



(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)



1-0023933

(51)⁷ C07D 401/06; A61K 31/44; C07D
209/10; A61K 31/40; C07D 209/08

(13) B

(21) 1-2015-00156

(22) 15/07/2013

(86) PCT/IB2013/001530 15/07/2013

(87) WO2014/013309A1 23/01/2014

(30) 61/672,455 17/07/2012 US; 61/748,874 04/01/2013 US

(45) 25/06/2020 387

(43) 25/03/2015 324A

(73) GlaxoSmithKline Intellectual Property (NO. 2) Limited (GB)

980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, United Kingdom

(72) TURNBULL, Philip, Stewart (CA); CADILLA, Rodolfo (ES)

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT INDOLCACBONITRIL LÀM CHẤT ĐIỀU BIẾN THỤ THỂ
ANDROGEN CHỌN LỌC VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất phi steroid, cụ thể là hợp chất indol cacbonitril mà là chất điều biến thụ thể androgen, và dược phẩm chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất không chứa steroid, cụ thể là hợp chất indolcacbonitril làm chất điều biến của thụ thể androgen và dược phẩm chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Phối tử thụ thể nhân steroid (NR) được biết là đóng vai trò quan trọng đối với sức khỏe của cả nam và nữ. Testosteron (T) và dihydrotestosteron (DHT) là phối tử steroid nội sinh đối với thụ thể androgen (AR) mà thể hiện vai trò trong mỗi loại mô được phát hiện trong cơ thể động vật có vú. Trong suốt thời kỳ phát triển của thai nhi, androgen đóng vai trò phân biệt giới tính và giúp phát triển cơ quan sinh dục nam. Hơn nữa, sự phát triển giới tính này gây ra bởi androgen trong thời kỳ dậy thì. Androgen nhiều vai trò khác nhau đối với người trưởng thành, bao gồm kích thích và duy trì cơ quan phụ sinh dục nam giới và duy trì hệ cơ - xương. Chức năng nhận thức, giới tính, tính hung hãn và tâm trạng là một số mặt hành vi gây ra bởi androgen. Androgen có hiệu quả sinh lý trên da, xương và cơ xương, cũng như máu, lipid và tế bào máu (Chang, C. and Whipple, G. *Androgens and Androgen Receptors*. Kluwer Academic Publishers: Boston, MA, 2002).

Nhiều nghiên cứu lâm sàng về testosteron đã chứng minh được lợi ích đáng kể đối với khối lượng và chức năng của cơ cùng với sự suy giảm chất béo nội tạng. Ví dụ, tham khảo Bhasin (2003) *S. J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 58:1002-8, and Ferrando, A. A. *et al.* (2002) *Am. J. Phys. Endo. Met.* 282: E601-E607. Liệu pháp thay thế androgen (ART) ở đàn ông cải thiện thông số hỗn hợp của cơ thể như khối lượng cơ, sức mạnh và mật độ khoáng chất trong xương (ví dụ, tham khảo Asthana, S. *et al.* (2004) *J. Ger., Series A: Biol. Sci. Med. Sci.* 59: 461-465). Cũng có bằng chứng về sự cải thiện các thông số ít xác thực như tình dục và tâm trạng. Các nhà nam học và các chuyên gia khác đang sử dụng androgen ngày càng nhiều để điều trị triệu chứng thiếu hụt androgen.

ART, sử dụng T và chất đồng đẳng của nó, là sẵn có ở dạng liều dùng qua chân bì, tiêm và qua đường miệng. Toàn bộ những lựa chọn điều trị hiện tại đều có chống chỉ định (ví dụ, bệnh ung thư tuyến tiền liệt) và tác dụng phụ, như tăng tỷ lệ thể tích huyết cầu, gây độc cho gan, và gây chứng ngừng thở khi ngủ. Tác dụng phụ từ liệu pháp điều trị dùng androgen ở phụ nữ bao gồm: mụn trứng cá, chứng rụng lông, và giảm nồng độ cholesterol lipoprotein tỷ trọng cao (HDL), phản ứng phụ đáng chú ý cũng xuất hiện ở nam giới.

Chất mà có thể tạo ra lợi ích của androgen và làm giảm đáng kể profin phản ứng phụ sẽ có giá trị điều trị lớn. Điều đặc biệt, các phối tử NR đã biết là thể hiện tác dụng của chúng theo cách chọn lọc mô (xem, ví dụ, tài liệu: Smith *et al.* (2004) *Endoc. Rev.* 2545-71). Tính chọn lọc này xuất phát từ khả năng đặc biệt của các phối tử này để thực hiện chức năng của chất chủ vận trong một số phối, trong khi đó không có tác dụng hoặc thậm chí có tác dụng đối kháng ở các mô khác. Thuật ngữ “chất điều biến thụ thể chọn lọc” (SRM) đã được đưa ra cho những phân tử loại này. Hợp chất tổng hợp mà liên kết với thụ thể nội bào và bắt trước các tác dụng của hoóc môn tự nhiên được đề cập dưới dạng chất chủ vận. Hợp chất ức chế tác dụng của hoóc môn tự nhiên này được gọi là chất đối kháng. Thuật ngữ “các chất điều biến” đề cập đến các hợp chất mà có phổ hoạt tính nằm trong khoảng từ chủ vận hoàn toàn đến chủ vận một phần đến đối kháng hoàn toàn.

Các SARM (chất điều biến thụ thể androgen chọn lọc) thế hệ mới của các liệu pháp dược học phân tử nhỏ mà có tiềm năng tạo ra các lợi ích quan trọng của liệu pháp điều trị dùng androgen mà không có các tác dụng phụ không mong muốn. Nhiều SARM có các tác dụng chọn lọc mô đã được chứng minh hiện tại đang trong giai đoạn đầu nghiên cứu, xem, ví dụ, tài liệu: Mohler, M. L. *et al.* (2009) *J. Med. Chem.* 52(12): 3597-617. Một phân tử SARM đáng chú ý, Ostarine™, gần đây đã hoàn thành các nghiên cứu lâm sàng pha I và II. Xem, ví dụ, tài liệu: Zilbermint, M. F. và Dobs, A. S. (2009) *Future Oncology* 5(8):1211-20. Ostarine™ cho thấy làm tăng tổng thể trọng và cải thiện hiệu quả chức năng. Do các tính chất đồng hóa chọn lọc cao và các hoạt tính tích androgen đã được chứng minh, các SARM này hữu ích dùng để ngăn ngừa và/hoặc điều trị nhiều

bệnh ở cả nam và nữ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở chứng giảm khối lượng cơ, chứng suy mòn (bao gồm các chứng bệnh liên quan đến bệnh ung thư, chứng suy tim, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), và bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD), chứng đái dầm, chứng loãng xương, chứng nhược sắc, chứng khô mắt và các tình trạng khác liên quan đến quá trình lão hóa hoặc thiếu hụt androgen. Xem, ví dụ, tài liệu: Ho *et al.* (2004) *Curr Opin Obstet Gynecol.* 16:405-9; Albaaj *et al.* (2006) *Postgrad Med J* 82:693-6; Caminti *et al.* (2009) *J Am Coll Cardiol.* 54(10):919-27; Iellamo *et al.* (2010) *J Am Coll Cardiol.* 56(16):1310-6; Svartberg (2010) *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 17(3):257-61, và Mammadov *et al.* (2011) *Int Urol Nephrol* 43:1003-8. Các SARM cũng cho thấy tiềm năng để sử dụng trong việc thúc đẩy quá trình tái tạo và sửa chữa (xem, ví dụ, tài liệu: Serra *et al.* (Epub 2012 Apr 12) doi:10.1093/Gerona/gls083), trong các lĩnh vực tránh thai ở nam giới bằng hoóc môn và chứng tăng sản tiền liệt tuyến lành tính (BPH), và trong việc làm lành vết thương (xem, ví dụ, tài liệu: Demling (2009) *ePlasty* 9:e9).

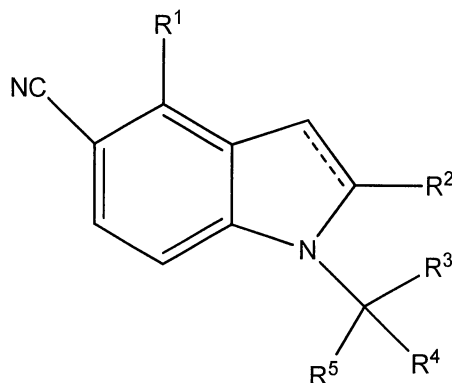
Các nghiên cứu tiền lâm sàng và dữ liệu lâm sàng mới đã chứng minh được tiềm năng điều trị bệnh của các SARM để tập trung vào các nhu cầu trong y học chưa được đáp ứng của nhiều bệnh nhân. Các lợi ích đã được chứng minh của loại hợp chất này so với các androgen steroid (ví dụ, hoạt tính chọn lọc mô, sử dụng qua đường miệng, độ chọn lọc AR, và thiếu tác dụng androgen) xác định các SARM cần thiết cho tương lai để ứng dụng điều trị bệnh. Theo đó, cần có nhu cầu đối với các SARM mới để sử dụng trong điều trị.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất không chứa steroid, cụ thể là hợp chất indolcacbonitril làm chất điều biến của thụ thể androgen và dược phẩm chứa hợp chất này.

Sáng chế đề xuất hợp chất không chứa steroid làm chất điều biến thụ thể androgen để sử dụng trong liệu pháp điều trị bệnh.

Một cách tóm lược, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) sau:



hoặc muối của nó trong đó:

chỉ liên kết đơn hoặc đôi;

R^1 là $-\text{CF}_3$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, hoặc halo;

R^2 là H, C_{1-3} alkyl, hoặc $-\text{CHF}_2$;

R^3 là H hoặc C_{1-3} alkyl;

R^4 là $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, hoặc phenyl hoặc pyridinyl, trong đó phenyl hoặc pyridinyl này tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ $-\text{C}\equiv\text{N}$ và halo; và

R^5 là H hoặc metyl.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, R^1 , R^2 , R^3 , và R^5 là như được xác định trên đây và R^4 là $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, hoặc phenyl hoặc pyridinyl, trong đó phenyl hoặc pyridinyl này tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ $-\text{C}\equiv\text{N}$ và halo.

Theo phương án cụ thể của sáng chế, chỉ liên kết đơn hoặc đôi; R^1 là $-\text{CF}_3$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, hoặc halo; R^2 là H, C_{1-3} alkyl, hoặc $-\text{CHF}_2$; R^3 là H;

R^4 là $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ hoặc phenyl hoặc pyridinyl, trong đó phenyl hoặc pyridinyl này tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ $-\text{C}\equiv\text{N}$ và halo, và R^5 là metyl.

Theo phương án khác của sáng chế, chỉ liên kết đơn hoặc đôi; R^1 là $-\text{CF}_3$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, hoặc halo; R^2 là H, C_{1-3} alkyl, hoặc $-\text{CHF}_2$; R^3 là C_{1-3} alkyl;

R^4 là $^-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ hoặc phenyl hoặc pyridinyl, trong đó phenyl hoặc pyridinyl này tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ $-\text{C}\equiv\text{N}$ và halo, và R^5 là H hoặc metyl.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều tá dược được dụng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế để sử dụng làm hoạt chất điều trị bệnh.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong việc tăng cường làm lành vết thương và làm lành vết bỏng và điều trị chứng giảm chức năng tuyến sinh dục, chứng giảm khối lượng cơ, chứng loãng xương, chứng teo cơ, bệnh hao mòn, chứng suy mòn (bao gồm chứng suy mòn liên quan đến bệnh ung thư, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD), chứng suy tim, bệnh do HIV, điều trị HIV, và bệnh đái tháo đường typ 1 và typ 2), chứng nhược sắc, chứng khô mắt, chứng tăng sản tiền liệt tuyến, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư vú, tình trạng vận mạch mãn kinh và mãn dục nam, rối loạn chức năng tình dục, rối loạn cương dương, bệnh trầm cảm, bệnh sơ hóa tử cung, bệnh lạc màng trong tử cung, chứng đái dầm (bao gồm chứng đái dầm liên quan đến chứng hao mòn cơ và/hoặc mô của sàn chậu nhỏ), mụn chứng cá, chứng rậm lông, tránh thai ở nam giới, chứng liệt dương, và để sử dụng làm liệu pháp điều trị thay thế hoóc môn nam và nữ, làm chất kích thích tạo huyết, và làm chất đông hóa.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để sản xuất được phẩm để sử dụng trong việc tăng cường làm lành vết thương và điều trị chứng giảm chức năng tuyến sinh dục, chứng giảm khối lượng cơ, chứng loãng xương, chứng teo cơ, bệnh hao mòn, chứng teo cơ và chứng suy mòn (bao gồm chứng teo cơ và chứng suy mòn liên quan đến bệnh ung thư, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD), chứng suy tim, bệnh do nhiễm HIV, điều trị HIV, và bệnh đái tháo đường typ 1 và typ 2), chứng nhược sắc, chứng khô mắt, chứng tăng sản tiền liệt tuyến, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư vú, các tình trạng vận mạch mãn kinh và mãn dục nam,

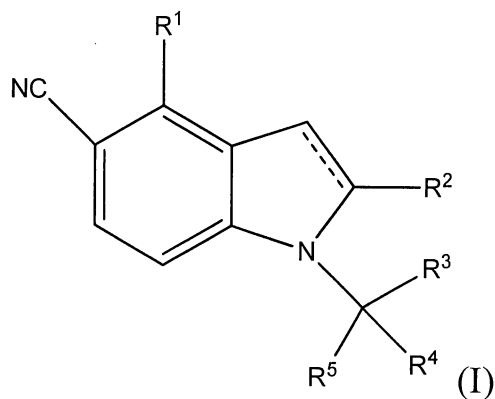
chứng đái dầm (bao gồm chứng đái dầm liên quan đến chứng hao mòn cơ và/hoặc mô của sàn chậu nhỏ), rối loạn chức năng tình dục, rối loạn cương dương, bệnh trầm cảm, bệnh xơ hóa tử cung, bệnh lạc màng trong tử cung, mụn chứng cá, chứng rậm lông, tránh thai ở nam giới, chứng liệt dương, và sử dụng trong liệu pháp điều trị thay thế hoóc môn nam và nữ, làm chất kích thích tạo huyết, và làm chất đồng hóa.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị chứng giảm chức năng tuyến sinh dục, chứng giảm khối lượng cơ, chứng loãng xương, chứng teo cơ, bệnh hao mòn, chứng suy mòn và chứng teo cơ (bao gồm chứng teo cơ và chứng suy mòn liên quan đến bệnh ung thư, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD), chứng suy tim, bệnh do nhiễm HIV, điều trị HIV, và bệnh đái tháo đường typ 1 và typ 2), chứng nhược sắc, chứng tăng sản tiền liệt tuyến, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư vú, các tình trạng vận mạch mãn kinh và mãn dục nam, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), chứng đái dầm (bao gồm chứng đái dầm liên quan đến chứng hao mòn cơ và/hoặc mô của sàn chậu nhỏ), rối loạn chức năng tình dục, rối loạn cương dương, bệnh trầm cảm, bệnh xơ hóa tử cung, bệnh lạc màng trong tử cung, mụn chứng cá, chứng rậm lông, tránh thai ở nam giới, chứng liệt dương, và phương pháp điều trị thay thế hoóc môn nam và nữ, kích thích quá trình tạo huyết, và quá trình đồng hóa, bao gồm bước sử dụng hợp chất theo sáng chế.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị tổn thương cơ, và thúc đẩy quá trình phục hồi cơ bao gồm bước sử dụng hợp chất theo sáng chế. Ngoài ra, sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế trong điều trị tổn thương cơ, hoặc trong quá trình hồi phục cơ. Hơn nữa, sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để sản xuất dược phẩm điều trị tổn thương cơ hoặc thúc đẩy quá trình phục hồi cơ.

Mô tả chi tiết sáng chế

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



hoặc muối của nó trong đó:

\\ chỉ liên kết đơn hoặc đôi;

R^1 là $-\text{CF}_3$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, hoặc halo;

R^2 là H, C_{1-3} alkyl, hoặc $-\text{CHF}_2$;

R^3 là H hoặc C_{1-3} alkyl;

R^4 là $^-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, hoặc phenyl hoặc pyridinyl, trong đó phenyl hoặc pyridinyl này tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ $-\text{C}\equiv\text{N}$ và halo; và

R^5 là H hoặc methyl.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, \\ R^1 , R^2 , R^3 , và R^5 là như được xác định trên đây và R^4 là $^-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, hoặc phenyl hoặc pyridinyl, trong đó phenyl hoặc pyridinyl này tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ $-\text{C}\equiv\text{N}$ và halo.

Theo một phương án, \\ chỉ liên kết đơn hoặc đôi;

R^1 là $-\text{CF}_3$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, hoặc halo; R^2 là H, C_{1-3} alkyl, hoặc $-\text{CHF}_2$; R^3 là H hoặc C_{1-3} alkyl;

R^4 là, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, và R^5 là H hoặc methyl.

Theo phương án cụ thể của sáng chế, \\ chỉ liên kết đơn hoặc đôi; R^1 là $-\text{CF}_3$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, hoặc halo; R^2 là H, C_{1-3} alkyl, hoặc $-\text{CHF}_2$; R^3 là H;

R^4 là $^-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ hoặc phenyl hoặc pyridinyl, trong đó phenyl hoặc pyridinyl này tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ $-\text{C}\equiv\text{N}$ và halo, và R^5 là metyl.

Theo phương án khác của sáng chế,  chỉ liên kết đơn hoặc đôi; R^1 là $-\text{CF}_3$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, hoặc halo; R^2 là H, C_{1-3} alkyl, hoặc $-\text{CHF}_2$; R^3 là C_{1-3} alkyl;

R^4 là $^-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ hoặc phenyl hoặc pyridinyl, trong đó phenyl hoặc pyridinyl này tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ $-\text{C}\equiv\text{N}$ và halo, và R^5 là H hoặc metyl.

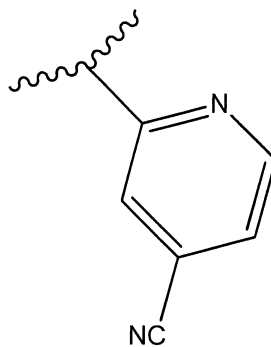
Theo một số phương án, R^1 là $-\text{CF}_3$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, hoặc halo. Theo phương án nhất định, R^1 là $-\text{CF}_3$ hoặc $-\text{C}\equiv\text{N}$. Theo phương án nhất định, R^1 là halo. Theo phương án cụ thể, R^1 là Cl. Theo một số phương án được ưu tiên, R^1 là $^-\text{CF}_3$.

Theo một số phương án, R^2 là H, metyl, etyl, propyl, hoặc $-\text{CHF}_2$. Theo phương án cụ thể, R^2 là H, metyl, hoặc $-\text{CHF}_2$. Theo phương án nhất định được ưu tiên, R^2 là H. Theo phương án được ưu tiên khác, R^2 là metyl.

Theo phương án nhất định, R^3 là H. Theo phương án khác, R^3 là C_{1-3} alkyl. Theo phương án cụ thể, R^3 là metyl hoặc etyl. Theo phương án nhất định được ưu tiên, R^3 là metyl.

Theo một số phương án, R^4 là $^-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, hoặc $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$. Theo các phương án khác, R^4 là $^-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)\text{OH}$. Theo phương án được ưu tiên R^4 là $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ hoặc $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$. Theo phương án đặc biệt được ưu tiên, R^4 là $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$.

Theo phương án khác, R^4 là phenyl hoặc pyridinyl, trong đó phenyl hoặc pyridinyl này tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ $-\text{C}\equiv\text{N}$ và halo. Theo các phương án nhất định, R^4 là:



Theo một phương án, R^5 là H. Theo phương án khác, R^5 là metyl.

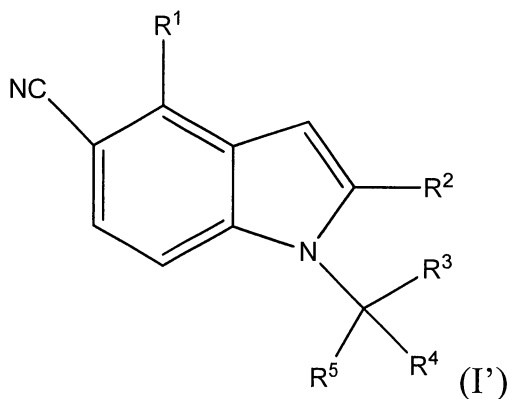
Theo một số phương án, R^3 là H; R^4 là $^-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$, hoặc phenyl hoặc pyridinyl, trong đó phenyl hoặc pyridinyl này tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ $-\text{C}\equiv\text{N}$ và halo, và R^5 là H.

Theo phương án khác, R^3 là metyl, etyl, hoặc propyl, R^4 là $^-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, hoặc phenyl hoặc pyridinyl, trong đó phenyl hoặc pyridinyl này tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ $-\text{C}\equiv\text{N}$ và halo, và R^5 là H.

Theo phương án bổ sung, R^3 là metyl, etyl, hoặc propyl; R^4 là $^-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$; và R^5 là H.

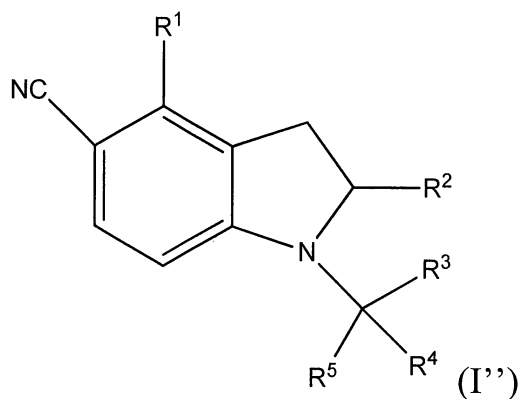
Theo phương án khác, R^3 là metyl, etyl, hoặc propyl; R^4 là $^-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_5)\text{OH}$; và R^5 là H.

Theo một phương án được ưu tiên, hợp chất này là hợp chất có công thức I':



trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , và R^5 , là như được xác định trên đây.

Theo phương án khác, hợp chất này là hợp chất có công thức I'':



trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , và R^5 , là như được xác định trên đây.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “halo” hoặc “halogen” dùng để chỉ nhóm flo, clo, brom, hoặc iot.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “alkyl” dùng để chỉ hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tốt hơn là có số lượng nguyên tử cacbon cụ thể. Các ví dụ về “alkyl” như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, propyl, isopropyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, số nguyên tử được ưu tiên, như nguyên tử cacbon, sẽ được thể hiện bởi, ví dụ, cụm từ “Cx-Cy alkyl,” dùng để chỉ nhóm alkyl, như được định nghĩa trong bản mô tả này, chứa số lượng nguyên tử cacbon cụ thể.

Trong khi các phương án và các nhóm được ưu tiên cho mỗi biến đã được liệt kê một cách chung chung trên đây tách biệt với nhau, hợp chất theo sáng chế bao gồm hợp chất mà trong đó một vài biến trong mỗi công thức (I), (I'), hoặc (I'') được chọn từ các khía cạnh hoặc các phương án này, và các nhóm được ưu tiên, được ưu tiên hơn, hoặc được ưu tiên nhất đối với mỗi biến đó. Do đó, sáng chế là nhằm bao gồm tất cả sự kết hợp của các khía cạnh, các phương án và các nhóm được ưu tiên, được ưu tiên hơn, và được ưu tiên nhất.

Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

metyl 2-[5-xyano-2-metyl-4-(triflometyl)-1H-indol-1-yl]propanoat;

metyl 2-[5-xyano-2-metyl-4-(triflometyl)-1H-indol-1-yl]butanoat;

2-metyl-1-(1-metyl-2-oxopropyl)-4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril;

1-(2-hydroxy-1,2-dimethylpropyl)-2-methyl-4-(trifluoromethyl)-1H-indol-5-cyanonitrile;
 1-(1-ethyl-2-oxopropyl)-2-methyl-4-(trifluoromethyl)-1H-indol-5-cyanonitrile;
 1-(1-ethyl-2-hydroxy-2-methylpropyl)-2-methyl-4-(trifluoromethyl)-1H-indol-5-cyanonitrile;
 1-(1-hydroxypropan-2-yl)-2-methyl-4-(trifluoromethyl)-1H-indol-5-cyanonitrile;
 2-methyl-1-(1-(methylthio)propan-2-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-indol-5-cyanonitrile;
 2-methyl-1-(1-(methylsulfonyl)propan-2-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-indol-5-cyanonitrile;
 2-methyl-1-(1-(methylthio)butan-2-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-indol-5-cyanonitrile;
 2-methyl-1-(1-(methylsulfonyl)butan-2-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-indol-5-cyanonitrile;
 1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-2-propyl-4-(trifluoromethyl)-1H-indol-5-cyanonitrile;
 1-(3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-2-propyl-4-(trifluoromethyl)-1H-indol-5-cyanonitrile;
 1-(2-(methylthio)ethyl)-2-propyl-4-(trifluoromethyl)-1H-indol-5-cyanonitrile;
 1-(1-(methylthio)propan-2-yl)-2-propyl-4-(trifluoromethyl)-1H-indol-5-cyanonitrile;
 2-(difluoromethyl)-1-(3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-1H-indol-4,5-dicyanonitrile;
 2-(difluoromethyl)-1-(1-(methylthio)propan-2-yl)-1H-indol-4,5-dicyanonitrile;
 2-(difluoromethyl)-1-(1-(methylsulfonyl)propan-2-yl)-1H-indol-4,5-dicyanonitrile;
 1-(3-oxobutan-2-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-indol-5-cyanonitrile;
 1-(3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-indol-5-cyanonitrile;
 (S)-1-(3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-indol-5-cyanonitrile;
 (R)-1-(3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-indol-5-cyanonitrile;
 (R)-1-(3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-4-(trifluoromethyl)indolin-5-cyanonitrile;
 1-(2-hydroxy-2-methylpentan-3-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-indol-5-cyanonitrile;
 1-(1-(methylthio)propan-2-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-indol-5-cyanonitrile;

1-(1-(metylsulfonyl)propan-2-yl)-4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril;
 (R)-1-(1-(metylsulfonyl)propan-2-yl)-4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril;
 (R)-1-(1-(metylsulfonyl)propan-2-yl)-4-(triflometyl)indolin-5-cacbonitril;
 1-(1-(metylthio)butan-2-yl)-4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril;
 1-(1-(metylsulfonyl)butan-2-yl)-4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril;
 4-clo-1-(3-oxobutan-2-yl)-1H-indol-5-cacbonitril;
 (S)-4-clo-1-(3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-1H-indol-5-cacbonitril;
 (R)-4-clo-1-(3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-1H-indol-5-cacbonitril;
 4-clo-1-(2-hydroxy-2-metylpentan-3-yl)-1H-indol-5-cacbonitril;
 4-clo-1-(3-hydroxy-2,3-dimetylbutan-2-yl)-1H-indol-5-cacbonitril;
 (S)-4-clo-1-(1-(metylthio)propan-2-yl)-1H-indol-5-cacbonitril;
 (S)-4-clo-1-(1-(metylsulfonyl)propan-2-yl)-1H-indol-5-cacbonitril;
 (R)-4-clo-1-(1-(metylthio)propan-2-yl)-1H-indol-5-cacbonitril;
 (R)-4-clo-1-(1-(metylsulfonyl)propan-2-yl)-1H-indol-5-cacbonitril;
 (S)-1-(3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-1H-indol-4,5-dicacbonitril;
 (R)-1-(3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-1H-indol-4,5-dicacbonitril;
 1-(2-hydroxy-2-metylpentan-3-yl)-1H-indol-4,5-dicacbonitril;
 1-(3-hydroxy-2,3-dimetylbutan-2-yl)-1H-indol-4,5-dicacbonitril;
 (R)-1-(1-(metylsulfonyl)propan-2-yl)-1H-indol-4,5-dicacbonitril;
 (R)-1-(1-(3-xyanophenyl)etyl)-4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril;
 1-(1-(3-xyanophenyl)propyl)-4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril;
 (R)-1-(1-(5-xyanopyridin-3-yl)propyl)-4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril;
 (R)-4-clo-1-(1-(5-xyanopyridin-3-yl)propyl)-1H-indol-5-cacbonitril;
 (R)-1-(1-phenyletyl)-1H-indol-4,5-dicacbonitril;
 (R)-1-(1-(3-xyanophenyl)etyl)-1H-indol-4,5-dicacbonitril;

(*R*)-1-(1-(5-xyanopyridin-3-yl)propyl)-1H-indol-4,5-dicarbonitril;
và muối của chúng.

Sáng chế cũng bao gồm hợp chất 4-clo-1-((2*R*,3*S*)-4,4,4-triflo-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-1H-indol-5-cacbonitril và muối của nó.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

1-((2*R*,3*S*)-4,4,4-triflo-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril;

(*S*)-1-(1-(metylthio)propan-2-yl)-4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril;

(*S*)-1-(1-(metylsulfonyl)propan-2-yl)-4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril;

và muối của chúng.

Theo phương án được ưu tiên, hợp chất này là (*R*)-1-(1-(metylsulfonyl)propan-2-yl)-4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril.

Hợp chất theo sáng chế được cho là điều biến chức năng của một hoặc nhiều (các) thụ thể hoóc môn nhân. Cụ thể là, hợp chất theo sáng chế điều biến thụ thể androgen (“AR”). Sáng chế bao gồm hợp chất mà là chất chủ vận chọn lọc, chất chủ vận một phần, chất đối kháng, hoặc chất đối kháng một phần của AR. Hợp chất theo sáng chế là hữu ích để điều trị bệnh và tình trạng bệnh liên quan đến AR, ví dụ, bệnh và tình trạng bệnh được ngăn ngừa, làm thuyên giảm, hoặc được điều trị thông qua quá trình điều biến chức năng hoặc hoạt tính của AR. Quá trình điều biến như vậy có thể được tách biệt trong mô nhất định hoặc khắp cơ thể của đối tượng được điều trị.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “điều trị” dùng để chỉ việc làm thuyên giảm tình trạng bệnh lý cụ thể, loại bỏ hoặc làm giảm triệu chứng của tình trạng bệnh lý, làm chậm hoặc làm thuyên giảm sự tiến triển của tình trạng bệnh lý.

Hợp chất theo sáng chế có thể là hữu ích trong việc phòng ngừa hoặc làm chậm sự xuất hiện sớm của tình trạng bệnh lý ở đối tượng, hoặc sự tái xuất hiện của tình trạng bệnh lý ở đối tượng đã bị bệnh trước đó.

Một phương án của sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong liệu pháp điều trị y học. Cụ thể là, sáng chế đề cập đến hợp chất để điều trị rối loạn gây ra bởi hoạt tính androgen. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến hợp chất để điều trị rối loạn đáp ứng với sự hoạt hóa đồng hóa chọn lọc mô và/hoặc androgen. Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị cho động vật có vú mắc phải rối loạn gây ra bởi sự hoạt hóa androgen, phương pháp này bao gồm bước sử dụng cho đối tượng cần điều trị một lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để điều trị nhiều rối loạn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chứng loãng xương và/hoặc ngăn ngừa sự giảm khối lượng xương, mật độ xương, hoặc sự sinh trưởng giảm của xương, chứng viêm xương khớp, thúc đẩy quá trình phục hồi và chữa lành cấu trúc xương, thúc đẩy quá trình làm lành sự thay thế khớp, bệnh nha chu, thúc đẩy quá trình hồi phục và sinh trưởng của răng, bệnh Paget, chứng loạn sản sụn xương, chứng teo cơ, duy trì và cải thiện độ bền và chức năng của cơ, chứng nhược sắc hoặc sự suy giảm chức năng liên quan đến tuổi (ARFD), chứng khô mắt, chứng giảm khối lượng cơ, bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD), hội chứng môi mạn tính, chứng đau cơ mạn tính, hội chứng môi cấp tính, bệnh nhiễm khuẩn, thúc đẩy quá trình làm lành vết thương, duy trì chức năng giác quan, bệnh gan mạn tính, AIDS, giảm trọng lượng, phục hồi bong và chấn thương, chứng giảm tiểu cầu, hội chứng ruột ngắn, hội chứng ruột kích thích, bệnh viêm ruột, bệnh Crohn và viêm ruột kết gây loét, bệnh béo phì, rối loạn ăn uống bao gồm chứng biếng ăn liên quan đến chứng suy mòn hoặc lão hóa, chứng tăng cortisol và hội chứng Cushing, bệnh tim mạch hoặc rối loạn chức năng tim, chứng suy tim xung huyết, huyết áp cao, tế bào ung thư ác tính chứa thụ thể androgen bao gồm tế bào ở vú, não, da, buồng trứng, bàng quang, bạch huyết, gan, thận, tử cung, tuyến tụy, màng trong tử cung, phổi, ruột kết, và tuyến tiền liệt, chứng tăng sản tiền liệt tuyến, chứng rậm lông, chứng cá, chứng tăng tiết nhờn, chứng rụng tóc lông do androgen, chứng thiếu máu, chứng rậm lông tăng, u tuyến và ung thư của tuyến tiền liệt, chứng tăng insulin-huyết, chứng kháng insulin, bệnh tiểu đường, hội chứng X, chứng rối loạn lipid-huyết, các tình

trạng vận mạch thời kỳ mãn kinh, chứng đái dầm, chứng xơ vữa động mạch, chứng tăng ham muốn tình dục, rối loạn chức năng tình dục, bệnh trầm cảm, tình trạng kích động, tính dễ kích ứng, chứng căng thẳng, năng lượng não giảm và chứng thiếu tự trọng, cải thiện chức năng nhận thức, bệnh lạc màng trong tử cung, hội chứng buồng trứng đa nang, tiền sản giật phản tác dụng, hội chứng tiền kinh nguyệt, tránh thai, bệnh sơ hóa tử cung, tăng sinh tế bào cơ trơn mạch chủ, thay thế hoóc môn nam, hoặc ADAM.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị cho động vật có vú cần điều trị nhiều rối loạn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chứng loãng xương và/hoặc ngăn ngừa sự giảm khối lượng xương, mật độ xương, hoặc sự sinh trưởng giảm của xương, chứng viêm xương khớp, sự thúc đẩy quá trình phục hồi và chữa lành cấu trúc xương, sự thúc đẩy quá trình làm lành sự thay thế khớp, bệnh nha chu, thúc đẩy quá trình hồi phục và sinh trưởng của răng, bệnh Paget, chứng loạn sản sụn xương, chứng teo cơ, quá trình duy trì và cải thiện độ bền và chức năng của cơ, chứng nhược sắc hoặc sự suy giảm chức năng liên quan đến tuổi (ARFD), chứng khô mắt, chứng giảm khối lượng cơ, bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD), hội chứng mô mẫn tính, chứng đau cơ mẫn tính, hội chứng mô cấp tính, thúc đẩy quá trình làm lành vết thương, duy trì chức năng giác quan, bệnh gan mẫn tính, AIDS, giảm trọng lượng, phục hồi bóng và chấn thương, chứng giảm tiểu cầu, hội chứng ruột ngắn, hội chứng ruột kích thích, bệnh viêm ruột, bệnh Crohn và viêm ruột kết gây loét, bệnh béo phì, các rối loạn ăn uống bao gồm chứng biếng ăn liên quan đến chứng suy mòn hoặc lão hóa, chứng tăng cortisol và hội chứng Cushing, bệnh tim mạch hoặc rối loạn chức năng tim, chứng suy tim xung huyết, huyết áp cao, tế bào ung thư ác tính chứa thụ thể androgen bao gồm vú, não, da, buồng trứng, bàng quang, bạch huyết, gan, thận, tử cung, tuyến tụy, màng trong tử cung, phổi, ruột kết, và tuyến tiền liệt, chứng tăng sản tiền liệt tuyến, chứng rậm lông, chứng cá, chứng tăng tiết nhờn, chứng rụng tóc lông do androgen, chứng thiếu máu, chứng rậm lông tăng, u tuyến và ung thư của tuyến tiền liệt, chứng tăng insulin-huyết, chứng kháng insulin, bệnh tiểu đường, hội chứng X, chứng rối loạn lipid-huyết, các tình trạng vận mạch thời kỳ mãn kinh, chứng đái dầm (bao gồm chứng đái dầm liên quan đến chứng

hao mòn cơ và/hoặc mô của sàn chậu nhỏ), chứng xơ vữa động mạch, chứng tăng ham muốn tình dục, rối loạn chức năng tình dục, bệnh trầm cảm, tình trạng kích động, tính dễ kích ứng, chứng căng thẳng, năng lượng não giảm và chứng thiếu tự trọng, cải thiện chức năng nhận thức, bệnh lạc màng trong tử cung, hội chứng buồng trứng đa nang, tiền sản giật phản tác dụng, hội chứng tiền kinh nguyệt, tránh thai, bệnh sơ hóa tử cung, tăng sinh tế bào cơ trơn mạch chủ, thay thế hoóc môn nam, hoặc ADAM. Tốt hơn, nếu các hợp chất theo sáng chế được sử dụng làm liệu pháp điều trị thay thế hoóc môn nam và nữ hoặc để điều trị hoặc phòng ngừa chứng giảm chức năng tuyến sinh dục, chứng loãng xương, chứng teo cơ, bệnh hao mòn, chứng suy mòn do ung thư, chứng nhược sắc, chứng tăng sản tiền liệt tuyến, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư vú, các tình trạng vận mạch mãn kinh và mãn dục nam, chứng đái dầm, rối loạn chức năng tình dục, rối loạn cương dương, bệnh trầm cảm, bệnh sơ hóa tử cung, và/hoặc bệnh lạc màng trong tử cung, điều trị trứng cá, chứng rậm lông, kích thích quá trình tạo huyết, tránh thai ở nam giới, chứng liệt dương, và làm chất đông hóa, phương pháp này bao gồm việc sử dụng cho đối tượng lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế trong phương pháp điều trị tổn thương cơ. Tổn thương cơ là tổn thương cơ liên quan đến phẫu thuật, tổn thương cơ do chấn thương, tổn thương cơ xương liên quan đến công việc, hoặc tổn thương cơ liên quan đến luyện tập quá mức.

Các ví dụ không giới hạn về tổn thương cơ liên quan đến phẫu thuật bao gồm tổn thương cơ do sự thay thế khớp gối, phục hồi dây chằng chéo trước (ACL), phẫu thuật tạo hình, phẫu thuật thay thế chậu-đùi, phẫu thuật thay thế khớp, phẫu thuật phục hồi gót, phục hồi bằng phẫu thuật bệnh và tổn thương chóp xoay, và cắt cụt.

Các ví dụ không giới hạn về tổn thương cơ do chấn thương bao gồm tổn thương cơ do chiến đấu, tổn thương cơ liên quan đến rủi ro bất ngờ, và tổn thương cơ liên quan đến thể thao. Thương tổn do chấn thương cơ có thể bao gồm rách cơ, thâm tím do lực tù, vết thương do vật sắc nhọn, căng cơ hoặc đứt

cơ, bông, căng cơ cấp tính, căng cơ mạn tính, tổn thương do lực nén hoặc trọng lượng, tổn thương do sức nén lặp lại, tổn thương cơ do giật, và hội chứng ngăn.

Tổn thương cơ là tổn thương cơ do chấn thương và phương pháp điều trị được mô tả là sử dụng ít nhất một liều cao của hợp chất theo sáng chế ngay sau khi tổn thương do chấn thương (ví dụ, trong ngày xảy ra chấn thương) sau đó sử dụng theo lịch trình liều dùng thấp của hợp chất theo sáng chế trong giai đoạn phục hồi.

Các ví dụ không giới hạn về tổn thương cơ liên quan đến công việc bao gồm tổn thương gây ra bởi sự vận động lặp lại ở cường độ cao, vận động mạnh, tư thế đứng khó khăn, sự liên kết cơ học kéo dài và cần lực mạnh giữa cơ thể và vật, và rung.

Tổn thương cơ liên quan đến sự luyện tập quá mức bao gồm phá hủy cơ chưa phục hồi hoặc đang phục hồi cùng với việc thiếu sự phục hồi hoặc thiếu sự gia tăng khả năng hoạt động thể chất.

Theo phương án bổ sung, tổn thương cơ là sự phá hủy cơ gây ra do tập thể dục hoặc thể thao bao gồm chứng đau cơ bắt đầu chậm gây ra do tập thể dục (DOMS).

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị rối loạn thoái hóa cơ bao gồm bước sử dụng cho người hợp chất theo sáng chế.

Rối loạn thoái hóa cơ là loạn dưỡng cơ, loạn dưỡng do tăng trương lực cơ, viêm đa cơ, hoặc viêm da cơ.

Ví dụ, phương pháp này có thể được sử dụng để điều trị rối loạn loạn dưỡng cơ được chọn từ Duchenne MD, Becker MD, Congenital MD (Fukuyama), Emery Dreifuss MD, Limb girdle MD, và Fascioscapulohumeral MD.

Phương pháp theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để điều trị loạn dưỡng do tăng trương lực cơ typ I (DM1 hoặc Steinert's), loạn dưỡng do tăng trương lực cơ typ II (DM2 hoặc bệnh cơ do tăng trương lực cơ ở điểm bám cơ), hoặc chứng tăng trương lực cơ bẩm sinh.

Theo một số phương án, sáng chế mô tả liệu pháp điều trị kết hợp trong đó hợp chất theo sáng chế được sử dụng cho đối tượng kết hợp với sự cấy ghép khung đỡ sinh học (ví dụ, khung đỡ bao gồm khuôn đỡ ngoại bào) mà thúc đẩy sự tái tạo cơ. Các khung đỡ như vậy là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, tham khảo tài liệu: Turner and Badylack (2012) Cell Tissue Res. 347(3):759-74 và US Patent số 6.576,265. Các khung đỡ bao gồm vật liệu khuôn đỡ ngoại bào không liên kết chéo được ưu tiên.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị tổn thương gân trong đó phương pháp này bao gồm bước sử dụng hợp chất theo sáng chế cho đối tượng cần điều trị. Sáng chế cũng mô tả phương pháp làm tăng sự tạo thành bề mặt tiếp giáp gân-xương ổn định. Sáng chế cũng mô tả phương pháp làm tăng áp lực đối với sự phá gân, ví dụ gân được phục hồi bằng phẫu thuật. Sáng chế cũng mô tả phương pháp làm giảm xơ hóa ở vị trí phục hồi đối với gân được phục hồi bằng phẫu thuật. Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị tổn thương gân kết hợp với tổn thương chớp xoay, hoặc tổn thương gân kết hợp với phục hồi bằng phẫu thuật tổn thương chớp xoay. Việc điều trị theo yêu cầu cho động vật có vú bằng hợp chất theo sáng chế thường là điều trị cho người.

Rối loạn cần điều trị tốt hơn là chứng teo cơ liên quan đến bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD).

Rối loạn cần điều trị tốt hơn còn là chứng teo cơ liên quan đến bệnh thận mạn tính (CKD) hoặc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD).

Rối loạn cần điều trị tốt hơn nữa là chứng teo cơ liên quan đến chứng suy tim mạn tính (CHF).

Theo phương án được ưu tiên bổ sung, hợp chất này được sử dụng để thúc đẩy quá trình phục hồi và làm lành kết cấu xương, ví dụ, để thúc đẩy quá trình phục hồi và làm lành cấu trúc chậu-đùi.

Theo một phương án được ưu tiên khác, hợp chất này được sử dụng để điều trị chứng đái dầm (bao gồm chứng đái dầm liên quan đến chứng hao mòn cơ và/hoặc mô của sàn chậu nhỏ).

Hợp chất theo sáng chế có thể kết tinh ở nhiều hơn một dạng, đặc trưng đã biết là hiện tượng đa hình, và dạng đa hình như vậy (“thể đa hình”) là nằm trong phạm vi của công thức (I), (I’), hoặc (I’’). Hiện tượng đa hình thường xuất hiện khi phản ứng lại sự thay đổi nhiệt độ, áp suất hoặc cả hai. Hiện tượng đa hình cũng có thể xuất hiện do có sự thay đổi trong quy trình kết tinh. Dạng đa hình có thể được phân biệt bằng các đặc trưng vật lý đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này như giản đồ nhiễu xạ tia X, độ hòa tan và điểm nóng chảy.

Hợp chất nhất định được mô tả ở đây chứa một hoặc nhiều trung tâm không đối xứng, hoặc có thể hoặc là có khả năng tồn tại ở nhiều chất đồng phân lập thể. Phạm vi của sáng chế bao gồm hỗn hợp của chất đồng phân lập thể cũng như chất đồng phân đối ảnh tinh khiết hoặc hỗn hợp được làm giàu ở dạng chất đồng phân đối ảnh/chất đồng phân không đối quang. Ngoài ra, cũng bao gồm trong phạm vi của sáng chế là chất đồng phân riêng rẽ của hợp chất có công thức (I), (I’), hoặc (I’’), cũng như hỗn hợp được làm cân bằng một phần hoặc toàn bộ của chúng. Sáng chế cũng bao gồm chất đồng phân riêng rẽ của hợp chất có công thức nêu trên ở dạng hỗn hợp với chất đồng phân của chúng trong đó một hoặc nhiều tâm không đối xứng được nghịch chuyển.

Thông thường, nhưng không hoàn toàn, muối của sáng chế là muối dược dụng. Muối bao gồm trong thuật ngữ “muối dược dụng” dùng để chỉ muối không độc của hợp chất theo sáng chế. Muối của hợp chất theo sáng chế có thể bao gồm muối cộng axit. Muối đại diện bao gồm muối axetat, benzensulfonat, benzoat, bicacbonat, bisulfat, bitartrat, borat, bromua, canxi edetat, camsylat, cacbonat, clorua, clavulanat, xitrat, dihydroclorua, edetat, edisylat, estolat, esylat, fumarat, gluceptat, gluconat, glutamat, glycolylarsanilat, hexylresorxinat, hydrabamin, hydrobromua, hydroclorua, hydroxynaphtoat, iodua, isethionat, lactat, lactobionat, laurat, malat, maleat, mandelat, mesylat, metylbromua, metylnitrat, metylsulfat, monokali maleat, mucat, napsylat, nitrat, N-metylglucamin, oxalat, pamoat (embonat), palmitat, pantothenat, phosphat/diphosphat, polygalacturonat, kali, salixylat, natri, stearat, subaxetat, succinat, sulfat, tanat, tartrat, teoclat, tosylat, triethiodua, trimetylmoni, và valerat. Muối khác, mà không phải là muối dược dụng, có thể là hữu ích trong

quy trình điều chế hợp chất theo sáng chế và chúng cần được xem là tạo ra khía cạnh khác của sáng chế.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “solvat” đề cập đến phức chất có tỷ lệ lượng hóa học biến đổi được tạo ra bởi chất hòa tan (trong sáng chế này, hợp chất có công thức (I), (I'), hoặc (I'')) và dung môi. Dung môi như vậy, đối với mục đích của sáng chế, cần phải không gây cản trở đến hoạt tính sinh học của chất hòa tan. Các ví dụ không giới hạn về dung môi thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở nước, metanol, etanol, và axit axetic. Dung môi được sử dụng tốt hơn là dung môi được dụng. Các ví dụ không giới hạn về dung môi được dụng thích hợp bao gồm nước, etanol, và axit axetic. Tốt nhất là dung môi được sử dụng là nước.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "lượng hữu hiệu" có nghĩa là lượng của dược chất hoặc chất có tính chất dược lý mà tạo ra đáp ứng sinh học hoặc y học của mô, cơ thể, động vật hoặc người cần tìm kiếm, ví dụ, bởi nhà nghiên cứu hoặc bác sỹ lâm sàng. Đáp ứng sinh học hoặc y học có thể được xem là đáp ứng phòng ngừa hoặc đáp ứng điều trị. Thuật ngữ “lượng hữu hiệu trị liệu” có nghĩa là lượng bất kỳ mà làm cải thiện hiệu quả điều trị, làm lành hoặc làm thuyên giảm bệnh, rối loạn hoặc phản ứng phụ hoặc làm giảm sự tiến triển bệnh hoặc rối loạn khi so sánh với đối tượng tương ứng là người mà không nhận lượng này. Thuật ngữ cũng bao gồm nằm trong phạm vi của nó lượng hữu hiệu cải thiện chức năng sinh lý bình thường. Để sử dụng trong liệu pháp điều trị bệnh, lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I) (I'), hoặc (I'') có thể được sử dụng ở dạng chất hóa học thô. Ngoài ra, hoạt chất có thể ở dạng dược phẩm.

Theo đó, sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược được dụng. Hợp chất theo sáng chế là như được mô tả trong bản mô tả này. (Các) chất mang, (các) chất pha loãng hoặc (các) tá dược phải là dược dụng, theo nghĩa là tương thích với thành phần khác của dược phẩm và không gây độc đối với thể nhận dược phẩm.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế đề cập đến quy trình bào chế dược phẩm bao gồm bước trộn hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược được dùng.

Lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất theo sáng chế phụ thuộc vào nhiều yếu tố. Ví dụ, loài, độ tuổi, và thể trọng của thể nhận, phương pháp điều trị đòi hỏi điều kiện chính xác và mức độ trầm trọng của bệnh, bản chất của chế phẩm, và đường dùng là tất cả các yếu tố được xem xét. Cuối cùng, lượng hữu hiệu trị liệu cần được xem xét một cách thận trọng bởi bác sỹ trực hoặc hoặc bác sỹ thú y. Lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế để điều trị cho người mắc phải rối loạn như chứng nhược sắc, thông thường, cần nằm trong khoảng từ 0,01 đến 100 mg/kg thể trọng của thể nhận (động vật có vú) trên ngày. Thông thường hơn, lượng hữu hiệu cần nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1mg/kg thể trọng trên ngày. Do đó, đối với động vật có vú trưởng thành có thể trọng 70kg, lượng thực tế trên ngày sẽ thường nằm trong khoảng từ 0,07 đến 70mg, như 0,1 đến 20mg, ví dụ 1 đến 10mg. Lượng này có thể được đưa ra ở dạng liều dùng duy nhất trong ngày hoặc nhiều (như hai, ba, bốn, năm hoặc nhiều hơn) phân liều trên ngày sao cho tổng liều dùng theo ngày là không đổi. Lượng hữu hiệu của muối, solvat có thể được xác định dưới dạng tỷ lệ của lượng hữu hiệu của chính hợp chất có công thức (I), (I'), hoặc (I''). Liều dùng tương tự cần phải thích hợp dùng cho phương pháp điều trị tình trạng bệnh lý khác được đề cập trong bản mô tả này.

Dược phẩm có thể ở dạng liều đơn vị chứa lượng định trước của hoạt chất trên mỗi liều đơn vị. Đơn vị liều như vậy có thể chứa, ở dạng ví dụ không giới hạn, từ 0,1 mg đến 100mg hợp chất theo sáng chế, như 0,1 đến 50mg, ví dụ 0,5 đến 15mg phụ thuộc vào tình trạng bệnh lý được điều trị, đường dùng, và độ tuổi, thể trọng và tình trạng của bệnh nhân. Chế phẩm liều dùng đơn vị được ưu tiên là chế phẩm chứa liều dùng hàng ngày hoặc phân liều, như được đề cập trên đây, hoặc phân đoạn thích hợp của nó, chứa hoạt chất. Dược phẩm như vậy có thể được bào chế bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực dược.

Dược phẩm có thể được làm thích ứng để sử dụng theo đường dùng thích hợp, ví dụ dùng qua đường miệng (bao gồm trong miệng hoặc dưới lưỡi), trực

tràng, mũi, khu trú (bao gồm trong miệng, dưới lưỡi hoặc qua chân bì), âm đạo, hoặc đường ngoài ruột (bao gồm dưới da, trong cơ, trong tĩnh mạch hoặc trong chân bì). Chế phẩm như vậy có thể được bào chế bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực dược phẩm, ví dụ, bằng cách đưa hoạt chất liên kết với (các) chất mang hoặc (các) tá dược.

Dược phẩm được làm thích ứng để sử dụng qua đường miệng có thể ở dạng đơn vị riêng biệt như viên nang hoặc viên nén; bột hoặc hạt; dung dịch hoặc huyền phù, mỗi dạng này chứa nước hoặc không chứa nước; dạng bột hoặc dạng kem có thể ăn được; hoặc dạng nhũ tương lỏng dầu trong nước hoặc dạng nhũ tương lỏng nước trong dầu. Ví dụ, để sử dụng qua đường miệng ở dạng viên nén hoặc viên nang, thành phần hoạt tính có thể được kết hợp với chất mang trợ dược dụng không có độc, dùng qua đường miệng như etanol, glyxerol, nước, và các chất mang tương tự. Nhìn chung, dạng bột được bào chế bằng cách nghiền liên tục hợp chất đến cỡ hạt mịn thích hợp và trộn với chất mang dược thích hợp như hydrat cacbon có thể ăn được, nhu, ví dụ, tinh bột hoặc manitol. Chất tạo hương, chất bảo quản, chất phân tán, và chất tạo màu cũng có thể có mặt.

Viên nang có thể được tạo ra bằng cách bào chế hỗn hợp dạng bột, lỏng hoặc huyền phù và vào nang với gelatin hoặc nguyên liệu tạo vỏ thích hợp khác. Chất làm tăng tính chảy và chất làm trơn như silic oxit dạng keo, bột talc, magie stearat, canxi stearat, hoặc polyetylen glycol dạng rắn có thể được bổ sung vào hỗn hợp trước khi bao nang. Chất gây rã hoặc chất làm tan như thạch (agar-agar), canxi cacbonat hoặc natri cacbonat cũng có thể được bổ sung để cải thiện độ khả dụng của dược phẩm khi viên nang này được tiêu hóa. Ngoài ra, khi mong muốn hoặc cần thiết, chất kết dính, chất làm trơn, chất gây rã, và chất tạo màu thích hợp cũng có thể được kết hợp vào trong hỗn hợp. Các ví dụ về chất kết dính thích hợp bao gồm tinh bột, gelatin, đường tự nhiên như glucoza hoặc beta-lactoza, chất làm ngọt từ ngô, gôm tự nhiên và tổng hợp như keo acacia, nhựa tragacan, hoặc natri alginat, carboxymetylxenluloza, polyetylen glycol, sáp, và các chất tương tự. Chất làm trơn hữu ích sử dụng trong những dạng liều này bao gồm, ví dụ, natri oleat, natri stearat, magie stearat, natri benzoat, natri axetat, natri clorua, và các chất tương tự. Các chất gây rã bao gồm, không chỉ

giới hạn ở, tinh bột, metyl xenluloza, thạch, bentonit, gôm xantan, và các chất tương tự.

Viên nén có thể được bào chế, ví dụ, bằng cách bào chế hỗn hợp bột, tạo hạt hoặc nghiền, bổ sung chất làm trơn và chất gây rã, và ép thành viên nén. Hỗn hợp bột có thể được bào chế bằng cách trộn hợp chất, được nghiền nhỏ một cách thích hợp, với chất pha loãng hoặc chất nền như được mô tả trên đây. Các thành phần tùy ý bao gồm chất kết dính như carboxymetylxenluloza, aliginat, gelatin, hoặc polyvinyl pyrolidon, chất làm chậm hòa tan như parafin, chất tăng cường sự tái hấp thu như muối bậc bốn, và/hoặc chất hấp thụ như bentonit, kaolin, hoặc dicanxi phosphat. Hỗn hợp bột có thể được tạo hạt ẩm với chất kết dính như xi-rô, tinh bột nhão, thuốc nhầy dạng keo hoặc dung dịch chứa chất dạng xenluloza hoặc polyme, và ép chúng đi qua rây. Dùng làm phương án tạo hạt khác, hỗn hợp bột có thể được chạy qua máy tạo viên và kết quả là viên được tạo ra không hoàn toàn bị phá vỡ thành hạt. Hạt này có thể được làm trơn để ngăn ngừa sự kết dính với khuôn tạo viên bằng cách bổ sung axit stearic, muối stearat, talc hoặc dầu khoáng. Hỗn hợp được làm trơn này sau đó được ép thành viên nén. Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được kết hợp với chất mang trợ chảy tự do và được nén trực tiếp thành viên nén mà không cần trải qua bước tạo hạt hoặc tạo viên. Lớp bảo vệ trong suốt hoặc mờ đục bao gồm lớp bọc kín làm từ nhựa kiến, lớp phủ đường hoặc chất polyme, và lớp phủ bóng bằng sáp có thể được đề cập. Chất tạo màu có thể được bổ sung vào lớp phủ này để phân biệt các dạng liều đơn vị khác nhau.

Dạng lỏng dùng qua đường miệng như dung dịch, xi-rô, và cồn ngọt có thể được bào chế ở dạng liều đơn vị sao cho lượng đã cho chứa lượng định trước của hợp chất. Xi-rô có thể được bào chế, ví dụ, bằng cách hòa tan hợp chất trong dung dịch nước được tạo hương thích hợp, trong khi cồn ngọt được bào chế bằng cách sử dụng tá dược lỏng rượu không có độ. Huyền phù có thể thường được bào chế bằng cách phân tán hợp chất trong tá dược lỏng không có độ. Chất làm tan và chất nhũ hóa như rượu isostearyl được etoxyl hóa và polyoxy etylen sorbitol ete có thể được bổ sung. Chất làm tan mà có thể được sử dụng theo sáng chế bao gồm Cremophor EL, vitamin E, PEG, và Solutol. Chất bảo

quản và/hoặc chất phụ gia tạo hương như tinh dầu bạc hà, hoặc chất làm ngọt tự nhiên, sacarin, hoặc chất làm ngọt nhân tạo khác; và các chất tương tự cũng có thể được bổ sung.

Trong đó thích hợp nếu, chế phẩm đơn vị liều để sử dụng qua đường miệng có thể được bao vi nang. Chế phẩm này cũng có thể được bào chế để kéo dài hoặc duy trì việc giải phóng, ví dụ, bằng cách phủ hoặc bao kết nguyên liệu hạt trong polyme, sáp hoặc các chất tương tự.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng ở dạng hệ phân phối liposom, như túi nhỏ đơn lớp, túi lớn đơn lớp, và túi đa lớp. Liposom có thể được tạo ra từ nhiều phospholipit, như cholesterol, stearylamin, hoặc phosphatidylcholin.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được phân phối bằng cách sử dụng kháng thể đơn dòng làm chất mang riêng lẻ mà phân tử hợp chất được liên kết.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được liên kết với polyme hòa tan làm chất mang dược chất đích. Polyme như vậy có thể bao gồm polyvinylpyrrolidon (PVP), copolyme pyran, polyhydroxypropylmetacrylamit-phenol, polyhydroxyetyl-aspartamitphenol, hoặc polyetylenoxitpolylysin được thế bằng các gốc palmitoyl. Ngoài ra, hợp chất có thể được liên kết với loại polyme phân hủy sinh học hữu ích để đạt được sự giải phóng có kiểm soát dược chất; ví dụ, axit polylactic, polyepsilon caprolacton, axit polyhydroxy butyric, polyorthoeste, polyaxetal, polydihydropyran, polyxyanoacrylat, và copolyme khối liên kết chéo hoặc lưỡng tính của hydrogel.

Dược phẩm được làm thích ứng để sử dụng qua chân bì có thể ở dạng miếng dán rời được dự định để duy trì tiếp xúc tốt với biểu bì của thể nhận trong thời gian dài. Ví dụ, hoạt chất có thể được phân phối từ miếng dán bởi chất tăng cường hóa học, liệu pháp ion, siêu âm không sử dụng bột, vi kim, tan mòn do nhiệt, phương pháp xác định vi lượng, và phương pháp thẩm điện như được mô tả tổng quát trong tài liệu: *Nature Biotechnology*, 26(11), 1261-1268 (2008), được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn khi liên quan đến hệ phân phối này.

Dược phẩm được làm thích ứng để sử dụng khu trú có thể được bào chế ở dạng thuốc mỡ, kem, huyền phù, thuốc xức, bột, dung dịch, bột nhão, gel, thuốc xịt, sol khí, hoặc dầu.

Để điều trị cho mắt hoặc mô ngoài khác, ví dụ miệng và da, chế phẩm có thể sử dụng ở dạng thuốc mỡ hoặc kem bôi khu trú. Khi được bào chế ở dạng thuốc mỡ, hoạt chất có thể được sử dụng cùng với hoặc là nền thuốc mỡ parafin hoặc không hòa tan trong nước. Theo cách khác, hoạt chất có thể được bào chế thành dạng kem với nền kem dầu trong nước hoặc nền nước trong dầu.

Dược phẩm được làm thích ứng để sử dụng khu trú cho mắt bao gồm thuốc nhỏ mắt trong đó hoạt chất được hòa tan hoặc được tạo huyền phù trong chất mang thích hợp, đặc biệt là dung môi chứa nước.

Dược phẩm được làm thích ứng để sử dụng khu trú trong miệng bao gồm viên thuốc hình thoi, viên ngậm, và dung dịch xức miệng.

Dược phẩm được làm thích ứng để sử dụng trong mũi, trong đó chất mang ở dạng rắn, bao gồm bột hạt to có cỡ hạt ví dụ nằm trong khoảng từ 20 đến 500 micron. Dạng bột được sử dụng theo cách trong đó vòi phun được sử dụng, tức là, bằng cách hít nhanh qua đường mũi từ dụng cụ chứa bột được đóng kín. Các dược phẩm thích hợp trong đó chất mang là chất lỏng, để sử dụng làm thuốc xịt mũi hoặc thuốc nhỏ mũi, bao gồm dung dịch nước hoặc dầu chứa hoạt chất.

Dược phẩm được làm thích ứng để sử dụng bằng cách xông chứa bụi hoặc mù hạt mịn, mà được tạo ra bằng cách sử dụng dụng cụ sol khí, dụng cụ phun hoặc dụng cụ thổi khác nhau.

Dược phẩm được làm thích ứng để sử dụng qua trực tràng có thể ở dạng thuốc đạn hoặc ở dạng chất lỏng để thụt.

Dược phẩm được làm thích ứng để sử dụng trong âm đạo có thể ở dạng thuốc đặt âm đạo, tam bông, kem, gel, bột nhão, bột, hoặc phun.

Dược phẩm được làm thích ứng để sử dụng ngoài ruột bao gồm dung dịch tiêm thanh trùng chứa nước hoặc không chứa nước mà có thể chứa chất chống oxy hóa, dung dịch đệm, chất hãm vi khuẩn, và chất làm tan mà làm cho được

phẩm đẳng trương với máu của thể nhận dự định; và huyền phù thanh trùng chứa nước hoặc không chứa nước có thể chứa chất tạo huyền phù và chất làm đặc. Chế phẩm này có thể chứa trong dụng cụ chứa liều đơn vị hoặc đa liều, ví dụ, ống thuốc tiêm hoặc lọ nhỏ được gắn kín, và có thể được bảo quản trong điều kiện đông khô (làm khô lạnh) chỉ cần bổ sung chất mang thanh trùng dạng lỏng, ví dụ nước để tiêm, ngay trước khi dùng. Dung dịch hoặc huyền phù tiêm ngay có thể được bào chế từ bột, hạt, và viên nén thanh trùng.

Ngoài các thành phần được đề cập cụ thể trên đây, chế phẩm có thể chứa các chất thông thường khác liên quan đến dạng chế phẩm. Ví dụ, chế phẩm thích hợp để sử dụng qua đường miệng có thể chứa chất tạo hương hoặc chất tạo màu.

Hợp chất theo sáng chế và muối của chúng, và solvat của chúng, có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp với hoạt chất điều trị khác để điều trị tình trạng bệnh được đề cập trên đây. Ví dụ, trong liệu pháp điều trị chứng nhược sắc, có thể kết hợp với chất đồng hóa hoặc hoạt chất điều trị chứng loãng xương. Có thể lấy làm ví dụ liệu pháp kết hợp điều trị chứng loãng xương theo sáng chế bao gồm việc sử dụng ít nhất một hợp chất của sáng chế và việc sử dụng ít nhất một liệu pháp điều trị chứng loãng xương khác như, ví dụ, Boniva® (ibandronate natri), Fosamax® (alendronate), Actonel® (risedronate natri), hoặc Prolia™ (denosumab). (Các) hợp chất theo sáng chế và (các) hoạt chất dược lý khác có thể được sử dụng cùng nhau hoặc riêng lẻ và, khi được sử dụng riêng lẻ, việc sử dụng có thể là đồng thời hoặc lần lượt, theo thứ tự bất kỳ. Lượng của (các) hợp chất theo sáng chế và (các) hoạt chất dược lý khác và việc định thời gian sử dụng tương đối sẽ được lựa chọn để đạt được hiệu quả điều trị kết hợp mong muốn. Việc sử dụng kết hợp hợp chất theo sáng chế với chất điều trị khác có thể ở dạng kết hợp bằng cách sử dụng đồng thời: (1) dược phẩm duy nhất chứa cả hai hợp chất; hoặc (2) dược phẩm riêng lẻ, mỗi dược phẩm chứa một trong các hợp chất. Theo cách khác, hỗn hợp này có thể được sử dụng riêng lẻ theo cách lần lượt trong đó một chế phẩm điều trị được sử dụng trước và sau đó sử dụng chế phẩm kia hoặc v.v.. Việc sử dụng lần lượt như vậy có thể trong thời gian gần nhau hoặc cách xa.

Chế phẩm điều trị tiềm năng khác bao gồm hợp chất theo sáng chế kết hợp với hợp chất khác của sáng chế, chất thúc đẩy sinh trưởng, chất lợi tiết hoóc môn sinh trưởng (ví dụ, ghrelin), yếu tố giải phóng hoóc môn sinh trưởng và chất tương tự của nó, hoóc môn sinh trưởng ở người và các chất tương tự của nó (ví dụ, Genotropin®, Humatrope®, Norditropin®, Nutropin®, Saizen®, Serostim®), somatomedin, chất chủ vận alpha-adrenergic, chất chủ vận serotonin 5-HT_D, chất ức chế somatostatin hoặc chất giải phóng của nó, chất ức chế 5- α -reductaza, chất ức chế aromataza, chất chủ vận hoặc chất đối kháng GnRH, hoóc môn tuyến cận giáp, estrogen, testosterone, SERM, chất chủ vận hoặc chất đối kháng thụ thể progesteron, và/hoặc với chất điều biến thụ thể hoóc môn nhân khác.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong phương pháp điều trị nhiều rối loạn và tình trạng bệnh và, như vậy, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với nhiều hoạt chất điều trị thích hợp khác hữu ích để điều trị rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý này. Các ví dụ không giới hạn bao gồm chế phẩm kết hợp theo sáng chế với hoạt chất điều trị bệnh tiểu đường, chất chống loãng xương, chất chống béo phì, chất chống viêm, chất chống âu lo, chất chống trầm cảm, chất chống tăng huyết áp, chất chống hủy tiểu cầu, chất chống huyết khối và làm tan huyết khối, glycosit dùng cho tim, chất làm giảm cholesterol hoặc lipit, chất đối kháng thụ thể khoáng corticoit, chất ức chế phosphodiesteraza, chất ức chế kinaza, chất tác dụng giống tuyến giáp, chất đồng hóa, liệu pháp virus, liệu pháp điều trị rối loạn nhận thức, liệu pháp điều trị rối loạn giấc ngủ, liệu pháp điều trị rối loạn chức năng tình dục, thuốc tránh thai, chất gây độc tế bào, liệu pháp xạ trị, chất chống tăng sinh, và chất chống ung thư. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với chất bổ sung dinh dưỡng như axit amin, triglyxerit, vitamin (bao gồm vitamin D; xem, ví dụ, tài liệu: Hedström *et al.* (2002) *J Bone Joint Surg Br.* 84(4):497-503), chất khoáng, creatin, axit pilolic, carnitin, hoặc coenzym Q10.

Đặc biệt, hợp chất theo sáng chế được cho là hữu ích, hoặc là riêng rẽ hoặc kết hợp với chế phẩm khác để thúc đẩy quá trình làm lành vết thương và điều trị chứng giảm chức năng tuyến sinh dục, chứng giảm khối lượng cơ, chứng

loãng xương, chứng teo cơ, bệnh hao mòn, chứng suy mòn (bao gồm chứng suy mòn liên quan đến bệnh ung thư, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD), chứng suy tim, bệnh do nhiễm HIV, điều trị HIV, và bệnh đái tháo đường typ 1 và typ 2), chứng nhược sắc, chứng khô mắt, chứng tăng sản tiền liệt tuyến, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư vú, các tình trạng vận mạch mãn kinh và mãn dục nam, chứng đái dầm, rối loạn chức năng tình dục, rối loạn cương dương, bệnh trầm cảm, bệnh xơ hóa tử cung, bệnh lạc màng trong tử cung, chứng cá, chứng rậm lông, tránh thai ở nam giới, chứng liệt dương, và sử dụng trong liệu pháp điều trị thay thế hoóc môn nam và nữ, làm chất kích thích tạo huyết, và làm chất đồng hóa.

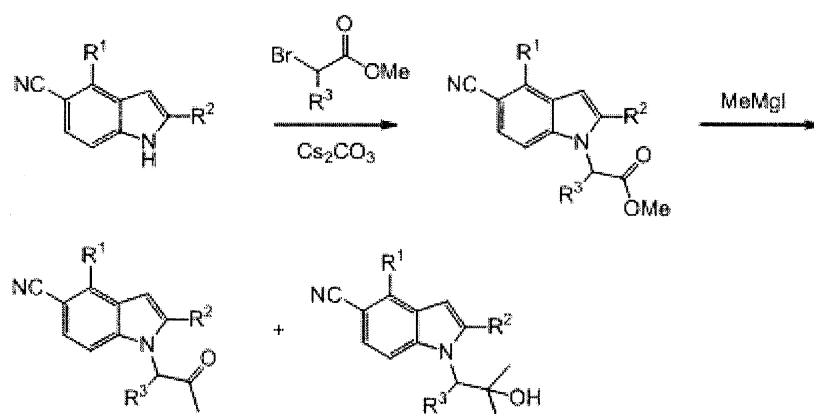
Hợp chất được ưu tiên của sáng chế này có thể được điều chế bằng nhiều phương pháp khác nhau, bao gồm phương pháp tổng hợp tiêu chuẩn đã biết. Phương pháp tổng hợp chung được đưa ra dưới đây và hợp chất cụ thể của sáng chế được điều chế trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế.

Trong tất cả các sơ đồ được mô tả dưới đây, nhóm bảo vệ cho nhóm nhảy hoặc dễ phản ứng được sử dụng trong đó cần phù hợp với quy tắc chung của hóa học tổng hợp. Nhóm bảo vệ được xử lý theo phương pháp tổng hợp hóa hữu cơ tiêu chuẩn (T. W. Green and P. G. M. Wuts (1991) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, được kết hợp bằng cách viện dẫn liên quan đến nhóm bảo vệ). Các nhóm này được loại bỏ ở giai đoạn tổng hợp thuận tiện trong quy trình tổng hợp hợp chất sử dụng phương pháp mà dễ dàng nhận biết được bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Việc lựa chọn quy trình cũng như điều kiện phản ứng và thứ tự phản ứng phải phù hợp với quy trình điều chế hợp chất có công thức (I), (I'), hoặc (I'').

Chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ nhận thấy rằng tâm lập thể có mặt trong hợp chất có công thức (I), (I'), hoặc (I''). Theo đó, sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể và bao gồm không chỉ hợp chất raxemic mà còn bao gồm chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ. Khi hợp chất mong muốn ở dạng chất đồng phân đơn, chúng có thể thu được bằng phương pháp tổng hợp lập thể đặc hiệu hoặc bằng cách phân giải sản phẩm cuối hoặc chất chung gian bất kỳ. Việc

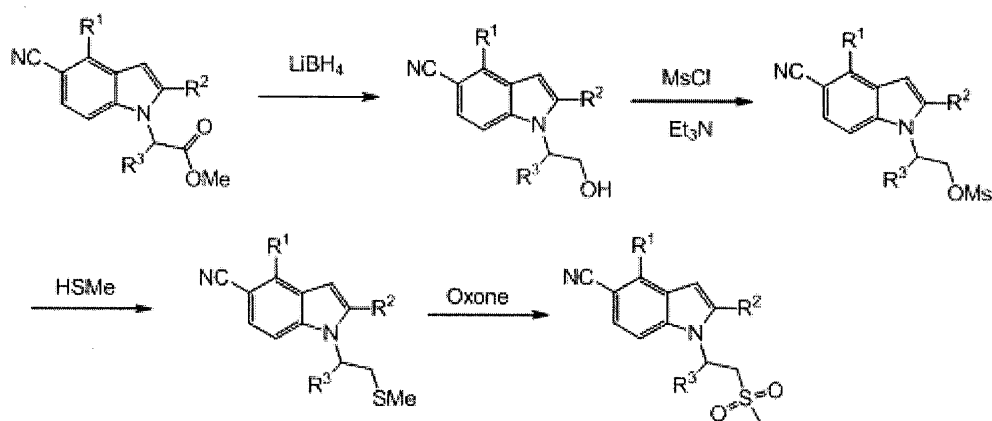
phân giải sản phẩm cuối, chất trung gian hoặc nguyên liệu đầu có thể được thực hiện bằng phương pháp đã biết bất kỳ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Xem, ví dụ, *Stereochemistry of Organic Compounds* của E. L. Eliel, S. H. Wilen, và L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994), được kết hợp bằng cách viện dẫn liên quan đến hóa học lập thể.

Sơ đồ 1



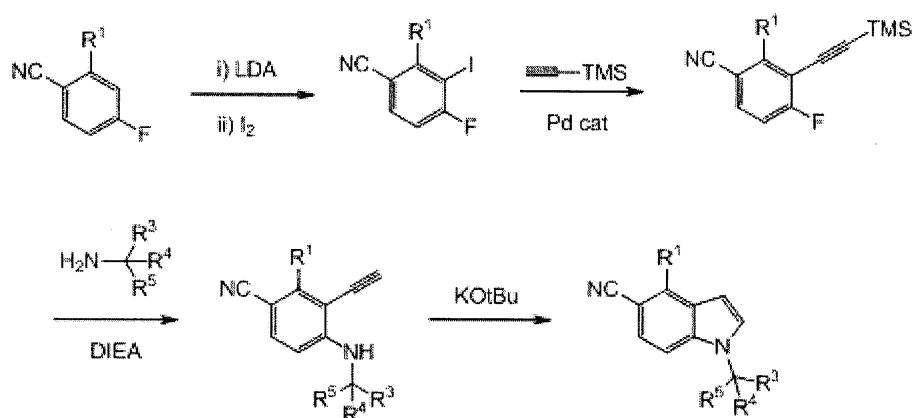
Hợp chất có công thức (I) có thể được tổng hợp bằng cách alkyl hóa indol được thế cao với alpha haloeste (Sơ đồ 1). Các indol ban đầu có thể được điều chế bằng phương pháp đã được công bố (xem, ví dụ, US2008139631A1). Sau đó, este tương ứng được bổ sung thuốc thử Grignard như metylmagie iodua để tạo ra hỗn hợp của metylketon và rượu bậc ba.

Sơ đồ 2



Ngoài ra sự đa dạng hóa cấu trúc để tạo ra hợp chất có công thức (I) đến từ việc khử hóa cùng một este tạo ra indol của Sơ đồ 1 (Sơ đồ 2). Rượu bậc một thu được sau đó được xử lý với mesyl clorua, sau đó với natri thiomethoxit để tạo ra thioete. Quá trình oxy hóa với oxon tạo ra metyl sulfon tương ứng.

Sơ đồ 3



Phương pháp khác tạo ra hợp chất có công thức (I) đi từ aryl florua được thể cao được tạo ra bằng cách lithi hóa ary đơn hợp chất 4-flobenzonitril bán trên thị trường, sau đó làm ngừng phản ứng bằng iot (Sơ đồ 3). Sau đó, iodoaren tương ứng được liên kết với TMS-axetylen nhờ phương pháp tổng hợp tiêu chuẩn có xúc tác paladi. Alkynylaren sau đó được xử lý với amin để tạo ra chất trung gian anilin thứ hai mà đóng vòng với indol tương ứng khi xử lý với bazơ. Chất kết hợp amin không có sẵn cho bước thể ái nhân được tổng hợp bằng phương pháp chuẩn.

Các ký hiệu viết tắt

Như được sử dụng trong bản mô tả này, ký hiệu và quy ước được sử dụng trong quy trình, sơ đồ và ví dụ là phù hợp với ký hiệu và quy ước trong tài liệu khoa học hiện tại, ví dụ, *Journal of the American Chemical Society* hoặc *Journal of Biological Chemistry*. Cụ thể, ký hiệu viết tắt dưới đây có thể được sử dụng trong ví dụ và trong toàn bộ bản mô tả:

g (gram);

mg (miligam);

L (lit);

mL (mililit);

μL (microlit);	N (normal);
M (mol);	mM (milimol);
Hz (Hertz);	MHz (megahertz);
mol (mol);	mmol (milimol);
rt (nhiệt độ trong phòng);	min (phút);
h (giờ);	d (ngày);
MS (phổ khối);	LCMS (phổ khối sắc ký lỏng);
GCMS (phổ khối sắc ký khí);	ESI (ion hóa phun điện tử);
HPLC (sắc ký lỏng hiệu năng cao);	
psi (pound trên in^2);	H_2 (khí hydro)
Pd(C) paladi trên cacbon;	ee (dư đồng phân đối ảnh);
NH_4Cl (amonit clorua);	THF (tetrahydrofuran);
MeCN (axetonitril);	CH_2Cl_2 (metylen clorua);
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (paladi tetrakis(triphenyl phosphin));	
NaOH (natri hydroxit);	TFA (axit trifloaxetic);
CDCl_3 (clorofom được đơteri hóa);	CD_3OD (metanol được đơteri hóa);
SiO_2 (silica);	DMSO (dimetylsulfoxit);
EtOAc (etyl axetat);	Na_2SO_4 (natri sulfat);
HCl (axit clohydric);	CHCl_3 (clorofom);
DMF (<i>N,N</i> -dimetylformamit);	PhMe (toluen);
Cs_2CO_3 (xesi cacbonat);	Me (metyl);
Et (etyl);	EtOH (etanol);
MeOH (metanol);	t-Bu (tert-butyl);
Et_2O (dietyl ete);	N_2 (nitrogen);
sat'd (bão hòa);	NaHCO_3 (natri bicacbonat);

K_2CO_3 (kali cacbonat);	$Zn(CN)_2$ (kẽm xyanua);
NMP (N-metyl-2-pyrrolidon);	DIEA (diisopropyletyl amin);
$LiBH_4$ (lithi bohydrua);	Et_3N (trietylamin);
Oxone (kali peroxomonosulfat);	LDA (lithi diisopropylamit);
$Na_2S_2O_3$ (natri thiosulphat);	DIPA (diisopropylamin);
PTFE (polytetrafloetylen);	KOtBu (kali t-butoxit);
hex (hexan);	semiprep (semipreparative);
$NaCNBH_3$ (natri xyanobohydrua);	CuI (đồng iodo);
$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (bis(triphenylphosphin)paladiclorua);	
anhyd (khan);	DMAC (dimetyaxetamit);
dppf (1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen);	
$Pd_2(dba)_3$ (tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0);	
PMHS (polymetylhydrosiloxan);	MsCl (mesyl clorua);
Aq (dạng nước);	TBAF (tetra-n-butylamoni florua)
n-BuLi (n-butyllithi);	TsOH (axit tosic);
MTBE (metyl t-butyl ete);	Boc_2O (di-t-butyl dicacbonat).

Trừ khi có chỉ dẫn khác, tất cả nhiệt độ được thể hiện dưới dạng °C (độ Celsius). Tất cả phản ứng được tiến hành dưới môi trường khí trơ ở nhiệt độ trong phòng trừ khi có chỉ dẫn khác. Thuốc thử được sử dụng mà không có thông tin tổng hợp là thuốc thử có bán trên thị trường hoặc được tạo ra theo quy trình nêu trong tài liệu khoa học.

Phân tích UPLC-MS được tiến hành trên hệ thống Waters Acquity UPLC sử dụng cột Waters BEH C18 có kích thước 2,1 X 50mm ở 40°C. Vòng lặp từng phần 0,5 uL với việc phun kim tràn được tạo ra, và phát hiện bằng UV được thực hiện ở bước sóng quét từ 210 đến 350nm ở 40Hz trên thiết bị phát hiện Waters Acquity PDA. Gradient dung môi rửa giải nước +0,2% axit formic thể tích/thể tích (dung môi A)/axetonitril +0,15% axit formic thể tích/thể tích (dung

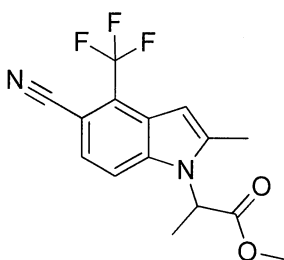
môi B) được thực hiện với điều kiện ban đầu 95/5 % (A/B) đến 1/99 % trên 1,10 phút, và được duy trì đến 1,5 phút. Tốc độ dòng 1mL/phút được sử dụng. Phân tích phổ khối được thực hiện trên Waters Acquity SQD với quá trình quét ion hóa phun điện tích dương/âm biến đổi từ 125-1000amu, với thời gian quét 105 mili giây, và độ trễ quét trong 20 mili giây.

Phổ ^1H NMR đo trên phổ kế Varian Inova 400 MHz NMR. Mẫu được hòa tan trong 99,9% Clorofom được đơteri hóa-D, DMSO- d_6 , hoặc d_4 -Metanol, như được chỉ ra đối với mỗi mẫu. Độ chuyển dịch hóa học được thể hiện với đơn vị phần triệu (ppm, δ). Hằng số liên kết có đơn vị hertz (Hz). Mẫu phân tách mô tả bội số và được thể hiện: s (vạch đơn), d (vạch đôi), t (vạch ba), q (vạch bốn), m (vạch bội), hoặc b (dải rộng).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Đối với các ví dụ dưới đây, khi nói rằng hợp chất "được tổng hợp như được mô tả" trong ví dụ khác, điều này nghĩa là hợp chất về cơ bản được tổng hợp như được mô tả trong ví dụ khác với những sự biến đổi nằm trong kiến thức của lĩnh vực kỹ thuật này.

Ví dụ 1

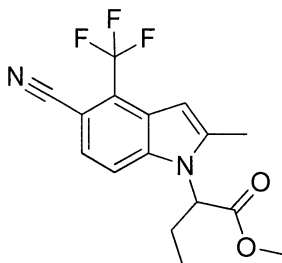


Metyl 2-[5-xyano-2-metyl-4-(triflometyl)-1H-indol-1-yl]propanoat

Hỗn hợp gồm 2-metyl-4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril (xem, ví dụ, US2008139631A1) (0,300 g, 1,338mmol), xesi cacbonat (0,654 g, 2,007mmol) và metyl 2-bromopropanoat (0,223mL, 2,007mmol) trong DMF (3 mL) được gia nhiệt ở 90 °C trong 1 giờ. Khi làm mát, hỗn hợp phản ứng được phân tách giữa Et₂O (30mL) và nước (25mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước (20mL) và nước muối (10mL). Pha nước kết hợp được rửa bằng Et₂O (2x 25ml). Pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối, được làm khan trên Na₂SO₄, được lọc

và được cô. Phần cặn được tách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng gradien 5-40% EtOAc-hexan để thu được methyl 2-[5-xyano-2-metyl-4-(triflometyl)-1H-indol-1-yl]propanoat (0,419g, hiệu suất 94%): MS (ESI): m/z 311 (MH⁺).

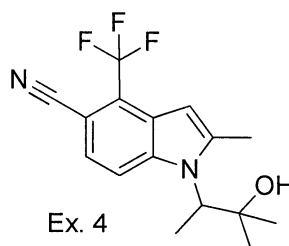
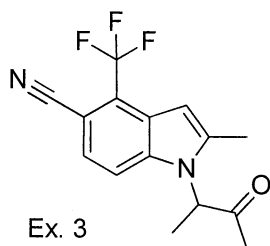
Ví dụ 2



Metyl 2-[5-xyano-2-metyl-4-(triflometyl)-1H-indol-1-yl]butanoat

Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 1 sử dụng 2-metyl-4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril và metyl 2-bromobutanoat: MS (ESI): m/z 325 (MH⁺).

Ví dụ 3 và ví dụ 4

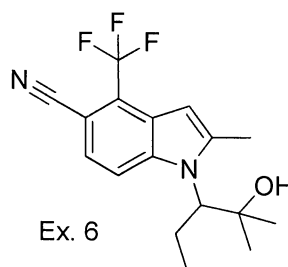
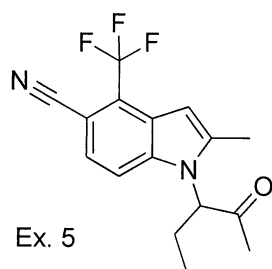


2-metyl-1-(1-metyl-2-oxopropyl)-4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril (ví dụ 3) và 1-(2-Hydroxy-1,2-dimetylpropyl)-2-metyl-4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril (ví dụ 4)

Dung dịch được làm lạnh bằng đá chứa metyl magie iodia (3M trong Et₂O) (0,322ml, 0,967mmol) trong Et₂O (1mL) được bổ sung dung dịch chứa metyl 2-[5-xyano-2-metyl-4-(triflometyl)-1H-indol-1-yl]propanoat (Ví dụ 1) (0,100g, 0,322mmol) trong Et₂O (1mL). Hỗn hợp không đồng nhất được khuấy trong bể đá trong 5 phút, ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, và sau đó ở 38°C trong ~ 1 giờ. Sau khi làm lạnh, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (5mL) và được xử lý bằng NH₄Cl bão hòa trong nước (5mL). Hỗn hợp được phân tách giữa EtOAc (25mL) và nước (15mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước

muối, được làm khan trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô. Phần cặn được tách sắc ký trên silicagel, rửa giải lần lượt bằng 50%, 75% và 100% CH_2Cl_2 -hexan để tạo ra 2-metyl-1-(1-metyl-2-oxopropyl)-4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril (0,008g, hiệu suất 8%, sản phẩm kém phân cực) (MS (ESI): m/z 295 (MH^+)) và 1-(2-hydroxy-1,2-dimetylpropyl)-2-metyl-4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril (0,069g, hiệu suất 60%, sản phẩm phân cực hơn) (MS (ESI): m/z 311 (MH^+)).

Ví dụ 5 và ví dụ 6



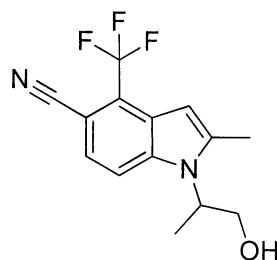
1-(1-etyl-2-oxopropyl)-2-metyl-4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril (ví dụ 5) và 1-(1-Etyl-2-hydroxy-2-metylpropyl)-2-metyl-4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril (ví dụ 6)

Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 3 và 4 sử dụng metyl 2-[5-xyano-2-metyl-4-(triflometyl)-1H-indol-1-yl]butanoat.

Ví dụ 5 (hiệu suất 8%): 1-(1-etyl-2-oxopropyl)-2-metyl-4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril: MS (ESI): m/z 309 (MH^+).

Ví dụ 6 (hiệu suất 53%): 1-(1-etyl-2-hydroxy-2-metylpropyl)-2-metyl-4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril: MS (ESI): m/z 325 (MH^+).

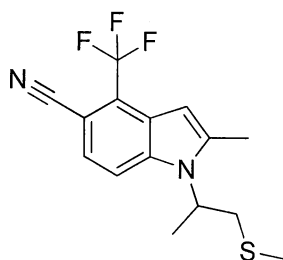
Ví dụ 7



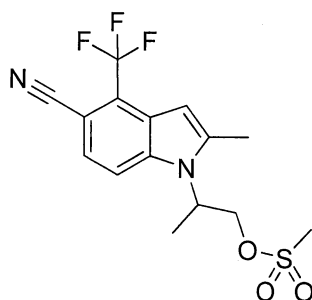
1-(1-hydroxypropan-2-yl)-2-metyl-4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril

Dung dịch được làm lạnh bằng đá chứa methyl 2-(5-cyano-2-methyl-4-(trifluoromethyl)-1H-indol-1-yl)propanoat (Ví dụ 1) (0,263g, 0,848mmol) trong THF (5mL) được bổ sung từng giọt LiBH_4 (2M trong THF) (1,695mL, 3,39 mmol). Sau khi hoàn thành việc bổ sung chất khử hóa, bể làm lạnh được loại bỏ và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm mát trong bể đá và dung dịch nước bão hòa NH_4Cl (15mL) được bổ sung từ từ. Hỗn hợp sau đó được pha loãng bằng EtOAc (40mL) và được xử lý từ từ bằng 1N HCl (10mL). Pha được tách và pha nước được rửa bằng EtOAc (20mL). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khan trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô. Phần cặn được tách sắc ký trên silicagel sử dụng gradien 20-60% EtOAc-hexan để thu được 1-(1-hydroxypropan-2-yl)-2-methyl-4-(trifluoromethyl)-1H-indol-5-carbonitril (0,212g, hiệu suất 83%) ở dạng chất rắn màu trắng: MS (ESI): m/z 283 (MH^+).

Ví dụ 8



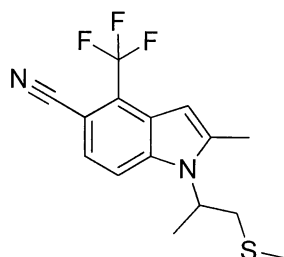
2-methyl-1-(1-(methylthio)propan-2-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-indol-5-carbonitril



A. 2-(5-cyano-2-methyl-4-(trifluoromethyl)-1H-indol-1-yl)propyl metansulfonat

Dung dịch chứa 1-(1-hydroxypropan-2-yl)-2-methyl-4-(trifluoromethyl)-1H-indol-5-carbonitril (Ví dụ 7) (0,110 g, 0,390 mmol) và Et_3N (0,068 mL, 0,487 mmol) trong CH_2Cl_2 (4 mL) được bổ sung từng giọt metansulfonyl clorua (0,038 mL, 0,487 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, hỗn hợp

phản ứng được cô đến khô. Phần cặn được phân tách giữa EtOAc (30mL) và 0,2N HCl (15mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, được làm khan trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô. Phần cặn được tách sắc ký trên silicagel sử dụng gradien 25-60% EtOAc-hexan để thu được 2-(5-xyano-2-metyl-4-(triflometyl)-1H-indol-1-yl)propyl metansulfonat (0,145 g, hiệu suất 97%) ở dạng dầu không màu: MS (ESI): m/z 361 (MH^+).

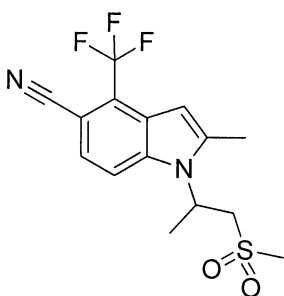


B. 2-metyl-1-(1-(metylthio)propan-2-yl)-4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril

Dung dịch chứa 2-(5-xyano-2-metyl-4-(triflometyl)-1H-indol-1-yl)propyl metansulfonat (0,145g, 0,402mmol) trong DMF (3mL) được bổ sung natri thiomethoxit (0,056g, 0,805mmol) trong một phần. Sau 90 phút, natri thiomethoxit bổ sung (2 eq) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy thêm trong 1 giờ.

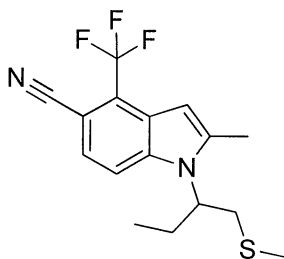
Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (25 mL) và được chiết bằng EtOAc (30 mL). Pha hữu cơ được rửa bằng 0,1N HCl (1x20 mL) và nước muối, được làm khan trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô. Phần cặn được tách sắc ký trên silicagel sử dụng gradien 0-30% EtOAc-hexan để thu được 2-metyl-1-(1-(metylthio)propan-2-yl)-4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril (0,094 g, 71% yield) ở dạng dầu không màu: MS (ESI): m/z 313 (MH^+).

Ví dụ 9



2-metyl-1-(1-(metylsulfonyl)propan-2-yl)-4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril

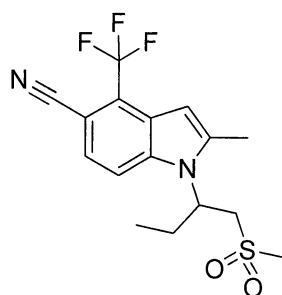
Dung dịch được làm lạnh bằng đá chứa 2-metyl-1-(1-(metylthio)propan-2-yl)-4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril (Ví dụ 8) (0,045 g, 0,144 mmol) trong MeOH (4mL) được bổ sung dung dịch chứa Oxon (0,133 g, 0,216 mmol) trong nước (2mL). Sau 1 giờ, oxon bổ sung (0,100g, 0,163mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (10mL) và được chiết bằng EtOAc (20 mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khan trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột Phenomenex Luna; gradien: 10-100% MeCN-nước với 0,1% TFA). Phân đoạn chứa sản phẩm được bazơ hóa bằng dung dịch K_2CO_3 bão hòa trong nước, và sau đó được cô đến pha nước, mà được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khan trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô để thu được 2-metyl-1-(1-(metylsulfonyl)propan-2-yl)-4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril: MS (ESI): m/z 345 (MH⁺).

Ví dụ 10

2-metyl-1-(1-(metylthio)butan-2-yl)-4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril

Hợp chất này được tổng hợp trong 3 bước, bắt đầu với methyl 2-[5-xyano-2-metyl-4-(triflometyl)-1H-indol-1-yl]butanoat (Ví dụ 2) và sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong ví dụ 7 và 8: MS (ESI): m/z 327 (MH⁺).

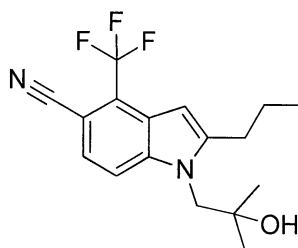
Ví dụ 11



2-metyl-1-(1-(metylsulfonyl)butan-2-yl)-4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril

Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 9 sử dụng 2-metyl-1-(1-(metylthio)butan-2-yl)-4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril (Ví dụ 10): MS (ESI): m/z 359 (MH⁺).

Ví dụ 12

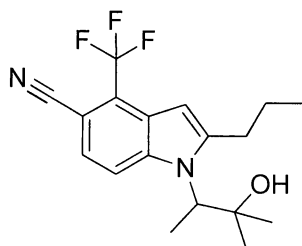


1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-2-propyl-4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril

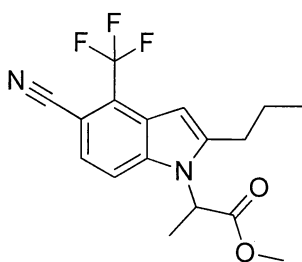
Hỗn hợp gồm 2-propyl-4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril (0,025 g, 0,099 mmol) (xem, ví dụ, US2008139631A1), Cs₂CO₃ (0,129g, 0,396mmol), kali iodua (0,0165g, 0,099mmol) và 1-clo-2-metylpropan-2-ol có bán trên thị trường (0,041mL, 0,396mmol) trong DMF (2mL) được gia nhiệt ở 80°C trong 90 phút và sau đó ở 120°C trong 1 giờ. 1-clo-2-metylpropan-2-ol bổ sung (0,041 mL, 0,396mmol), Cs₂CO₃ (0,129g, 0,396mmol) và kali iodua (0,0165g, 0,099 mmol) được bổ sung, và bước gia nhiệt được tiến hành ở 120°C trong 6 giờ nữa. Sau khi làm mát, hỗn hợp được phân tách giữa EtOAc (25mL) và nước (20 mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, được làm khan trên Na₂SO₄, được lọc, và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột Phenomenex Luna; gradien: 10-90% MeCN-nước với 0,1% TFA). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô tới pha nước, mà sau đó được phân tách giữa EtOAc (25mL) và dung dịch nước bão hòa NaHCO₃ (20mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khan trên Na₂SO₄, được lọc và được cô. Phương

pháp tách sắc ký này không tách sản phẩm ra khỏi indol ban đầu chưa phản ứng, do đó nguyên liệu được tách sắc ký trên silicagel sử dụng gradient 50%-100% CH₂Cl₂-hexan để thu được 1-(2-(methylthio)etyl)-2-propyl-4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril (0,014g, hiệu suất 42%) ở dạng chất rắn màu trắng: MS (ESI): m/z 325 (M+H).

Ví dụ 13

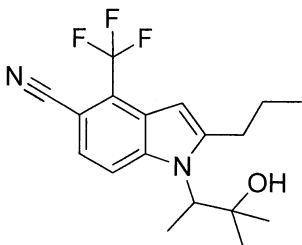


1-(3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-2-propyl-4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril



A. Metyl 2-(5-xyano-2-propyl-4-(triflometyl)-1H-indol-1-yl)propanoat

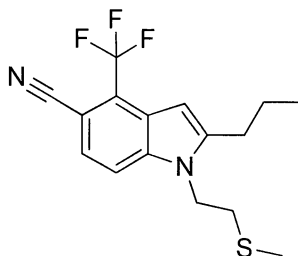
Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 1 sử dụng 2-propyl-4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril và metyl 2-bromopropanoat: MS (ESI): m/z 339 (MH⁺).



B. 1-(3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-2-propyl-4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril

Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong Ví dụ 4 sử dụng metyl 2-(5-xyano-2-propyl-4-(triflometyl)-1H-indol-1-yl)propanoat: MS (ESI): m/z 339 (MH^+).

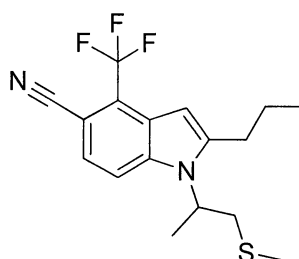
Ví dụ 14



1-(2-(methylthio)ethyl)-2-propyl-4-(trifluoromethyl)-1H-indol-5-carbonitril

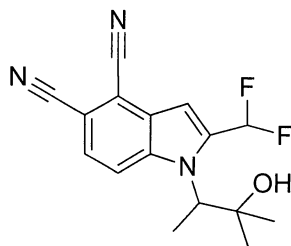
Hỗn hợp gồm 2-propyl-4-(trifluoromethyl)-1H-indol-5-carbonitril (0,025g, 0,099mmol), Cs_2CO_3 (0,129g, 0,396mmol), (2-cloetyl)(metyl)sulfan (0,039 mL, 0,396mmol) và kali iodua (0,0165g, 0,099mmol) trong DMF (2mL) được gia nhiệt ở 80 °C. Sau gần 1 giờ, Cs_2CO_3 (0,129g, 0,396mmol), (2-cloetyl)(metyl)sulfan (0,039mL, 0,396mmol) và kali iodua (0,0165g, 0,099 mmol) bổ sung được bổ sung, và quá trình gia nhiệt được tiếp tục trong 1 giờ. Sau khi làm mát, hỗn hợp được phân tách giữa EtOAc (25 mL) và nước (20 mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, được làm khan trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột Phenomenex Luna; gradien: 10-90% MeCN-nước with 0,1% TFA). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô tới pha nước và sau đó được phân tách giữa EtOAc (25mL) và dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$ (20 mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khan trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô để thu được 1-(2-(methylthio)ethyl)-2-propyl-4-(trifluoromethyl)-1H-indol-5-carbonitril: MS (ESI): m/z 327 ($M+H$).

Ví dụ 15

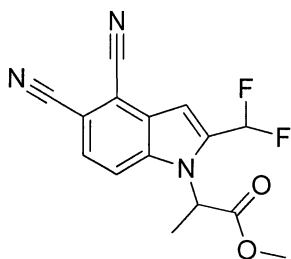


1-(1-(methylthio)propan-2-yl)-2-propyl-4-(trifluoromethyl)-1H-indol-5-carbonitril

Hợp chất này được tổng hợp trong 3 bước, bắt đầu với methyl 2-(5-cyano-2-propyl-4-(trifluoromethyl)-1H-indol-1-yl)propanoat (Ví dụ 13A) sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong ví dụ 7 và 8: MS (ESI): m/z 341 (M+H).

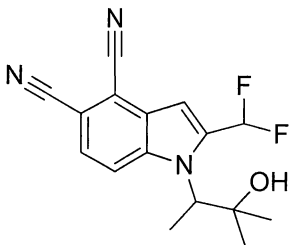
Ví dụ 16

2-(difluoromethyl)-1-(3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-1H-indol-4,5-dicarbonitril



A. Methyl 2-(4,5-dicyano-2-(difluoromethyl)-1H-indol-1-yl)propanoat

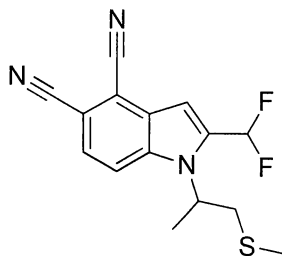
Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong Ví dụ 1 sử dụng 2-(difluoromethyl)-1H-indol-4,5-dicarbonitril (xem, ví dụ, US2008139631A1) và methyl 2-bromopropanoat: MS (ESI): m/z 304 (M+H).



B. 2-(difluoromethyl)-1-(3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-1H-indol-4,5-dicarbonitril

Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 4 sử dụng methyl 2-(4,5-dicyano-2-(diflometyl)-1H-indol-1-yl)propanoat: MS (ESI): m/z 304 (M+H).

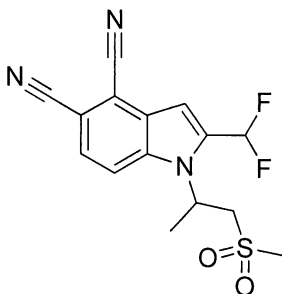
Ví dụ 17



2-(diflometyl)-1-(1-(methylthio)propan-2-yl)-1H-indol-4,5-dicarbonitril

Hợp chất này được tổng hợp trong 3 bước, bắt đầu với methyl 2-(4,5-dicyano-2-(diflometyl)-1H-indol-1-yl)propanoat (Ví dụ 16A) sử dụng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả trong các Ví dụ 7 và 8: MS (ESI): m/z 306 (M+H).

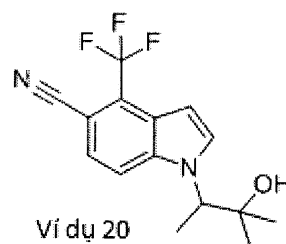
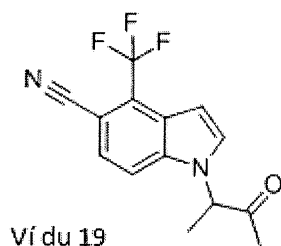
Ví dụ 18



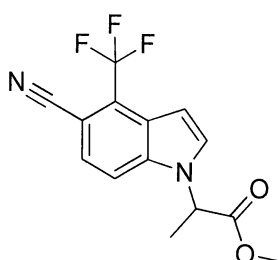
2-(diflometyl)-1-(1-(methylsulfonyl)propan-2-yl)-1H-indol-4,5-dicarbonitril

Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 9 sử dụng 2-(diflometyl)-1-(1-(methylthio)propan-2-yl)-1H-indol-4,5-dicarbonitril (Ví dụ 17): MS (ESI): m/z 338 (M+H).

Ví dụ 19 và 20

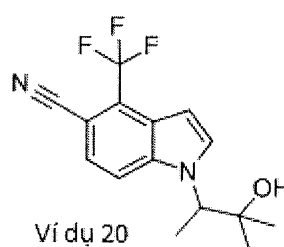
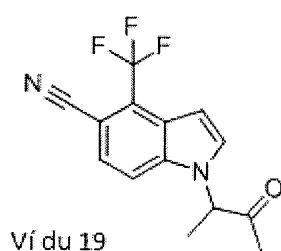


1-(3-oxobutan-2-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-indol-5-carbonitril (ví dụ 19) và 1-(3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-indol-5-carbonitril (ví dụ 20)



A. Metyl 2-(5-xyano-4-(triflometyl)-1H-indol-1-yl)propanoat

Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 1 sử dụng 4-(trifluoromethyl)-1H-indol-5-carbonitril (xem, ví dụ, US2008139631A1) và metyl 2-bromopropanoat: MS (ESI): m/z 297 (MH⁺).



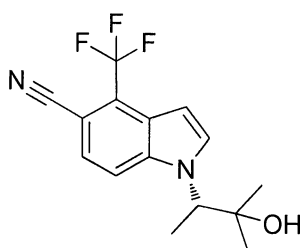
B. 1-(3-oxobutan-2-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-indol-5-carbonitril (ví dụ 19) và 1-(3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-indol-5-carbonitril (ví dụ 20)

Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 3 và 4 sử dụng metyl 2-(5-xiano-4-(triflometyl)-1H-indol-1-yl)propanoat.

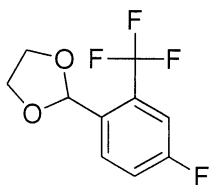
Ví dụ 19 (hiệu suất 8%): 1-(3-oxobutan-2-yl)-4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril: MS (ESI): m/z 281 (MH+).

Ví dụ 20 (hiệu suất 53%): 1-(3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril: MS (ESI): m/z 297 (MH+).

Ví dụ 21



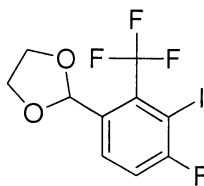
(S)-1-(3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril



A. 2-(4-flo-2-(triflometyl)phenyl)-1,3-dioxolan

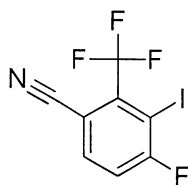
Dung dịch chứa 4-flo-2-(triflometyl)benzaldehyt có bán trên thị trường (15g, 78mmol) trong toluen (90mL) được bổ sung etylen glycol (21,77mL, 390mmol) và TsOH (0,743g, 3,90mmol). Hỗn hợp sau đó được gia nhiệt (trong điều kiện có bẫy Dean-Stark được gắn với sinh hàn hồi lưu) trong bể dầu ở 140°C trong 4 giờ, khoảng 1,4-1,5mL nước được thu gom, mà gần với thể tích mong đợi. TLC (20% EtOAc-hexan) cho thấy chủ yếu là chấm phân cực mới. Hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc (100mL) và được rửa bằng nước (50 mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước (1 x 50mL) và nước muối (50mL), được làm khan trên Na₂SO₄, được lọc và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (cột 330 g ISCO) rửa giải với gradien 0-10% EtOAc-hexan. Các phân

đoạn sạch nhất chứa sản phẩm tạo ra 9,83 g (hiệu suất 51%): MS (ESI): m/z 237 (M+H).



B. 2-(4-fluoro-3-iodo-2-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3-dioxolan

Dung dịch chứa 2-(4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3-dioxolan (2,52g, 10,65mmol) và DIPA (0,150mL, 1,067mmol) trong THF khan (30mL) ở -78°C được bổ sung dung dịch chứa n-BuLi trong hexan (4,26mL, 10,65mmol), từng giọt ở tốc độ sao cho nhiệt độ bên trong được duy trì $< -70^{\circ}\text{C}$. Dung dịch màu vàng nhạt thu được được khuấy trong 3 giờ ở -78°C trong thời gian đến khi xuất hiện màu xanh. Iot (2,97g, 11,71mmol) được bổ sung trong một phần (nhiệt độ bên trong $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow -66^{\circ}\text{C}$). Hỗn hợp được khuấy 30 phút, được loại bỏ ra khỏi bể làm mát và được làm ngừng phản ứng bằng cách bổ sung 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Sau khi làm ấm, hỗn hợp được rót vào trong nước và được chiết bằng EtOAc (x3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa (nước, nước muối), được làm khan trên Na_2SO_4 và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký lỏng áp suất thấp (silicagel, gradien rửa giải EtOAc / hexan) tạo ra 2,49g hỗn hợp của sản phẩm mong muốn và nguyên liệu đầu chưa phản ứng (khoảng 9:1 bởi ^1H NMR). Hỗn hợp được phân giải bằng sắc ký lỏng áp suất thấp pha đảo (cột C18, MeOH/nước gradien) tạo ra 2-(4-fluoro-3-iodo-2-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3-dioxolan (2,13g, 5,88mmol, hiệu suất 55,2 %) ở dạng dầu màu vàng nhạt: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,87 (dd, $J = 8,8, 5,7$ Hz, 1 H) 7,23 (m, $J = 8,2, 7,5, 0,6, 0,6$ Hz, 1 H), 6,23 (q, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 4,10 - 4,03 (m, 4 H).



C. 4-fluoro-3-iodo-2-(trifluoromethyl)benzonitril

Bước 1

Dung dịch chứa 2-(4-fluoro-3-iodo-2-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3-dioxolan (9,43 g, 26,0mmol) trong axeton (60mL) được bổ sung axit clohydric trong nước (52,1mL, 52,1mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 15 giờ (chuyển hóa hoàn toàn được xác định bởi ^1H NMR). Hỗn hợp được làm mát, được rót từ từ vào NaHCO_3 bão hòa và được chiết bằng EtOAc (x3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa (nước, nước muối), được làm khan trên Na_2SO_4 và được cô trong chân không tạo ra 8,09g xi-rô màu vàng nhạt mà kết tinh khi để yên (chiếm 25,4mmol benzaldehyt).

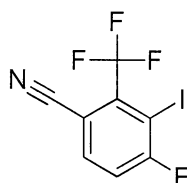
Bước 2

Dung dịch chứa benzaldehyt từ bước 1 và Et_3N (7,08mL, 50,8mmol) trong clorofom (75mL) được bổ sung hydroxylamin hydroclorua (1,864g, 26,8 mmol) trong một phần và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Phần bổ sung của hydroxylamin hydroclorua (0,441g; 6,35mmol) được bổ sung sau 3 giờ và tiếp tục khuấy qua đêm. ^1H NMR sau 18 giờ đã cho thấy chuyển hóa hoàn toàn thành oxim.

Bước 3

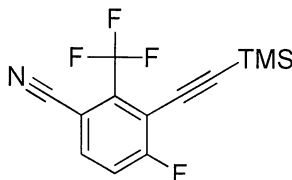
Dung dịch từ bước 2 được bổ sung Et_3N (7,08mL, 50,8mmol) và hỗn hợp được làm mát trong bể đá. Dung dịch chứa triphosgen (8,27g, 27,9mmol) trong clorofom (20 mL) được bổ sung từng giọt trong 15 phút. ^1H NMR sau 1 giờ, đã chỉ ra sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp được rửa (nước x 2, NaHCO_3 , nước muối), được làm khan trên Na_2SO_4 và được cô trong chân không. Chất rắn thô thu được được kết tinh từ heptan tạo ra 4-fluoro-3-iodo-2-(trifluoromethyl)benzonitril (5,88g, 18,67mmol, hiệu suất 71,7 %) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,85 (ddd, $J = 8,6, 5,1, 0,5$ Hz, 1 H), 7,36 (ddd, $J = 8,6, 6,6, 0,5$ Hz, 1 H); MS (GCMS EI) m/z 315 ($[\text{M}]^+$, 100%).

Phương án tổng hợp khác với ví dụ 21C:



4-flo-3-iodo-2-(triflometyl)benzonitril

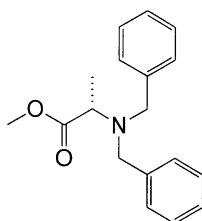
Dung dịch mới điều chế trong LDA (119mmol) trong THF khan (250 mL) ở -45°C được bổ sung dung dịch chứa 4-flo-2-(triflometyl)benzonitril có bán trên thị trường (21,5g, 114mmol) trong THF (30mL), từng giọt ở tốc độ sao cho nhiệt độ bên trong được duy trì $< -40^{\circ}\text{C}$ (trở nên màu nâu tối trong khi bổ sung). Hỗn hợp được khuấy 30 phút ở -45°C , được làm mát xuống -70°C và iot (31,7g, 125mmol) được bổ sung trong một phần ($-70^{\circ}\text{C} \rightarrow -52^{\circ}\text{C}$). Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ, được loại bỏ ra khỏi bể làm mát và được làm ngừng phản ứng bằng cách bổ sung 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (khoảng 250mL) và 1N HCl (khoảng 125 mL). Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (x3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa (nước, nước muối), được làm khan trên Na_2SO_4 và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký lỏng áp suất thấp (silicagel, gradien rửa giải EtOAc / hexan) sau đó bằng cách kết tinh lại hai lần từ heptan (30 mL), tạo ra 4-flo-3-iodo-2-(triflometyl)benzonitril (15,79g, 50,1mmol, hiệu suất 44,1 %) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,85 (ddd, $J = 8,6, 5,1, 0,5$ Hz, 1 H), 7,36 (ddd, $J = 8,6, 6,6, 0,5$ Hz, 1 H); MS (GCMS EI) m/z 315 ($[\text{M}]^+$, 100%).



D. 4-flo-2-(triflometyl)-3-((trimetylsilyl)etynyl)benzonitril

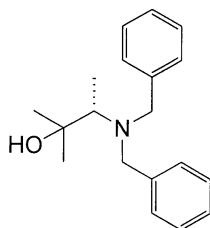
Lọ nhỏ 20 mL được nạp 4-flo-3-iodo-2-(triflometyl)benzonitril (0,315 g, 1,00 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,014g, 0,020mmol) và CuI (0,0076g, 0,040 mmol), và được đóng kín bằng nút cao su. PhMe khan (5 mL) và DIPA (0,210 mL, 1,500mmol) được bổ sung qua ống tiêm và hỗn hợp được khử khí 10 phút bằng N_2 trong khi được nhúng trong bể siêu âm. Etynyltrimetylsilan (0,155 mL, 1,100mmol) được bổ sung từng giọt bằng ống tiêm và nút được thay thế bằng nút gấp mép có bề mặt làm bằng PTFE. Hỗn hợp được khuấy trong bộ gia nhiệt ở 60°C . Sau khi làm mát hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc và được lọc qua Celite. Dịch lọc được rửa (NH_4Cl bão hòa, nước, nước muối), được làm khan

trên Na_2SO_4 và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký lỏng áp suất thấp (silicagel, gradien rửa giải EtOAc / hexan) tạo ra 4-flu-2-(triflometyl)-3-((trimetylsilyl)etynyl)benzonitril (0,231g, hiệu suất 81%) ở dạng dầu màu cam sáng: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,75 (ddd, $J = 8,7, 5,0, 0,6$ Hz, 1 H), 7,39 (ddd, $J = 8,6, 7,8, 0,5$ Hz, 1 H), 0,28 (s, 9 H); MS (GCMS EI) m/z 285 ($[\text{M}]^+$, 15%), 270 ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 100%).



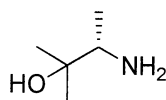
E. (S)-metyl 2-(dibenzylamino)propanoat

(S)-metyl 2-aminopropanoat hydroclorua (10,0g, 71,6mmol) có bán trên thị trường được tạo huyền phù trong DMF (35mL) và sau đó K_2CO_3 (31,7g, 229mmol) được bổ sung, sau đó là benzyl bromua (18,21mL, 158mmol). Hỗn hợp được để yên để khuấy trong 38 giờ ở nhiệt độ trong phòng. LCMS đã cho thấy có sự chuyển hóa tốt thành sản phẩm mong muốn ở thời điểm này. Phản ứng được lọc và thành phần rắn được tráng bằng EtOAc. Dịch lọc sau đó được pha loãng bằng nước và EtOAc và các lớp được phân tách. Phần nước được chiết bằng những phần nhỏ EtOAc. Phần hữu cơ kết hợp được làm khan trên Na_2SO_4 , được lọc, và được cô đến dạng dầu nhớt, màu vàng. Dầu này sau đó được tách sắc ký (ISCO, cột silic oxit 120g, 254 collection, gradien chung; hexan/EtOAc) để thu được sản phẩm mong muốn (15,76g, 75%): MS (ESI) m/z 284 ($\text{M}+\text{H}$).



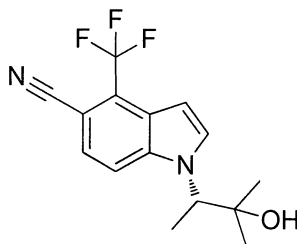
F. (S)-3-(dibenzylamino)-2-metylbutan-2-ol

(S)-metyl 2-(dibenzylamino)propanoat (15,76g, 55,6mmol) được hòa tan trong Et₂O (400mL) và sau đó được làm mát xuống khoảng 0°C. Tiếp theo, metylmagie iodua (27,7mL, 3M) được bổ sung. Hỗn hợp trở lại trạng thái không đồng nhất với việc bổ sung sau đó. Hỗn hợp được cho phép làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. LCMS vào ngày tiếp theo (17 giờ) đã cho thấy sự chuyển hóa thành sản phẩm mong muốn. Phản ứng được làm ngừng một cách từ từ bằng dung dịch nước bão hòa NH₄Cl và sau đó được pha loãng bằng nước và EtOAc. Các lớp được tách và phần nước tiếp tục được chiết bằng EtOAc. Phần hữu cơ kết hợp được làm khan trên Na₂SO₄, được lọc và được cô đến dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS sau khi làm khô kỹ đã cho thấy có sản phẩm mong muốn. Chất này được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo: MS (ESI) *m/z* 284 (M+1).



G. (S)-3-amino-2-metylbutan-2-ol

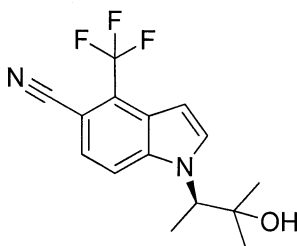
(S)-3-(dibenzylamino)-2-metylbutan-2-ol (15,76g, 55,6mmol) được hòa tan trong MeOH (250mL) và sau đó được xử lý bằng Pd(C) (2,0g, 10% trọng lượng khô, 50% nước). Bình phản ứng sau đó được làm sạch bằng các chu trình N₂ và chân không (7 lần) và sau đó được nạp H₂ (hai chu trình chân không và nạp khí) đến 65 psi trên thiết bị Fischer Porter. Áp suất bình được duy trì ở 65 psi trong 2 giờ đầu với việc nạp khí khi cần. Áp suất này được duy trì sau 2 giờ. Phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Bình phản ứng được làm sạch bằng các chu trình thay thế chân không và N₂. Chất xúc tác được lọc bằng Celite và bánh lọc được tráng bằng MeOH. Nước được bổ sung vào bánh lọc để giảm thiểu khả năng bắt cháy. Dịch lọc được cô cẩn thận tới màu vàng nhạt, chất lỏng đặc (5,60g, 98%) nhờ thiết bị cất quay (40 torr 45°C), sau đó bằng chưng cất chân không cao. ¹H NMR được khẳng định không có mặt metanol. Việc cất quá lâu trong chân không cao sẽ dẫn đến tổn hao sản phẩm: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,12 (bs, 1 H), 2,57 (q, *J* = 6,5 Hz, 1 H), 1,40 (bs, 2 H), 1,03 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 0,90 (d, *J* = 6,7 Hz, 3 H).



H. (S)-1-(3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-indol-5-carbonitril

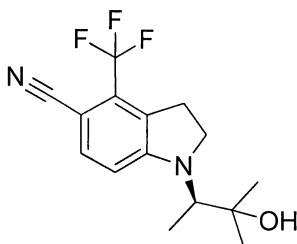
4-flu-2-(trifluoromethyl)-3-((trimethylsilyl)etynyl)benzonitril (0,063g, 0,221 mmol), (S)-3-amino-2-methylbutan-2-ol (0,060g, 0,582mmol) và DIEA (0,077 mL, 0,442mmol) được kết hợp trong NMP (0,5mL) và được gia nhiệt đến 90°C. LCMS sau khi gia nhiệt trong 9 giờ đã cho thấy có sự chuyển hóa tốt thành chất trung gian anilin và sự tạo thành indol mong muốn. Hỗn hợp được làm mát tới nhiệt độ trong phòng và sau đó được xử lý bằng K_{OT}Bu (1,98mL, 1M trong THF). Bazo không chuyển hóa thành indol mong muốn mặc dù gia nhiệt. Hỗn hợp được làm ngừng bằng dung dịch nước bão hòa NH₄Cl, và sau đó được chiết bằng EtOAc. Phân đoạn hữu cơ kết hợp được cô tới dạng dầu màu vàng và sau đó được pha loãng bằng NMP (1mL). Việc bổ sung thêm K_{OT}Bu (1,98mL, 1M trong THF) tạo ra dung dịch màu nâu tối mà được gia nhiệt đến 50°C. LCMS sau 0,5 giờ đã cho thấy sự chuyển hóa thành indol mong muốn. Phản ứng lại được làm ngừng bằng dung dịch nước bão hòa NH₄Cl và sau đó được chiết bằng EtOAc. Phần hữu cơ kết hợp được cô tới dạng dầu màu vàng và sau đó được tách sắc ký (ISCO, loại tiêu chuẩn, hex/EtOAc, 24 g silica) để thu được sản phẩm mong muốn. Hỗn hợp tiếp theo được trải qua quá trình bán điều chế pha đảo (Agilent, phát hiện ở 230 nm) để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng gồm không màu: MS (ESI): m/z 297 (MH⁺).

Ví dụ 22



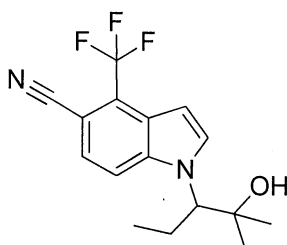
(R)-1-(3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-indol-5-carbonitril

Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 21 bắt đầu từ (R)-metyl 2-aminopropanoat, hydroclorua có bán trên thị trường: MS (ESI): m/z 297 (MH⁺).

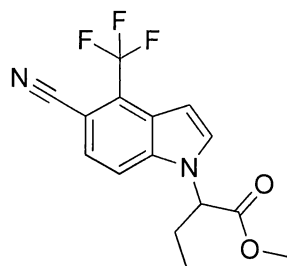
Ví dụ 23

(R)-1-(3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-4-(trifluoromethyl)indolin-5-carbonitril

Dung dịch chứa (R)-1-(3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-indol-5-carbonitril (Ví dụ 22) (0,017g, 0,057mmol) trong TFA (1,5mL), trong bể đá, được bổ sung NaCNBH₃ (0,0721g, 1,148mmol) thành các phần. Sau khi khuấy trong bể làm lạnh trong gần 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô một phần. Phần cặn được hòa tan trong CH₂Cl₂ (20 mL) và được rửa bằng 0,5 N NaOH (10 mL). Pha hữu cơ được rửa bằng 0,5 N NaOH (1x10mL) và nước muối, được làm khan trên Na₂SO₄, được lọc và được cô. Phần cặn được tách sắc ký trên silicagel sử dụng gradien 10-40% EtOAc-hexan để thu được (R)-1-(3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-4-(trifluoromethyl)indolin-5-carbonitril: MS (ESI): m/z 299 (M+H).

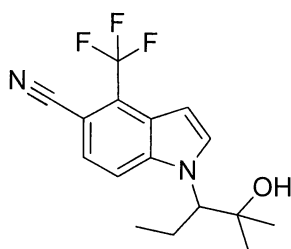
Ví dụ 24

1-(2-hydroxy-2-methylpentan-3-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-indol-5-carbonitril



A. Metyl 2-(5-xyano-4-(triflometyl)-1H-indol-1-yl)butanoat

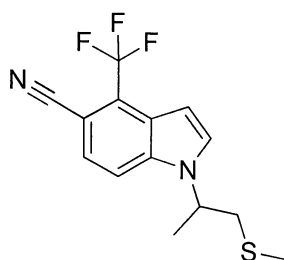
Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 1 sử dụng 4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril và metyl 2-bromobutanoat: MS (ESI): m/z 311 (MH^+).



B. 1-(2-hydroxy-2-metypentan-3-yl)-4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril

Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 4 sử dụng metyl 2-(5-xyano-4-(triflometyl)-1H-indol-1-yl)butanoat: MS (ESI): m/z 311 (MH^+).

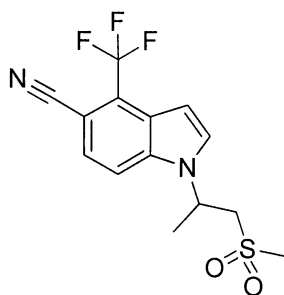
Ví dụ 25



1-(1-(metylthio)propan-2-yl)-4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril

Hợp chất này được tổng hợp trong 3 bước, bắt đầu với metyl 2-(5-xyano-4-(triflometyl)-1H-indol-1-yl)propanoat (Ví dụ 19A) sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong ví dụ 7 và 8: MS (ESI): m/z 299 (MH^+).

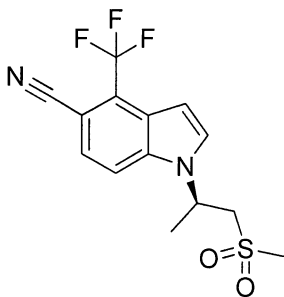
Ví dụ 26



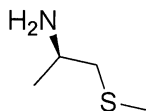
1-(1-(methylsulfonyl)propan-2-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-indol-5-carbonitril

Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 9 sử dụng 1-(1-(methylthio)propan-2-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-indol-5-carbonitril (Ví dụ 25): MS (ESI): m/z 331 (MH^+).

Ví dụ 27



(R)-1-(1-(methylsulfonyl)propan-2-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-indol-5-carbonitril



A. (R)-1-(methylthio)propan-2-amin

Bước 1

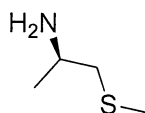
Dung dịch chứa (R)-2-aminopropan-1-ol bán trên thị trường (5g, 66,6 mmol) trong MeCN (20mL), trong bể đá, được bổ sung rất từ từ, từng giọt, axit closulfonic (4,46mL, 66,6mmol) (tỏa nhiệt rất mạnh). Kết tủa dạng gồm có màu be được tạo ra. Hỗn hợp phản ứng được giữ trong bể làm lạnh trong ~10 phút, và sau đó ở nhiệt độ phòng trong ~ 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cạo bằng bàn cạo để hóa rắn kết tủa dạng gồm. Sau ít phút, chất rắn màu be được tạo ra. Sau khi khuấy tiếp trong ~ 10 phút, chất rắn được thu gom bằng cách lọc,

được rửa lần lượt bằng MeCN (40mL) và hexan (100mL), và được làm khô bằng cách hút không khí trong ~ 40 phút. Chất trung gian ((R)-2-aminopropyl hydro sulfat, có trọng lượng 0,46g (hiệu suất ~ 96%).

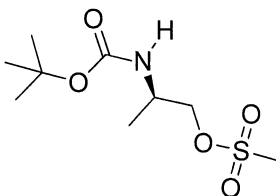
Bước 2:

Dung dịch chứa natri thiomethoxit (5,60g, 80mmol) trong nước (20mL) được bổ sung NaOH rắn (2,66g, 66,6mmol) theo từng phần trên ~ 10 phút. Sau đó, chất trung gian từ bước 1 được bổ sung ở dạng rắn trong ~ 5 phút. Hỗn hợp sau đó được gia nhiệt ở 90 °C trong ~10 giờ. Hỗn hợp phản ứng là hai pha. Sau khi làm mát, MTBE (20mL) được bổ sung, và pha hữu cơ (màu nâu) được tách. Pha nước được chiết bằng MTBE (2 x 20mL). Pha hữu cơ ban đầu được rửa bằng 1N NaOH (15mL) (pha này được loại bỏ hầu hết màu). Pha nước có tính bazơ được chiết lại bằng MTBE (2 x 20mL). Tất cả các pha ete được kết hợp, được làm khan trên Na₂SO₄, được lọc, và được cô (cẩn trọng vì sản phẩm dễ bay hơi) để thu được sản phẩm thô ở dạng dầu màu vàng sáng: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,91-2,87 (m, 1 H), 2,43-2,31 (m, 2 H), 2,04 (s, 3 H), 1,50 (bs, 2 H), 1,01 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H).

Phương pháp tổng hợp khác của ví dụ 27A:



(R)-1-(methylthio)propan-2-amin hydrochlorua



A. (R)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)propyl metansulfonat

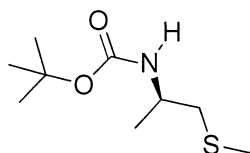
Bước 1

(R)-2-aminopropan-1-ol bán trên thị trường (135g, 1797mmol) được hòa tan trong MeOH 1350mL). Dung dịch được làm mát đến 5°C bằng bể đá, sau đó

Boc₂O (392g, 1797mmol) được bổ sung ở dạng dung dịch trong MeOH (1000 mL). Nhiệt độ phản ứng được duy trì dưới 10°C. Sau khi bổ sung, bể làm mát được loại bỏ, và hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ. MeOH được loại bỏ trong chân không (bình cất quay: 50°C). Phần cặn thu được ở dạng dầu không màu mà được hóa rắn qua đêm đến chất rắn màu trắng. Chất này được sử dụng cho bước tiếp theo.

Bước 2

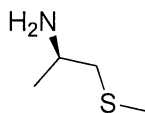
Phần cặn được hòa tan trong CH₂Cl₂ (1200mL) và NEt₃ (378mL, 2717 mmol) được bổ sung, sau đó hỗn hợp được làm mát trên bể đá. Tiếp theo, MsCl (166,5mL, 2152mmol) được bổ sung trong ~2 giờ, trong khi duy trì nhiệt độ phản ứng dưới 15°C. Hỗn hợp được khuấy trong bể đá trong 1 giờ, sau đó bể này được loại bỏ. Hỗn hợp được khuấy trong 3 ngày, sau đó được rửa bằng dung dịch 10% NaOH (500mL 3 lần), sau đó bằng nước. Pha hữu cơ được làm khan trên MgSO₄, được lọc, sau đó được cất (cất quay, bể nước 50°C. Cặn chưa tinh khiết được hòa tan trong hỗn hợp bao gồm 500mL EtOAc (500mL) và MTBE (500mL) và sau đó được chiết bằng nước để loại bỏ tất cả các muối tan trong nước. Pha hữu cơ được làm khan trên MgSO₄, được lọc, sau đó được cất để thu được cặn rắn màu trắng: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,94-6,92 (m, 1 H), 4,02 (d, *J* = 5,8 Hz, 2 H), 3,78-3,71 (m, 1 H), 3,16 (s, 3 H), 1,38 (s, 9 H), 1,06 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H).



B. (R)-tert-Butyl (1-(methylthio)propan-2-yl)carbamate

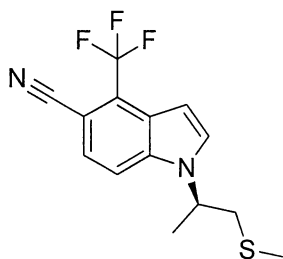
NaSMe (30 g, 428 mmol) được khuấy với DMF (200mL) để tạo ra huyền phù. Tiếp theo, (R)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)propyl metansulfonat (97g, 383mmol) được bổ sung từng giọt trong khi nhiệt độ được duy trì dưới 45°C (tỏa nhiệt). Sau khi bổ sung, hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ, sau đó toluen (100 mL) được bổ sung. Hỗn hợp được rửa bằng nước (500mL, 4 x), sau đó được làm

khan với MgSO_4 , và được lọc. Dịch lọc được cất loại (cất quay) tới dạng dầu màu vàng nhạt: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,77-6,75 (m, 1 H), 3,60-3,54 (m, 1 H), 2,54-2,50 (m, 1 H), 2,43-2,38 (m, 1 H), 2,05 (s, 3 H), 1,38 (s, 9 H), 1,08 (d, $J = 7,8$ Hz, 3 H).



C. (R)-1-(methylthio)propan-2-amin hydroclorua

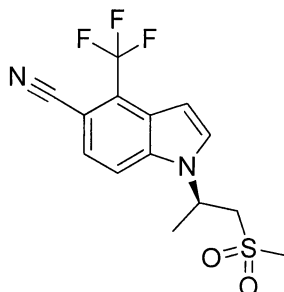
Acetyl clorua (150mL,) được bổ sung vào dung dịch có khuấy chứa MeOH (600mL) được làm mát bằng bể đá. Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút trong bể đá, sau đó được bổ sung (R)-tert-butyl (1-(methylthio)propan-2-yl)carbammat (78g, 380mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, (CO_2 , $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}_2$ thoát ra) và sau đó được cất thành chất rắn màu trắng: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,22 (bs, 3 H), 3,36-3,29 (m, 1 H), 2,80-2,75 (m, 1 H), 2,64-2,59 (m, 1 H), 2,10 (s, 3 H), 1,27 (d, $J = 6,6$ Hz, 3 H).



D. (R)-1-(1-(methylthio)propan-2-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-indol-5-carbonitril

Hỗn hợp gồm 4-flu-2-(trifluoromethyl)-3-((trimethylsilyl)etynyl)benzonitril (Ví dụ 21D, 1,16g, 4,07mmol), (R)-1-(methylthio)propan-2-amin (0,599g, 5,69 mmol) và DIEA (1,42mL, 8,13mmol) trong DMSO (7mL) được gia nhiệt (ống kín) ở 100°C trong 50 phút. Sau khi làm mát, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (50mL) và được rửa bằng nước (30mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, được làm khan trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô để thu được chất trung gian anilin. Chất trung gian này được hòa tan trong NMP (7mL), được xử lý bằng KOTBu (1 M trong THF) (5,69mL, 5,60mmol) và được gia nhiệt ở 50°C . Phản ứng được giám sát bằng LCMS, và dường như hoàn toàn sau 40 phút. Sau khi làm mát, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc

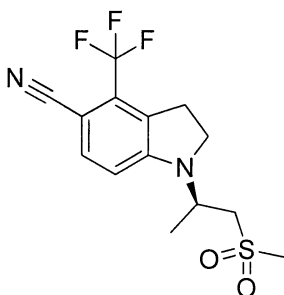
(40mL) và được rửa bằng nước (30mL). Pha hữu cơ được rửa bằng thêm bằng nước và nước muối, được làm khan trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô. Phần cặn được tách sắc ký trên silicagel sử dụng gradien 5-40% EtOAc-hexan để thu được chất trung gian thioete: MS (ESI): m/z 299 (MH^+).



E. (R)-1-(1-(methylsulfonyl)propan-2-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-indol-5-carbonitril

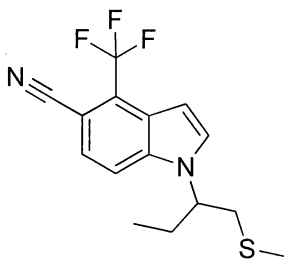
Dung dịch được làm lạnh bằng đá chứa (R)-1-(1-(methylthio)propan-2-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-indol-5-carbonitril (0,560g, 1,88mmol) trong MeOH (10 mL) được bổ sung dung dịch chứa Oxon (4,04g, 6,57mmol) trong nước (10 mL). Sau 50 phút, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (30mL) và được chiết bằng EtOAc (50mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khan trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô. Phần cặn được tách sắc ký trên silicagel sử dụng 100% CH_2Cl_2 để thu được (R)-1-(1-(methylsulfonyl)propan-2-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-indol-5-carbonitril ở dạng bột màu trắng mà được kết tinh từ CH_2Cl_2 /hexan để thu được chất rắn màu trắng (0,508 g, 79% yield): ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,17 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 8,12 (d, $J = 3,5$ Hz, 1 H), 7,81 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 6,87-6,84 (m, 1 H), 5,43-5,35 (m, 1 H), 4,01 (dd, $J = 14,8, 8,6$ Hz, 1 H), 3,83 (dd, $J = 14,8, 4,9$ Hz, 1 H), 2,77 (s, 3 H), 1,59 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H); MS (ESI): m/z 331 (M^+H).

Ví dụ 28



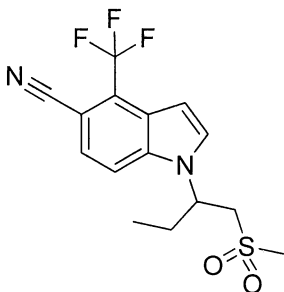
(R)-1-(1-(metylsulfonyl)propan-2-yl)-4-(triflometyl)indolin-5-cacbonitril

Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 23 sử dụng (R)-1-(1-(metylsulfonyl)propan-2-yl)-4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril (Ví dụ 27): MS (ESI): m/z 333 (M+H).

Ví dụ 29

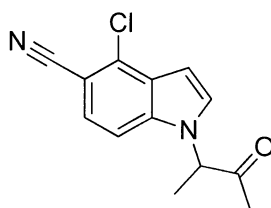
1-(1-(metylthio)butan-2-yl)-4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril

Hợp chất này được tổng hợp trong 3 bước, bắt đầu với methyl 2-(5-xyano-4-(triflometyl)-1H-indol-1-yl)butanoat (Ví dụ 24A) sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong ví dụ 7 và 8: MS (ESI): m/z 313 (MH+).

Ví dụ 30

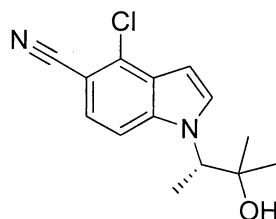
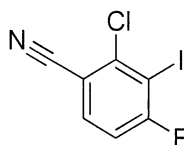
1-(1-(metylsulfonyl)butan-2-yl)-4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril

Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 9 sử dụng 1-(1-(metylthio)butan-2-yl)-4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril (Ví dụ 29): MS (ESI): m/z 345 (MH+).

Ví dụ 31

4-clo-1-(3-oxobutan-2-yl)-1H-indol-5-cacbonitril

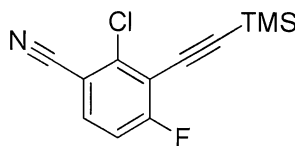
Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 1 sử dụng 4-clo-1H-indol-5-cacbonitril (xem, ví dụ, US2008139631A1) và 3-bromobutan-2-on: MS (ESI): m/z 247 (MH⁺).

Ví dụ 32*(S)*-4-clo-1-(3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-1H-indol-5-cacbonitril

A. 2-clo-4-flo-3-iodobenzonitril

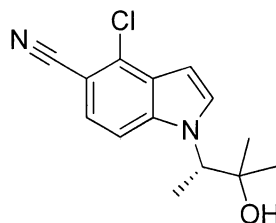
Dung dịch mới điều chế chứa LDA (33,7mmol) trong THF khan (30mL) ở -78°C được bổ sung dung dịch chứa 2-clo-4-flobenzonitril có bán trên thị trường (5,00g, 32,1mmol) trong THF (10mL), từng giọt ở tốc độ sao cho nhiệt độ bên trong được duy trì < -70°C. Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ và dung dịch chứa iot (8,97g, 35,4mmol) trong THF (20mL) được bổ sung từng giọt (nhiệt độ < -70°C). Hỗn hợp được khuấy 30 phút, được loại bỏ ra khỏi bể làm mát và được làm ngừng phản ứng bằng cách bổ sung 10% Na₂S₂O₃. Hỗn hợp được rót vào trong nước và được chiết bằng EtOAc (x3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa (nước, nước muối), được làm khan trên Na₂SO₄ và được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong lượng nhỏ CH₂Cl₂ và được lọc qua đệm silica (25% EtOAc/hexan eluent). Các phân đoạn chứa sản phẩm chính được cô trong chân không và phần cặn được kết tinh từ heptan tạo ra 3,24g chất rắn màu nâu vàng. Dịch cái được cô và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (gradient rửa giải EtOAc / hexan) tạo ra 2,85 g chất rắn màu vàng nhạt. Các chất rắn được kết hợp để thu được 2-clo-4-flo-3-iodobenzonitril (6,09g, hiệu suất 67

%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,70 (dd, $J = 8,6, 5,5$ Hz, 1 H), 7,08 (dd, $J = 8,6, 6,8$ Hz, 1 H); MS (GCMS EI) m/z 281 ($[\text{M}]^+$, 100%).



B. 2-clo-4-flo-3-((trimetylsilyl)etynyl)benzonitril

Bình chịu áp bằng thủy tinh có thành dày được nạp 2-clo-4-flo-3-iodobenzonitril (2,815g, 10,00mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,351g, 0,500mmol), và CuI (0,095g, 0,500mmol) và được đóng kín bằng nút cao su. THF khan (25 mL) và DIPA (4,22mL, 30,0mmol) được bổ sung bằng ống tiêm và hỗn hợp được khử khí 10 phút bằng cách phun khí N_2 trong khi được nhúng trong bể làm sạch bằng siêu âm. Hỗn hợp đã được làm sạch này được bổ sung etynyltrimetylsilan (4,24mL, 30,0mmol), bình được gắn kín lại bằng nút PTFE, và hỗn hợp được khuấy trong bộ gia nhiệt ở 50°C . Sau 41 giờ, hỗn hợp được làm mát và được rót vào NH_4Cl nửa bão hòa. Toàn bộ dung dịch được lọc qua đệm lọc Celite và dịch lọc được chiết bằng EtOAc (x3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa (nước, nước muối), được làm khan trên Na_2SO_4 và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký lỏng áp suất thấp (silicagel, gradien rửa giải EtOAc / hexan) tạo ra 2-clo-4-flo-3-((trimetylsilyl)etynyl)benzonitril (2,29 g, hiệu suất 91%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,60 (dd, $J = 8,7, 5,4$ Hz, 1 H), 7,12 (dd, $J = 8,7, 7,9$ Hz, 1 H), 0,30 (s, 9 H); MS (GCMS EI) m/z 251 ($[\text{M}]^+$, 14%), 236 ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 100%).

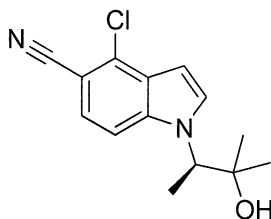


C. (S)-4-clo-1-(3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-1H-indol-5-cacbonitril

Hỗn hợp gồm 2-clo-4-flo-3-((trimetylsilyl)etynyl)benzonitril, (0,229g, 0,91mmol), (S)-3-amino-2-metylbutan-2-ol (Ví dụ 21E) (0,113g, 1,092mmol),

và K_2CO_3 (0,252g, 1,820mmol) trong NMP khan (3mL) được khuấy trong bộ gia nhiệt ở 60°C trong N_2 trong 2 giờ. CuI (0,017g; 0,091mmol) được bổ sung và hỗn hợp được làm nóng bằng vi sóng (140°C) trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong EtOAc/nước và toàn bộ được lọc qua tấm lọc Celite. Các lớp dịch lọc được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc (x2). Các lớp hữu cơ kết hợp được lọc (Whatman #2), rửa (nước, nước muối), được làm khan trên Na_2SO_4 và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký lỏng áp suất thấp (silicagel, gradien rửa giải EtOAc / hexan) tạo ra (*S*)-4-clo-1-(3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-1H-indol-5-cacbonitril (0,148g, hiệu suất 62 %) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,50 (d, 1 H), 7,42 - 7,39 (m, 1 H), 7,39 - 7,34 (m, 1 H), 6,74 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 4,41 (q, $J = 7,0$ Hz, 1 H), 1,60 (d, $J = 7,1$ Hz, 3 H), 1,41 (s, 1 H), 1,33 (s, 3 H), 1,09 (s, 3 H); MS (LCMS ES+) m/z 263 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 88%), 304 ($\{[\text{M}+\text{H}]+\text{MeCN}\}^+$, 100%).

Ví dụ 33

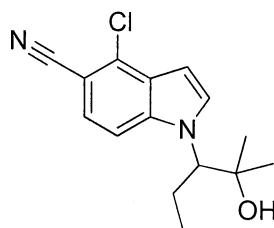


(*R*)-4-clo-1-(3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-1H-indol-5-cacbonitril

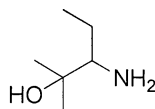
Dung dịch chứa (*R*)-3-amino-2-metylbutan-2-ol (được tạo ra bằng phương pháp tương tự như trong Ví dụ 21G sử dụng (*S*)-metyl 2-aminopropanoat, hydroclorua có bán trên thị trường) (0,1084g, 1,051mmol) và 2-clo-4-flo-3-((trimetylsilyl)etynyl)benzonitril (Ví dụ 32B) (0,212g, 0,841 mmol) trong NMP khan (4mL) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung DBU (0,475mL, 3,15mmol), nhỏ giọt qua ống tiêm. Lọ nhỏ phản ứng được gắn kín bằng nút gấp mép và được đun nóng bằng vi sóng (140°C) trong 40 phút. Sau khi làm mát hỗn hợp được rót vào trong NaHCO_3 bão hòa và được chiết bằng EtOAc (x3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa (nước, nước muối), được làm khan trên Na_2SO_4 và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (C18 pha tĩnh, gradien MeCN / nước với 0,1% chất bổ sung

TFA) tạo ra (R)-4-clo-1-(3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-1H-indol-5-cacbonitril (0,0188 g, hiệu suất 7 %) ở dạng màng màu nâu vàng: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,50 (d, $J = 3,4$ Hz, 1 H), 7,41 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,37 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 6,74 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 4,41 (q, $J = 7,0$ Hz, 1 H), 1,60 (d, $J = 7,0$ Hz, 3 H), 1,33 (s, 3 H), 1,10 (s, 3 H); MS (LCMS ES+) m/z 263 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 52%), 304 ($\{[\text{M}+\text{H}] + \text{MeCN}\}^+$, 100%).

Ví dụ 34

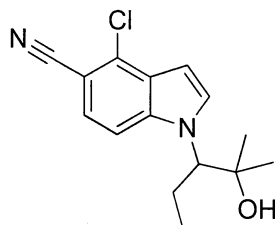


4-clo-1-(2-hydroxy-2-metylpentan-3-yl)-1H-indol-5-cacbonitril



A. 3-amino-2-metylpentan-2-ol

Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 21G bắt đầu với metyl 2-aminobutanoat hydroclorua bán trên thị trường: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2,37-2,35 (m, 1 H), 1,69-1,64 (m, 2 H), 1,19 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 1,01-0,98 (m, 3 H).

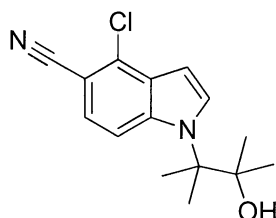


B. 4-clo-1-(2-hydroxy-2-metylpentan-3-yl)-1H-indol-5-cacbonitril

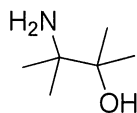
Hỗn hợp gồm 2-clo-4-flo-3-((trimetylsilyl)etylnyl)benzonitril (Ví dụ 32B) (0,163g, 0,647mmol), 3-amino-2-metylpentan-2-ol (0,091g, 0,776mmol), và K_2CO_3 (0,179g, 1,294mmol) trong NMP khan (3mL) được khuấy trong bộ gia nhiệt ở 60°C trong N_2 . Sau 18 giờ, hỗn hợp được làm nóng bằng vi sóng

(140°C) trong 15 phút. Sau khi làm mát hỗn hợp được rót vào trong nước và được chiết bằng EtOAc (x3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa (nước, nước muối), được làm khan trên Na₂SO₄ và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký lỏng áp suất thấp (silicagel, gradien rửa giải EtOAc / hexan) tạo ra 4-clo-1-(2-hydroxy-2-metylpentan-3-yl)-1H-indol-5-cacbonitril (0,0761 g, hiệu suất 43 %) ở dạng gồm màu vàng.: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,42 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,35 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 6,77 (d, *J* = 3,3 Hz, 1 H), 4,07 (dd, *J* = 11,6, 3,6 Hz, 1 H), 2,09 (m, *J* = 3,6 Hz, 2 H), 1,44 (s, 1 H), 1,35 (s, 3 H), 1,08 (s, 3 H), 0,65 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H); MS (LCMS ES+) *m/z* 277 ([M+H]⁺, 70%), 318 ({[M+H] + MeCN}⁺, 100%).

Ví dụ 35

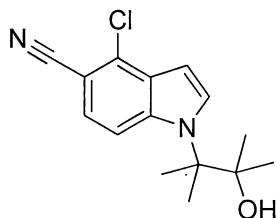


4-clo-1-(3-hydroxy-2,3-dimetylbutan-2-yl)-1H-indol-5-cacbonitril



A. 3-amino-2,3-dimetylbutan-2-ol

Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 21G bắt đầu từ methyl 2-amino-2-metylpropanoat bán trên thị trường: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,18 (s, 6 H), 1,16 (s, 6 H).

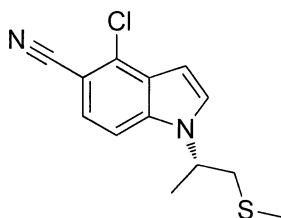


B. 4-clo-1-(3-hydroxy-2,3-dimetylbutan-2-yl)-1H-indol-5-cacbonitril

Lọ nhỏ được sấy khô trong lò được nạp 3-amino-2,3-dimetylbutan-2-ol (0,063g, 0,539mmol), 2-clo-4-flo-3-((trimetylsilyl)etynyl)benzonitril (Ví dụ

32B) (0,113g, 0,449mmol), và K_2CO_3 (0,137g, 0,988mmol) và được đóng kín bằng nút cao su. NMP khan (3mL) được bổ sung bằng ống tiêm và hỗn hợp được khuấy trong bộ gia nhiệt ở 60°C trong N_2 . Sau 1 giờ, lọ nhỏ này được gắn kín bằng Nút gấp mép có bề mặt làm bằng PTFE và được làm nóng bằng vi sóng trong 1 giờ ở 140°C, sau đó là 45 phút ở 160°C (với việc làm mát bằng không khí). Hỗn hợp được rót vào trong nước/EtOAc và toàn bộ được lọc qua tấm lọc Celite. Các lớp dịch lọc được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc (x2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa (nước, nước muối), được làm khan trên Na_2SO_4 và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (C18 pha tĩnh, gradien MeCN / nước với 0,1% chất bổ sung TFA) tạo ra 4-clo-1-(3-hydroxy-2,3-dimetylbutan-2-yl)-1H-indol-5-cacbonitril (0,0066g, hiệu suất 5 %) ở dạng rắn màu nâu vàng (độ tinh khiết khoảng 85%): 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,49 (d, $J = 3,5$ Hz, 1 H), 7,32 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H), 6,71 (d, $J = 3,4$ Hz, 1 H), 1,87 (s, 6 H), 1,20 (s, 6 H); MS (LCMS ES+) m/z 277 ($[M+H]^+$, 65%), 318 ($\{[M+H] + MeCN\}^+$, 100%).

Ví dụ 36

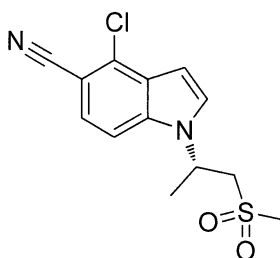


(S)-4-clo-1-(1-(methylthio)propan-2-yl)-1H-indol-5-cacbonitril

Hỗn hợp gồm 2-clo-4-flo-3-((trimethylsilyl)etynyl)benzonitril (Ví dụ 32B) (0,120g, 0,477mmol), (S)-1-(methylthio)propan-2-amin (0,075g, 0,715mmol) (về cơ bản được điều chế như được mô tả trong US2005182275A1) và DIEA (0,166mL, 0,953mmol) trong DMSO (2 mL) được gia nhiệt (ống gắn kín) ở 100°C trong 45 phút. Sau khi làm mát, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (25mL) và được rửa bằng nước (20mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, được làm khan trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô để thu được chất trung gian (S)-2-clo-3-etynyl-4-((1-(methylthio)propan-2-yl)amino)benzonitril. Chất trung gian này được hòa tan trong NMP (2mL), được

xử lý bằng K₂CO₃ (1 M trong THF) (1,430mL, 1,430mmol) và được gia nhiệt ở 60 °C. Phản ứng được giám sát bằng LCMS, và sau 45 phút, K₂CO₃ bổ sung (1 M trong THF) (1,430mL, 1,430mmol) được bổ sung và được gia nhiệt liên tục trong 1 giờ. Sau khi làm mát, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (25mL) và được rửa bằng nước (20mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, được làm khan trên Na₂SO₄, được lọc và được cô. Phần cặn được tách sắc ký trên silicagel sử dụng gradien 5-30% EtOAc-hexan để thu được (S)-4-clo-1-(1-(methylthio)propan-2-yl)-1H-indol-5-carbonitril (0,056g, hiệu suất 42%): MS (ESI): m/z 265 (M+H).

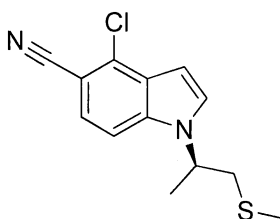
Ví dụ 37



(S)-4-clo-1-(1-(metylsulfonyl)propan-2-yl)-1H-indol-5-cacbonitril

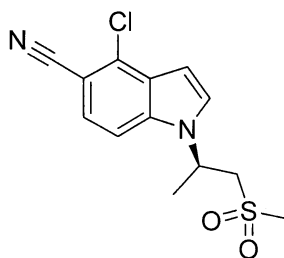
Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong Ví dụ 9 sử dụng (S)-4-clo-1-(1-(methylthio)propan-2-yl)-1H-indol-5-cacbonitril (Ví dụ 36): MS (ESI): m/z 297 (MH+).

Ví dụ 38



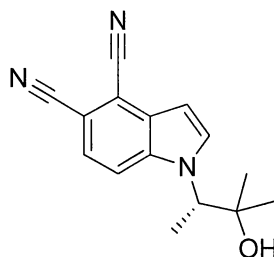
(R)-4-clo-1-(1-(metylthio)propan-2-yl)-1H-indol-5-cacbonitril

Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 36 sử dụng 2-clo-4-flo-3-((trimethylsilyl)etynyl)benzonitril (Ví dụ 32B) và (R)-1-(methylthio)propan-2-amin (Ví dụ 27C): MS (ESI): m/z 265 (M+H).

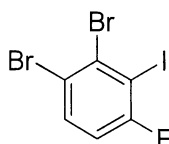
Ví dụ 39

(R)-4-clo-1-(1-(metylsulfonyl)propan-2-yl)-1H-indol-5-cacbonitril

Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 9 sử dụng (R)-4-clo-1-(1-(metylthio)propan-2-yl)-1H-indol-5-cacbonitril (Ví dụ 38): MS (ESI): m/z 297 (MH⁺).

Ví dụ 40

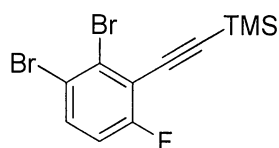
(S)-1-(3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-1H-indol-4,5-dicacbonitril



A. 1,2-dibromo-4-flo-3-iodobenzen

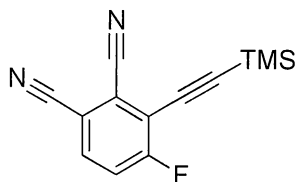
Dung dịch chứa LDA mới điều chế (33,9mmol) trong THF khan (100 mL) ở -78°C được bổ sung dung dịch chứa 1,2-dibromo-4-flobenzen (4mL, 32,3mmol) trong THF (8mL), từng giọt ở tốc độ sao cho nhiệt độ bên trong được duy trì < -70°C. Hỗn hợp được khuấy 30 phút và iot (9,02g, 35,5mmol) được bổ sung trong một phần. Hỗn hợp được khuấy 30 phút, được làm ngừng phản ứng bằng cách bổ sung 10% Na₂S₂O₃, và được loại bỏ ra khỏi bể làm mát. Sau khi làm ấm hỗn hợp được rót vào trong nước và được chiết bằng EtOAc (x3). Lóp hữu cơ kết hợp được rửa (nước, nước muối), được làm khan trên

Na₂SO₄ và được cô trong chân không. Cặn được rửa giải từ lớp đệm silicagel (hexan → 2% EtOAc/hexan) và được kết tinh lại từ MeOH-nước tạo ra 1,2-dibromo-4-fluor-3-iodobenzen (8,59 g, hiệu suất 70 %) ở dạng chất rắn màu trắng: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,64 (dd, *J* = 8,8, 5,5 Hz, 1 H), 6,93 (dd, *J* = 8,8, 7,0 Hz, 1 H); MS (GCMS EI) *m/z* 378 ([M]⁺, đồng vị Br, 56%), 380 ([M]⁺, đồng vị Br, 100%), 382 ([M]⁺, đồng vị Br, 51%).



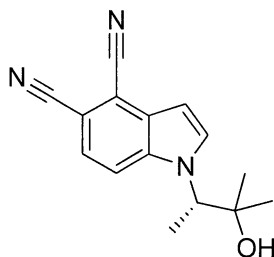
B. ((2,3-dibromo-6-fluorophenyl)ethynyl)trimethylsilan

Bình thủy tinh có thành dày được nạp 1,2-dibromo-4-fluor-3-iodobenzen (8,31g, 21,88mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,768g, 1,094mmol), và CuI (0,292g, 1,532mmol) và được đóng kín bằng nút cao su. THF khan (30mL) và DIPA (30,8mL, 219mmol) được bổ sung bằng ống tiêm và hỗn hợp được khử khí 10 phút bằng cách sục khí N₂ trong khi được nhúng trong bể siêu âm. Ethynyltrimethylsilan (3,40mL, 24,07mmol) được bổ sung bằng ống tiêm và nút được thay thế bằng nút PTFE. Hỗn hợp được khuấy trong bể dầu ở 40°C. Sau 40 giờ, hỗn hợp được làm mát, được pha loãng bằng EtOAc và được lọc qua lớp đệm Celite. Dịch lọc được rửa (NH₄Cl x2 bão hòa, nước, nước muối), được làm khan trên Na₂SO₄ và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký lỏng áp suất thấp (silicagel, gradien rửa giải EtOAc / hexan) tạo ra ((2,3-dibromo-6-fluorophenyl)ethynyl)trimethylsilan (6,08g, 17,37mmol, hiệu suất 79 %) ở dạng dầu màu vàng: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,53 (dd, *J* = 8,9, 5,4 Hz, 1 H), 6,95 (dd, *J* = 8,9, 8,1 Hz, 1 H), 0,29 (s, 9 H); MS (GCMS EI) *m/z* 348 ([M]⁺, đồng vị Br, 18%), 350 ([M]⁺, đồng vị Br, 34%), 352 ([M]⁺, đồng vị Br, 18%), 333 ([M-CH₃]⁺, đồng vị Br, 56%), 335 ([M-CH₃]⁺, đồng vị Br, 100%), 337 ([M-CH₃]⁺, đồng vị Br, 54%).



C. 4-fluoro-3-((trimethylsilyl)ethynyl)phthalonitrile

Bình cầu đã sấy khô trong lò được nạp ((2,3-dibromo-6-flophenyl)ethynyl)trimethylsilan, (6,08g, 17,37mmol), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (2,039g, 17,37 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,477g, 0,521mmol), và dppf (0,481g, 0,868mmol) và được đóng kín bằng nút cao su. DMAC khan (25mL) và PMHS (0,344mL, 17,37mmol) được bổ sung bằng ống tiêm và hỗn hợp được khử khí 10 phút bằng cách sục khí N_2 trong khi được nhúng trong bể làm sạch bằng siêu âm. Hỗn hợp được khuấy trong bể dầu ở 100°C dưới nitơ. Sau 26 giờ hỗn hợp được làm mát, được rót vào NaHCO_3 bão hòa và được chiết bằng EtOAc (x3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa (nước, nước muối), được làm khan trên Na_2SO_4 và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký lỏng áp suất thấp (silicagel, gradien rửa giải EtOAc / hexan) tạo ra 4-fluoro-3-((trimethylsilyl)ethynyl)phthalonitrile (2,98 g, hiệu suất 71 %) ở dạng rắn màu nâu vàng: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (dd, $J = 8,7, 4,7$ Hz, 1 H), 7,43 (dd, $J = 8,6, 8,0$ Hz, 1 H), 0,32 (s, 9 H); MS (GCMS EI) m/z 242 ($[\text{M}]^+$, 7%), 227 ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 100%).

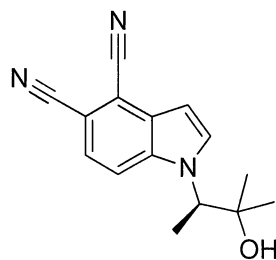


D. (S)-1-(3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-1H-indol-4,5-dicarbonitrile

Lọ nhỏ được sấy khô trong lò được nạp (S)-3-amino-2-methylbutan-2-ol (Ví dụ 21G) (0,064g, 0,622mmol), 4-fluoro-3-((trimethylsilyl)ethynyl)phthalonitrile (0,126g, 0,518mmol), và K_2CO_3 (0,143g, 1,036mmol) và được đóng kín bằng nút cao su. NMP khan (3 mL) được bổ sung bằng ống tiêm và hỗn hợp được khuấy trong bộ gia nhiệt ở 60°C dưới N_2 . Sau 30 phút, lọ nhỏ này được gắn kín

bằng nút gấp mép có bề mặt làm bằng PTFE và hỗn hợp được làm nóng bằng vi sóng (140°C) trong 15 phút. Hỗn hợp được rót vào trong nước và được chiết bằng EtOAc (x3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa (nước, nước muối), được làm khan trên Na₂SO₄ và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký lỏng áp suất thấp (silicagel, gradien rửa giải EtOAc / hexan) tạo ra (S)-1-(3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-1H-indol-4,5-dicacbonitril (0,0659g, hiệu suất 50 %) ở dạng rắn màu nâu vàng: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,69 (d, *J* = 3,3 Hz, 1 H), 7,51 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 6,84 (d, *J* = 3,2 Hz, 1 H), 4,47 (q, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 1,63 (d, *J* = 7,0 Hz, 3 H), 1,53 (s, 1 H), 1,34 (s, 3 H), 1,11 (s, 3 H).

Ví dụ 41

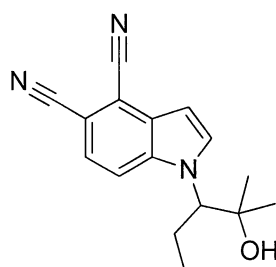


(R)-1-(3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-1H-indol-4,5-dicacbonitril

Lọ nhỏ được sấy khô trong lò được nạp *(R)*-3-amino-2-metylbutan-2-ol (được tạo ra bằng phương pháp tương tự như trong Ví dụ 21G sử dụng (S)-metyl 2-aminopropanoat, hydroclorua có bán trên thị trường) (0,072g, 0,696mmol), 4-flo-3-((trimetylsilyl)etynyl)phtalonitril (Ví dụ 40C) (0,141g, 0,58mmol), NMP khan (3,5mL) và DIEA (0,304mL, 1,740mmol), và lọ nhỏ này được gắn kín bằng nút gấp mép. Hỗn hợp được làm nóng bằng vi sóng (140°C) trong 20 phút. Sau khi làm mát hỗn hợp được rót vào trong NaHCO₃ bão hòa và được chiết bằng EtOAc (x3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa (nước, nước muối), được làm khan trên Na₂SO₄ và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký lỏng áp suất thấp (silicagel, gradien rửa giải EtOAc / hexan) tạo ra 0,0572g (0,226mmol) chất trung gian anilin. Anilin này được hòa tan trong NMP khan (2mL) và dung dịch chứa KOtBu trong THF (0,250mL, 0,25mmol) được bổ sung qua ống xylanh. Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng trong N₂. Sau khoảng 24 giờ, hỗn hợp được rót vào trong NaHCO₃ bão

hòa và được chiết bằng EtOAc (x3). Lóp hữu cơ kết hợp được rửa (nước, nước muối), được làm khan trên Na_2SO_4 và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký lỏng áp suất thấp (silicagel, gradien rửa giải EtOAc / hexan) tạo ra (*R*)-1-(3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-1H-indol-4,5-dicarbonitril (0,0285 g, hiệu suất 19 %) ở dạng màng không màu: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,73 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 7,69 (d, $J = 3,4$ Hz, 1 H), 7,51 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 6,84 (d, $J = 3,4$ Hz, 1 H), 4,46 (q, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 1,63 (d, $J = 7,0$ Hz, 3 H), 1,48 (s, 1 H), 1,34 (s, 3 H), 1,11 (s, 3 H).

Ví dụ 42

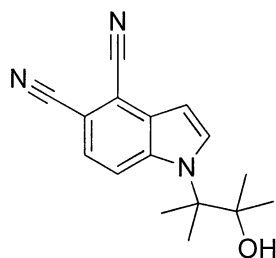


1-(2-hydroxy-2-methylpentan-3-yl)-1H-indol-4,5-dicarbonitril

Lọ nhỏ dùng cho lò vi sóng dung tích 20 mL đã được sấy khô trong vi sóng được nạp 3-amino-2-methylpentan-2-ol (Ví dụ 34A) (0,0705g, 0,602 mmol), 4-fluoro-3-((trimethylsilyl)etynyl)phtalonitril (Ví dụ 40C) (0,146g, 0,602 mmol), và K_2CO_3 (0,100g, 0,722mmol). NMP khan (3mL) được bổ sung bằng ống tiêm và lọ nhỏ này được gắn kín bằng nút gấp mép có bề mặt làm bằng PTFE. Hỗn hợp được làm nóng bằng vi sóng (140°C) trong 35 phút. Hỗn hợp được làm mát, được rót vào NaHCO_3 bão hòa, được tách lớp bằng EtOAc và toàn bộ được lọc (Whatman #2). Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc (x2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa (nước, nước muối), được làm khan trên Na_2SO_4 và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký lỏng áp suất thấp (silicagel, gradien rửa giải EtOAc / hexan). Phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được khử màu bằng than hoạt tính tạo ra 1-(2-hydroxy-2-methylpentan-3-yl)-1H-indol-4,5-dicarbonitril (0,0285g, hiệu suất 18 %) ở dạng màng màu hổ phách: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,75 - 7,61 (m, 2 H), 7,53 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 6,88 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 4,16 - 4,07 (m, 1 H), 2,20 - 2,01 (m, 2 H), 1,37

(s, 3 H), 1,08 (s, 3 H), 0,65 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H); MS (LCMS ES⁺) m/z 268 ($[M+H]^+$, 26%), 285 (100%), 309 ($\{[M+H] + MeCN\}^+$, 78%).

Ví dụ 43

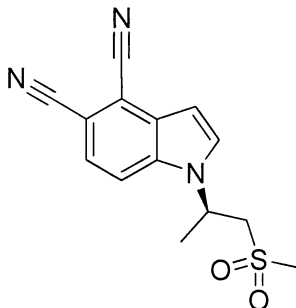


1-(3-hydroxy-2,3-dimethylbutan-2-yl)-1H-indol-4,5-dicarbonitril

Lọ nhỏ được sấy khô trong lò được nạp 3-amino-2,3-dimethylbutan-2-ol (Ví dụ 35A) (0,063g, 0,540mmol), và 4-flo-3-((trimetylsilyl)etynyl)phtalonitril (Ví dụ 40C) (0,109g, 0,45mmol) và được đóng kín bằng nút cao su. DIEA (0,157mL, 0,900mmol) và anhyd DMSO (2mL) được bổ sung bằng ống tiêm và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới N₂. Sau 18 giờ, nhiệt độ được làm tăng lên 60°C và tiếp tục được khuấy thêm trong 30 giờ. Sau khi làm mát hỗn hợp được rót vào trong nước và được chiết bằng EtOAc (x3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa (nước, nước muối), được làm khan trên Na₂SO₄ và được cô trong chân không đến cạn dầu màu tối. Lọ nhỏ được sấy khô trong lò được nạp phần cạn này, sau đó là CuI (0,043g, 0,225mmol) và được đóng kín bằng nút cao su. DMF khan (3mL) được bổ sung bằng ống tiêm và nút được thay thế bằng nút gấp mép có bề mặt làm bằng PTFE. Hỗn hợp được làm nóng bằng vi sóng (140°C) trong 20 phút. Hỗn hợp được rót vào trong NH₄Cl bão hòa và được chiết bằng EtOAc (x3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa (nước, nước muối), được làm khan trên Na₂SO₄ và được cô trong chân không. Phần cạn được tinh chế bằng sắc ký lỏng áp suất thấp (silicagel, gradien rửa giải EtOAc / hexan) sau đó bằng HPLC điều chế (C18 pha tĩnh, gradien MeCN / nước 0,1% chất bổ sung TFA) tạo ra 1-(3-hydroxy-2,3-dimethylbutan-2-yl)-1H-indol-4,5-dicarbonitril (0,0093g, hiệu suất 8%) ở dạng chất rắn không màu: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (dd, $J = 9,0, 0,8$ Hz, 1 H), 7,65 (d, $J = 3,5$ Hz, 1 H), 7,42 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 6,81 (dd, $J = 3,5, 0,8$ Hz, 1 H), 1,88 (s, 6 H), 1,21 (s, 6

H); MS (LCMS ES+) m/z 268 ($[M+H]^+$, 29%), 309 ($\{[M+H] + \text{MeCN}\}^+$, 100%).

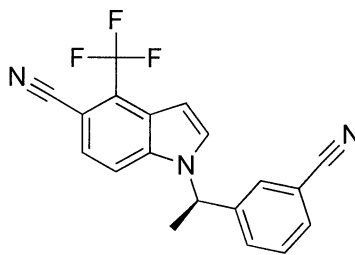
Ví dụ 44



(R)-1-(1-(methylsulfonyl)propan-2-yl)-1H-indol-4,5-dicarbonitril

Hỗn hợp gồm (R)-4-clo-1-(1-(methylsulfonyl)propan-2-yl)-1H-indol-5-cacbonitril (Ví dụ 39) (0,043g, 0,145mmol), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (0,034g, 0,290mmol) và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,0335g, 0,029mmol) trong DMF (3mL) được sục bằng N_2 trong 5 phút, và sau đó được gia nhiệt ở 120°C trong ống gắn kín trong 4 giờ. Phản ứng được giám sát bằng LCMS, và kẽm xyanua và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) bổ sung được bổ sung. Sau khi chuyển hóa 50%, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (20mL) và được rửa bằng nước (15mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối. Pha nước kết hợp được chiết bằng EtOAc (1x20mL). Pha hữu cơ được kết hợp, được làm khan trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột Phenomenex Luna; gradien: 10-100% MeCN-nước với 0,1% TFA). Phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp và được cô tới pha nước, pha này được phân tách giữa EtOAc (20ml) và bão hòa trong dung dịch nước Na_2CO_3 (20mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khan trên Na_2SO_4 , được lọc, và được cô. Sản phẩm sau đó được kết tinh lại trong CH_2Cl_2 -hexan để thu được (R)-4-clo-1-(1-(methylsulfonyl)propan-2-yl)-1H-indol-5-cacbonitril ở dạng chất rắn màu trắng (0,015 g, 33% yield): MS (ESI): m/z 288 (M+H).

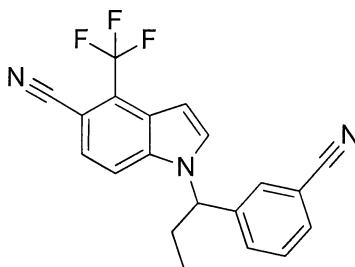
Ví dụ 45



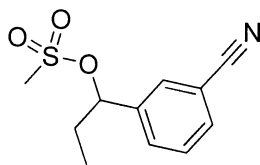
(R)-1-(1-(3-xyanophenyl)etyl)-4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril

Lọ nhỏ được sấy khô trong lò được nạp 4-flo-2-(triflometyl)-3-((trimetylsilyl)etynyl)benzonitril (Ví dụ 21D) (0,173g, 0,606mmol), (R)-3-(1-aminoetyl)benzonitril bán trên thị trường (0,098g, 0,667mmol) và K_2CO_3 (0,092g, 0,667mmol) và được đóng kín bằng nút cao su. NMP khan (3mL) được bổ sung bằng ống tiêm và hỗn hợp được khuấy trong bộ gia nhiệt ở 60°C trong N_2 trong 17 giờ. Hỗn hợp được làm mát, được rót vào $NaHCO_3$ bão hòa và được chiết bằng EtOAc (x3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa (nước, nước muối), được làm khan trên Na_2SO_4 và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký lỏng áp suất thấp (silicagel, gradien rửa giải EtOAc / hexan) tạo ra (R)-1-(1-(3-xyanophenyl)etyl)-4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril (0,0845g, hiệu suất 41 %) ở dạng gồm màu vàng nhạt mà hóa rắn khi được nghiền với Et_2O /hexan: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,57 (d, J = 4,6 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,47 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,39 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,29 (d, J = 6,7 Hz, 1 H, che bởi dung môi), 6,96 (m, 1 H), 5,76 (q, J = 7,0 Hz, 1 H), 2,01 (d, J = 7,1 Hz, 3 H); MS (LCMS ES+) m/z 340 ($[M+H]^+$, 86%), 381 ($\{[M+H] + MeCN\}^+$, 100%).

Ví dụ 46

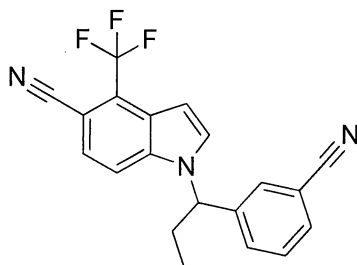


1-(1-(3-xyanophenyl)propyl)-4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril



A. 1-(3-xyanophenyl)propyl metansulfonat

Hỗn hợp gồm 3-(1-hydroxypropyl)benzonitril (0,273g, 1,694mmol; ref. Synlett (2002), (11), 1922-1924), Et₃N (0,354mL, 2,54mmol) và MsCl (0,198 mL, 2,54mmol) trong CH₂Cl₂ (5mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 90 phút, lượng bổ sung 0,75 đương lượng của mỗi Et₃N và MsCl được bổ sung. Sau 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đến khô, và phần cặn được phân tách giữa EtOAc (20mL) và 0,1N HCl (20mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, được làm khan trên Na₂SO₄, được lọc và được cô. Phần cặn được tách sắc ký trên silicagel sử dụng gradien 5-30% EtOAc-hexan để thu được 1-(3-xyanophenyl)propyl metansulfonat (0,289 g, hiệu suất 68%) (sản phẩm có vẻ không bền, và cần được sử dụng trong thời gian ngắn sau đó hoặc được bảo quản ở nhiệt độ thấp).

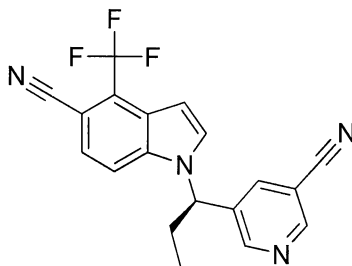


B. 1-(1-(3-xyanophenyl)propyl)-4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril

Huyền phù chứa 4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril (0,030g, 0,143 mmol) trong THF (5mL) được bổ sung KOtBu (1M trong THF) (0,157mL, 0,157mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong hai phút, dung dịch chứa 1-(3-xyanophenyl)propyl metansulfonat (0,0512g, 0,214mmol) trong THF (1mL) được bổ sung, và hỗn hợp được gia nhiệt ở 80°C trong ống gắn kín. Phản ứng được giám sát bằng LCMS. Sau ~ 30 phút, lượng bổ sung 1-(3-xyanophenyl)propyl metansulfonat (0,0342g, 0,143mmol) trong THF (1mL) được bổ sung, và hỗn hợp được gia nhiệt thêm ở 80°C trong 30 phút. Sau khi

làm mát, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (20mL) và được rửa bằng nước (20mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khan trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô. Phần cặn được tách sắc ký trên silicagel sử dụng gradien 0-25% EtOAc-hexan. Chất này được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (cột Phenomenex Luna; gradien: 10-100% MeCN-nước với 0,1% TFA). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp và được cô tới pha nước, mà sau đó được phân tách giữa EtOAc (25 mL) và dung dịch nước bão hòa NaHCO_3 (20 mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khan trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô để thu được 1-(1-(3-xyanophenyl)propyl)-4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril (0,014 g, 26% yield): MS (ESI): m/z 354 (M+H).

Ví dụ 47

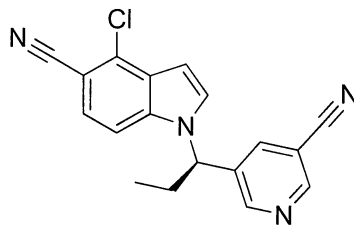


(R)-1-(1-(5-xyanopyridin-3-yl)propyl)-4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril

Lọ nhỏ được sấy khô trong lò được nạp 4-flo-2-(triflometyl)-3-((trimetylsilyl)etynyl)benzonitril (Ví dụ 21D), (0,171g, 0,598mmol), *(R)*-5-(1-aminopropyl)nicotinonitril bán trên thị trường (0,106g, 0,658mmol) và K_2CO_3 (0,091g, 0,658mmol) và được đóng kín bằng nút cao su. NMP khan (3mL) được bổ sung bằng ống tiêm và hỗn hợp được khuấy trong bộ gia nhiệt ở 60°C trong N_2 . Sau 22 giờ hỗn hợp được làm mát, được rót vào NaHCO_3 bão hòa và được chiết bằng EtOAc (x3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa (nước, nước muối), được làm khan trên Na_2SO_4 và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký lỏng áp suất thấp (silicagel, gradien rửa giải EtOAc / hexan) tạo ra *(R)*-1-(1-(5-xyanopyridin-3-yl)propyl)-4-(triflometyl)-1H-indol-5-cacbonitril (0,0758 g, hiệu suất 36 %) dạng gồm màu nâu vàng: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,82 (s, 1 H), 8,69 (br. s., 1 H), 7,64 (br. s., 1 H), 7,60 - 7,43 (m, 3 H), 7,00 (br. s., 1 H), 5,49 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 2,42 (sxt, J = 7,1 Hz, 2 H), 1,04 (t, J

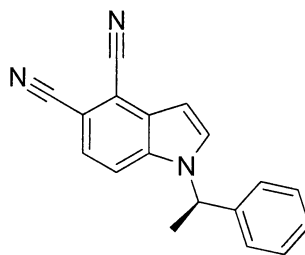
= 7,1 Hz, 3 H); MS (LCMS ES+) m/z 355 ($[M+H]^+$, 62%), 396 ($\{[M+H] + \text{MeCN}\}^+$, 100%).

Ví dụ 48

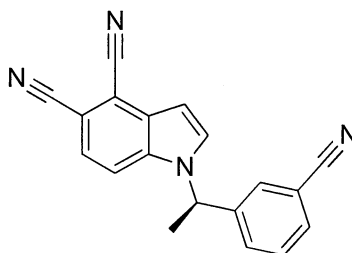


(R)-4-clo-1-(1-(5-xyanopyridin-3-yl)propyl)-1H-indol-5-cacbonitril

Lọ nhỏ được sấy khô trong lò được nạp (R)-5-(1-aminopropyl)nicotinonitril bán trên thị trường (0,165g, 1,023mmol), 2-clo-4-flo-3-((trimetylsilyl)etynyl)benzonitril (Ví dụ 32B) (0,234g, 0,93mmol), và K_2CO_3 (0,141g, 1,023mmol) và được đóng kín bằng nút cao su. NMP khan (3 mL) được bổ sung bằng ống tiêm và hỗn hợp được khuấy trong bộ gia nhiệt ở 60°C dưới N_2 . Sau 18 giờ, nút được thay thế bằng nút gấp mép có bề mặt làm bằng PTFE và hỗn hợp được làm nóng bằng vi sóng (140°C) trong 15 phút. Sau khi làm mát hỗn hợp được rót vào trong satd NaHCO_3 và được chiết bằng EtOAc (x3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa (nước, nước muối), dịch rửa kết hợp được lọc (Whatman #2) và được chiết lại bằng EtOAc (x1). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khan trên Na_2SO_4 , được lọc qua tấm đệm silica ngấn và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký lỏng áp suất thấp (silicagel, gradien rửa giải EtOAc / hexan) tạo ra (R)-4-clo-1-(1-(5-xyanopyridin-3-yl)propyl)-1H-indol-5-cacbonitril (0,1024g, hiệu suất 34 %) ở dạng gồm mà tạo ra dạng rắn khi được nghiền trong Et_2O /hexan: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,81 (d, $J = 1,1$ Hz, 1 H), 8,68 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 7,66 - 7,58 (m, 1 H), 7,44 (d, $J = 3,4$ Hz, 1 H), 7,42 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,18 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 6,88 (d, $J = 3,1$ Hz, 1 H), 5,43 (dd, $J = 8,5, 6,9$ Hz, 1 H), 2,50 - 2,30 (m, 2 H), 1,03 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H); MS (LCMS ES+) m/z 321 ($[M+H]^+$, 55%), 362 ($\{[M+H] + \text{MeCN}\}^+$, 100%).

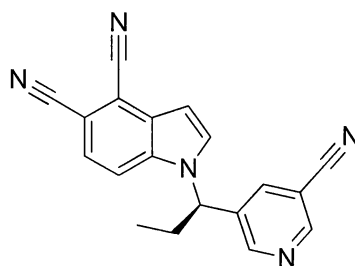
Ví dụ 49*(R)*-1-(1-phenylethyl)-1H-indol-4,5-dicarbonitril

Lọ nhỏ được sấy khô trong lò được nạp 4-fluor-3-((trimethylsilyl)etynyl)phtalonitril (Ví dụ 40C) (0,100g, 0,413mmol) và K_2CO_3 (0,057g, 0,413mmol) và được đóng kín bằng nút cao su. NMP khan (2 mL) và *(R)*-1-phenyletanamin (0,053mL, 0,413mmol) được bổ sung bằng ống tiêm và hỗn hợp được khuấy trong bộ gia nhiệt ở 60°C trong N_2 . Sau 15 giờ, hỗn hợp được làm mát, được làm ngừng phản ứng bằng cách bổ sung NH_4Cl bão hòa, được rót vào nước và được chiết bằng EtOAc (x3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa (nước x2, nước muối), được làm khan trên Na_2SO_4 và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký lỏng áp suất thấp (silicagel, gradien rửa giải EtOAc / hexan) tạo ra *(R)*-1-(1-phenylethyl)-1H-indol-4,5-dicarbonitril (0,0574g, hiệu suất 51%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,63 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 7,48 (dd, $J = 8,6, 0,7$ Hz, 1 H), 7,43 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 7,37 - 7,27 (m, 3 H), 7,12 - 7,06 (m, 2 H), 6,88 (dd, $J = 3,3, 0,7$ Hz, 1 H), 5,72 (q, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 1,98 (d, $J = 7,0$ Hz, 3 H); MS (LCMS ES+) m/z 272 ($[M+H]^+$, 5%), 289 (100%), 313 ($\{[M+H] + MeCN\}$, 23%), 335 ($\{[M+Na] + MeCN\}$, 22%).

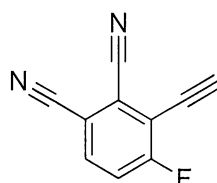
Ví dụ 50*(R)*-1-(1-(3-xyanophenyl)etyl)-1H-indol-4,5-dicarbonitril

Lọ nhỏ được sấy khô trong lò được nạp 4-flo-3-((trimetylsilyl)etynyl)phtalonitril (Ví dụ 40C) (0,128g, 0,528mmol), (*R*)-3-(1-aminoethyl)benzonitril (0,085g, 0,581mmol), và K_2CO_3 (0,080g, 0,581mmol) và được đóng kín bằng nút cao su. NMP khan (3 mL) được bổ sung bằng ống tiêm và hỗn hợp được khuấy trong bộ gia nhiệt ở 60°C dưới N_2 . Sau 3,5 giờ nút được thay thế bằng nút gấp mép có bề mặt làm bằng PTFE và hỗn hợp được làm nóng bằng vi sóng (140°C) trong 20 phút. Sau khi làm mát, hỗn hợp được rót vào trong $NaHCO_3$ bão hòa và được chiết bằng EtOAc (x3). Các lớp hữu cơ kết hợp được lọc (Whatman #2), được rửa (nước, nước muối), được làm khan trên Na_2SO_4 và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký lỏng áp suất thấp (silicagel, gradien rửa giải EtOAc / hexan) tạo ra (*R*)-1-(1-(3-xyanophenyl)ethyl)-1H-indol-4,5-dicacbonitril (0,0705g, 0,238mmol, hiệu suất 45,0 %) ở dạng bột màu nâu vàng: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,63 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 7,61 (dt, J = 7,8, 1,3 Hz, 1 H), 7,50 - 7,41 (m, 3 H), 7,40 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,30 - 7,27 (m, 1 H), 6,93 (dd, J = 3,4, 0,7 Hz, 1 H), 5,76 (q, J = 7,1 Hz, 1 H), 2,01 (d, J = 7,1 Hz, 3 H); MS (LCMS ES+) m/z 297 ($[M+H]^+$, 24%), 338 ($\{[M+H] + MeCN\}^+$, 100%).

Ví dụ 51



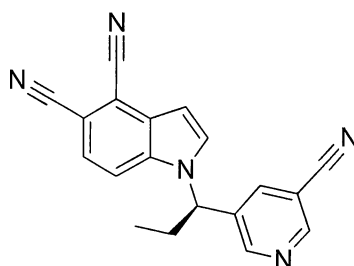
(*R*)-1-(1-(5-xyanopyridin-3-yl)propyl)-1H-indol-4,5-dicacbonitril



A. 3-etynyl-4-flophtalonitril

Dung dịch chứa 4-flo-3-((trimetylsilyl)etynyl)phtalonitril (Ví dụ 40C) (0,302g, 1,246mmol) trong THF khan (5mL) được bổ sung từng giọt dung dịch

chứa TBAF trong THF (1,246mL, 1,246mmol). Hỗn hợp màu đen thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong N₂ trong 5 phút. Hỗn hợp được rót vào trong nước và được chiết bằng EtOAc (x3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa (nước, nước muối), được làm khan trên Na₂SO₄ và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký lỏng áp suất thấp (silicagel, gradien rửa giải EtOAc / hexan) tạo ra 3-etynyl-4-flophtalonitril (0,0635g, hiệu suất 30 %) ở dạng rắn màu nâu vàng: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (dd, *J* = 8,7, 4,7 Hz, 1 H), 7,49 (dd, *J* = 8,7, 8,0 Hz, 1 H), 3,86 (s, 1 H); MS (GCMS EI) *m/z* 170 ([M]⁺, 100%).

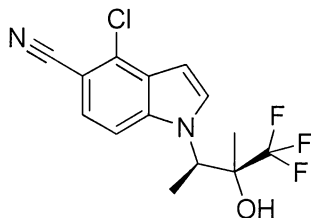


B. (*R*)-1-(1-(5-xyanopyridin-3-yl)propyl)-1H-indol-4,5-dicacbonitril

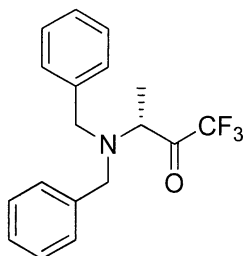
Dung dịch chứa (*R*)-5-(1-aminopropyl)nicotinonitril hydroclorua (0,081g, 0,411mmol) trong NMP khan (2,0mL) được bổ sung DIEA (0,215mL, 1,232 mmol) qua ống xylanh. Hỗn hợp được khuấy 15 phút và 3-etynyl-4-flophtalonitril (0,0635g, 0,373mmol) được bổ sung trong một phần. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong N₂ trong 36 giờ, được rót vào NaHCO₃ bão hòa và được chiết bằng EtOAc (x3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa (nước, nước muối), được làm khan trên Na₂SO₄ và được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong anhyd DMF (3 mL), CuI (0,036 g, 0,187 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được làm nóng bằng vi sóng (140°C) trong 30 phút. Hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc và được lọc qua lớp đệm Celite. Dịch lọc được pha loãng 1:1 bằng heptan và được cô trong chân không (3x heptan chase). Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký lỏng áp suất thấp (silicagel, gradien rửa giải EtOAc / hexan) tạo ra (*R*)-1-(1-(5-xyanopyridin-3-yl)propyl)-1H-indol-4,5-dicacbonitril (0,0407 g, 0,131 mmol, hiệu suất 35,0 %) ở dạng gồm màu vàng: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,83 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 8,69 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,66 (t, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,63 (d, *J* = 3,4 Hz, 1 H), 7,53 (s, 2 H), 7,00 (d, *J*

= 3,4 Hz, 1 H), 5,50 (dd, $J = 8,7, 6,8$ Hz, 1 H), 2,53 - 2,34 (m, 2 H), 1,03 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H); MS (LCMS ES+) m/z 312 ($[M+H]^+$, 6%), 353 ($\{[M+H] + \text{MeCN}\}^+$, 100%).

Ví dụ 52



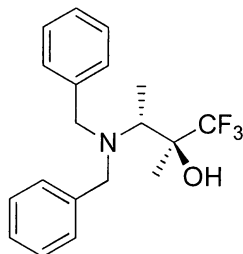
4-clo-1-((2R,3S)-4,4,4-triflo-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-1H-indol-5-cacbonitril



A. (R)-3-(bibenzylamino)-1,1,1-triflobutan-2-on

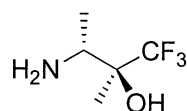
(R)-metyl 2-(dibenzylamino)propanoat (được tạo ra bằng phương pháp tương tự như trong ví dụ 21E sử dụng (R)-metyl 2-aminopropanoat, hydroclorua bán trên thị trường (8,36g, 29,5mmol) được hòa tan trong toluen (15mL) và được xử lý bằngtrimetyl(triflometyl)silan (6,53mL, 44,3mmol). Hỗn hợp được làm mát trên bề đá và tetrabutylamoni axetat (0,445g, 1,48 mmol) được bổ sung. Phản ứng được để trên bề đá. TLC và LCMS sau 1,5 giờ đã cho thấy sự chuyển hóa tuyệt vời thành sản phẩm kém phân cực (TLC). Hỗn hợp được làm ngừng bằng NH_4Cl bão hòa trong nước và được chiết bằng EtOAc. Phần hữu cơ được làm khan trên Na_2SO_4 , được lọc, và được cô tới dạng dầu màu nâu mà được pha loãng bằng THF (40mL) và sau đó được xử lý bằng dung dịch nước 1N HCl (10mL). Hỗn hợp được cho phép khuấy qua đêm. LCMS vào ngày tiếp theo cho thấy sản phẩm mong muốn cùng với lượng vết sản phẩm cộng hai lần. Hỗn hợp được trung hòa với NaHCO_3 (dung dịch nước bão hòa có độ pH khoảng 9) và được chiết bằng EtOAc. Phần hữu cơ kết hợp được rửa bằng NaHCO_3 bão hòa,

sau đó bằng nước muối. Phần hữu cơ sau đó được làm khan trên Na_2SO_4 , được lọc, và được cô tới dạng dầu màu hổ phách màu đen mà được tách sắc ký (ISCO, 220 g silica, hex/EtOAc; 0-30%; 230 và 254 nm) để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng dầu màu vàng sáng (6,83 g, 72%): MS (ESI): m/z 340 ($M+H$ ở dạng hydrat).



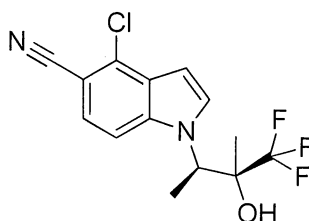
B. (2S,3R)-3-(dibenzylamino)-1,1,1-triflo-2-metylbutan-2-ol

(R)-3-(dibenzylamino)-1,1,1-triflobutan-2-on (Ví dụ 52A) (3,41 g, 10,61 mmol) được hòa tan trong Et_2O (80 mL) và sau đó được làm mát xuống khoảng 0°C (ngoài nhiệt độ đóng băng) trước khi bổ sung MeMgI (7,07 mL, 3 M). Việc bổ sung thuốc thử Grignard làm cho phản ứng trở nên không đồng nhất. Sau khi khuấy trong 10 phút, TLC đã cho thấy sự chuyển hóa tốt thành sản phẩm kém phân cực hơn so với sm (lượng vết cho thấy sm còn dư), hỗn hợp được làm ngừng bằng NH_4Cl bão hòa trong nước và được chiết bằng EtOAc. Phần hữu cơ kết hợp được làm khan trên Na_2SO_4 và được cô. Cặn màu vàng sáng thu được được tinh chế bằng sắc ký nhanh (ISCO, 80g silica, 0% đến 40% trong 27 phút. Thời gian lưu khoảng 10 phút; hex/EtOAc) để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng dầu màu vàng sáng. TLC, LCMS, và NMR đã cho thấy khoảng 15-20% rượu bis CF_3 chứa trong sản phẩm mong muốn. Lượng vết chất đồng phân không đối quang còn lại cũng có mặt. Chất này được cô và được tách sắc ký lại (chỉ CH_2Cl_2 , 80g SiO_2 , 254/230nm) để tạo ra sản phẩm tách của rượu bis- CF_3 và sản phẩm mong muốn (1,94g, 54%). Chất này được sử dụng toàn lượng cho bước khử benzyl hóa: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,62-7,48 (m, 10 H), 6,11 (s, 1 H), 4,16 (d, $J = 13,6$ Hz, 2 H), 3,61 (d, $J = 13,7$ Hz, 2 H), 3,15 (q, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 1,42-1,40 (m, 6 H).



C. (2S,3R)-3-amino-1,1,1-trifluoro-2-methylbutan-2-ol

(2S,3R)-3-(dibenzylamino)-1,1,1-trifluoro-2-methylbutan-2-ol (Ví dụ 52B) (1,94g, 5,75mmol) được hòa tan trong MeOH (50mL) và sau đó được xử lý bằng chất xúc tác (0,612g, 10% trọng lượng khô, 50% nước). Bình phản ứng sau đó được làm sạch bằng cách thay đổi giữa chân không và N₂ (7X). H₂ được nạp và sau đó bình này được làm sạch lại bằng chân không thay thế cho H₂ (3X). Bình phản ứng sau đó được nạp H₂ (90 psi). Áp suất được cho phép giảm xuống khoảng 80 psi và sau đó được để qua đêm (H₂ ngừng hấp thụ). Sau 15 giờ, phản ứng được làm sạch bằng các chu trình N₂/chân không và chất xúc tác/cacbon được loại bỏ bằng cách lọc qua Celite. Bánh Celite được tráng với MeOH và dịch lọc thu được được cô cạn thận tới chất rắn màu trắng bằng cách cất quay, sau đó kết thúc phần thể tích lỏng cuối bằng cách thổi N₂ xuống. Chất rắn/màng màu xám thu được được hòa tan trong CH₂Cl₂ và sau đó được lọc qua vi phễu lọc để loại bỏ Pd/C dư. Dịch lọc màu vàng nhạt thu được sau đó được thổi và được tiếp xúc với ánh sáng trong chân không để thu được chất rắn màu vàng nhạt (0,726g, 80%) PMR của chất này cho thấy độ tinh khiết tuyệt vời và không còn sm: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,95 (q, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 1,60 (bs, 2 H), 1,13-1,11 (m, 3 H), 0,96-0,94 (m, 3 H).

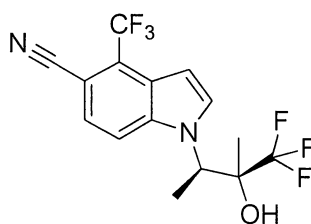


D. 4-chloro-1-((2R,3S)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-1H-indol-5-carbonitril

2-chloro-4-fluoro-3-((trimethylsilyl)ethynyl)benzonitril (Ví dụ 32B) (0,08g, 0,318 mmol), (2S,3R)-3-amino-1,1,1-trifluoro-2-methylbutan-2-ol (Ví dụ 52C) (0,079mg, 0,503mmol), và bazơ Hunig (0,094mL, 0,540mmol) được kết hợp trong DMSO (1,0mL) trong ống gắn kín và sau đó được gia nhiệt đến 100°C. Sự tạo thành

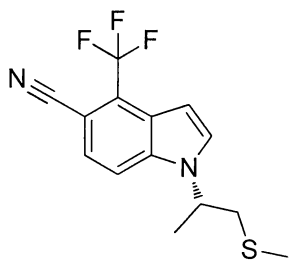
chất trung gian anilin được giám sát bằng LCMS. Sự chuyển hóa tuyệt vời thành chất trung gian này được nhận ra sau khoảng 3 giờ đun nóng. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các phần hữu cơ kết hợp được làm khan trên Na_2SO_4 và được cô tới dạng dầu màu nâu. Lượng vết DMSO được loại bỏ bằng chân không cao. Cặn màu nâu được pha loãng bằng NMP (khoảng 1,0mL) và sau đó được xử lý bằng K_{Ot}Bu (0,095mL, 1,0 M trong THF). Dung dịch thu được sau đó được gia nhiệt đến 60°C trong 45 phút ở thời gian mà LCMS sự tạo thành cho thấy có sản phẩm rất kém phân cực. Vết UV của sản phẩm này là khác nhiều so với chất trung gian anilin. Hỗn hợp thô được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Phần hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối và sau đó được làm khan trên Na_2SO_4 . Quá trình cô tạo ra dạng dầu đặc màu nâu mà được tinh chế bằng ISCO (24g silica, hex/EtOAc lên đến 70%, phát hiện ở 254 và 230nm) để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,078g, 78%) có độ tinh khiết tuyệt vời: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,79 (d, $J = 3,5$ Hz, 1 H), 7,71 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,57 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 6,68 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 5,03 (q, $J = 7,0$ Hz, 1 H), 1,51 (d, $J = 6,9$ Hz, 3 H), 1,37 (s, 3 H); MS (ESI): m/z 317 (M+H).

Ví dụ 53



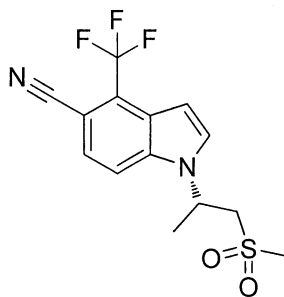
1-((2R,3S)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-indol-5-carbonitril

Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 52 sử dụng 4-flo-2-(triflometyl)-3-((trimetylsilyl)etynyl)benzonitril (Ví dụ 21D): ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,05 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,94 (d, $J = 3,5$ Hz, 1 H), 7,76 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 6,78-6,76 (m, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 5,15 (q, $J = 7,0$ Hz, 1 H), 1,54 (d, $J = 7,0$ Hz, 3 H), 1,39 (s, 3 H); MS (ESI): m/z 351 (M+H).

Ví dụ 54

(S)-1-(1-(methylthio)propan-2-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-indol-5-carbonitril

Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 27D sử dụng (S)-1-(methylthio)propan-2-amin mà được tạo ra bằng phương pháp tương tự như trong Ví dụ 27C: MS (ESI): m/z 299 (M+H).

Ví dụ 55

(S)-1-(1-(methylsulfonyl)propan-2-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-indol-5-carbonitril

Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 27 sử dụng (S)-1-(1-(methylthio)propan-2-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-indol-5-carbonitril: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,16 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 8,12 (d, $J = 3,5$ Hz, 1 H), 7,81 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 6,85-6,84 (m, 1 H), 5,40-5,35 (m, 1 H), 4,01 (dd, $J = 14,6, 8,2$ Hz, 1 H), 3,83 (dd, $J = 14,9, 5,1$ Hz, 1 H), 2,76 (s, 3 H), 1,59 (d, $J = 6,6$ Hz, 3 H); MS (ESI): m/z 331 (M+H).

Phần sinh học

Hợp chất theo sáng chế là chất điều biến của thụ thể androgen. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế cũng hữu ích dùng làm chất điều biến thụ thể glucocorticoid, thụ thể khoáng corticoid, và/hoặc thụ thể progesteron. Sự hoạt

hóa gây ra qua trung gian thụ thể nhân oxosteroid được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm in vitro và in vivo.

Thử nghiệm in vitro

Các chữ viết tắt và nguồn nguyên liệu sau được sử dụng

Fluormone PL Red – PR floprobe bán trên thị trường (Invitrogen, P2964)

Fluormone GS Red –GR floprobe bán trên thị trường (PanVera Corp, Product No P2894)

Fluormone AL Red - AR floprobe bán trên thị trường (Invitrogen,PV4294,)

MBP-hPR-LBD – protein liên kết mantoza - vùng liên kết phối tử progesterone tinh khiết ở người (được tạo ra)

GR – thụ thể glucocorticoid ở người tinh khiết (PanVera Corp, Product No P2812)

MBP-hAR-LBD- protein liên kết mantoza - vùng liên kết phối tử progesterone tinh khiết ở người (được tạo ra)

PR Screening Buffer - 100mM kali phosphat (pH 7,4), 100 μ G/ml globulin gama bò, 15% etylen glycol, 10% glyxerol với 2mM CHAPS, 1mM DTT được bổ sung mới và 4% DMSO được bổ sung mới (cuối cùng 5% DMSO trong thử nghiệm với nồng độ 1% tạo ra bằng cách phân tán hợp chất)

Dung dịch đệm sàng lọc AR – 50mM Tris pH 7,5, 100mM Amoni Sulfat, 20% glyxerol, 3% xylitol với 5mM Chaps, 2mM DTT được bổ sung mới và 4% DMSO được bổ sung mới (cuối cùng 5% DMSO trong thử nghiệm với nồng độ 1% từ sự phân tán hợp chất)

Đệm sàng lọc GS - 100mM kali phosphat (pH 7,4), 200 mM Na₂MoO₂, 1mM EDTA, 20% DMSO (PanVera Corp Product No P2814) với peptit làm ổn định GP (100 μ M) (PanVera Corp Product No P2815)

DTT – dithiothreitol (PanVera Corp Product No P2325)

Discovery Analyst – là dụng cụ đọc FP

DMSO – dimetylsulphoxit

Thử nghiệm phân cực hóa huỳnh quang thụ thể progesteron:

Thử nghiệm phân cực hóa huỳnh quang thụ thể progesteron được sử dụng để đánh giá sự tương tác của hợp chất với thụ thể progesteron.

Hợp chất được bổ sung vào đĩa thể tích nhỏ có 384 lỗ màu đen tới thể tích cuối 0,1μL. DTT và DMSO được bổ sung vào dung dịch đệm thử nghiệm lạnh chỉ trước khi bắt đầu thử nghiệm. Fluormone PL Red và PR-LBD đủ được làm tan đông trên đá và được bổ sung vào dung dịch đệm được làm lạnh trong ống thủy tinh để thu được nồng độ cuối tương ứng là 2nM và 8nM. Thể tích 10μL của hỗn hợp thử nghiệm được bổ sung vào đĩa chứa hợp chất ở nhiều điểm. Thử nghiệm này được cho phép ủ ở 20-22°C (nhiệt độ trong phòng) trong 2-3 giờ. Các đĩa được đếm trong phép phân tích phát hiện với bộ lọc nhiễu kích thích ở nồng độ 535nM và phát xạ ở 590nM (Dichroic 561nM). Hợp chất mà tương tác với PR dẫn đến việc đọc phân cực hóa huỳnh quang thấp hơn. Hợp chất thử nghiệm được hòa tan và được pha loãng trong DMSO. Hợp chất được tiến hành một lần, đường cong bốn thông số có công thức dưới đây được sử dụng

$$y = \frac{a - d}{1 + \left(\frac{x}{c}\right)^b} + d$$

trong đó a là giá trị nhỏ nhất, b là độ dốc Hill, c là trị số IC₅₀ và d là giá trị lớn nhất. Giá trị lớn nhất và nhỏ nhất được so sánh với sự bám dính khi không có mặt hợp chất và với sự có mặt của 10⁻⁵M progesteron. Dữ liệu được thể hiện dưới dạng pIC₅₀ trung bình với sai số chuẩn của trung bình của n thử nghiệm.

Thử nghiệm phân cực hóa huỳnh quang thụ thể androgen:

Thử nghiệm phân cực hóa huỳnh quang thụ thể androgen được sử dụng để đánh giá sự tương tác của hợp chất với thụ thể androgen.

Hợp chất được bổ sung vào đĩa thể tích nhỏ có 384 lỗ màu đen tới thể tích cuối 0,1μL. DTT và DMSO được bổ sung vào dung dịch đệm thử nghiệm lạnh chỉ trước khi bắt đầu thử nghiệm. Fluormone AL Red và AR-LBD đủ được làm tan đông trên đá và được bổ sung vào dung dịch đệm được làm lạnh trong ống thủy tinh để thu được nồng độ cuối tương ứng là 1nM và 100nM, (cho mở hiện

tại). Thử nghiệm 10 μ L của hỗn hợp thử nghiệm được bổ sung vào đĩa chứa hợp chất với nhiều điểm. Thử nghiệm này được cho phép ủ ở 20°C trong 2-3 giờ. Các đĩa được đếm trong phép phân tích phát hiện với bộ lọc nhiễu kích thích ở nồng độ 535nM và phát xạ ở 590nM (Dichroic 561nM). Hợp chất mà tương tác với AR dẫn đến việc đọc phân cực hóa huỳnh quang thấp hơn. Hợp chất thử nghiệm được hòa tan và được pha loãng trong DMSO. Hợp chất được tiến hành một lần, đường cong bốn thông số có công thức dưới đây được sử dụng

$$y = \frac{a - d}{1 + \left(\frac{x}{c}\right)^b} + d$$

trong đó a là giá trị nhỏ nhất, b là độ dốc Hill, c là trị số IC₅₀ và d là giá trị lớn nhất. Giá trị lớn nhất và nhỏ nhất được so sánh với sự bám dính khi không có mặt hợp chất và với sự có mặt của 10⁻⁵M hợp chất đối chứng, 2-((4-cyano-3-(trifluoromethyl)phenyl)(2,2,2-trifluoroethyl)amino)acetamide.

Dữ liệu được thể hiện dưới dạng pIC₅₀ trung bình với sai số chuẩn của trung bình của n thử nghiệm. Kết quả từ các ví dụ được lựa chọn được thể hiện trong bảng 1.

Bảng 1			
Ví dụ	pIC ₅₀ gắn kết	%Max	Sai số chuẩn
2	7,0	72	0,18
7	6,2	100	n/a (n=1)
12	6,6	90	0,4
17	7,1	99	0,32
21	6,5	100	0,23
22	6,8	100	0,3
27	7,1	91	0,21
32	7,5	78	0,04
43	6,2	105	0,34
52	7,8	97	0,11

Thử nghiệm phân cực hóa huỳnh quang thụ thể glucocorticoid

Thử nghiệm phân cực hóa huỳnh quang thụ thể glucocorticoid được sử dụng để đánh giá sự tương tác của hợp chất với thụ thể glucocorticoid.

Hợp chất được bổ sung vào đĩa màu đen có 384 lỗ tới thể tích cuối 0,5 μ L. Fluormone GS Red và GR đủ được làm tan đông trên đá để thu được nồng độ

cuối tương ứng là 1nM và 4nM. Đệm sàng lọc GS được làm lạnh xuống 4°C trước khi bổ sung DTT để thu được nồng độ cuối 1mM. Fluormone GS Red, và GR trong đệm sàng lọc GS được bổ sung vào các đĩa chứa hợp chất để thu được thể tích cuối 10µL. Thử nghiệm này được cho phép ủ ở 4°C trong 12 giờ. Các đĩa được đếm trong phép phân tích phát hiện với bộ lọc nhiễu kích thích ở nồng độ 535nM và phát xạ ở 590nM. Hợp chất mà tương tác với GR dẫn đến việc đọc phân cực hóa huỳnh quang thấp hơn. Hợp chất thử nghiệm được hòa tan và được pha loãng trong DMSO. Hợp chất được tiến hành một lần, đường cong bốn thông số có công thức dưới đây được sử dụng

$$y = \frac{a - d}{1 + \left(\frac{x}{c}\right)^b} + d$$

trong đó a là giá trị nhỏ nhất, b là độ dốc Hill, c là trị số EC₅₀ và d là giá trị lớn nhất. Giá trị lớn nhất và nhỏ nhất được so sánh với sự bám dính khi không có mặt hợp chất và với sự có mặt của 10⁻⁵M dexametason. Dữ liệu được thể hiện dưới dạng trị số trung bình pIC₅₀ với sai số chuẩn của trung bình của n thử nghiệm.

Thử nghiệm chức năng AR:

Điều chế AR ADN

Plasmid chứa đầu cắt N của gen AR ở người thu được từ ATCC mà khuyết gốc 154 so với đầu tận cùng N của protein này. Vùng đầu tận cùng N của gen AR từ thư viện cADN gan người được sản xuất, được tách dòng sử dụng kỹ thuật PCR. Gốc ở đầu tận cùng N và C được PCR đồng thời và được tách dòng phụ thành vector pSG5 ở vị trí BamHI cùng với trình tự Kozak. Trình tự này khác với trình tự đã công bố trong hai vùng có tính biến đổi cao trong thụ thể này trong số các trình tự đã công bố. Dòng này có 1 gốc glutamin bổ sung (gốc 79) và 3 gốc glyxin bổ sung (vị trí 475).

Điều chế MMTV ADN

Vectơ cơ sở pGL3 được tiêu với SmaI và XhoI. pMSG được tiêu với HindIII được làm bằng đầu và sau đó được tiêu với XhoI để cắt pMMTV-LTR.

Đoạn pMMTV-LTR sau đó được gắn với vị trí SmaI và XhoI của vector cơ sở pGL3. Plasmid thu được chứa khởi điểm MMTV từ vị trí 26 đến vị trí XhoI, sau đó bởi luciferaza mà được bao gồm giữa vị trí NcoI và SalI (vị trí 3482).

Phương pháp thử nghiệm

Tế bào CV-1 thận của khỉ (ECACC No. 87032605) được gây nhiễm nhanh bằng thuốc thử Fugene-6 theo phương pháp của nhà sản xuất. Một cách tóm lược, bình T175 chứa tế bào CV-1 với mật độ 80% mức nhập dòng được chuyển nhiễm bằng 25g hỗn hợp gồm ADN và 75l Fugene-6. Hỗn hợp ADN (1,25microgam pAR, 2,5microgam pMMTV Luciferaza và 18,75microgam pBluescript (Stratagene)) được ủ với Fugene trong 5ml OptiMEM-1 trong 30 phút và sau đó pha loãng đến 20ml trong môi trường chuyển nhiễm (DMEM chứa 1% Hyclone, 2mM L-Glutamin và 1% Pen/Strep) trước khi bổ sung vào tế bào. Sau 24 giờ, tế bào được rửa bằng PBS, được tách ra từ bình cầu sử dụng 0,25% trypsin và được đếm sử dụng Sysmex KX-21N. Tế bào đã chuyển nhiễm được pha loãng trong môi trường thử nghiệm (DMEM chứa 1% Hyclone, 2mM L-Glutamin và 1% Pen/Strep) ở 70 tế bào/microlit l. 70microlit tế bào trong huyền phù được phân tán trong mỗi lỗ của đĩa màu trắng Nunc có 384 lỗ, chứa hợp chất ở nồng độ yêu cầu. Sau 24 giờ, 10microlit Steady Glo được bổ sung vào mỗi lỗ của đĩa. Đĩa được ủ trong bóng tối trong 10 phút trước khi đọc trên dụng cụ đọc Viewlux.

Phép phân tích

Tất cả dữ liệu được chuẩn hóa đối với trung bình 16 lỗ đối chứng cao và 16 lỗ đối chứng thấp trên mỗi tấm. Đường cong bốn thông số có công thức dưới đây được sử dụng:

$$y = \frac{a - d}{1 + \left(\frac{x}{c}\right)^b} + d$$

Trong đó a là giá trị nhỏ nhất, b là độ dốc Hill, c là trị số XC50 và d là giá trị lớn nhất. Dữ liệu được thể hiện dưới dạng trị số trung bình pXC50 với độ lệch chuẩn của trung bình của n thử nghiệm.

Hợp chất được thể hiện trong các ví dụ 1 đến 55 được thử nghiệm trong thử nghiệm chức năng AR và tất cả có $pIC_{50} \geq 5,01$ trong mô hình chủ vận của thử nghiệm này.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực ghi nhận rằng thử nghiệm gắn kết *in vitro* và thử nghiệm trên cơ sở tế bào đối với hoạt tính chức năng là có tính biến đổi. Theo đó, cần hiểu rằng các trị số đối với pIC_{50} được đưa ra trên đây chỉ là minh họa.

Mô hình chuột đực được cắt bỏ tinh hoàn (ORX Rat)

Hoạt tính của hợp chất theo sáng chế làm chất điều biến của thụ thể androgen được đánh giá sử dụng mô hình chuột đực được cắt bỏ tinh hoàn (ORX) như được mô tả trong C. D. Kockakian, *Pharmac. Therap.* B1(2), 149-177 (1975); C. Tobin và Y. Joubert, *Developmental Biology* 146,131-138 (1991); J. Antonio, J. D. Wilson và F. W. George, *J Appl. Physiol.* 87(6) 2016-2019 (1999)) nội dung của chúng được bao gồm trong bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Androgen đã được xác định là đóng vai trò quan trọng trong việc duy trì và sinh trưởng của nhiều mô ở cả động vật và người. Cơ, như cơ nâng hậu môn và hành hang, và cơ quan sinh dục phụ, như tuyến tiền liệt và túi tinh có mức biểu hiện cao của thụ thể androgen và đã biết là đáp ứng nhanh với sự bổ sung androgen ngoại sinh hoặc sự thiếu hụt androgen thông qua việc cắt bỏ tinh hoàn. Việc cắt bỏ tinh hoàn tạo ra sự teo cơ động và cơ quan sinh dục phụ; trong khi việc sử dụng androgen ngoại sinh cho động vật bị cắt tinh hoàn dẫn đến sự phì đại hữu hiệu của những cơ này và cơ quan sinh dục phụ. Mặc dù cơ nâng hậu môn, cũng đã biết dưới dạng cơ hành hang mu, không phải là “cơ xương thực sự” và có liên quan rõ ràng đến giới tính, thích hợp để sử dụng cơ này để sàng lọc hoạt tính đồng hóa cơ của các hợp chất thử nghiệm vì tính nhạy androgen và dễ tách loại của nó.

Chuột đực Sprague-Dawley trọng lượng từ 160g đến 180g được sử dụng trong thử nghiệm này. Con chuột được nhốt riêng khi nhận được và tiến hành nghiên cứu. Việc cắt bỏ hai tinh hoàn được thực hiện trong điều kiện phẫu thuật

được thanh trùng trong điều kiện gây mê bằng isofluran. Đường rạch trước-trên được tạo ra trên bìu. Tinh hoàn được để lộ ra ngoài và động mạch và ống tinh quản được thắt bằng 4,0 dải lụa xấp xỉ 0,5cm ở vị trí thắt. Tinh hoàn sau đó được tách ra bằng kéo phẫu thuật cách xa vị trí thắt. Mỏm mô được đưa trở lại bìu, bìu và da phủ được khâu kín bằng chỉ phẫu thuật. Con chuột Sham-ORX được trải qua tất cả các quy trình ngoại trừ việc thắt và cắt bằng kéo. Những con chuột này được chỉ định ngẫu nhiên vào trong nhóm nghiên cứu 7 đến 10 ngày sau khi phẫu thuật dựa vào thể trọng.

Dihydrotestosteron (DHT) và SARM, S-22 tiêu chuẩn (*J. Pharma. Exper. Thera.* Vol 315, p. 230) được sử dụng làm đối chứng dương (1-10mg/kg s.c. đối với DHT và 0,1 đến 3mg/kg p.o. đối với S-22). Hợp chất của sáng chế được sử dụng dưới da hoặc qua đường miệng trong 4-28 ngày. Theo cách khác, một số hợp chất của sáng chế được sử dụng dưới da hoặc qua đường miệng trong 7 đến 49 ngày. Chuột được cân hàng ngày và theo đó liều dùng được điều chỉnh. Sự tiến triển chung của động vật được giám sát nhờ quá trình nghiên cứu này.

Ở cuối của quá trình nghiên cứu, những con chuột được gây chết trong phòng CO₂. Tuyến tiền liệt bụng (VP), túi tinh (SV), cơ nâng hậu môn (LA) và cơ hành hang (BC) được nghiên cứu cẩn thận. Mô được thấm khô; trọng lượng được ghi, và sau đó được lưu lại để phân tích mô học và phân tử. Trọng lượng VP và SV được dùng làm chỉ dẫn androgen và LA và BC làm chỉ dẫn đồng hóa. Tỷ lệ của hoạt tính đồng hóa so với androgen được sử dụng để đánh giá hợp chất thử nghiệm. Hoóc môn hoàng thể huyết thanh (LH), hoóc môn kích thích nang (FSH) và chất đánh dấu huyết thanh tiềm năng khác có hoạt tính đồng hóa cũng được phân tích.

Nhìn chung, hợp chất được ưu tiên thể hiện tác dụng phì đại cơ nâng và kích thích rất nhỏ tuyến tiền liệt.

Hợp chất được thể hiện trong các ví dụ 9, 20, 26, 27, 33, 51, 52, và 53 được thử nghiệm trong mô hình chuột được bị cắt tinh hoàn hầu như đã được mô tả trên đây. Hợp chất thử nghiệm được sử dụng ở dạng tự do hoặc muối. Hợp chất được thể hiện trong các ví dụ 9, 26, 27, 51, 52, và 53 thể hiện mức phì đại cơ nâng mong muốn và tích tụ ở tuyến tiền liệt. Hợp chất có mức phì đại cơ nâng mong muốn đã được xác định là thể hiện mức tăng 30% hoặc lớn hơn về trọng lượng cơ nâng so với chuột bị cắt bỏ tinh hoàn được xử lý bằng tá dược và liều dùng qua đường miệng lên tới 10mg/kg/ngày. Sự tích tụ ở tuyến tiền liệt được xác định ở ít nhất tỷ lệ 2:1 của ED₅₀ cơ nâng đến ED₅₀ tuyến tiền liệt. Trị số ED₅₀ được xác định là 50% đáp ứng cực đại trên mức được xử lý bằng tá dược. Đối với nghiên cứu trong thời gian ngắn (4-7 ngày), đáp ứng cực đại được xác định là đáp ứng cực đại so với đối chứng dương (DHT hoặc SARM, S-22 chuẩn). Đối với nghiên cứu trong thời gian lâu hơn (7-49 ngày), trị số ED₅₀ được xác định là 50% ở trạng thái sinh dục tốt.

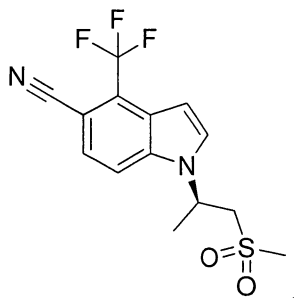
Nghiên cứu được thực hiện theo quy tắc chăm sóc động vật trong phòng thí nghiệm (Công bố NIH số 85-23, được chỉnh sửa năm 1985) và chính sách của GlaxoSmithKline về việc sử dụng động vật.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này ghi nhận rằng nghiên cứu mô hình động vật *in vivo* như nghiên cứu mô hình chuột được bị cắt tinh hoàn được mô tả trên đây là có tính biến đổi. Theo đó, cần hiểu rằng giá trị đối với mức phì đại cơ nâng mong muốn và sự tích tụ ở tuyến tiền liệt được đưa ra trên đây chỉ là ví dụ minh họa.

Mặc dù phương án cụ thể của sáng chế đã được mô tả ở đây và được mô tả chi tiết, sáng chế không chỉ giới hạn ở các ví dụ này. Phần mô tả chi tiết trên đây được đưa ra để minh họa sáng chế và không nên được hiểu là tạo ra sự giới hạn bất kỳ của sáng chế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể tạo ra những biến đổi, và tất cả những biến đổi không nằm ngoài nội dung của sáng chế được dự định bao gồm trong phạm vi của yêu cầu bảo hộ kèm theo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức sau:



2. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1 và một hoặc nhiều tá dược dược dụng.
3. Dược phẩm theo điểm 2, trong đó dược phẩm này chứa 0,1 đến 50 mg hợp chất này.