ chứng trầm cảm chủ yếu liên quan đến rối loạn hành vi vận động và các triệu chứng khác. Cá thể có thể bị câm và đơ, và bất động hoặc biểu hiện các chuyển động không có mục đích hoặc kỳ quái.

Rối loạn cảm xúc theo mùa (SAD) dùng để chỉ một loại trầm cảm theo mùa, trong đó cá thể có các giai đoạn trầm cảm theo mùa xảy ra vào mùa thu hoặc mùa đông.

Rối loạn trầm cảm dai dẳng dùng để chỉ một tình trạng liên quan đến chứng trầm cảm đơn cực, trong đó các vấn đề về thể chất và nhận thức giống nhau đều hiển nhiên. Chúng không nghiêm trọng và có xu hướng kéo dài hơn (ví dụ, ít nhất 2 năm).

Trầm cảm kép dùng để chỉ tâm trạng khá chán nản (rối loạn trầm cảm dai dẳng) kéo dài ít nhất 2 năm và được chấm dứt bởi giai đoạn trầm cảm chủ yếu.

Rối loạn nhân cách trầm cảm (DPD) dùng để chỉ chứng rối loạn nhân cách với các đặc điểm trầm cảm.

Trầm cảm ngắn hạn tái phát (RBD) dùng để chỉ tình trạng các cá thể có các giai đoạn trầm cảm khoảng một lần mỗi tháng, mỗi đợt kéo dài 2 tuần hoặc ít hơn và thường ít hơn 2-3 ngày.

Rối loạn trầm cảm nhẹ hay trầm cảm nhẹ dùng để chỉ chứng trầm cảm trong đó có ít nhất 2 triệu chứng xuất hiện trong 2 tuần.

Rối loạn lưỡng cực hoặc rối loạn trầm cảm hưng cảm gây ra sự thay đổi tâm trạng cực độ, bao gồm cảm xúc lên cao (hưng cảm hoặc hưng cảm nhẹ) và xuống thấp (trầm cảm). Trong giai đoạn hưng cảm, cá thể có thể cảm thấy hoặc hành động vui vẻ, tràn đầy năng lượng hoặc cáu kỉnh bất thường. Họ thường đưa ra những quyết định thiếu suy nghĩ và ít quan tâm đến hậu quả. Nhu cầu ngủ thường giảm. Trong giai đoạn trầm cảm, có thể khóc, kém giao tiếp bằng mắt với người khác và có cái nhìn tiêu cực về cuộc sống. Nguy cơ tự tử của những người mắc chứng rối loạn này cao hơn 6% trong vòng 20 năm, trong khi tự làm hại bản thân xảy ra ở mức 30-40%. Các vấn đề sức khỏe tâm thần khác như rối loạn lo âu và rối loạn sử dụng chất kích thích thường liên quan đến rối loạn lưỡng cực.

Trầm cảm do tình trạng bệnh mãn tính dùng để chỉ chứng trầm cảm do các tình trạng bệnh mãn tính như ung thư hoặc đau mãn tính, hóa trị, căng thẳng mãn tính.

Trầm cảm kháng điều trị dùng để chỉ tình trạng các cá thể đã được điều trị trầm cảm, nhưng các triệu chứng không cải thiện. Ví dụ, thuốc chống trầm cảm hoặc tư vấn tâm lý (liệu pháp tâm lý) không làm giảm các triệu chứng trầm cảm cho những người bị trầm cảm kháng điều trị. Trong một số trường hợp, những người bị trầm cảm kháng điều trị cải thiện các triệu chứng nhưng vẫn quay trở lại. Trầm cảm khó chữa xảy ra ở những bệnh nhân bị trầm cảm kháng lại các phương pháp điều trị dược lý tiêu chuẩn, bao gồm thuốc chống trầm cảm ba vòng, MAOI, SSRI và các chất ức chế hấp thu gấp đôi và gấp ba và hoặc thuốc chống lo âu, cũng như các phương pháp điều trị không dùng thuốc (ví dụ: liệu pháp tâm lý, liệu pháp điều trị bằng sốc điện, kích thích dây thần kinh phế vị và/hoặc kích thích từ xuyên sọ).

Trầm cảm sau phẫu thuật dùng để chỉ cảm giác trầm cảm sau quá trình phẫu thuật (ví dụ, do phải đối mặt với tỷ lệ tử vong của một người). Ví dụ, các cá thể có thể liên tục cảm thấy buồn bã hoặc tâm trạng trống rỗng, mất niềm vui hoặc hứng thú với các sở thích và hoạt động thường được yêu thích, hoặc liên tục cảm thấy vô dụng hoặc vô vọng.

Rối loạn tâm trạng liên quan đến các tình trạng hoặc rối loạn sức khỏe của phụ nữ dùng để chỉ các rối loạn tâm trạng (ví dụ: trầm cảm) liên quan đến (ví dụ, gây ra do) tình trạng hoặc rối loạn sức khỏe của phụ nữ (ví dụ, như được mô tả ở đây).

Tự tử, ý tưởng tự sát, hành vi tự sát dùng để chỉ xu hướng tự sát của cá thể. Ý tưởng tự sát liên quan đến những suy nghĩ về hoặc mối bận tâm bất thường về việc tự sát. Phạm vi của ý tưởng tự sát rất khác nhau, ví dụ, từ những suy nghĩ thoáng qua đến những suy nghĩ sâu rộng, lập kế hoạch chi tiết, diễn tập, những cố gắng không thành công. Các triệu chứng bao gồm nói về tự tử, tìm cách tự tử, rút lui khỏi giao tiếp xã hội, bận tâm đến cái chết, cảm thấy bị mắc kẹt hoặc tuyệt vọng về một tình huống, ngày càng sử dụng rượu hoặc ma túy, làm những việc mạo hiểm hoặc tự hủy hoại bản thân, tạm biệt mọi người như thể họ sẽ không được nhìn thấy nữa.

Các triệu chứng của bệnh trầm cảm bao gồm cảm giác lo lắng hoặc buồn dai dẳng, cảm giác bất lực, tuyệt vọng, bi quan, vô dụng, năng lượng thấp, bồn chồn, khó ngủ, không ngủ được, cáu kỉnh, mệt mỏi, thử thách vận động, mất hứng thú với các hoạt

động thú vị hoặc sở thích, mất tập trung, mất năng lượng, kém tự tin, không có suy nghĩ hoặc kế hoạch tích cực, ngủ quá nhiều, ăn quá nhiều, chán ăn, mất ngủ, tự làm hại bản thân, có ý định tự tử và cố gắng tự sát. Sự có mặt, mức độ nghiêm trọng, tần suất và thời gian của các triệu chứng có thể khác nhau tùy từng trường hợp. Các triệu chứng của bệnh trầm cảm và các triệu chứng tương tự có thể được xác định bởi bác sĩ hoặc nhà tâm lý học (ví dụ: bằng cách kiểm tra trạng thái tâm thần).

Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm việc theo dõi đối tượng với thang điểm trầm cảm đã biết, ví dụ, thang điểm trầm cảm Hamilton (HAM-D), thang điểm cải thiện cảm nhận lâm sàng tổng thể (CGI) và thang điểm đánh giá trầm cảm Montgomery – Åsberg (MADRS). Theo một số phương án, hiệu quả điều trị có thể được xác định bằng sự giảm tổng điểm trầm cảm Hamilton (HAM-D) mà đối tượng thể hiện. Sự giảm tổng điểm HAM-D có thể xảy ra trong vòng 4, 3, 2 hoặc 1 ngày; hoặc 96, 84, 72, 60, 48, 24, 20, 16, 12, 10, 8 giờ hoặc ít hơn. Hiệu quả điều trị có thể được đánh giá trong một thời gian điều trị cụ thể. Ví dụ, hiệu quả điều trị có thể được xác định bằng sự giảm so với ban đầu trong tổng điểm HAM-D sau khi sử dụng hợp chất được mô tả trong đây, ví dụ, hợp chất có Công thức (I) (ví dụ, 12, 24 hoặc 48 giờ sau khi dùng; hoặc 24, 48, 72 hoặc 96 giờ hoặc lâu hơn; hoặc 1 ngày, 2 ngày, 14 ngày, 21 ngày hoặc 28 ngày; hoặc 1 tuần, 2 tuần, 3 tuần hoặc 4 tuần; hoặc 1 tháng, 2 tháng, 6 tháng, hoặc 10 tháng; hoặc 1 năm, 2 năm, hoặc trọn đời).

Theo một số phương án, đối tượng này mắc rối loạn trầm cảm nhẹ, ví dụ, rối loạn trầm cảm chủ yếu nhẹ. Theo một số phương án, đối tượng này mắc rối loạn trầm cảm trung bình, ví dụ, rối loạn trầm cảm chủ yếu mức độ vừa phải. Theo một số phương án, đối tượng này mắc rối loạn trầm cảm nghiêm trọng, ví dụ, rối loạn trầm cảm chủ yếu mức độ nghiêm trọng. Theo một số phương án, đối tượng này mắc rối loạn trầm cảm rất nghiêm trọng, ví dụ, rối loạn trầm cảm chủ yếu rất nghiêm trọng. Theo một số phương án, tổng điểm HAM-D ban đầu của đối tượng (nghĩa là, trước khi điều trị bằng hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I)) ít nhất bằng 24. Theo một số phương án, tổng điểm HAM-D ban đầu của đối tượng ít nhất bằng 18. Theo một số phương án, tổng điểm HAM-D ban đầu của đối tượng nằm trong khoảng từ 14 đến 18 và bao gồm cả hai điểm mút. Theo một số phương án, tổng điểm HAM-D ban đầu của đối tượng nằm trong khoảng từ 19 đến 22 và bao gồm cả hai điểm mút.

Theo một số phương án, tổng điểm HAM-D của đối tượng trước khi điều trị bằng hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), là lớn hơn hoặc bằng 23. Theo một số phương án, điểm ban đầu ít nhất bằng 10, 15, hoặc 20. Theo một số phương án, tổng điểm HAM-D của đối tượng sau khi điều trị bằng hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), bằng khoảng từ 0 đến 10 (ví dụ, nhỏ hơn 10; 0 đến 10, 0 đến 6, 0 đến 4, 0 đến 3, 0 đến 2, hoặc 1,8). Theo một số phương án, tổng điểm HAM-D sau khi điều trị bằng hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), nhỏ hơn 10, 7, 5, hoặc 3. Theo một số phương án, mức giảm tổng điểm HAM-D từ điểm ban đầu bằng khoảng 20 đến 30 (ví dụ, 22 đến 28, 23 đến 27, 24 đến 27, 25 đến 27, 26 đến 27) đến tổng điểm HAM-D bằng khoảng 0 đến 10 (ví dụ, nhỏ hơn 10; 0 đến 10, 0 đến 6, 0 đến 4, 0 đến 3, 0 đến 2, hoặc 1,8) sau khi điều trị bằng hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I). Theo một số phương án, mức giảm tổng điểm HAM-D ban đầu so với tổng điểm HAM-D sau khi điều trị bằng hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), ít nhất bằng 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 25, 40, 50, hoặc 100 lần. Theo một số phương án, mức giảm theo phần trăm tổng điểm HAM-D ban đầu so với tổng điểm HAM-D sau khi điều trị bằng hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), ít nhất bằng 50% (ví dụ, 60%, 70%, 80%, hoặc 90%). Theo một số phương án, hiệu quả điều trị được đo bằng mức giảm tổng điểm HAM-D sau khi điều trị bằng hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), so với tổng điểm HAM-D ban đầu (ví dụ, 12, 24, 48 giờ sau khi dùng thuốc; hoặc 24, 48, 72, 96 giờ hoặc lâu hơn; hoặc 1 ngày, 2 ngày, 14 ngày, hoặc lâu hơn) ít nhất bằng 10, 15, hoặc 20 điểm.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị rối loạn trầm cảm, ví dụ, rối loạn trầm cảm chủ yếu mang lại hiệu quả điều trị (ví dụ, như được đo bằng mức giảm điểm trầm cảm Hamilton (HAM-D)) trong vòng 14, 10, 4, 3, 2, hoặc 1 ngày, hoặc 24, 20, 16, 12, 10, hoặc 8 giờ hoặc ít hơn. Theo một số phương án, phương pháp điều trị rối loạn trầm cảm, ví dụ, rối loạn trầm cảm chủ yếu, mang lại hiệu quả điều trị (ví dụ, được xác định bằng sự giảm đáng kể về mặt thống kê trong tổng điểm HAM-D) trong ngày điều trị thứ nhất hoặc thứ hai bằng hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I). Theo một số phương án, phương pháp điều trị rối loạn trầm cảm, ví

dụ, rối loạn trầm cảm chủ yếu, mang lại hiệu quả điều trị (ví dụ, được xác định bằng sự giảm đáng kể về mặt thống kê trong tổng điểm HAM-D) trong vòng 14 ngày hoặc sớm hơn khi bắt đầu điều trị bằng hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I). Theo một số phương án, phương pháp điều trị rối loạn trầm cảm, ví dụ, rối loạn trầm cảm chủ yếu, mang lại hiệu quả điều trị (ví dụ, được xác định bằng sự giảm đáng kể về mặt thống kê trong tổng điểm HAM-D) trong vòng 21 ngày hoặc sớm hơn khi bắt đầu điều trị bằng hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I). Theo một số phương án, phương pháp điều trị rối loạn trầm cảm, ví dụ, rối loạn trầm cảm chủ yếu, mang lại hiệu quả điều trị (ví dụ, được xác định bằng sự giảm đáng kể về mặt thống kê trong tổng điểm HAM-D) trong vòng 28 ngày hoặc sớm hơn khi bắt đầu điều trị bằng hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I). Theo một số phương án, hiệu quả điều trị là mức giảm từ thời điểm ban đầu trong tổng điểm HAM-D sau khi điều trị bằng hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I) (ví dụ, điều trị bằng hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), mỗi ngày một lần trong 14 ngày). Theo một số phương án, tổng điểm HAM-D của đối tượng trước khi điều trị bằng hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), ít nhất bằng 24. Theo một số phương án, tổng điểm HAM-D của đối tượng trước khi điều trị bằng hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), ít nhất bằng 18. Theo một số phương án, tổng điểm HAM-D của đối tượng trước khi điều trị bằng hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), nằm trong khoảng từ 14 đến 18 và bao gồm cả hai điểm mút. Theo một số phương án, mức giảm tổng điểm HAM-D sau khi điều trị cho đối tượng này bằng hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), so với tổng điểm HAM-D ban đầu ít nhất bằng 10. Theo một số phương án, mức giảm tổng điểm HAM-D sau khi điều trị cho đối tượng này bằng hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), so với tổng điểm HAM-D ban đầu ít nhất bằng 15 (ví dụ, ít nhất 17). Theo một số phương án, tổng điểm HAM-D liên quan đến việc điều trị cho đối tượng bằng hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), không nhiều hơn một số nằm trong khoảng từ 6 đến 8. Theo một số phương án, tổng

điểm HAM-D liên quan đến việc điều trị cho đối tượng bằng hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), không nhiều hơn 7.

Theo một số phương án, phương pháp này mang lại hiệu quả điều trị (ví dụ, như được đo bằng mức giảm trong Thang điểm cải thiện cảm nhận lâm sàng tổng thể (CGI)) trong vòng 14, 10, 4, 3, 2, hoặc 1 ngày, hoặc 24, 20, 16, 12, 10, hoặc 8 giờ hoặc ít hơn. Theo một số phương án, rối loạn CNS là rối loạn trầm cảm, ví dụ, rối loạn trầm cảm chủ yếu. Theo một số phương án, phương pháp điều trị rối loạn trầm cảm, ví dụ, rối loạn trầm cảm chủ yếu mang lại hiệu quả điều trị trong ngày thứ hai của giai đoạn điều trị. Theo một số phương án, hiệu quả điều trị là mức giảm điểm CGI tại thời điểm kết thúc giai đoạn điều trị so với ban đầu (ví dụ, 14 ngày sau khi dùng thuốc).

Theo một số phương án, phương pháp này mang lại hiệu quả điều trị (ví dụ, như được đo bằng mức giảm trong Thang điểm đánh giá trầm cảm Montgomery–Åsberg (MADRS)) trong vòng 14, 10, 4, 3, 2, hoặc 1 ngày, hoặc 24, 20, 16, 12, 10, hoặc 8 giờ hoặc ít hơn. Theo một số phương án, rối loạn CNS là rối loạn trầm cảm, ví dụ, rối loạn trầm cảm chủ yếu. Theo một số phương án, phương pháp điều trị rối loạn trầm cảm, ví dụ, rối loạn trầm cảm chủ yếu mang lại hiệu quả điều trị trong ngày thứ hai của giai đoạn điều trị. Theo một số phương án, hiệu quả điều trị là mức giảm điểm MADRS tại thời điểm kết thúc giai đoạn điều trị so với ban đầu (ví dụ, 14 ngày sau khi dùng thuốc).

Hiệu quả điều trị đối với rối loạn trầm cảm chủ yếu có thể được xác định bằng mức giảm điểm trong thang điểm đánh giá trầm cảm Montgomery–Åsberg (MADRS) mà đối tượng thể hiện. Ví dụ, điểm MADRS có thể giảm trong vòng 4, 3, 2, hoặc 1 ngày; hoặc 96, 84, 72, 60, 48, 24, 20, 16, 12, 10, 8 giờ hoặc ít hơn. Thang điểm đánh giá trầm cảm Montgomery–Åsberg (MADRS) là một bảng câu hỏi chẩn đoán gồm mười mục (liên quan đến nỗi buồn biểu lộ ra ngoài, nỗi buồn được thông báo, căng thẳng nội tâm, giảm ngủ, giảm cảm giác thèm ăn, khó tập trung, ủ rũ, không có khả năng cảm nhận, suy nghĩ bi quan và ý định tự tử) mà bác sĩ tâm thần sử dụng để đo mức độ nghiêm trọng của các giai đoạn trầm cảm ở bệnh nhân mắc các rối loạn tâm trạng.

Theo một số phương án, phương pháp này mang lại hiệu quả điều trị (ví dụ, như được đo bằng mức giảm trong Đánh giá trầm cảm hậu sản (Edinburgh Postnatal Depression

Scale - EPDS)) trong vòng 4, 3, 2, 1 ngày; 24, 20, 16, 12, 10, 8 giờ hoặc ít hơn. Theo một số phương án, hiệu quả điều trị là sự cải thiện được đo bằng EPDS.

Theo một số phương án, phương pháp này mang lại hiệu quả điều trị (ví dụ, như được đo bằng mức giảm trong Thang đánh giá rối loạn lo âu lan tỏa 7 mục (GAD-7)) trong vòng 4, 3, 2, 1 ngày; 24, 20, 16, 12, 10, 8 giờ hoặc ít hơn.

Rối loạn lo âu

Sáng chế đề xuất phương pháp điều trị rối loạn lo âu (ví dụ, rối loạn lo âu lan tỏa, rối loạn hoảng sợ, rối loạn ám ảnh cưỡng chế, ám ảnh sợ, rối loạn căng thẳng sau chấn thương). Rối loạn lo âu là thuật ngữ chung bao hàm một số dạng khác nhau của nỗi sợ hãi và lo âu bất thường và bệnh lý. Các tiêu chuẩn chẩn đoán tâm thần hiện nay ghi nhận nhiều loại rối loạn lo âu.

Rối loạn lo âu lan tỏa là chứng rối loạn mãn tính phổ biến được đặc trưng bởi sự lo lắng kéo dài không tập trung vào một đối tượng hoặc tình huống bất kỳ. Những người mắc chứng lo âu lan tỏa trải qua nỗi sợ hãi và lo lắng dai dẳng không cụ thể và trở nên quan tâm quá mức đến các vấn đề hàng ngày. Rối loạn lo âu lan tỏa là rối loạn lo âu phổ biến nhất ảnh hưởng đến người lớn tuổi.

Trong chứng rối loạn hoảng sợ, một người phải trải qua những cơn kinh hoàng và sợ hãi ngắn ngủi, thường biểu hiện bằng run rẩy, lắc lư, lú lẫn, chóng mặt, buồn nôn, khó thở. Những cơn hoảng sợ này, được Hiệp hội Tâm thần Hoa Kỳ (APA: American Psychiatric Association) định nghĩa là sự sợ hãi hoặc khó chịu đột ngột xuất hiện và lên đến đỉnh điểm trong vòng chưa đầy mười phút, có thể kéo dài trong vài giờ và có thể được kích hoạt bởi căng thẳng, sợ hãi hoặc thậm chí là tập thể dục; mặc dù nguyên nhân cụ thể không phải lúc nào cũng rõ ràng. Ngoài các cơn hoảng sợ bất ngờ tái diễn, chẩn đoán rối loạn hoảng sợ cũng yêu cầu rằng các cơn hoảng sợ nói trên có hậu quả mãn tính: hoặc lo lắng về những tác động tiềm ẩn của cơn hoảng sợ, lo sợ dai dẳng về các cơn hoảng sợ trong tương lai hoặc những thay đổi đáng kể trong hành vi liên quan đến các cơn hoảng sợ. Theo đó, những người bị rối loạn hoảng sợ trải qua các triệu chứng ngay cả bên ngoài các giai đoạn hoảng sợ cụ thể. Thông thường, những thay đổi bình thường của nhịp tim được người mắc chứng hoảng sợ nhận thấy, khiến họ nghĩ rằng có điều gì đó không ổn ở tim hoặc họ sắp có một cơn hoảng sợ khác. Trong một

số trường hợp, nhận thức được nâng cao (tăng cảnh giác) về hoạt động của cơ thể xảy ra trong các cơn hoảng sợ, trong đó thay đổi sinh lý nhận thấy được bất kỳ đều được hiểu là căn bệnh có thể đe dọa tính mạng (tức là chứng suy nhược cực độ).

Rối loạn ám ảnh cưỡng chế là một loại rối loạn lo âu chủ yếu được đặc trưng bởi những ám ảnh lặp đi lặp lại (những suy nghĩ hoặc hình ảnh đau khổ, dai dẳng và xâm nhập) và cưỡng chế (thúc giục thực hiện các hành vi hoặc nghi lễ cụ thể). Mô hình suy nghĩ OCD có thể được ví như mê tín dị đoan vì nó liên quan đến niềm tin vào một mối quan hệ nhân quả mà trên thực tế, mối quan hệ này không tồn tại. Thường thì quá trình này hoàn toàn phi logic; ví dụ, việc ép buộc đi bộ theo một khuôn mẫu nhất định có thể được sử dụng để giảm bớt nỗi ám ảnh về tác hại sắp xảy ra. Và trong nhiều trường hợp, sự ép buộc hoàn toàn không thể giải thích được, chỉ đơn giản là sự thôi thúc hoàn thành một nghi lễ do thần kinh kích hoạt. Trong một số ít trường hợp, những người mắc OCD chỉ có thể trải qua những ám ảnh, không có sự ép buộc công khai nào; chỉ một số lượng nhỏ hơn nhiều người mắc bị cưỡng bức.

Một loại rối loạn lo âu lớn nhất là chứng ám ảnh sợ, bao gồm tất cả các trường hợp mà nỗi sợ hãi và lo âu được kích hoạt bởi một kích thích hoặc tình huống cụ thể. Người mắc thường lường trước những hậu quả đáng sợ khi gặp phải đối tượng khiến họ sợ hãi, có thể là bất cứ thứ gì từ động vật đến vị trí cho đến chất dịch cơ thể.

Rối loạn căng thẳng sau chấn thương hay PTSD là rối loạn lo âu do trải nghiệm chấn thương. Căng thẳng sau chấn thương có thể xuất phát từ một tình huống khắc nghiệt, chẳng hạn như chiến đấu, cưỡng hiếp, tình huống bắt giữ con tin, hoặc thậm chí là tai nạn nghiêm trọng. Nó cũng có thể là kết quả của việc tiếp xúc lâu dài (mãn tính) với một tác nhân gây căng thẳng nghiêm trọng, chẳng hạn như những người lính chịu đựng các trận chiến riêng lẻ nhưng không thể đương đầu với chiến đấu liên tục. Các triệu chứng phổ biến bao gồm hồi tưởng, hành vi tránh né và trầm cảm.

Rối loạn sức khỏe ở phụ nữ

Sáng chế đề xuất phương pháp điều trị tình trạng hoặc rối loạn liên quan đến sức khỏe phụ nữ. Tình trạng hoặc rối loạn liên quan đến sức khỏe phụ nữ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, sức khỏe và các rối loạn phụ khoa (ví dụ: hội chứng tiền kinh nguyệt (PMS), rối loạn tâm thần tiền kinh nguyệt (PMDD)), các vấn đề mang thai (ví dụ: sẩy thai, phá thai), vô sinh và các rối loạn liên quan (ví dụ: hội chứng buồng trứng đa nang

(PCOS)), các rối loạn và tình trạng khác cũng như các vấn đề liên quan đến sức khỏe tổng thể và sức khỏe của phụ nữ (ví dụ: mãn kinh).

Sức khỏe và các rối loạn phụ khoa ảnh hưởng đến phụ nữ bao gồm kinh nguyệt và kinh nguyệt không đều; sức khỏe đường tiết niệu, bao gồm tiểu không kiểm soát và rối loạn sàn chậu; và các rối loạn như vậy chẳng hạn như viêm âm đạo do vi khuẩn, viêm âm đạo, u xơ tử cung và chứng đau mãn tính ở âm hộ.

Hội chứng tiền kinh nguyệt (PMS) dùng để chỉ các triệu chứng về thể chất và cảm xúc xảy ra trong một đến hai tuần trước kỳ kinh của phụ nữ. Các triệu chứng khác nhau nhưng có thể bao gồm chảy máu, thay đổi tâm trạng, ngực mềm, thèm ăn, mệt mỏi, cáu kỉnh, mụn trứng cá và trầm cảm.

Rối loạn tâm thần tiền kinh nguyệt (PMDD) là một dạng PMS nghiêm trọng. Các triệu chứng của PMDD tương tự như PMS nhưng nghiêm trọng hơn và có thể cản trở công việc, hoạt động xã hội và các mối quan hệ. Các triệu chứng PMDD bao gồm thay đổi tâm trạng, tâm trạng chán nản hoặc cảm giác vô vọng, tức giận rõ rệt, xung đột giữa các cá thể gia tăng, căng thẳng và lo âu, cáu kỉnh, giảm hứng thú với các hoạt động thông thường, khó tập trung, mệt mỏi, thay đổi cảm giác thèm ăn, cảm thấy mất kiểm soát hoặc quá tải, các vấn đề về giấc ngủ, các vấn đề về thể chất (ví dụ, đầy hơi, căng tức ngực, phù nề, đau đầu, đau khớp hoặc cơ).

Các vấn đề mang thai bao gồm chăm sóc trước khi mang thai và chăm sóc trước khi sinh, sẩy thai (sẩy thai và thai chết lưu), chuyển dạ sinh non và sinh non, hội chứng đột tử ở trẻ sơ sinh (SIDS), cho con bú và dị tật bẩm sinh.

Sẩy thai dùng để chỉ việc mang thai tự kết thúc, trong vòng 20 tuần đầu tiên của thai kỳ.

Phá thai dùng để chỉ việc cố ý chấm dứt thai kỳ, có thể được thực hiện trong 28 tuần đầu tiên của thai kỳ.

Vô sinh và các rối loạn liên quan bao gồm u xơ tử cung, hội chứng buồng trứng đa nang, lạc nội mạc tử cung và suy buồng trứng nguyên phát.

Hội chứng buồng trứng đa nang (PCOS) dùng để chỉ tình trạng rối loạn hệ thống nội tiết ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản. PCOS là tập hợp các triệu chứng do nội tiết tố nam tăng cao ở phụ nữ. Hầu hết phụ nữ bị PCOS phát triển nhiều u nang nhỏ trên buồng trứng của họ. Các triệu chứng của PCOS bao gồm kinh nguyệt không đều hoặc

không có kinh nguyệt, kinh nguyệt ra nhiều, lông cơ thể và mặt dư thừa, mụn trứng cá, đau vùng chậu, khó mang thai và các mảng da dày, sẫm màu, mượt như nhung. PCOS có thể liên quan đến các tình trạng bao gồm bệnh tiểu đường typ 2, béo phì, ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn, bệnh tim, rối loạn tâm trạng và ung thư nội mạc tử cung.

Các rối loạn và tình trạng khác chỉ ảnh hưởng đến phụ nữ bao gồm hội chứng Turner, hội chứng Rett và ung thư buồng trứng và cổ tử cung.

Các vấn đề liên quan đến sức khỏe tổng thể và sức khỏe của phụ nữ bao gồm bạo lực đối với phụ nữ, phụ nữ khuyết tật và những thách thức riêng của họ, bệnh loãng xương và sức khỏe xương cũng như mãn kinh.

Mãn kinh dùng để chỉ 12 tháng sau kỳ kinh nguyệt cuối cùng của phụ nữ và đánh dấu sự kết thúc của chu kỳ kinh nguyệt. Thời kỳ mãn kinh thường xảy ra ở phụ nữ 40 hoặc 50 tuổi. Các triệu chứng thể chất như bốc hỏa và các triệu chứng cảm xúc của thời kỳ mãn kinh có thể làm gián đoạn giấc ngủ, giảm năng lượng hoặc gây ra lo âu hoặc cảm giác buồn bã hoặc mất mát. Mãn kinh bao gồm mãn kinh tự nhiên và mãn kinh phẫu thuật, là một loại mãn kinh bắt nguồn từ một sự kiện như phẫu thuật (ví dụ: cắt tử cung, cắt buồng trứng; ung thư). Nó được gây ra khi buồng trứng bị tổn thương nghiêm trọng, ví dụ, bức xạ, hóa trị hoặc các loại thuốc khác.

Động kinh

Hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng, hoặc chế phẩm dược dụng của chúng, có thể được sử dụng trong phương pháp được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ trong việc điều trị chứng rối loạn được mô tả trong bản mô tả này chẳng hạn động kinh, trạng thái động kinh, hoặc cơn co giật.

Động kinh là chứng rối loạn não được đặc trưng bởi các cơn co giật lặp đi lặp lại theo thời gian. Các loại động kinh có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở động kinh toàn thể, ví dụ, động kinh vắng ý thức ở trẻ em, động kinh giật cơ ở thiếu niên, động kinh có cơn co giật khi thức giấc, hội chứng West, hội chứng Lennox-Gastaut, động kinh một phần, ví dụ: động kinh thùy thái dương, động kinh thùy trán, động kinh khu trú lành tính thời thơ ấu.

Quá trình hình thành động kinh

Các hợp chất và phương pháp được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa sự hình thành quá trình hình thành động kinh. Quá trình hình thành động kinh là một quá trình dần dần mà một bộ não bình thường phát triển chứng động kinh (một tình trạng mãn tính trong đó các cơn co giật xảy ra). Quá trình hình thành động kinh là kết quả của tổn thương tế bào thần kinh do chấn thương ban đầu (ví dụ, trạng thái động kinh).

Trạng thái động kinh (SE)

Trạng thái động kinh (SE) có thể bao gồm, ví dụ, trạng thái động kinh co giật, ví dụ, trạng thái động kinh sớm, trạng thái động kinh xác lập, trạng thái động kinh đề kháng, trạng thái động kinh siêu đề kháng; trạng thái động kinh không co giật, ví dụ, trạng thái động kinh toàn thể, trạng thái động kinh một phần phức tạp; các phóng điện dạng động kinh toàn thể theo chu kỳ; và các phóng điện dạng động kinh lệch bên theo chu kỳ. Trạng thái động kinh co giật được đặc trưng bởi sự có mặt của các cơn co giật của trạng thái động kinh co giật, và có thể bao gồm trạng thái động kinh sớm, trạng thái động kinh xác lập, trạng thái động kinh đề kháng, trạng thái động kinh siêu đề kháng. Trạng thái động kinh sớm được điều trị bằng liệu pháp đầu tiên. Trạng thái động kinh xác lập được đặc trưng bởi các cơn co giật của trạng thái động kinh vẫn tồn tại mặc dù đã được điều trị bằng liệu pháp đầu tiên, và liệu pháp bước hai được thực hiện. Trạng thái động kinh đề kháng được đặc trưng bởi các cơn co giật của trạng thái động kinh vẫn tồn tại mặc dù đã được điều trị bằng liệu pháp đầu tiên và liệu pháp bước hai, và thường được sử dụng thuốc gây mê toàn thân. Trạng thái động kinh siêu đề kháng được đặc trưng bởi các cơn co giật của trạng thái động kinh vẫn tồn tại mặc dù đã được điều trị bằng liệu pháp đầu tiên, liệu pháp bước hai, và gây mê toàn thân trong 24 giờ hoặc hơn.

Trạng thái động kinh không co giật có thể bao gồm, ví dụ, trạng thái động kinh không co giật cục bộ, ví dụ, trạng thái động kinh một phần phức tạp không co giật, trạng thái động kinh cục bộ đơn giản không co giật, trạng thái động kinh không co giật khó thấy; trạng thái động kinh toàn thể không co giật, ví dụ, trạng thái động kinh không co giật vắng ý thức khởi phát muộn, trạng thái động kinh không co giật vắng ý thức không điển hình, hoặc trạng thái động kinh không co giật vắng ý thức điển hình.

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng, hoặc chế phẩm dược dụng của chúng, cũng có thể được sử dụng làm biện pháp dự phòng cho đối tượng mắc rối loạn CNS ví dụ, chấn thương sọ não, trạng thái động kinh, ví dụ, trạng thái động kinh co giật, ví dụ, trạng thái động kinh sớm, trạng thái động kinh xác lập, trạng thái động kinh đề kháng, trạng thái động kinh siêu đề kháng; trạng thái động kinh không co giật, ví dụ, trạng thái động kinh toàn thể, trạng thái động kinh một phần phức tạp; các phóng điện dạng động kinh toàn thể theo chu kỳ; và các phóng điện dạng động kinh lệch bên theo chu kỳ; trước khi khởi phát co giật.

Cơn co giật

Cơn co giật là những phát hiện về thể chất hoặc những thay đổi trong hành vi xảy ra sau một đợt hoạt động điện bất thường trong não. Thuật ngữ "cơn co giật" thường được sử dụng thay thế cho “co giật”. Co giật là khi cơ thể của một người rung lắc nhanh và không thể kiểm soát được. Trong khi co giật, các cơ của người đó co lại và nới lỏng lặp đi lặp lại.

Dựa trên loại hành vi và hoạt động của não, cơn co giật được chia thành hai loại lớn: toàn thể và một phần (còn gọi là cục bộ hoặc khu trú). Việc phân loại loại cơn co giật giúp bác sĩ chẩn đoán bệnh nhân có bị động kinh hay không.

Cơn co giật toàn thân được tạo ra bởi các xung điện từ toàn bộ não, trong khi cơn co giật một phần được tạo ra (ít nhất là ban đầu) bởi các xung điện trong một phần tương đối nhỏ của não. Phần não tạo ra các cơn co giật đôi khi được gọi là cục bộ.

Có sáu loại cơn co giật toàn thể. Phổ biến nhất và kịch tính, và do đó được biết đến nhiều nhất, là co giật toàn thể, còn được gọi là cơn động kinh lớn. Trong loại cơn co giật này, bệnh nhân mất ý thức và thường gục xuống. Sau khi mất ý thức, cơ thể bị tê cứng toàn thân (được gọi là giai đoạn "co cứng" của cơn động kinh) trong 30 đến 60 giây, sau đó là giật mạnh (giai đoạn "co giật") trong 30 đến 60 giây, sau đó bệnh nhân đi vào một giấc ngủ sâu (giai đoạn "sau cơn bệnh" hoặc sau cơn động kinh). Trong cơn co giật lớn, chấn thương và tai nạn có thể xảy ra, chẳng hạn như cắn vào lưỡi và tiểu không tự chủ.

Co giật do vắng mặt gây ra tình trạng mất ý thức trong thời gian ngắn (chỉ vài giây) với ít hoặc không có triệu chứng. Bệnh nhân, thường là trẻ em, thường làm gián đoạn

một hoạt động và nhìn chằm chằm một cách vô hồn. Những cơn co giật này bắt đầu và kết thúc đột ngột và có thể xảy ra nhiều lần trong ngày. Bệnh nhân thường không nhận thức được rằng họ đang lên cơn co giật, ngoại trừ việc họ có thể nhận thức được "mất thời gian".

Co giật cơ bao gồm các cơn giật lẻ tẻ, thường ở cả hai bên cơ thể. Bệnh nhân đôi khi mô tả các cơn giật như một cú sốc điện ngắn. Khi bị bạo lực, những cơn co giật này có thể dẫn đến việc làm rơi hoặc ném đồ vật một cách không chủ ý.

Co giật vô tính là những cơn giật lặp đi lặp lại, nhịp nhàng liên quan đến cả hai bên cơ thể cùng một lúc.

Các cơn co giật tăng trương lực được đặc trưng bởi sự căng cứng của các cơ.

Co giật mất trương lực bao gồm mất trương lực cơ đột ngột và nói chung, đặc biệt là ở cánh tay và chân, thường dẫn đến ngã.

Các cơn co giật được mô tả ở đây có thể bao gồm cơn co giật động kinh; cơn co giật cấp tính lặp đi lặp lại; co giật cụm; co giật liên tục; co giật không ngừng; co giật kéo dài; co giật tái phát; động kinh trạng thái động kinh, ví dụ, động kinh trạng thái co giật chịu đựng được, động kinh trạng thái không co giật; co giật chịu lửa; động kinh rung giật cơ; động kinh co cứng; động kinh co cứng - co giật; co giật từng phần đơn giản; co giật từng phần phức tạp; co giật toàn thể thứ hai; động kinh vắng mặt không điển hình; không có những cơn đột quỵ; co giật mất trương lực; co giật Rolandic lành tính; co giật do sốt; co giật cảm xúc; co giật khu trú; co giật dạng gel; co giật toàn thân khởi phát; co thắt ở trẻ sơ sinh; co giật Jacksonian; co giật cơ hai bên lớn; co giật đa ổ; co giật khởi phát ở trẻ sơ sinh; co giật về đêm; co giật thùy chẩm; co giật sau chấn thương; co giật tinh tế; co giật Sylvan; co giật phản xạ thị giác; hoặc co giật do cai nghiện. Theo một số phương án, cơn động kinh là cơn động kinh toàn thân liên quan đến hội chứng Dravet, hội chứng Lennox-Gastaut, phức hợp xơ cứng có củ, hội chứng Rett hoặc bệnh động kinh ở trẻ em nữ PCDH19.

Rối loạn vận động

Được mô tả ở đây là các phương pháp điều trị rối loạn vận động. Như được sử dụng ở đây, "rối loạn vận động" dùng để chỉ nhiều bệnh và rối loạn mà liên quan đến rối loạn vận động tăng kali huyết và các bất thường có liên quan trong kiểm soát cơ. Rối loạn

vận động lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh Parkinson và hội chứng Parkinson (được định nghĩa cụ thể bởi vận động chậm), loạn trương lực cơ, múa giật và bệnh Huntington, thất điều, run (ví dụ, run vô căn), rung giật cơ và giật mình, tic và hội chứng Tourette, hội chứng chân không yên, hội chứng người cứng, và các rối loạn dáng đi.

Run

Các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này có thể được dùng để điều trị run, ví dụ hợp chất có công thức (I) có thể được dùng để điều trị run tiểu não hoặc run chủ ý, run do loạn trương lực cơ, run vô căn, run tư thế đứng, run do Parkinson, run sinh lý, run do tâm lý, hoặc run rubral. Run gồm có các rối loạn di truyền, thoái hóa và vô căn chẳng hạn như bệnh Wilson, bệnh Parkinson, và run vô căn, theo tương ứng; các bệnh chuyển hóa (ví dụ, bệnh về tuyến giáp-cận giáp, bệnh gan và bệnh tăng đường huyết); bệnh thần kinh ngoại biên (liên quan đến Charcot-Marie-Tooth, Roussy-Levy, bệnh đái tháo đường, hội chứng đau cục bộ phức tạp); chất độc (nicotin, thủy ngân, chì, CO, Mangan, asen, toluen); do thuốc gây ra (thuốc ngủ, thuốc chống trầm cảm ba vòng, lithi, cocain, rượu, adrenalin, thuốc giãn phế quản, theophyllin, cafein, steroit, valproat, amiodaron, hormon tuyến giáp, vincristin); và rối loạn tâm thần. Run lâm sàng có thể được phân loại thành run sinh lý, run sinh lý tăng cường, hội chứng run vô căn (bao gồm run vô văn dạng kinh điển, run tư thế đứng nguyên phát, và run tùy nhiệm vụ và vị trí đứng), run do loạn trương lực cơ, run do Parkinson, run tiểu não, run Holmes (tức là, run rubral), run vòm khẩu cái, run do thần kinh, run gây ra do thuốc hoặc chất độc, và run do tâm lý.

Run là sự co cơ và giãn cơ không tự chủ, đôi khi nhịp nhàng, có thể liên quan đến sự dao động hoặc co giật của một hoặc nhiều bộ phận cơ thể (ví dụ, bàn tay, cánh tay, mắt, mặt, đầu, dây thanh đới, thân người, chân).

Run tiểu não hoặc run chủ ý run chậm, lan rộng của các chi xảy ra sau một cử động có chủ đích. Run tiểu não là do các tổn thương trong hoặc tổn thương đối với tiểu não do, ví dụ, khối u, đột quỵ, bệnh tật (ví dụ, bệnh đa xơ cứng, rối loạn thoái hóa di truyền).

Run do loạn trương lực cơ xảy ra ở cá thể bị ảnh hưởng bởi loạn trương lực cơ, rối loạn vận động trong đó sự co cơ không tự chủ kéo dài gây ra các chuyển động vặn xoắn và lặp đi lặp lại và/hoặc gây đau đớn và các tư thế hoặc vị trí đứng bất thường.

Run do loạn trương lực cơ có thể ảnh hưởng đến cơ bất kỳ trên cơ thể. Run do loạn trương lực cơ xảy ra không thường xuyên và thường có thể thuyên giảm bằng cách nghỉ ngơi hoàn toàn.

Run vô căn hoặc run vô căn lành tính là loại run phổ biến nhất. Run vô căn có thể là nhẹ và không tiến triển ở một số người, và có thể tiến triển chậm, khởi phát ở một bên thân nhưng sẽ ảnh hưởng đến cả hai bên thân trong vòng 3 năm. Bàn tay thường bị ảnh hưởng nhiều nhất, nhưng đầu, giọng nói, lưỡi, chân và thân người cũng có thể bị ảnh hưởng. Tần số run có thể giảm khi người bệnh già đi, nhưng mức độ nghiêm trọng có thể tăng lên. Cảm xúc dâng cao, căng thẳng, sốt, suy kiệt cơ thể, hoặc đường huyết thấp có thể dẫn đến run và/hoặc làm tăng mức độ nghiêm trọng của run. Các triệu chứng thường tiến triển theo thời gian và có thể quan sát thấy và dai dẳng sau khi khởi phát.

Run tư thế đứng được đặc trưng bởi sự co cơ nhịp nhàng nhanh (ví dụ, tần số lớn hơn 12 Hz) xảy ra ở chân và thân người ngay sau khi đứng dậy. Cảm thấy chuột rút ở đùi và chân và bệnh nhân có thể run rẩy không kiểm soát khi được yêu cầu đứng tại chỗ. Run tư thế đứng có thể xảy ra ở bệnh nhân mắc run vô căn.

Run do Parkinson gây ra do tổn thương các cấu trúc bên trong não mà kiểm soát vận động. Run do Parkinson thường là tiền thân của bệnh Parkinson và thường được coi là hành động bàn tay "lăn tròn viên thuốc" mà cũng có thể ảnh hưởng đến cằm, môi, chân và thân người. Khởi phát của run do Parkinson thường bắt đầu sau tuổi 60. Chuyển động bắt đầu ở một chi hoặc một bên thân và có thể tiến triển đến khi gồm cả bên thân còn lại.

Run sinh lý có thể xảy ra ở người bình thường và không có ý nghĩa lâm sàng. Run sinh lý có thể quan sát thấy ở tất cả các nhóm cơ tự chủ. Run sinh lý có thể gây ra do một số loại thuốc, cai rượu hoặc các tình trạng y học bao gồm tuyến giáp hoạt động quá mức và hạ đường huyết. Run về cơ bản có tần số khoảng 10 Hz.

Run do tâm lý hoặc run cuồng loạn có thể xảy ra khi nghỉ ngơi hoặc trong chuyển động về tư thế hoặc động học. Bệnh nhân mắc run do tâm lý có thể bị rối loạn chuyển đổi hoặc bệnh tâm thần khác.

Run rubral được đặc trưng bởi run tần số chậm thô có thể xuất hiện khi nghỉ ngơi, ở tư thế và có chủ đích. Run liên quan đến tình trạng mà ảnh hưởng đến nhân đỏ trong não giữa, các cơn đột quỵ bất thường dạng kinh điển.

Bệnh Parkinson ảnh hưởng đến các tế bào thần kinh trong não mà sản xuất dopamin. Các triệu chứng bao gồm cứng cơ, run và các thay đổi trong lời nói và dáng đi. Hội chứng Parkinson được đặc trưng bởi run, vận động chậm, cứng cơ và mất ổn định tư thế. Hội chứng Parkinson có chung triệu chứng với bệnh Parkinson, nhưng là triệu chứng phức tạp hơn bệnh thoái hóa thần kinh tiến triển.

Loạn trương lực cơ là rối loạn vận động đặc trưng bởi co cơ kéo dài hoặc không liên tục gây ra các cử động hoặc tư thế bất thường, thường là lặp đi lặp lại. Các chuyển động do loạn trương lực cơ có thể được rập khuôn, vặn xoắn, và có thể rung giật. Loạn trương lực cơ thường khởi phát hoặc trở nên tồi tệ hơn bởi hành động có chủ ý và liên quan đến sự kích hoạt cơ quá mức.

Múa giật là rối loạn thần kinh đặc trưng bởi các cử động giật không chủ ý thường ảnh hưởng đến vai, hông và mặt. Bệnh Huntington là bệnh di truyền khiến các tế bào thần kinh trong não bị đào thải. Các triệu chứng bao gồm cử động không kiểm soát, vụng về và các vấn đề về thăng bằng. Bệnh Huntington có thể cản trở việc đi lại, nói chuyện và nuốt.

Thất điều dùng để chỉ việc mất kiểm soát hoàn toàn các cử động của cơ thể, và có thể ảnh hưởng đến các chuyển động của ngón tay, bàn tay, cánh tay, chân, cơ thể, lời nói và mắt.

Rung giật cơ và giật mình là sự đáp ứng đối với một kích thích đột ngột và bất ngờ, có thể là âm thanh, xúc giác, thị giác hoặc tiền đình.

Tic là một chuyển động không tự chủ thường khởi phát đột ngột, ngắn, lặp đi lặp lại nhưng không theo nhịp điệu, thường bắt chước hành vi bình thường và thường xảy ra ngoài nền tảng của hoạt động bình thường. Tic có thể được phân loại là tic thuộc vận động hoặc thuộc âm thanh, tic vận động liên quan đến các chuyển động trong khi tic âm thanh liên quan đến âm thanh. Tic có thể được đặc trưng là đơn giản hoặc phức tạp. Ví dụ, tic vận động đơn giản chỉ liên quan đến một số cơ giới hạn ở bộ phận cơ thể cụ thể. Hội chứng Tourette là một rối loạn tâm thần kinh di truyền khởi phát từ thời thơ ấu, được đặc trưng bởi nhiều tic vận động và ít nhất một tic âm thanh.

Hội chứng chân không yên là rối loạn thần kinh vận động cảm giác đặc trưng bởi cảm giác muốn cử động chân quá mức lúc nghỉ.

Hội chứng người cứng là rối loạn vận động tiến triển, đặc trưng bởi các cơn co thắt gây đau không tự chủ và cứng cơ, thường liên quan đến lưng dưới và chân. Thường dẫn đến dáng đi co cứng với chứng ưỡn cột sống thắt lưng kéo dài. Thường quan sát thấy sự bất thường đặc trưng trên các bản ghi điện cơ (EMG) với hoạt động đơn vị vận động liên tục của các cơ dọc trục. Các biến thể bao gồm "hội chứng cứng chi" gây ra hội chứng co cứng cục bộ thường ảnh hưởng đến đầu xa chân và bàn chân.

Rối loạn dáng đi dùng để chỉ sự bất thường trong cách đi lại hoặc phong cách đi lại, là kết quả của những thay đổi về thần kinh cơ, khớp, hoặc những thay đổi khác của cơ thể. Dáng đi được phân loại theo hệ thống chịu trách nhiệm về vận động bất thường, và bao gồm dáng đi liệt nửa người, dáng đi liệt hai chi, dáng đi do bệnh thần kinh, dáng đi do bệnh cơ, dáng đi parkinson, dáng đi dạng múa vờn, dáng đi thất điều và dáng đi cảm giác.

Gây mê / An thần

Gây mê là trạng thái gây ra do dược lý và có thể đảo ngược của mất trí nhớ, giảm đau, mất đáp ứng, mất phản xạ cơ xương, đáp ứng căng thẳng giảm, hoặc tất cả những điều này xảy ra đồng thời. Những tác dụng này có thể thu được từ thuốc đơn lẻ cung cấp sự kết hợp chính xác của các tác dụng, hoặc đôi khi với sự kết hợp của các thuốc (ví dụ, thuốc ngủ, thuốc an thần, thuốc gây liệt cơ, thuốc giảm đau) để đạt được những kết quả kết hợp rất cụ thể. Gây mê cho phép bệnh nhân vượt qua phẫu thuật và các thủ thuật khác mà không gặp khó khăn và đau đớn mà họ đáng lẽ phải trải qua.

An thần là giảm tính dễ cáu hoặc kích động bằng cách sử dụng dược chất, nói chung là để tạo thuận lợi cho một thủ tục y tế hoặc quy trình chẩn đoán.

An thần và giảm đau bao gồm một chuỗi các trạng thái có ý thức liên tục, từ an thần tối thiểu (chống lo âu) đến gây mê toàn thân.

An thần tối thiểu còn được gọi là chống lo âu. An thần tối thiểu là trạng thái do thuốc gây ra, trong đó bệnh nhân đáp ứng bình thường với các mệnh lệnh bằng lời nói. Chức năng nhận thức và sự phối hợp có thể bị suy giảm. Chức năng thở và tim mạch thường không bị ảnh hưởng.

An thần/giảm đau trung bình (an thần tỉnh) là tình trạng suy giảm ý thức do thuốc gây ra, trong đó bệnh nhân đáp ứng có chủ đích với mệnh lệnh bằng lời nói, tự mình hoặc kèm theo kích thích xúc giác nhẹ. Thường không cần can thiệp để duy trì đường thở của bệnh nhân. Thông khí tự phát thường là đủ. Chức năng tim mạch thường được duy trì.

An thần/giảm đau sâu là tình trạng suy giảm ý thức do thuốc gây ra, trong đó bệnh nhân không dễ dàng bị kích thích, nhưng phản ứng có mục đích (không phải là phản xạ rút lui khỏi một kích thích gây đau đớn) sau khi bị kích thích lặp lại hoặc gây đau đớn. Chức năng thở độc lập có thể bị suy giảm và bệnh nhân có thể yêu cầu sự hỗ trợ để duy trì đường thở của bệnh nhân. Thông khí tự phát có thể không đủ. Chức năng tim mạch thường được duy trì.

Gây mê toàn thân là tình trạng mất ý thức do thuốc gây ra, trong đó bệnh nhân không bị kích thích, thậm chí khi có các kích thích gây đau đớn. Khả năng duy trì chức năng thở độc lập thường bị suy giảm và thường cần hỗ trợ để duy trì đường thở của bệnh nhân. Thông khí áp lực dương có thể được yêu cầu do thông khí tự phát giảm hoặc suy giảm chức năng thần kinh cơ do thuốc.

An thần trong trung tâm hồi sức tích cực (ICU) cho phép bệnh nhân suy giảm nhận thức về môi trường và giảm phản ứng của họ với kích thích bên ngoài. Nó có thể đóng vai trò quan trọng trong việc chăm sóc bệnh nhân mắc bệnh trầm trọng và bao gồm một loạt các biện pháp kiểm soát triệu chứng mà sẽ khác nhau giữa các bệnh nhân và giữa các cá thể trong suốt quá trình mắc bệnh của họ. An thần mức độ nặng trong chăm sóc đặc biệt đã được sử dụng để tạo điều kiện thuận lợi cho việc dung nạp ống nội khí quản và đồng bộ hóa máy thở, thường với tác nhân phong bế thần kinh cơ.

Theo một số phương án, an thần (ví dụ, an thần kéo dài, an thần liên tục) được gây ra và duy trì trong ICU trong một khoảng thời gian kéo dài (ví dụ, 1 ngày, 2 ngày, 3 ngày, 5 ngày, 1 tuần, 2 tuần, 3 tuần, 1 tháng, 2 tháng). Chất an thần kéo dài có thể có thời gian tác dụng kéo dài. Chất an thần trong ICU có thể có thời gian bán thải cuối cùng ngắn.

An thần và giảm đau theo quy trình, còn được gọi là an thần tỉnh, là kỹ thuật sử dụng thuốc an thần hoặc chất phân ly có hoặc không có thuốc giảm đau để tạo ra trạng thái

cho phép đối tượng chịu đựng được các thủ thuật khó chịu trong khi duy trì chức năng hô hấp.

Sáng chế còn mô tả ở đây các phương pháp cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng của tình trạng về hô hấp ở đối tượng, bao gồm việc cho đối tượng này dùng lượng hữu hiệu của hợp chất hoặc chế phẩm dược được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc chế phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng).

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị đối tượng trong đó đối tượng này biểu hiện một hoặc nhiều triệu chứng của tình trạng về hô hấp và/hoặc được chẩn đoán mắc tình trạng về hô hấp, bao gồm việc cho đối tượng này sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất hoặc chế phẩm dược được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc chế phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng).

Theo một số phương án, sáng chế dự liệu phương pháp điều trị đối tượng bao gồm việc cho đối tượng này sử dụng hợp chất hoặc chế phẩm dược được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc chế phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng), trong đó đối tượng mắc tình trạng về hô hấp.

Theo một số phương án, việc sử dụng hợp chất hoặc chế phẩm dược được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc chế phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng) cho đối tượng biểu hiện các triệu chứng của tình trạng về hô hấp, có thể dẫn đến làm giảm mức độ nghiêm trọng của một hoặc nhiều triệu chứng của tình trạng về hô hấp hoặc làm trễ hoặc làm chậm sự phát triển của một hoặc nhiều triệu chứng của tình trạng về hô hấp.

Theo một số phương án, đối tượng mắc tình trạng về hô hấp đã hoặc đang được điều trị với thông khí cơ học hoặc oxy. Theo một số phương án, đối tượng mắc tình trạng về hô hấp đã hoặc đang được điều trị với thông khí cơ học.

Theo một số phương án, hợp chất hoặc chế phẩm dược được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc chế phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng) được sử dụng cho đối

tượng mà đang hoặc đã được điều trị với thông khí cơ học. Theo một số phương án, việc sử dụng hợp chất hoặc chế phẩm dược được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc chế phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng) tiếp diễn trong suốt quá trình điều trị của bệnh nhân với thông khí cơ học. Theo một số phương án, việc sử dụng hợp chất hoặc chế phẩm dược được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc chế phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng) tiếp diễn sau khi bệnh nhân đã kết thúc điều trị thông khí cơ học.

Theo một số phương án, hợp chất hoặc chế phẩm dược được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc chế phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng) được sử dụng cho đối tượng mà đang tiếp nhận hoặc đã tiếp nhận điều trị với thuốc an thần. Theo một số phương án, thuốc an thần là propofol hoặc benzodiazepin.

Theo một số phương án, sáng chế bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị sử dụng hợp chất hoặc chế phẩm dược được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc chế phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng) với lượng đủ để làm tăng mức bão hòa oxy trong máu. Theo một số phương án, mức bão hòa oxy trong máu được đo bằng cách dùng máy đo mức bão hòa oxy theo mạch đập.

Theo một số phương án, sáng chế dự liệu phương pháp điều trị cơn bão xytokin ở bệnh nhân. Theo một số phương án phương pháp điều trị cơn bão xytokin bao gồm bước cho bệnh nhân sử dụng hợp chất hoặc chế phẩm dược được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc chế phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng). Theo một số phương án, triệu chứng của cơn bão xytokin là viêm phổi. Theo một số phương án, bệnh nhân trải qua cơn bão xytokin có hội chứng suy hô hấp cấp (ARDS).

Tình trạng về hô hấp

Theo một số phương án, đối tượng mắc tình trạng về hô hấp đang mắc chứng suy hô hấp. Theo một số phương án, chứng suy hô hấp bao gồm chứng suy hô hấp cấp.

Theo một số phương án, đối tượng mắc tình trạng về hô hấp có thể biểu hiện một hoặc nhiều triệu chứng được chọn từ nhóm bao gồm bệnh tăng đáp ứng đường thở, chứng viêm mô phổi, chứng tăng mẫn cảm phổi, và chứng đau phổi liên quan đến viêm.

Theo một số phương án đối tượng mắc tình trạng về hô hấp có thể biểu hiện chứng viêm mô phổi. Theo một số phương án, chứng viêm mô phổi là viêm phế quản hoặc viên giãn phế quản. Theo một số phương án, chứng viêm mô phổi là bệnh viêm phổi. Theo một số phương án, bệnh viêm phổi là bệnh viêm phổi liên quan đến máy thở hoặc bệnh viêm phổi mắc phải trong bệnh viện. Theo một số phương án, bệnh viêm phổi là bệnh viêm phổi liên quan đến máy thở.

Theo một số phương án, việc sử dụng hợp chất hoặc chế phẩm dược được mô tả trong bản mô tả này cho đối tượng biểu hiện các triệu chứng của tình trạng về hô hấp, dẫn đến làm giảm mức độ nghiêm trọng của chứng suy hô hấp ở đối tượng mắc tình trạng về hô hấp hoặc làm trễ hoặc làm chậm sự phát triển của chứng suy hô hấp ở đối tượng mắc tình trạng về hô hấp.

Theo một số phương án, việc sử dụng hợp chất hoặc chế phẩm dược được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc chế phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng) cho đối tượng biểu hiện các triệu chứng của tình trạng về hô hấp, dẫn đến làm giảm mức độ nghiêm trọng của bệnh tăng đáp ứng đường thở ở đối tượng mắc bệnh liên quan đến virut corona hoặc làm trễ hoặc làm chậm sự phát triển của bệnh tăng đáp ứng đường thở ở đối tượng mắc tình trạng về hô hấp.

Theo một số phương án, việc sử dụng hợp chất hoặc chế phẩm dược được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc chế phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng) cho đối tượng biểu hiện các triệu chứng của tình trạng về hô hấp, dẫn đến làm giảm mức độ nghiêm trọng của chứng viêm mô phổi ở đối tượng mắc tình trạng về hô hấp hoặc làm trễ hoặc làm chậm sự phát triển của chứng viêm mô phổi ở đối tượng mắc tình trạng về hô hấp. Theo một số phương án, việc sử dụng hợp chất hoặc chế phẩm dược được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc chế phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng) cho đối tượng biểu hiện các triệu chứng của tình trạng về hô hấp, dẫn đến làm giảm

mức độ nghiêm trọng của bệnh viêm phổi ở đối tượng mắc tình trạng về hô hấp hoặc làm trễ hoặc làm chậm sự phát triển của bệnh viêm phổi ở đối tượng mắc tình trạng về hô hấp.

Theo một số phương án, việc sử dụng hợp chất hoặc chế phẩm dược được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc chế phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng) cho đối tượng biểu hiện các triệu chứng của tình trạng về hô hấp, dẫn đến làm giảm mức độ nghiêm trọng của chứng tăng mẫn cảm phổi ở đối tượng mắc tình trạng về hô hấp hoặc làm trễ hoặc làm chậm sự phát triển của chứng tăng mẫn cảm phổi ở đối tượng mắc tình trạng về hô hấp.

Theo một số phương án, việc sử dụng hợp chất hoặc chế phẩm dược được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc chế phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng) cho đối tượng biểu hiện các triệu chứng của tình trạng về hô hấp, dẫn đến làm giảm mức độ nghiêm trọng của chứng đau phổi liên quan đến viêm ở đối tượng mắc tình trạng về hô hấp hoặc làm trễ hoặc làm chậm sự phát triển của chứng đau phổi liên quan đến viêm ở đối tượng mắc tình trạng về hô hấp.

Theo một số phương án, đối tượng mắc tình trạng về hô hấp đang trải qua hoặc đã trải qua việc điều trị bệnh viêm, chứng xơ hóa, giai đoạn xơ hóa, bệnh nghẽn phổi mãn tính, bệnh u hạt (hoặc bệnh u hạt ở phổi) hoặc bệnh hen/chứng viêm liên quan đến bệnh hen.

Theo một số phương án, đối tượng biểu hiện các triệu chứng của bệnh hen và/hoặc được chẩn đoán là mắc bệnh hen. Theo một số phương án, đối tượng đang hoặc đã trải qua cơn hen.

Theo một số phương án, đối tượng đang trải qua hoặc đã trải qua việc điều trị chứng xơ hóa hoặc giai đoạn xơ hóa. Theo một số phương án, chứng xơ hóa này là chứng xơ hóa nang.

Theo một số phương án, tình trạng về hô hấp là kết quả của và/hoặc liên quan đến bệnh hoặc tình trạng được chọn từ nhóm bao gồm chứng xơ hóa nang, bệnh hen, COPD do khói, viêm phế quản mãn tính, viêm mũi xoang, chứng táo bón, viêm tuyến tụy, suy tuyến tụy, vô sinh nam do không có ống dẫn tinh hai bên bẩm sinh (CBAVD),

bệnh phổi nhẹ, bệnh u hạt ở phổi, viêm tuyến tụy vô căn, viêm phế quản phổi dị ứng do nhiễm nấm cúc (ABPA), bệnh gan, bệnh khí phế thũng di truyền, bệnh huyết sắc tố di truyền, sự thiếu hụt quá trình đông máu-tiêu sợi huyết, chẳng hạn như thiếu protein C, phù mạch di truyền typ 1, sự thiếu hụt quá trình xử lý lipit chẳng hạn như tăng cholesterol máu có tính gia đình, hội chứng vi thể nhũ trấp - huyết typ 1, abetalipoproteinemia, bệnh tích trữ lysosome, chẳng hạn như bệnh tế bào I/giả hội chứng Hurler, hội chứng mucopolysaccharidoses, bệnh Sandhof/Tay-Sachs, hội chứng Crigler-Najjar typ II, bệnh đa tuyến nội tiết/tăng insulin huyết, đái tháo đường, chứng lùn Laron, sự thiếu hụt myleoperoxidaza, suy tuyến cận giáp nguyên phát, u ác tính, chứng glycanosis CDG typ 1, cường giáp bẩm sinh, bệnh xương thủy tinh, bệnh giảm fibrinogen huyết di truyền, sự thiếu hụt ACT, bệnh đái tháo nhạt (DI), đái tháo nhạt trung ương, đái tháo nhạt do thận, hội chứng Charcot Marie Tooth, bệnh Perlizaeus-Merzbacher, các bệnh thoái hóa thần kinh chẳng hạn như bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, bệnh liệt siêu nhân tiến triển, bệnh Pick, một số rối loạn thần kinh do polyglutamin như Huntington, thất điều gai-tiểu não typ I, bệnh teo cơ hành tủy và tủy sống, bệnh teo cơ răng, và chứng loạn dưỡng cơ, cũng như bệnh viêm não thể bọt biển, chẳng hạn như bệnh Creutzfeldt-Jakob di truyền (do khiếm khuyết xử lý protein prion), bệnh Fabry, hội chứng Straussler-Scheinker, COPD, bệnh mắt khô, hoặc bệnh Sjogren.

Bệnh truyền nhiễm

Trong số những nội dung khác, sáng chế dự liệu việc điều trị cho đối tượng mắc bệnh truyền nhiễm. Trong số những nội dung khác, sáng chế dự liệu việc điều trị cho đối tượng mắc bệnh liên quan đến bệnh truyền nhiễm. Theo một số phương án, bệnh truyền nhiễm là bệnh truyền nhiễm do virut hoặc bệnh truyền nhiễm do vi khuẩn. Theo một số phương án, bệnh truyền nhiễm là bệnh truyền nhiễm do virut. Theo một số phương án, bệnh truyền nhiễm là bệnh truyền nhiễm do vi khuẩn.

Theo một số phương án, bệnh truyền nhiễm do virut là bệnh truyền nhiễm do virut được chọn từ nhóm bao gồm virut corona, virut cúm, virut rhino ở người, virut parainfluenza gây bệnh phó cúm ở người, virut metapneumo gây viêm phổi ở người và virut hanta. Theo một số phương án, virut là virut corona. Theo một số phương án, virut corona được chọn từ nhóm bao gồm SARS-CoV, SARS-CoV-2, và MERS-CoV.

Trong số những nội dung khác, sáng chế dự liệu việc điều trị bệnh nhân mắc bệnh liên quan đến virut corona. Theo một số phương án, bệnh liên quan đến virut corona được chọn từ nhóm bao gồm bệnh virut corona 2019 (COVID-19), hội chứng hô hấp cấp nặng (SARS) và hội chứng hô hấp Trung đông (MERS). Theo một số phương án, bệnh liên quan đến virut corona được chọn từ nhóm bao gồm COVID-19. Theo một số phương án, virut corona được chọn từ nhóm bao gồm SARS-CoV-1, SARS-CoV-2, và 2012-nCoV. Theo một số phương án, virut corona là SARS-CoV-2.

Theo một số phương án, bệnh truyền nhiễm do vi khuẩn là bệnh truyền nhiễm do các vi khuẩn được chọn từ nhóm bao gồm Streptococcus pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, và Haemophilus influenzae. Theo một số phương án, Staphylococcus aureus là Staphylococcus aureus kháng methixilin.

**Ví dụ thực hiện sáng chế**

Các ví dụ được nêu dưới đây để sáng chế được mô tả ở đây có thể được hiểu đầy đủ hơn. Các ví dụ tổng hợp và sinh học được mô tả trong đơn này được đưa ra để minh họa các hợp chất, các chế phẩm dược và các phương pháp được cung cấp ở đây và không được hiểu theo cách bất kỳ là giới hạn phạm vi của chúng.

Nguyên liệu và phương pháp

Các hợp chất được đề xuất ở đây có thể được điều chế từ các nguyên liệu ban đầu sẵn có bằng cách sử dụng các phương pháp và quy trình tổng quát dưới đây. Cần phải hiểu rằng các điều kiện xử lý điển hình hoặc được ưu tiên (tức là nhiệt độ phản ứng, thời gian phản ứng, tỷ lệ mol của các chất phản ứng, dung môi, áp suất, v.v…) được đưa ra, các điều kiện xử lý khác cũng có thể được sử dụng trừ khi có quy định khác. Điều kiện phản ứng tối ưu có thể thay đổi với các chất phản ứng hoặc dung môi cụ thể được sử dụng, nhưng các điều kiện như vậy có thể được xác định bởi một người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này bằng các quy trình tối ưu hóa thông thường.

Ngoài ra, một người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ biết rõ, các nhóm bảo vệ thông thường có thể cần thiết để ngăn các nhóm nhất định tham gia vào các phản ứng không mong muốn. Việc lựa chọn một nhóm bảo vệ thích hợp cho một nhóm chức cụ thể cũng như các điều kiện thích hợp để bảo vệ và khử bảo vệ đã được

biết rõ trong lĩnh vực này. Ví dụ, nhiều nhóm bảo vệ, và cách đưa vào và loại bỏ của chúng, được mô tả trong T. W. Greene và P. G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, Tái bản lần thứ hai, Wiley, New York, 1991, và các tài liệu tham khảo được trích dẫn trong các tài liệu đó.

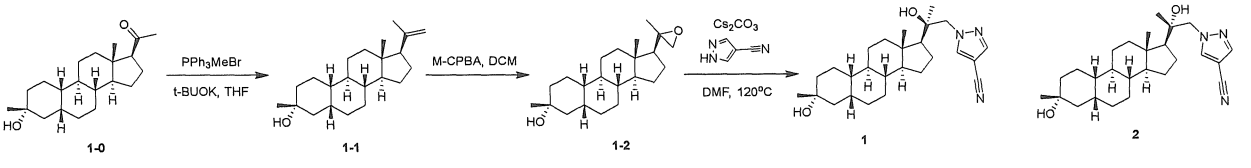
Các hợp chất được đề xuất ở đây có thể được phân lập và tinh chế bằng các quy trình tiêu chuẩn đã biết. Các quy trình đó bao gồm (nhưng không giới hạn ở) nghiền, sắc ký cột, HPLC, hoặc sắc ký lỏng siêu tới hạn (SFC). Sơ đồ phản ứng sau được trình bày với các chi tiết về việc điều chế oxysterol đại diện đã được liệt kê ở đây. Các hợp chất được đề xuất ở đây có thể được điều chế từ các nguyên liệu ban đầu và thuốc thử đã biết hoặc sẵn có trên thị trường bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ. Các cột đối xứng đại diện có sẵn để sử dụng trong việc tách/tinh chế chất đồng phân đối quang/chất đồng phân không đối quang được đề xuất ở đây bao gồm, nhưng không giới hạn ở, CHIRALPAK® AD-10, CHIRALCEL® OB, CHIRALCEL® OB-H, CHIRALCEL® OD, CHIRALCEL® OD-H, CHIRALCEL® OF, CHIRALCEL® OG, CHIRALCEL® OJ và CHIRALCEL® OK.

$^1$H-NMR được báo cáo ở đây (ví dụ, đối với vùng giữa δ (ppm) khoảng 0,5 đến khoảng 4 ppm) được hiểu là cách giải thích minh họa của phổ NMR (ví dụ, các đường cong tích phân pic minh họa) của hợp chất.

Từ viết tắt: PE: ete dầu hỏa; EtOAc: etyl axetat; THF: tetrahydrofuran; PCC: pyridini clocromat; TLC: sắc ký lớp mỏng; PCC: pyridini clocromat; t-BuOK: kali tert-butoxit; 9-BBN: 9-borabixyclo[3.3.1]nonan; Pd (t-$Bu_3P)_2$: bis(tri-tert-butylphosphin)paladi(0); AcCl: axetyl clorua; i-PrMgCl: Isopropylmagie clorua; TBSCl: tert-Butyl(clo)dimetylsilan; (i-PrO)$_4$Ti: titan tetraisopropoxit; BHT: 2,6-di-t-butyl-4-metylphenoxit; Me: metyl; i-Pr: iso-propyl; t-Bu: tert-butyl; Ph: phenyl; Et: etyl; Bz: benzoyl; BzCl: benzoyl clorua; CsF: xezi florua; DCC: dixyclohexylcarbodiimit; DCM: diclometan; DMAP: 4-dimetylaminopyridin; DMP: Dess-Martin periodinan; EtMgBr: etylmagie bromit; EtOAc: etyl axetat; TEA: trietylamin; AlaOH: alanin; Boc: t-butoxycacbonyl. Py: pyridin; TBAF: tetra-n-butylamoni florua; THF: tetrahydrofuran; TBS: t-butyldimetylsilyl; TMS: trimetylsilyl; TMS$CF_3$: (Triflometyl)trimetylsilan; Ts: p-toluensulfonyl; Bu: butyl; Ti(OiPr)$_4$: tetraisopropoxytitan; LAH: Lithi Nhôm Hydrua; LDA: Lithi diisopropylamit;

$LiOH.H_2O$: Lithi hydroxit hydrat; MAD: metyl nhôm bis(2,6-di-t-butyl-4-metylphenoxit); MeCN: axetonitril; NBS: N-bromsucxinimit; $Na_2SO_4$: natri sulfat; $Na_2S_2O_3$: natri thiosulfat; MeCN: axetonitril; MeOH: metanol; Boc: t-butoxycacbonyl; MTBE: metyl tert-butyl ete; K-selectrit: Kali tri(s-butyl)borohydrua; 9-BBNdime: 9-borabixyclo(3.3.1)nonan(dime); DIPEA: diisopropyletylamin; DMF: dimetylformamit; FA: axit formic; SM: nguyên liệu ban đầu.

**VÍ DỤ 1 & 2: Tổng hợp 1-((R)-2-hydroxy-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-hydroxy-3,13-dimetylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)propyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (1) & 1-((S)-2-hydroxy-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-hydroxy-3,13-dimetylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)propyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (2)**




**Tổng hợp hợp chất 1-1**

Thêm t-BuOK (3,16 g, 28,2 mmol) vào huyền phù chứa $Ph_3PMeBr$ (10 g, 28,2 mmol) trong THF khan (40 mL) ở 25°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 50°C trong 30 phút, thêm từng giọt dung dịch chứa hợp chất **1-0** (3 g, 9,4 mmol) trong THF khan (10 mL). Sau khi khuấy ở 60°C trong 1 giờ, đổ hỗn hợp này vào $NH_4Cl$ 10% (50 mL) và khuấy trong 10 phút. Chiết pha nước bằng EtOAc (3 x 50 mL). Rửa dung dịch hữu cơ kết hợp bằng nước muối bão hòa (2 x 50 mL), lọc và cô. Hòa tan phần cặn trong MeOH (50 mL) và nước (50 mL). Thu gom hợp chất thu được bằng cách lọc và làm khô để thu được hợp chất **1-1** mong muốn (2,97 g, 100%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 4,84 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,90-1,78 (m, 4H), 1,75 (s, 3H), 1,74-1,56 (m, 5H), 1,49-1,28 (m, 8H), 1,26 (s, 3H), 1,23-1,13 (m, 3H), 1,11-0,97 (m, 3H), 0,57 (s, 3H)

**Tổng hợp hợp chất 1-2**

Thêm mCPBA (541 mg, 3,14 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **1-1** (500 mg, 1,57 mmol) trong DCM (10 mL) ở 25°C. Sau khi khuấy ở 40°C trong 1 giờ, dập tắt phản

ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp này $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (100 mL) ở 15°C. Tách pha DCM và rửa bằng $NaHCO_3/Na_2S_2O_3$ trong nước bão hòa (1:1, 2 x 100 mL), nước muối (100 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô trong chân không để thu được cặn, tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 10~20% trong PE) để thu được hợp chất **1-2** (685 mg).

**Tổng hợp hợp chất 1 & 2**

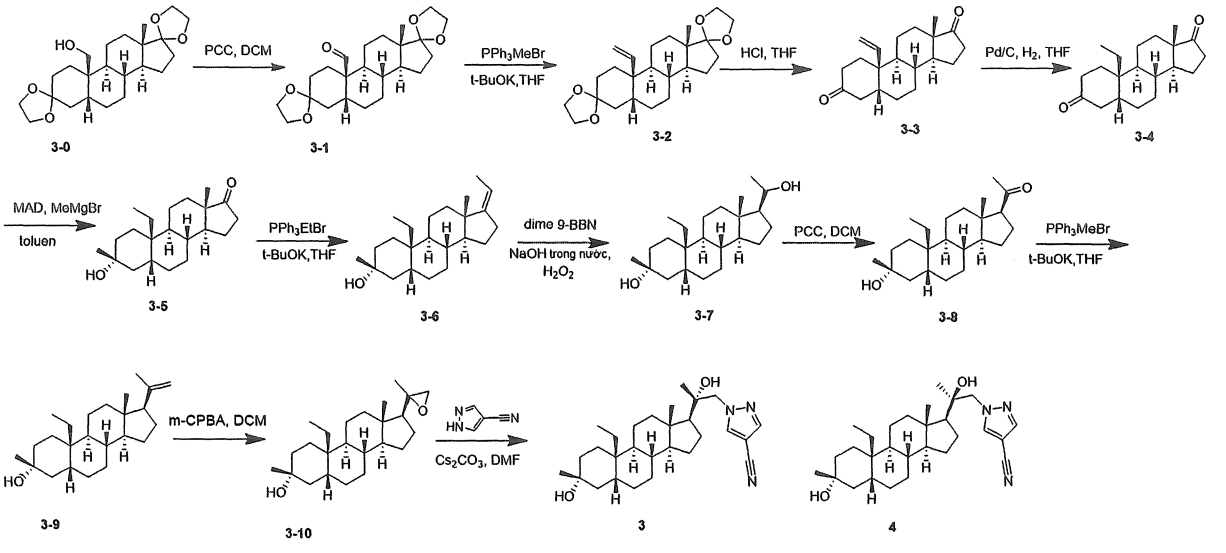
Thêm 1H-pyrazol-4-cacbonitril (285 mg, 3,07 mmol) và $Cs_2CO_3$ (3,32 g, 10,2 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **1-2** (685 mg, 2,05 mmol) trong DMF (10 mL) ở 20°C. Sau khi khuấy ở 120 °C trong 2 giờ, pha loãng hỗn hợp này với nước (100 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Tách dung dịch hữu cơ đã kết hợp, cô và tinh chế bằng cột nhanh (EtOAc 30~65% trong PE) để thu được hỗn hợp gồm các epime (600 mg, 69%). Tách epime bằng HPLC (Cột: XtimateC18 150*25mm*5μm; Điều kiện: nước (FA 0,225%)-ACN; Bắt đầu B: 74%; Kết thúc B: 74%.) để thu được hợp chất **1** (133 mg) và hợp chất **2** (259,2 mg).

Hợp chất **1:** **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ7,93 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 4,35 (d, J=14,0 Hz, 1H), 4,08 (d, J=13,6 Hz, 1H), 2,51 (s, 1H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,83-1,71 (m, 5H), 1,70-1,62 (m, 3H), 1,51-1,41 (m, 3H), 1,40 (br s, 2H), 1,37-1,27 (m, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,23-1,20 (m, 1H), 1,19-1,10 (m, 2H), 1,10-1,02 (m, 4H), 0,97 (s, 3H), 0,92 (s, 3H); **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, 100% lượng dư chất đồng phân không đối quang (de) dựa trên H-NMR; MS ESI được tính cho $C_{26}H_{36}N_3$ $[M-2H_2O+H]^+$ 390,3, tìm được là 390,3.

Hợp chất **2:** **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ7,89 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 4,22-4,13 (m, 1H), 4,06-3,94 (m, 1H), 2,31 (br s, 1H), 2,10-2,02 (m, 1H), 1,96-1,82 (m, 2H), 1,80 (br d, J=6,8 Hz, 2H), 1,70-1,61 (m, 4H), 1,40 (br s, 8H), 1,26 (s, 3H), 1,25-1,09 (m, 5H), 1,09 (s, 3H), 1,07-1,00 (m, 2H), 0,87 (s, 3H); **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, 100% de dựa trên H-NMR; MS ESI được tính cho $C_{26}H_{36}N_3$ $[M-2H_2O+H]^+$ 390,3, tìm được là 390,3.

**CÁC VÍ DỤ 3 & 4: Tổng hợp 1-((S)-2-((3R,5R,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-10-etyl-3-hydroxy-3,13-dimetylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-2-hydroxypropyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (3) & 1-((R)-2-((3R,5R,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-10-etyl-3-hydroxy-3,13-dimetylhexadecahydro-**

**1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-2-hydroxypropyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (4)**




**Tổng hợp hợp chất 3-1**

Thêm silica gel (10 g) và PCC (8,17 g, 38 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **3-0** (10 g, 25,4 mmol, đã được báo cáo trong patent 'WO2016/134301, 2016, A2') trong DCM (100 mL) ở 0°C. Sau khi khuấy ở 25°C trong 1 giờ, lọc huyền phù, và rửa bánh lọc bằng DCM (2 x 100 mL). Cô dịch lọc đã được gộp lại để thu được hợp chất **3-1** (10 g). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 9,56 (s, 1 H), 4,00-3,80 (m, 8 H), 2,24-1,88 (m, 5 H), 1,87-1,70 (m, 5 H), 1,46-1,35 (m, 5 H), 1,33-0,99 (m, 5 H), 0,92 (s, 3 H), 0,89-0,69 (m, 2 H).

**Tổng hợp hợp chất 3-2**

Thêm t-BuOK (8,53 g, 76,1 mmol) vào hỗn hợp chứa $MePPh_3Br$ (27,1 g, 76,1 mmol) trong THF (100 mL) ở 15°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 50°C trong 30 phút, thêm từng phần hợp chất **3-1** (9,91 g, 25,4 mmol) ở nhiệt độ dưới 50°C vào. Sau khi khuấy ở 50°C trong 1 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này $NH_4Cl$ 10% trong nước (200 mL) ở 15°C. Tách lớp hữu cơ và chiết lớp nước bằng EtOAc (300 mL). Cô pha hữu cơ kết hợp trong chân không để thu được cặn, tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (PE/EtOAc = 20/1 đến 5/1) để thu được hợp chất **3-2** (5 g, 50,7%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 6,32-6,25 (m, 1 H), 5,15-4,94 (m, 2 H), 3,95-3,80 (m, 8 H) 2,02-1,72 (m, 6 H), 1,69-1,61 (m, 1 H), 1,59-1,31 (m, 12 H), 1,21-1,04 (m, 3 H), 0,80 (s, 3 H).

**Tổng hợp hợp chất 3-3**

Thêm HCl trong nước (38,6 mL, 2M, 77,2 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **3-2** (15 g, 12,8 mmol) trong THF (30 mL) và ở 25°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 25°C trong 5 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp này $NaHCO_3$ bão hòa (100 mL). Tách lớp hữu cơ, và chiết lớp nước bằng EtOAc (2 x 100 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (30 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô để thu được hợp chất **3-3** (9,3 g, 80,8%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 6,35-6,25 (m, 1 H), 5,19 (d, J=11,2 Hz, 1 H), 5,09 (d, J=18,0 Hz, 1 H), 2,79-2,64 (m, 1 H), 2,54-2,13 (m, 5 H), 2,13-2,05 (m, 3 H), 2,02-1,79 (m, 3 H), 1,69-1,50 (m, 6 H), 1,37-1,23 (m, 4 H), 0,87 (s, 3 H).

**Tổng hợp hợp chất 3-4**

Thêm Pd/C (ướt, 50%, 2 g) vào dung dịch chứa hợp chất **3-3** (11 g, 36,6 mmol) trong THF (200 mL) trong môi trường khí $N_2$. Khử khí huyền phù trong chân không và sục bằng $H_2$ ba lần. Sau khi khuấy trong môi trường khí $H_2$ (30 psi) ở 25°C trong 16 giờ, lọc hỗn hợp phản ứng qua đệm Celite và rửa bằng THF (2 x 100 mL). Nghiền nhỏ phần cặn với PE (300 mL) để thu được hợp chất **3-4** (12 g). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 2,67 (t, J=13,60 Hz, 1 H), 2,52-2,06 (m, 5 H), 2,00-1,91 (m, 1 H), 1,89-1,48 (m, 12 H), 1,39-1,19 (m, 5 H), 0,87 (s, 3 H), 0,80 (t, J=7,53 Hz, 3 H).

**Tổng hợp hợp chất 3-5**

Thêm từng giọt $AlMe_3$ (2 M trong toluen, 29,7 mL, 59,4 mmol) vào dung dịch chứa BHT (26 g, 118 mmol) trong toluen (60 mL) trong môi trường nitơ ở 0°C. Sau khi khuấy ở 15°C trong 1 giờ, thêm từng giọt dung dịch chứa hợp chất **3-4** (6,0 g, 19,8 mmol) trong DCM (10 mL) ở -70°C. Sau khi khuấy ở -70°C trong 1 giờ trong môi trường khí $N_2$, thêm từng giọt MeMgBr (19,8 mL, 59,4 mmol, 3M trong etyl ete) ở -70°C. Sau khi khuấy ở -70°C trong 4 giờ, đổ hỗn hợp phản ứng này vào axit xitric 20% bão hòa (300 mL) ở nhiệt độ dưới 10°C. Chiết hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (2 x 100 mL). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp qua $Na_2SO_4$, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng cột silica gel (PE/EtOAc= 0-20%) để thu được hợp chất **3-5** (5,6g, 88,8%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 2,50-2,37 (m, 1 H), 2,13-2,04 (m, 1 H), 2,04-1,81 (m, 3 H), 1,81-1,62 (m, 5 H), 1,62-1,47 (m, 5 H), 1,46-1,28 (m, 6 H), 1,25 (s, 3 H), 1,24-1,11 (m, 4 H), 0,84 (s, 3 H), 0,80 (t, J=7,60 Hz, 3 H).

**Tổng hợp hợp chất 3-6**

Thêm t-BuOK (2,93 g, 26,2 mmol) vào hỗn hợp chứa $EtPPh_3Br$ (9,72 g, 26,2 mmol) trong THF (50 mL) ở 15°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 50°C trong 30 phút, thêm từng phần hợp chất **3-5** (5,6 g, 17,5 mmol) ở nhiệt độ dưới 40°C vào. Sau khi khuấy ở 40°C trong 1 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách thêm vào hỗn hợp phản ứng này $NH_4Cl$ 10% trong nước (200 mL) ở 15°C. Thu gom lớp hữu cơ và chiết lớp nước bằng EtOAc (300 mL). Cô pha hữu cơ kết hợp trong chân không để thu được cặn, tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (PE/EtOAc = 20/1 đến 5/1) để thu được hợp chất **3-6** (4,9g, 84,7%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 5,15-5,05 (m, 1 H), 2,41-2,09 (m, 3 H), 2,03-1,89 (m, 1 H), 1,85-1,71 (m, 1 H), 1,70-1,59 (m, 6 H), 1,59-1,37 (m, 9 H), 1,37-1,27 (m, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,22-1,04 (m, 5 H), 0,85 (s, 3 H), 0,79 (t, J=7,6 Hz, 3 H).

**Tổng hợp hợp chất 3-7**

Thêm dime 9-BBN (10,8 g, 44,4 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **3-6** (4,9 g, 14,8 mmol) trong THF (50 mL) ở 15°C. Sau khi khuấy ở 40°C trong 1 giờ, thêm etanol (6,8 g, 148 mmol) ở 15°C sau đó là NaOH trong nước (29,5 mL, 5M, 148 mmol) vào và sau đó là từng giọt $H_2O_2$ (14,7 mL, 10 M, 148 mmol) ở -10°C vào. Sau khi khuấy ở 80°C trong 1 giờ, thêm $Na_2S_2O_3$ bão hòa (50 mL) vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi khuấy trong 30 phút, chiết hỗn hợp bằng EtOAc (2 x 100 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối bão hòa (2 x 100 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, và cô trong chân không để thu được hợp chất **3-7** (11 g). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 3,77-3,62 (m, 1 H), 2,03-1,91 (m, 3 H), 1,83-1,71 (m, 5 H), 1,57-1,45 (m, 12 H), 1,24 (s, 3 H), 1,21 (d, J=6,40 Hz, 3 H), 1,18-0,94 (m, 7 H), 0,81-0,76 (m, 3 H), 0,64 (s, 3 H).

**Tổng hợp hợp chất 3-8**

Thêm silica gel (10 g) và PCC (6,36 g, 29,6 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **3-7** (5,15 g, 14,8mmol) trong DCM (100 mL) ở 0°C. Sau khi khuấy ở 15°C trong 3 giờ, lọc huyền phù, và rửa bánh lọc bằng DCM (2 x 100 mL). Cô dịch lọc đã được gộp lại trong chân không để thu được cặn, tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (PE/EtOAc = 20/1 đến 4/1) để thu được hợp chất **3-8** (2,8 g, 54,6%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 2,60-2,45 (m, 1 H) 2,28-2,12 (m, 1 H), 2,11 (s, 3 H), 2,03-1,91 (m, 2 H), 1,82-1,59

(m, 6 H), 1,54-1,28 (m, 10 H), 1,25 (s, 3 H), 1,24-1,03 (m, 6 H), 0,79 (t, J=7,60 Hz, 3 H), 0,59 (s, 3 H).

**Tổng hợp hợp chất 3-9**

Thêm t-BuOK (1,41 g, 12,6 mmol) vào hỗn hợp chứa $MePPh_3Br$ (4,5 g, 12,6 mmol) trong THF (20 mL) ở 15°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 50°C trong 30 phút, thêm từng phần hợp chất **3-8** (2,2 g, 6,34 mmol) ở nhiệt độ dưới 50°C vào. Sau khi khuấy ở 50°C trong 1 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này $NH_4Cl$ 10% trong nước (100 mL) ở 15°C. Thu gom lớp hữu cơ, và chiết lớp nước bằng EtOAc (100 mL). Cô pha hữu cơ kết hợp trong chân không để thu được cặn, tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (PE/EtOAc = 20/1 đến 5/1) để thu được hợp chất **3-9** (1,6 g, 73,3%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 4,84 (s, 1 H), 4,69 (s, 1 H), 2,04-1,90 (m, 2 H), 1,87-1,76 (m, 2 H), 1,75 (s, 3 H), 1,73-1,57 (m, 5 H), 1,53-1,26 (m, 9 H), 1,25 (s, 3 H), 1,23-0,82 (m, 8 H), 0,79 (t, J=7,60 Hz, 3 H), 0,54 (s, 3 H).

**Tổng hợp hợp chất 3-10**

Thêm mCPBA (352 mg, 1,74 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **3-9** (600 mg, 1,74 mmol) và $NaHCO_3$ (146 mg, 1,74 mmol) trong DCM (30 mL) ở 20°C. Sau khi khuấy ở 20°C trong 2 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp này $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (50 mL) ở 20°C. Tách pha DCM và rửa bằng $NaHCO_3/Na_2S_2O_3$ trong nước bão hòa (1:1, 2 x 100 mL), nước muối (100 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$, lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **3-10** (600 mg). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 2,88-2,30 (m, 2H), 2,08-1,60 (m, 9 H), 1,54-1,37 (m, 8 H), 1,36-1,32 (m, 3 H), 1,31-1,27 (m, 1 H), 1,25 (s, 3 H), 1,23-0,97 (m, 8 H), 0,83-0,74 (m, 4 H), 0,66 (s, 2 H).

**Tổng hợp hợp chất 3 & 4**

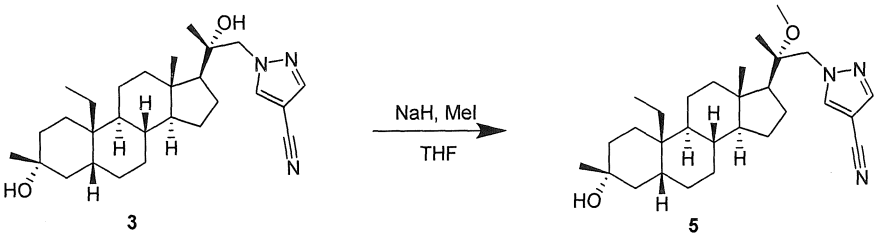
Thêm $Cs_2CO_3$ (1,08 g, 3,32 mmol) và 1H-pyrazol-4-cacbonitril (230 mg, 2,48 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **3-10** (600 mg, 1,66 mmol) trong DMF (20 mL). Sau khi khuấy ở 120 °C trong 16 giờ, thêm hỗn hợp này vào $NH_4Cl$ bão hòa (100 mL). Thu gom lớp hữu cơ và chiết lớp nước bằng EtOAc (3 x 100 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng LiCl (100 mL, 5% trong nước), nước muối bão hòa (2 x 100 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô để thu được hỗn hợp chứa hợp chất **3 & 4** (800 mg).

Tách epime (500 mg, 1,1 mmol) bằng SFC (Cột: DAICEL CHIRALPAK AS (250mm*30mm,10um)), Điều kiện: $NH_3$ $H_2O$ 0,1% EtOH, Bắt đầu B: 30%, Kết thúc B: 30%, Tốc độ dòng chảy (ml/phút): 80) để thu được hợp chất **3** (200 mg, 40%) và hợp chất **4** (150 mg, 30%).

Hợp chất **3:** **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,92 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 4,34 (d, J=13,60 Hz, 1 H), 4,07 (d, J=13,60 Hz, 1 H), 2,52 (s, 1 H), 2,08-1,88 (m, 2 H), 1,83-1,59 (m, 6 H), 1,55-1,45 (m, 3 H), 1,44-1,27 (m, 8 H), 1,25 (s, 3 H), 1,23-1,02 (m, 7 H), 0,97 (s, 3 H), 0,89 (s, 3 H), 0,79 (t, J=7,60 Hz, 3 H). **LC-ELSD/MS:** độ tinh khiết >99%; SFC phân tích:100% de; MS ESI được tính cho $C_{28}H_{40}N_3$ $[M-2H_2O+H]^+$ 418,3, tìm được là 418,3.

Hợp chất **4:** **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,89 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 4,15 (d, J=14,0 Hz, 1 H), 4,00 (d, J=14,0 Hz, 1 H), 2,31 (s, 1 H), 2,10-1,84 (m, 3 H), 1,83-1,60 (m, 5 H), 1,55-1,47 (m, 3 H), 1,46-1,26 (m, 8 H), 1,25 (s, 3 H), 1,24-1,09 (m, 7 H), 1,08 (s, 3 H), 0,85 (s, 3 H), 0,79 (t, J=7,60 Hz, 3 H). **LC-ELSD/MS:** độ tinh khiết >99%; SFC phân tích:99,18% de;MS ESI được tính cho $C_{28}H_{40}N_3$ $[M-2H_2O+H]^+$ 418,3, tìm được là 418,3.

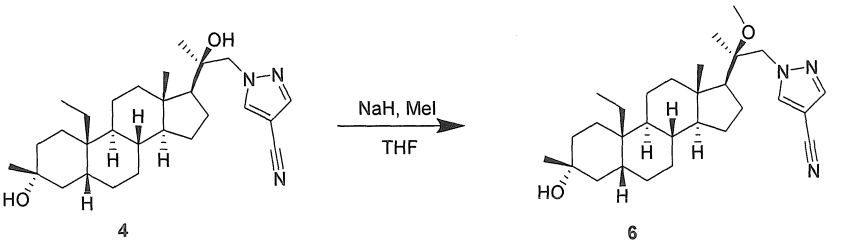
**VÍ DỤ 5: Tổng hợp 1-((S)-2-((3R,5R,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-10-etyl-3-hydroxy-3,13-dimetylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-2-metoxypropyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril**




Thêm NaH (52,6 mg, 1,32 mmol, 60% trong dầu) vào dung dịch chứa hợp chất **3** (200 mg, 0,4408 mmol) trong THF (5 mL) ở 0 °C. Sau khi khuấy trong 20 phút, thêm MeI (93,8 mg, 0,6612 mmol) vào. Sau khi khuấy ở 25 °C trong 16 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng với $H_2O$ (50 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 20 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối bão hòa (50 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0-50% trong PE) để thu được sản phẩm là hợp chất **5** (68,8 mg, 33,3%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,91 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 4,30-

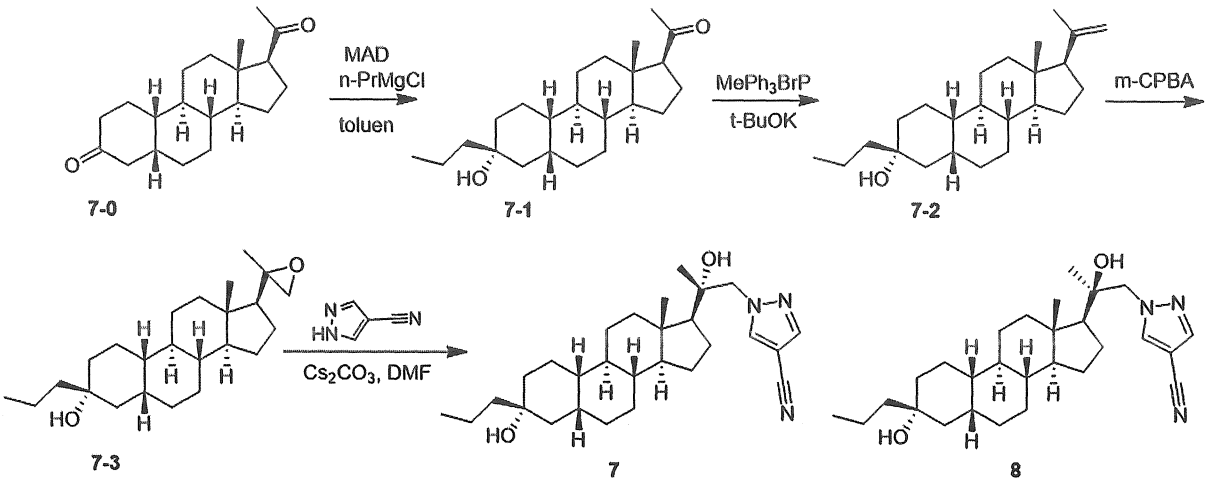
4,15 (m, 2 H), 3,18 (s, 3 H), 2,00-1,88 (m, 2 H), 1,81-1,71 (m, 2 H), 1,66-1,60 (m, 3 H), 1,54-1,47 (m, 3 H), 1,47-1,26 (m, 8 H), 1,24 (s, 3 H), 1,23-1,07 (m, 7 H), 1,06 (s, 3 H), 1,05-1,00 (m, 1 H), 0,86-0,75 (m, 6 H). **LC-ELSD/MS:** độ tinh khiết >99%; SFC phân tích:100% de;MS ESI được tính cho $C_{28}H_{43}N_3$ $[M-2H_2O-CH_3+2H]^+$ 418,3, tìm được là 418,3.

**VÍ DỤ 6: Tổng hợp 1-((R)-2-((3R,5R,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-10-etyl-3-hydroxy-3,13-dimetylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-2-metoxypropyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril**




Thêm NaH (39,6 mg, 0,9918 mmol, 60% trong dầu) vào dung dịch chứa hợp chất **4** (150 mg, 0,3306 mmol) trong THF (5 mL) ở 0 °C. Sau khi khuấy trong 20 phút, thêm MeI (70,3 mg, 0,4959 mmol) vào. Sau khi khuấy ở 25 °C trong 16 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng với $H_2O$ (50 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 20 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối bão hòa (50 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0-50% trong PE) để thu được sản phẩm là hợp chất **6** (23,4 mg). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,90 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 4,23 (s, 2 H), 3,14 (s, 3 H), 2,12-1,91 (m, 2 H), 1,80-1,61 (m, 7 H), 1,53-1,27 (m, 10 H), 1,25 (s, 3 H), 1,22-1,06 (m, 7 H), 1,01 (s, 3 H), 0,82-0,77 (m, 6 H). **LC-ELSD/MS:** độ tinh khiết >99%; SFC phân tích: 99,62% de; MS ESI được tính cho $C_{28}H_{43}N_3$ $[M-2H_2O-CH_3+2H]^+$ 418,3, tìm được là 418,3.

**CÁC VÍ DỤ 7 & 8: Tổng hợp 1-((S)-2-hydroxy-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-hydroxy-13-metyl-3-propylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)propyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (7) & 1-((R)-2-hydroxy-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-hydroxy-13-metyl-3-propylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)propyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (8)**




**Tổng hợp hợp chất 7-1**

Thêm từng giọt $AlMe_3$ (14,9 mL, 29,8 mmol, 2 M trong toluen) vào dung dịch chứa 2,6-di-tert-butyl-4-metylphenol (13,1 g, 59,6 mmol) trong toluen (20 mL) ở 0°C. Sau khi khuấy ở 25°C trong 30 phút, thêm từng giọt dung dịch chứa hợp chất **7-0** (3 g, 9,91 mmol) trong toluen khan (40 mL) ở -70 °C vào. Sau khi khuấy ở -70 °C trong 1 giờ trong môi trường khí $N_2$, thêm từng giọt n-PrMgCl (14,8 mL, 29,7 mmol, 2 M trong dietyl ete) ở -70°C vào. Sau khi khuấy ở -70 °C trong 2 giờ nữa, đổ hỗn hợp phản ứng này vào axit xitric trong nước bão hòa (100 mL) ở nhiệt độ dưới 10°C và chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp qua $Na_2SO_4$, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~10% trong PE) để thu được hợp chất **7-1** (1,7 g, 49%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 2,53 (t, J = 8 Hz, 1H), 2,16-2,11 (m, 4H), 2,04-1,98 (m, 1H), 1,83-1,52 (m, 3H), 1,50-1,30 (m, 5H), 1,27-1,02 (m, 10H), 0,97-0,77 (m, 11H), 0,61 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 7-2**

Thêm t-BuOK (1,09 g, 9,80 mmol) vào huyền phù chứa $Ph_3PMeBr$ (3,50 g, 9,80 mmol) trong THF (20 mL). Sau khi khuấy trong 30 phút ở 16 °C trong môi trường khí $N_2$, thêm hợp chất **7-1** (1,7 g, 4,90 mmol) vào. Sau khi khuấy ở 35°C trong 16 giờ, đổ hỗn hợp phản ứng này vào nước (300 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 100 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (150 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~5% trong PE) để thu được hợp chất **7-2** (1,3 g). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 4,84 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 2,06-2,01 (m, 1H), 1,85-

1,58 (m, 9H), 1,56-1,25 (m, 12H), 1,19-0,96 (m, 7H), 0,95-0,91 (m, 3H), 0,9-0,83 (m, 3H), 0,57 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 7-3**

Thêm m-CPBA (1,17 g, 85%, 5,80 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **7-2** (1 g, 2,90 mmol) trong DCM (10 mL) ở 15°C. Sau khi khuấy ở 15°C trong 1 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp này $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (200 mL). Tách pha hữu cơ và rửa bằng $NaHCO_3/Na_2S_2O_3$ trong nước bão hòa (1:1, 3 x 100 mL), nước muối (100 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$, lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **7-3** (1 g). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 2,89 (d, J = 4 Hz, 0,7H), 2,56-2,49 (m, 1H), 2,32 (d, J = 4 Hz, 0,3H), 2,04-1,51 (m, 10H), 1,48-1,23 (m, 15H), 1,21-0,99 (m, 6H), 0,95-0,91 (m, 3H), 0,81-0,76 (m, 1H), 0,68 (s, 3H).

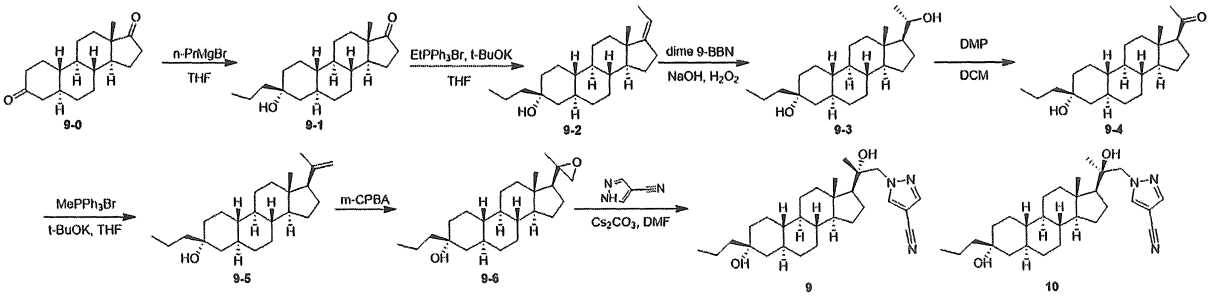
**Tổng hợp hợp chất 7 & 8**

Thêm 1H-pyrazol-4-cacbonitril (349 mg, 3,76 mmol) và $Cs_2CO_3$ (3,06 g, 9,40 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **7-3** (680 mg, 1,88 mmol) trong DMF (10 mL). Sau khi khuấy ở 125°C trong 12 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước (100 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Tách lớp hữu cơ kết hợp, cô và tinh chế bằng cột nhanh (EtOAc 0~20% trong PE) để thu được hỗn hợp gồm các epime. Tách epime bằng SFC (Cột: DAICEL CHIRALPAK AS (250mm*50mm,10um); Điều kiện: $NH_3.H_2O$ 0,1% EtOH; Bắt đầu B: 30; Kết thúc B: 30; Tốc độ dòng (ml/phút): 200) để thu được hợp chất **7** (250 mg) và hợp chất **8** (104 mg).

Hợp chất **7:** **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,93 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 4,36-4,33 (m, 1H), 4,09-4,06 (m, 1H), 2,52 (s, 1H), 2,02-1,99 (m, 1H), 1,80-1,60 (m, 8H), 1,56-1,41 (m, 5H), 1,40-1,03 (m, 15H), 0,97-0,91 (m, 9H). **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, MS ESI được tính cho $C_{28}H_{40}N_3$ $[M-2H_2O+H]^+$ 418,3, tìm được là 418,3. **SFC** 99,9% de

Hợp chất **8:** **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,89 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 4,17-4,14 (m, 1H), 4,03-3,99 (m, 1H), 2,31 (s, 1H), 2,08-2,03 (m, 1H), 1,95-1,50 (m, 10H), 1,47-1,18 (m, 13H), 1,16-1,00 (m, 8H), 0,95-0,87 (m, 6H). **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, MS ESI được tính cho $C_{28}H_{40}N_3$ $[M-2H_2O+H]^+$ 418,3, tìm được là 418,3. **SFC** 98,22% de

**CÁC VÍ DỤ 9 & 10: Tổng hợp 1-((S)-2-hydroxy-2-((3R,5S,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-hydroxy-13-metyl-3-propylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)propyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (9) & 1-((R)-2-hydroxy-2-((3R,5S,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-hydroxy-13-metyl-3-propylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)propyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (10)**




**Tổng hợp hợp chất 9-1**

Thêm từng giọt n-PrMgCl (81,5 mL, 163 mmol, 2M trong THF) vào dung dịch chứa hợp chất **9-0** (15 g, 54,6 mmol) trong THF (200 mL) ở -60°C. Sau khi khuấy ở -60°C trong 2 giờ, đổ hỗn hợp phản ứng này vào dung dịch $NH_4Cl$ trong nước bão hòa (100 mL) ở 0°C và chiết bằng EtOAc (2 x 200 mL). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp qua $Na_2SO_4$, lọc và cô. Nghiền nhỏ phần cặn với MeCN (50 mL) ở 80°C để thu được hợp chất **9-1** (7 g, 40,4%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 2,44 (dd, J = 8,4, 19,2 Hz, 1H), 2,14-2,00 (m, 1H), 1,99-1,84 (m, 2H), 1,83-1,71 (m, 3H), 1,70-1,44 (m, 5H), 1,43-1,12 (m, 10H), 1,11-0,99 (m, 4H), 0,97-0,90 (m, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,81-0,66 (m, 2H).

**Tổng hợp hợp chất 9-2**

Thêm t-BuOK (7,36 g, 65,6 mmol) vào hỗn hợp chứa $EtPPh_3Br$ (24,3 g, 65,6 mmol) trong THF (80 mL) ở 15°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 15°C trong 30 phút, thêm hợp chất **9-1** (7 g, 21,9 mmol) trong THF (20 mL) vào. Sau khi khuấy ở 40°C trong 1 giờ, đổ hỗn hợp này vào $NH_4Cl$ (50 mL) và chiết pha nước bằng EtOAc (2 x 100 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (100 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Gia nhiệt phần cặn ở 70°C trong MeOH (50 mL) trong 30

phút, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, đổ vào trong nước (50 mL) và lọc phần cặn thu được để thu được hợp chất **9-2** (11 g).

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 5,24-4,98 (m, 1H), 2,45-2,30 (m, 1H), 2,28-2,11 (m, 2H), 1,88-1,74 (m, 2H), 1,73-1,57 (m, 7H), 1,55-1,48 (m, 2H), 1,44-1,25 (m, 6H), 1,24-0,96 (m, 9H), 0,95-0,90 (m, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,78-0,62 (m, 2H).

**Tổng hợp hợp chất 9-3**

Thêm dime 9-BBN (13,2 g, 54,3 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **9-2** (6 g, 18,1 mmol) trong THF khan (60 mL) ở 15°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 60°C trong 2 giờ, làm nguội hỗn hợp này và dập tắt bằng EtOH (15 mL). Thêm từ từ NaOH (15 mL, 5M, 75,5 mmol) vào. Sau khi bổ sung, thêm từ từ $H_2O_2$ (22,6 mL, 226 mmol, 10 M) ở nhiệt độ dưới 30°C vào. Sau khi khuấy ở 60°C trong 2 giờ, làm nguội hỗn hợp này, đổ vào trong nước (50 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp qua $Na_2SO_4$, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (EtOAc 20~25% trong PE) để thu được hợp chất **9-3** (6,1 g, 52,8 %). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 3,86-3,57 (m, 1H), 1,98-1,81 (m, 2H), 1,81-1,70 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 3H), 1,57-1,48 (m, 3H), 1,42-1,25 (m, 7H), 1,23 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,17-0,96 (m, 9H), 0,95-0,89 (m, 3H), 0,67 (s, 5H).

**Tổng hợp hợp chất 9-4**

Thêm PCC (11,2 g, 52,5 mmol) và silica gel (15 g) vào dung dịch chứa hợp chất **9-3** (6,1 g, 17,5 mmol) trong DCM (50 mL) ở 25°C. Sau khi khuấy ở 25°C trong 1 giờ, lọc hỗn hợp phản ứng này và rửa phần cặn bằng DCM khan (2 x 20 mL). Cô dịch lọc đã được gộp lại trong chân không và sau đó tinh chế bằng cột (EtOAc 15- 20% trong PE) để thu được hợp chất **9-4** (3 g, 49,5%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 2,55 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 2,12 (s, 4H), 2,00 (td, J = 3,2, 12,0 Hz, 1H), 1,89-1,73 (m, 2H), 1,59 (br d, J = 2,8 Hz, 1H), 1,55-1,50 (m, 1H), 1,49-1,16 (m, 10H), 1,15-0,97 (m, 6H), 0,96-0,90 (m, 3H), 0,81-0,65 (m, 2H), 0,62 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 9-5**

Thêm t-BuOK (2,9 g, 25,9 mmol) vào hỗn hợp chứa $MePPh_3Br$ (9,25 g, 25,9 mmol) trong THF (40 mL) ở 15°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 15°C trong 30 phút, thêm hợp chất **9-4** (3 g, 8,65 mmol) trong THF (10 mL) vào. Sau khi khuấy ở 40°C trong 2 giờ, đổ hỗn hợp này vào $NH_4Cl$ trong nước (150 mL) và chiết pha nước

bằng EtOAc (2 x 200 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (20 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Gia nhiệt phần cặn trong MeOH (500 mL) ở 70°C trong 30 phút, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, thêm nước (300 mL) vào, lọc và làm khô để thu được hợp chất **9-5** (3 g, 100%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 4,85 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 2,11-1,98 (m, 1H), 1,76 (s, 7H), 1,71-1,64 (m, 3H), 1,64-1,53 (m, 3H), 1,39 (d, J = 3,6 Hz, 4H), 1,14 (br s, 12H), 0,95-0,88 (m, 3H), 0,77-0,62 (m, 2H), 0,58 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 9-6**

Thêm m-CPBA (750 mg, 4,35 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **9-5** (1 g, 2,90 mmol) trong DCM (10 mL) ở 20°C. Sau khi khuấy ở 20°C trong 2 giờ, đổ hỗn hợp này vào $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (20 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Rửa dung dịch hữu cơ kết hợp bằng $NaHCO_3/Na_2S_2O_3$ trong nước bão hòa (1:1, 2 x 20 mL), nước muối (20 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$, lọc và cô để thu được hợp chất **9-6** (1,5 g). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 2,89 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 2,58-2,54 (m, 1H), 2,04-1,86 (m, 2H), 1,81-1,72 (m, 3H), 1,66-1,50 (m, 8H), 1,39-1,37 (m, 6H), 1,35 (s, 3H), 1,31-1,16 (m, 5H), 1,15-1,05 (m, 7H), 1,04-0,94 (m, 5H), 0,93-0,89 (m, 5H), 0,68 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 9 & 10**

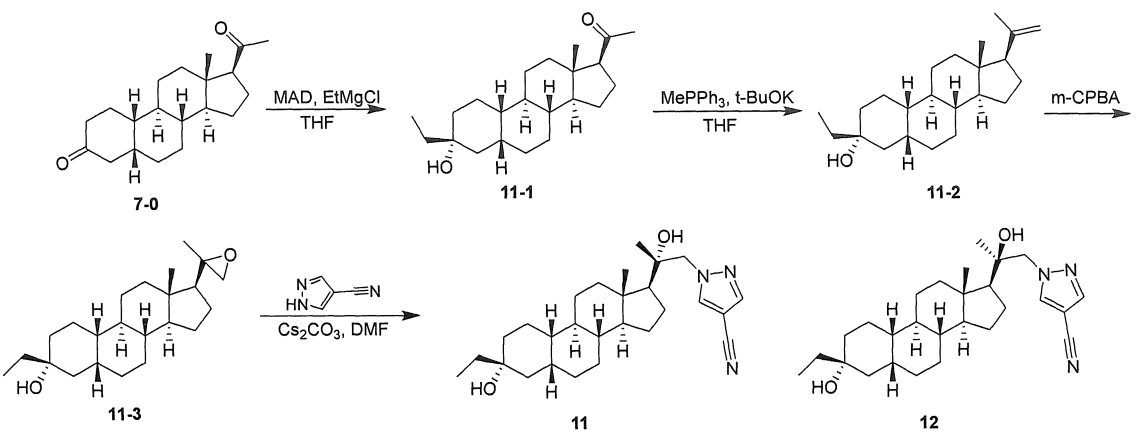
Thêm 1H-pyrazol-4-cacbonitril (481 mg, 5,17 mmol) và $Cs_2CO_3$ (3,35 g, 10,3 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **9-6** (750 mg, 2,07 mmol) trong DMF (10 mL). Sau khi khuấy ở 130°C trong 16 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng này với nước (20 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (20 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~20% trong PE) để thu được hỗn hợp gồm các epime (600 mg, 63,8%) đã được tách bằng kỹ thuật SFC (Cột: DAICEL CHIRALPAK AS 250mm x 30mm, 10um; Điều kiện: $NH_3H_2O$ 0,1% EtOH; Gradien: từ 25% đến 25% B; Tốc độ dòng: 70ml/phút; Nhiệt độ của cột: 40°C) để thu được hợp chất **9** (230 mg) và hợp chất **10** (86,9 mg). Nghiền nhỏ hợp chất **9** (230 mg) với MeCN (5 mL) ở 20°C để thu được hợp chất **9** (193,3 mg).

Hợp chất **9: $^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,92 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 4,36 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 2,49 (s, 1H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,78-1,57 (m, 8H), 1,54-1,49 (m, 1H), 1,45-1,41 (m, 1H), 1,38 (br d, J = 3,2 Hz, 4H), 1,34-1,12 (m,

5H), 1,12-1,02 (m, 5H), 1,01-0,94 (m, 5H), 0,92 (s, 6H), 0,71-0,62 (m, 2H). **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, MS ESI được tính cho $C_{28}H_{40}N_3$ [M-2$H_2O$+H]+ 418,3 tìm được là 418,3. **SFC** 99%de.

Hợp chất **10:** $^1$**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,89 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 4,19-4,12 (m, 1H), 4,04-3,98 (m, 1H), 2,27 (s, 1H), 2,07-2,01 (m, 1H), 1,91 (q, J = 10,4 Hz, 1H), 1,75 (br d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,70-1,57 (m, 5H), 1,52-1,45 (m, 2H), 1,38 (br d, J = 3,2 Hz, 4H), 1,35-1,12 (m, 6H), 1,11-1,08 (m, 5H), 1,05-0,90 (m, 7H), 0,88 (s, 3H), 0,72-0,63 (m, 2H). **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, MS ESI được tính cho $C_{28}H_{40}N_3$ [M-2$H_2O$+H]+ 418,3 tìm được là 418,3. **SFC** 99%de.

**CÁC VÍ DỤ 11 & 12: Tổng hợp 1-((S)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-etyl-3-hydroxy-13-metylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-2-hydroxypropyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (11) & 1-((R)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-etyl-3-hydroxy-13-metylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-2-hydroxypropyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (12)**




**Tổng hợp hợp chất 11-1**

Thêm từng giọt trimetyl-nhôm (2 M trong toluen, 14 mL, 28 mmol) vào dung dịch chứa BHT (12 g, 54,4 mmol) trong toluen (120 mL) trong môi trường nitơ ở 0°C. Sau khi khuấy ở 25°C trong 1 giờ, thêm từng giọt dung dịch chứa hợp chất **7-0** (6 g, 19,8 mmol) trong DCM (60 mL) vào dung dịch MAD ở -70°C. Sau khi khuấy ở -70°C trong 1 giờ trong môi trường khí $N_2$, thêm từng giọt EtMgBr (20 mL, 60 mmol, 3M trong etyl ete) ở -70°C vào. Sau khi khuấy ở -70°C trong 1 giờ, đổ hỗn hợp phản ứng này vào axit xitric trong nước bão hòa (600 mL) ở nhiệt độ dưới 10°C và chiết bằng DCM (2 x 800 mL). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp qua $Na_2SO_4$, lọc và cô. Nghiền nhỏ

phần cặn bằng PE để thu được hợp chất **11-1** (3,83 g, 58%). $^1$**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 2,56-2,50 (m, 1H), 2,24-2,10 (m, 4H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,89-1,51 (m, 9H), 1,50-1,20 (m, 12H), 1,19-1,00 (m, 3H), 0,98-0,80 (m, 3H), 0,61 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 11-2**

Thêm t-BuOK (2,01g, 18,0 mmol) vào huyền phù chứa $MePh_3PBr$ (6,4 g, 18,0 mmol) trong THF (50 mL). Sau khi khuấy ở 40°C trong 10 phút, thêm từ từ từng giọt hỗn hợp này vào dung dịch chứa hợp chất **11-1** (3 g, 9,02 mmol) trong THF (30 mL). Sau khi khuấy ở 20°C trong 18 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp này $NH_4Cl$ bão hòa (100 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 100 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng $NH_4Cl$ bão hòa (100 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng hệ thống combi-flash (EtOAc 0-25% trong PE) để thu được hợp chất **11-2** (2,445 g, 82%). $^1$**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 4,84 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 2,02-1,53 (m, 13H), 1,50-1,33 (m, 4H), 1,32-1,11 (m, 11H), 1,10-0,99 (m, 2H), 0,85-0,80 (m, 3H), 0,56 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 11-3**

Thêm m-CPBA (2,18 g, 85%, 10,8 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **11-2** (1,8 g, 5,44 mmol) trong DCM (20 mL). Sau khi khuấy ở 15°C trong 1 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp này $NaHCO_3$ (50 mL, trong nước bão hòa) và $Na_2S_2O_3$ (20 mL, trong nước bão hòa). Tách lớp hữu cơ, làm khô qua $Na_2SO_4$, lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **11-3** (1,7 g), mà được sử dụng như vậy.

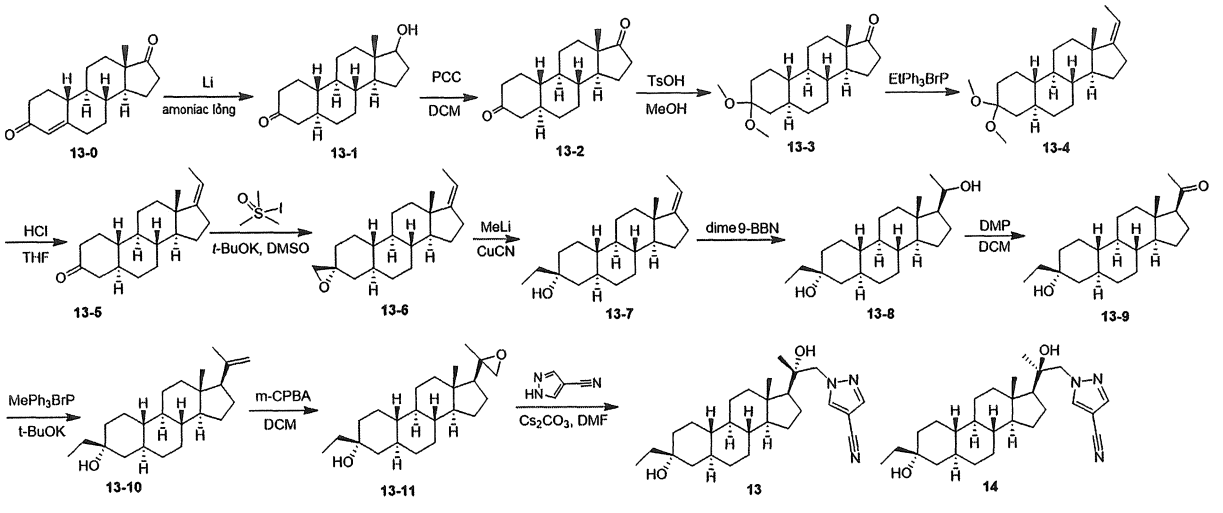
**Tổng hợp hợp chất 11 & 12**

Thêm 1H-pyrazol-4-cacbonitril (341 mg, 3,67 mmol) và $Cs_2CO_3$ (3,97 g, 12,2 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **11-3** (850 mg, 2,45 mmol) trong DMF (10 mL) ở 20°C. Sau khi khuấy ở 120°C trong 2 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước (100 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Tách lớp hữu cơ kết hợp, cô và tinh chế bằng cột nhanh (EtOAc 30~65% trong PE) để thu được hỗn hợp gồm các epime. Tách epime bằng SFC (Cột DAICEL CHIRALPAK AS (250mm*30mm,10um) Điều kiện $NH_3$ $H_2O$ 0,1% EtOH Bắt đầu B 25% Kết thúc B 25% Gradien Thời gian (phút) 100%B Giữ Thời gian (phút) Tốc độ dòng chảy (ml/phút) 70) để thu được hợp chất **11** (395,8 mg, 49,6%) và hợp chất **12** (155,4 mg, 19,4%).

**11:** $^1$**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,93 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 4,45-3,99 (m, 2H), 2,50 (br s, 1H), 2,08-1,94 (m, 1H), 1,84-1,57 (m, 10H), 1,47-1,02 (m, 16H), 0,97 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,88 (t, J=7,5 Hz, 3H). **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, MS ESI được tính cho $C_{27}H_{38}N_3$ $[M-2H_2O+H]^+$ 404,3, tìm được là 404,3. **SFC** 100% de

**12:** $^1$**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,90 (br s, 1H), 7,81 (s, 1H), 4,24-3,90 (m, 2H), 2,29 (br s, 1H), 2,06 (br d, J=12,3 Hz, 1H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,84-1,56 (m, 9H), 1,53-1,19 (m, 12H), 1,19-1,09 (m, 7H), 0,92-0,85 (m, 6H). **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, MS ESI được tính cho $C_{27}H_{38}N_3$ $[M-2H_2O+H]^+$ 404,3, tìm được là 404,3. **SFC** 99% de.

**Các ví dụ 13 & 14: Tổng hợp 1-((S)-2-((3R,5S,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-etyl-3-hydroxy-13-metylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-2-hydroxypropyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (13) & 1-((R)-2-((3R,5S,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-etyl-3-hydroxy-13-metylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-2-hydroxypropyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (14)**




**Tổng hợp hợp chất 13-1**

Thêm từng phần lithi (7,27 g, 915 mmol) vào amoniac lỏng vừa được điều chế (500 mL) ở -70°C. Sau khi khuấy ở -70°C trong 1 giờ, thêm dung dịch chứa hợp chất **13-0** (50 g, 183 mmol) trong THF khô (500 mL) và t-butanol (27 g, 366 mmol) vào. Sau khi khuấy ở -70°C trong 1 giờ, thêm amoni clorua (500 g) vào và để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong 16 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng này với $H_2O$ (1 L) và chiết bằng EtOAc (3 x 500 mL). Rửa dung dịch hữu cơ kết hợp với HCl (1 M, 2 x 500

mL), $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (500 mL), nước muối (1 L), làm khô qua $Na_2SO_4$ và cô trong chân không để thu được hợp chất **13-1** (97 g). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 3,75-3,55 (m, 1H), 2,50-2,00 (m, 10H), 2,00-1,25 (m, 8H), 1,25-0,60 (m, 9H).

**Tổng hợp hợp chất 13-2**

Thêm silica gel (116 g) và PCC (116 g, 541 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **13-1** (100 g, 361 mmol) trong DCM (1000 mL) ở 0°C. Sau khi khuấy ở 25°C trong 2 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng với PE (1000 mL) và lọc qua đệm silica gel. Rửa bánh lọc bằng DCM (2000 mL). Cô dịch lọc đã được gộp lại để thu được hợp chất **13-2** (90 g). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 2,55-2,02 (m, 8H), 2,02-1,39 (m, 8H), 1,39-0,69 (m, 10H).

**Tổng hợp hợp chất 13-3**

Thêm axit 4-metylbenzenesulfonic (6,44 g, 37,4 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **13-2** (51,5 g, 187 mmol) trong MeOH (600 mL) ở 25°C. Sau khi khuấy ở 55°C trong 16 giờ, thêm $Et_3N$ (20 mL) vào và lọc hỗn hợp để thu được hợp chất **13-3** (57g). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 3,49 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,48-2,38 (m, 1H), 2,12-2,01 (m, 2H), 1,96-1,90 (m, 2H), 1,88-1,74 (m, 4H), 1,68-1,62 (m, 1H), 1,56-1,44 (m, 1H), 1,35-1,20 (m, 5H), 1,13-0,95 (m, 5H), 0,87 (s, 1H), 0,80-0,68 (m, 2H).

**Tổng hợp hợp chất 13-4**

Thêm t-BuOK (29,8 g, 266 mmol) vào hỗn hợp chứa $EtPPh_3Br$ (98,7 g, 266 mmol) trong THF (250 mL) ở 15°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 15°C trong 30 phút, thêm hợp chất **13-3** (28,5 g, 88,9 mmol) trong THF (50 mL) vào. Sau khi khuấy ở 40°C trong 2 giờ, đổ hỗn hợp này vào $NH_4Cl$ trong nước (150 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 200 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (20 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Gia nhiệt phần cặn trong MeOH (500 mL) ở 70 °C trong 30 phút, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng với nước (300 mL), lọc và cô để thu được hợp chất **13-4** (25,5 g). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 5,15-5,07 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,41-2,31 (m, 1H), 2,27-2,12 (m, 2H), 2,10-2,02 (m, 1H), 1,91 (td, J = 3,2, 13,2 Hz, 1H), 1,85-1,76 (m, , 2H), 1,71-1,58 (m, 6H), 1,57-1,48 (m, 3H), 1,30-1,13 (,m, 6H), 1,11-0,93 (m, 5H), 0,87 (s, 3H), 0,75-0,67 (m, 2H).

**Tổng hợp hợp chất 13-5**

Thêm HCl 1 M (153 mL, 153 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **13-4** (51 g, 153 mmol) trong THF (500 mL). Sau khi khuấy ở 15°C trong 2 giờ, đổ hỗn hợp này vào $NaHCO_3$ trong nước (400 mL), và chiết bằng EtOAc (2 x 300 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (200 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô để thu được hợp chất **13-5** (42 g, 95,8%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 5,16-5,08 (m, 1H), 2,42-2,17 (m, 7H), 2,09 (t, J = 13,2 Hz, 1H), 1,88-1,79 (m, 2H), 1,76-1,63 (m, 6H), 1,59 (s, 1H), 1,56-1,40 (m, 2H), 1,28-1,16 (m, 8H), 1,04-0,94 (m, 1H), 0,90 (s, 1H), 0,78-0,69 (m, 1H).

**Tổng hợp hợp chất 13-6**

Thêm NaH (5,23 g, 218 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa $Me_3SIO$ (47,9 g, 218 mmol) trong DMSO (300 mL) và THF (300 mL) ở 0°C. Sau khi khuấy trong 1 giờ trong môi trường khí $N_2$, thêm hợp chất **13-5** (42 g, 146 mmol) trong THF (200 mL) vào. Sau khi khuấy ở 25°C trong 3 giờ, đổ hỗn hợp phản ứng này vào nước (1000 mL). Sau khi khuấy ở 25°C trong 3 giờ, lọc hỗn hợp này để thu được hợp chất **13-6** (48 g). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 5,15-5,07 (m, 1H), 2,64-2,61 (m, 5H), 2,41-2,30 (m, 1H), 2,27-2,11 (m, 2H), 2,00-1,92 (m, 1H), 1,91-1,80 (m, 2H), 1,67-1,60 (m, 5H), 1,56-1,50 (m, 1H), 1,45-1,35 (m, 1H), 1,30-1,10 (m, 8H), 1,07-0,95 (m, 2H), 0,89 (s, 3H), 0,84-0,72 (m, 2H).

**Tổng hợp hợp chất 13-7**

Thêm MeLi (54,7 mL, 87,6 mmol, 1,6M) vào huyền phù chứa CuCN (3,92 g, 43,8 mmol) trong THF (40 mL) ở -70°C. Sau khi khuấy ở -70°C trong 1 giờ, thêm hợp chất **13-6** (4,4 g, 14,6 mmol) trong THF (10 mL) ở -70°C. Sau khi làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 giờ, rót từ từ hỗn hợp phản ứng này vào $NH_4Cl$ 10% (20 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (20 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô để thu được hợp chất **13-7** (4,4 g). **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 5,14-5,08 (m, 1H), 2,39-2,10 (m, 3H), 1,85-1,39 (m, 10H), 1,39-0,94 (m, 13H), 0,94-0,60 (m, 9H).

**Tổng hợp hợp chất 13-8**

Thêm dime 9-BBN (8,03 g, 33,2 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **13-7** (4,4 g, 13,3 mmol) trong THF khan (50 mL) ở 25°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở

60°C trong 16 giờ, làm nguội hỗn hợp này, và pha loãng với EtOH (20 mL) ở 0°C. Thêm từ từ NaOH (2,66 g, 13,3 mL, 5M, 66,5 mmol) sau đó thêm từ từ $H_2O_2$ (13,3 mL, 133 mmol, 10 M trong nước) vào cho đến khi nhiệt độ bên trong không còn tăng và nhiệt độ bên trong được duy trì dưới 30°C. Sau khi khuấy ở 60°C trong 2 giờ, làm nguội hỗn hợp này, pha loãng với $Na_2S_2O_3$ (100 mL, trong nước bão hòa) và chiết bằng EtOAc (3 x 100 mL). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp qua $Na_2SO_4$, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng cột (EtOAc 5%-30% trong PE) để thu được hợp chất **13-8** (10 g). **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 3,74-3,66 (m, 1H), 1,96-1,39 (m, 13H), 1,39-1,00 (m, 14H), 1,00-0,85 (m, 5H), 0,75-0,57 (m, 5H).

**Tổng hợp hợp chất 13-9**

Thêm DMP (3,29 g, 7,76 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **13-8** (1,3 g, 3,88 mmol) trong DCM (20 mL). Sau khi khuấy ở 25°C trong 1 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp này $NaHCO_3$ (50 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 30 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng $Na_2S_2O_3$ (3 x 30 mL, bão hòa), nước muối (50 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng cột (EtOAc 5%-30% trong PE) để thu được hợp chất **13-9** (1,16 g, 90%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 2,53 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 2,21-1,53 (m, 9 H), 1,53-1,10 (m, 10H), 1,10-0,63 (m, 13H), 0,61 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 13-10**

Thêm t-BuOK (779 mg, 6,96 mmol) vào hỗn hợp chứa $MePPh_3Br$ (2,48 g, 6,96 mmol) trong THF (40 mL) ở 25°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 50°C trong 30 phút, thêm hợp chất **13-9** (1,16 g, 3,48 mmol) trong THF (10 mL) ở 25°C vào. Sau khi khuấy ở 50°C trong 18 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này nước (40 mL) ở 25°C và chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp với nước (3 x 10 mL), nước muối (30 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng cột (EtOAc 2% trong PE) để thu được hợp chất **13-10** (620 mg, 54%). **$^1$H NMR** (400 MHz, CDCl3) $\delta_H$ 4,84 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 2,08-1,57 (m, 10H), 1,57-1,06 (m, 13H), 1,06-0,52 (m, 13H).

**Tổng hợp hợp chất 13-11**

Thêm m-CPBA (601 mg, 2,8 mmol, 80%) vào dung dịch chứa hợp chất **13-10** (620 mg, 1,87 mmol) trong DCM (10 mL) ở 15°C. Sau khi khuấy ở 15°C trong 1 giờ, dập

tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp này $NaHCO_3$ bão hòa và $Na_2S_2O_3$ (40 mL, thể tích: thể tích = 1:1) và chiết bằng DCM (2 x 20 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp với $NaHCO_3$ bão hòa và $Na_2S_2O_3$ (50 mL, thể tích: thể tích = 1:1), làm khô qua $Na_2SO_4$, lọc và cô để thu được hợp chất **13-11** (820 mg). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 2,89 (d, J = 4,8 Hz, 0,6H), 2,55-2,48 (m, 1H), 2,32 (d, J = 5,2 Hz, 0,4H), 2,02-1,45 (m, 10H), 1,45-1,11 (m, 11H), 1,11-0,74 (m, 10H), 0,74-0,58 (m, 5H).

**Tổng hợp hợp chất 13 & 14**

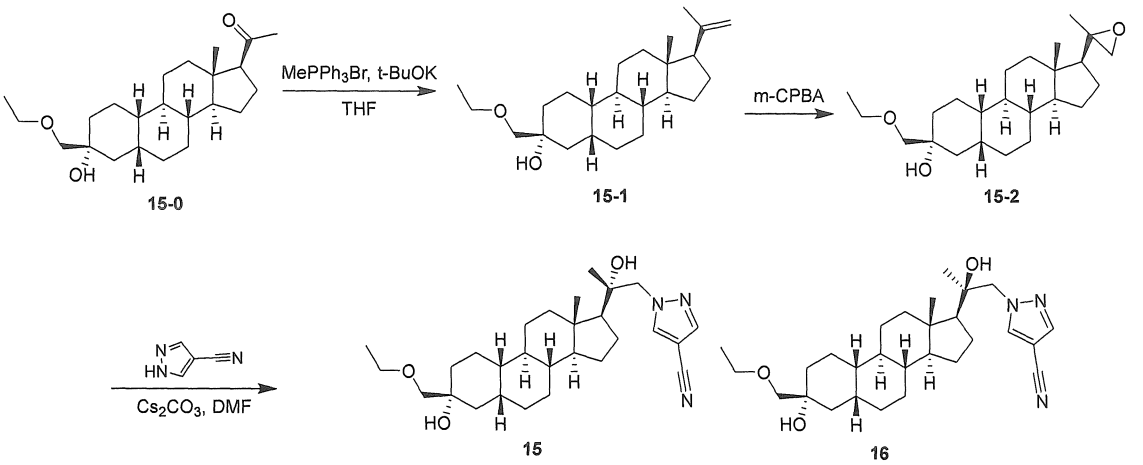
Thêm $Cs_2CO_3$ (2,24 g, 6,89 mmol) và 1H-pyrazol-4-cacbonitril (535 mg, 5,75 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **13-11** (800 mg, 2,3 mmol) trong DMF (10 mL). Sau khi khuấy ở 120°C trong 48 giờ, thêm hỗn hợp phản ứng vào $NH_4Cl$ bão hòa (50 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 50 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng LiCl (100 mL, 5% trong nước), nước muối bão hòa (2 x 100 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột (EtOAc 0~10% trong PE) để thu được hỗn hợp gồm các epime (800 mg). Tách epime bằng SFC (Cột: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250mm*30mm, 5um), Điều kiện: $NH_3H_2O$ 0,1% EtOH, Bắt đầu B: 25%, Kết thúc B: 25%) để thu được hợp chất **13** (264 mg) và hợp chất **14** (122 mg).

**Hợp chất 13: $^1$H NMR** (400 MHz, CDCl3) $\delta_H$ 7,92 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 4,37-4,33 (m, 1H), 4,10-4,06 (m, 1H), 2,48 (s, 1H), 2,02-1,96 (m, 1H), 1,79-1,37 (m, 12H), 1,37-0,94 (m, 15H), 0,94-0,87 (m, 6H), 0,75-0,61 (m, 2H). **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, MS ESI được tính cho $C_{27}H_{38}N_3$ $[M- 2H_2O+H]^+$ 404 tìm được là 404. **SFC** 99,522% de.

**Hợp chất 14: $^1$H NMR** (400 MHz, CDCl3) $\delta_H$ 7,88 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 4,17-4,13 (m, 1H), 4,02-3,99 (m, 1H), 2,27 (s, 1H), 2,07-1,53 (m, 1H), 1,53-1,12 (m, 12H), 1,12-0,94 (m, 15H), 0,94-0,84 (m, 6H), 0,73-0,61 (m, 2H). **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, MS ESI được tính cho $C_{27}H_{38}N_3$ $[M- 2H_2O+H]^+$ 404 tìm được là 404. **SFC** 100% de.

**Các ví dụ 15 & 16: Tổng hợp 1-((S)-2-hydroxy-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-hydroxy-3-(hydroxymetyl)-13-metylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)propyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (15) & 1-((R)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3- (etoxymetyl)-3-**

**hydroxy-13-metylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-2-hydroxypropyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (16)**




**Tổng hợp hợp chất 15-1**

Thêm t-BuOK (925 mg, 8,25 mmol) vào dung dịch chứa $MePPh_3Br$ (2,94 g, 8,25 mmol) trong THF (20 mL) trong môi trường khí $N_2$ ở 25°C. Sau khi khuấy trong 1 giờ, thêm hợp chất **15-0** (1 g, 2,75 mmol, WO 2018013613) trong THF (10 mL) vào. Sau khi khuấy ở 40°C trong 3 giờ, đổ hỗn hợp phản ứng này vào $NH_4Cl$ trong nước (50 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 80 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối bão hòa (50 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~6% trong PE) để thu được hợp chất **15-1** (750 mg, 76%). **$^1$H NMR** (400 MHz, CDCl3) $\delta_H$ 4,84 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,57-3,49 (m, 2H), 3,47-3,38 (m, 2H), 2,70 (s, 1H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,75 (s, 7H), 1,72-1,59 (m, 5H), 1,49-1,33 (m, 6H), 1,28-0,97 (m, 11H), 0,56 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 15-2**

Thêm m-CPBA (990 mg, 85%, 4,88 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **15-1** (880 mg, 2,44 mmol) trong DCM (20 mL) ở 15°C. Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng ở 15°C trong 1 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (200 mL). Tách pha hữu cơ và rửa bằng $NaHCO_3/Na_2S_2O_3$ trong nước bão hòa (1:1, 3 x 100 mL), nước muối (100 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$, lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **15-2** (900 mg). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 3,54 (q, J = 8 Hz, 2H), 3,43 (q, J = 8 Hz, 2H), 2,88 (d, J = 4 Hz, 0,6H), 2,55 (d, J = 4 Hz, 0,7H), 2,49 (d, J = 4 Hz, 0,3H), 2,31 (d, J = 4 Hz, 0,4H), 2,03-1,57 (m, 10H), 1,48-1,32 (m, 9H), 1,28-0,93 (m, 12H), 0,79 (s, 1H), 0,67 (s, 2H).

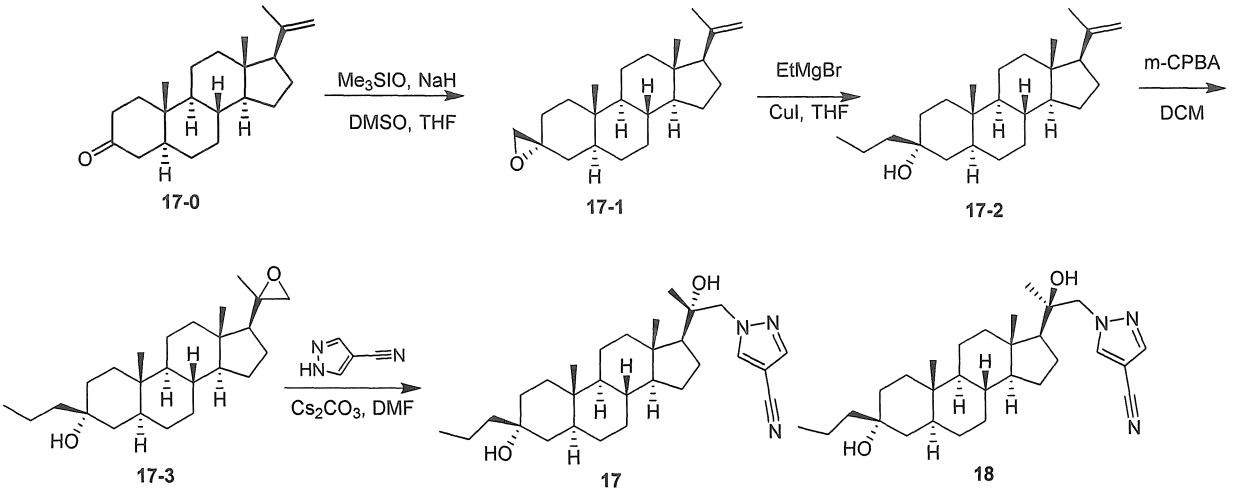
**Tổng hợp hợp chất 15 & 16**

Thêm 1H-pyrazol-4-cacbonitril (369 mg, 3,97 mmol) và $Cs_2CO_3$ (2,59 g, 7,95 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **15-2** (600 mg, 1,59 mmol) trong DMF (5 mL). Sau khi khuấy ở 125°C trong 12 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước (100 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 60 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng LiCl (3 x 150 mL, 5%, trong nước) và sau đó cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~20% trong PE) để thu được hỗn hợp gồm các epime (600 mg). Tách epime bằng **SFC** (Cột: DAICEL CHIRALPAK AS (250mm*50mm,10um); Điều kiện: $NH_3H_2O$ 0,1% EtOH; Bắt đầu B: 60%; Kết thúc B: 60%; Tốc độ dòng (ml/phút): 80) để thu được hợp chất **15** (353,8 mg, 59%) và hợp chất **16** (138,3 mg, 23%).

**Hợp chất 15: $^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,92 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 4,37-4,34 (m, 1H), 4,10- 4,07 (m, 1H), 3,54 (q, J = 8 Hz, 2H), 3,41 (q, J = 8 Hz, 2H), 2,70 (s, 1H), 2,51 (s, 1H), 2,02-1,99 (m , 1H), 1,83-1,55 (m, 8H), 1,50-1,19 (m, 13H), 1,15-1,02 (m, 5H), 0,96-0,91 (m, 6H). **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, MS ESI được tính cho $C_{28}H_{42}N_3O_2[M+H-H_2O]^+$ 452, tìm được là 452. **SFC** 100% de.

**Hợp chất 16: $^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,89 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 4,18-4,15 (m, 1H), 4,03- 3,99 (m, 1H), 3,54 (q, J = 8 Hz, 2H), 3,41 (q, J = 8 Hz, 2H), 2,71 (s, 1H), 2,33 (s, 1H), 2,07-2,04 (m , 1H), 1,95-1,56 (m, 9H), 1,50-1,19 (m, 13H), 1,16-1,00 (m, 8H), 0,87 (s, 3H). **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, MS ESI được tính cho $C_{28}H_{42}N_3O_2[M+H-H_2O]^+$ 452, tìm được là 452. **SFC** 99,94% de.

**Các ví dụ 17 & 18: Tổng hợp 1-((S)-2-hydroxy-2-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hydroxy-10,13-dimetyl-3-propylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)propyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (17) & 1-((R)-2-hydroxy-2-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hydroxy-10,13-dimetyl-3-propylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)propyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (18)**




**Tổng hợp hợp chất 17-1**

Thêm NaH (340 mg, 14,2 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa $Me_3SIO$ (3,12 g, 14,2 mmol) trong DMSO (30 mL) và THF (30 mL) ở 0°C. Sau khi khuấy trong 1 giờ, thêm hợp chất **17-0** (Pregn-20-en-3-on, 20-metyl-, (5α)-, được mô tả trong WO2018/75699) (3 g, 9,53 mmol) trong DMSO (30 mL) vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi khuấy ở 25°C trong 3 giờ, đổ hỗn hợp phản ứng này vào nước (200 mL). Sau khi khuấy ở 25°C trong 3 giờ, lọc hỗn hợp phản ứng để thu được hợp chất **17-1** (3,3 g). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 4,84 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 2,64-2,59 (m, 2H), 2,06-1,98 (m, 2H), 1,88-1,79 (m, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,71-1,65 (m, 3H), 1,60-1,52 (m, 3H), 1,35-1,12 (m, 8H), 1,00-0,76 (m, 8H), 0,57 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 17-2**

Thêm EtMgBr (8,20 mL, 3 M, 24,6 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **17-1** (2,7 g, 8,21 mmol) trong THF (20 mL) với CuI (234 mg, 1,23 mmol) ở 0°C. Sau khi khuấy ở 0°C trong 1 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước (50 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (100 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột (EtOAc 0~3% trong PE) để thu được hợp chất **17-2** (1,8 g, 61%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 4,83 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 2,01 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 1,83-1,40 (m, 13H), 1,40-1,02 (m, 15H), 1,02-0,70 (m, 8H), 0,55 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 17-3**

Thêm m-CPBA (2,03 g, 9,48 mmol, 80%) vào dung dịch chứa hợp chất **17-2** (1,7 g, 4,74 mmol) trong DCM (10 mL) ở 15°C. Sau khi khuấy ở 15°C trong 1 giờ, dập tắt

phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp này $NaHCO_3$ bão hòa và $Na_2S_2O_3$ (40 mL, thể tích: thể tích = 1:1) và chiết bằng DCM (2 x 20 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng $NaHCO_3$ bão hòa và $Na_2S_2O_3$ (50 mL, thể tích: thể tích = 1:1), làm khô qua $Na_2SO_4$, lọc và cô để thu được hợp chất **17-3** (2,35 g). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 2,88 (d, J = 4,4 Hz, 0,7H), 2,55-2,48 (m, 1H), 2,30 (d, J = 4,8 Hz, 0,3H), 2,04-1,55 (m, 10H), 1,55-1,37 (m, 10H), 1,37-1,23 (m, 10H), 1,23-0,66 (m, 10H),

**Tổng hợp hợp chất 17 & 18**

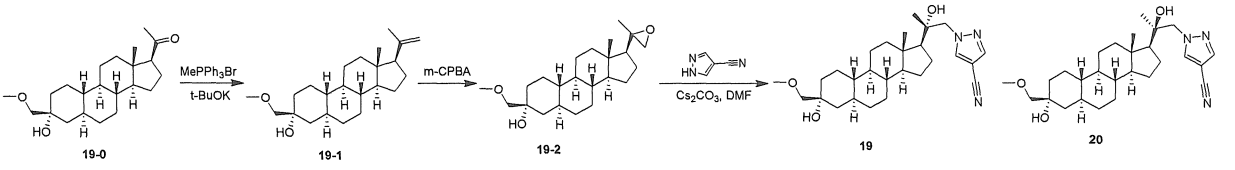
Thêm $Cs_2CO_3$ (1,56 g, 4,8 mmol) và 1H-pyrazol-4-cacbonitril (372 mg, 4 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **17-3** (600 mg, 1,6 mmol) trong DMF (5 mL). Sau khi khuấy ở 120°C trong 48 giờ, thêm hỗn hợp phản ứng vào $NH_4Cl$ bão hòa (50 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 50 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng LiCl (100 mL, 5% trong nước), nước muối (2 x 100 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột (EtOAc 5~20% trong PE) để thu được hỗn hợp gồm các epime (750 mg). Tách epime bằng SFC (Cột: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250mm*30mm,5um), Điều kiện: $NH_3H_2O$ 0,1% EtOH, Bắt đầu B: 30%, Kết thúc B: 30%) để thu được hợp chất **17** (272 mg) và hợp chất **18** (123 mg).

**Hợp chất 17: $^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,92 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 4,36-4,33 (m, 1H), 4,09-4,06 (m, 1H), 2,49 (s, 1H), 2,01-1,98 (m, 1H), 1,77-1,42 (m, 11H), 1,42-1,08 (m, 13H), 1,08-0,80 (m, 11H), 0,77-0,70 (m, 4H). **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, MS ESI được tính cho $C_{29}H_{42}N_3$ $[M- 2H_2O+H]^+$ 432 tìm được là 432. **SFC** 99,06% de.

**Hợp chất 18: $^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,88 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 4,17-4,13 (m, 1H), 4,02-3,98 (m, 1H), 2,28 (s, 1H), 2,06-1,86 (m, 2H), 1,71-1,42 (m, 10H), 1,42-1,11 (m, 13H), 1,11-0,60 (m, 11H), 0,77-0,70 (m, 4H). **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, MS ESI được tính cho $C_{29}H_{42}N_3$ $[M- 2H_2O+H]^+$ 432 tìm được là 432. **SFC** 100%de.

**Các ví dụ 19 & 20: Tổng hợp 1-((S)-2-hydroxy-2-((3R,5S,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-hydroxy-3-(metoxymetyl)-13-metylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)propyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (19) & 1-((R)-2-hydroxy-2-((3R,5S,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-**

**hydroxy-3-(metoxymetyl)-13-metylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)propyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (20)**




**Tổng hợp hợp chất 19-1**

Thêm t-BuOK (1,34 g, 12,0 mmol) ở 25°C trong môi trường khí $N_2$ vào hỗn hợp chứa $MePPh_3Br$ (4,28 g, 12,0 mmol) trong THF (15 mL). Sau khi khuấy ở 50°C trong 30 phút, thêm hợp chất **19-0** (1,4 g, 4,01 mmol) trong THF (5 mL). Sau khi khuấy ở 60°C trong 3 giờ, làm nguội hỗn hợp phản ứng, rót vào nước đá, và với EtOAc (100 mL x 2). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp qua natri sulfat khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~30% trong PE) để thu được hợp chất **19-1** (1,1 g). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 4,94-4,61 (m, 2H), 3,45-3,32 (m, 3H), 3,25-3,12 (m, 2H), 2,11-1,97 (m, 2H), 1,87-1,53 (m, 10H), 1,49-0,82 (m, 14H), 0,79-0,65 (m, 2H), 0,57 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 19-2**

Thêm m-CPBA (556 mg, 2,59 mmol, 80%) vào dung dịch chứa hợp chất **19-1** (600 mg, 1,73 mmol) trong DCM (20 mL) ở 15°C. Sau khi khuấy ở 15°C trong 1 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này $NaHCO_3$ bão hòa và $Na_2S_2O_3$ (40 mL, thể tích: thể tích = 1:1) và chiết bằng DCM (2 x 20 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng $NaHCO_3$ bão hòa và $Na_2S_2O_3$ (50 mL, thể tích: thể tích = 1:1), làm khô qua $Na_2SO_4$, lọc và cô để thu được hợp chất **19-2** (650 mg). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 3,38 (s, 3H), 3,24-3,14 (m, 2H), 2,88 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 2,55 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 2,49 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 2,31 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 2,09-1,52 (m, 10H), 1,47-0,87 (m, 14H), 0,80 (s, 1H), 0,74-0,64 (m, 4H).

**Tổng hợp hợp chất 19 & 20**

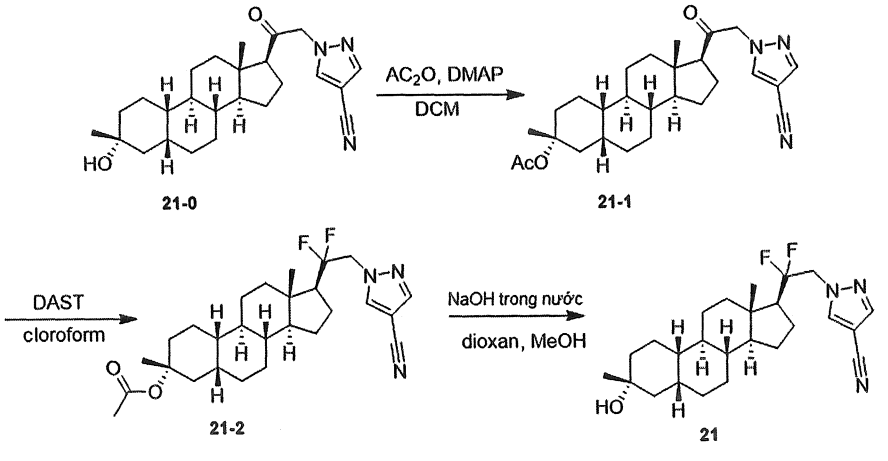
Thêm $Cs_2CO_3$ (1,75 g, 5,37 mmol) và 1H-pyrazol-4-cacbonitril (416 mg, 4,47 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **19-2** (650 mg, 1,79 mmol) trong DMF (10 mL). Sau khi khuấy ở 130°C trong 12 giờ, thêm hỗn hợp phản ứng vào $NH_4Cl$ bão hòa (50 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 50 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng LiCl (100 mL, 5% trong nước), nước muối (2 x 100 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Tinh chế phần

cặn bằng cột (EtOAc 0~50% trong PE) để thu được hỗn hợp gồm các epime (750 mg). Tách epime bằng SFC (Cột: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250mm*30mm, 5um); Điều kiện: $NH_3H_2O$ 0,1% EtOH) để thu được hợp chất **20** (116,0 mg, 15,5%) và hợp chất **19** (280,6 mg, 37,4%).

**Hợp chất 19: $^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,92 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 4,36 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,18 (s, 2H), 2,48 (s, 1H), 2,13-1,92 (m, 2H), 1,81-1,56 (m, 9H), 1,43 (br t, J = 9,6 Hz, 2H), 1,29-0,98 (m, 9H), 0,96 (s, 4H), 0,92 (s, 3H), 0,69 (br s, 2H). **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, MS ESI tính cho $C_{26}H_{35}N_3$ $[M-MeOH-2H_2O+H]^+$ 388,2, tìm được là 388,2. **SFC** 96,66% de

**Hợp chất 20: $^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,89 (s, 1H), 7,82-7,75 (m, 1H), 4,22-4,09 (m, 1H), 4,06-3,93 (m, 1H), 3,48-3,31 (m, 3H), 3,27-3,11 (m, 2H), 2,35-2,22 (m, 1H), 2,12-1,99 (m, 2H), 1,97-1,83 (m, 1H), 1,81-1,60 (m, 8H), 1,53-1,32 (m, 2H), 1,29-1,14 (m, 4H), 1,09 (s, 5H), 1,05-0,92 (m, 4H), 0,87 (s, 3H), 0,69 (br t, J = 7,2 Hz, 2H). **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, MS ESI tính cho $C_{26}H_{35}N_3$ $[M-MeOH-2H_2O+H]^+$ 388,2, tìm được là 388,2. **SFC** 100% de

**Ví dụ 21: Tổng hợp 1- (2,2-diflo-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-hydroxy-3,13-dimetylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)etyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril**




**Tổng hợp hợp chất 21-1**

Thêm DMAP (298 mg, 2,44 mmol) và axetyl axetat (622 mg, 6,10 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **21-0** (1 g, 2,44 mmol) trong DCM (10 mL). Sau khi khuấy ở 25°C trong 16 giờ, đổ hỗn hợp phản ứng này vào nước đá (50 mL), khuấy trong 10 phút, và

chiết bằng DCM (2 x 30 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối bão hòa (2 x 50 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~20% trong PE) để thu được hợp chất **21-1** (650 mg, 59%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,86 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 5,05-4,87 (m, 2H), 2,64-2,57 (m, 1H), 2,34-2,06 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,87-1,58 (m, 10H), 1,54 (s, 3H), 1,51-1,30 (m, 7H), 1,15-0,82 (m, 4H), 0,67 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 21-2**

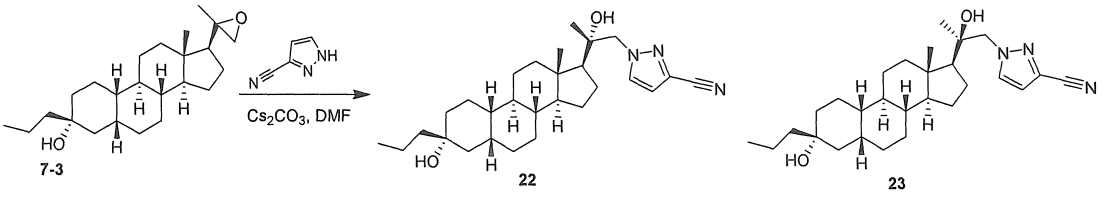
Thêm từng giọt DAST (0,79 ml, 5,97 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **21-1** (300 mg, 0,66 mmol) trong cloform (5 mL) ở 0°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 60°C trong 12 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này $NaHCO_3$ bão hòa (50 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng $NaHCO_3$ bão hòa (50 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$, lọc, cô. Tinh chế phần cặn bằng hệ thống combi-flash (EtOAc 0-30% trong PE) để thu được hợp chất **21-2** (65 mg, 20%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,92 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 4,59-4,30 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,85-1,58 (m, 12H), 1,53 (s, 3H), 1,49-1,28 (m, 7H), 1,14-1,03 (m, 5H), 0,88-0,86 (m, 3H)

**Tổng hợp hợp chất 21**

Thêm MeOH (1 mL) và NaOH (2,94 ml, 5 M, 14,7 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **21-2** (35 mg, 0,074 mmol) trong dioxan (0,5 mL) ở 15°C. Sau khi khuấy ở 35°C trong 16 giờ, đổ hỗn hợp phản ứng này vào nước (20 mL), khuấy trong 10 phút, và chiết bằng EtOAc (3 x 40 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối bão hòa (2 x 50 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~40% trong PE) và tinh chế bằng SFC (Phương pháp: Cột: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*50mm, 10um); Điều kiện: $NH_3H_2O$ 0,1% EtOH; Bắt đầu B: 60%; Kết thúc B: 60%) để thu được hợp chất **21** (14,4 mg, 41%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,92 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 4,55-4,34 (m, 2H), 2,02-1,96 (m, 1H), 1,86-1,60 (m, 10H), 1,49-1,27 (m, 9H), 1,25 (s, 3H), 1,13-1,05 (m, 5H), 0,87 (d, J=3,2 Hz, 3H). **LC-ELSD/MS:** độ tinh khiết >99%; MS ESI được tính cho $C_{25}H_{35}F_2N_3O$ $[M-H_2O+H]^+$ 414,2, tìm được là 414,2.

**Ví dụ 22 & 23: Tổng hợp 1-((S)-2-hydroxy-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-hydroxy-13-metyl-3-propylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-**

**yl)propyl)-1H-pyrazol-3-cacbonitril (22) & 1-((R)-2-hydroxy-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-hydroxy-13-metyl-3-propylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)propyl)-1H-pyrazol-3-cacbonitril (23)**



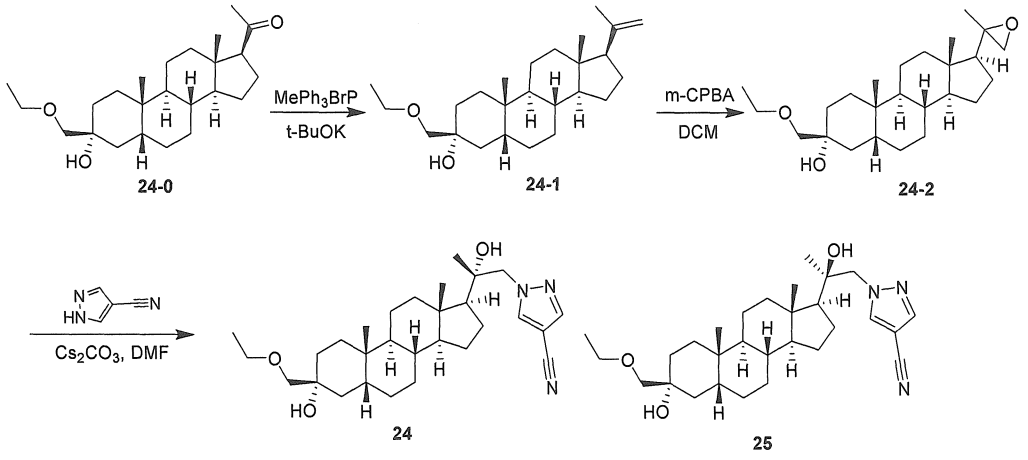

Thêm 1H-pyrazol-3-cacbonitril (154 mg, 1,66 mmol) và $Cs_2CO_3$ (1,35 g, 4,15 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **7-3** (300 mg, 0,831 mmol) trong DMF (5 mL). Sau khi khuấy ở 125°C trong 12 giờ, pha loãng hỗn hợp này với nước (100 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 50 mL). Cô lớp hữu cơ kết hợp và tinh chế bằng cột nhanh (EtOAc 0~25% trong PE) để thu được hỗn hợp gồm các epime (200 mg, 53%). Tách epime bằng SFC (Cột: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*30mm,10um; Điều kiện: $NH_3H_2O$ 0,1% IPA; Bắt đầu: B 55%; Kết thúc B: 55%; Tốc độ dòng chảy (ml/phút): 80) để thu được hợp chất **22** (80,5 mg) và **23** (47,2 mg). Hóa học vùng của pyrazol được chỉ định bằng HMBC (H22 liên kết với C5 trong vòng pyrazol).

**Hợp chất 22: $^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,58 (d, J = 4 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 4 Hz, 1H), 4,38-4,35 (m, 1H), 4,13-4,09 (m, 1H), 2,35 (s, 1H), 2,02-1,99 (m, 1H), 1,81-1,60 (m, 10H), 1,55-1,31 (m, 7H), 1,28-1,03 (m, 11H), 0,96-0,91 (m, 9H). **LC-ELSD/MS:** độ tinh khiết 99%, MS ESI được tính cho $C_{28}H_{40}N_3$ $[M-2H_2O+H]^+$ 418,3, tìm được là 418,3. **SFC** 100% de.

**Hợp chất 23: $^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,53 (d, J = 4 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 4 Hz, 1H), 4,19-4,16 (m, 1H), 4,05-4,02 (m, 1H), 2,21 (s, 1H), 2,07-2,04 (m, 1H), 1,94-1,58 (m, 10H), 1,55-1,25 (m, 11H), 1,22-1,02 (m, 10H), 0,95-0,87 (m, 6H). **LC-ELSD/MS:** độ tinh khiết 99%, MS ESI được tính cho $C_{28}H_{40}N_3$ $[M-2H_2O+H]^+$ 418,3, tìm được là 418,3. **SFC** 100% de.

**Ví dụ 24 & 25: Tổng hợp 1-((S)-2-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-(etoxymetyl)-3-hydroxy-10,13-dimetylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-2-hydroxypropyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (24) & 1-((R)-2-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-(etoxymetyl)-3-hydroxy-10,13-**

**dimetylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-2-hydroxypropyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (25)**




**Tổng hợp hợp chất 24-1**

Thêm t-BuOK (1,78 mg, 15,9 mmol) vào hỗn hợp chứa $MePPh_3Br$ (5,67 g, 15,9 mmol) trong THF (70 mL) ở 25°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 55°C trong 30 phút, thêm từng phần hợp chất **24-0** (2,0 g, 5,31 mmol) trong THF (30 mL) ở nhiệt độ dưới 55°C. Sau khi khuấy ở 55°C trong 2 giờ, đổ hỗn hợp phản ứng này vào nước (300 mL) ở 25°C và chiết bằng EtOAc (2 x 300 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp với nước (300 mL), nước muối (200 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (EtOAc 0-5% trong PE) để thu được hợp chất **24-1** (900 mg). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 4,84 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 3,55-3,51 (q, J=6,9 Hz, 2H), 3,47-3,33 (m, 2H), 2,73-2,65 (m, 1H), 2,06-1,97 (m, 2H), 1,96-1,81 (m, 3H), 1,77-1,72 (m, 4H), 1,58-1,54 (m, 2H), 1,45-1,38 (m, 4H), 1,25-1,18 (m, 8H), 0,90-0,82 (m, 9H), 0,54 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 24-2**

Thêm m-CPBA (974 mg, 85%, 4,80 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **24-1** (900 mg, 2,40 mmol) trong DCM (20 mL) ở 15°C. Sau khi khuấy ở 15°C trong 1 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp này $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (200 mL). Tách pha hữu cơ và rửa bằng $NaHCO_3/Na_2S_2O_3$ trong nước bão hòa (1:1, 3 x 100 mL), nước muối (100 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$, lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **24-2** (1,0 g). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 3,55-3,51 (q, J=6,9 Hz, 2H), 3,47-3,35 (m, 2H), 1,98-1,77 (m, 4H), 1,76-1,66 (m, 2H), 1,64-1,44 (m, 6H),

1,43-1,31 (m, 7H), 1,27-1,17 (m, 7H), 1,16-0,99 (m, 4H), 0,95-0,90 (m, 3H), 0,81-0,74 (m, 1H), 0,71-0,61 (m, 2H).

**Tổng hợp hợp chất 24 & 25**

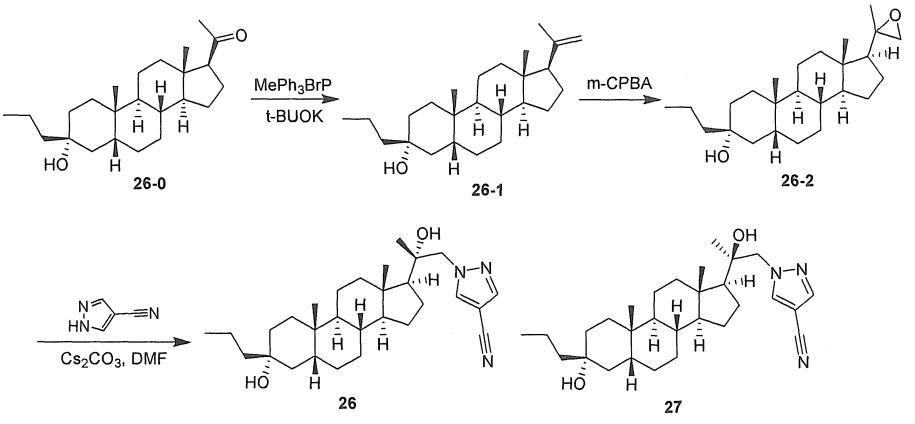
Thêm 1H-pyrazol-4-cacbonitril (595 mg, 6,40 mmol) và $Cs_2CO_3$ (4,17 g, 12,8 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **24-2** (1,0 g, 2,56 mmol) trong DMF (15 mL). Sau khi khuấy ở 125°C trong 12 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước (100 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 60 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng LiCl bão hòa (3 x 150 mL) và sau đó cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~20% trong PE) để thu được hỗn hợp gồm các epime (700 mg). Tách epime bằng SFC (Cột: Chiralpak AD-3 50×4,6mm I.D., 3um Pha động: A: $CO_2$ B:etanol (DEA 0,05%) Gradien: từ 5% đến 40% của B trong 2 phút và giữ 40% trong 1,2 phút, sau đó 5% của B trong 0,8 phút Tốc độ dòng: 4ml/phút Nhiệt độ cột: 35°C ABPR: 1500 psi) thu được hợp chất **24** (284,9 mg, 40,8%) và hợp chất **25** (88,4 mg, 12,7%).

**Hợp chất 24: $^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,92 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 4,36-4,32 (d, J=13,8 Hz, 1H), 4,09-4,05 (d, J=13,8 Hz, 1H), 3,53-3,50 (q, J=6,9 Hz, 2H), 3,47-3,36 (m, 2H), 2,72 (s, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,01-1,99 (d, J=10,8 Hz, 1H), 1,96-1,79 (m, 2H), 1,77-1,64 (m, 4H), 1,62-1,46 (m, 5H), 1,45-1,35 (m, 6H), 1,26-1,18 (m, 6H), 1,13-1,08 (m, 1H), 0,96-0,93 (d, J=10,8 Hz, 7H), 0,89 (s, 3H). **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, MS ESI được tính cho $C_{27}H_{36}N_3$ [M-EtOH-2$H_2O$ +H] 402,3 tìm được là 402,3. **SFC** 100% de.

**Hợp chất 25: $^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,89 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 4,17-4,14 (d, J=13,8 Hz, 1H), 4,02-3,99 (d, J=13,8 Hz, 1H), 3,55-3,50 (q, J=7,0 Hz, 2H), 3,46-3,35 (m, 2H), 2,72 (s, 1H), 2,34 (s, 1H), 2,06 (d, 1H), 1,97-1,79 (m, 3H), 1,73-1,64 (m, 3H), 1,62-1,53 (m, 3H), 1,53-1,34 (m, 8H), 1,27-1,18 (m, 6H), 1,17-1,10 (m, 2H), 1,07 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,85 (s, 3H). **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, MS ESI được tính cho $C_{27}H_{36}N_3$ [M-EtOH-2$H_2O$ +H]+ 402,3 tìm được là 402,3. **SFC** 100% de.

**Ví dụ 26 & 27: Tổng hợp 1-((S)-2-hydroxy-2-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hydroxy-10,13-dimetyl-3-propylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)propyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (26) & 1-((R)-2-hydroxy-2-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hydroxy-10,13-dimetyl-3-**

**propylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)propyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (27)**




**Tổng hợp hợp chất 26-1**

Thêm t-BuOK (931 mg, 236 mmol) vào hỗn hợp chứa $MePPh_3Br$ (2,96 g, 8,30 mmol) trong THF (30 mL) ở 25°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 50°C trong 30 phút, thêm từng phần hợp chất **26-0** (1,0 g, 2,77 mmol) trong THF (20 mL) ở nhiệt độ dưới 50°C. Sau khi khuấy ở 50°C trong 2 giờ, đổ hỗn hợp phản ứng này vào nước (300 mL) ở 25 °C, và chiết bằng EtOAc (2 x 300 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp với nước (300 mL), nước muối (200 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (EtOAc 0-5% trong PE) để thu được hợp chất **26-1** (880 mg, 88,6%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 4,84 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,93-1,79 (m, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,73-1,64 (m, 3H), 1,60-1,49 (m, 3H), 1,48-1,33 (m, 8H), 1,32-1,17 (m, 6H), 1,17-0,99 (m, 4H), 0,97-0,90 (m, 6H), 0,54 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 26-2**

Thêm m-CPBA (994 mg, 85%, 4,90 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **26-1** (880 mg, 2,45 mmol) trong DCM (20 mL) ở 15°C. Sau khi khuấy ở 15°C trong 1 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp này $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (200 mL). Tách pha hữu cơ và rửa bằng $NaHCO_3/Na_2S_2O_3$ trong nước bão hòa (1:1, 3 x 100 mL), nước muối (100 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$, lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **26-2** (900 mg). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 2,89-2,86 (d, J=4,3 Hz, 1H), 2,57-2,53 (d, J=4,3 Hz, 1H), 2,51-2,29 (m, 1H), 1,95-1,80 (m, 5H), 1,73-1,64 (m,

2H), 1,63-1,54 (m, 4H), 1,39-1,32 (m, 9H), 1,27-1,20 (m, 5H), 0,97-0,88 (m, 10H), 0,77 (s, 1H), 0,65 (s, 3H).

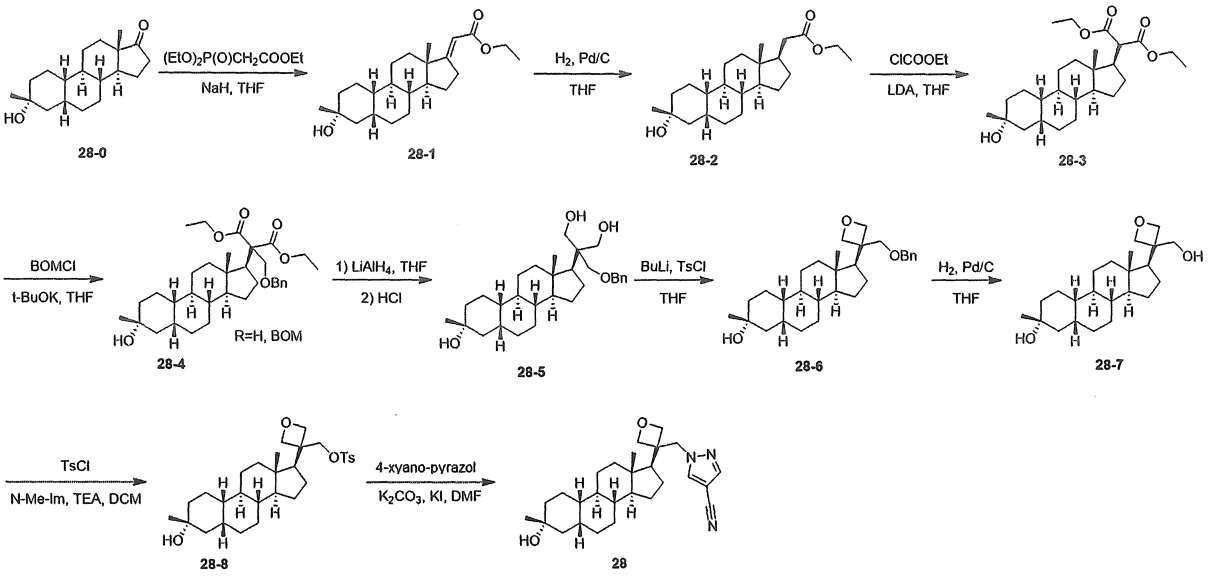
**Tổng hợp hợp chất 26 & 27**

Thêm 1H-pyrazol-4-cacbonitril (557 mg, 5,99 mmol) và $Cs_2CO_3$ (3,87 g, 11,9 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **26-2** (900 mg, 2,40 mmol) trong DMF (5 mL). Sau khi khuấy ở 125°C trong 12 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước (100 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 60 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng LiCl bão hòa (3 x 150 mL) và sau đó cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~20% trong PE) để thu được hỗn hợp gồm các epime (740 mg, 66,0%). Tách epime bằng SFC (Cột: Chiralpak AD-3 50×4,6mm I.D., 3um Pha động: A: $CO_2$ B: etanol (DEA 0,05%) Gradien: từ 5% đến 40% của B trong 2 phút và giữ 40% trong 1,2 phút, sau đó 5% của B trong 0,8 phút Tốc độ dòng: 4 ml/phút Nhiệt độ cột: 35°C ABPR: 1500 psi) thu được hợp chất **26** (318,7 mg) và hợp chất **27** (154,0 mg).

**Hợp chất 26: $^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,92 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 4,35-4,32 (d, J=13,6 Hz, 1H), 4,09-4,05 (d, J=13,8 Hz, 1H), 2,52 (s, 1H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,91-1,82 (m, 2H), 1,78-1,63 (m, 4H), 1,57-1,49 (m, 5H), 1,48-1,32 (m, 10H), 1,30-1,19 (m, 5H), 1,16-1,02 (m, 4H), 0,97 (s, 3H), 0,95-0,92 (m, 5H), 0,89 (s, 3H). **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, MS ESI được tính cho $C_{29}H_{41}N_3$ $[M-2H_2O+H]^+$ 432,3 tìm được là 432,3. **SFC** 100% de.

**Hợp chất 27: $^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,89 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 4,21-4,11 (m, 1H), 4,02-3,98 (d, J=13,8 Hz, 1H), 2,30 (s, 1H), 2,06 (s, 1H), 1,97-1,78 (m, 3H), 1,73-1,63 (m, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,52-1,33 (m, 12H), 1,32-1,18 (m, 6H), 1,08 (s, 3H), 0,97-0,91 (m, 6H), 0,85 (s, 3H). **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, MS ESI được tính cho $C_{29}H_{41}N_3$ $[M-2H_2O+H]+$ 432,3 tìm được là 432,3.

**Ví dụ 28: Tổng hợp 1-((3-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-hydroxy-3,13-dimetylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)oxetan-3-yl)metyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril**




**Tổng hợp hợp chất 28-1**

Thêm từng giọt $(EtO)_2P(O)CH_2COOEt$ (15,4 g, 68,8 mmol) ở 0°C vào huyền phù chứa NaH (2,75 g, 60%, 68,8 mmol) trong THF (60 mL). Sau khi khuấy ở 20°C trong 10 phút, thêm từng giọt dung dịch chứa hợp chất **28-0** (10 g, 34,4 mmol, đã được báo cáo trong sáng chế 'WO2014/169833, 2014, A1') trong THF (20 mL) ở 20°C vào. Sau khi khuấy ở 70°C trong 16 giờ, đổ hỗn hợp phản ứng này vào $NH_4Cl$ (200 mL, 10% trong nước) và chiết bằng EtOAc (200 mL). Tách lớp hữu cơ, làm khô qua $Na_2SO_4$, lọc, cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~20% trong PE) để thu được hợp chất **28-1** (12 g, 97%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 5,52 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 4,15 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,90-2,75 (m, 2H), 1,95-1,60 (m, 5H), 1,50-1,25 (m, 18H), 1,20-1,05 (m, 4H), 0,82 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 28-2**

Thêm Pd/C (2 g, khô, 10%) vào dung dịch chứa hợp chất **28-1** (12 g, 33,2 mmol) trong THF (150 mL) trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy trong môi trường khí $H_2$ (40 psi) ở 40°C trong 24 giờ, lọc hỗn hợp phản ứng qua đệm Celite mà sau đó được rửa bằng THF (3 x 50 mL). Cô dịch lọc đã được gộp lại để thu được hợp chất **28-2** (11,7 g, 97,5%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 4,11 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,35 (dd, J = 5,2, 14,4 Hz, 1H), 2,10 (dd, J = 10,0, 14,8 Hz, 1H), 2,00-1,75 (m, 6H), 1,70-1,50 (m, 3H), 1,50-1,35 (m, 6H), 1,35-1,25 (m, 10H), 1,20-0,95 (m, 6H), 0,59 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 28-3**

Thêm BuLi (6,6 mL, 2,5 M trong hexan, 16,5 mmol) vào dung dịch chứa i-$Pr_2NH$ (1,66 g, 16,5 mmol) trong THF (30 mL) ở -70°C. Sau khi làm ấm đến 0°C trong 15 phút và sau đó làm lạnh đến -70°C. Thêm dung dịch chứa hợp chất **28-2** (2 g, 5,5 mmol) trong THF (10 mL) vào. Sau khi khuấy ở -70°C trong 1 giờ, thêm dung dịch chứa ClCOOEt (1,79 g, 16,5 mmol) trong THF vào. Sau khi khuấy ở -70°C trong 1 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này $NH_4Cl$ (20 mL, 10%) và chiết bằng EtOAc (2 x 20 mL). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp qua $Na_2SO_4$, lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **28-3** (2,7 g). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 4,25-4,05 (m, 4H), 3,29 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,00-1,75 (m, 4H), 1,70-1,35 (m, 12H), 1,35-1,20 (m, 10H), 1,20-0,95 (m, 7H), 0,70 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 28-4**

Thêm dung dịch chứa hợp chất **28-3** (2,25 g, 5,17 mmol) trong THF (20 mL) ở 0°C vào huyền phù chứa t-BuOK (4,85 g, 31,0 mmol) trong THF (20 mL). Sau khi khuấy ở 15°C trong 1 giờ, thêm BOMCl (3,47 g, 31,0 mmol) ở 0°C vào. Sau khi khuấy ở 0°C trong 1 giờ, đổ hỗn hợp phản ứng này vào $NH_4Cl$ (100 mL, bão hòa) và chiết bằng EtOAc (100 mL). Tách lớp hữu cơ, làm khô qua $Na_2SO_4$, lọc và cô để thu được hợp chất **28-4** (8,5 g) có chứa một ít dietyl 2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-((benzyloxy)metoxy)-3,13-dimetylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-2-((benzyloxy)metyl)malonat.

**Tổng hợp hợp chất 28-5**

Thêm từng giọt dung dịch chứa hợp chất **28-4** (5,17 mmol hỗn hợp) trong THF (20 mL) vào huyền phù chứa $LiAlH_4$ (1,96 g, 51,7 mmol) trong THF (80 mL) ở 0°C. Sau khi khuấy ở 0°C trong 1 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này nước/THF (2 mL/100 mL) sau đó là NaOH (2 mL, 10%) và nước (6 mL). Lọc hỗn hợp và rửa phần cặn bằng THF (3 x 50 mL). Cô dịch lọc đã được gộp lại đến 100 mL và thêm HCl (2 M, 10 mL) vào. Sau khi khuấy ở 50°C trong 1 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng với $NaHCO_3$ (50 mL, bão hòa) và chiết bằng EtOAc (100 mL). Tách lớp hữu cơ, làm khô qua $Na_2SO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 30~80% trong PE) để thu được hợp chất **28-5** (1 g, 41% trên hai bước). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,45-7,30 (m, 5H), 4,50 (s, 2H), 3,95-3,55 (m, 6H), 2,80-2,70 (br,

1H), 2,70-2,60 (br, 1H), 1,95-1,70 (m, 4H), 1,70-1,50 (m, 5H), 1,50-1,20 (m, 13H), 1,15-0,90 (m, 6H), 0,73 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 28-6**

Thêm BuLi (1,01 mL, 2,5 M trong hexan, 2,54 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **28-5** (1 g, 2,12 mmol) trong THF (20 mL) ở 0°C. Sau khi khuấy ở 0°C trong 10 phút, thêm dung dịch chứa TsCl (484 mg, 2,54 mmol) trong THF (5 mL) vào. Sau khi khuấy ở 0°C trong 1 giờ, thêm BuLi (1,01 mL, 2,5 M trong hexan, 2,54 mmol) vào ở 0°C. Sau khi khuấy ở 15°C trong 2 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này $NH_4Cl$ (20 mL, bão hòa) và chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp qua $Na_2SO_4$, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~15% trong PE) để thu được hợp chất **28-6** (650 mg, 68%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,45-7,30 (m, 5H), 4,83 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,55-4,50 (m, 2H), 4,44 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 2,00-1,60 (m, 8H), 1,50-1,30 (m, 7H), 1,30-0,95 (m, 12H), 0,52 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 28-7**

Thêm Pd/C (0,5 g, 10%, ướt) vào dung dịch chứa hợp chất **28-6** (650 mg, 1,43 mmol) trong THF (20 mL) trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy trong môi trường khí $H_2$ (20 psi) ở 20°C trong 20 giờ, lọc hỗn hợp phản ứng và rửa phần cặn bằng THF (20 mL). Cô dịch lọc đã được gộp lại và tinh chế bằng cột nhanh (EtOAc 40~70% trong PE) để thu được hợp chất **28-7** (380 mg, 73%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 4,85 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 4,0, 10,8 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 2,00-1,65 (m, 10H), 1,55-1,00 (m, 18H), 0,53 (s, 3H). **LC-ELSD/MS:** độ tinh khiết >99%, MS ESI được tính cho $C_{23}H_{37}O_2$ $[M+H-H_2O]^+$ 345,3, tìm được là 345,3.

**Tổng hợp hợp chất 28-8**

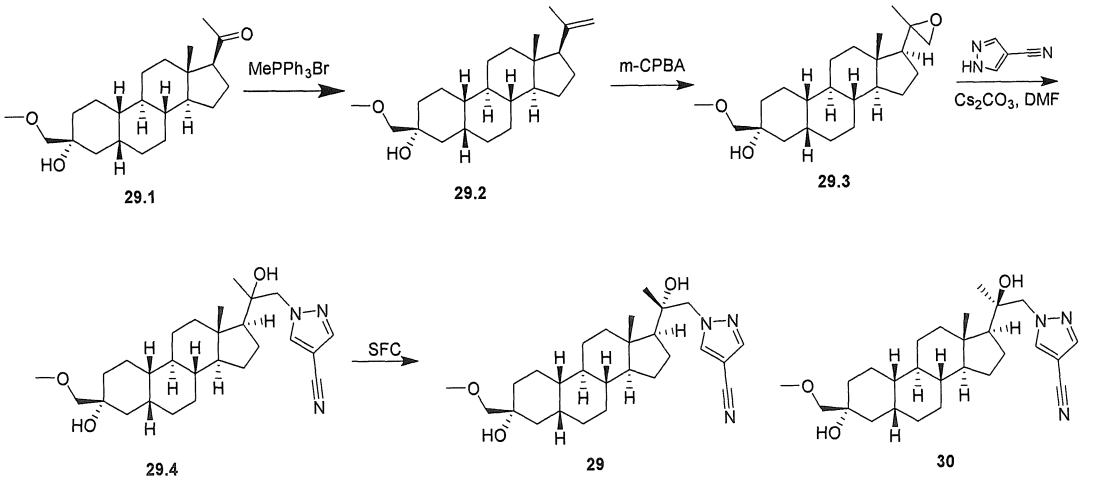
Thêm N-Me-Im (41,8 mg, 0,51 mmol), TEA (258 mg, 2,55 mmol) và TsCl (194 mg, 1,02 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **28-7** (185 mg, 0,51 mmol) trong DCM (5 mL). Sau khi khuấy ở 15°C trong 16 giờ, rửa hỗn hợp phản ứng với nước (5 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~25% trong PE/DCM (1:1)) để thu được hợp chất **28-8** (200 mg, 76%). **$^1$H NMR** (400 MHz,

$CDCl_3$) $\delta_H$ 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,82 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,50-4,40 (m, 2H), 4,22 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,95-1,55 (m, 8H), 1,50-0,90 (m, 19H), 0,47 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 28**

Thêm 4-xyano-pyrazol (72 mg, 0,77 mmol), KI (64,2 mg, 0,38 mmol) và $K_2CO_3$ (108 mg, 0,77 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **28-8** (200 mg, 0,39 mmol) trong DMF (5 mL). Sau khi khuấy ở 80°C trong 16 giờ, đổ hỗn hợp phản ứng này vào nước (30 mL) và lọc. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 20~50% trong PE), hòa tan trong MeCN (30 mL)/nước (30 mL) và làm đông khô để thu được hợp chất **28** (135,7 mg, 79%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,88 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 4,96 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,70-4,60 (m, 2H), 4,53 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 2,00-1,65 (m, 8H), 1,55-0,95 (m, 19H), 0,69 (s, 3H). **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết>99%, MS ESI được tính cho $C_{27}H_{40}N_3O_2$ $[M+H]^+$ 438,3, tìm được là 438,3.

**VÍ DỤ 29 & 30: Tổng hợp 1-((S)-2-hydroxy-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-hydroxy-3-(metoxymetyl)-13-metylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)propyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (29) & 1-((R)-2-hydroxy-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-hydroxy-3-(metoxymetyl)-13-metylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)propyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (30)**




**Tổng hợp hợp chất 29.2**

Thêm t-BuOK (2,88 g, 25,8 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất $MePPh_3Br$ (12,2 g, 34,0 mmol) trong THF (20 mL) ở 15°C. Sau khi khuấy trong 1 giờ ở 15°C, thêm hợp chất **29.1** (3 g, 8,60 mmol) trong THF (20 mL) vào. Sau khi khuấy ở 45°C trong 3 giờ, xử lý hỗn hợp này với $NH_4Cl$ bão hòa (50 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Rửa dung dịch hữu cơ kết hợp bằng nước muối (100 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~40% trong PE) để thu được hợp chất **29.2** (4,5 g). **$^1$H NMR** (400MHz, $CDCl_3$) δ 4,83 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,47-3,31 (m, 5H), 2,61 (s, 1H), 2,05-2,02 (m, 1H), 1,91-1,77 (m, 4H), 1,74 (s, 3H), 1,68-1,52 (m, 5H), 1,49-1,31 (m, 7H), 1,28-1,04 (m, 7H), 0,59-0,50 (m, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 29.3**

Thêm m-CPBA (461 mg, 2,15 mmol, 85%) vào dung dịch chứa hợp chất **29.2** (500 mg, 1,44 mmol) trong DCM (20 mL) ở 15°C. Sau khi khuấy trong 1 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp này $NaHCO_3$ bão hòa và $Na_2S_2O_3$ (40 mL, thể tích: thể tích = 1:1) và chiết bằng DCM (2 x 20 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng $NaHCO_3$ bão hòa và $Na_2S_2O_3$ (50 mL, thể tích: thể tích = 1:1), làm khô qua $Na_2SO_4$, lọc và cô để thu được hợp chất **29.3** (520 mg). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δH = 3,46 - 3,32 (m, 8H), 2,88 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 2,55 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 2,51 - 2,47 (m, 1H), 2,31 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,04 - 1,98 (m, 1H), 1,95 - 1,53 (m, 8H), 1,50 - 1,29 (m, 8H), 1,28 - 0,98 (m, 5H), 0,82 - 0,78 (m, 1H), 0,68 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 29.4**

Thêm $Cs_2CO_3$ (1,39 g, 4,29 mmol) và 1H-pyrazol-4-cacbonitril (332 mg, 3,57 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **29.3** (520 mg, 1,43 mmol) trong DMF (10 mL) ở 15°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 130°C trong 12 giờ, thêm hỗn hợp này vào $NH_4Cl$ bão hòa (50 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 50 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng LiCl (100 mL, 5% trong nước), nước muối (2 x 100 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột (EtOAc 0~50% trong PE) để thu được hợp chất **29.4** (650 mg). **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, MS ESI tính cho $C_{26}H_{35}N_3$ $[M-2H_2O-CH_3OH+H]^+$ 388,3, tìm được là 388,3.

**Tách hợp chất 29 & 30**

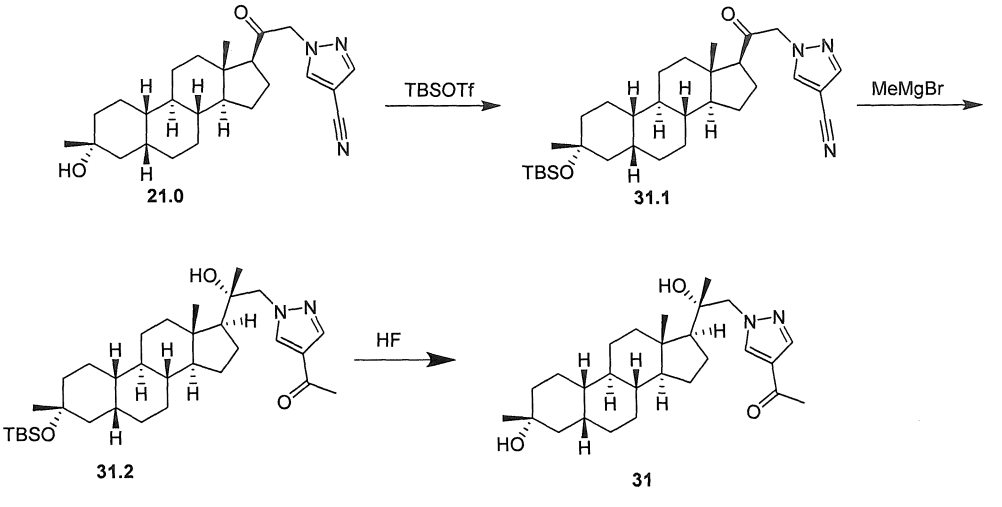
Tách hợp chất **29.4** bằng SFC (Cột: Chiralcel OD-3 50¡Á4,6mm I.D., 3um; Pha động: A: $CO_2$ B:etanol (DEA 0,05%); Gradien: từ 5% đến 40% của B trong 2 phút và giữ

40% trong 1,2 phút, sau đó 5% của B trong 0,8 phút; Tốc độ dòng: 4ml/phút) để thu được hợp chất **30** (73 mg, 18,2 %) và hợp chất **29** (189,9 mg, 47,3 %).

**Hợp chất 29: $^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,92 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 4,36 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,46 - 3,33 (m, 5H), 2,59 (s, 1H), 2,52 (s, 1H), 2,01 (br d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,87 - 1,57 (m, 9H), 1,52 - 1,31 (m, 7H), 1,29 - 1,04 (m, 7H), 0,96 (s, 3H), 0,91 (s, 3H) **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, MS ESI tính cho $C_{26}H_{35}N_3$ $[M-2H_2O-CH_3OH+H]^+$ 388,3, tìm được là 388,3.

**Hợp chất 30: $^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,89 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 4,17 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,48 - 3,32 (m, 5H), 2,60 (s, 1H), 2,32 (s, 1H), 2,06 (br d, J = 13,6 Hz, 1H), 1,98 - 1,60 (m, 9H), 1,51 - 1,24 (m, 9H), 1,08 (s, 8H), 0,87 (s, 3H). **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, MS ESI tính cho $C_{26}H_{35}N_3$ $[M-2H_2O-CH_3OH+H]^+$ 388,3, tìm được là 388,3.

**VÍ DỤ 31: Tổng hợp 1- (1-((S)-2-hydroxy-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-hydroxy-3,13-dimetylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)propyl)-1H-pyrazol-4-yl)etanon (31)**




**Tổng hợp hợp chất 31.1**

Thêm từng giọt tert-butyldimetylsilyl triflometansulfonat (2,57 g, 9,76 mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa hợp chất **21.0** (2 g, 4,88 mmol), 2,6-dimetylpyridin (1,30 g, 12,2 mmol) trong DCM (20 mL). Sau khi khuấy ở 15°C trong 5 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này nước (60 mL) và chiết bằng DCM (2 x 50 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (50 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 10~20% trong PE) để

thu được hợp chất **31.1** (2,5 g, 98,0%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,87 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 5,10-4,97 (m, 1H), 4,96-4,84 (m, 1H), 2,72-2,60 (m, 1H), 2,28-2,17 (m, 1H), 2,09-2,02 (m, 1H), 1,87-1,67 (m, 7H), 1,46-1,40 (m, 4H), 1,29-1,26 (m, 3H), 1,24 (s, 4H), 1,16-1,07 (m, 3H), 0,88 (s, 11H), 0,68 (s, 3H), 0,09 (s, 6H).

**Tổng hợp hợp chất 31.2**

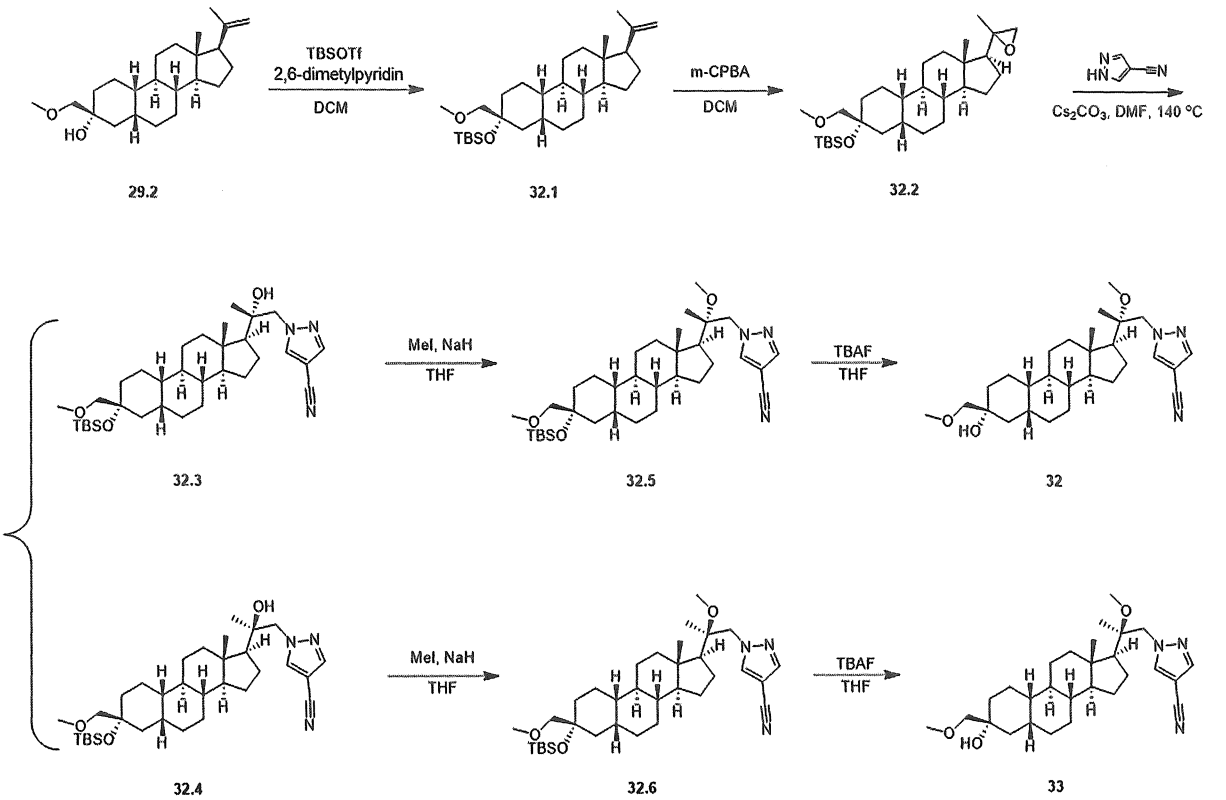
Thêm MeMgBr (1,27 mL, 3,81 mmol, 3,0 M) ở -60°C vào dung dịch chứa hợp chất **31.1** (200 mg, 0,381 mmol) trong THF (5 mL). Sau khi khuấy ở 25°C trong 2 giờ, thêm hỗn hợp này vào $NH_4Cl$ (20 mL), và chiết bằng EtOAc (2 x 15 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (15 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~20% trong PE) để thu được hợp chất **31.2** (120 mg, 56,6%). **$^1$H NMR** (400 MHz, CDCl3) $\delta_H$ 7,94-7,93 (m, 1H), 7,92-7,90 (m, 1H), 4,41-4,30 (m, 1H), 4,08-4,00 (m, 1H), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,45-2,44 (m, 3H), 2,28-2,17 (m, 1H), 2,11-2,02 (m, 2H), 1,81-1,74 (m, 8H), 1,44 (s, 3H), 1,24 (s, 6H), 1,15-1,06 (m, 6H), 1,01-0,93 (m, 4H), 0,88 (s, 9H), 0,70-0,68 (m, 3H), 0,09 (s, 6H), 0,10-0,09 (m, 1H).

**Tổng hợp hợp chất 31**

Thêm HF (21,4 mg, 1,07 mmol,1,1g/mL) trong một phần vào dung dịch chứa hợp chất **31.2** (120 mg, 0,215 mmol) trong THF (2 mL) ở 25°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 25°C trong 16 giờ, thêm hỗn hợp này vào $NH_4Cl$ (10 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 15 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (15 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng HPLC (Welch Xtimate C18 150 x 25mm, 5um; Điều kiện: nước ($NH_3H_2O$ 0,04%)-ACN; Gradien: từ 50% đến 80% của B trong 8,5 phút và giữ 100% trong 2 phút; Tốc độ dòng: 30 ml/phút; Các lần tiêm: 6) để thu được hợp chất **31** (3,8 mg, 3,99 %). **$^1$H NMR** (400 MHz, CDCl3) $\delta_H$ 7,97-7,95 (m, 1H), 7,95-7,93 (m, 1H), 4,38-4,31 (m, 1H), 4,06-4,01 (m, 1H), 3,08-3,05 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,08-2,02 (m, 1H), 1,87-1,73 (m, 5H), 1,70-1,61 (m, 4H), 1,47-1,35 (m, 8H), 1,27 (s, 5H), 1,14-1,04 (m, 5H), 1,00 (s, 3H), 0,93 (s, 3H). **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, MS ESI được tính cho $C_{27}H_{42}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 443,3 tìm được là 443,3.

**CÁC VÍ DỤ 32 & 33: Tổng hợp 1-((R)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-hydroxy-3-(metoxymetyl)-13-metylhexadecahydro-1H-**

**xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-2-metoxypropyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (32) & 1-[ (2S)-2-[ (1S,3aS,3bR,5aR,7R,9aS,9bR,11aS)-7-hydroxy-7-(metoxymetyl)-11a-metyl-hexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-1-yl]-2-metoxypropyl]-1H-pyrazol-4-cacbonitril (33)**




**Tổng hợp hợp chất 32.1**

Thêm TBSOTf (12,1 g, 46,0 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **29.2** (4 g, 11,5 mmol) và 2,6-dimetylpyridin (6,14 g, 57,4 mmol) trong DCM (150 mL) ở 0°C. Sau khi khuấy ở 25°C trong 16 giờ, pha loãng hỗn hợp này với DCM (150 mL) và rửa bằng nước (300 mL). Tách pha hữu cơ, làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô để thu được hợp chất **32.1** (6 g), được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,85 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,42 - 3,29 (m, 5H), 2,11 - 2,05 (m, 1H), 1,89 - 1,79 (m, 5H), 1,72 - 1,56 (m, 8H), 1,49 - 0,99 (m, 16H), 0,95 - 0,88 (m, 6H), 0,57 (s, 3H), 0,08 - 0,05 (m, 6H).

**Tổng hợp hợp chất 32.2**

Thêm m-CPBA (1,96 g, 9,76 mmol, 85%) vào dung dịch chứa hợp chất **32.1** (3 g, 6,51 mmol) trong DCM (150 mL). Sau khi khuấy ở 25°C trong 2 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này $NaHCO_3$ (150 mL, bão hòa) và chiết

bằng DCM (2 x 80 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (150 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô để thu được hợp chất **32.2** (2,3 g).

**Tổng hợp hợp chất 32.3 & 32.4**

Thêm 1H-pyrazol-4-cacbonitril (1,34 g, 14,4 mmol) và $Cs_2CO_3$ (4,69 g, 14,4 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **32.2** (2,3 g, 4,82 mmol) trong DMF (50 mL) ở 25°C. Sau khi khuấy ở 140°C trong 8 giờ, pha loãng hỗn hợp này với nước (100 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 60 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp với nước (100 mL), nước muối (100 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0%-30% trong PE) để thu được hợp chất **32.4** (1,3 g, 47,4 %) và hợp chất **32.3** (680 mg, 24,8%).

**Hợp chất 32.3: $^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 4,23-4,13 (m, 1H), 4,05-3,90 (m, 1H), 3,43-3,26 (m, 5H), 2,29 (s, 1H), 2,10-2,05 (m, 1H), 1,98-1,62 (m, 8H), 1,57-1,27 (m, 7H), 1,23-0,97 (m, 10H), 0,94-0,81 (m, 13H), 0,06 (s, 6H).

**Hợp chất 32.4: $^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 4,36 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,10-4,05 (m, 1H), 3,41-3,29 (m, 5H), 2,50 (s, 1H), 1,83-1,59 (m, 9H), 1,53-1,27 (m, 7H), 1,24-1,01 (m, 8H), 1,00-0,90 (m, 6H), 0,85 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

**Tổng hợp hợp chất 32.5**

Thêm NaH (71,1 mg, 1,78 mmol, 60% trong dầu) vào dung dịch chứa hợp chất **32.3** (680 mg, 1,19 mmol) trong THF (20 mL) ở 25°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 25°C trong 30 phút, thêm MeI (337 mg, 2,38 mmol) vào. Sau khi khuấy ở 25°C trong 16 giờ, đổ hỗn hợp phản ứng này vào nước (50 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (2 x 50 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0-20% trong PE) để thu được hợp chất **32.5** (600 mg).

**Tổng hợp hợp chất 32**

Thêm TBAF (22,2 mL, 22,2 mmol, 1M trong THF) vào dung dịch chứa hợp chất **32.5** (1,3 g, 2,22 mmol) trong THF (20 mL). Sau khi khuấy ở 80°C trong 16 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này $NH_4Cl$ (50 mL, bão hòa) và chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (2 x 50 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0-

50% trong PE) để thu được hợp chất **32** (301,8 mg, 28,9%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,91 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 4,33-4,12 (m, 2H), 3,45-3,32 (m, 5H), 3,18 (s, 3H), 2,57 (s, 1H), 1,98-1,91 (m, 1H), 1,85-1,59 (m, 9H), 1,50-1,22 (m, 8H), 1,18-1,00 (m, 9H), 0,85 (s, 3H). **LCMS** 30-90AB_2 phút_E, độ tinh khiết ≥99%, MS ESI được tính cho $C_{27}H_{38}N_3O$ $[M+H-MeOH-H_2O]^+$ 420,3, tìm được là 420,2.

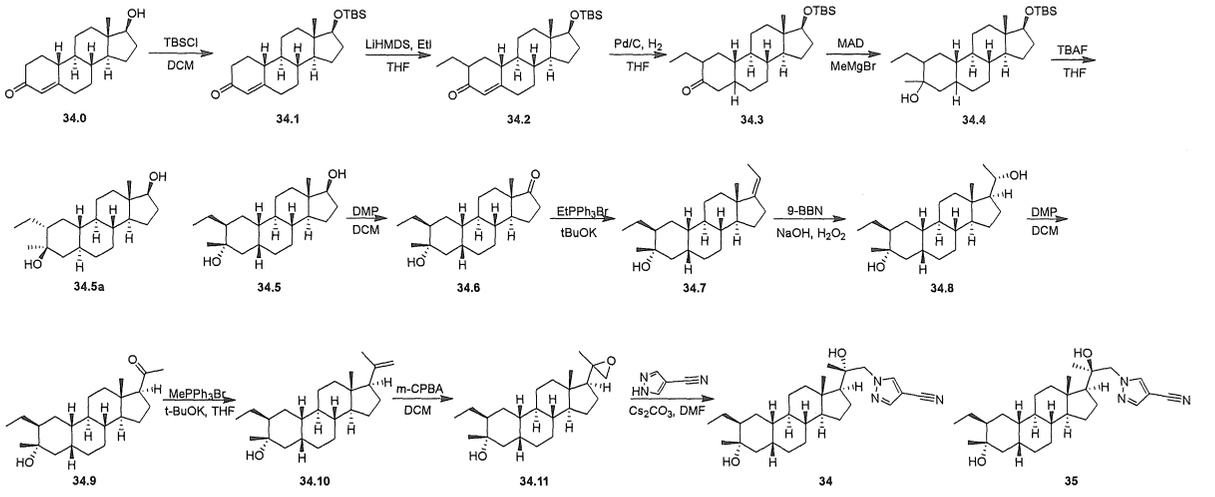
**Tổng hợp hợp chất 32.6**

Thêm NaH (136 mg, 3,42 mmol, 60% trong dầu) vào dung dịch chứa hợp chất **32.4** (1,3 g, 2,28 mmol) trong THF (20 mL) ở 25°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy trong 30 phút, thêm MeI (647 mg, 4,56 mmol) vào ở 25°C. Sau khi khuấy ở 25°C trong 16 giờ, đổ hỗn hợp phản ứng này vào nước (50 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (2 x 50 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0-20% trong PE) để thu được hợp chất **32.6** (1,2 g).

**Tổng hợp hợp chất 33**

Thêm TBAF (5,10 mL, 5,10 mmol, 1M trong THF) vào dung dịch chứa hợp chất **32.6** (600 mg, 1,02 mmol) trong THF (10 mL). Sau khi khuấy ở 80°C trong 16 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này $NH_4Cl$ (50 mL, bão hòa) và chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (2 x 50 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0-50% trong PE) để thu được hợp chất **33** (144,7 mg, 30%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,45-3,34 (m, 5H), 3,13 (s, 3H), 2,59 (s, 1H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,86-1,59 (m, 9H), 1,49-1,19 (m, 9H), 1,13-0,98 (m, 8H), 0,81 (s, 3H). **LCMS** độ tinh khiết ≥99%, MS ESI được tính cho $C_{27}H_{38}N_3O$ $[M+H-MeOH-H_2O]^+$ 420,3, tìm được là 420,2.

**CÁC VÍ DỤ 34 & 35: Tổng hợp 1-((S)-2-((2S,3S,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-2-etyl-3-hydroxy-3,13-dimetylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-2-hydroxypropyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (34) & 1-((R)-2-((2S,3S,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-2-etyl-3-hydroxy-3,13-dimetylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-2-hydroxypropyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (35)**




Tổng hợp hợp chất 34.1

Thêm imidazol (49,5 g, 728 mmol) và TBSCl (109 g, 728 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **34.0** (100 g, 364 mmol) trong DCM (1000 mL) ở 25°C. Sau khi khuấy ở 25°C trong 2 giờ, đổ hỗn hợp này vào nước (500 mL) và chiết bằng DCM (2 x 500 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (500 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Nghiền nhỏ phần cặn với PE (200 mL) ở 25°C để thu được hợp chất **34.1** (83 g). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 5,82 (s, 1H), 3,56 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 2,50-2,36 (m, 2H), 2,32-2,19 (m, 3H), 2,14-2,04 (m, 1H), 1,94-1,74 (m, 3H), 1,59-1,21 (m, 6H), 1,07-0,90 (m, 4H), 0,88 (s, 9H), 0,84-0,78 (m, 1H), 0,76 (s, 3H), 0,00 (d, J = 2,8 Hz, 6H).

**Tổng hợp hợp chất 34.2**

Thêm LiHMDS (128 mL, 1 M trong THF, 128 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **34.1** (50 g, 128 mmol) trong THF (300 mL) ở -70°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở -70°C trong 30 phút, thêm HMPA (22,9 g, 22,4 mL, 128 mmol) vào trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở -70°C trong 30 phút, thêm EtI (199 g, 102 mL, 128 mmol) vào trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 20°C trong 1 giờ, làm nguội hỗn hợp này và cô trong điều kiện áp suất giảm ở 40°C. Đổ phần cặn vào $NH_4Cl$ (500 mL), khuấy trong 20 phút, và chiết bằng EtOAc (3 x 400 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (2 x 200 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~1% trong PE) để thu được hợp chất **34.2** (40 g). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 5,79 (s, 1H), 5,72 (s, 1H), 3,57 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 2,48-2,39 (m,

1H), 2,34-2,06 (m, 4H), 1,96-1,61 (m, 3H), 1,26 (br d, J = 1,8 Hz, 9H), 1,07-0,98 (m, 2H), 0,93 (br t, J = 7,5 Hz, 4H), 0,88 (s, 10H), 0,76 (s, 3H), 0,01 (d, J = 2,8 Hz, 6H).

**Tổng hợp hợp chất 34.3**

Thêm Pd/C (2 g, 10%) vào hỗn hợp chứa **34.2** (20 g, 47,9 mmol) trong THF (200 mL). Khử khí hỗn hợp trong chân không và sục bằng $H_2$ ba lần. Sau khi khuấy trong môi trường khí $H_2$ (15 psi) ở 25°C trong 24 giờ, lọc hỗn hợp phản ứng qua đệm Celite và rửa bằng THF (3 x 500 mL). Cô dịch lọc để thu được hợp chất **34.3** (18 g). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 3,61-3,52 (m, 1H), 2,67-2,55 (m, 1H), 2,34-2,05 (m, 4H), 1,94-1,62 (m, 4H), 1,58-0,92 (m, 14H), 0,92-0,85 (m, 13H), 0,73 (d, J = 3,8 Hz, 3H), 0,00 (dd, J = 3,0, 4,4 Hz, 6H).

**Tổng hợp hợp chất 34.4**

Thêm từ từ từng giọt trimetyl-nhôm (68 mL, 2 M trong toluen, 136 mmol) vào dung dịch chứa BHT (60 g, 272 mmol) trong toluen (200 mL) trong môi trường khí $N_2$ ở 0°C. Sau khi khuấy ở 0°C trong 1 giờ, sử dụng trực tiếp dung dịch MAD mà không cần tinh chế thêm. Thêm từng giọt dung dịch chứa **34.3** (19 g, 45,3 mmol) trong DCM (200 mL) vào dung dịch MAD (64,8 g trong toluen, 135 mmol) ở -70°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở -70°C trong 1 giờ trong môi trường khí $N_2$, thêm từng giọt MeMgBr (30,2 mL, 3M trong etyl ete, 90,6 mmol) vào ở -70°C. Sau khi khuấy trong 2 giờ, rót từ từ hỗn hợp phản ứng vào axit xitric trong nước (500 mL, bão hòa) ở 10°C và chiết bằng DCM (2 x 200 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (300 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~5% trong PE) để thu được hợp chất **34.4** (11 g). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 3,54 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,91-1,61 (m, 6H), 1,58-1,36 (m, 5H), 1,32-1,13 (m, 6H), 1,12-0,89 (m, 11H), 0,87 (s, 11H), 0,70 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 0,00 (t, J = 2,6 Hz, 6H).

**Tổng hợp hợp chất 34.5 & 34.5a**

Thêm TBAF.$3H_2O$ (126 ml, 1M, 126 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **34.4** (11 g, 25,3 mmol) trong THF (20 mL) ở 15°C. Sau khi khuấy ở 55°C trong 12 giờ, đổ hỗn hợp này vào nước (200 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 200 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (2 x 20 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng

cột (EtOAc 10-15% trong PE) để thu được hợp chất **34.5a** (3,8 g) và hợp chất **34.5** (4,7 g).

**Hợp chất 34.5a: $^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 3,63 (br t, J = 8,3 Hz, 1H), 2,11-1,98 (m, 2H), 1,84-1,73 (m, 3H), 1,61-1,54 (m, 2H), 1,48-1,33 (m, 3H), 1,32-1,12 (m, 6H), 1,06 (s, 6H), 1,02-0,82 (m, 8H), 0,74 (s, 4H), 0,67-0,58 (m, 1H).

**Hợp chất 34.5: $^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 3,64 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 2,12-1,92 (m, 3H), 1,85-1,54 (m, 4H), 1,52-1,36 (m, 6H), 1,32-1,16 (m, 5H), 1,09 (s, 4H), 1,06 (br s, 4H), 0,95-0,81 (m, 6H), 0,73 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 34.6**

Thêm DMP (12,3 g, 29,2 mmol) vào hỗn hợp chứa **34.5** (4,7 g, 14,6 mmol) trong DCM (50 mL) ở 25°C. Sau khi khuấy ở 25°C trong 1 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp này $NaHCO_3$ bão hòa và $Na_2S_2O_3$ (20 mL, thể tích/thể tích = 1/1) và chiết bằng DCM (2 x 10 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng $NaHCO_3$ bão hòa và $Na_2S_2O_3$ (20 mL, thể tích/thể tích = 1/1), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô để thu được hợp chất **34.6** (3 g). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 2,43 (dd, J = 8,3, 19,3 Hz, 1H), 2,14-1,59 (m, 9H), 1,57-1,40 (m, 5H), 1,38-1,12 (m, 8H), 1,10 (s, 3H), 1,08-1,02 (m, 1H), 0,95-0,88 (m, 1H), 0,90 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 0,86 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 34.7**

Thêm t-BuOK (3,16 g, 28,2 mmol) vào huyền phù chứa $PPh_3EtBr$ (10,4 g, 28,2 mmol) trong THF (90 mL). Sau khi khuấy ở 40°C trong 30 phút, thêm dung dịch chứa hợp chất **34.6** (3 g, 9,41 mmol) trong THF (10 mL) vào phản ứng ở 40°C. Sau khi khuấy ở 40°C trong 12 giờ, đổ hỗn hợp này vào $NH_4Cl$ (100 mL, bão hòa) và chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (2 x 100 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0-5% trong PE) để thu được hợp chất **34.7** (5 g). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 5,10 (tq, J = 1,9, 7,2 Hz, 1H), 2,40-2,10 (m, 3H), 2,01-1,93 (m, 1H), 1,82 (br d, J = 6,5 Hz, 2H), 1,65 (td, J = 2,0, 7,1 Hz, 9H), 1,55-1,37 (m, 5H), 1,22-1,12 (m, 4H), 1,09 (s, 5H), 0,90 (d, J = 5,5 Hz, 4H), 0,87 (s, 4H).

**Tổng hợp hợp chất 34.8**

Thêm dime 9-BBN (7,30 g, 30,2 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **34.7** (5 g, 15,1 mmol) trong THF (100 mL) trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 50°C trong môi

trường khí $N_2$ trong 2 giờ, làm nguội hỗn hợp này đến 0°C và xử lý tuần tự với từng giọt EtOH (12,8 mL, 226 mmol), NaOH (45,2 mL, 5M, 226 mmol) và $H_2O_2$ (22,6 mL, 10 M, 226 mmol) ở 15°C. Sau khi khuấy ở 50°C trong 2 giờ, làm nguội hỗn hợp này, rót vào $H_2O$ (500 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 500 mL). Kiểm tra lớp hữu cơ bằng giấy kiểm tra tinh bột kali iođua để xác nhận $H_2O_2$ dư đã được loại bỏ (không chuyển sang màu xanh lam). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng $Na_2S_2O_3$ trong nước (2 x800 mL, bão hòa) và nước muối (800 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~15% trong PE) để thu được hợp chất **34.8** (1,8 g). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 3,75-3,65 (m, 1H), 2,00-1,78 (m, 6H), 1,77-1,68 (m, 2H), 1,60-1,25 (m, 13H), 1,22 (d, J = 6,3 Hz, 4H), 1,09 (s, 5H), 0,94-0,80 (m, 6H), 0,66 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 34.9**

Thêm DMP (4,13 g, 9,74 mmol) vào hỗn hợp chứa **34.8** (1,7 g, 4,87 mmol) trong DCM (50 mL) ở 25°C. Sau khi khuấy ở 25°C trong 1 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp này $NaHCO_3$ bão hòa và $Na_2S_2O_3$ (80 mL, thể tích/thể tích = 1/1) và chiết bằng DCM (2 x 10mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng $NaHCO_3$ bão hòa và $Na_2S_2O_3$ (20 mL, thể tích/thể tích = 1/1), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô để thu được hợp chất **34.9** (1,8 g). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 2,59-2,47 (m, 2H), 2,28-2,15 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,05-1,92 (m, 3H), 1,85-1,80 (m, 2H), 1,76-1,66 (m, 1H), 1,50,1,38 (m, 5H), 1,35-1,16 (m, 6H), 1,10 (s, 3H), 1,08-1,01 (m, 2H), 1,08-1,01 (m, 2H), 0,90 (br d, J = 4,8 Hz, 5H), 0,60 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 34.10**

Thêm t-BuOK (1,60 g, 14,3 mmol) vào hỗn hợp chứa $MePPh_3Br$ (5,10 g, 14,3 mmol) trong THF (45 mL) ở 25°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 25°C trong 30 phút, thêm **34.9** (500 mg, 1,44 mmol) trong THF (5 mL) ở 25°C vào. Sau khi khuấy ở 60°C trong 3 giờ, làm nguội hỗn hợp phản ứng, rót vào $NH_4Cl$ (50 ml) và chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~10% trong PE) để thu được hợp chất **34.10** (450 mg). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 4,85 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 2,08-1,93 (m, 2H), 1,89-1,80 (m, 3H), 1,76 (s, 4H), 1,73-1,60 (m, 2H), 1,55 (s, 2H), 1,52-1,36 (m,

4H), 1,29 (br s, 3H), 1,10 (s, 4H), 1,08-0,98 (m, 3H), 0,90 (br d, J = 5,0 Hz, 6H), 0,57 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 34.11**

Thêm m-CPBA (409 mg, 85%, 2,02 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **34.10** (350 mg, 1,01 mmol) trong DCM (20 mL) ở 15°C. Sau khi khuấy ở 15°C trong 1 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp này $NaHCO_3$ trong nước (50 mL, bão hòa). Tách pha DCM và rửa bằng $NaHCO_3/Na_2S_2O_3$ trong nước (1:1, 3 x 50 mL), nước muối (50 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **34.11** (400 mg). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 2,92-2,53 (m, 2H), 2,50,2,27 (m, 1H), 2,08-1,69 (m, 2H), 1,35 (s, 11H), 1,25 (br s, 7H), 1,10 (s, 5H), 0,89 (br d, J = 4,8 Hz, 7H), 0,82-0,77 (m, 1H), 0,80 (s, 1H), 0,73-0,65 (m, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 34 & 35**

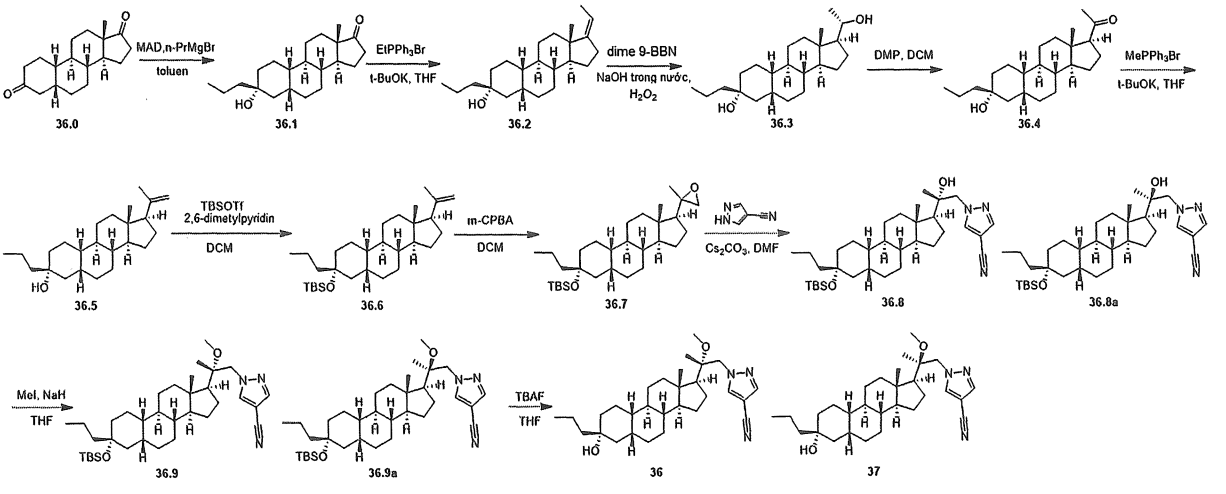
Thêm $Cs_2CO_3$ (1,07 mg, 3,30 mmol) và 1H-pyrazol-4-cacbonitril (204 mg, 2,20 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **34.11** (400 mg, 1,10 mmol) trong DMF (15 mL). Sau khi khuấy ở 130°C trong 12 giờ, thêm hỗn hợp này vào $NH_4Cl$ (50 Ml, bão hòa) và chiết bằng EtOAc (3 x 50 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng LiCl (100 mL, 5% trong nước), nước muối (2 x 100 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~50% trong PE) để thu được sản phẩm (450 mg), sản phẩm này được tinh chế bằng SFC (Cột: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm x 30 mm, 5 um); Điều kiện: $NH_3H_2O$ 0,1% ETOH; Bắt đầu B:30%; Kết thúc B:30%) để thu được hợp chất **34** (135,6 mg, 19,5%, Rt = 3,132 phút) và hợp chất **35** (23,8 mg, 47,6%, Rt = 3,383 phút).

**Hợp chất 34: $^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,92 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 4,35 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,07-1,89 (m, 2H), 1,84-1,79 (m, 2H), 1,78-1,71 (m, 3H), 1,68-1,60 (m, 2H), 1,51-1,38 (m, 4H), 1,34-1,15 (m, 7H), 1,09 (s, 4H), 1,08-1,03 (m, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,89 (br d, J = 4,0 Hz, 5H). **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, MS ESI được tính cho $C_{28}H_{40}N_3$ [M-2$H_2O$+H]+ 418,3 tìm được là 418,3. **SFC** 99% de.

**Hợp chất 35: $^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,89 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 4,19-4,12 (m, 1H), 4,04-3,97 (m, 1H), 2,29 (s, 1H), 2,08 (br d, J = 12,3 Hz, 1H), 1,99-1,89 (m, 2H), 1,82 (br d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,76-1,60 (m, 5H), 1,52-1,38 (m, 4H), 1,32-1,18 (m, 6H),

1,10 (d, J = 3,3 Hz, 10H), 0,93-0,84 (m, 8H). **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, MS ESI được tính cho $C_{28}H_{40}N_3$ [M-2$H_2O$+H]+ 418,3 tìm được là 418,3. **SFC** 97% de.

**CÁC VÍ DỤ 36 & 37: Tổng hợp 1-((S)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-hydroxy-13-metyl-3-propylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-2-metoxypropyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (36) & 1-((R)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-hydroxy-13-metyl-3-propylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-2-metoxypropyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (37)**




**Tổng hợp hợp chất 36.1**

Thêm từng giọt $AlMe_3$ (2 M trong toluen, 27 mL, 54 mmol) vào dung dịch chứa 2,6-di-tert-butyl-4-metylphenol (24 g, 108 mmol) trong toluen (30 mL) trong môi trường khí $N_2$ ở 0°C. Sau khi khuấy ở 25°C trong 1 giờ, thêm từng giọt dung dịch chứa hợp chất **36.0** (5 g, 18,2 mmol) trong toluen (20 mL) vào dung dịch MAD (54 mmol trong 30 mL toluen) ở -60°C. Sau khi khuấy ở -60°C trong 1 giờ trong môi trường khí $N_2$, thêm từng giọt n-prMgBr (27,3 mL, 54,6 mmol, 2M trong THF) vào ở -60°C. Sau khi khuấy ở -60°C trong 4 giờ nữa, đổ hỗn hợp phản ứng này vào axit xitric trong nước (100 mL, bão hòa) ở 10°C và chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (PE/EtOAc= 0-20% để thu được hợp chất **36.1** (3,83 g, 66,1%). **$^1$H NMR** (400 MHz, CDCl3) $\delta_H$ 2,49-2,37 (m, 1H), 2,31-1,98 (m, 2H), 1,97-1,87 (m, 1H), 1,86-1,73 (m, 4H), 1,72-1,60 (m, 2H), 1,55-1,45 (m, 5H), 1,45-1,27 (m, 10H), 1,27-1,00 (m, 4H), 0,93 (t, J=7,2 Hz, 3H), 0,87 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 36.2**

Thêm t-BuOK (8,01 g, 71,4 mmol) ở 15°C vào hỗn hợp chứa $EtPPh_3Br$ (26,5 g, 71,4 mmol) trong THF (50 mL) trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 50°C trong 30 phút, thêm từng phần **36.1** (3,8 g, 11,9 mmol) ở nhiệt độ dưới 40°C. Sau khi khuấy ở 40°C trong 1 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này $NH_4Cl$ 10% trong nước (100 mL) ở 15°C và chiết bằng EtOAc (500 mL). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng cách nghiền với $MeOH/H_2O$ (1:1, 300 mL) ở điều kiện hồi lưu để thu được hợp chất **36.2** (4,5 g). **$^1$H NMR** (400 MHz, CDCl3) $\delta_H$ 5,10 (d, J=7,2Hz, 1H), 2,41-2,09 (m, 4H), 1,78-1,71 (m, 3H), 1,66-1,63 (m, 3H), 1,56-1,51 (m, 3H), 1,50-1,42 (m, 3H), 1,37-1,29 (m, 6H), 1,21-1,00 (m, 6H), 0,93 (t, J=7,28Hz, 3H), 0,87 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 36.3**

Thêm dime 9-BBN (9,95 g, 40,8 mmol) ở 15°C vào dung dịch chứa hợp chất **36.2** (4,5 g, 13,6 mmol) trong THF (50 mL). Sau khi khuấy ở 40°C trong 1 giờ, xử lý tuần tự hỗn hợp này với từng giọt EtOH (7,9 mL, 135 mmol) ở 15°C, NaOH (27 mL, 5M, 135 mmol) ở -10°C, và $H_2O_2$ (13,5 mL, 10 M, 135 mmol). Sau khi khuấy ở 80°C trong 1 giờ, dập tắt phản ứng bằng $Na_2S_2O_3$ bão hòa (50 mL), khuấy trong 30 phút và chiết bằng EtOAc (100 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối bão hòa (2 x 100 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (PE/EtOAc = 10 đến 20%) để thu được hợp chất **36.3** (3,2 g, 67,5%). **$^1$H NMR** (400 MHz, CDCl3) $\delta_H$ 3,74-3,66 (m, 1H), 1,85-1,60 (m, 10H), 1,49-1,29 (m, 13H), 1,22 (d, **J**=6 Hz, 3H), 1,16-1,00 (m, 7H), 0,93 (t, **J**=7,2 Hz, 3H), 0,66 (s, 3H).**LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, MS ESI được tính cho $C_{23}H_{40}O_2$ $[M+H-2H_2O]^+$ 313,3, tìm được là 313,3.

**Tổng hợp hợp chất 36.4**

Thêm Dess-martin (7,5 g, 17,7 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **36.3** (3,1 g, 8,89 mmol) trong DCM (30 mL) ở 25°C. Sau khi khuấy ở 25°C trong 10 phút, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp này $NaHCO_3/Na_2S_2O_3$ trong nước (1:1, 375 mL) ở 25°C. Tách pha hữu cơ và rửa bằng $NaHCO_3/Na_2S_2O_3$ trong nước (1:1, 375 mL), nước muối (200 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **36.4** (4 g). **$^1$H NMR** (400 MHz, CDCl3) $\delta_H$ 2,40 (d, **J**=12,80Hz, 1H),

2,11 (s, 3H), 1,93-1,81 (m, 4H), 1,72-1,63 (m, 8H), 1,50-1,41 (m, 8H), 1,13-1,02 (m, 6H), 0,94-0,91 (m, 3H), 0,62 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 36.5**

Thêm t-BuOK (3,87 g, 34,5 mmol) ở 15°C vào hỗn hợp chứa $MePPh_3Br$ (12,3 g, 34,5 mmol) trong THF (50 mL) trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 50°C trong 30 phút, thêm hợp chất **36.4** (4 g, 11,5 mmol) vào trong các phần ở nhiệt độ dưới 50°C. Sau khi khuấy ở 50°C trong 1 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này $NH_4Cl$ 10% trong nước (100 mL) ở 15°C và chiết bằng EtOAc (200 mL). Làm khô pha hữu cơ kết hợp qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (PE/EtOAc = 0 đến 5%) để thu được hợp chất **36.5** (600 mg, 15,1%). **$^1$H NMR** (400 MHz, CDCl3) $\delta_H$ 4,84 (s, 1H), 4,69 (s, 1H) 2,04-1,99 (m, 2H), 1,86-1,76 (m, 3H), 1,75 (s, 3 H), 1,74-1,57 (m, 6H), 1,56-1,50 (m, 2H), 1,49-1,28 (m, 10H), 1,23-0,97 (m, 6H), 0,93 (t, **J**=7,2Hz, 3 H), 0,56 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 36.6**

Thêm TBSOTf (1,56 g, 5,91 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **36.5** (1,7 g, 4,93 mmol) và 2, 6-dimetylpyridin (1,57 g, 14,7 mmol) trong DCM (10 mL) ở 0°C. Sau khi khuấy ở 25°C trong 16 giờ, đổ hỗn hợp này vào nước (20 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (20 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (PE 100%) để thu được hợp chất **36.6** (2 g, 88,4%).

**Tổng hợp hợp chất 36.7**

Thêm m-CPBA (1,31 g, 6,52 mmol, 85%) vào dung dịch chứa hợp chất **36.6** (2 g, 4,35 mmol) trong DCM (50 mL) ở 25°C. Sau khi khuấy ở 25°C trong 2 giờ, đổ hỗn hợp này vào $NaHCO_3$ trong nước (100 mL, bão hòa) và chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (2 x 100 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$, lọc và cô để thu được hợp chất **36.7** (1,8 g). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 2,96-2,86 (m, 0,7H), 2,62-2,54 (m, 0,7H), 2,52-2,48 (m, 0,3H), 2,52-2,47 (m, 0,3H), 2,34-2,29 (m, 1H), 2,10-1,91 (m, 2H), 1,81-1,58 (m, 7H), 1,52-1,34 (m, 11H), 1,32-0,96 (m, 13H), 0,86 (d, J = 1,2 Hz, 9H), 0,83-0,75 (m, 1H), 0,68 (s, 2H), 0,07 (s, 6H).

**Tổng hợp hợp chất 36.8 & 36.8a**

Thêm $Cs_2CO_3$ (1,48 g, 5,67 mmol) và 1H-pyrazol-4-cacbonitril (527 mg, 5,67 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **36.7** (900 mg, 1,89 mmol) trong DMF (10 mL). Sau khi khuấy ở 130°C trong 16 giờ, thêm hỗn hợp này vào $NH_4Cl$ (100 mL, bão hòa) và chiết bằng EtOAc (3 x 100 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp với nước (100 mL), nước muối (100 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~15% trong PE) để thu được sản phẩm (780 mg). Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0-10% trong PE) để thu được hợp chất **36.8** (350 mg) và **36.8a** (230 mg).

**Hợp chất 36.8: $^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,92 (s, 1H), 7,84-7,80 (m, 1H), 4,37 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 2,48 (s, 1H), 2,08-1,96 (m, 1H), 1,83-1,58 (m, 8H), 1,49-1,21 (m, 16H), 1,20-1,01 (m, 6H), 0,96 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,86 (s, 14H), 0,07 (s, 6H).

**Hợp chất 36.8a: $^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,92 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 4,22-4,11 (m, 1H), 4,06-3,95 (m, 1H), 2,26 (s, 1H), 2,14-2,02 (m, 1H), 1,95-1,87 (m, 1H), 1,81-1,61 (m, 7H), 1,50-1,24 (m, 18H), 1,20-0,99 (m, 10H), 0,91-0,87 (m, 9H), 0,07 (d, J = 1,2 Hz, 6H).

**Tổng hợp hợp chất 36.9**

Thêm NaH (123 mg, 3,08 mmol, 60%) vào dung dịch chứa hợp chất **36.8** (350 mg, 0,6162 mmol) trong THF (10 mL) ở 0°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy trong 0,5 giờ, thêm MeI (874 mg, 6,16 mmol) vào hỗn hợp phản ứng ở 25°C. Sau khi khuấy ở 25°C trong 16 giờ nữa, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này amoniac (1 mL), đổ vào trong nước (50 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (2 x 50 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0-20% trong PE) để thu được hợp chất **36.9** (350 mg). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,91 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 4,34-4,18 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,00-1,93 (m, 1H), 1,83-1,58 (m, 11H), 1,48-1,25 (m, 19H), 1,22-0,97 (m, 15H), 0,86 (s, 22H), 0,07 (s, 6H).

**Tổng hợp hợp chất 36.9a**

Thêm NaH (80,6 mg, 2,02 mmol, 60%) vào dung dịch chứa hợp chất **36.8a** (230 mg, 0,4049 mmol) trong THF (5 mL) ở 0°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy trong 0,5 giờ, thêm MeI (573 mg, 4,04 mmol) vào hỗn hợp phản ứng ở 25°C. Sau khi khuấy

ở 25°C trong 16 giờ nữa, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này amoniac (1 mL), đổ vào trong nước (50 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (2 x 50 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0-20% trong PE) để thu được hợp chất **36.9a** (230 mg). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,90 (s, 1H), 4,35-4,03 (m, 3H), 3,21-3,05 (m, 3H), 2,11-1,94 (m, 3H), 1,80-1,61 (m, 11H), 1,47-1,27 (m, 18H), 1,21-0,98 (m, 18H), 0,86-0,73 (m, 16H), 0,07 (br s, 6H)

**Tổng hợp hợp chất 36**

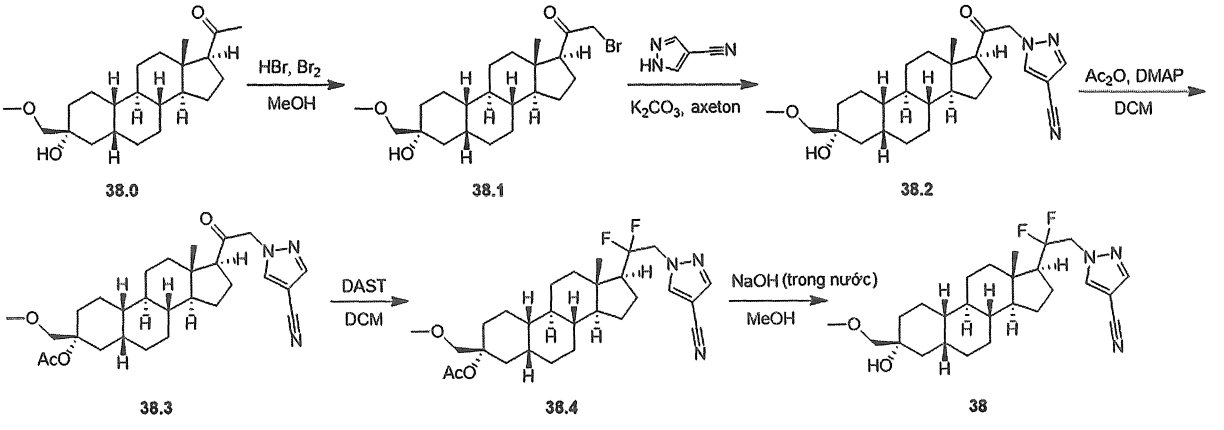
Thêm TBAF (5,99 mL, 5,99 mmol, 1M trong THF) vào dung dịch chứa hợp chất **36.9** (350 mg, 0,5993 mmol) trong THF (3,5 mL). Sau khi khuấy ở 80°C trong 16 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này dung dịch $NH_4Cl$ (30 mL, bão hòa) và chiết bằng EtOAc (2 x 20 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (50 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô để thu được sản phẩm (120 mg). Tinh chế sản phẩm (130 mg, 0,2779 mmol) bằng SFC (Cột: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm * 30 mm, 5 um); Điều kiện: $NH_3H_2O$ 0,1% IPA; Bắt đầu B 35 Kết thúc B 35; Tốc độ dòng (ml/phút) 60) để thu được hợp chất **36** (95,4 mg, 73,9%, Rt = 1,459 phút). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,99-7,86 (m, 1H), 7,80-7,67 (m, 1H), 4,35-4,13 (m, 2H), 3,25-3,12 (m, 3H), 1,95 (br d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,83-1,57 (m, 9H), 1,49-1,23 (m, 12H), 1,07 (s, 10H), 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,85 (s, 3H). **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, MS ESI tính cho $C_{28}H_{41}N_3$ $[M–CH_3OH-H_2O+H]^+$ 418,3, tìm được là 418,3. **SFC** 99% de.

**Tổng hợp hợp chất 37**

Thêm TBAF (1,96 mL, 1,96 mmol, 1M trong THF) vào dung dịch chứa hợp chất **36.9a** (230 mg, 0,3938 mmol) trong THF (2,3 mL). Sau khi khuấy ở 80°C trong 16 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này dung dịch $NH_4Cl$ (30 mL, bão hòa) và chiết bằng EtOAc (2 x 20 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (50 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô để thu được sản phẩm (50 mg). Tinh chế sản phẩm bằng SFC (Cột: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm * 30 mm, 5 um); Điều kiện: $NH_3H_2O$ 0,1% IPA; Bắt đầu B 35 Kết thúc B 35; Tốc độ dòng (ml/phút) 60) để thu được hợp chất **37** (39,2 mg, 78,5%, Rt = 1,703 phút). **$^1$H NMR**

(400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,90 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,04 (br d, J = 12,4 Hz, 1H), 1,84-1,59 (m, 9H), 1,49-1,05 (m, 18H), 1,02 (s, 4H), 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,82 (s, 3H). **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, MS ESI tính cho $C_{28}H_{41}N_3$ $[M–CH_3OH-H_2O+H]^+$ 418,3, tìm được là 418,3. **SFC** 99% de.

**VÍ DỤ 38: Tổng hợp 1-(2,2-diflo-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-hydroxy-3-(metoxymetyl)-13-metylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)etyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (38)**




**Tổng hợp hợp chất 38.1**

Thêm HBr (196 mg, 974 µmol, 40% trong nước) và $Br_2$ (934 mg, 5,84 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **38.0** (1,70 g, 4,87 mmol) trong MeOH (20 ml) ở 25°C. Sau khi khuấy ở 25°C trong 2 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp này $NaHCO_3$ (10 mL, trong nước bão hòa), xử lý với nước (20 mL), và chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (30 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **38.1** (2,1 g), được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 3,96-3,86 (m, 2H), 3,43-3,34 (m, 6H), 2,85-2,76 (m, 1H), 2,62 (s, 1H), 2,22-2,11 (m, 1H), 1,95-1,87 (m, 1H), 1,86-1,67 (m, 7H), 1,58-1,33 (m, 9H), 1,21-0,97 (m, 4H), 0,63 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 38.2**

Thêm 1H-pyrazol-4-cacbonitril (685 mg, 7,36 mmol) và $K_2CO_3$ (2,02 g, 14,7 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **38.1** (2,1 g, 4,91 mmol) trong axeton (30 mL). Sau khi khuấy ở 15°C trong 12 giờ, xử lý hỗn hợp này với nước (30 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (30 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$

khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~50% trong PE) để thu được hợp chất **38.2** (1,6 g, 74,4%). **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,85 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 5,05-4,86 (m, 2H), 3,44-3,38 (m, 5H), 2,67-2,56 (m, 2H), 2,25-2,14 (m, 1H), 2,07-2,02 (m, 1H), 1,87-1,72 (m, 6H), 1,67-1,59 (m, 2H), 1,53-1,34 (m, 8H), 1,31-1,26 (m, 2H), 1,18-1,05 (m, 3H), 0,67 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 38.3**

Thêm DMAP (442 mg, 3,63 mmol) và axetyl axetat (1,47 g, 14,5 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **38.2** (1,6 g, 3,63 mmol) trong DCM (30 mL). Sau khi khuấy ở 25°C trong 16 giờ, đổ hỗn hợp này vào nước đá (100 mL), khuấy trong 10 phút, và chiết bằng DCM (2 x 50 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (2 x 100 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~20% trong PE) để thu được hợp chất **38.3** (590 mg, 33,9%). **$^1$H NMR** (400 MHz, CDCl3) $\delta_H$ 7,85 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 5,04-4,86 (m, 2H), 3,86-3,74 (m, 2H), 3,40-3,34 (m, 4H), 2,55-2,66 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 2H), 2,03-1,98 (m, 4H), 1,90-1,68 (m, 10H), 1,56-1,49 (m, 2H), 1,44-1,31 (m, 6H), 1,15-0,98 (m, 4H), 0,67 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 38.4**

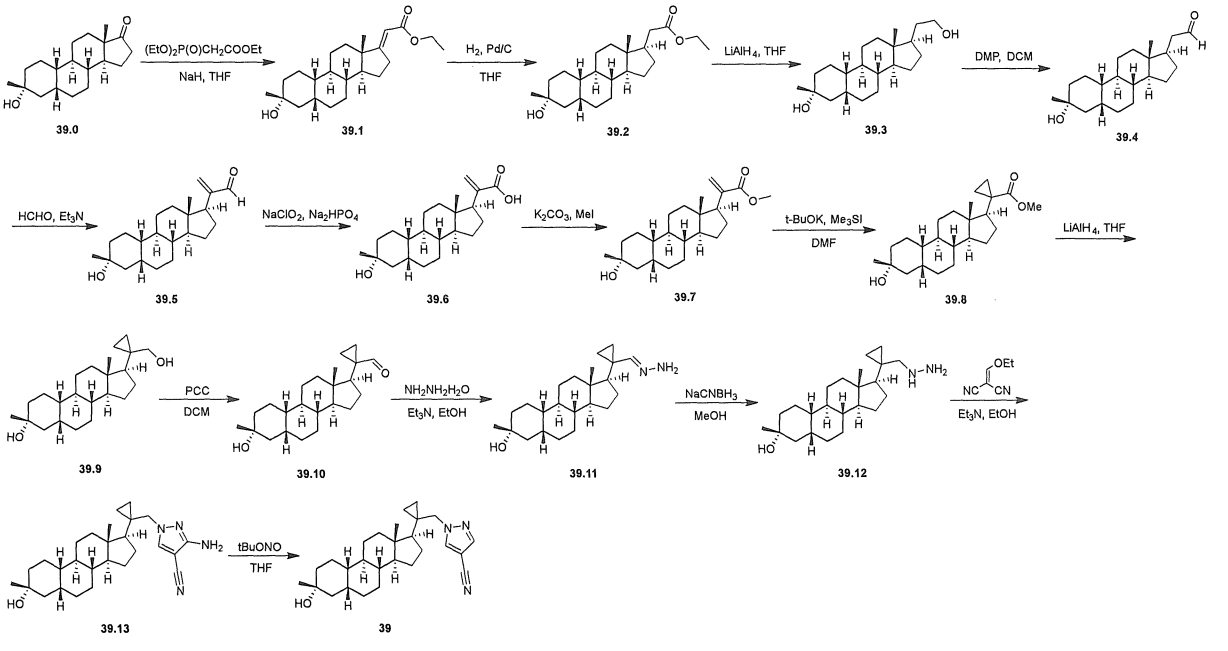
Thêm từng giọt DAST (1,58 ml, 12 mmol, 1,22g/ml) vào dung dịch chứa hợp chất **38.3** (290 mg, 600 µmol) trong cloform (4 mL) ở 0°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 60°C trong 12 giờ, dập tắt cẩn thận hỗn hợp này bằng $NaHCO_3$ (30 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (20 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0-30% trong PE) để thu được hợp chất **38.4** (34 mg, 11,2%). **$^1$H NMR** (400 MHz, CDCl3) $\delta_H$ 7,92 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 4,50-4,37 (m, 1H), 3,84-3,75 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,02-1,93 (m, 5H), 1,86-1,63 (m, 8H), 1,53-1,26 (m, 7H), 1,24-1,00 (m, 7H), 0,86 (m, 4H).

**Tổng hợp hợp chất 38**

Thêm LiOH (1,99 ml, 9,99 mmol, 5M) vào dung dịch chứa hợp chất **38.4** (24 mg, 47,6 µmol) trong MeOH (1 ml) ở 15°C. Sau khi khuấy ở 15°C trong 20 giờ, đổ hỗn hợp này vào nước (20 mL), khuấy trong 10 phút, và chiết bằng EtOAc (3 x 5 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (2 x 5 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~30% trong PE) để thu được hợp chất **38** (10 mg). **$^1$H NMR** (400 MHz, CDCl3) $\delta_H$ 7,92 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 4,52-4,37 (m, 2H),

3,42-3,36 (m, 5H), 2,58 (s, 1H), 2,02-1,96 (m, 1H), 1,83-1,67 (m, 8H), 1,50-1,34 (m, 7H), 1,25 (s, 3H), 1,15-1,06 (m, 5H), 0,86 (d, J=3,0 Hz, 3H). **LC-ELSD/MS** 30-90AB_2 phút_E, độ tinh khiết >99%, MS ESI được tính cho $C_{26}H_{37}F_2N_3O_2$ $[M-H_2O+H]^+$ 444,2, tìm được là 444,2.

**VÍ DỤ 39: Tổng hợp 1-((1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-hydroxy-3,13-dimetylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)xyclopropyl)metyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (39)**




**Tổng hợp hợp chất 39.1**

Thêm từng giọt $(EtO)_2P(O)CH_2COOEt$ (15,4 g, 68,8 mmol) vào huyền phù chứa NaH (2,75 g, 60% trong dầu, 68,8 mmol) trong THF (60 mL) ở 0°C. Sau khi khuấy ở 20°C trong 10 phút, thêm từng giọt dung dịch chứa hợp chất **39.0** (10 g, 34,4 mmol) trong THF (20 mL) vào ở 20°C. Sau khi đun hồi lưu ở 70°C trong 16 giờ, đổ hỗn hợp này vào $NH_4Cl$ (200 mL, 10% trong nước) và chiết bằng EtOAc (200 mL). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~20% trong PE) để thu được hợp chất **39.1** (12 g, 97%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 5,52 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 4,15 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,90-2,75 (m, 2H), 1,95-1,60 (m, 5H), 1,50-1,25 (m, 18H), 1,20-1,05 (m, 4H), 0,82 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 39.2**

Thêm Pd/C (2 g, khô, 10%) vào dung dịch chứa hợp chất **39.1** (12 g, 33,2 mmol) trong THF (150 mL) trong môi trường khí $N_2$. Khử khí hỗn hợp trong chân không và sục

bằng $H_2$ ba lần. Sau khi khuấy trong môi trường khí $H_2$ (40 psi) ở 40°C trong 24 giờ, lọc hỗn hợp qua đệm Celite và rửa bằng THF (3 x 50 mL). Cô dịch lọc đã được gộp lại để thu được hợp chất **39.2** (11,7 g, 97,5%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 4,11 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,35 (dd, J = 5,2, 14,4 Hz, 1H), 2,10 (dd, J = 10,0, 14,8 Hz, 1H), 2,00-1,75 (m, 6H), 1,55,1,50 (m, 3H), 1,50-1,35 (m, 6H), 1,35-1,25 (m, 10H), 1,20-0,95 (m, 6H), 0,59 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 39.3**

Thêm dung dịch chứa hợp chất **39.2** (11,1 g, 30,6 mmol) trong THF (30 mL) vào huyền phù chứa $LiAlH_4$ (6,0 g, 158 mmol) trong THF (120 mL) ở 0°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 0°C trong 10 phút, thêm từng giọt nước/THF (6 mL/200 mL) sau đó là NaOH (6 mL, 10% trong nước) và nước (18 mL) vào hỗn hợp này. Lọc hỗn hợp này, và rửa kết tủa bằng THF (3 x 100 mL). Cô dịch lọc đã được gộp lại và nghiền nhỏ với DCM (50 mL) để thu được hợp chất **39.3** (9 g, 92%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 3,75-3,55 (m, 2H), 1,90-1,60 (m, 9H), 1,50-1,15 (m, 16H) 1,15-0,90 (m, 6H), 0,59 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 39.4**

Thêm DMP (7,92 g, 18,7 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **39.3** (3 g, 9,3 mmol) trong DCM (80 mL). Sau khi khuấy ở 30°C trong 1 giờ, rửa hỗn hợp bằng dung dịch hỗn hợp chứa $NaHCO_3$ (160 mL, trong nước bão hòa) và $Na_2S_2O_3$ (80 mL, trong nước bão hòa) hai lần, làm khô qua $Na_2SO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 10~30% trong PE) để thu được hợp chất **39.4** (2,2 g, 74%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 9,76 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,55-2,45 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,00-1,80 (m, 5H), 1,55,1,55 (m, 4H), 1,50-1,20 (m, 13H), 1,30-1,00 (m, 6H), 0,60 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 39.5**

Khuấy dung dịch chứa hợp chất **39.4** (2 g, 6,27 mmol), HCHO (5,05 g, 37%, 62,6 mmol), $Et_3N$ (1,90 g, 18,8 mmol) trong nước (10 mL) và dioxan (20 mL) ở 70°C trong 16 giờ. Thêm hỗn hợp này vào nước (50 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 20 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (50 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô để thu được hợp chất **39.5** (1,5 g). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 9,55 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 2,85-2,75 (m, 1H), 1,90-1,59 (m, 9H), 1,52-1,28 (m, 11H), 1,26 (s, 3H), 1,20-0,85 (m, 4H), 0,52 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 39.6**

Thêm dung dịch chứa $NaClO_2$ (2,04 g, 22,6 mmol) và $NaH_2PO_4$ (2,71 g, 22,6 mmol) trong $H_2O$ (25 mL) vào hỗn hợp chứa hợp chất **39.5** (1,5 g, 4,53 mmol) và 2-metyl-2-buten (10 mL) trong axeton (50 mL) ở 0°C. Sau khi khuấy ở 20°C trong 16 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng với $H_2O$ (100 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 50 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (20 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô để thu được hợp chất **39.6** (1,9 g). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 6,38 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 2,81 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 1,90-1,59 (m, 10H), 1,52-1,28 (m, 9H), 1,26 (s, 3H), 1,24-0,90 (m, 6H), 0,55 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 39.7**

Thêm $K_2CO_3$ (1,52 g, 10,9 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **39.6** (1,9 g, 5,48 mmol) trong DMF (30 mL) ở 20°C. Sau khi khuấy ở 20°C trong 1 giờ, thêm MeI (1,16 g, 8,22 mmol) vào ở 20°C. Sau khi khuấy ở 20°C trong 2 giờ nữa, thêm hỗn hợp này vào $NH_4Cl$ (150 mL, bão hòa) và chiết bằng EtOAc (3 x 50 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp với nước (2 x 100 mL), nước muối (150 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0-15% trong PE) để thu được hợp chất **39.7** (1,26 g, 64%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 6,19 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,80 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 1,90-1,59 (m, 8H), 1,52-1,28 (m, 11H), 1,26 (s, 3H), 1,24-0,90 (m, 5H), 0,52 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 39.8**

Thêm $Me_3SI$ (2,10 g, 10,3 mmol) và t-BuOK (1,15 g, 10,3 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **39.7** (1,25 g, 3,46 mmol) trong DMF (30 mL). Sau khi khuấy ở 20°C trong 16 giờ, thêm hỗn hợp này vào nước (200 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 50 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (200 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0-15% trong PE) để thu được hợp chất **39.8** (350 mg, 27%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 3,63 (s, 3H), 2,45-2,35 (m, 1H), 1,92-1,78 (m, 3H), 1,75-1,59 (m, 5H), 1,52-1,28 (m, 9H), 1,26 (s, 3H), 1,25-0,80 (m, 9H), 0,68-0,55 (m, 5H). **LC-ELSD/MS** 30-90AB_2 phút_E, độ tinh khiết 99%, MS ESI được tính cho $C_{24}H_{37}O_2$ $[M-H_2O+H]^+$ 357,3, tìm được là 357,3.

**Tổng hợp hợp chất 39.9**

Thêm $LiAlH_4$ (70,5 mg, 1,86 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **39.8** (350 mg, 0,93 mmol) trong THF (10 mL) ở 20°C. Sau khi khuấy ở 20°C trong 1 giờ, thêm nước (70 mg) vào hỗn hợp này. Lọc hỗn hợp này, và cô nước cái để thu được hợp chất **39.9** (320 mg, 99%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 3,96 (d, J = 10,8Hz, 1H), 3,00 (d, J = 11,2Hz, 1H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,92-1,75 (m, 3H), 1,74-1,59 (m, 3H), 1,52-1,28 (m, 11H), 1,26 (s, 3H), 1,25-0,95 (m, 7H), 0,72 (s, 3H), 0,71-0,65 (m, 1H), 0,35-0,25 (m, 2H), 0,24-0,11 (m, 1H).s**LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, MS ESI được tính cho $C_{23}H_{35}$ $[M-2H_2O+H]^+$ 311,3, tìm được là 311,3.

**Tổng hợp hợp chất 39.10**

Thêm silica gel (2,10 g) và PCC (2,10 g, 9,80 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **39.9** (1,7 g, 4,90 mmol) trong DCM (50 mL) ở 25°C. Sau khi khuấy ở 25°C trong 1 giờ, cô hỗn hợp. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0-20% trong PE) để thu được hợp chất **39.10** (1,28 g, 76,1%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 9,48 (s, 1H), 2,01 (t, J=8 Hz, 1H), 1,72-1,87 (m, 5H), 1,62-1,69 (m, 5H), 1,36-1,50 (m, 8H), 1,26 (s, 4H), 0,91-1,17 (m, 8H), 0,79-0,84 (m, 1H), 0,68 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 39.11**

Thêm $NH_2NH_2H_2O$ (1,11 g, 22,2 mmol) và $Et_3N$ (749 mg, 7,42 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **39.10** (1,28 g, 3,71 mmol) trong EtOH (30 mL) ở 25°C. Sau khi khuấy ở 75°C trong 5 giờ, thêm hỗn hợp này vào nước (50 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 30 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (50 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô để thu được hợp chất **39.11** (1,3 g). **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,32 (s, 1H), 1,77-1,81 (m, 4H), 1,56-1,66 (m, 12H), 1,35-1,42 (m, 6H), 1,00-1,11 (m, 9H), 0,68 (s, 4H), 0,60-0,63 (m, 1H), 0,49-0,54 (m, 1H).

**Tổng hợp hợp chất 39.12**

Thêm $NaCNBH_3$ (2,27 g, 36,2 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **39.11** (1,3 g, 3,62 mmol) trong MeOH (20 mL) ở 25°C. Sau khi khuấy ở 70°C trong 16 giờ, thêm hỗn hợp này vào nước (100 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 30 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (100 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô để thu được hợp chất **39.12** (1,5 g). **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 2,51-2,99 (m, 4H), 2,28-2,40 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,80 (br s, 3H), 1,53-1,72 (m, 4H), 1,29-1,50 (m, 8H), 0,98-1,15 (m, 5H), 0,97-1,18 (m, 5H), 0,74-0,92 (m, 4H), 0,72 (s, 1H), 0,44 (br s, 2H), 0,07 (s, 4H).

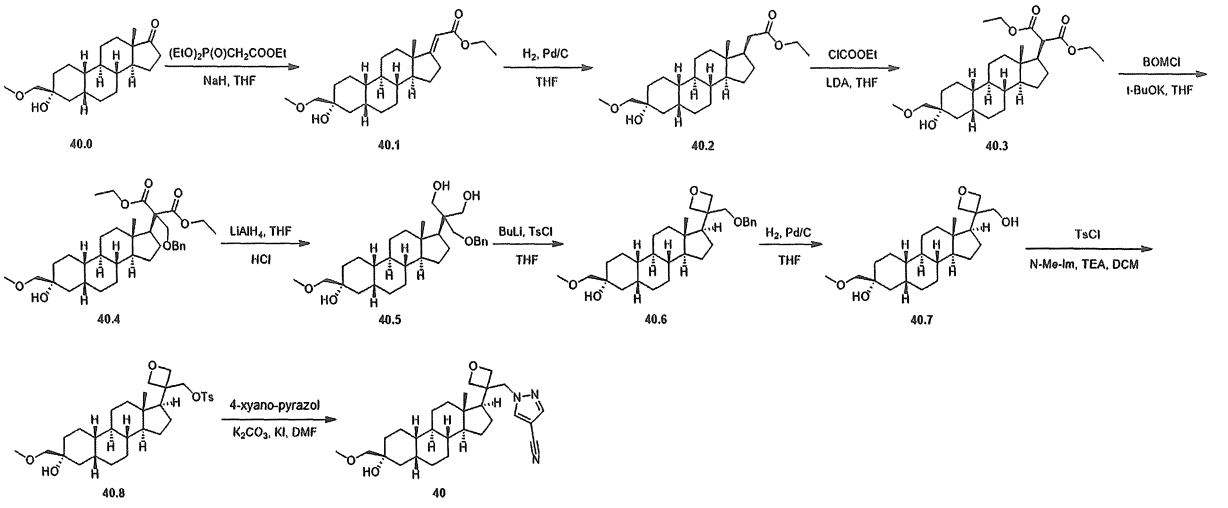
**Tổng hợp hợp chất 39.13**

Thêm $Et_3N$ (979 mg, 9,70 mmol) và 2-(etoxymetyliden) propanedinitril (236 mg, 1,94 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **39.12** (350 mg, 970 µmol) trong EtOH (5 mL). Sau khi khuấy ở 75°C trong 16 giờ, thêm hỗn hợp này vào nước (30 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 20 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (2 x 50 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 20~40% trong PE) để thu được hợp chất **39.13** (85 mg). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,46 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,93-3,97 (m, 1H), 1,92-2,00 (m, 2H), 1,77-1,80 (m, 5H), 1,38-1,42 (m, 9H), 1,04-1,11 (m, 10H), 0,78 (s, 3H), 0,55,0,74 (m, 3H), 0,59 (s, 1H), 0,39-0,43 (m, 2H), 0,10-0,13 (m, 1H).

**Tổng hợp hợp chất 39**

Thêm -BuONO (25 mg, 242 µmol) vào dung dịch chứa hợp chất **39.13** (50 mg, 114 µmol) trong THF (2 mL). Sau khi khuấy ở 70°C trong 16 giờ, thêm hỗn hợp này vào nước (20 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 20 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (50 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 15-30% trong PE) để thu được hợp chất **39** (4,4 mg, 3,23%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,94 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 4,69 (d, J=12,0 Hz, 1H), 3,54 (d, J=12,0 Hz, 1H), 1,97-2,02 (m, 1H), 1,65-1,87 (m, 7H), 1,34-1,47 (m, 8H), 1,25 (s, 5H), 0,98-1,12 (m, 7H), 0,87-0,90 (m, 1H), 0,76 (s, 3H), 0,46-0,55 (m, 2H), 0,36-0,42 (m, 1H). **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết >99%, MS ESI được tính cho $C_{27}H_{39}N_3O$ $[M-H_2O+H]^+$ 404,3, tìm được là 404,3.

**VÍ DỤ 40: Tổng hợp 1-((3-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-hydroxy-3-(metoxymetyl)-13-metylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)oxetan-3-yl)metyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (40)**




**Tổng hợp hợp chất 40.1**

Thêm từng giọt $(EtO)_2P(O)CH_2COOEt$ (12,5 g, 56,0 mmol) ở 0°C vào huyền phù chứa NaH (2,23 g, 56,0 mmol, 60% trong dầu) trong THF (50 mL). Sau khi khuấy ở 20°C trong 10 phút, thêm từng giọt dung dịch chứa hợp chất **40.0** (9 g, 28,0 mmol) trong THF (90 mL) vào ở 20°C. Sau khi đun hồi lưu ở 70°C trong 16 giờ, đổ hỗn hợp này vào $NH_4Cl$ 10% (200 mL, trong nước) và chiết bằng EtOAc (200 mL x 3). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (100 mL X 2), làm khô qua $Na_2SO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~20% trong PE) để thu được hợp chất **40.1** (9,5 g, 87,1%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$)) $\delta_H$ 5,46-5,57 (m, 1H), 3,86-4,40 (m, 3H), 3,27-3,51 (m, 5H), 2,71-2,97 (m, 2H), 2,53-2,62 (m, 1H), 1,61-1,95 (m, 7H), 1,34-1,53 (m, 6H), 1,32-1,09 (m, 10H), 0,81 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 40.2**

Thêm Pd/C (1,5 g, khô, 10%) vào dung dịch chứa hợp chất **40.1** (9,5 g, 24,3 mmol) trong THF (100 mL) trong môi trường khí $N_2$. Khử khí huyền phù trong chân không và sục bằng $H_2$ ba lần. Sau khi khuấy trong môi trường khí $H_2$ (40 psi) ở 40°C trong 24 giờ, lọc hỗn hợp qua đệm Celite và rửa bằng THF (3 x 100 mL). Cô dịch lọc đã được gộp lại để thu được hợp chất **40.2** (9,3 g, 97,5 %). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 4,00-4,25 (m, 2H), 3,39 (s, 4H), 3,31-3,46 (m, 1H), 2,58 (s, 1H), 2,29-2,40 (m, 1H), 2,03-2,15 (m, 1H), 1,60-1,94 (m, 9H), 1,28-1,58 (m, 8H), 1,27-1,23 (m, 4H), 0,97-1,17 (m, 6H), 0,59 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 40.3**

Thêm n-BuLi (28,3 mL, 2,5 M trong hexan, 70,8 mmol) vào dung dịch chứa i-$Pr_2NH$ (7,16 g, 70,8 mmol) trong THF (60 mL) ở -70°C. Thêm dung dịch chứa hợp chất **40.2** (9,3 g, 23,6 mmol) trong THF (90 mL) vào hỗn hợp ở -70°C. Sau khi khuấy ở -70°C trong 1 giờ, thêm ClCOOEt (7,68 g, 70,8 mmol) vào hỗn hợp. Sau khi khuấy ở -70°C trong 1 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp này $NH_4Cl$ (200 mL, 10%) và chiết bằng EtOAc (3 x 150 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (2 x 100 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~40% trong PE) hai lần để thu được hợp chất **40.3** (9,2 g). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 4,11-4,19 (m, 4H), 3,34-3,45 (m, 5H), 3,32-3,24 (m, 1H), 2,57 (s, 1H), 2,13-2,27 (m, 1H), 1,86-2,00 (m, 1H), 1,61-1,85 (m, 5H), 1,31-1,57 (m, 8H), 1,23-1,29 (m, 8H), 0,82-1,20 (m, 7H), 0,70 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 40.4**

Thêm dung dịch chứa **40.3** (9,2 g, 19,8 mmol) trong THF (90 mL) vào huyền phù chứa t-BuOK (11,1 g, 99,0 mmol) trong THF (110 mL) ở 0°C. Sau khi khuấy ở 20°C trong 1 giờ, thêm BOMCl (18,4 g, 118 mmol) vào ở 0°C. Sau khi khuấy ở 0°C trong 1 giờ, đổ hỗn hợp này vào $NH_4Cl$ (250 mL, bão hòa) và chiết bằng EtOAc (100 mL x 3). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô để thu được hợp chất **40.4** (20,7 g).

**Tổng hợp hợp chất 40.5**

Thêm từng giọt dung dịch chứa hợp chất **40.4** (11,5 g, 19,8 mmol) trong THF (100 mL) vào huyền phù chứa LAH (7,51 g, 198 mmol) trong THF (200 mL) ở 0°C. Sau khi khuấy ở 0°C trong 1 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách thêm lần lượt vào hỗn hợp này nước/THF (7,5 mL/150 mL), NaOH (7,5 mL, 10%) và nước (22,5 mL). Lọc hỗn hợp và rửa chất rắn bằng THF (3 x 100 mL). Cô dịch lọc đã được gộp lại để thu được 150 mL và thêm HCl (2 M, 40 mL) vào. Sau khi khuấy ở 50°C trong 1 giờ, thêm $NaHCO_3$ (200 mL, bão hòa) vào hỗn hợp và chiết bằng EtOAc (150 mLx 3). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp qua $Na_2SO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 30~100% trong PE) hai lần để thu được hợp chất **40.5** (4,8 g). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,27-7,40 (m, 5H), 4,50 (s, 2H), 3,59-3,97 (m, 6H), 3,38 (s, 5H), 2,53-2,81 (m, 3H), 1,66-1,94 (m, 5H), 1,29-1,61 (m, 12H), 0,85-1,23 (m, 7H), 0,73 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 40.6**

Thêm n-BuLi (0,952 mL, 2,5 M trong hexan, 2,38 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **40.5** (1 g, 1,99 mmol) trong THF (20 mL) ở 0°C. Sau khi khuấy ở 0°C trong 10 phút, thêm dung dịch chứa TsCl (453 mg, 2,38 mmol) trong THF (5 mL) vào hỗn hợp. Sau khi khuấy ở 0°C trong 1 giờ, thêm n-BuLi (952 µL, 2,5 M trong hexan, 2,38 mmol) vào hỗn hợp ở 0°C. Sau khi khuấy ở 15°C trong 2 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp này $NH_4Cl$ (20 mL, bão hòa) và chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~15% trong PE) để thu được hợp chất **40.6** (600 mg, 62,5%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,27-7,41 (m, 5H), 4,78-4,88 (m, 1H), 4,41-4,67 (m, 4H), 4,20-4,27 (m, 1H), 3,85-3,94 (m, 1H), 3,61-3,71 (m, 1H), 3,39 (s, 5H), 2,59 (s, 1H), 2,05-2,17 (m, 1H), 1,58,1,99 (m, 7H), 0,95-1,50 (m, 16H), 0,51 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 40.7**

Thêm Pd/C (0,5 g, 10%, ướt) vào dung dịch chứa hợp chất **40.6** (550 mg, 1,13 mmol) trong THF (20 mL) trong môi trường khí $N_2$. Khử khí hỗn hợp trong chân không và sục bằng $H_2$ ba lần. Sau khi khuấy trong môi trường khí $H_2$ (40 psi) ở 30°C trong 20 giờ, lọc hỗn hợp và rửa chất rắn bằng THF (20 mL). Cô dịch lọc đã được gộp lại và tinh chế bằng cột nhanh (EtOAc 40~70% trong PE) để thu được hợp chất **40.7** (300 mg, 67,7%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 4,85 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 6,4, 10,8 Hz, 1H), 3,82 (dd, J = 4,8, 11,2 Hz, 1H), 3,39 (s, 5H), 2,59 (s, 1H), 2,04-2,21 (m, 1H), 1,59-2,02 (m, 10H), 0,98-1,50 (m, 14H), 0,53 (s, 3H).**LC-ELSD/MS** độ tinh khiết: 99%, MS ESI được tính cho $C_{24}H_{40}O_4$ $[M+H]^+$ 393,2, tìm được là $C_{24}H_{40}O_4$ $[M+H]^+$ 393,3.

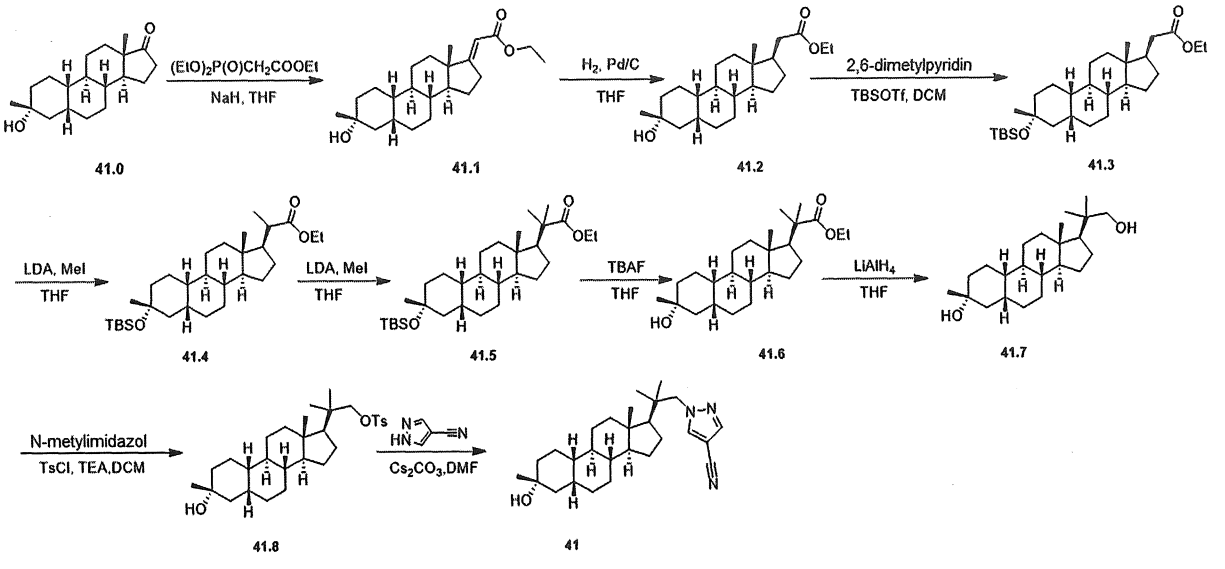
**Tổng hợp hợp chất 40.8**

Thêm N-Me-imidazol (31,3 mg, 0,382 mmol), TEA (193 mg, 1,91 mmol) và TsCl (217 mg, 1,14 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **40.7** (150 mg, 0,3820 mmol) trong DCM (5 mL). Sau khi khuấy ở 20°C trong 1 giờ, cô hỗn hợp để thu được hợp chất **40.8** (340 mg).

**Tổng hợp hợp chất 40**

Thêm 4-xyano-pyrazol (85,1 mg, 0,9144 mmol), KI (75,8 mg, 0,4572mmol) và $K_2CO_3$ (128 mg, 0,9144 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **40.8** (250 mg, 0,4572 mmol) trong DMF (5 mL). Sau khi khuấy ở 80°C trong 16 giờ, rửa hỗn hợp này với nước (5 mL) và chiết bằng EtOAc (50 mL x 3). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (30 mL x 2), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế (cột: Welch Xtimate C18 150*25mm*5um; Pha động: A: $CO_2$ B: nước (FA 0,225%)-ACN; gradien: từ 55% đến 85% của B, Tốc độ dòng (ml/phút): 25) để thu được hợp chất **40** (10 mg, 3,44%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,88 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 4,70-4,55 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,56-4,70 (m, 2H), 4,55-4,45 (m, 2H), 4,38-4,28 (m, 1H), 3,39 (s, 5H), 2,57 (s, 1H), 1,60-2,15 (m, 11H), 0,98-1,50 (m, 13H), 0,69 (s, 3H).**LC-ELSD/MS** độ tinh khiết: 99%, MS ESI được tính cho $C_{28}H_{41}N_3O_3$ $[M+H]^+$ 468,3, tìm được là $C_{28}H_{41}N_3O_3$ $[M+H]^+$ 468,3.

**VÍ DỤ 41: Tổng hợp 1-(2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-hydroxy-3,13-dimetylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-2-metylpropyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (41)**




**Tổng hợp hợp chất 41.1**

Thêm từng giọt $(EtO)_2P(O)CH_2COOEt$ (15,4 g, 68,8 mmol) vào huyền phù chứa NaH (2,75 g, 60%, 68,8 mmol) trong THF (60 mL) ở 0°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 20°C trong 10 phút, thêm từng giọt dung dịch chứa hợp chất **41.0** (10 g, 34,4 mmol) trong THF (20 mL) vào ở 20°C. Sau khi đun hồi lưu ở 70°C trong 16 giờ, đổ hỗn hợp này vào $NH_4Cl$ (200 mL, 10% trong nước) và chiết bằng EtOAc (200 mL).

Tách lớp hữu cơ, làm khô qua $Na_2SO_4$, lọc, cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~20% trong PE) để thu được hợp chất **41.1** (12 g, 97%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 5,52 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 4,15 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,90-2,75 (m, 2H), 1,95-1,60 (m, 5H), 1,50-1,25 (m, 18H), 1,20-1,05 (m, 4H), 0,82 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 41.2**

Thêm Pd/C (2 g, khô, 10%) vào dung dịch chứa hợp chất **41.1** (12 g, 33,2 mmol) trong THF (150 mL) ở 20°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 40°C trong môi trường khí $H_2$ (40 psi) trong 24 giờ, lọc hỗn hợp qua đệm celite và rửa bằng THF (3 x 50 mL). Cô dịch lọc đã được gộp lại để thu được hợp chất **41.2** (11,7 g, 97,5%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 4,11 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,35 (dd, J = 5,2, 14,4 Hz, 1H), 2,10 (dd, J = 10,0, 14,8 Hz, 1H), 2,00-1,75 (m, 6H), 1,70-1,50 (m, 3H), 1,50-1,35 (m, 6H), 1,35-1,25 (m, 10H), 1,20-0,95 (m, 6H), 0,59 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 41.3**

Thêm từng giọt tert-butyldimetylsilyl triflometansulfonat (3,33 g, 12,6 mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa hợp chất **41.2** (2,3 g, 6,3 mmol), 2,6-dimetylpyridin (1,69 g, 15,8 mmol) trong DCM (20 mL). Sau khi khuấy ở 15°C trong 18 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này nước (30 mL) và chiết bằng DCM (2 x 20 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (50 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~10% trong PE) để thu được hợp chất **41.3** (2,9 g). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 4,14-4,08 (m, 2H), 2,40-2,32 (m, 1H), 2,15-2,03 (m, 1H), 1,95-1,59 (m, 9H), 1,46-1,28 (m, 6H), 1,27-1,21 (m, 8H), 1,20-0,92 (m, 7H), 0,86-0,85 (m, 9H), 0,59 (s, 3H), 0,09-0,05 (m, 6H)

**Tổng hợp hợp chất 41.4**

Thêm n-BuLi (11,1 mL, 2,5 M, 27,8 mmol) vào dung dịch chứa i-$Pr_2NH$ (2,34 g, 23,2 mmol) trong THF (20 mL) ở -70°C trong môi trường khí $N_2$. Làm ấm hỗn hợp này đến 0°C và khuấy ở 0°C trong 30 phút. Thêm hỗn hợp này vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất **41.3** (3,7 g, 7,7 mmol) trong THF (20 mL) ở -70°C. Sau khi khuấy ở -70°C trong 1 giờ, thêm metyl iodua (6,60 g, 46,5 mmol) vào. Sau khi khuấy ở 20°C trong 16 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước (50 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 30 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (100 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~5% trong PE) để thu được hợp chất

**41.4** (2,7 g, 71%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 4,20-4,11 (m, 2H), 2,36-2,26 (m, 1H), 1,90-1,56 (m, 10H), 1,51-1,29 (m, 8H), 1,28-1,27 (m, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,10 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,07-0,87 (m, 6H), 0,86 (s, 9H), 0,69 (s, 3H), 0,06 (s, 6H)

**Tổng hợp hợp chất 41.5**

Thêm n-BuLi (5,4 mL, 2,5 M, 13,6 mmol) vào dung dịch chứa i-Pr2NH (1,15 g, 11,4 mmol) trong THF (10 mL) trong môi trường khí $N_2$ ở -70°C. Làm ấm hỗn hợp này đến 0°C và khuấy ở 0°C trong 30 phút. Thêm hỗn hợp này vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất **41.4** (2,8 g, 5,7 mmol) trong THF (10 mL) ở -78°C. Sau khi khuấy ở -0°C trong 1 giờ, thêm metyl iodua (4,85 g, 34,2 mmol) vào. Sau khi khuấy ở 20°C trong 16 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước (20 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 30 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (50 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~5% trong PE) để thu được hợp chất **41.5** (1,7 g). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 4,19-3,98 (m, 1H), 1,80-1,58 (m, 9H), 1,45-1,29 (m, 9H), 1,23-1,18 (m, 8H), 1,13-0,89 (m, 11H), 0,86 (s, 9H), 0,72-0,58 (m, 3H), 0,08-0,06 (m, 6H)

**Tổng hợp hợp chất 41.6**

Thêm TBAF (6,7 ml, 1 M, 6,7 mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất **41.5** (1,7 g, 3,4 mmol) trong THF (10 mL). Sau khi khuấy ở 80°C trong 18 giờ, làm nguội hỗn hợp này đến 20°C, pha loãng với nước (10 mL), và chiết bằng EtOAc (3 x 20 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (2 x 30 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc, cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~30% trong PE) để thu được hợp chất **41.6** (870 mg). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 4,09-3,99 (m, 1H), 1,80-1,61 (m, 9H), 1,48-1,29 (m, 11H), 1,26-1,24 (m, 4H), 1,19 (d, J=5,6 Hz, 3H), 1,15-0,90 (m, 10H), 0,83 (d, J=7,2 Hz, 1H), 0,72-0,58 (m, 3H)

**Tổng hợp hợp chất 41.7**

Thêm $LiAlH_4$ (175 mg, 4,6 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **41.6** (870 mg, 2,3 mmol) trong THF (20 mL) ở 25°C. Sau khi khuấy ở 25°C trong 16 giờ, dập tắt phản ứng bằng $H_2O$ (0,2 ml) và sau đó là HCl (50 mL, 1 M). Đổ hỗn hợp này vào nước (30 mL), khuấy trong 5 phút và lọc. Rửa bánh lọc với nước (2 x 20 mL) và làm khô để thu được hợp chất **41.7** (240 mg, 30%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 3,42-3,28 (m, 2H), 2,01-1,95 (m, 1H), 1,87-1,78 (m, 3H), 1,64-1,57 (m, 4H), 1,52-1,26 (m, 12H),

1,26 (s, 3H), 1,25-1,19 (m, 2H), 1,11-1,01 (m, 4H), 0,99 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,77 (s, 3H). **LC-ELSD/MS:** độ tinh khiết >99%; MS ESI được tính cho $C_{23}H_{40}O_2$ $[M-H_2O+H]^+$ 331,3, tìm được là 331,3, MS ESI được tính cho $C_{23}H_{40}O_2$ $[M-H_2O -H_2O +H]^+$ 313,3, tìm được là 313,3,

**Tổng hợp hợp chất 41.8**

Thêm N-metylimidazol (35,3 mg, 0,4 mmol), TEA (87,0 mg, 0,8 mmol) và TsCl (164 mg, 0,8 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **41.7** (100 mg, 0,3 mmol) trong DCM (3 mL). Sau khi khuấy ở 25°C trong 2 giờ, đổ hỗn hợp này vào nước (20 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp với nước (2 x 20 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô hợp chất **41.8** (200mg). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,79 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,35 (d, J=8,0 Hz, 2H), 3,79-3,66 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,85-1,77 (m, 4H), 1,66-1,49 (m, 5H), 1,45-1,27 (m, 9H), 1,26 (s, 3H), 1,23-0,99 (m, 7H), 0,97 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,70 (s, 3H)

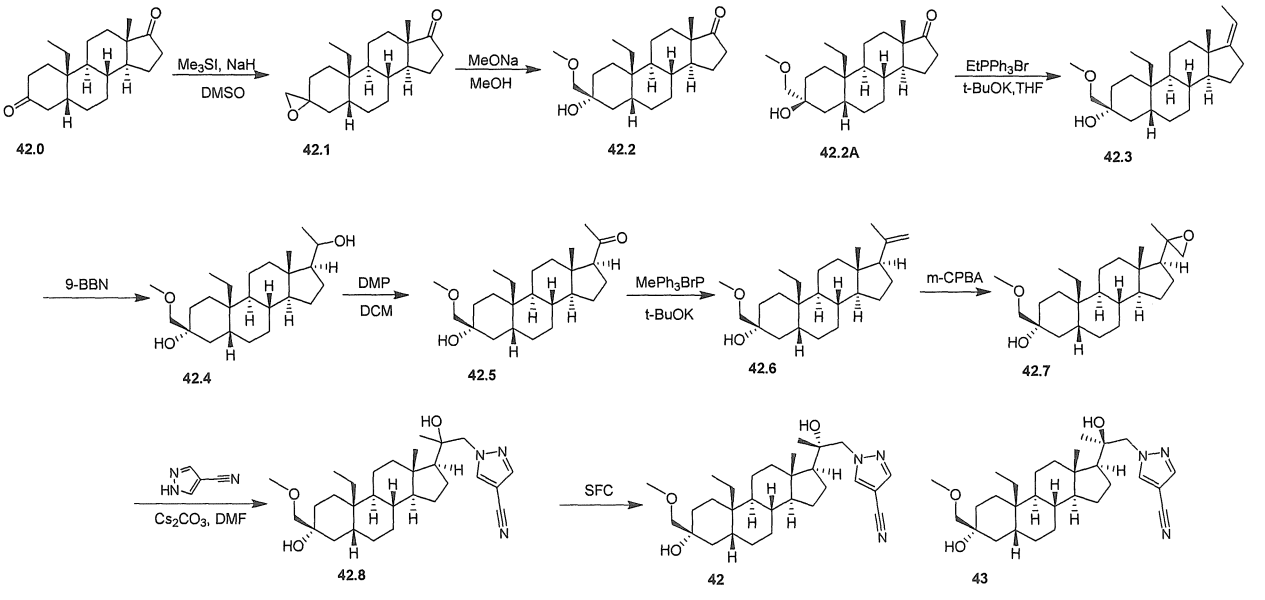
**Tổng hợp hợp chất 41**

Thêm 1H-pyrazol-4-cacbonitril (55,5 mg, 0,6 mmol) và $Cs_2CO_3$ (645 mg, 2,0 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **41.8** (200 mg, 0,4 mmol) trong DMF (5 mL) ở 25°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 120°C trong 16 giờ, thêm hỗn hợp này vào nước (20 mL), khuấy ở 25°C trong 5 phút và chiết bằng EtOAc (3 x 30 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (2 x 100 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0-40% trong PE) để thu được hợp chất **41** (130 mg).

Tinh chế tiếp hợp chất **41** (130 mg) bằng HPLC (Phương pháp: SAGE-TJF-242-P1A; Cột: Welch Xtimate C18 150*25mm*5um; Điều kiện: nước (NH3H2O 0,04%)-ACN; Bắt đầu B: 70; Kết thúc B: 100) để thu được hợp chất **41** (15,2 mg, 12%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,78 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 4,09 (d, J=13,6 Hz, 1H), 3,92 (d, J=13,6 Hz, 1H), 2,00-1,94 (m, 1H), 1,87-1,56 (m, 9H), 1,52-1,29 (m, 9H), 1,26 (s, 3H), 1,23-1,02 (m, 6H), 0,99 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,82 (s, 3H). **LC-ELSD/MS:** độ tinh khiết >99%; MS ESI được tính cho $C_{27}H_{41}N_3O$ $[M-H_2O+H]^+$ 406,4, tìm được là 406,4. MS ESI được tính cho $C_{27}H_{41}N_3O$ $[M +H]^+$ 424,4, tìm được là 424,4.

**VÍ DỤ 42 & 43: Tổng hợp 1-((S)-2-((3R,5R,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-10-etyl-3-hydroxy-3-(metoxymetyl)-13-metylhexadecahydro-1H-**

**xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-2-hydroxypropyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (42) & 1-((R)-2-((3R,5R,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-10-etyl-3-hydroxy-3- (metoxymetyl)-13-metylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-2-hydroxypropyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (43)**




**Tổng hợp hợp chất 42.1**

Thêm NaH (1,26 g, 31,6 mmol, 60 %) vào dung dịch được khuấy chứa trimetylsulfonit iodua (6,44 g, 31,6 mmol) trong DMSO (40 mL) và THF (20 mL). Sau khi khuấy ở 0°C trong 1 giờ trong môi trường khí $N_2$, thêm hỗn hợp này vào dung dịch chứa hợp chất **42.0** (8 g, 26,4 mmol) trong DMSO (20 mL) ở 0°C. Sau khi khuấy ở 25°C trong 16 giờ, xử lý phản ứng với nước (100 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp với nước (2 x 100 mL), nước muối (200 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng cột (EtOAc 5%-30% trong PE) để thu được hợp chất **42.1** (5 g). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 2,63-2,57 (m, 2H), 2,48-2,33 (m, 2H), 2,13-1,51 (m, 10H), 1,51-0,94 (m, 11H), 0,94-0,80 (m, 7H).

**Tổng hợp hợp chất 42.2 & 42.2A**

Thêm $CH_3ONa$ (11,7 g, 218 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **42.1** (6,9 g, 21,8 mmol) trong MeOH (50 mL). Sau khi khuấy ở 65°C trong 16 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này $H_2O$ (100 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 100 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (200 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột (EtOAc 2~30% trong PE) để thu được hợp chất **42.2** (3,7 g, 49%) và hợp chất **42.2A** (2 g, 26%).

**Hợp chất 42.2:** $^1$**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 3,40-3,34 (m, 5H), 2,59 (s, 1H), 2,46-2,39 (m, 1H), 2,12-1,52 (m, 13H), 1,52-1,14 (m, 10H), 0,84-0,77 (m, 6H). **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, MS ESI được tính cho $C_{22}H_{33}O$ $[M+H-2H_2O]^+$ 313,2, tìm được là 313,2.

**Hợp chất 42.2A:**$^1$**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 3,38 (s, 3H), 3,22-3,17 (m, 2H), 2,47-2,40 (m, 2H), 2,10-1,57 (m, 10H), 1,57-1,48 (m, 3H), 1,48-1,06 (m, 10H), 0,87-0,83 (m, 6H). **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, MS ESI được tính cho $C_{22}H_{33}O$ $[M+H-2H_2O]^+$ 313,2, tìm được là 313,2.

**Tổng hợp hợp chất 42.3**

Thêm t-BuOK (3,27 g, 29,2 mmol) vào huyền phù chứa $Ph_3PEtBr$ (10,8 g, 29,2 mmol) trong THF khan (100 mL) ở 25°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 60°C trong 30 phút, thêm dung dịch chứa hợp chất **42.2** (3,4 g, 9,75 mmol) trong THF khan (50 mL) vào. Sau khi khuấy ở 60°C trong 16 giờ, đổ hỗn hợp này vào $NH_4Cl$ bão hòa (100 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (200 mL), lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột (EtOAc 0~3% trong PE) để thu được hợp chất **42.3** (3,5 g). $^1$**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 5,12-4,98 (m, 1H), 3,41-3,34 (m, 5H), 2,58 (s, 1H), 2,39-2,09 (m, 3H), 1,96-1,52 (m, 10H), 1,52-1,31 (m, 6H), 1,31-1,03 (m, 8H), 0,84-0,70 (m, 6H).

**Tổng hợp hợp chất 42.4**

Thêm dime 9-BBN (7,04 g, 29,1 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **42.3** (3,5 g, 9,71 mmol) trong THF khan (50 mL) ở 25°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 60°C trong 16 giờ, làm nguội hỗn hợp này và lần lượt xử lý ở 0°C với từng giọt EtOH (20 mL) và NaOH (9,7 mL, 5M, 48,5 mmol). Sau khi bổ sung, thêm từ từ $H_2O_2$ (9,7 mL, 97,1 mmol, 10 M trong nước) vàocho đến khi nhiệt độ bên trong không còn tăng và nhiệt độ bên trong được duy trì dưới 30°C. Khuấy hỗn hợp này ở 60°C trong 2 giờ. Sau đó làm nguội hỗn hợp này và dập tắt bằng $Na_2S_2O_3$ (100 mL, trong nước bão hòa). Chiết hỗn hợp bằng EtOAc (2 x 100 mL) và làm khô lớp hữu cơ qua $Na_2SO_4$, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng cột (EtOAc 20% trong PE) để thu được hợp chất **42.4** (2,2 g). $^1$**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 3,72-3,58 (m, 1H), 3,41-3,34 (m, 4H), 2,59 (s, 1H), 2,03-1,46 (m, 16H), 1,46-1,02 (m, 16H), 0,79-0,63 (m, 4H).

**Tổng hợp hợp chất 42.5**

Thêm DMP (4,66 g, 11 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **42.4** (2,1 g, 5,54 mmol) trong DCM (30 mL). Sau khi khuấy ở 25°C trong 1 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp này $NaHCO_3$ (50 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 30 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp với $Na_2S_2O_3$ (3 x 30 mL, bão hòa), nước muối (50 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$, lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **42.5** (2,1 g). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 3,40-3,34 (m, 5H), 2,67-2,50 (m, 2H), 2,04-1,59 (m, 10H), 1,59-1,32 (m, 7H), 1,32-1,08 (m, 10H), 0,77 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,58 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 42.6**

Thêm t-BuOK (2,17 g, 19,4mmol) vào huyền phù chứa $MePh_3BrP$ (6,93 g, 19,4 mmol) trong THF khan (50 mL) ở 25°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 60°C trong 30 phút, thêm dung dịch chứa hợp chất **42.5** (2,1 g, 5,57 mmol) trong THF khan (20 mL) vào ở 25°C. Sau khi khuấy ở 60°C trong 16 giờ, đổ hỗn hợp này vào $NH_4Cl$ bão hòa (50 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (200 mL), lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột (EtOAc 0~10% trong PE) để thu được hợp chất **42.6** (1,1 g, 53%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 4,83 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 3,41-3,34 (m, 5H), 2,58 (s, 1H), 2,04-1,55 (m, 8H), 1,55-1,30 (m, 10H), 1,30-1,07 (m, 10H), 0,77 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,54 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 42.7**

Thêm m-CPBA (454 mg, 2,12 mmol, 80%) vào dung dịch chứa hợp chất **42.6** (400 mg, 1,06 mmol) trong DCM (10 mL) ở 25°C. Sau khi khuấy ở 25°C trong 1 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp này $NaHCO_3$ bão hòa và $Na_2S_2O_3$ (40 mL, thể tích: thể tích = 1:1) và chiết bằng DCM (2 x 20 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng $NaHCO_3$ bão hòa và $Na_2S_2O_3$ (100 mL, thể tích: thể tích = 1:1), làm khô qua $Na_2SO_4$, lọc và cô để thu được hợp chất **42.7** (430 mg). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 3,40-3,34 (m, 5H), 2,88 (d, J = 4,4Hz, 0,6 H), 2,62-2,47 (m, 2H), 2,31 (d, J = 4,8Hz, 0,4 H), 2,04-1,55 (m, 9H), 1,55-1,29 (m, 10H), 1,29-0,99 (m, 10H), 0,77 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,65 (s, 2H).

**Tổng hợp hợp chất 42.8**

Thêm $Cs_2CO_3$ (1,07 g, 3,3 mmol) và 1H-pyrazol-4-cacbonitril (255 mg, 2,75 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **42.7** (430 mg, 1,1 mmol) trong DMF (5 mL). Sau khi khuấy ở 120°C trong 48 giờ, thêm hỗn hợp này vào $NH_4Cl$ bão hòa (50 mL) và chiết

bằng EtOAc (3 x 50 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng LiCl (100 mL, 5% trong nước), nước muối (2 x 100 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột (EtOAc 10~30% trong PE) để thu được hợp chất **42.8** (410 mg).

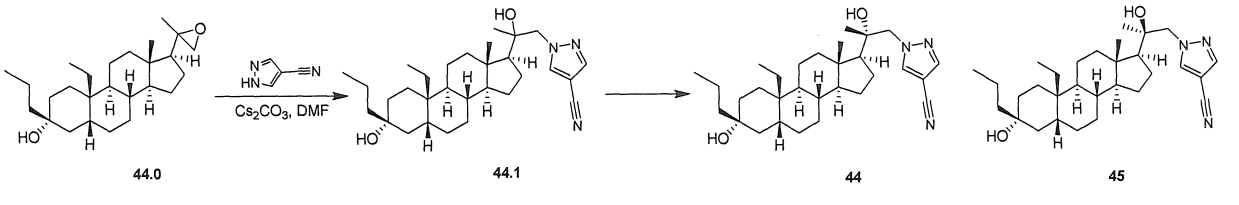
**Tách hợp chất 42 & 43**

Tách hợp chất **42.8** bằng SFC (Cột: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250mm x 30mm, 5um), Điều kiện: $NH_3H_2O$ 0,1%, ETOH, Bắt đầu B: 45%, Kết thúc B: 45%) để thu được hợp chất **42** (201,7 mg, 92%, Rt = 2,165 phút) và hợp chất **43** (100 mg, Rt = 5,035 phút). Tinh chế tiếp hợp chất **43** (100 mg) bằng phương pháp tách HPLC (cột: Xtimate C18 150 x 25mm x 5um, điều kiện: nước (FA 0,225%)-ACN, Bắt đầu B: 90, Kết thúc B: 100) để thu được hợp chất **43** (53,4 mg, 53,4%, Rt = 5,016 phút).

**Hợp chất 42: $^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,92 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 4,35-4,05 (m, 2H), 3,40-3,34 (m, 5H), 2,61-2,53 (m, 2H), 2,02-1,57 (m, 10H), 1,57-1,18 (m, 10H), 1,18-0,75 (m, 14H). **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, MS ESI được tính cho $C_{29}H_{42}N_3O$ $[M+H-H_2O]^+$ 448,3, tìm được là 448,3. SFC phân tích 100% de.

**Hợp chất 43: $^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,88 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 4,17-3,98 (m, 2H), 3,40-3,34 (m, 5H), 2,62 (s, 1H), 2,34 (s, 1H), 2,07-1,59 (m, 10H), 1,59-1,14 (m, 13H), 1,14-1,03 (m, 5H), 0,84-0,75 (m, 6H). **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, MS ESI được tính cho $C_{29}H_{42}N_3O$ $[M+H-H_2O]^+$ 448,3, tìm được là 448,3. SFC phân tích 100% de.

**Ví dụ 44 & 45: Tổng hợp 1-((S)-2-((3R,5R,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-10-etyl-3-hydroxy-13-metyl-3-propylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-2-hydroxypropyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (44) & 1-((R)-2-((3R,5R,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-10-etyl-3-hydroxy-13-metyl-3-propylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-2-hydroxypropyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (45)**




**Tổng hợp hợp chất 44.1**

Thêm 1H-pyrazol-4-cacbonitril (237 mg, 2,55 mmol) và $Cs_2CO_3$ (1,66 g, 5,10 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **44.0** (400 mg, 1,02 mmol) trong DMF (10 mL) ở 20°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 120°C trong 16 giờ, đổ hỗn hợp phản ứng này vào nước (20 mL) và chiết bằng etyl axetat (3 x 50 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp với LiCl 5% (3 x 100 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~15% trong PE) để thu được hợp chất **44.1** (600 mg).

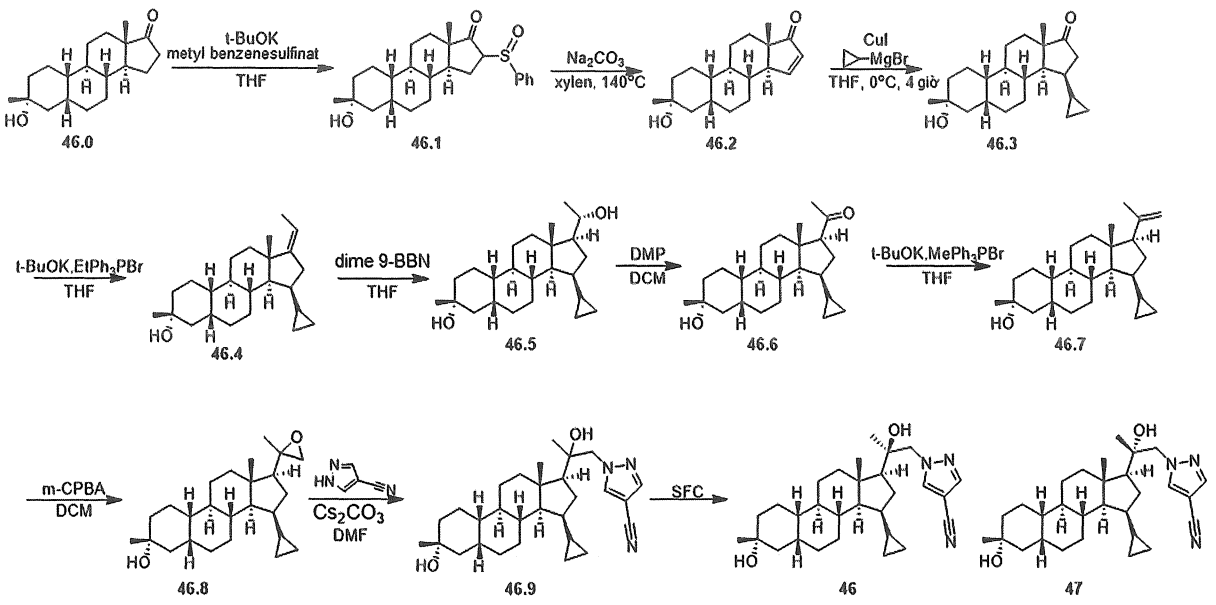
**Tách hợp chất 44 & 45**

Tách hợp chất **44.1** (600 mg, 1,24 mmol) bằng SFC (Cột: DAICEL CHIRALCEL OD (250mm*30mm,10um; Điều kiện: $NH_3H_2O$ 0,1% ETOH; Bắt đầu B: 55; Kết thúc B: 55; Tốc độ dòng chảy (ml/phút): 80) để thu được hợp chất **44** (233,8 mg, Rt = 0,641 phút) và hợp chất **45** (107,5 mg, Rt= 1,929 phút).

**Hợp chất 44: $^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,92 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 4,35-4,31 (m, 1H), 4,08-4,05 (m, 1H), 2,52 (s, 1H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,90-1,57 (m, 10H), 1,57-1,30 (m, 10H), 1,30-1,00 (m, 9H), 1,00-0,85 (m, 9H), 0,78 (t, J = 7,6 Hz, 3H). **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, MS ESI được tính cho $C_{30}H_{44}N_3$ $[M+H-2H_2O]^+$ 446,3, tìm được là 446,3. SFC 100%de.

**Hợp chất 45: $^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,88 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 4,17-4,13 (m, 1H), 4,02-3,99 (m, 1H), 2,30 (s, 1H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,94-1,52 (m, 10H), 1,52-1,23 (m, 13H), 1,23-1,02 (m, 9H), 0,94 (t, J = 7,2Hz, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,78 (t, J = 7,6 Hz, 3H). **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, MS ESI được tính cho $C_{30}H_{44}N_3$ $[M+H-2H_2O]^+$ 446,3, tìm được là 446,4. SFC 100%de.

**VÍ DỤ 46 & 47: Tổng hợp 1-((R)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15S,17S)-15-xyclopropyl-3-hydroxy-3,13-dimetylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-2-hydroxypropyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (46) & 1-((S)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15S,17S)-15-xyclopropyl-3-hydroxy-3,13-dimetylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-2-hydroxypropyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (47)**




**Tổng hợp hợp chất 46.1**

Thêm hợp chất **46.0** (8 g, 27,5 mmol) vào dung dịch chứa t-BuOK (6,17 g, 55,0 mmol) trong THF (150 mL) ở 25°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 25°C trong 10 phút, thêm metyl benzenesulfinat (8,59 g, 55,0 mmol) vào. Sau khi khuấy ở 30°C trong 30 phút nữa, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp này $H_2O$ (200 mL) và chiết bằng EtOAc (200 x 3 mL). Làm khô lớp hữu cơ qua $Na_2SO_4$, lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **46.1** (16 g). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,74-7,44 (m, 8H), 3,53-3,44 (m, 1H), 3,26 (dd, J = 8,2, 9,9 Hz, 1H), 2,41-2,35 (m, 1H), 1,81 (br s, 1H), 1,56-1,30 (m, 15H), 1,23-1,01 (m, 4H), 0,98 (s, 1H), 0,93 (s, 2H).

**Tổng hợp hợp chất 46.2**

Thêm từng phần $Na_2CO_3$ (61,1 g, 577 mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất **46.1** (16 g, 38,5 mmol) trong xylen (200 mL). Sau khi khuấy ở 140°C trong môi trường khí $N_2$ trong 12 giờ, lọc hỗn hợp và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~15% trong PE) để thu được hợp chất **46.2** (4,3 g). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,55-7,51 (m, 1H), 6,03 (dd, J = 3,1, 5,9 Hz, 1H), 2,37 (br d, J = 10,3 Hz, 1H), 1,85 (br s, 5H), 1,72 (br s, 2H), 1,62-1,34 (m, 9H), 1,33-1,23 (m, 6H), 1,08 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 46.3**

Thêm CuI (8,05 g, 42,3 mmol) vào dung dịch chứa brom(xyclopropyl)magie (6,14 g, 84,6 ml, 42,3 mmol, 0,5 M trong THF) trong THF (150 mL) ở 0°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 0°C trong 1 giờ, thêm hợp chất **46.2** (3,5 g, 12,1 mmol) vào.

Sau khi khuấy ở 0°C trong 3 giờ nữa, đổ phần cặn vào $NH_4Cl$ (50 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 50 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (2 x 50 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc, cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~30% trong PE) để thu được hợp chất **46.3** (3,8 g). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 2,47-2,39 (m, 1H), 2,38-2,27 (m, 1H), 1,96-1,69 (m, 8H), 1,63-1,48 (m, 6H), 1,45-1,43 (m, 1H), 1,40-1,31 (m, 3H), 1,30-1,27 (m, 4H), 1,26-1,18 (m, 1H), 1,11 (s, 4H), 0,95 (br d, J = 8,3 Hz, 1H), 0,70-0,62 (m, 1H), 0,47 (s, 1H), 0,24-0,03 (m, 2H). **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, MS ESI được tính cho $C_{22}H_{33}N_3O[M-H_2O+H]^+$ 313,3, tìm được là 313,3.

**Tổng hợp hợp chất 46.4**

Thêm t-BuOK (6,22 g, 55,5 mmol) vào hỗn hợp chứa $EtPPh_3Br$ (20,6 g, 55,5 mmol) trong THF (100 mL) ở 25°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 45°C trong 30 phút, thêm hợp chất **46.3** (3,7 g, 11,1 mmol) ở nhiệt độ dưới 45°C. Sau khi khuấy ở 45°C trong 16 giờ nữa, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này $NH_4Cl$ 10% trong nước (40 mL) ở 25°C và chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Làm khô pha hữu cơ kết hợp qua $Na_2SO_4$, lọc, cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~20% trong PE) để thu được hợp chất **46.4** (3,7 g). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 5,18-5,07 (m, 1H), 2,46-2,36 (m, 1H), 2,31-2,15 (m, 2H), 1,84 (br d, J = 6,8 Hz, 4H), 1,77-1,63 (m, 4H), 1,59-1,30 (m, 12H), 1,29-1,27 (m, 4H), 1,19-1,08 (m, 5H), 0,86-0,77 (m, 1H), 0,58-0,49 (m, 1H), 0,40-0,31 (m, 1H), 0,13-0,00 (m, 2H).

**Tổng hợp hợp chất 46.5**

Thêm $BH_3.Me_2S$ (1,01 ml, 10,2 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **46.4** (700 mg, 2,04 mmol) trong THF khan (15 mL) ở 25°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 25°C trong 12 giờ, xử lý hỗn hợp thu được lần lượt với từng giọt etanol (3,09 mL, 61,2 mmol) ở 25°C, NaOH trong nước (12,2 mL, 5,0 M, 61,2 mmol) và $H_2O_2$ (6,13 mL, 30% trong nước, 61,2 mmol) ở 0°C. Sau khi khuấy ở 50°C trong 1 giờ, làm nguội hỗn hợp này, rót vào $Na_2S_2O_3$ (50 mL, trong nước bão hòa) và chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (30 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 15~25% trong PE) để thu được hợp chất **46.5** (560 mg). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 3,82-3,74 (m, 1H), 2,24 (td, J = 9,2, 13,5 Hz, 1H), 2,02 (s, 1H), 1,85 (br d, J = 6,5 Hz, 5H), 1,92-1,58 (m, 1H), 1,92-1,58 (m, 1H), 1,41 (br d, J = 3,3 Hz, 9H), 1,28 (s, 5H), 1,24 (d, J = 6,3

Hz, 4H), 1,18-1,01 (m, 4H), 0,92-0,78 (m, 4H), 0,57 (br dd, J = 3,9, 7,7 Hz, 1H), 0,42-0,32 (m, 1H), 0,16-0,02 (m, 2H). **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, MS ESI được tính cho $C_{24}H_{37}$ $[M-2H_2O+H]^+$ 325,3, tìm được là 325,3.

**Tổng hợp hợp chất 46.6**

Thêm từng phần DMP (1,61 g, 3,81 mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất **46.5** (460 mg, 1,27 mmol) trong DCM (30 mL). Sau khi khuấy ở 20°C trong 30 phút, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp này $NaHCO_3$ (20 mL) và $Na_2S_2O_3$ (20 mL) và chiết bằng DCM (2 x 30 mL). Rửa pha hữu cơ bằng $Na_2S_2O_3$ (2 x 20 mL, bão hòa), nước muối (30 mL, bão hòa), làm khô qua $Na_2SO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~15% trong PE) để thu được hợp chất **46.6** (310 mg). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 2,44 (dd, J = 8,8, 10,5 Hz, 1H), 2,14 (s, 4H), 2,02-1,92 (m, 3H), 1,85 (br d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,76-1,65 (m, 2H), 1,38 (br s, 12H), 1,29 (s, 4H), 1,17-1,04 (m, 2H), 0,87-0,77 (m, 1H), 0,85 (s, 3H), 0,62-0,52 (m, 1H), 0,46-0,35 (m, 1H), 0,17-0,01 (m, 2H). **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, MS ESI được tính cho $C_{24}H_{37}O$ $[M-H_2O+H]^+$ 341,3, tìm được là 341,3.

**Tổng hợp hợp chất 46.7**

Thêm t-BuOK (969 mg, 8,64 mmol) vào huyền phù chứa $Ph_3PMeBr$ (3,08 g, 8,64 mmol) trong THF (20 mL) ở 20°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy trong 30 phút ở 50 °C, thêm từng giọt dung dịch chứa hợp chất **46.6** (310 mg, 0,864 mmol) trong THF (5 mL) vào huyền phù thu được. Sau khi khuấy ở 50°C trong 2 giờ trong môi trường khí $N_2$, đổ hỗn hợp phản ứng này vào $NH_4Cl$ 10% (50 mL) và chiết bằng EtOAc (40 mL x 3). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (40 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~10% trong PE) để thu được hợp chất **46.7** (300 mg). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 4,86 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 2,03-1,79 (m, 7H), 1,78 (s, 3H), 1,76-1,60 (m, 3H), 1,51-1,27 (m, 13H), 1,23-0,98 (m, 4H), 0,78 (s, 4H), 0,58 (br s, 1H), 0,45-0,32 (m, 1H), 0,17-0,03 (m, 1H), 0,17-0,03 (m, 1H).

**Tổng hợp hợp chất 46.8**

Thêm m-CPBA (223 mg, 1,11 mmol, 85%) vào dung dịch chứa hợp chất **46.7** (200 mg, 0,560 mmol) trong DCM (20 mL) ở 0°C. Sau khi khuấy ở 0°C trong 1 giờ để thu được huyền phù không màu, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp này $NaHCO_3$

và $Na_2S_2O_3$ (40 mL, thể tích: thể tích = 1:1, bão hòa) và chiết bằng DCM (2 x 40 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng $NaHCO_3$ và $Na_2S_2O_3$ (60 mL, thể tích: thể tích = 1:1, bão hòa), làm khô qua $Na_2SO_4$, lọc và cô để thu được hợp chất **46.8** (250 mg). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 3,01-2,62 (m, 1H), 2,59-2,30 (m, 1H), 2,03-1,60 (m, 3H), 1,51-1,34 (m, 12H), 1,33-1,24 (m, 10H), 1,16-1,04 (m, 3H), 1,01 (s, 1H), 0,95-0,72 (m, 4H), 0,61-0,51 (m, 1H), 0,41-0,30 (m, 1H), 0,14-0,06 (m, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 46.9**

Thêm $Cs_2CO_3$ (655 mg, 2,01 mmol) và 1H-pyrazol-4-cacbonitril (155 mg, 1,67 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **46.8** (250 mg, 0,670 mmol) trong DMF (5 mL). Sau khi khuấy ở 130°C trong 12 giờ, thêm hỗn hợp này vào $NH_4Cl$ bão hòa (50 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 20 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng LiCl (50 mL, 5% trong nước), nước muối (2 x 20 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc, cô và tinh chế bằng cột (EtOAc 0~30% trong PE) để thu được hợp chất **46.9** (300 mg).

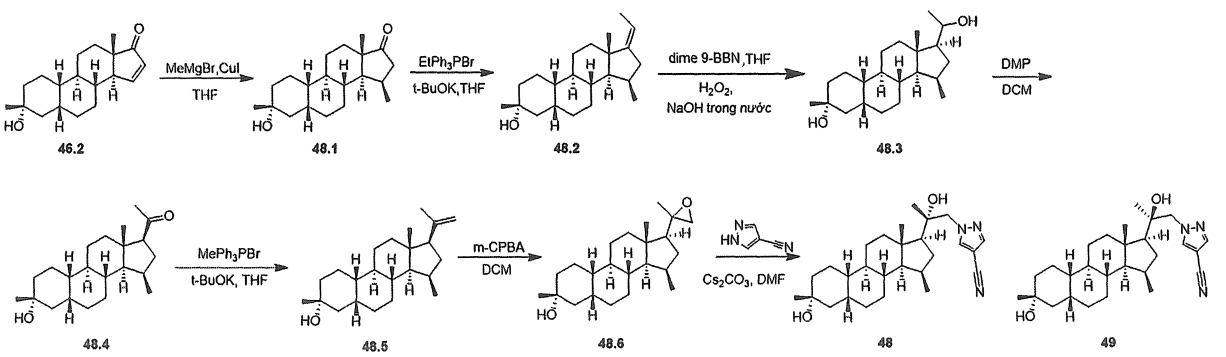
**Tách hợp chất 46 & 47**

Tách hợp chất **46.9** bằng SFC (Cột: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250mm*30mm,5um); Điều kiện: $NH_3H_2O$ 0,1% ETOH; Bắt đầu B:35%; Kết thúc B:35%) để thu được hợp chất **46** (24,4 mg, 7,82%, Rt = 1,708 phút) và hợp chất **47** (83,7 mg, 26,8%, Rt = 1,847 phút).

**Hợp chất 46: $^1$H NMR** (400 MHz, CDCl3) $\delta_H$ 7,92 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 4,28-3,97 (m, 1H), 4,28-3,97 (m, 1H), 2,30 (s, 1H), 1,84 (br d, J = 6,5 Hz, 7H), 1,76-1,60 (m, 2H), 1,40 (br d, J = 4,8 Hz, 9H), 1,32-1,23 (m, 6H), 1,22-1,16 (m, 1H), 1,09 (d, J = 1,5 Hz, 8H), 0,90-0,78 (m, 1H), 0,65-0,55 (m, 1H), 0,46-0,36 (m, 1H), 0,19-0,02 (m, 2H). **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, MS ESI được tính cho C29H40N3 [M-2H2O+H]+ 430,3, tìm được là 430,3. **SFC** 100% de

**Hợp chất 47: $^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,94 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 4,37-4,06 (m, 2H), 2,59 (s, 1H), 2,01 (br d, J = 12,0 Hz, 3H), 1,84 (br d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,52-1,33 (m, 8H), 1,32-1,14 (m, 9H), 1,12 (s, 3H), 1,03 (s, 4H), 0,89-0,79 (m, 1H), 0,64-0,55 (m, 1H), 0,46-0,35 (m, 1H), 0,19-0,03 (m, 2H). **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, MS ESI được tính cho $C_{29}H_{40}N_3$ $[M-2H_2O+H]^+$ 430,3, tìm được là 430,3. **SFC** 99% de.

**VÍ DỤ 48 & 49: Tổng hợp 1-((S)-2-hydroxy-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-hydroxy-3,13,15-trimetylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)propyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (48) & 1-((R)-2-hydroxy-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-hydroxy-3,13,15-trimetylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)propyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (49)**




**Tổng hợp hợp chất 48.1**

Thêm CuI (988 mg, 5,19 mmol) vào dung dịch chứa MeMgBr (2,3 mL, 6,92 mmol, 3M) trong THF (10 mL) ở 0°C. Sau khi khuấy ở 0°C trong 1 giờ, thêm hợp chất **46.2** (500 mg, 1,73 mmol) trong THF (5 mL) ở 0°C. Sau khi khuấy ở 0°C trong 3 giờ, đổ hỗn hợp này vào $NH_4Cl$ bão hòa (20 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 30 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (20 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 10%~25% trong PE) để thu được hợp chất **48.1** (360 mg, 68,4%, 35,2 mg). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 2,51 - 2,39 (m, 2H), 2,29 - 2,19 (m, 1H), 1,91 - 1,80 (m, 3H), 1,78 - 1,62 (m, 4,5H), 1,53 - 1,46 (m, 2,5H), 1,44 - 1,31 (m, 7H), 1,28 (s, 5H), 1,24 - 1,20 (m, 1H), 1,10 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 1,03 (s, 3H). **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, MS ESI được tính cho $C_{20}H_{31}O$ $[M-H_2O+H]^+$ 287,2, tìm được là 287,2.

**Tổng hợp hợp chất 48.2**

Thêm t-BuOK (5,52 g, 49,2 mmol) vào hỗn hợp chứa $EtPPh_3Br$ (18,2 g, 49,2 mmol) trong THF (40 mL) ở 20°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 40°C trong 30 phút, thêm từng phần hợp chất **48.1** (2,5 g, 8,21 mmol) trong THF (30 mL) ở nhiệt độ dưới 40°C vào. Sau khi khuấy ở 40°C trong 16 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này $NH_4Cl$ 10% trong nước (200 mL) ở 15°C và chiết bằng EtOAc (3 x 200 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (2 x 150 mL), lọc,

cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (etyl axetat 0~30% trong PE) để thu được hợp chất **48.2** (3,1 g). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 5,18-5,07 (m, 1H), 2,63-2,50 (m, 1H), 2,33-2,23 (m, 3H), 2,22-2,06 (m, 3H), 1,91-1,79 (m, 3H), 1,66 (s, 7H), 1,61-1,31 (m, 11H), 1,25-1,13 (m, 7H), 1,09 (s, 3H), 0,93 (m, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 48.3**

Thêm dime 9-BBN (4,00 g, 16,4 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **48.2** (2,6 g, 8,21 mmol) trong THF khan (30 mL) ở 25°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 40°C trong 16 giờ, thêm etanol (4,53g, 98,5 mmol) vào hỗn hợp thu được ở 25°C, sau đó là từng giọt NaOH trong nước (19,7 mL, 5,0 M, 98,5 mmol) và $H_2O_2$ (9,85 mL, 10 M, 98,5 mmol) ở 0°C. Sau khi khuấy ở 80°C trong 1 giờ, làm nguội hỗn hợp này, rót vào $Na_2S_2O_3$ (100 mL, trong nước bão hòa) và chiết bằng EtOAc (2 x150 mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước muối (2 x 100 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 15~40% trong PE) để thu được hợp chất **48.3** (2,6 g, 94,8 %) **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 3,86-3,65 (m, 1H), 2,38-2,26 (m, 1H), 2,20-2,07 (m, 1H), 1,91-1,52 (m, 11H), 1,50-1,37 (m, 6H), 1,29-1,24 (m, 8H), 1,19-0,98 (m, 5H), 0,93 (m, 3H), 0,82 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 48.4**

Thêm Dess-martin (6,57 g, 15,5 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **48.3** (2,6 g, 7,77 mmol) trong DCM (30 mL) ở 25°C. Sau khi khuấy ở 25°C trong 10 phút, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp này $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (100 mL) ở 10°C. Tách pha DCM và rửa bằng $NaHCO_3/Na_2S_2O_3$ trong nước bão hòa (1:1, 3 x 100 mL), nước muối (2 x 50 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~30% trong PE) để thu được hợp chất **48.4** (1 g, 38,7 %). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 2,49 (dd, J = 8,8, 10,8 Hz, 1H), 2,22-2,13 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,09-2,00 (m, 1H), 1,97-1,79 (m, 5H), 1,75-1,59 (m, 3H), 1,51-1,29 (m, 9H), 1,28 (s, 4H), 1,25-0,99 (m, 3H), 0,96 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,78 (s, 3H). **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết: 99%, MS ESI được tính cho $C_{22}H_{36}O_2$ $[M-H_2O+H]^+$ 315,3, tìm được là $C_{22}H_{36}O_2$ $[M-H_2O+H]^+$ 315,2.

**Tổng hợp hợp chất 48.5**

Thêm t-BuOK (706 mg, 6,30 mmol) vào hỗn hợp chứa $MePPh_3Br$ (2,24 g, 6,30 mmol) trong THF (27 mL) ở 20°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 50°C trong 30

phút, thêm từng phần hợp chất **48.4** (700 mg, 2,10 mmol) trong THF (3 mL) ở nhiệt độ dưới 50°C. Sau khi khuấy ở 50°C trong 16 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này $NH_4Cl$ 10% trong nước (20 mL) ở 15°C và chiết bằng EtOAc (3 x 20 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (2 x 20 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (etyl axetat 0~20% trong PE) để thu được hợp chất **48.5** (620 mg, 89,3 %). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 4,84 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 2,16-1,95 (m, 3H), 1,91-1,77 (m, 4H), 1,76 (s, 3H), 1,69-1,58 (m, 3H), 1,49-1,39 (m, 5H), 1,37-1,28 (m, 4H), 1,27 (s, 4H), 1,24-0,99 (m, 6H), 0,95 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,91-0,82 (m, 2H), 0,72 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 48.6**

Thêm m-CPBA (194 mg, 0,9074 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **48.5** (200 mg, 0,6050 mmol) trong DCM (3 ml). Sau khi khuấy ở 20°C trong 20 phút, thêm $NaHCO_3$ (30 mL) và $Na_2S_3O_3$ (30 mL) trong nước bão hòa vào. Sau khi khuấy trong 5 phút nữa, chiết pha nước bằng DCM (3 x 30 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (20 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô để thu được hợp chất **48.6** (240 mg). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 2,91 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 2,54 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 1,76-2,16 (m, 10H), 1,51-1,73 (m, 11H), 1,39-1,49 (m, 6H), 1,34-1,37 (m, 4H), 1,27 (s, 5H), 1,00-1,24 (m, 8H), 0,95 (s, 1H), 0,94-0,96 (m, 1H), 0,88-0,93 (m, 5H), 0,85 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 48 & 49**

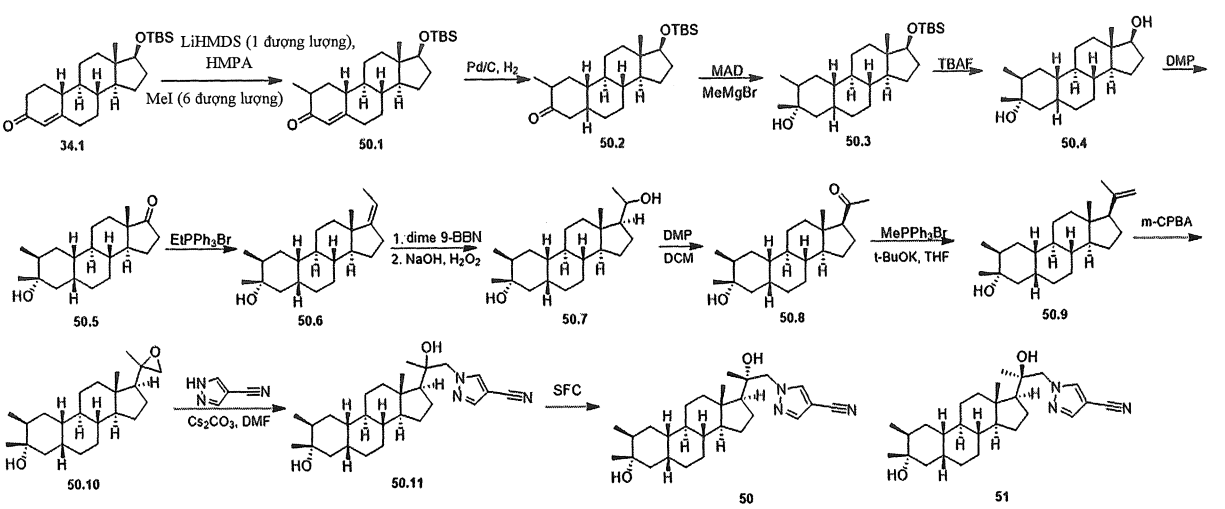
Thêm 1H-pyrazol-4-cacbonitril (273 mg, 2,94 mmol) và $Cs_2CO_3$ (963 mg, 2,94 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **48.6** (340 mg, 0,9810 mmol) trong DMF (5 mL) ở 25°C. Sau khi khuấy ở 120°C trong 16 giờ, thêm nước vào hỗn hợp (20 mL) và chiết bằng EtOAc (120 mL). Rửa dung dịch hữu cơ kết hợp bằng nước muối (70 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc, cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng cột (EtOAc 0%-55% trong PE) để thu được hỗn hợp chứa chất đồng phân không đối quang, hỗn hợp này được tách bằng SFC (cột: DAICEL CHIRALPAK AS (250mm*30mm, 10um); Pha động: A: $CO_2$ B: $NH_3H_2O$ 0,1% ETOH; gradien: từ 25% đến 25% B, Tốc độ dòng (ml/phút): 70) để thu được hợp chất **48** (158,2 mg, 93%) và hợp chất **49** (73,8 mg, 43%).

**Hợp chất 48: $^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,92 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 4,44-3,93 (m, 2H), 2,54 (s, 1H), 2,25-2,07 (m, 2H), 2,00-1,92 (m, 1H), 1,90-1,77 (m, 3H), 1,74-1,56

(m, 3H), 1,54-1,29 (m, 9H), 1,27 (s, 4H), 1,26-1,25 (m, 1H), 1,25-1,09 (m, 4H), 1,06 (s, 4H), 1,00 (s, 3H), 0,96 (d, J = 6,8 Hz, 3H).**LC-ELSD/MS** độ tinh khiết: 99%, MS ESI được tính cho $C_{27}H_{41}N_3O_2$ $[M-2H_2O+H]^+$ 404,3, tìm được là $C_{27}H_{41}N_3O_2$ $[M-2H_2O+H]^+$ 404,3.

**Hợp chất 49: $^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,89 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 4,28-3,96 (m, 2H), 2,27 (s, 1H), 2,22-1,96 (m, 3H), 1,91-1,78 (m, 3H), 1,75-1,56 (m, 4H), 1,53-1,30 (m, 8H), 1,27 (s, 4H), 1,26-1,10 (m, 4H), 1,07 (s, 4H), 1,03 (s, 3H), 0,97 (d, J = 6,4 Hz, 3H)**LC-ELSD/MS** độ tinh khiết: 99%, MS ESI được tính cho $C_{27}H_{41}N_3O_2$ $[M-2H_2O+H]^+$ 404,3, tìm được là $C_{27}H_{41}N_3O_2$ $[M-2H_2O+H]^+$ 404,3.

**VÍ DỤ 50 & 51: Tổng hợp 1-((S)-2-hydroxy-2-((2S,3S,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-hydroxy-2,3,13-trimetylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)propyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (50) & 1-((R)-2-hydroxy-2-((2S,3S,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-hydroxy-2,3,13-trimetylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)propyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (51)**



**Tổng hợp hợp chất 50.1**

Thêm LiHMDS (115 mL, 1 M trong THF, 115 mL) vào dung dịch chứa hợp chất **34.1** (50 g, 128 mmol) trong THF (300 mL) ở -70°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở -70°C trong 1 giờ, thêm HMPA (27,4 g, 153 mmol) vào. Sau khi khuấy ở -70°C trong 30 phút, thêm MeI (109 g, 768 mmol) vào. Sau khi khuấy ở 25°C trong 1 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp này $NH_4Cl$ (200 mL, bão hòa) và chiết bằng EtOAc (300 mL). Tách lớp hữu cơ kết hợp, làm khô qua $Na_2SO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~3% trong PE) để thu được hợp chất **50.1** (6 g, 11,6%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 5,73 (s, 1H), 3,57 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 2,47-2,34 (m, 2H), 2,29-2,19 (m, 1H), 2,17-2,09 (m, 1H), 1,99-1,74 (m, 5H), 1,58-1,40 (m, 2H), 1,35-1,25 (m, 4H), 1,10 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,05-0,91 (m, 4H), 0,88 (s, 9H), 0,76 (s, 3H), 0,01 (d, J = 2,8 Hz, 6H).

**Tổng hợp hợp chất 50.2**

Thêm Pd/C (2 g, 10%) vào hỗn hợp chứa hợp chất **50.1** (16 g, 2,48 mmol) trong pyridin (200 mL). Sau quá trình hydro hóa dưới áp suất 15 psi của hydro ở 25°C trong 24 giờ, lọc hỗn hợp phản ứng qua đệm Celite và rửa bằng pyridin (3 x 150 mL). Cô dịch lọc và rửa bằng HCl 1M (200 mL). Chiết pha nước bằng EtOAc (2 x 150 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (20 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô để thu được hợp chất **50.2** (16 g). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 3,58 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 2,66-2,57 (m, 1H), 2,38-2,30 (m, 1H), 2,22-2,14 (m, 2H), 2,09-2,04 (m, 1H), 1,94-1,84 (m, 1H), 1,82-1,77 (m, 1H), 1,76-1,63 (m, 2H), 1,53-1,13 (m, 9H), 1,13-0,99 (m, 4H), 0,97 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,74 (s, 3H), 0,01 (d, J = 2,8 Hz, 6H).

**Tổng hợp hợp chất 50.3**

Thêm từng giọt trimetyl-nhôm (34 mL, 2 M trong toluen, 68 mmol) vào dung dịch chứa BHT (30 g, 136 mmol) trong toluen (150 mL) trong môi trường nitơ ở -70°C trong bình ba cổ (1000 mL). Sau khi khuấy ở -70°C trong 1 giờ, thêm từng giọt dung dịch chứa hợp chất **50.2** (16 g, 39,5 mmol) trong toluen (100 mL) và DCM (100 mL) vào dung dịch MAD (56,7 g trong toluen, 118 mmol) ở -70°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở -70°C trong 1 giờ, thêm từng giọt MeMgBr (39,3 mL, 3M, 118 mmol) ở -70°C vào. Sau khi khuấy trong 2 giờ, rót từ từ hỗn hợp phản ứng vào axit xitric trong nước bão hòa (500 mL) ở 10°C. Chiết pha nước bằng DCM (2 x 400 mL). Rửa

pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (300 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~2% trong PE) để thu được hợp chất **50.3** (7,87 g, 44,7%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 3,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 1,92-1,79 (m, 3H), 1,77-1,71 (m, 2H), 1,68-1,63 (m, 1H), 1,62-1,58 (m, 1H), 1,53-1,48 (m, 1H), 1,47-1,36 (m, 4H), 1,30-1,23 (m, 5H), 1,10 (s, 3H), 1,07-0,95 (m, 6H), 0,87 (s, 9H), 0,86-0,84 (m, 3H), 0,69 (s, 3H), 0,00 (d, J = 2,4 Hz, 6H).

**Tổng hợp hợp chất 50.4**

Thêm TBAF (3,93 g, 120 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **50.3** (12,25 g, 30,1 mmol) trong THF (150 mL). Sau khi khuấy ở 80°C trong 3 giờ, đổ hỗn hợp này vào nước (200 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 200 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (200 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~15% trong PE) để thu được hợp chất **50.4** (8 g, 91,5%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 3,64 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 2,10-2,02 (m, 1H), 1,83-1,68 (m, 3H), 1,51-1,45 (m, 2H), 1,44-1,36 (m, 4H), 1,32-1,23 (m, 7H), 1,10 (s, 3H), 1,08-1,02 (m, 5H), 0,86 (d, J = 6,8 Hz, 5H), 0,74 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 50.5**

Thêm DMP (17,1 g, 40,4 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **50.4** (6,2 g, 20,2 mmol) trong DCM (100 mL) ở 25°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 25°C trong 2 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp này $NaHCO_3/NaS_2SO_3$ (thể tích:thể tích=1:1) (200 mL) và chiết bằng DCM (2 x 100 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (100 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~10%-20% trong PE) để thu được hợp chất **50.5** (5,9 g, 95,9%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 2,44 (dd, J = 8,4, 19,6 Hz, 1H), 2,13-2,03 (m, 1H), 1,97-1,89 (m, 1H), 1,84-1,71 (m, 4H), 1,69-1,61 (m, 1H), 1,53-1,40 (m, 3H), 1,38-1,24 (m, 7H), 1,23-1,15 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,90-0,83 (m, 9H).

**Tổng hợp hợp chất 50.6**

Thêm t-BuOK (6,49 g, 57,9 mmol) vào dung dịch $EtPPh_3Br$ (21,4 g, 57,9 mmol) trong THF (50 mL) ở 25°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 25°C trong 30 phút, thêm hợp chất **50.5** (5,9 g, 19,3 mmol) trong THF (50 mL). Sau khi khuấy ở 45°C trong 16 giờ, đổ hỗn hợp này vào $NH_4Cl$ (100 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 150 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (100 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và

cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~8% trong PE) để thu được hợp chất **50.6** (7 g). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 5,15-5,07 (m, 1H), 2,41-2,31 (m, 1H), 2,28-2,13 (m, 2H), 1,84-1,80 (m, 2H), 1,78-1,68 (m, 3H), 1,67-1,62 (m, 4H), 1,55-1,50 (m, 2H), 1,49-1,45 (m, 1H), 1,42 (s, 1H), 1,40-1,29 (m, 3H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,21-1,14 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 1,09-1,06 (m, 2H), 0,87-0,85 (m, 6H).

**Tổng hợp hợp chất 50.7**

Thêm dime 9-BBN (10,6 g, 44,2mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **50.6** (7 g, 22,1 mmol) trong THF (100 mL) trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 40°C trong 1 giờ, làm nguội hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, và xử lý tuần tự với EtOH (12,6 mL, 221 mmol) và NaOH (44,2 mL, 5M, 221 mmol). Sau đó thêm từ từ $H_2O_2$ (22,1 mL, 10M, 221 mmol) vào, giữ nhiệt độ bên trong dưới 15°C. Sau khi pha loãng bằng $Na_2S_2O_3$ trong nước bão hòa (150 mL), khuấy hỗn hợp này ở 25°C trong 1 giờ. Kiểm tra phản ứng bằng giấy thử kali iođua tinh bột để xác nhận $H_2O_2$ dư đã được loại bỏ. Lọc hỗn hợp phản ứng để thu được hợp chất **50.7** (12,3 g). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 3,75-3,65 (m, 1H), 1,95-1,80 (m, 4H), 1,76-1,70 (m, 1H), 1,66-1,60 (m, 3H), 1,58-1,45 (m, 4H), 1,43-1,32 (m, 3H), 1,30 (s, 2H), 1,24-1,21 (m, 4H), 1,16-1,11 (m, 2H), 1,10 (s, 4H), 1,08-0,96 (m, 4H), 0,86 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,66 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 50.8**

Thêm từng phần DMP (46,6 g, 110 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **50.7** (12,3 g, 36,7 mmol) trong DCM (200 mL). Sau khi khuấy ở 25°C trong 3 giờ, đổ hỗn hợp này vào $NaS_2SO_3$/$NaHCO_3$ (thể tích:thể tích, 1:1, 1000 mL) và chiết bằng DCM (2 x 500 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (200 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô để thu được hợp chất **50.8** (4,6 g, 37,7%). **$^1$H NMR** (400 MHz, CDCl3) $\delta_H$ 2,53 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 2,20-2,12 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,82 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,76-1,68 (m, 2H), 1,67-1,52 (m, 6H), 1,44-1,37 (m, 3H), 1,36-1,28 (m, 2H), 1,26-1,13 (m, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,09-1,01 (m, 3H), 0,87 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,61 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 50.9**

Thêm t-BuOK (4,64 g, 41,4 mmol) vào dung dịch chứa $MePPh_3Br$ (14,7 g, 41,4 mmol) trong THF (30 mL) ở 25°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 25°C trong 1 giờ, thêm dung dịch chứa hợp chất **50.8** (4,6 g, 13,8 mmol) trong THF (20 mL) vào. Sau

khi khuấy ở 40°C trong 2 giờ, đổ hỗn hợp phản ứng vào nước (20 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (20 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~10% trong PE) để thu được hợp chất **50.9** (2,7 g, 39,9%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 4,84 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,88-1,80 (m, 3H), 1,75 (s, 4H), 1,73-1,48 (m, 8H), 1,47-1,13 (m, 8H), 1,11-1,09 (m, 3H), 1,07-0,98 (m, 3H), 0,86 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,57 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 50.10**

Thêm m-CPBA (260 mg, 1,51 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **50.9** (250 mg, 0,7563 mmol) trong DCM (5 mL) ở 25°C. Sau khi khuấy ở 25°C trong 1 giờ, đổ hỗn hợp này vào nước (20 mL) và chiết bằng DCM (2 x 20mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng $NaHCO_3/NaS_2SO_3$ (1:1) (2 x 20 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 5%~15% trong PE) để thu được hợp chất **50.10** (290 mg). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 2,88 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 2,55 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 2,49 (d, J = 4,8 Hz, 0,5H), 2,32 (d, J = 4,8 Hz, 0,5H), 1,96-1,85 (m, 2H), 1,76-1,61 (m, 5H), 1,51-1,45 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,31-1,24 (m, 4H), 1,23-1,13 (m, 3H), 1,10 (s, 4H), 1,08-1,01 (m, 5H), 0,86 (d, J = 6,8 Hz, 4H), 0,68 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 50.11**

Thêm 1H-pyrazol-4-cacbonitril (155 mg, 1,67 mmol) và $Cs_2CO_3$ (817 mg, 2,51 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **50.10** (290 mg, 0,8368 mmol) trong DMF (5 mL) ở 20°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 130°C trong 16 giờ, đổ hỗn hợp này vào $H_2O$ bão hòa (10 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 20 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (20 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~20% trong PE) để thu được hợp chất **50.11** (250 mg, 68,1%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,93 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 4,35 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 2,51 (s, 1H), 2,04-1,98 (m, 1H), 1,83-1,79 (m, 2H), 1,78-1,60 (m, 3H), 1,53-1,45 (m, 3H), 1,44-1,35 (m, 4H), 1,33-1,24 (m, 3H), 1,22-1,13 (m, 3H), 1,10 (s, 4H), 1,09-1,03 (m, 1H), 0,97 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,86 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

**Tách hợp chất 50 & 51**

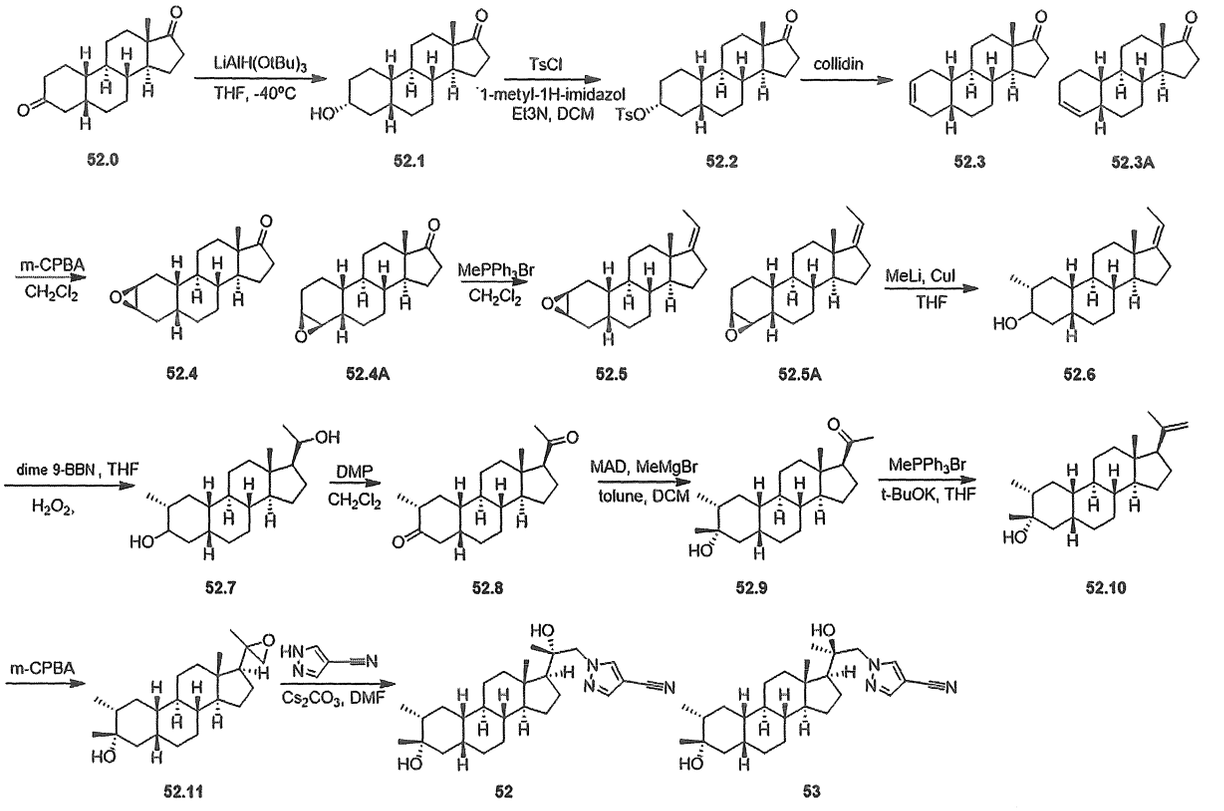
Tách hợp chất **50.11** (250 mg, 0,5686 mmol) bằng SFC (Cột: DAICEL CHIRALPAK AD 250mm×30mm, 10um; Điều kiện: $NH_3H_2O$ 0,1% ETOH; Gradien: từ 45% đến 45%

của B; Tốc độ dòng: 80ml/phút; Nhiệt độ của cột: 40°C) và sau đó là tinh chế thêm bằng HPLC (Cột: Phenomenex Gemini-NX 80mm x 40mm, 3um; Điều kiện: nước ($NH_3H_2O$ 0,05%+$NH_4HCO_3$ 10mM)-ACN); Gradien: từ 57% đến 87% của B trong 8 phút và giữ 100% trong 1,4 phút; Tốc độ dòng: 30ml/phút) để thu được hợp chất **51** (10,3 mg, 10,3%) và hợp chất **50** (76,3 mg, 30,6%).

**Hợp chất 50:** $^1$**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,93 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 4,35 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 2,50 (s, 1H), 2,04-1,98 (m, 1H), 1,84-1,79 (m, 2H), 1,77-1,60 (m, 6H), 1,52-1,35 (m, 5H), 1,31-1,17 (m, 5H), 1,10 (s, 4H), 1,09-1,03 (m, 4H), 0,97 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,86 (d, J = 6,8 Hz, 3H). **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, MS ESI được tính cho $C_{27}H_{38}N_3$ $[M-2H_2O+H]^+$ 404,3, tìm được là 404,3. **SFC** 99% de.

**Hợp chất 51:** $^1$**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,89 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 4,19-4,13 (m, 1H), 4,04-3,98 (m, 1H), 2,30 (s, 1H), 2,09-2,02 (m, 1H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,84-1,79 (m, 2H), 1,75-1,61 (m, 5H), 1,53-1,45 (m, 3H), 1,43-1,35 (m, 2H), 1,32-1,14 (m, 5H), 1,11-1,03 (m, 11H), 0,88-0,85 (m, 6H). **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, MS ESI được tính cho $C_{27}H_{38}N_3$ $[M-2H_2O+H]^+$ 404,3, tìm được là 404,3 **SFC** 100% de.

**CÁC VÍ DỤ 52 & 53: Tổng hợp 1-((S)-2-hydroxy-2-((2R,3S,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-hydroxy-2,3,13-trimetylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)propyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (52) & 1-((R)-2-hydroxy-2-((2R,3S,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-hydroxy-2,3,13-trimetylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)propyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (53)**




**Tổng hợp hợp chất 52.1**

Thêm từng giọt dung dịch chứa LiAlH $(OtBu)_3$ (23,3 g, 91,8 mmol) trong THF khan (70 mL) vào dung dịch chứa hợp chất **52.0** (14,0 g, 51,0 mmol) trong THF khan (140 mL) ở -40°C trong khoảng thời gian là 30 phút trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở -40°C trong 2 giờ thu được huyền phù, và đổ hỗn hợp phản ứng này vào $NH_4Cl$ bão hòa (150 mL) ở 0°C, khuấy trong 30 phút và chiết bằng EtOAc (3 x 150 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (300 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô để thu được hợp chất **52.1** (13,92 g). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 0,87 (s, 3H) 1,00-1,33 (m, 8H) 1,33-1,49 (m, 4H) 1,52-1,58 (m, 3H) 1,66-1,72 (m, 2H) 1,75-1,84 (m, 3H) 1,89-1,98 (m, 2H) 2,05-2,14 (m, 1H) 2,39-2,49 (m, 1H) 3,63 (br s, 1H).

**Tổng hợp hợp chất 52.2**

Thêm 1-metyl-1H-imidazol (7,70 g, 94,0 mmol) và TEA (9,49 g, 94,0 mmol), sau đó là TsCl (17,9 g, 94,0 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **52.1** (13,0 g, 47,0 mmol) trong DCM (130 mL) ở 25°C. Sau khi khuấy ở 25°C trong 2 giờ, đổ phần cặn vào nước đá (250 mL) và khuấy trong 20 phút. Chiết pha nước bằng EtOAc (2 x 200 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (2 x 250 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **52.2** (16,0 g). **$^1$H NMR** (400 MHz,

$CDCl_3$) $\delta_H$ 0,84 (s, 3H) 0,93-0,93 (m, 1H) 0,95-1,16 (m, 3H) 1,17-1,36 (m, 5H) 1,38-1,58 (m, 4H) 1,76-2,00 (m, 4H) 2,02-2,27 (m, 3H) 2,36-2,37 (m, 1H) 2,39-2,43 (m, 1H) 2,44 (s, 3H) 2,45-2,63 (m, 1H) 4,40-4,55 (m, 1H) 7,32 (d, J = 8,13Hz, 2H) 7,74-7,84 (m, 2H).

**Tổng hợp hợp chất 52.3 & 52.3A**

Thêm collidin (150 mL, 37,1 mmol) vào hợp chất **52.2** (16,0 g, 37,1 mmol) ở 25°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 140°C trong 16 giờ thu được dung dịch. Đổ hỗn hợp này vào nước (500 mL), chiết bằng EtOAc (3 x 400 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp với nước (3 x 100 mL), nước muối (200 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~20% trong PE) để thu được hỗn hợp chứa hợp chất **52.3** và **52.3A** (8,6 g). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 0,87 (s, 1H) 0,91 (s, 1H) 0,94-1,10 (m, 2H) 1,10-1,33 (m, 6H) 1,53 (br dd, J=6,02, 2,76 Hz, 7H) 1,67-1,83 (m, 3 H) 1,83-1,97 (m, 3H) 2,28-2,72 (m, 3H) 5,31-5,55 (m, 1 H) 5,60 (br s, 1H).

**Tổng hợp hợp chất 52.4 & 52.4A**

Thêm m-CPBA (8,8 g, 43,5 mmol) vào dung dịch hỗn hợp chứa hợp chất **52.3 và 52.3A** (7,5 g, 29,0 mmol) trong DCM (90 mL) ở 0°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 25°C trong 2 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp này $NaHCO_3$ bão hòa (100 mL) và chiết hỗn hợp bằng DCM (2 x 150 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng $Na_2S_2O_3$ (2 x 100 mL, bão hòa), nước muối (2 x 100 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~20% trong PE) để thu được hỗn hợp chứa hợp chất **52.4 và 52.4A** (7 g). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 3,34-2,78 (m, 2H), 2,54-2,33 (m, 1H), 2,20-2,02 (m, 2H), 1,96-1,49 (m, 11H), 1,39-0,97 (m, 7H), 0,91-0,81 (m, 3H)

**Tổng hợp hợp chất 52.5 & 52.5A**

Thêm t-BuOK (7,32 g, 65,3 mmol) vào huyền phù chứa $Ph_3PEtBr$ (24,2 g, 65,3 mmol) trong THF khan (100 mL) ở 15°C trong môi trường khí $N_2$ và khuấy hỗn hợp này ở 45 °C trong 30 phút. Sau đó thêm từng giọt hỗn hợp chứa hợp chất **52.4** và **52.4A** (6,0 g, 21,8 mmol) trong THF khan (15 mL) vào. Sau khi khuấy trong 16 giờ làm nguội hỗn hợp này và rót vào nước đá (50 mL) và khuấy trong 10 phút. Chiết pha nước bằng EtOAc (2 x 50 mL) và rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (2 x 50 mL), lọc, cô và

tinh chế bằng cột nhanh (EtOAc 0~10% trong PE) để thu được hỗn hợp chứa hợp chất **52.5 và 52.5A** (5,5 g, 88%).

**Tổng hợp hợp chất 52.6**

Thêm MeLi (7,75 mL, 1,6 M, 12,4 mmol) vào huyền phù chứa CuI (1,80 g, 9,48 mmol) trong THF (10 mL) ở 0°C. Sau khi khuấy ở 0°C trong 1 giờ, thêm hỗn hợp chứa hợp chất **52.5 và 52.5A** (0,3 g, 1,04 mmol) trong THF (10 mL) ở 0°C vào. Sau khi khuấy ở 15°C trong 16 giờ đổ hỗn hợp này vào nước (50 mL) và chiết pha nước bằng EtOAc (2 x 50 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (50 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc, cô và tinh chế bằng cột nhanh (EtOAc 0~15% trong PE) để thu được hợp chất **52.6** (100 mg, 31,8%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 5,12 (q, J=7,0 Hz, 1H), 3,55 (br s, 1H), 2,48-2,10 (m, 4H), 1,98-1,68 (m, 4H), 1,68-1,65 (m, 4H), 1,55-1,11 (m, 13H), 1,06-0,97 (m, 4H), 0,89 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 52.7**

Thêm dime 9-BBN (159 mg, 0,661 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **52.6** (100 mg, 0,3305 mmol) trong THF (10 mL) trong môi trường khí $N_2$. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 50°C trong môi trường khí $N_2$ trong 2 giờ để thu được hỗn hợp không màu. Làm nguội hỗn hợp này đến 0°C, thêm etanol (0,288 mL, 4,95 mmol) và NaOH (0,99 mL, 5 M, 4,95 mmol) vào, kết quả là hỗn hợp này trở nên trong suốt. Thêm từng giọt $H_2O_2$ (560 mg, 30%, 4,95 mmol) ở 15°C vào. Sau khi khuấy ở 50°C trong 2 giờ trong nước bão hòa, thêm $Na_2S_2O_3$ (50 mL) vào và khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 1 giờ nữa. Kiểm tra phản ứng bằng giấy thử kali iođua tinh bột để xác nhận $H_2O_2$ dư đã được loại bỏ (không chuyển sang màu xanh lam). Chiết pha nước bằng EtOAc (3 x 40 mL) và rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (2 x 50 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô để thu được hợp chất **52.7** (800 mg).

**Tổng hợp hợp chất 52.8**

Thêm DMP (4,74 g, 12,4 mmol) vào dung dịch chứa **52.7** (900 mg, 2,80 mmol) trong DCM (40 mL) trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 15°C trong môi trường khí $N_2$ trong 2 giờ thu được hỗn hợp không màu, và thêm $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (50 mL) và $Na_2S_2O_3$ trong nước bão hòa (50 mL) vào. Chiết pha nước bằng DCM (3 x 40 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (2 x 50 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc, cô và tinh chế bằng cột nhanh (EtOAc 0~20% trong PE) để thu được hợp

chất **52.8** (550 mg, 62%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 2,62-2,31 (m, 4H), 2,12-1,95 (m, 7H), 1,90-1,56 (m, 3H), 1,53-1,39 (m, 2H), 1,33-1,09 (m, 6H), 1,05 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,03-0,85 (m, 4H), 0,66 (s, 3H)

**Tổng hợp hợp chất 52.9**

Thêm từng giọt $AlMe_3$ (2 M trong toluen, 2,57 mL, 5,15 mmol) vào dung dịch chứa BHT (2,26 g, 10,3 mmol) trong toluen (10 mL) trong môi trường nitơ ở 0°C. Khuấy hỗn hợp này ở 20°C trong 1 giờ để thu được dung dịch MAD. Thêm từng giọt dung dịch chứa hợp chất **52.8** (500 mg, 1,57 mmol) trong DCM khan (5 mL) vào dung dịch MAD (4,71 mmol trong 10 mL toluen) ở -70°C. Sau khi khuấy ở -70°C trong 1 giờ trong môi trường khí $N_2$, thêm từng giọt MeMgBr (4,16 mL, 12,5 mmol, 3 M trong etyl ete) ở -70°C vào. Khuấy dung dịch thu được ở -70°C trong 3 giờ. Đổ hỗn hợp phản ứng này vào axit xitric (30 mL, 20% trong nước) ở nhiệt độ dưới 10°C và chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp qua $Na_2SO_4$, lọc, cô và tinh chế bằng sắc ký silica gel (EtOAc 0-30% trong PE) để thu được hợp chất **52.9** (300 mg, 57,4%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 2,54 (br t, J=8,9 Hz, 1H), 2,23-2,13 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,05-1,94 (m, 1H), 1,89-1,56 (m, 12H), 1,52-1,36 (m, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,25-1,09 (m, 6H), 1,08-0,94 (m, 5H), 0,63 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 52.10**

Thêm t-BuOK (0,506 g, 4,51 mmol) vào dung dịch chứa $MePPh_3Br$ (1,61 g, 4,51 mmol) trong THF (40 mL) ở 15°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 15°C trong 1 giờ, thêm hợp chất **52.9** (0,3 g, 0,9021 mmol) trong THF (10 mL) vào. Sau khi khuấy ở 40°C trong 2 giờ, đổ hỗn hợp này vào nước (20 mL) và chiết pha nước bằng EtOAc (2 x 50mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (20 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc, cô và tinh chế bằng cột nhanh (EtOAc 0~10% trong PE) để thu được hợp chất **52.10** (180 mg, 60,4%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 4,85 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 2,10-1,99 (m, 1H), 1,87-1,78 (m, 4H), 1,76 (s, 3H), 1,73-1,57 (m, 7H), 1,49-1,38 (m, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,24-1,07 (m, 7H), 1,02 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,99-0,80 (m, 3H), 0,58 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 52.11**

Thêm m-CPBA (110 mg, 0,54 mmol, 85%) vào dung dịch chứa hợp chất **52.10** (90 mg, 0,2722 mmol) trong DCM (10 mL) ở 0°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy

ở 15°C trong 2 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp này $NaHCO_3$ bão hòa (10 mL). Chiết hỗn hợp bằng DCM (2 x 10 mL), rửa lớp hữu cơ bằng $Na_2S_2O_3$ (2 x 10 mL, bão hòa), nước muối (2 x 10 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô để thu được hợp chất **52.11** (100 mg).

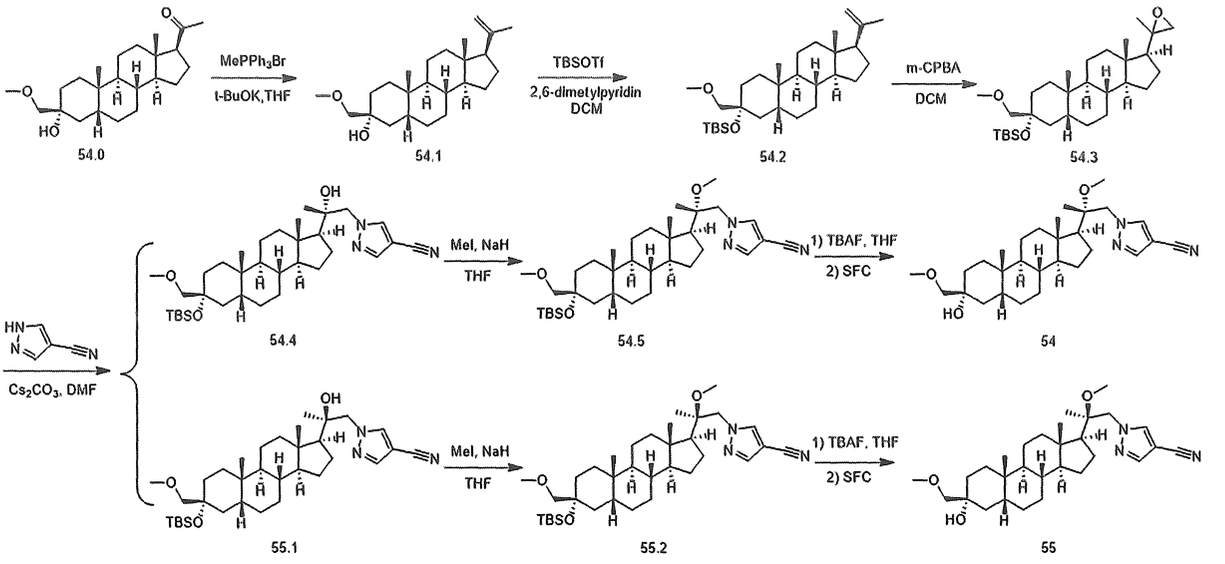
**Tổng hợp hợp chất 52 & 53**

Thêm 1H-pyrazol-4-cacbonitril (53,7 mg, 0,577 mmol) và $Cs_2CO_3$ (187 mg, 0,577 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **52.11** (100 mg, 0,2885 mmol) trong DMF (5 mL) ở 20°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 130°C trong 16 giờ, đổ hỗn hợp này vào $H_2O$ (10 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 20 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (20 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc, cô và tinh chế bằng SFC (Cột DAICEL CHIRALPAK AS (250mm*30mm,10um) Điều kiện $NH_3H_2O$ 0,1% ETOH Bắt đầu B 20 Kết thúc B 20 Gradien Thời gian (phút) 100%B Giữ Thời gian (phút) Tốc độ dòng chảy (ml/phút) 60 Các lần tiêm 170) để thu được hợp chất **52** (19,1 mg, 15,1%) và hợp chất **53** (14,7 mg, 11,6%).

**Hợp chất 52 : $^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,93 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 4,36 (d, J=13,8 Hz, 1H), 4,09 (d, J=13,8 Hz, 1H), 2,51 (s, 1H), 2,01 (br d, J=11,3 Hz, 1H), 1,87-1,56 (m, 11H), 1,42 (br t, J=9,7 Hz, 5H), 1,28 (s, 3H), 1,25-1,04 (m, 7H), 1,00 (br d, J=7,0 Hz, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,93 (s, 3H). **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, MS ESI được tính cho $C_{27}H_{38}N_3$ $[M-2H_2O+H]^+$ 404,3, tìm được là 404,3.

**Hợp chất 53 : $^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,82 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 4,13-4,03 (m, 1H), 3,99-3,87 (m, 1H), 2,20 (s, 1H), 2,02-1,93 (m, 1H), 1,80-1,53 (m, 9H), 1,44-1,25 (m, 9H), 1,20 (s, 3H), 1,15 (br s, 4H), 1,02 (s, 3H), 0,93 (br d, J=7,3 Hz, 3H), 0,81 (s, 3H). **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, MS ESI được tính cho $C_{27}H_{38}N_3$ $[M-2H_2O+H]^+$ 404,3, tìm được là 404,3.

**CÁC VÍ DỤ 54 & 55: Tổng hợp 1-((S)-2-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hydroxy-3-(metoxymetyl)-10,13-dimetylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-2-metoxypropyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (54) & 1-((R)-2-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hydroxy-3-(metoxymetyl)-10,13-dimetylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-2-metoxypropyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (55)**




**Tổng hợp hợp chất 54.1**

Thêm t-BuOK (3,7 g, 33,0 mmol) vào hỗn hợp chứa $MePPh_3Br$ (10,4 g, 28,8 mmol) trong THF (20 mL) ở 25°C trong môi trường khí $N_2$. Khuấy hỗn hợp thu được ở 45°C trong 30 phút. Thêm từng phần hợp chất **54.0** (8,0 g, 22,0 mmol) ở nhiệt độ dưới 45°C vào. Sau khi khuấy ở 55°C trong 3 giờ thu được huyền phù. Dập tắt phản ứng bằng cách thêm vào hỗn hợp phản ứng này $NH_4Cl$ 10% trong nước (40 mL) ở 25°C. Chiết lớp nước bằng EtOAc (2 x 40 mL) và tách pha hữu cơ kết hợp, làm khô qua $Na_2SO_4$, lọc, cô và tinh chế bằng cột nhanh (EtOAc 15~35% trong PE) để thu được hợp chất **54.1** (3,1 g, 39%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 4,82-4,89 (m, 1 H), 4,50-4,73 (m, 1 H), 3,36-3,42 (m, 4 H), 2,56-2,61 (m, 1 H), 1,77-2,03 (m, 4 H), 1,74 (s, 3 H), 1,63-1,72 (m, 3 H), 1,31-1,60 (m, 9 H), 1,09-1,29 (m, 7 H), 0,91-0,95 (m, 3 H), 0,78-0,89 (m, 1 H), 0,54 (s, 2 H).

**Tổng hợp hợp chất 54.2**

Thêm từng giọt tertbutyldimetylsilyl triflometansulfonat (2,07 g, 7,84 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **54.1** (710 mg, 1,96 mmol), 2,6-dimetylpyridin (1,04 g, 9,79 mmol) trong DCM (7 mL) ở 0°C. Sau khi khuấy ở 25°C trong 36 giờ dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này nước (15 mL) và chiết bằng DCM (2 x15 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (15 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~5% trong PE) để thu được hợp chất **54.2** (290 mg, 31%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_H$ 4,85 (s, 1 H), 4,70 (s, 1 H), 3,38-3,42 (m, 1 H), 3,35 (s, 3 H), 3,28-3,31 (m, 1 H), 1,65-1,85 (m, 12

H), 1,31-1,47 (m, 10 H), 1,09-1,28 (m, 9 H), 0,92 (s, 3 H), 0,86-0,87 (m, 9 H), 0,55 (s, 3 H), 0,07-0,10 (m, 7 H),

**Tổng hợp hợp chất 54.3**

Thêm m-CPBA (596 mg, 85%, 2,94 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **54.2** (700 mg, 1,47 mmol) trong DCM (10 mL). Sau khi khuấy ở 15°C trong 0,5 giờ thu được dung dịch không màu. Dập tắt hỗn hợp này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (100 mL). Tách pha DCM và rửa bằng $NaHCO_3/Na_2S_2O_3$ trong nước bão hòa (1:1, 3 x 100 mL), nước muối (100 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$, lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **54.3** (800 mg). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_H$ 3,42-3,28 (m, 5H), 2,88-2,87 (m, 0,6H), 2,56-2,49 (m, 1H), 2,32-2,31 (m, 0,4H), 2,06-1,51 (m, 4H), 1,49-1,31 (m, 10H), 1,26-0,91 (m, 12 H), 0,86-0,66 (m, 15H), 0,08-0,07 (m, 6 H).

**Tổng hợp hợp chất 54.4 & 55.1**

Thêm 1H-pyrazol-4-cacbonitril (451 mg, 4,86 mmol) và $Cs_2CO_3$ (1,58 g, 4,86 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **54.3** (800 mg, 1,62 mmol) trong DMF (20 mL). Sau khi khuấy ở 130°C trong 16 giờ pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước (100 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 100 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp với LiCl 5% (3 x 100 mL) và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0 ~ 12% trong PE) để thu được hợp chất **54.4** (340 mg) và hợp chất **55.1** (380 mg).

**Hợp chất 54.4:$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_H$ 7,92 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 4,37-4,34 (m, 1H), 4,11-4,07 (m, 1H), 3,41-3,27 (m, 5H), 2,49 (s, 1H), 2,03-2,01 (m, 1H), 1,85-1,62 (m, 7H), 1,56-1,26 (m, 8H), 1,23-0,94 (m, 13 H), 0,91-0,86 (m, 8H), 0,85-0,82 (m, 4H), 0,08-0,07 (m, 6 H).

**Hợp chất 55.1:$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_H$ 7,86-7,81 (m, 1H), 7,74-7,72 (m, 1H), 4,11-3,91 (m, 2H), 3,34-3,20 (m, 5H), 2,02-1,56 (m, 8H), 1,44-1,07 (m, 13H), 1,06-0,78 (m, 15H), 0,77-0,69 (m, 6H), 0,01-0,00 (m, 6 H).

**Tổng hợp hợp chất 54.5**

Thêm NaH (211 mg, 5,30 mmol, 60%) vào dung dịch chứa hợp chất **54.4** (310 mg, 0,530 mmol) trong THF (10 mL) ở 0°C trong môi trường khí $N_2$ trong bình ba cổ 100 mL. Sau khi khuấy ở 25 °C trong 0,5 giờ, thêm MeI (752 mg, 5,30 mmol) vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi khuấy ở 25°C trong 16 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này amoniac (1 mL) và đổ vào trong nước (50 mL). Chiết pha nước

bằng EtOAc (2 x 50 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (2 x 50 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô để thu được hợp chất **54.5** (470 mg). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_H$ 7,91 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 4,30-4,18 (m, 2H), 3,41-3,27 (m, 5H), 3,17 (s, 3H), 1,98-1,59 (m, 10H), 1,41-1,29 (m, 7H), 1,25-1,17 (m, 5H), 1,14-1,05 (m, 4H), 0,91-0,83 (m, 15H), 0,07-0,06 (m, 6 H).

**Tổng hợp hợp chất 54**

Thêm TBAF (1,63 g, 6,28 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **54.5** (470 mg, 0,786 mmol) trong THF (20 mL). Sau khi khuấy ở 80°C trong 16 giờ thu được dung dịch, và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này dung dịch $NH_4Cl$ trong nước bão hòa (30 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối bão hòa (100 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô để thu được cặn, tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~50% trong PE) để thu được hợp chất **54** (150 mg), hợp chất này được tinh chế tiếp bằng SFC (Cột DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm * 30 mm, 5 um); Điều kiện $NH_3H_2O$ 0,1% EtOH; Bắt đầu B 50%; Kết thúc B 50%; Tốc độ dòng (ml/phút) 80; Các lần tiêm 45) để thu được hợp chất **54** (95,9 mg, 64%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_H$ 7,90 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 4,28-4,17 (m, 2H), 3,41-3,34 (m, 5H), 3,17 (s, 3H), 2,56 (s, 1H), 1,98-1,58 (m, 6H), 1,50-1,10 (m, 13H), 1,09-0,93 (m, 10H), 0,82 (s, 3 H). **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, MS ESI được tính cho $C_{27}H_{37}N_3$ [M-2MeOH-$H_2O$+H]+ 402,3 tìm được là 402,3.

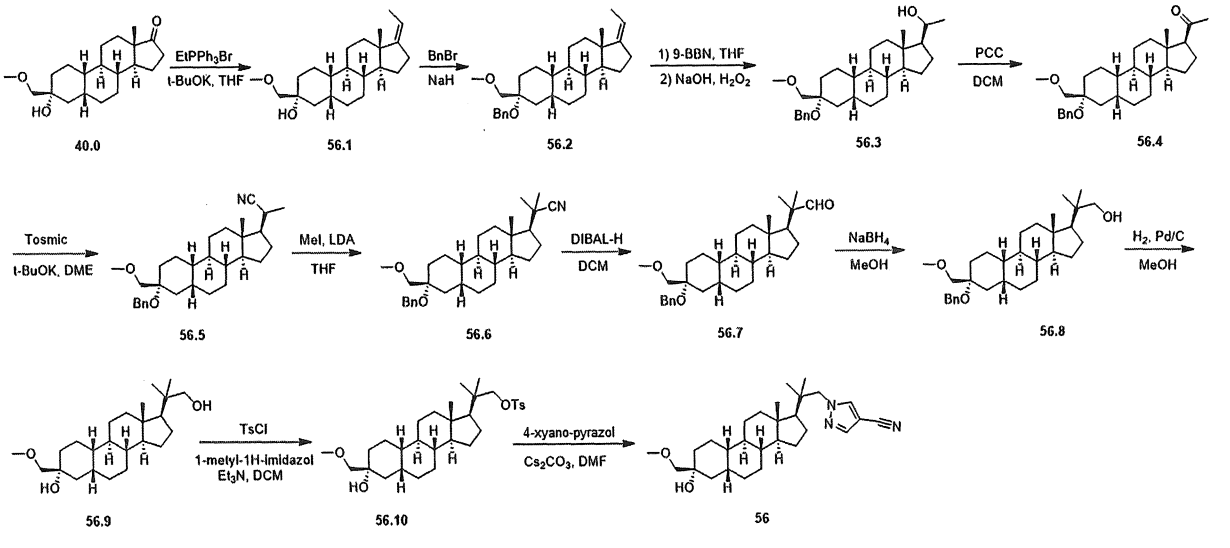
**Tổng hợp hợp chất 55.2**

Thêm NaH (211 mg, 5,30 mmol, 60%) vào dung dịch chứa hợp chất **55.1** (310 mg, 0,530 mmol) trong THF (10 mL) ở 0°C trong môi trường khí $N_2$ trong bình ba cổ 100 mL. Sau khi khuấy ở 25 °C trong 0,5 giờ, thêm MeI (752 mg, 5,30 mmol) vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi khuấy ở 25 °C trong 16 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này amoniac (1 mL) và đổ vào trong nước (50 mL). Chiết pha nước bằng EtOAc (2 x 50 mL) và rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (2 x 50 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô để thu được hợp chất **55.2** (500 mg). **$^1$H NMR**(400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_H$ 7,90 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 4,35-4,24 (m, 2H), 3,41-3,27 (m, 5H), 3,15 (s, 3H), 2,07-1,60 (m, 7H), 1,39-1,25 (m, 8H), 1,24-1,07 (m, 7H), 1,05-0,90 (m, 4H), 0,89-0,83 (m, 7H), 0,82-0,78 (m, 8H), 0,08-0,07 (m, 6H).

**Tổng hợp hợp chất 55**

Thêm TBAF (1,74 g, 6,68 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **55.2** (500 mg, 0,836 mmol) trong THF (20 mL). Sau khi khuấy ở 80°C trong 16 giờ thu được dung dịch, và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này dung dịch $NH_4Cl$ trong nước bão hòa (30 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối bão hòa (100 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô để thu được cặn, tinh chế phần cặn này bằng cột nhanh (EtOAc 0~50% trong PE) để thu được hợp chất **55** (250 mg), tinh chế tiếp phần cặn bằng SFC (Cột DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm * 30 mm, 5um); Điều kiện $NH_3H_2O$ 0,1% ETOH; Bắt đầu B 50%; Kết thúc B 50%; Tốc độ dòng (ml/phút) 80; Số lần bơm 60), thu được hợp chất **55** (71,2 mg, 28,5%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_H$ 7,90 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 4,27-4,20 (m, 2H), 3,42-3,35 (m, 5H), 2,58 (s, 3H), 2,05-1,57 (m, 7H), 1,51-1,06 (m, 15H), 1,00-0,93 (m, 8H), 0,79 (s, 3 H). **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, MS ESI được tính cho $C_{27}H_{37}N_3$ [M-2MeOH-$H_2O$+H]+ 402,3 tìm được là 402,3.

**VÍ DỤ 56: Tổng hợp 1- (2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-hydroxy-3-(metoxymetyl)-13-metylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-2-metylpropyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (56)**




**Tổng hợp hợp chất 56.1**

Thêm t-BuOK (12,5 g, 112 mmol) vào dung dịch chứa $EtPh_3PBr$ (41,5 g, 112 mmol) trong THF (110 mL) ở 25°C. Khuấy hỗn hợp này ở 50°C trong 1 giờ trong khi thêm dung dịch chứa hợp chất **40.0** (12,0 g, 37,4 mmol) trong THF (50 mL) vào hỗn hợp

phản ứng ở nhiệt độ dưới 50°C. Sau khi khuấy ở 40°C trong 16 giờ thêm hỗn hợp này vào $NH_4Cl$ bão hòa (100 mL). Chiết lớp nước bằng EtOAc (3 x 150 mL) và rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối bão hòa (100 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~30% trong PE) để thu được hợp chất **56.1** (14,0 g). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 5,15-5,05 (m, 1H), 3,42-3,37 (m, 5H), 2,41-2,30 (m, 1H), 2,27-2,11 (m, 2H), 1,88-1,80 (m, 1H), 1,74-1,68 (m, 1H), 1,66-1,63 (m, 3H), 1,63-1,59 (m, 2H), 1,56-1,53 (m, 1H), 1,52-1,45 (m, 2H), 1,44-1,35 (m, 5H), 1,35-1,18 (m, 5H), 1,17-1,02 (m, 4H), 0,87 (s, 3H)

**Tổng hợp hợp chất 56.2**

Thêm NaH (6,71 g, 168 mmol, 60% trong dầu khoáng) vào hỗn hợp chứa hợp chất **56.1** (14,0 g, 42,1 mmol) trong DMF (150 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp này ở 25°C trong 1 giờ và thêm BnBr (28,7 g, 168 mmol) vào. Sau khi khuấy ở 60°C trong 20 giờ thêm trietylamin (50 mL) vào và khuấy hỗn hợp này ở 60°C trong 30 phút nữa. Thêm hỗn hợp này vào $NH_4Cl$ (100 mL) và chiết pha nước bằng EtOAc (3 x 100 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối bão hòa (2 x 100 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0-20% trong PE) để thu được hợp chất **56.2** (18,8 g). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,37-7,37 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,17-5,05 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,58 (d, J=4,0 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,42-2,31 (m, 1H), 2,28-2,11 (m, 2H), 1,94-1,83 (m, 1H), 1,79-1,70 (m, 2H), 1,69-1,63 (m, 4H), 1,62-1,57 (m, 2H), 1,54-1,51 (m, 1H), 1,50-1,37 (m, 4H), 1,37-1,31 (m, 1H), 1,30-1,21 (m, 3H), 1,18-0,99 (m, 4H), 0,88 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 56.3**

Thêm dime 9-BBN (32,4 g, 133 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **56.2** (18,8 g, 44,4 mmol) trong THF (200 mL) ở 25°C. Khuấy hỗn hợp này ở 40°C trong 1 giờ. Thêm etanol (10,2 g, 222 mmol) vào hỗn hợp thu được ở 0°C. Sau đó thêm từng giọt NaOH trong nước (44,4 mL, 5M) ở 0°C sau đó là $H_2O_2$ (22,2 mL, 10M, 222 mmol) vào. Sau khi bổ sung, khuấy hỗn hợp này ở 80°C trong 1 giờ. Thêm $Na_2S_2O_3$ bão hòa (100 mL) vào và khuấy hỗn hợp trong 30 phút. Chiết lớp nước bằng EtOAc (200 mL), rửa bằng nước muối bão hòa (2 x 100 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan và cô pha hữu cơ kết hợp trong chân không để thu được hợp chất **56.3** (13,0 g).

**Tổng hợp hợp chất 56.4**

Thêm silica gel (6,6 g) và PCC (4,38 g, 20,4 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **56.3** (3,0 g, 6,8 mmol) trong DCM (30 mL) ở 25°C. Sau khi khuấy ở 25°C trong 25 phút lọc huyền phù, và rửa bánh lọc bằng DCM (2 X 50 mL). Cô dịch lọc đã được gộp lại, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (EtOAc 0-20% trong PE) để thu được hợp chất **56.4** (2,6 g, 87,2%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,40-7,29 (m, 4H), 7,25-7,21 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,59 (d, J=3,6 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,55 (t, J=8,4 Hz, 1H), 2,19-2,13 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,03-1,96 (m, 1H), 1,92-1,79 (m, 3H), 1,77-1,59 (m, 5H), 1,54-1,32 (m, 7H), 1,31-1,03 (m, 6H), 0,61 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 56.5**

Thêm dung dịch chứa hợp chất **56.4** (1,0 g, 2,27 mmol) trong DME (10 mL) và dung dịch chứa Tosmic (886 mg, 4,54 mmol) trong DME (10 mL) vào dung dịch được khuấy chứa t-BuOK (1,01 g, 9,08 mmol) trong t-BuOH (10 mL) trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 25°C trong 72 giờ dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp này $NH_4Cl$ trong nước (40 mL, bão hòa) và chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp qua $Na_2SO_4$, lọc, cô và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (EtOAc 0-15% trong PE) để thu được hợp chất **56.5** (1,0 g, 98%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,29-7,39 (m, 4 H) 7,20-7,25 (m, 1 H) 4,58 (s, 2 H) 3,53-3,64 (m, 2 H) 3,38 (s, 3 H) 2,25-2,70 (m, 2 H) 1,60-2,08 (m, 10 H) 1,26-1,45 (m, 9 H) 0,89-1,22 (m, 7 H) 0,73 (d, J=2,00 Hz, 3 H)

**Tổng hợp hợp chất 56.6**

Thêm n-BuLi (10,6 mL, 2,5 M trong hexan, 26,6 mmol) vào dung dịch chứa DIPEA (3,12 mL, 22,2 mmol) trong THF (50 mL) trong môi trường khí $N_2$ ở -70°C. Làm ấm hỗn hợp này đến 0°C và khuấy trong 0,5 giờ trong môi trường khí $N_2$. Thêm LDA mới được điều chế (2,37 g, 22,2 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất **56.5** (1,0 g, 2,22 mmol) trong môi trường khí $N_2$ trong THF (50 mL) ở -70°C. Khuấy hỗn hợp này ở -70°C trong 1 giờ khi thêm metyl iodua (3,15 g, 22,2 mmol) vào trong môi trường khí $N_2$ và sau đó gia nhiệt hỗn hợp này đến 20°C trong 16 giờ. Thêm nước (50 mL) và chiết pha nước bằng EtOAc (3 x 50 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (50 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc, cô và tinh chế bằng cột nhanh (EtOAc 0~2% trong PE) để thu được hợp chất **56.6** (900 mg). **$^1$H NMR**(400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,35-7,20 (m, 4H), 7,20-7,05 (m, 1H), 4,55-4,45 (m, 2H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,30 (s,

3H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,90-1,65 (m, 9H), 1,65-1,50 (m, 3H), 1,50-1,40 (m, 2H), 1,36-1,27 (m, 13H), 1,27-1,15 (m, 6H), 1,15-0,95 (m, 2H), 0,87-0,80 (m, 4H), 0,80-0,75 (m, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 56.7**

Thêm từ từ dung dịch chứa DIBAL-H (9,40 mL, 9,40 mmol, 1 M trong toluen) vào dung dịch chứa hợp chất **56.6** (900 mg, 1,88 mmol) trong DCM (10 mL) ở -70°C. Sau khi khuấy trong 30 phút ở -70°C, thêm HCl (4 ml, 0,468 M, 1,88 mmol) vào. Sau khi khuấy ở 25°C thêm 10 phút rót cẩn thận hỗn hợp này vào $H_2O$ (30 mL), chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$, lọc và cô để thu được hợp chất **56.7** (800 mg). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 9,70 (s, 1H), 7,45-7,30 (m, 4H), 7,30-7,20 (m, 1H), 4,65-4,50 (m, 2H), 3,65-3,50 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,00-1,85 (m, 2H), 1,85-1,60 (m, 10H), 1,60-1,55 (m, 2H), 1,56-1,35 (m, 5H), 1,34-1,21 (m, 14H), 1,20-1,15 (m, 3H), 1,14-0,95 (m, 8H), 0,90-0,88 (m, 8H), 0,87-0,75 (m, 6H), 0,70 (s, 2H).

**Tổng hợp hợp chất 56.8**

Thêm từ từ $NaBH_4$ (323 mg, 8,55 mmol) vào huyền phù chứa hợp chất **56.7** (800 mg, 1,71 mmol) trong MeOH khan (20 mL) ở 0°C. Sau khi khuấy ở 20°C trong 30 phút thu được hỗn hợp không màu. Đổ từ từ hỗn hợp này vào $H_2O$ (20 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 20 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (10 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$, lọc, cô và tinh chế bằng cột nhanh (EtOAc 0~7% trong PE) để thu được hợp chất **56.8** (500 mg, 62%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,40-7,30 (m, 4H), 7,25-7,20 (m, 1H), 4,55-4,50 (m, 2H), 3,70-3,55 (m, 2H), 3,45-3,25 (m, 5H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 4H), 1,70-1,52 (m, 7H), 1,50-1,35 (m, 5H), 1,32-1,20 (m, 6H), 1,20-0,95 (m, 5H), 0,99 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 56.9**

Thêm Pd/C (50 mg) vào dung dịch chứa hợp chất **56.8** (500 mg, 1,06 mmol) trong MeOH (20 mL) trong môi trường khí $N_2$. Sau khi hydro hóa ở 50°C dưới 50 psi trong 16 giờ, lọc hỗn hợp phản ứng qua đệm Celite và rửa bằng EtOAc (3 x 50 mL). Cô dịch lọc để thu được hợp chất **56.9** (270 mg). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 3,50-3,35 (m, 7H), 2,58 (s, 1H), 2,10-1,95 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 4H), 1,70-1,55 (m, 3H), 1,50-1,35 (m, 8H), 1,30-1,20 (m, 4H), 1,15-1,10 (m, 4H), 1,01 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,78 (s, 3H).

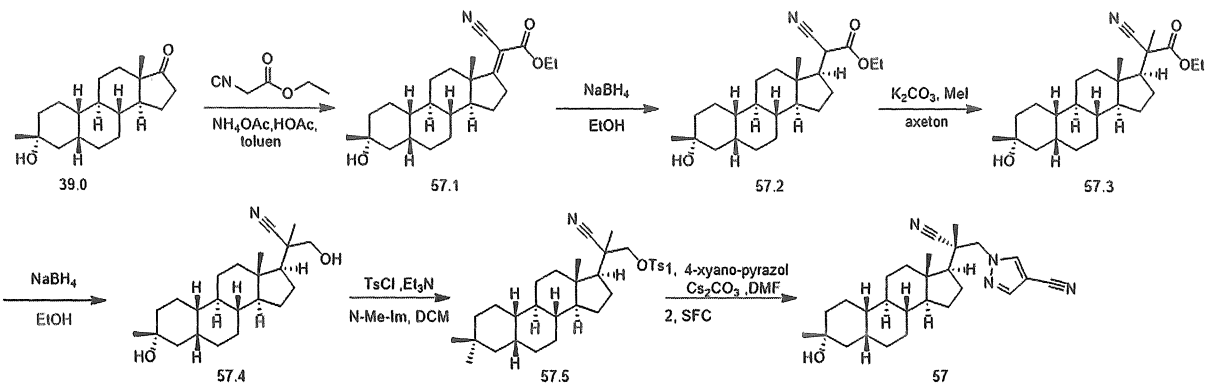
**Tổng hợp hợp chất 56.10**

Thêm 1-metyl-1H-imidazol (21,6 mg, 0,264 mmol), TEA (0,0365ml, 0,264 mmol) và TsCl (25,1 mg, 0,132 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **56.9** (50 mg, 0,132 mmol) trong DCM (10 mL). Sau khi khuấy ở 20°C trong 1 giờ, rửa hỗn hợp này với nước (5 mL) và chiết lớp nước bằng DCM (3 x 20 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (50 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô để thu được hợp chất **56.10** (50 mg).

**Tổng hợp hợp chất 56**

Thêm $Cs_2CO_3$ (244 mg, 0,750 mmol) và 4-xyano-pyrazol (104 mg, 1,12 mmol) vào dung dịch chứa **56.10** (200 mg, 0,375 mmol) trong DMF (20 mL) ở 25°C. Sau khi khuấy ở 120°C trong 12 giờ, rửa hỗn hợp này với nước (10 mL) và chiết pha nước bằng EtOAc (2 x 10 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (2 x 10 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc, cô và tinh chế bằng HPLC (Cột: Chiralcel OD-3 150×4,6mm I.D., 3um); Điều kiện: nước ($NH_3H_2O$ 0,05%+$NH_4HCO_3$10 mM)-ACN; Gradien: từ 64% đến 94% của B; Tốc độ dòng: 30 ml/phút; Các lần tiêm: 4; Nhiệt độ của cột: 35°C) để thu được hợp chất **56** (50 mg, 20,0%). Tinh chế hợp chất **56** (50 mg, 0,110 mmol) bằng cột nhanh (EtOAc 0~20% trong PE) để thu được hợp chất **56** (7,8 mg, 15,6%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,80 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,15-4,00 (m, 1H), 3,95-3,85 (m, 1H), 3,45-3,30 (m, 6H), 2,56 (s, 1H), 2,00-1,90 (m, 1H),, 1,85-1,65 (m, 4H), 1,64-1,55 (m, 5H), 1,54-1,45 (m, 1H), 1,44-1,30 (m, 5H), 1,29-1,15 (m, 4H), 1,14-1,00 (m, 4H), 0,98 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,82 (s, 3H). **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, MS ESI được tính cho $C_{28}H_{42}N_3O$ $[M–H_2O+H]^+$ 436,4 tìm được là 436,4.

**VÍ DỤ 57: Tổng hợp 1-((S)-2-xyano-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-hydroxy-3,13-dimetylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)propyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (57)**




**Tổng hợp hợp chất 57.1**

Thêm axit amin axetic (2,38 g, 30,9 mmol), axit axetic (6,18 g, 103 mmol) và etyl-l,2-isoxyanoaxetat (2,33 g, 20,6 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **39.0** (3 g, 10,3 mmol) trong toluen (50 mL) ở 25°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 140°C trong 18 giờ dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này $NH_4Cl$ trong nước bão hòa (50 mL) ở 20°C. Chiết lớp nước bằng EtOAc (2 x 50 mL) và cô pha hữu cơ kết hợp. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~20% trong PE) để thu được hợp chất **57.1** (3,5 g). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 4,20-4,31 (m, 2H), 3,07-3,23 (m, 1H), 2,68-3,02 (m, 2H), 1,72-1,92 (m, 5H), 1,38-1,69 (m, 11H), 1,23-1,36 (m, 12H), 1,10-1,22 (m, 3H), 1,01 (s, 3H),

**Tổng hợp hợp chất 57.2**

Thêm $NaBH_4$ (12,2 mg, 0,3225 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **57.1** (500 mg, 1,29 mmol) trong EtOH (5 mL) ở 0°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 0°C trong 0,5 giờ dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này dung dịch $NH_4Cl$ trong nước bão hòa (10 mL). Chiết lớp nước bằng EtOAc (2 x 10 mL) và cô pha hữu cơ kết hợp. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~20% trong PE) để thu được hợp chất **57.2** (500 mg). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 4,09-4,29 (m, 2H), 3,23-3,42 (m, 1H), 1,98-2,24 (m, 2H), 1,63-1,89 (m, 6H), 1,36-1,51 (m, 7H), 1,26 (m, 10H), 0,95-1,23 (m, 6H), 0,76 (d, J=4,4 Hz, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 57.3**

Vào dung dịch chứa hợp chất **57.2** (400 mg, 1,03 mmol) trong axeton (10 mL), thêm MeI (2,93 mL, 46,3 mmol) và $K_2CO_3$ (1,44 g, 10,3 mmol) vào hỗn hợp phản ứng ở 25°C. Sau khi khuấy trong 16 giờ ở 25°C đổ phần cặn vào nước (20 mL). Chiết pha nước bằng EtOAc (2 x 20 mL) và rửa pha hữu cơ kết hợp với nước (2 x 20 mL), làm

khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô để thu được hợp chất **57.3** (350 mg, 85%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 4,18-4,28 (m, 2H), 1,76-2,01 (m, 8H), 1,63-1,72 (m, 3H), 1,46-1,51 (m, 2H), 1,35 (m, 9H), 1,26 (m, 7H), 1,00-1,10 (m, 5H), 0,94 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 57.4**

Thêm $NaBH_4$ (491 mg, 13,0 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **57.3** (350 mg, 0,8715 mmol) trong EtOH (10 mL) ở 25°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 25°C trong 18 giờ dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này $NH_4Cl$ trong nước bão hòa (20 mL) ở 25°C. Chiết lớp nước bằng EtOAc (2 x 20 mL) và cô pha hữu cơ kết hợp. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~20% trong PE) để thu được hợp chất **57.4** (310 mg, 99%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 3,91-3,99 (m, 1H), 3,51-3,60 (m, 1H), 1,58-1,98 (m, 11H), 1,36-1,44 (m, 8H), 1,21-1,30 (m, 8H), 1,01-1,16 (m, 5H), 0,94 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 57.5**

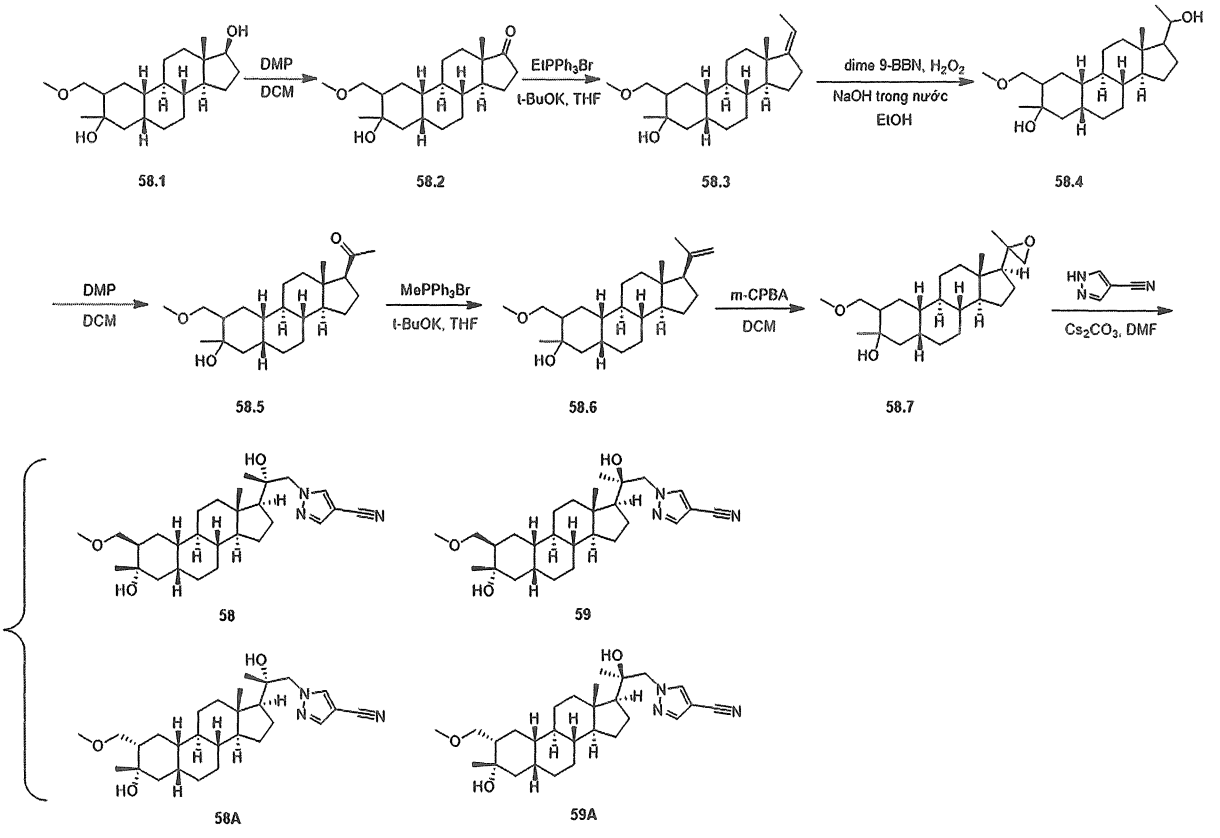
Thêm N-Me-Im (87,2 mg, 0,8621 mmol), TEA (436 mg, 4,31 mmol) và TsCl (985 mg, 5,17 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **57.4** (310 mg, 0,8621 mmol) trong DCM (20 mL). Sau khi khuấy ở 20°C trong 2 giờ rửa hỗn hợp này với nước (40 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột (EtOAc 0%-40% trong PE) để thu được hợp chất **57.5** (260 mg, 58,8%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,79-7,85 (m, 2H), 7,36-7,40 (m, 2H), 4,19-4,24 (m, 1H), 3,95-4,00 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,59-1,90 (m, 10H), 1,54 (s, 3H), 1,33-1,50 (m, 12H), 0,98-1,15 (m, 6H), 0,84 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 57**

Thêm $Cs_2CO_3$ (331 mg, 1,00 mmol), 4-xyano-pyrazol (94,0 mg, 1,01 mmol) và KI (83,9 mg, 0,51 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **57.5** (260 mg, 0,51 mmol) trong DMF (5 mL) ở 25°C. Sau khi khuấy ở 120°C trong 18 giờ rửa hỗn hợp này với nước (10 mL) và chiết pha nước bằng EtOAc (2 x 10 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối bão hòa (2 x 10 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc, cô và tinh chế bằng cột nhanh (EtOAc 60-80% trong PE) để thu được hợp chất **57** (130 mg, 59%). Hợp chất **57** (110 mg, 0,2530 mmol, phổ SFC: SAGE-LXM-138-P1A K3) được tinh chế bằng SFC (Phenomenex-Xenluloza-2 (250mm*30mm, 10um)); Pha động: A: $CO_2$ B: $NH_3H_2O$ 0,1% EtOH; gradien: từ 55% đến 55% của B, Tốc độ dòng chảy (ml/phút): 80) thu được **57** (68,0 mg, 62%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 8,10 (s, 1H), 7,83 (s,

1H), 4,66 (d, J=13,6 Hz, 1H), 4,16 (d, J=14,0 Hz, 1H), 1,95-2,03 (m, 2H), 1,64-1,88 (m, 7H), 1,54 (s, 3H), 1,44-1,45 (m, 1H), 1,38-1,52 (m, 5H), 1,24-1,32 (m, 7H), 1,18 (s, 3H), 1,08-1,14 (m, 3H), 1,04 (s, 3H). **LC-ELSD/MS** 30-90AB_2 phút_E, độ tinh khiết 99%,; MS ESI được tính cho C27H38N4O $[M+H]^+$ 435,3, tìm được là 435,3.

**CÁC VÍ DỤ 58 & 59: Tổng hợp 1-((S)-2-hydroxy-2-((2R,3S,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-hydroxy-2-(metoxymetyl)-3,13-dimetylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)propyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (58) & 1-((R)-2-hydroxy-2-((2R,3S,5R,8R,9R, 10S,13S,14S,17S)-3-hydroxy-2-(metoxymetyl)-3,13-dimetylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)propyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (59) & 1-((S)-2-hydroxy-2-((2S,3S,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-hydroxy-2-(metoxymetyl)-3,13-dimetylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)propyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (58A) &1-((R)-2-hydroxy-2-((2S,3S,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-hydroxy-2-(metoxymetyl)-3,13-dimetylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)propyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (59A)**




**Tổng hợp hợp chất 58.2**

Thêm từng phần DMP (950 mg, 2,24 mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất **58.1** (380 mg, 1,12 mmol) trong DCM (10 mL). Sau khi khuấy ở 20°C trong 2 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp này $NaHCO_3$ (30 mL) và $Na_2S_2O_3$ (30 mL) sau đó chiết bằng DCM (2 x 20 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng $Na_2S_2O_3$ (2 x 100 mL, bão hòa), nước muối (300 mL, bão hòa), làm khô qua $Na_2SO_4$, lọc và cô để thu được hợp chất **58.2** (600 mg). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 3,70-3,66 (m, 1H), 3,42-3,23 (m, 4H), 2,47-2,40 (m, 1H), 2,18-1,60 (m, 8H), 1,57-1,14 (m, 14H), 1,13-0,86 (m, 6H).

**Tổng hợp hợp chất 58.3**

Thêm t-BuOK (1,20 g, 10,7 mmol) vào huyền phù chứa $Ph_3PEtBr$ (3,97 g, 10,7 mmol) trong THF (20 mL). Sau khi khuấy ở 40°C trong 30 phút trong môi trường khí $N_2$, thêm hợp chất **58.2** (600 mg, 1,79 mmol) trong THF (20 mL) vào, sau đó khuấy hỗn hợp thu được ở 40°C trong 16 giờ trong môi trường khí $N_2$. Đổ hỗn hợp phản ứng này vào nước (90 mL). Chiết pha nước bằng EtOAc (2 x100 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (100 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Tinh chế sản phẩm bằng cột nhanh (EtOAc 0~10% trong PE) để thu được hợp chất **58.3** (350 mg). **$^1$H**

**NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 5,14-5,09 (m, 1H), 3,84-3,74 (m, 1H), 3,42-3,29 (m, 5H), 2,38-2,13 (m, 3H), 1,96-1,51 (m, 7H), 1,49-1,03 (m, 15H), 1,01-0,86 (m, 6 H).

**Tổng hợp hợp chất 58.4**

Thêm dime 9-BBN (797 mg, 3,27 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **58.3** (380 mg, 1,09 mmol) trong THF (30 mL) ở 25°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 40°C trong 16 giờ, làm nguội hỗn hợp phản ứng và dập tắt bằng EtOH (0,8 mL, 13,0 mmol) ở 0°C, sau đó thêm từ từ NaOH (2,6 mL, 5M, 13,0 mmol) vào hỗn hợp phản ứng. Sau đó thêm từ từ $H_2O_2$ (1,63 mL, 16,3 mmol, 10 M trong nước) vào duy trì nhiệt độ dưới 30°C. Khuấy hỗn hợp này ở 70°C trong 1 giờ nữa. Chiết pha nước bằng etyl axetat (3 x 100 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng $Na_2S_2O_3$ bão hòa (2 x 100 mL), nước muối (100 mL), làm khô trên $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô trong chân không để thu được cặn, tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~20% trong PE) để thu được hợp chất **58.4** (250 mg). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 3,84-3,67 (m, 2H), 3,41-3,29 (m, 5H), 1,95-1,59 (m, 8H), 1,53-1,18 (m, 13H), 1,16-0,75 (m, 9H), 0,66-0,65 (m, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 58.5**

Thêm DMP (576 mg, 1,36 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **58.4** (250 mg, 0,685 mmol) trong DCM (10 mL) ở 25°C. Sau khi khuấy ở 25°C trong 60 phút, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp này $NaHCO_3$ (300 mL) và $Na_2S_2O_3$ (300 mL) sau đó chiết bằng DCM (2 x 100 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng $Na_2S_2O_3$ (2 x 100 mL, bão hòa), nước muối (300 mL, bão hòa), làm khô qua $Na_2SO_4$, lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **58.5** (400 mg). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 3,78-3,71 (m, 1H), 3,45-3,32 (m, 5H), 2,56-2,50 (m, 2H), 2,26-1,85 (m, 7H), 1,83-1,54 (m, 6H), 1,53-1,29 (m, 6H), 1,25-0,79 (m, 7H), 0,63-0,60 (m, 4H).

**Tổng hợp hợp chất 58.6**

Thêm t-BuOK (493 mg, 4,40 mmol) vào huyền phù chứa $Ph_3PMeBr$ (1,57 g, 4,40 mmol) trong THF (20 mL) ở 25°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 50°C trong 30 phút, thêm từng giọt dung dịch chứa hợp chất **58.5** (400 mg, 1,10 mmol) trong THF (20 mL) vào huyền phù thu được, và sau đó là khuấy hỗn hợp này ở 50°C trong 2 giờ trong môi trường khí $N_2$. Đổ hỗn hợp phản ứng này vào $NH_4Cl$ 10% trong nước (100 mL). Chiết pha nước bằng EtOAc (3 x 100 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp

bằng nước muối (100 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Tinh chế sản phẩm bằng cột nhanh (EtOAc 0~10% trong PE) để thu được hợp chất **58.6** (200 mg). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 4,84 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,87-3,75 (m, 1H), 3,42-3,31 (m, 5H), 2,04-1,56 (m, 9H), 1,51-1,18 (m, 12H), 1,15-0,83 (m, 8H), 0,57 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 58.7**

Thêm m-CPBA (190 mg, 85%, 0,94 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **58.6** (170 mg, 0,471mmol) trong DCM (10 mL) ở 15°C và khuấy trong 0,5 giờ. Dập tắt hỗn hợp này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (100 mL). Tách pha DCM và rửa bằng $NaHCO_3/Na_2S_2O_3$ trong nước bão hòa (1:1, 3 x 100 mL), nước muối (100 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$, lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **58.7** (250 mg). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 3,92-3,72 (m, 1H), 3,42-3,30 (m, 5H), 2,88-2,87 (m, 0,7H), 2,56-2,49 (m, 1H), 2,32-2,31 (m, 0,3H), 2,05-1,52 (m, 7 H), 1,48-1,20 (m, 12H), 1,18-0,81 (m, 10H), 0,79-0,67 (m, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 58 & 59 & 58A & 59A**

Thêm 1H-pyrazol-4-cacbonitril (184 mg, 1,98 mmol) và $Cs_2CO_3$ (645 mg, 1,98 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **58.7** (250 mg, 0,663 mmol) trong DMF (10 mL). Sau khi khuấy ở 130°C trong 16 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước (100 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 100 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp với LiCl 5% (3 x 100 mL) và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~12% trong PE) để thu được 200 mg hợp chất, hợp chất này được tinh chế bằng SFC (Cột DAICEL CHIRALPAK IG (250mm*30mm,10um); Điều kiện $NH_3H_2O$ 0,1% ETOH; Bắt đầu B 60%; Kết thúc B 60%) để thu được hợp chất **58** (8,9 mg, 6%), **59** (10,1 mg, 6%), **58A** (46,7 mg, 31%), **59A** (22,2 mg, 14%).

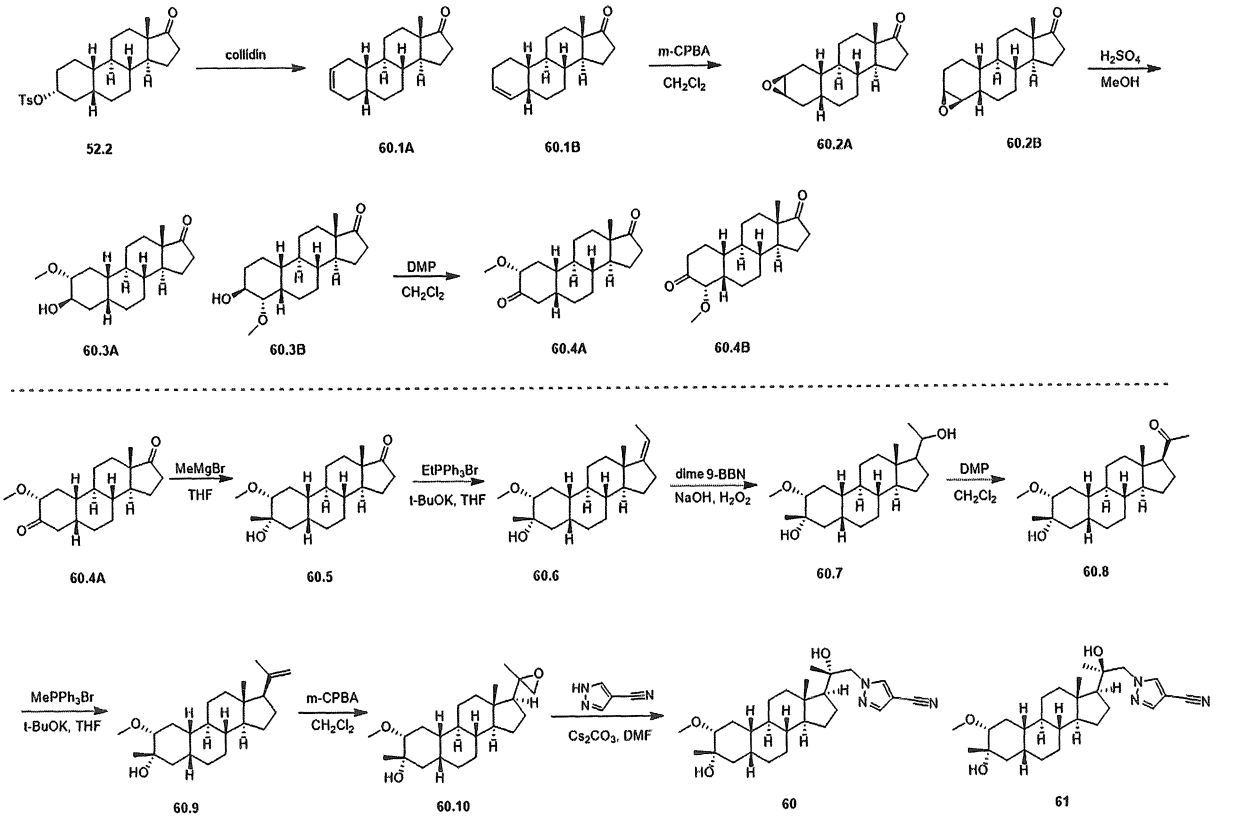
Hợp chất 58: **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,92 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 4,36-4,33 (m, 1H), 4,09-4,06 (m, 1H), 3,84 (s, 1H), 3,40-3,29 (m, 4H), 2,49 (s, 1H), 2,02-1,56 (m, 8H), 1,49-1,12 (m, 12H), 1,11-0,91 (m, 13 H). **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, MS ESI được tính cho $C_{27}H_{36}N_3$ [M-2$H_2O$-MeOH+H]+ 402,3 tìm được là 402,3.

Hợp chất 59: **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,88 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 4,18-4,15 (m, 1H), 4,02-3,99 (m, 1H), 3,85 (s, 1H), 3,40-3,29 (m, 6H), 2,32 (s, 1H), 2,07-1,58 (m, 5H), 1,50-1,18 (m, 11H), 1,16-0,85 (m, 15 H). **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, MS ESI được tính cho $C_{27}H_{36}N_3$ [M-2$H_2O$-MeOH+H]+ 402,3 tìm được là 402,3.

Hợp chất 58A: **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,92 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 4,36-4,32 (m, 1H), 4,10-4,07 (m, 1H), 3,71 (t, J=9,2Hz, 1H), 3,41-3,34 (m, 4H), 3,22 (s, 1H), 2,50 (s, 1H), 2,04-2,00 (m, 1H), 1,88-1,57 (m, 9H), 1,46-1,14 (m, 10H), 1,11-0,85 (m, 12H). **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, MS ESI được tính cho $C_{27}H_{36}N_3$ $[M-2H_2O-MeOH+H]^+$ 402,3 tìm được là 402,3.

Hợp chất 59A: **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,88 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 4,18-4,14 (m, 1H), 4,02-3,99 (m, 1H), 3,71 (t, J=8,8Hz, 1H), 3,41-3,34 (m, 4H), 3,24 (s, 1H), 2,28 (s, 1H), 2,08-1,57 (m, 9H), 1,52-1,12 (m, 11H), 1,09-0,88 (m, 12H). **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, MS ESI được tính cho $C_{27}H_{36}N_3$ $[M-2H_2O-MeOH+H]^+$ 402,3 tìm được là 402,3.

**CÁC VÍ DỤ 60 & 61: Tổng hợp 1-((S)-2-hydroxy-2-((2R,3S,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-hydroxy-2-metoxy-3,13-dimetylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)propyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (60) & 1-((R)-2-hydroxy-2-((2R,3S,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-hydroxy-2-metoxy-3,13-dimetylhexadecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)propyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (61)**




**Tổng hợp hợp chất 60.1A & 60.1B**

Thêm hợp chất **52.2** (16,0 g, 37,1 mmol) vào collidin (150 mL, 37,1 mmol) ở 25°C trong môi trường khí $N_2$. Khuấy hỗn hợp này ở 140°C trong 16 giờ để thu được dung dịch. Đổ hỗn hợp này vào nước (500 mL), chiết bằng EtOAc (3 x 400 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp với nước (3 x 100 mL), nước muối (200 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~20% trong PE) để thu được hợp chất **60.1A và 60.1B** (8,60 g). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 0,87 (s, 1H) 0,91 (s, 1H) 0,94-1,10 (m, 2H) 1,10-1,33 (m, 6H) 1,53 (br dd, J=6,02, 2,76 Hz, 7H) 1,67-1,83 (m, 3 H) 1,83-1,97 (m, 3H) 2,28-2,72 (m, 3H) 5,31-5,55 (m, 1 H) 5,60 (br s, 1H).

**Tổng hợp hợp chất 60.2A & 60.2B**

Thêm m-CPBA (10,0 g, 49,8 mmol) vào dung dịch được trộn sẵn chứa hợp chất **60.1A và 60.1B** (8,60 g, 33,2 mmol) trong DCM (90 mL) ở 0°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 25°C trong 2 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp này $NaHCO_3$ bão hòa (100 mL) và chiết bằng DCM (2 x 150 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng $Na_2S_2O_3$ (2 x 100 mL, bão hòa), nước muối (2 x 100 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~20% trong PE) để thu được hợp chất **60.2A và 60.2B** (4,60 g). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 30,64-0,82 (m, 1H) 0,71-0,89 (m, 1H) 0,82-0,86 (m, 1H) 0,87 (br s, 1H) 0,9-1,12 (m, 2H) 1,12-1,33 (m, 4H) 1,30-1,44 (m, 3H) 1,44-1,65 (m, 3H) 1,65-1,76 (m, 2H) 1,76-1,89 (m, 2H) 1,89-2,09 (m, 3H) 2,09-2,74 (m, 2H) 2,76-3,31 (m, 1H).

**Tổng hợp hợp chất 60.3A & 60.3B**

Xử lý dung dịch chứa hỗn hợp gồm hợp chất **60.2A** và **60.2B** (4,80 g, 17,4 mmol) trong MeOH (50 mL) với 0,5 mL $H_2SO_4$ (98%) ở 25°C trong 3 giờ. Xử lý hỗn hợp phản ứng bằng $NaHCO_3$ bão hòa (200 mL). Chiết hỗn hợp bằng EtOAc (2 x 300 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (2 x 200 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (EtOAc 0~15% trong PE) để thu được hợp chất **60.3A và 60.3B** (4,30 g). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 0,87 (s, 3H) 0,87-0,89 (m, 1H) 0,91-1,13 (m, 3H) 1,14-1,35 (m, 6H) 1,35-1,60 (m, 4H) 1,70-2,01 (m, 4H) 2,06-2,65 (m, 3H) 2,96-3,24 (m, 1H) 3,33 (s, 1H) 3,37 (s, 1H) 3,40 (s, 2H) 3,60-3,77 (m, 1H).

**Tổng hợp hợp chất 60.4A & 60.4B**

Thêm DMP (1,38 g, 3,26 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **60.3A và 60.3B** (500 mg, 1,63 mmol) trong DCM (10 mL) ở 25°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 25°C trong 1 giờ, thêm một mẻ DMP khác (1,38 g, 3,26 mmol) vào hỗn hợp phản ứng ở 25°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 35°C trong 2 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp này $NaHCO_3$ trong nước bão hòa và $Na_2S_2O_3$ trong nước bão hòa (50 mL, 1:1). Chiết hỗn hợp bằng DCM (2 x 100 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp với hỗn hợp chứa $NaHCO_3$ trong nước bão hòa và $Na_2S_2O_3$ trong nước bão hòa (150 mL, 1:1), rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (2 x 100 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế (Cột:Welch Xtimate C18 150*25mm*5um; Điều kiện: nước (FA 0,225%)-ACN; Bắt đầu B:70%; Kết thúc B:100%) để thu được hợp chất **60.4A** (50 mg, 10,0 %) và **60.4B** (430 mg).

Hợp chất 60.4A: **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 5,70-5,65 (m, 1H), 5,42-5,36 (m, 1H), 3,93-3,89 (m, 1H), 3,60-3,56 (m, 1H), 2,58-2,48 (m, 2H), 2,24-1,90 (m, 6H), 1,80-1,10 (m, 16H), 1,00-0,87 (m, 1H), 0,60 (s, 3H). **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, MS ESI được tính cho $C_{19}H_{29}O_3$ $[M+H]^+$ 305,2 tìm được là 305,2.

Hợp chất 60.4B: **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 0,70 (s, 1H) 0,83-0,91 (m, 3H) 0,92-1,08 (m, 1H) 1,08-1,26 (m, 1H) 1,26-1,50 (m, 4H) 1,65-1,76 (m, 3H) 1,76-1,90 (m, 2H) 1,90-2,02 (m, 2H) 2,05 (br d, J=8,78 Hz, 2H) 2,12-2,27 (m, 1H) 2,27-2,36 (m, 1H) 2,45 (br dd, J=19,20, 8,66 Hz, 1H) 2,66-2,80 (m, 1H) 3,01 (t, J=13,80 Hz, 1H) 3,25 (s, 1H) 3,26 (s, 1H) 3,27-3,28 (m, 1H) 3,48 (br d, J=3,51 Hz, 1H).

**Tổng hợp hợp chất 60.5**

Thêm từng giọt MeMgBr (1,9 mL, 3 M trong etyl ete, 5,70 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **60.4A** (350 mg, 1,14 mmol) trong THF (10 mL) ở -70°C và khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ. Rót từ từ hỗn hợp phản ứng này vào axit xitric trong nước bão hòa (20 mL) ở nhiệt độ dưới 10°C. Chiết pha nước bằng EtOAc (2 x 20 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (30 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô để thu được hợp chất **60.5** (450 mg). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 3,37 (s, 3H), 3,05 (s, 1H), 3,01 (br s, 1H), 2,43 (dd, J = 8,2, 19,2 Hz, 1H), 2,28-2,17 (m, 1H), 2,13-2,06 (m, 1H), 1,92-1,75 (m, 5H), 1,55-1,33 (m, 8H), 1,22 (s, 3H), 1,21-1,03 (m, 5H), 0,87 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 60.6**

Thêm t-BuOK (784 mg, 7,00 mmol) vào huyền phù chứa $EtPh_3PBr$ (2,59 g, 7,00 mmol) trong THF khan (20 mL) ở 25°C trong môi trường khí $N_2$ và khuấy ở 45°C trong 30 phút. Sau đó thêm từng giọt dung dịch chứa hợp chất **60.5** (450 mg, 1,40 mmol) trong THF khan (10 mL) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 16 giờ. Làm nguội hỗn hợp này và đổ vào trong nước (25 mL) và khuấy trong 10 phút. Chiết pha nước bằng EtOAc (2 x 30 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (2 x 50 mL), lọc, làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~15% trong PE) để thu được hợp chất **60.6** (350 mg, 75,2%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 5,21-5,02 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,09 (s, 1H), 3,00 (br s, 1H), 2,45-2,09 (m, 4H), 1,98-1,87 (m, 1H), 1,86-1,77 (m, 2H), 1,70-1,57 (m, 6H), 1,54-1,31 (m, 6H), 1,22 (s, 3H), 1,20-1,04 (m, 4H), 0,97-0,89 (m, 1H), 0,88 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 60.7**

Thêm 9-BBN (8,4 ml, 4,20 mmol, 0,5 M trong THF) vào dung dịch chứa hợp chất **60.6** (350 mg, 1,05 mmol) trong THF (20 mL) trong môi trường khí $N_2$. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 50°C trong môi trường khí $N_2$ trong 2 giờ. Làm nguội hỗn hợp này đến 0°C. Sau đó thêm etanol (0,902 mL, 15,7 mmol) và NaOH (3,13 mL, 5 M, 15,7 mmol) vào hỗn hợp phản ứng. Sau đó, thêm từng giọt $H_2O_2$ (1,56 mL, 10 M, 15,7 mmol) ở 0°C vào. Khuấy hỗn hợp này ở 50°C trong 2 giờ. Thêm $Na_2S_2O_3$ trong nước bão hòa (50 mL) vào và khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 1 giờ nữa. Kiểm tra phản ứng bằng giấy thử kali iođua tinh bột để xác nhận $H_2O_2$ dư đã được loại bỏ. Chiết pha nước bằng EtOAc (3 x 20 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (2 x 50 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô để thu được hợp chất **60.7** (350 mg).

**Tổng hợp hợp chất 60.8**

Thêm DMP (1,69 g, 3,99 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **60.7** (350 mg, 0,998 mmol) trong DCM (30 mL) ở 25°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 25°C trong 0,5 giờ, dập tắt hỗn hợp thu được bằng $NaHCO_3$ và $Na_2S_2O_3$ (50 mL, 1:1). Chiết hỗn hợp bằng DCM (2 x 50 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp với hỗn hợp chứa $NaHCO_3$ và $Na_2S_2O_3$ (50 mL, 1:1). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (2 x 30 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~30% trong PE) để thu được hợp chất **60.8** (260 mg, 74,9%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 3,40 (s, 3H), 3,07 (s, 1H), 3,02 (br s, 1H), 2,54 (br t, J = 8,7 Hz, 1H), 2,30-2,13 (m,

2H), 2,12 (s, 3H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,92-1,77 (m, 3H), 1,68-1,59 (m, 3H), 1,51-1,26 (m, 7H), 1,22 (s, 3H), 1,20-1,00 (m, 4H), 0,96-0,81 (m, 1H), 0,61 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 60.9**

Thêm t-BuOK (212 mg, 1,89 mmol) vào huyền phù chứa $MePh_3PBr$ (675 mg, 1,89 mmol) trong THF khan (15 mL) ở 15°C trong môi trường khí $N_2$ và khuấy ở 60°C trong 30 phút. Sau đó thêm từng giọt dung dịch chứa hợp chất **60.8** (220 mg, 0,63 mmol) trong THF khan (5 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ. Làm nguội hỗn hợp và rót vào nước đá (50 mL) khuấy trong 10 phút. Chiết pha nước bằng EtOAc (2 x 50 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (2 x 50 mL), lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~10% trong PE) để thu được hợp chất **60.9** (200 mg, 91,7%). **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 4,84 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,09 (s, 1H), 3,00 (br s, 1H), 2,30-2,18 (m, 1H), 1,96-1,77 (m, 4H), 1,76 (s, 3H), 1,73-1,59 (m, 3H), 1,53-1,31 (m, 6H), 1,22 (s, 3H), 1,20-1,00 (m, 5H), 0,91-0,78 (m, 3H), 0,57 (s, 3H).

**Tổng hợp hợp chất 60.10**

Thêm m-CPBA (128 mg, 0,64 mmol, 85%) và $NaHCO_3$ (53,3 mg, 0,64 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **60.9** (110 mg, 0,3174 mmol) trong DCM (10 mL) ở 0°C trong môi trường khí $N_2$. Sau đó khuấy hỗn hợp này ở 15°C trong 2 giờ. Dập tắt hỗn hợp này bằng $NaHCO_3$ bão hòa (10 mL) và chiết bằng DCM (2 x 10 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng $Na_2S_2O_3$ (2 x 10 mL, bão hòa), nước muối (2 x 10 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô để thu được hợp chất **60.10** (100 mg).

**Tổng hợp hợp chất 60 & 61**

Thêm 1H-pyrazol-4-cacbonitril (51,3 mg, 0,55 mmol) và $Cs_2CO_3$ (179 mg, 0,55 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **60.10** (100 mg, 0,28 mmol) trong DMF (5 mL) ở 20°C trong môi trường khí $N_2$. Sau khi khuấy ở 130°C trong 16 giờ, đổ hỗn hợp này vào $H_2O$ (10 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 20 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (20 mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (EtOAc 0~30% trong PE), tinh chế phần cặn bằng SFC (Cột: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*30mm,10um); Điều kiện:$NH_3H_2O$ 0,1% IPA; Bắt đầu

B:60%; Kết thúc B:60%) để thu được hợp chất **60** (26,1 mg, Rt = 2,091 phút, 26,1%) và **61** (7,2 mg, Rt = 2,275 phút, 7,22%).

Hợp chất 60: **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,94 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,42-4,02 (m, 2H), 3,39 (d, J = 2,8 Hz, 3H), 3,11-2,95 (m, 2H), 2,53 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 2,30-1,99 (m, 1H), 2,30-1,99 (m, 2H), 1,97-1,80 (m, 2H), 1,70-1,32 (m, 9H), 1,23 (br s, 10H), 0,99 (d, J = 2,5 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 2,3 Hz, 4H). **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, MS ESI được tính cho $C_{27}H_{38}N_3O$ $[M-2H_2O+H]^+$ 420,3 tìm được là 420,3.

Hợp chất 61: **$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ 7,90 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 4,24-3,93 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,14-2,94 (m, 2H), 2,29 (s, 4H), 1,95-1,60 (m, 4H), 1,54-1,28 (m, 8H), 1,24-1,06 (m, 11H), 0,91-0,86 (m, 1H), 0,89 (s, 4H). **LC-ELSD/MS** độ tinh khiết 99%, MS ESI được tính cho $C_{27}H_{38}N_3O$ $[M-2H_2O+H]^+$ 420,3 tìm được là 420,3.

**Sự ức chế liên kết TBPS bởi steroit**

Các thử nghiệm liên kết [$^{35}$S]-t-Butylbixyclophosphorothionat (TBPS) sử dụng màng vỏ não chuột với sự có mặt của GABA 5 mM đã được mô tả trong (Gee và đồng tác giả, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1987, 241, 346-353; Hawkinson và đồng tác giả, Mol. Pharmacol. 1994, **46**, 977-985; Lewin, A.H và đồng tác giả, Mol. Pharmacol. 1989, **35,** 189-194).

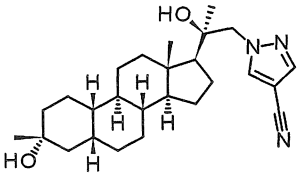
Nói ngắn gọn, vỏ não nhanh chóng được loại bỏ sau khi làm thủ thuật cắt bỏ đầu chuột Sprague-Dawley được gây mê bằng cacbon dioxit (200-250 g). Vỏ não được đồng nhất trong 10 thể tích sucroza 0,32 M lạnh băng sử dụng thiết bị đồng nhất thủy tinh/teflon và được ly tâm ở tốc độ 1500 x g trong 10 phút 4°C. Ly tâm dịch nổi thu được ở tốc độ 10.000 x g trong 20 phút ở 4°C để thu được các viên nhỏ P2. Các viên nhỏ P2 được tạo huyền phù trong NaCl 200 mM/Na-K 50 mM phosphat đệm pH 7,4 và ly tâm ở 10,000 x g trong 10 phút ở 4°C. Quy trình rửa này được lặp lại hai lần và các viên nhỏ được tạo huyền phù lại trong 10 thể tích đệm. Các phần phân ước (100 mL) huyền phù màng được ủ với [$^{35}$S]-TBPS 3 nM và 5 mL các phần phân ước của thuốc thử được hòa tan trong dimetyl sulfoxit (DMSO) (0,5% cuối cùng) với sự có mặt của GABA 5 mM. Việc ủ được tiến hành đến thể tích cuối cùng là 1,0 mL với dung dịch đệm. Khả năng liên kết không đặc hiệu được xác định khi có TBPS 2 mM không được dán nhãn và nằm trong khoảng từ 15 đến 25%. Sau khi ủ 90 phút ở nhiệt độ

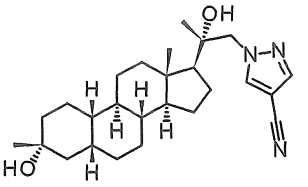
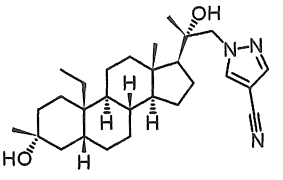
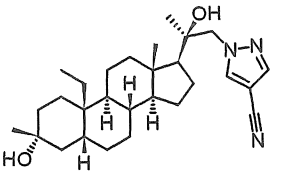
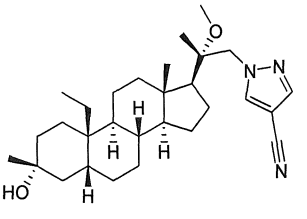
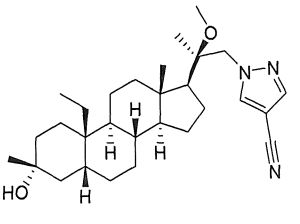
trong phòng, kết thúc các thử nghiệm bằng cách lọc qua bộ lọc sợi thủy tinh (Schleicher và Schuell Số 32) sử dụng máy thu hoạch tế bào (Brandel) và rửa ba lần với chất đệm lạnh băng. Hoạt tính phóng xạ từ thử nghiệm liên kết bộ lọc được đo bằng phép đo phổ quét chất lỏng. Việc điều chỉnh đường cong phi tuyến tính của dữ liệu tổng thể cho mỗi loại dược chất được tính trung bình cho mỗi nồng độ được thực hiện bằng cách sử dụng chương trình Prism (GraphPad). Dữ liệu này là phù hợp với mô hình ức chế một phần thay vì mô hình ức chế hoàn toàn nếu tổng bình phương thấp hơn đáng kể bằng cách thực hiện phép kiểm định F. Tương tự, dữ liệu này là phù hợp với mô hình ức chế hai thành phần thay vì mô hình ức chế một thành phần nếu tổng bình phương thấp hơn đáng kể bằng cách thực hiện phép kiểm định F. Nồng độ của hợp chất thử nghiệm tạo ra 50% ức chế ($IC_{50}$) của liên kết cụ thể và mức độ ức chế tối đa ($I_{max}$) được xác định cho các thí nghiệm riêng lẻ với cùng một mô hình được sử dụng cho dữ liệu tổng thể và sau đó các giá trị trung bình $\pm$ SEM của từng thí nghiệm riêng lẻ được tính toán. Picrotoxin đóng vai trò là đối chứng dương tính cho các nghiên cứu này vì nó đã được chứng minh là có khả năng ức chế mạnh mẽ sự liên kết TBPS.

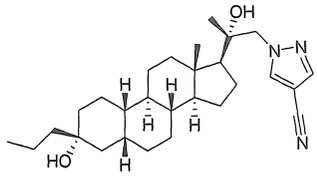
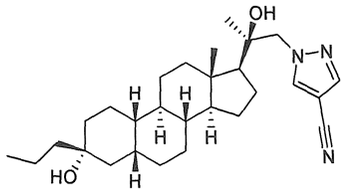
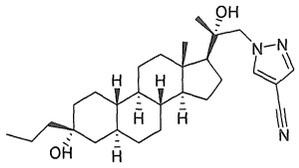
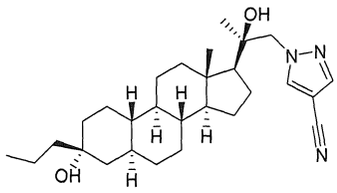
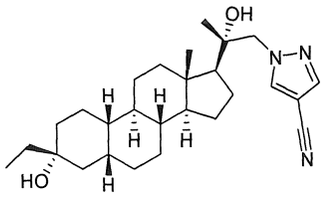
Các hợp chất khác nhau được hoặc có thể được sàng lọc để xác định hiệu lực của chúng với vai trò là chất điều biến liên kết [$^{35}$S]-TBPS in vitro. Các thử nghiệm này được hoặc có thể được thực hiện theo quy trình ở trên.

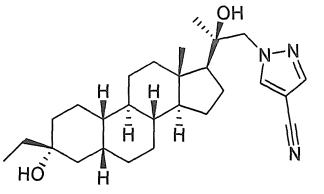
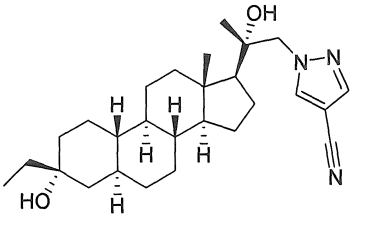
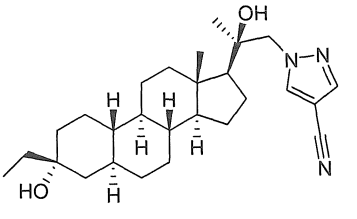
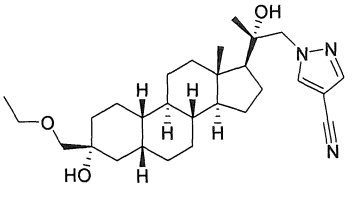
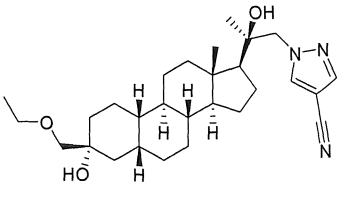
Trong **Bảng 2** dưới đây, A cho biết $IC_{50}$ của TBPS (μM) < 0,1 μM, B cho biết $IC_{50}$ của TBPS (μM) nằm trong khoảng 0,1 μM đến < 1,0 μM, C cho biết $IC_{50}$ TBPS (μM) là ≥ 1,0 μM.

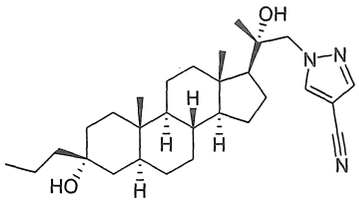
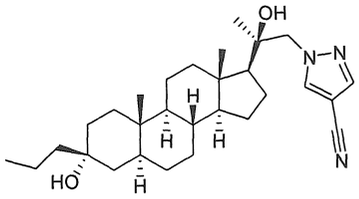
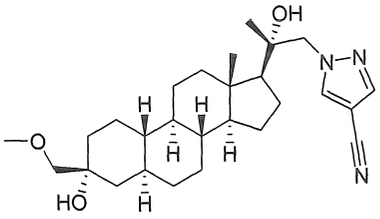
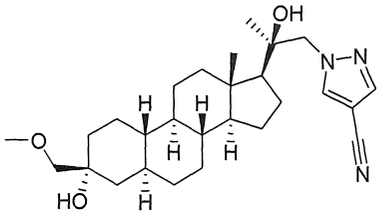
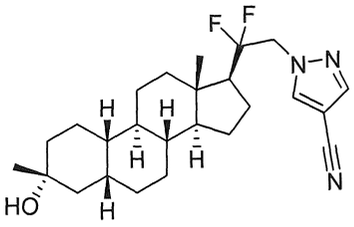
**Bảng 2.**

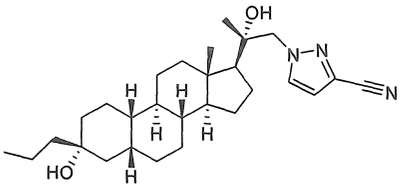
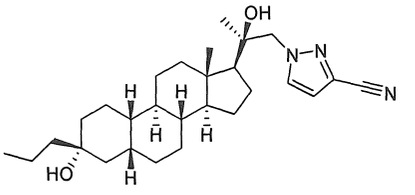
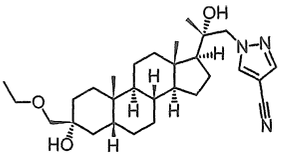
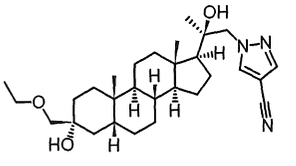
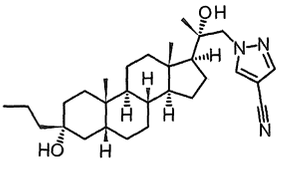
| Hợp chất số | Cấu trúc | $IC_{50}$ |
|---|---|---|
| 1 |  | A |

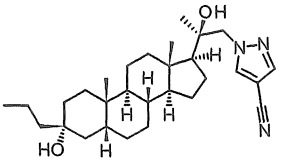
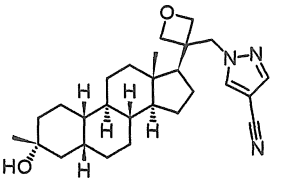
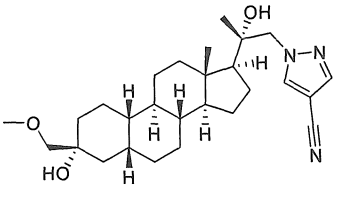
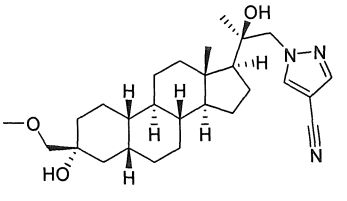
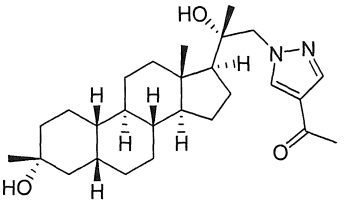
| | | |
|---|---|---|
| 2 |  | A |
| 3 |  | A |
| 4 |  | A |
| 5 |  | A |
| 6 |  | A |

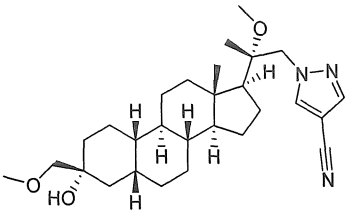
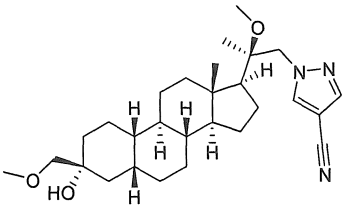
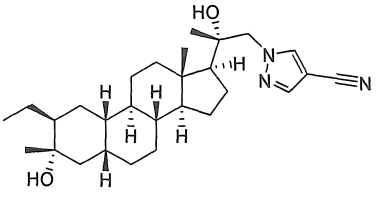
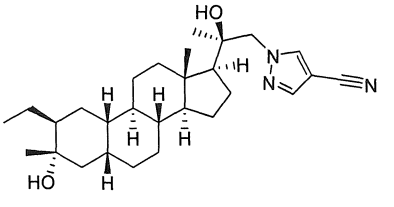
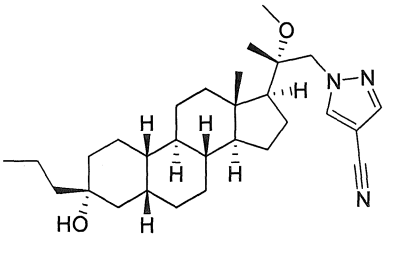
| | | |
|---|---|---|
| 7 |  | A |
| 8 |  | B |
| 9 |  | B |
| 10 |  | C |
| 11 |  | A |

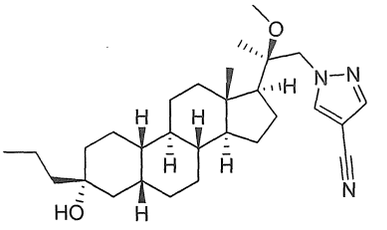
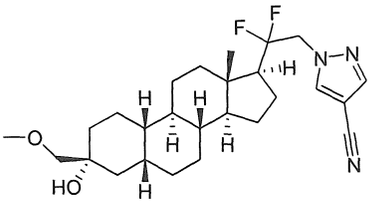
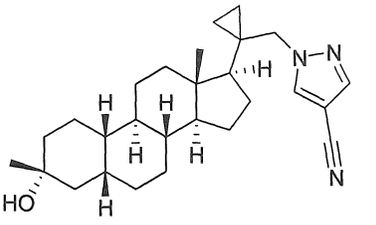
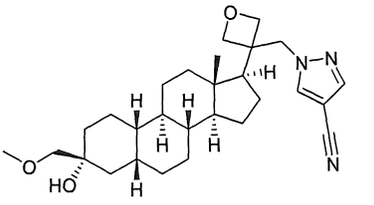
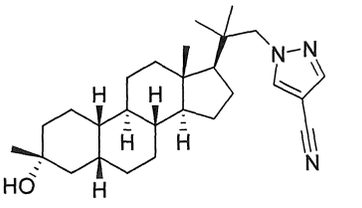
| | | |
|---|---|---|
| 12 |  | B |
| 13 |  | B |
| 14 |  | C |
| 15 |  | A |
| 16 |  | A |

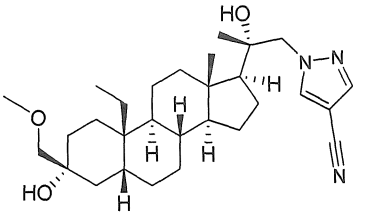
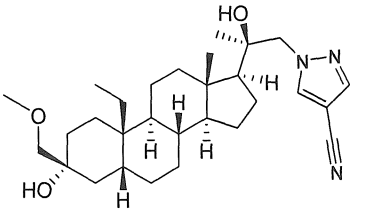
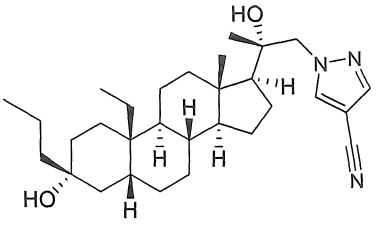
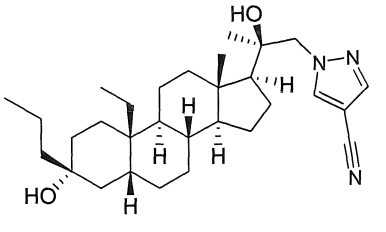
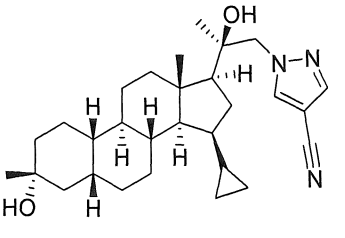
| | | |
|---|---|---|
| 17 |  | B |
| 18 |  | |
| 19 |  | A |
| 20 |  | B |
| 21 |  | A |

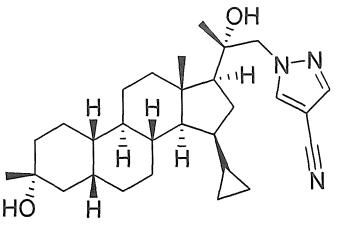
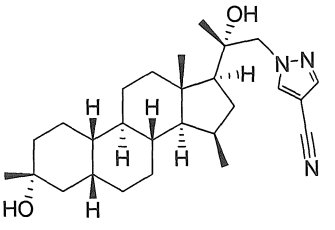
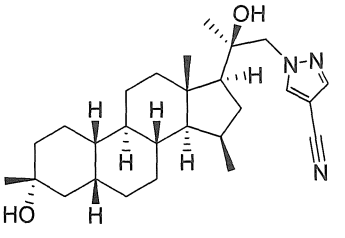
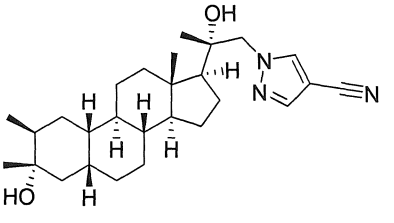
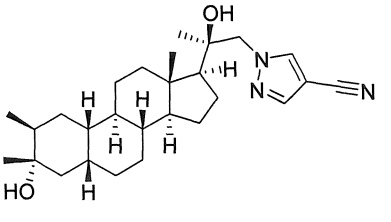
| | | |
|---|---|---|
| 22 |  | A |
| 23 |  | B |
| 24 |  | A |
| 25 |  | B |
| 26 |  | A |

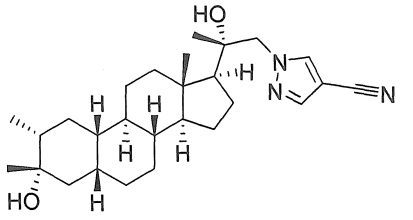
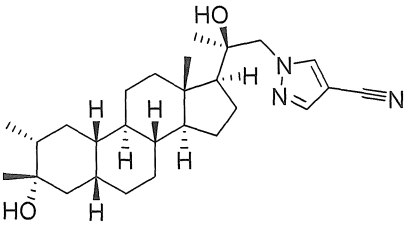
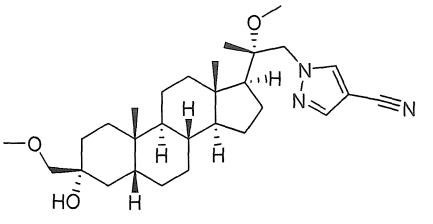
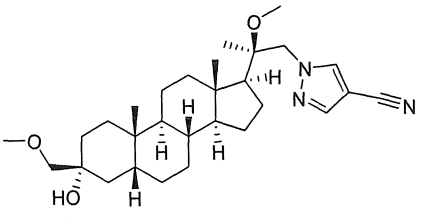
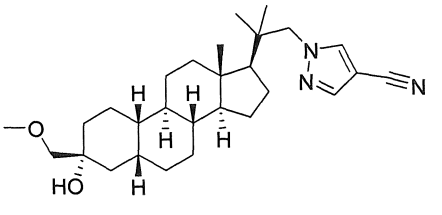
| | | |
|---|---|---|
| 27 |  | B |
| 28 |  | A |
| 29 |  | A |
| 30 |  | B |
| 31 |  | A |

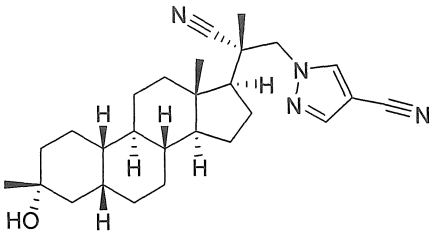
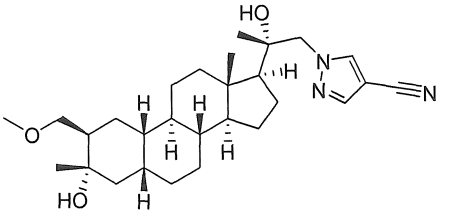
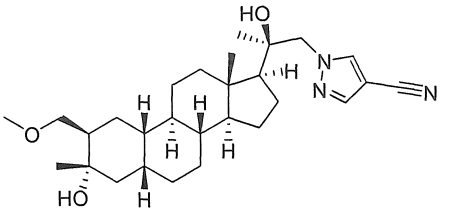
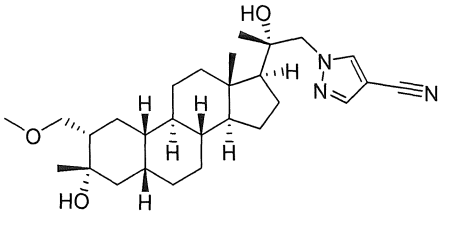
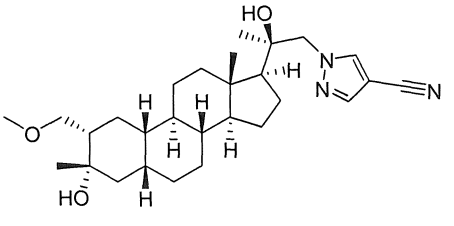
| | | |
|---|---|---|
| 32 |  | B |
| 33 |  | B |
| 34 |  | A |
| 35 |  | B |
| 36 |  | B |

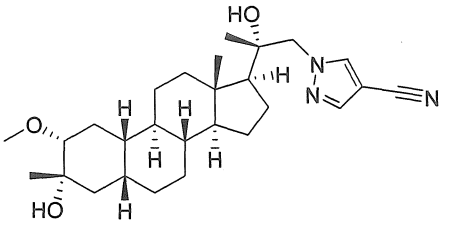
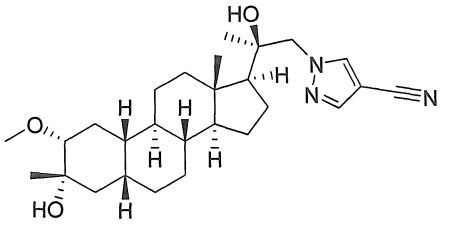
| | | |
|---|---|---|
| 37 |  | B |
| 38 |  | A |
| 39 |  | A |
| 40 |  | A |
| 41 |  | A |

| | | |
|---|---|---|
| 42 |  | A |
| 43 |  | A |
| 44 |  | A |
| 45 |  | B |
| 46 |  | A |

| | | |
|---|---|---|
| 47 |  | A |
| 48 |  | A |
| 49 |  | A |
| 50 |  | A |
| 51 |  | A |

| | | |
|---|---|---|
| 52 |  | A |
| 53 |  | B |
| 54 |  | B |
| 55 |  | B |
| 56 |  | A |

| | | |
|---|---|---|
| 57 |  | A |
| 58 |  | A |
| 59 |  | B |
| 58A |  | A |
| 59A |  | B |

| | | |
|---|---|---|
| 60 |  | A |
| 61 |  | B |

**Các phương án tương đương và phạm vi của sáng chế**

Trong phần yêu cầu bảo hộ các mạo từ trong tiếng Anh như "a", "an" và "the" có thể có nghĩa là một hoặc lớn hơn một trừ khi được chỉ ra ngược lại hoặc có bằng chứng chứng minh từ ngữ cảnh là khác. Các yêu cầu bảo hộ hoặc phần mô tả bao gồm "hoặc" giữa một hoặc nhiều thành phần trong nhóm được coi thỏa mãn nếu một, lớn hơn một hoặc tất cả thành phần của nhóm có mặt, được sử dụng hoặc cách khác có liên quan đến sản phẩm hoặc quy trình nhất định trừ khi chỉ ra ngược lại hoặc có bằng chứng chứng minh từ ngữ cảnh là khác. Sáng chế bao gồm các phương án trong đó chính xác một thành phần của nhóm có mặt, được sử dụng hoặc có liên quan đến sản phẩm hoặc quy trình nhất định. Sáng chế bao gồm các phương án trong đó nhiều hơn một hoặc tất cả các thành phần của nhóm có mặt, được sử dụng hoặc có liên quan đến sản phẩm hoặc quy trình nhất định.

Hơn nữa, sáng chế bao gồm tất cả các dạng biến thể, dạng kết hợp và các dạng hoán vị trong đó một hoặc nhiều giới hạn, yếu tố, mệnh đề và các thuật ngữ mô tả từ một hoặc nhiều điểm yêu cầu bảo hộ được liệt kê được đưa vào điểm yêu cầu bảo hộ khác. Ví dụ, điểm yêu cầu bảo hộ bất kỳ phụ thuộc vào điểm yêu cầu bảo hộ khác có thể được sửa đổi để bao gồm một hoặc nhiều giới hạn được tìm thấy trong điểm yêu cầu bảo hộ bất kỳ khác phụ thuộc vào cùng điểm yêu cầu bảo hộ gốc. Trong đó các yếu tố được trình bày dưới dạng danh sách, ví dụ, trong định dạng nhóm Markush, mỗi phân nhóm

của các yếu tố này cũng được bộc lộ, và (các) yếu tố bất kỳ có thể bị loại bỏ khỏi nhóm. Nói chung, cần phải hiểu rằng, khi sáng chế, hoặc các khía cạnh của sáng chế, được đề cập đến là bao gồm các yếu tố và/hoặc đặc điểm cụ thể, các phương án nhất định của sáng chế hoặc các khía cạnh của sáng chế bao gồm, hoặc về cơ bản bao gồm, các yếu tố và/hoặc đặc điểm như vậy. Để cho đơn giản, các phương án đó chưa được nêu cụ thể ở đây. Cũng lưu ý rằng các thuật ngữ "bao gồm" và "chứa" được dự định để mở và cho phép bao gồm các yếu tố hoặc các bước bổ sung. Khi các khoảng được đưa ra, các điểm đầu cuối được bao gồm trong khoảng này. Hơn nữa, trừ khi có quy định khác hoặc ngữ cảnh thể hiện rõ ràng khác người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu là khác, các giá trị được thể hiện bởi các khoảng có thể giả định là giá trị cụ thể bất kỳ hoặc khoảng nhỏ bất kỳ nằm trong khoảng đã nêu trong các phương án khác nhau của sáng chế, đến một phần mười của đơn vị giới hạn dưới của khoảng này, trừ khi ngữ cảnh rõ ràng chỉ ra khác.

Đơn sáng chế này đề cập đến các bằng độc quyền sáng chế đã được cấp, các đơn sáng chế được công bố, các bài báo và các ấn phẩm khác, tất cả đều được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn. Nếu có xung đột giữa tài liệu tham khảo bất kỳ được viện dẫn ở đây và bản mô tả của sáng chế, thì cần phải hiểu theo bản mô sáng chế. Ngoài ra, phương án cụ thể bất kỳ của sáng chế thuộc tình trạng kỹ thuật có thể được loại trừ một cách rõ ràng khỏi một hoặc nhiều điểm yêu cầu bảo hộ bất kỳ. Bởi vì các phương án như vậy được coi là được biết đến bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, các phương án này có thể được loại trừ ngay cả khi việc loại trừ này không được nêu rõ trong bản mô tả này. Phương án cụ thể bất kỳ của sáng chế có thể được loại trừ khỏi điểm yêu cầu bảo hộ bất kỳ, vì bất kỳ lý do gì, cho dù có hoặc không liên quan đến sự tồn tại của tình trạng kỹ thuật.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rằng, hoặc có thể biết chắc ngoài việc chỉ sử dụng thử nghiệm thông thường, có thể sử dụng nhiều thử nghiệm tương đương với các phương án cụ thể được mô tả trong bản mô tả này. Phạm vi của các phương án được mô tả trong bản mô tả này không nhằm mục đích giới hạn ở phần mô tả trên đây, mà được nêu trong phần Yêu cầu bảo hộ dưới đây. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rằng những phương án thay đổi và sửa đổi khác nhau đối với phần mô tả này có thể được thực hiện mà không trệch

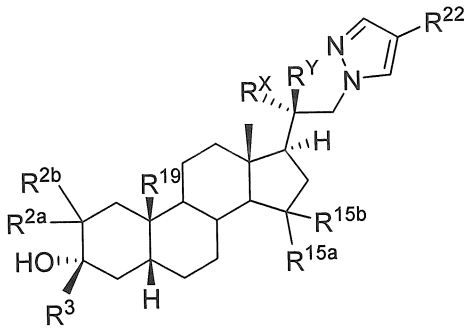
khỏi tinh thần hoặc phạm vi của sáng chế, như được xác định trong phần Yêu cầu bảo hộ sau đây.

**Tham khảo chéo các đơn liên quan**

Đơn này yêu cầu hưởng quyền lợi đối với Đơn tạm thời Mỹ số 62/855,435, được nộp ngày 31 tháng 5 năm 2019, nội dung của tài liệu này được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn toàn bộ.

## YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có Công thức **(I-e6):**




**(I-e6)**,

hoặc muối dược dụng của nó;

trong đó:

mỗi $R^{2a}$, $R^{2b}$, $R^{15a}$, và $R^{15b}$ là hydro;

$R^3$ là $C_{1-3}$ alkyl không được thế, $-CH_2OCH_3$, hoặc $-CH_2OCH_2CH_3$;

$R^{19}$ là hydro, metyl, hoặc etyl;

$R^X$ là –OH;

$R^Y$ là metyl; và

$R^{22}$ là –CN.

2. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 1, trong đó $R^3$ là metyl, etyl, hoặc propyl.

3. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó $R^3$ là metyl.

4. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó $R^3$ là etyl.

5. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó $R^3$ là propyl.

6. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 1, trong đó $R^3$ là $-CH_2OCH_3$.

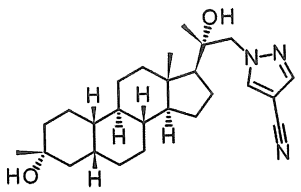
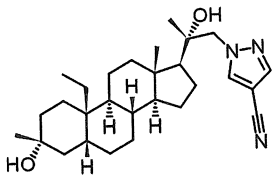
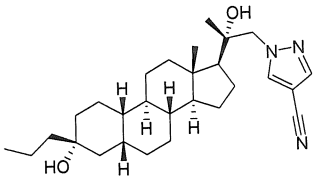
7. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 1, trong đó $R^3$ là $-CH_2OCH_2CH_3$.

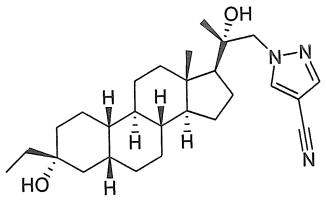
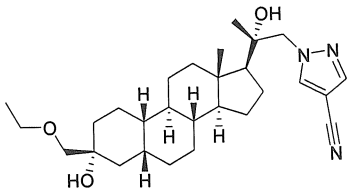
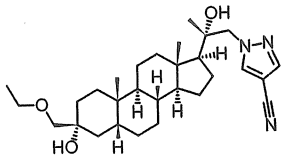
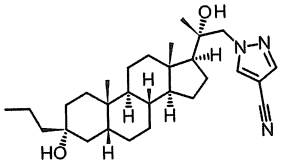
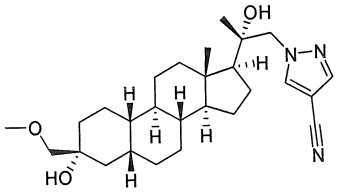
8. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó $R^{19}$ là hydro.

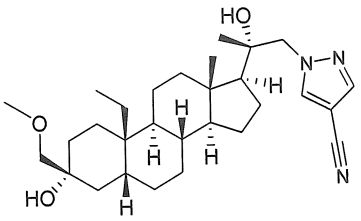
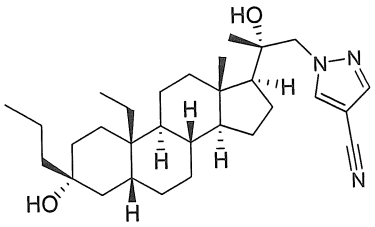
9. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó $R^{19}$ là metyl.

10. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó $R^{19}$ là etyl.

11. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 1, trong đó hợp chất có Công thức **(I-e6)** được chọn từ:

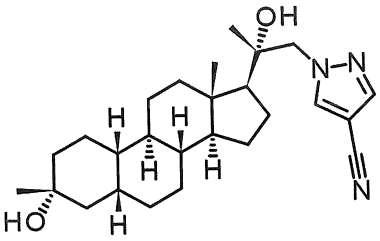
| Hợp chất số | Cấu trúc |
|---|---|
| 2 |  |
| 3 |  |
| 7 |  |

| Hợp chất số | Cấu trúc |
|---|---|
| 11 |  |
| 15 |  |
| 24 |  , và |
| 26 |  , |
| 29 |  |

| Hợp chất số | Cấu trúc |
|---|---|
| 42 |  , và |
| 44 |  , |

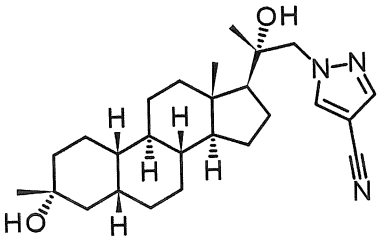
hoặc muối dược dụng của nó.

12. Hợp chất có công thức:



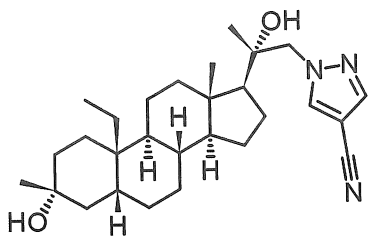
.

13. Muối dược dụng của hợp chất có công thức:

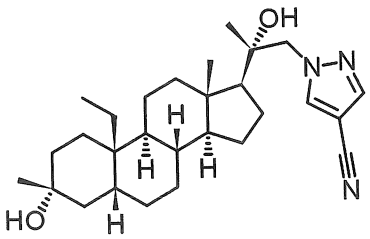


.

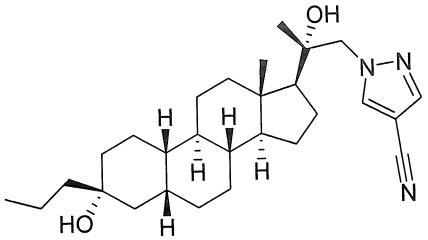
14. Hợp chất có công thức:



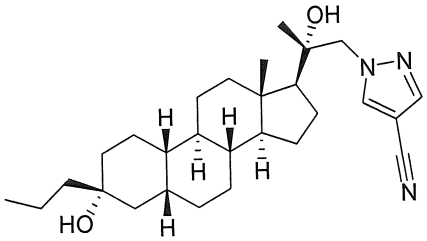

15. Muối dược dụng của hợp chất có công thức:



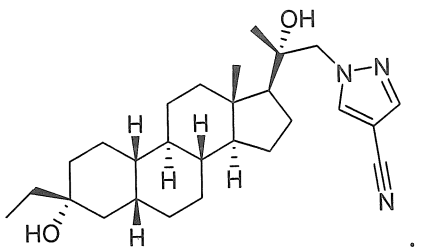

16. Hợp chất có công thức:



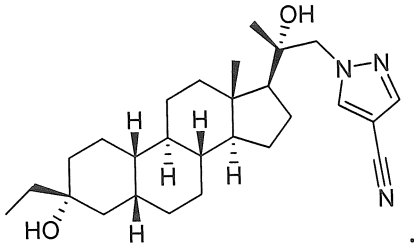

17. Muối dược dụng của hợp chất có công thức:



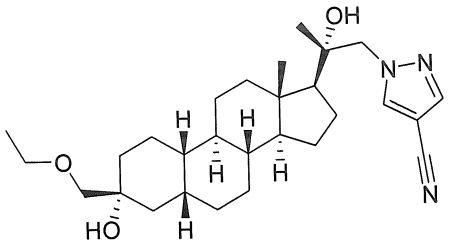

18. Hợp chất có công thức:



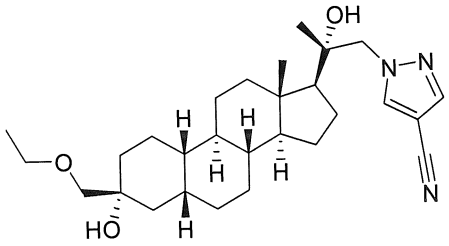

19. Muối dược dụng của hợp chất có công thức:



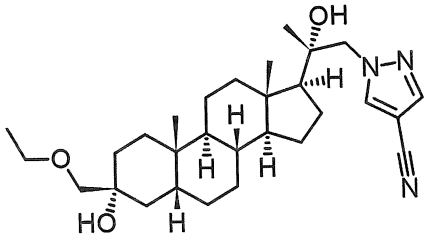

20. Hợp chất có công thức:



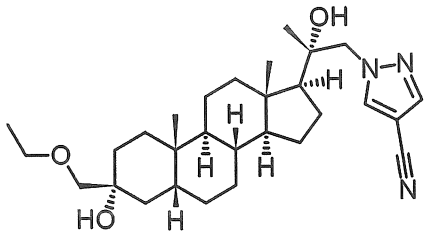

21. Muối dược dụng của hợp chất có công thức:



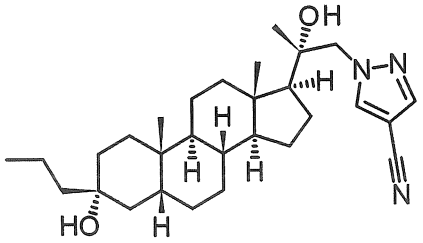

22. Hợp chất có công thức:



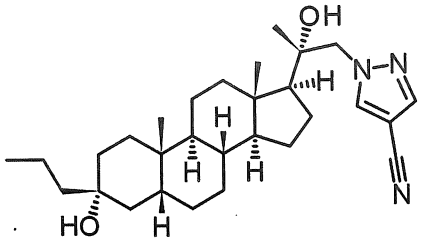
23. Muối dược dụng của hợp chất có công thức:



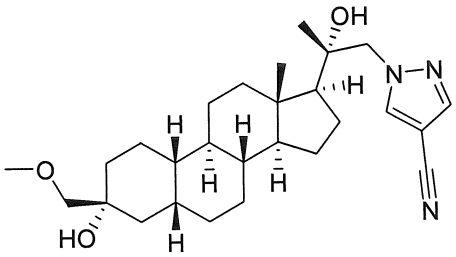
24. Hợp chất có công thức:



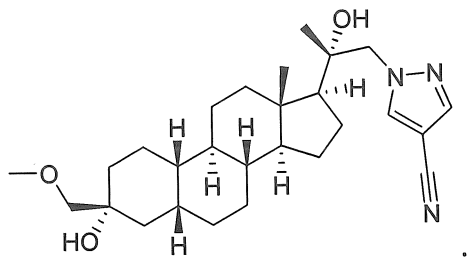
25. Muối dược dụng của hợp chất có công thức:



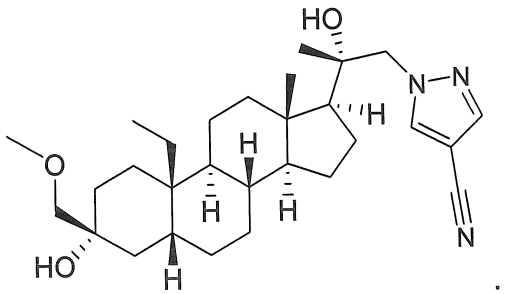
26. Hợp chất có công thức:



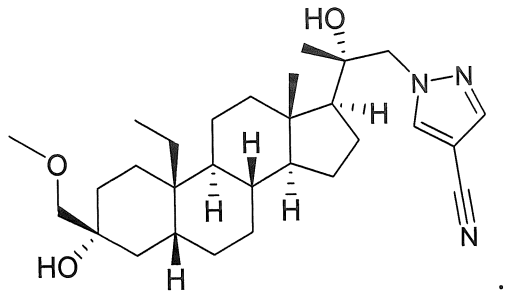
27. Muối dược dụng của hợp chất có công thức:



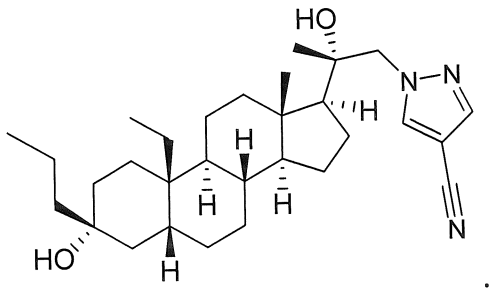
28. Hợp chất có công thức:



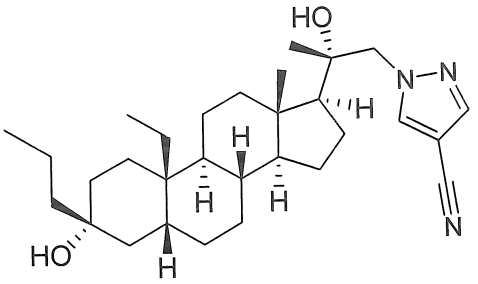
29. Muối dược dụng của hợp chất có công thức:



30. Hợp chất có công thức:



31. Muối dược dụng của hợp chất có công thức:




32. Chế phẩm dược chứa lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 31 và tá dược dược dụng.