(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) **1-0027011**

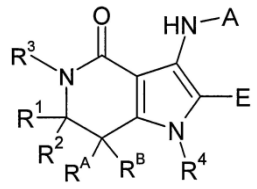
(51)[8] **C07D 405/14**; A61P 35/00; C07D 471/04; A61K 31/437; C07D 401/12

(13) **B**

(21) 1-2017-03026 (22) 25/01/2016
(86) PCT/EP2016/051432 25/01/2016 (87) WO2016/120196 04/08/2016
(30) 15152944.3 28/01/2015 EP; 15200407.3 16/12/2015 EP
(45) 25/01/2021 394 (43) 27/11/2017 356A
(73) BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)
Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, Germany
(72) GRAHAM, Keith (GB); KLAR, Ulrich (DE); BRIEM, Hans (DE); SCHULZE, Volker (DE); SIEMEISTER, Gerhard (DE); LIENAU, Philip (DE); TEMPEL, René (DE); BÁLINT, Jozsef (DE).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT 4H-PYROLO[3,2-C]PYRIDIN-4-ON, DƯỢC PHẨM VÀ DƯỢC PHẨM KẾT HỢP CHỨA HỢP CHẤT NÀY

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



(I),

và quy trình điều chế nó. Hợp chất này là hữu ích để làm dược phẩm. Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm và dược phẩm kết hợp chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất 4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on được thế và quy trình điều chế nó. Hợp chất này là hữu ích để làm dược phẩm.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Một trong số những đặc tính cơ bản nhất của các tế bào ung thư là khả năng của chúng chịu được sự tăng sinh mạn tính trong khi ở các mô bình thường việc đi vào và tiến triển qua chu kỳ phân chia tế bào được kiểm soát một cách chặt chẽ để đảm bảo sự nội cân bằng của số lượng tế bào và duy trì chức năng mô bình thường. Việc mất kiểm soát tăng sinh được nhấn mạnh là một trong số sáu dấu hiệu của bệnh ung thư [Hanahan D and Weinberg RA, Cell 100, 57, 2000; Hanahan D and Weinberg RA, Cell 144, 646, 2011].

Chu kỳ phân chia tế bào (hoặc chu kỳ tế bào) của sinh vật nhân chuẩn đảm bảo sự sao chép của bộ gen và sự phân phối của nó cho tế bào con cháu bằng cách đi qua trình tự được sắp xếp và điều hòa của biến thể gen. Chu kỳ tế bào được chia thành bốn pha liên tục:

1. Pha G1 là thời gian trước khi sao chép ADN, trong đó tế bào phát triển và nhạy với sự kích thích bên ngoài.

2. Trong pha S tế bào sao chép ADN của nó, và

3. trong pha G2 thực hiện việc chuẩn bị để đi vào sự phân bào nguyên nhiễm.

4. Trong quá trình phân bào nguyên nhiễm (pha M), các nhiễm sắc thể đã được sao chép nhận được sử ủng hộ riêng biệt bằng thiết bị thoi được tạo ra từ các sợi thoi, và việc chia tế bào thành hai tế bào con cháu kết thúc.

Để đảm bảo độ trung thực cao khác thường cần có để phân bố một cách chính xác của các nhiễm sắc thể cho tế bào con cháu, việc chuyển tiếp qua chu kỳ tế bào được điều hòa và kiểm soát một cách nghiêm ngặt. Các enzym cần thiết cho sự tiến triển qua chu kỳ này phải được hoạt hóa vào đúng thời điểm và cũng được tắt đi ngay khi đi qua pha tương ứng. Điểm kiểm soát tương ứng ("điểm kiểm soát") sẽ dừng hoặc làm trễ sự tiến triển qua chu kỳ tế bào nếu phát hiện ra sự hư hại của ADN, hoặc việc sao chép ADN hoặc tạo thành thiết bị thoi chưa kết thúc. Điểm kiểm soát quá trình phân bào nguyên nhiễm (còn được gọi là điểm kiểm soát thoi hoặc điểm kiểm soát tổ hợp thoi)

kiểm soát việc gắn một cách chính xác sợi thoi của thiết bị thoi vào vùng gắn thoi (điểm gắn kết của sợi thoi) của các nhiễm sắc thể đã được sao chép. Điểm kiểm soát quá trình phân bào nguyên nhiễm sẽ hoạt động miễn sao có vùng gắn thoi không gắn kết và tạo ra tín hiệu chờ nhằm cung cấp thời gian thời gian cho việc phân chia tế bào để đảm bảo rằng mỗi vùng gắn thoi được gắn vào một cực thoi, và để hiệu chỉnh lỗi gắn kết. Do vậy, điểm kiểm soát quá trình phân bào nguyên nhiễm sẽ ngăn ngừa tế bào phân bào nguyên nhiễm không bị phân chia tế bào hoàn chỉnh với các nhiễm sắc thể không gắn kết hoặc gắn kết nhầm [Suijkerbuijk SJ and Kops GJ, Biochem. Biophys. Acta 1786, 24, 2008; Musacchio A and Salmon ED, Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 8, 379, 2007]. Một khi tất cả các vùng gắn thoi được gắn kết với thoi phân bào nguyên nhiễm theo kiểu lưỡng cực (hai cực) chính xác, điểm kiểm soát được thỏa mãn và tế bào bước vào pha sau và tiếp tục đến hết quá trình phân bào nguyên nhiễm.

Điểm kiểm soát quá trình phân bào nguyên nhiễm được thiết lập bằng mạng lưới phức gồm nhiều protein thiết yếu, bao gồm các thành viên của họ MAD (mitotic arrest deficient, MAD 1-3) và Bub (Budding uninhibited by benzimidazol, Bub 1-3), Mps1 kinaza, cdc20, cũng như các thành phần khác [xem Bolanos-Garcia VM and Blundell TL, Trends Biochem. Sci. 36, 141, 2010], nhiều protein này được biểu hiện quá mức ở tế bào tăng sinh (*ví dụ* tế bào ung thư) và mô [Yuan B *et al.*, Clin. Cancer Res. 12, 405, 2006]. Chức năng chính của điểm kiểm soát quá trình phân bào nguyên nhiễm không thỏa mãn là nhằm giữ phức thúc đẩy kỳ sau/xyclosom (APC/C) ở trạng thái bất hoạt. Ngay khi điểm kiểm soát được thỏa mãn APC/C ubiquitin-ligaza hướng xyclin B và securin để phân hủy theo kiểu thủy phân dẫn đến việc tách các cặp nhiễm sắc thể và đi ra khỏi quá trình phân bào nguyên nhiễm.

Các thể đột biến bất hoạt của Ser/Thr kinaza Bub1 ngăn ngừa việc làm trễ trong quá trình tiến triển qua sự phân bào nguyên nhiễm khi xử lý tế bào nấm men *S. cerevisiae* bằng thuốc làm mất ổn định sợi thoi, nhằm nhận diện Bub1 là protein điểm kiểm soát phân bào nguyên nhiễm [Roberts BT *et al.*, Mol. Cell Biol., 14, 8282, 1994]. Rất nhiều công bố gần đây đã cung cấp các bằng chứng cho thấy Bub1 có nhiều vai trò trong quá trình phân bào nguyên nhiễm, như đã được Elowe xem xét [Elowe S, Mol. Cell. Biol. 31, 3085, 2011. Cụ thể, Bub1 là một trong số các protein điểm kiểm soát phân bào nguyên nhiễm đầu tiên gắn kết với vùng gắn thoi của các nhiễm sắc thể đã được sao chép và có thể có vai trò làm protein khung để cấu thành phức điểm kiểm soát

phân bào nguyên nhiễm. Thêm vào đó, qua quá trình phosphoryl hóa histon H2A, Bub1 định vị protein shugoshin vào vùng đoạn trung tâm của các nhiễm sắc thể để ngăn ngừa sự chia tách sớm của các cặp nhiễm sắc thể [Kawashima *et al.* Science 327, 172, 2010]. Ngoài ra, cùng với Histon H3 phosphoryl hóa ở Thr-3, protein shugoshin có chức năng như vị trí gắn kết cho phức hành khách nhiễm sắc thể bao gồm protein survivin, borealin, INCENP và Aurora B. Phức hành khách nhiễm sắc thể được thấy là bộ cảm biến độ căng trong cơ chế điểm kiểm soát phân bào nguyên nhiễm, mà nó hòa tan các gắn kết sợi thoi-vùng gắn thoi được tạo thành nhầm như gắn kết syntelic (cả hai vùng gắn thoi cùng kiểu gắn vào một cực thoi) hoặc merotelic (một vùng gắn thoi được gắn vào hai cực thoi) [Watanabe Y, Cold Spnhân Harb. Symp. Quant. Biol. 75, 419, 2010]. Các dữ liệu gần đây đề xuất rằng việc phosphoryl hóa histon H2A ở Thr 121 bằng Bub1 kinaza là đủ để để định vị AuroraB kinaza để hoàn thành điểm kiểm soát việc hiệu chỉnh gắn kết nhầm [Ricke et al. J. Cell Biol. 199, 931-949, 2012].

Chức năng điểm kiểm soát phân bào nguyên nhiễm không hoàn chỉnh đã được liên kết với tính bội không chỉnh và tạo u [Weaver BA và Cleveland DW, Cancer Res. 67, 10103, 2007; King RW, Biochim Biophys Acta 1786, 4, 2008]. Trái lại, sự ức chế hoàn toàn điểm kiểm soát phân bào nguyên nhiễm đã được thừa nhận là dẫn đến sự tách nhiễm sắc thể sai lệch trầm trọng và gây ra quá trình chết theo lập trình ở các tế bào khối u [Kops GJ *et al.*, Nature Rev. Cancer, 5, 773, 2005; Schmidt M and Medema RH, Cell Cycle, 5, 159, 2006; Schmidt M and Bastians H, Drug Res. Updates 10, 162, 2007]. Do đó, việc loại bỏ điểm kiểm soát phân bào nguyên nhiễm thông qua sự ức chế dược lý các hợp phần của điểm kiểm soát phân bào nguyên nhiễm, như Bub1 kinaza, thể hiện một phương pháp mới trong điều trị rối loạn tăng sinh bao gồm các khối u rắn như cacxinom, sacôm, các bệnh bạch cầu và bệnh ác tính dòng lymphô hoặc các rối loạn khác kết hợp với sự tăng sinh tế bào không thể kiểm soát được.

Sáng chế đề cập đến hợp chất hóa học có khả năng ức chế Bub1 kinaza.

Các thuốc chống phân bào nguyên nhiễm được phát triển như vinca alkaloid, taxan hoặc epothilon hoạt hóa điểm kiểm soát phân bào nguyên nhiễm, khiến cho sự phân bào nguyên nhiễm ngừng lại bằng cách làm ổn định hoặc làm bất ổn động lực sợi thoi. Việc ngừng lại này ngăn ngừa việc tách các nhiễm sắc thể đã được sao chép để tạo thành hai tế bào con cháu. Việc ngừng lại được kéo dài trong quá trình phân bào nguyên nhiễm làm cho tế bào đi ra khỏi quá trình phân bào nguyên nhiễm mà không có sự phân

bào (giảm hoặc phỏng theo phân bào nguyên nhiễm) hoặc rơi vào thảm họa phân bào nguyên nhiễm dẫn đến làm chết tế bào [Rieder CL và Maiato H, Dev. Cell 7, 637, 2004].

Trái lại, chất ức chế Bub1 ngăn ngừa việc tạo thành và/hoặc chức năng của điểm kiểm soát phân bào nguyên nhiễm và/hoặc cơ chế hiệu chỉnh gắn kết nhầm sợi thoi-vùng gắn thoi, mà cuối cùng là dẫn đến việc phân ly nhiễm sắc thể nghiêm trọng, gây ra cái chết theo chương trình và làm chết tế bào.

Phát hiện này cho thấy rằng chất ức chế Bub1 có thể là phép trị liệu có giá trị để điều trị rối loạn tăng sinh đi kèm với các quá trình tăng sinh tế bào không kiểm soát được gia tăng như ví dụ, bệnh ung thư, bệnh viêm, bệnh viêm khớp, bệnh do virut, bệnh tim mạch, hoặc bệnh nấm ở động vật máu nóng như người.

WO 2013/050438, WO 2013/092512, WO 2013/167698, WO 2014/147203, WO 2014/147204, WO2014202590, WO2014202588, WO2014202584, WO2014202583 bộc lộ indazol được thế, pyrazol được thế, xycloalkylpyrazol được thế, là các chất ức chế Bub1 kinaza.

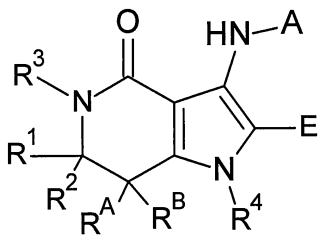
WO 2010/145998 bộc lộ dẫn xuất pyrimidinylpyrolopyridinon, có thể hữu ích làm chất ức chế kinaza.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do sự thật là các bệnh ung thư đặc biệt được biểu hiện bằng các quá trình tăng sinh tế bào không kiểm soát ở mô của các cơ quan khác nhau trong cơ thể người hoặc động vật vẫn không được coi là bệnh kiểm soát được ở mức đủ bằng các liệu pháp thuốc sẵn có, mục đích của sáng chế là tìm ra thuốc có tác dụng điều trị mới, tốt hơn là ức chế các đích mới và cung cấp các lựa chọn trị liệu mới (ví dụ, thuốc có đặc tính dược lý được cải thiện).

Do đó, chất ức chế Bub1 là hợp chất có giá trị mà có thể là phép trị liệu lựa chọn bổ sung dù ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp với thuốc khác.

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I):



(I)

trong đó:

R^1 là hydro, C_1-C_6-alkyl hoặc C_1-C_6-haloalkyl;

R^2 là hydro, C_1-C_6-alkyl hoặc C_1-C_6-haloalkyl; hoặc

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhân xycloalkyl có 3 đến 6-cạnh;

R^3 là hydro, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, R^{11}-C(O)-, R^{11}O-C(O)- hoặc phenyl-C_1-C_3-alkyl-, trong đó nhóm phenyl này tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^5;

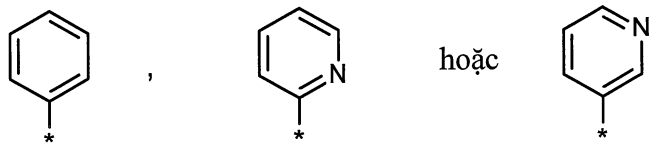
R^4 là hydro, C_1-C_4-alkyl hoặc C_1-C_4-alkoxy-C_2-C_4-alkyl-;

R^A là hydro, hydroxy hoặc C_1-C_4-alkyl;

R^B là hydro; hoặc

R^B và R^2 cùng nhau tạo thành một liên kết bổ sung;

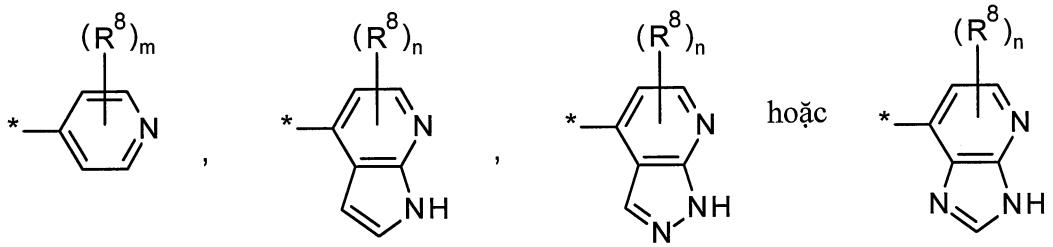
A là nhóm được chọn từ:



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử và nhóm này tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^5;

R^5 là hydroxy, halogen, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-haloalkyl hoặc C_1-C_4-haloalkoxy;

E là nhóm được chọn từ:



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

R^8 độc lập với nhau là halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_6-alkoxy, C_3-C_6-xycloalkyl, C_3-C_6-haloxycloalkyl, R^9R^{10}N-, R^{11}-C(O)-NH-, R^{11}O-C(O)-NH- hoặc R^9R^{10}N-C(O)-NH-,

trong đó C_1-C_6-alkoxy này tùy ý được thế một, hai hoặc ba lần, độc lập với nhau, bằng halogen và tùy ý được thế một lần bằng hydroxy, C_1-C_4-alkoxy, $R^9R^{10}N$-, C_3-C_6-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh hoặc phenyl, tùy ý được thế một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^5;

R^9, R^{10} độc lập với nhau là hydro, C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_3-C_6-haloxycloalkyl hoặc phenyl, trong đó nhóm phenyl này tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^5, or

R^9 và R^{10} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng chứa nitơ có 3 đến 6-cạnh, tùy ý chứa một nguyên tử khác loại bổ sung hoặc nguyên tử khác loại chứa nhóm được chọn từ O, NH và S, và có thể tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^5;

R^{11} độc lập với nhau là C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-haloalkyl hoặc C_3-C_6-haloxycloalkyl;

m bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

n bằng 0, 1, hoặc 2;

hoặc N-oxit, muối, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối của N-oxit, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể này.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như mô tả trên đây,

trong đó

R^1 là hydro, C_1-C_4-alkyl hoặc C_1-C_4-haloalkyl;

R^2 là hydro, C_1-C_4-alkyl hoặc C_1-C_4-haloalkyl; hoặc

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhân xycloalkyl có 3 đến 6-cạnh;

R^3 là hydro, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, R^{11}-C(O)- hoặc R^{11}O-C(O)-;

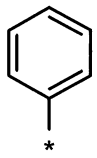
R^4 là hydro, C_1-C_4-alkyl hoặc C_1-C_4-alkoxy-C_2-C_4-alkyl-;

R^A là hydro, hydroxy hoặc C_1-C_4-alkyl;

R^B là hydro; hoặc

R^B và R^2 cùng nhau tạo thành một liên kết bổ sung;

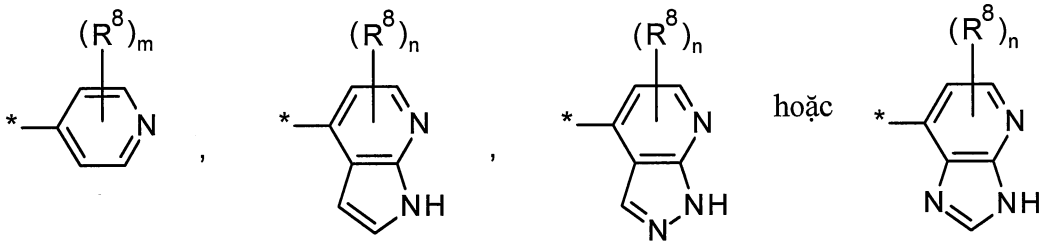
A là nhóm



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử và nhóm này tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^5;

R^5 là hydroxy, halogen, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-haloalkyl hoặc C_1-C_4-haloalkoxy;

E là nhóm được chọn từ:



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

R^8 độc lập với nhau là halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_6-alkoxy, C_3-C_6-xycloalkyl, C_3-C_6-haloxycloalkyl, $R^9R^{10}N$-, R^{11}-C(O)-NH-, $R^{11}O$-C(O)-NH- hoặc $R^9R^{10}N$-C(O)-NH-,

trong đó C_1-C_6-alkoxy này tùy ý được thế một, hai hoặc ba lần, độc lập với nhau, bằng halogen hoặc tùy ý được thế một lần bằng hydroxy, C_1-C_4-alkoxy, $R^9R^{10}N$-, C_3-C_6-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh hoặc phenyl, tùy ý được thế một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^5;

R^9, R^{10} độc lập với nhau là hydro, C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_3-C_6-haloxycloalkyl hoặc phenyl, trong đó nhóm phenyl này tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^5, or

R^9 và R^{10} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng chứa nitơ có 3 đến 6-cạnh, tùy ý chứa một nguyên tử khác loại bổ sung hoặc nguyên tử khác loại chứa nhóm được chọn từ O, NH hoặc S, và có thể tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^5;

R^{11} độc lập với nhau là C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-haloalkyl hoặc C_3-C_6-haloxycloalkyl;

m bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

N bằng 0, hoặc 1;

hoặc N-oxit, muối, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối của N-oxit, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể này.

Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như mô tả trên đây,

trong đó:

R^1 là hydro, C_1-C_4-alkyl hoặc C_1-C_4-haloalkyl;

R^2 là hydro, C_1-C_4-alkyl hoặc C_1-C_4-haloalkyl; hoặc

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhân xycloalkyl có 3 đến 6-cạnh;

R^3 là hydro, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, R^{11}-C(O)- hoặc R^{11}O-C(O)-;

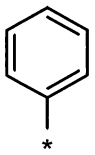
R^4 là hydro, C_1-C_4-alkyl hoặc C_1-C_4-alkoxy-C_2-C_4-alkyl;

R^A là hydro, hydroxy hoặc C_1-C_4-alkyl;

R^B là hydro; hoặc

R^B và R^2 cùng nhau tạo thành một liên kết bổ sung;

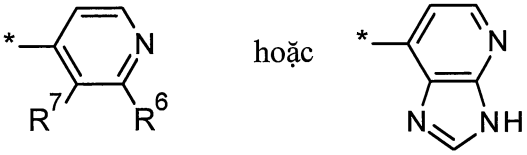
A là nhóm



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử và nhóm này tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^5;

R^5 là hydroxy, halogen, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-haloalkyl hoặc C_1-C_4-haloalkoxy;

E là nhóm được chọn từ:



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

R^6, R^7 độc lập với nhau là hydro, halogen, hydroxy, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_6-alkoxy, C_3-C_6-xycloalkyl, C_3-C_6-haloxycloalkyl, $R^9R^{10}N$-, R^{11}-C(O)-NH-, $R^{11}O$-C(O)-NH- hoặc $R^9R^{10}N$-C(O)-NH-,

trong đó C_1-C_6-alkoxy này tùy ý được thế một, hai hoặc ba lần, độc lập với nhau, bằng halogen hoặc tùy ý được thế một lần bằng hydroxy, C_1-C_4-alkoxy, $R^9R^{10}N$-, C_3-C_6-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh hoặc phenyl, tùy ý được thế một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^5;

R^9, R^{10} độc lập với nhau là hydro hoặc C_1-C_4-alkyl;

R^{11} độc lập với nhau là C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl hoặc C_3-C_6-haloxycloalkyl;

hoặc N-oxit, muối, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối của N-oxit, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể này.

Theo khía cạnh thứ tư, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như mô tả trên đây,

trong đó:

R^1 là hydro hoặc C_1-C_4-alkyl;

R^2 là hydro hoặc C_1-C_4-alkyl; hoặc

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhân xycloalkyl có 3 đến 6-cạnh;

R^3 là hydro, C_1-C_4-alkyl, R^{11}-C(O)- hoặc $R^{11}O$-C(O)-;

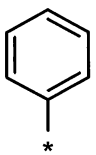
R^4 là hydro, C_1-C_4-alkyl hoặc C_1-C_4-alkoxy-C_2-C_4-alkyl;

R^A là hydro;

R^B là hydro; hoặc

R^B và R^2 cùng nhau tạo thành một liên kết bổ sung;

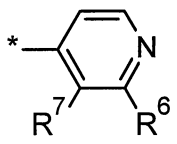
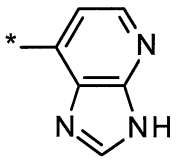
A là nhóm



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử và nhóm này tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^5;

R^5 là halogen;

E là nhóm được chọn từ:

 hoặc 

trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

R^6, R^7 độc lập với nhau là hydro, halogen, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_6-alkoxy, $R^9R^{10}N$-, R^{11}-C(O)-NH- hoặc $R^9R^{10}N$-C(O)-NH-,

trong đó C_1-C_6-alkoxy này tùy ý được thế một, hai hoặc ba lần, độc lập với nhau, bằng halogen hoặc tùy ý được thế một lần bằng hydroxy, metoxy, $(CH_3)_2N$-, xyclopropyl, heteroxycloalkyl có 5 cạnh hoặc phenyl, tùy ý được thế một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^5;

R^9, R^{10} độc lập với nhau là hydro hoặc C_1-C_4-alkyl;

R^{11} độc lập với nhau là C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl hoặc C_3-C_6-haloxycloalkyl;

hoặc N-oxit, muối, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối của N-oxit, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể này.

Theo khía cạnh thứ năm, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như mô tả trên đây,

R^1 là hydro hoặc metyl;

R^2 là hydro hoặc metyl;

R^3 là hydro, metyl, iso-propyl-C(O)- hoặc tert-butyl-O-C(O)-;

R^4 là hydro, etyl hoặc 2-metoxy-etyl;

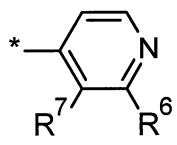
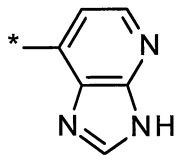
R^A là hydro;

R^B là hydro; hoặc

R^B và R^2 cùng nhau tạo thành một liên kết bổ sung;

A là phenyl, tùy ý được thế bằng một hoặc hai nguyên tử flo;

E là nhóm được chọn từ:

 hoặc 

trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

R^6 là hydro, metyl, H_2N-, R^{11}-C(O)-NH- hoặc $R^9R^{10}N$-C(O)-NH-;

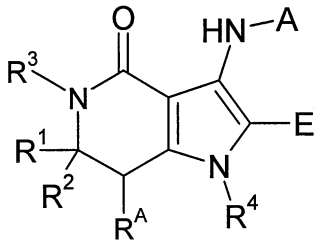
R^7 là hydro, flo, metyl, metoxy, xyclopropylmetoxy, tetrahydrofuran-3-ylmetoxy, 2-hydroxyetoxy, 2-metoxyetoxy, 2,2-difloetoxy, 2,2,2-trifloetoxy, 2-(dimetylamino)etoxy, propoxy 3,3,3-triflopropoxy, butoxy, 3,3-dimetylbutoxy hoặc benzyloxy,

R^9, R^{10} độc lập với nhau là hydro hoặc etyl;

R^{11} độc lập với nhau là metyl, iso-propyl, tert-butyl, xyclopropyl hoặc floxyclopropyl;

hoặc N-oxit, muối, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối của N-oxit, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể này.

Theo khía cạnh thứ sáu, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như mô tả trên đây,



(Ia)

trong đó

R^1 là hydro hoặc metyl;

R^2 là hydro hoặc metyl;

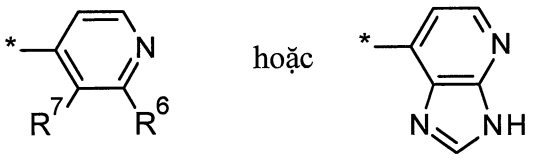
R^3 là hydro, metyl, iso-propyl-C(O)- hoặc tert-butyl-O-C(O)-;

R^4 là hydro, etyl hoặc 2-metoxy-etyl;

R^A là hydro;

A là phenyl, tùy ý được thế bằng một hoặc hai nguyên tử flo;

E là nhóm được chọn từ:



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

R^6 là hydro, metyl, H_2N-, R^{11}-C(O)-NH- hoặc R^9R^{10}N-C(O)-NH-;

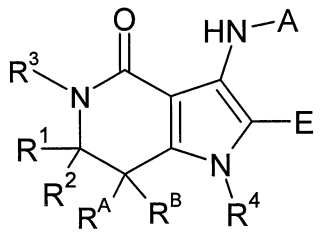
R^7 là hydro, flo, metyl, metoxy, xyclopropylmetoxy, tetrahydrofuran-3-ylmetoxy, 2-hydroxyetoxy, 2-metoxyetoxy, 2,2-difloetoxy, 2,2,2-trifloetoxy, 2-(dimetylamino)etoxy, propoxy 3,3,3-triflopropoxy, butoxy, 3,3-dimetylbutoxy hoặc benzyloxy,

R^9, R^{10} độc lập với nhau là hydro hoặc etyl;

R^{11} độc lập với nhau là metyl, iso-propyl, tert-butyl, xyclopropyl hoặc floxyclopropyl;

hoặc N-oxit, muối, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối của N-oxit, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể này.

Theo khía cạnh thứ bảy, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như mô tả trên đây,



(Ic)

trong đó:

R^1 là hydro, C_1-C_6-alkyl hoặc C_1-C_6-haloalkyl;

R^2 là hydro, C_1-C_6-alkyl hoặc C_1-C_6-haloalkyl; hoặc

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhân xycloalkyl có 3 đến 6-cạnh;

R^3 là hydro, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, R^{11}-C(O)-, R^{11}O-C(O)- hoặc phenyl-C_1-C_3-alkyl, trong đó nhóm phenyl này tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^5;

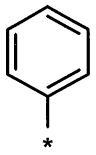
R^4 là hydro, C_1-C_4-alkyl hoặc C_1-C_4-alkoxy-C_2-C_4-alkyl;

R^A là hydro, hydroxy hoặc C_1-C_4-alkyl;

R^B là hydro; hoặc

R^B và R^2 cùng nhau tạo thành một liên kết bổ sung;

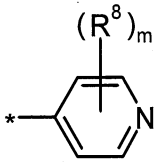
A là nhóm



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử và nhóm này tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^5;

R^5 là hydroxy, halogen, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-haloalkyl hoặc C_1-C_4-haloalkoxy;

E là nhóm:



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

R^8 độc lập với nhau là halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_3-C_6-xycloalkyl, C_3-C_6-haloxycloalkyl, $R^9R^{10}N$-, R^{11}-C(O)-NH-, $R^{11}O$-C(O)-NH- hoặc $R^9R^{10}N$-C(O)-NH-;

R^9, R^{10} độc lập với nhau là hydro, C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_3-C_6-haloxycloalkyl hoặc phenyl, trong đó nhóm phenyl này tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^5, hoặc

R^9 và R^{10} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng chứa nitơ có 3 đến 6-cạnh, tùy ý chứa một nguyên tử khác loại bổ sung hoặc nguyên tử khác loại chứa nhóm được chọn từ O, NH và S, và có thể tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^5;

R^{11} độc lập với nhau là C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-haloalkyl hoặc C_3-C_6-haloxycloalkyl;

m bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

hoặc N-oxit, muối, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối của N-oxit, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể này.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như mô tả trên đây, có công thức (Ic) trên đây,

trong đó

R^1 là hydro, C_1-C_4-alkyl hoặc C_1-C_4-haloalkyl;

R^2 là hydro, C_1-C_4-alkyl hoặc C_1-C_4-haloalkyl; hoặc

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhân xycloalkyl có 3 đến 6-cạnh;

R^3 là hydro, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, R^{11}-C(O)- hoặc R^{11}O-C(O)-;

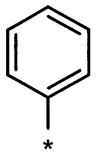
R^4 là hydro, C_1-C_4-alkyl hoặc C_1-C_4-alkoxy-C_2-C_4-alkyl;

R^A là hydro, hydroxy hoặc C_1-C_4-alkyl;

R^B là hydro; hoặc

R^B và R^2 cùng nhau tạo thành một liên kết bổ sung;

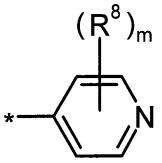
A là nhóm được chọn từ:



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử và nhóm này tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^5;

R^5 là hydroxy, halogen, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-haloalkyl hoặc C_1-C_4-haloalkoxy;

E là nhóm:



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

R^8 độc lập với nhau là halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_3-C_6-xycloalkyl, C_3-C_6-haloxycloalkyl, R^9R^{10}N-, R^{11}-C(O)-NH-, R^{11}O-C(O)-NH- hoặc R^9R^{10}N-C(O)-NH-;

R^9, R^{10} độc lập với nhau là hydro, C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_3-C_6-haloxycloalkyl hoặc phenyl, trong đó nhóm phenyl này tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^5, hoặc

R^9 và R^{10} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng chứa nitơ có 3 đến 6-cạnh, tùy ý chứa một nguyên tử khác loại bổ sung hoặc nguyên tử khác loại chứa nhóm được chọn từ O, NH hoặc S, và có thể tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^5;

R^{11} độc lập với nhau là C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-haloalkyl hoặc C_3-C_6-haloxycloalkyl;

m bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

hoặc N-oxit, muối, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối của N-oxit, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể này.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như mô tả trên đây, có công thức (Ic) trên đây,

trong đó:

R^1 là hydro, C_1-C_4-alkyl hoặc C_1-C_4-haloalkyl;

R^2 là hydro, C_1-C_4-alkyl hoặc C_1-C_4-haloalkyl; hoặc

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhân xycloalkyl có 3 đến 6-cạnh;

R^3 là hydro, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, R^{11}-C(O)- hoặc R^{11}O-C(O)-;

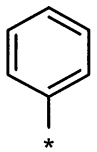
R^4 là hydro, C_1-C_4-alkyl hoặc C_1-C_4-alkoxy-C_2-C_4-alkyl;

R^A là hydro, hydroxy hoặc C_1-C_4-alkyl;

R^B là hydro; hoặc

R^B và R^2 cùng nhau tạo thành một liên kết bổ sung;

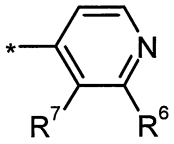
A là nhóm được chọn từ:



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử và nhóm này tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^5;

R^5 là hydroxy, halogen, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-haloalkyl hoặc C_1-C_4-haloalkoxy;

E là nhóm:



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

R^6, R^7 độc lập với nhau là hydro, halogen, hydroxy, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_3-C_6-xycloalkyl, C_3-C_6-haloxycloalkyl, $R^9R^{10}N$-, R^{11}-C(O)-NH-, $R^{11}O$-C(O)-NH- hoặc $R^9R^{10}N$-C(O)-NH-,

R^9, R^{10} độc lập với nhau là hydro hoặc C_1-C_4-alkyl;

R^{11} độc lập với nhau là C_1-C_4-alkyl;

hoặc N-oxit, muối, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối của N-oxit, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể này.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như mô tả trên đây, có công thức (Ic) trên đây,

trong đó,

R^1 là hydro hoặc C_1-C_4-alkyl;

R^2 là hydro hoặc C_1-C_4-alkyl; hoặc

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhân xycloalkyl có 3 đến 6-cạnh;

R^3 là hydro, C_1-C_4-alkyl, R^{11}-C(O)- hoặc $R^{11}O$-C(O)-;

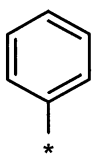
R^4 là hydro, C_1-C_4-alkyl hoặc C_1-C_4-alkoxy-C_2-C_4-alkyl;

R^A là hydro;

R^B là hydro; hoặc

R^B và R^2 cùng nhau tạo thành một liên kết bổ sung;

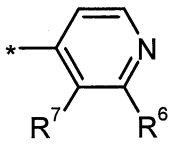
A là nhóm được chọn từ:



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử và nhóm này tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^5;

R^5 là halogen;

E là nhóm:



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

R^6, R^7 độc lập với nhau là hydro, halogen, C_1-C_4-alkyl, $R^9R^{10}N$-, R^{11}-C(O)-NH- hoặc $R^9R^{10}N$-C(O)-NH-;

R^9, R^{10} độc lập với nhau là hydro hoặc C_1-C_4-alkyl;

R^{11} độc lập với nhau là C_1-C_4-alkyl;

hoặc N-oxit, muối, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối của N-oxit, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể này.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như mô tả trên đây, có công thức (Ic) trên đây,

trong đó

R^1 là hydro hoặc metyl;

R^2 là hydro hoặc metyl;

R^3 là hydro, metyl, iso-propyl-C(O)- hoặc tert-butyl-O-C(O)-;

R^4 là hydro, etyl hoặc 2-metoxy-etyl;

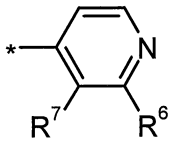
R^A là hydro;

R^B là hydro; hoặc

R^B và R^2 cùng nhau tạo thành một liên kết bổ sung;

A là phenyl, tùy ý được thế bằng một nguyên tử flo;

E là nhóm:



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử; và

R^6 là hydro, metyl, H_2N-, R^{11}-C(O)-NH- hoặc $R^9R^{10}N$-C(O)-NH-;

R^7 là hydro, flo hoặc metyl;

R^9, R^{10} độc lập với nhau là hydro hoặc etyl;

R^{11} là metyl hoặc iso-propyl;

hoặc N-oxit, muối, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối của N-oxit, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể này.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trên đây được chọn từ nhóm bao gồm:

6,6-dimetyl-3-(phenylamino)-2-(pyridin-4-yl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on,

3-(phenylamino)-2-(pyridin-4-yl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on,

2-(3-metylpyridin-4-yl)-3-(phenylamino)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on,

1-etyl-6,6-dimetyl-3-(phenylamino)-2-(pyridin-4-yl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on,

1-etyl-3-(phenylamino)-2-(pyridin-4-yl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on,

tert-butyl 4-oxo-3-(phenylamino)-2-(pyridin-4-yl)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrolo[3,2-c]pyridin-5-carboxylat,

3-[(4-flophenyl)amino]-2-(pyridin-4-yl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on,

2-(2-aminopyridin-4-yl)-3-(phenylamino)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on,

1-(2-metoxyetyl)-3-(phenylamino)-2-(pyridin-4-yl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on,

1-etyl-3-[(4-flophenyl)amino]-2-(pyridin-4-yl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on,

2-(2-metylpyridin-4-yl)-3-(phenylamino)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on,

1-etyl-2-(2-metylpyridin-4-yl)-3-(phenylamino)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on,

N-{4-[4-oxo-3-(phenylamino)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-2-yl]pyridin-2-yl}axetamit,

N-{4-[1-etyl-4-oxo-3-(phenylamino)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-2-yl]pyridin-2-yl}axetamit,

2-(3-flopyridin-4-yl)-3-(phenylamino)-1,5-dihydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on,

2-(3-flopyridin-4-yl)-3-(phenylamino)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on,

1-etyl-3-{4-[4-oxo-3-(phenylamino)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-2-yl]pyridin-2-yl}ure,

5-metyl-3-(phenylamino)-2-(pyridin-4-yl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on,

2-(2-aminopyridin-4-yl)-5-metyl-3-(phenylamino)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on,

2-metyl-N-{4-[5-(2-metylpropanoyl)-4-oxo-3-(phenylamino)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-2-yl]pyridin-2-yl}propanamit,

2-(3-flopyridin-4-yl)-5-metyl-3-(phenylamino)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on,

2-(3-metoxypyridin-4-yl)-5-metyl-3-(phenylamino)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on,

N-{4-[5-metyl-4-oxo-3-(phenylamino)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-2-yl]pyridin-2-yl}axetamit,

N-{4-[5-metyl-4-oxo-3-(phenylamino)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-2-yl]pyridin-2-yl}xyclopropancarboxamit,

(1R,2R)-2-flo-N-{4-[5-metyl-4-oxo-3-(phenylamino)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-2-yl]pyridin-2-yl}xyclopropancarboxamit,

2-[3-(2-hydroxyetoxy)pyridin-4-yl]-5-metyl-3-(phenylamino)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on,

2-[3-(xyclopropylmetoxy)pyridin-4-yl]-5-metyl-3-(phenylamino)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on,

5-metyl-3-(phenylamino)-2-(3-propoxypyridin-4-yl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on,

2-[3-(2,2-difloetoxy)pyridin-4-yl]-5-metyl-3-(phenylamino)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on,
5-metyl-3-(phenylamino)-2-[3-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-4-yl]-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on,
2-[3-(2-metoxyetoxy)pyridin-4-yl]-5-metyl-3-(phenylamino)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on,
2-[3-(benzyloxy)pyridin-4-yl]-5-metyl-3-(phenylamino)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on,
5-metyl-3-(phenylamino)-2-[3-(3,3,3-triflopropoxy)pyridin-4-yl]-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on,
5-metyl-3-(phenylamino)-2-{3-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]pyridin-4-yl}-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on,
2-[3-(3,3-dimetylbutoxy)pyridin-4-yl]-5-metyl-3-(phenylamino)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on,
2-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl)-5-metyl-3-(phenylamino)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on,
2-[3-(xyclopropylmetoxy)pyridin-4-yl]-3-[(3,4-diflophenyl)amino]-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on,
2-[3-(xyclopropylmetoxy)pyridin-4-yl]-3-[(4-flophenyl)amino]-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on,
2-[3-(xyclopropylmetoxy)pyridin-4-yl]-3-[(3-flophenyl)amino]-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on,
(1S,2S)-2-flo-N-{4-[5-metyl-4-oxo-3-(phenylamino)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-2-yl]pyridin-2-yl}xyclopropancarboxamit,
2-[3-(2,2-difloetoxy)pyridin-4-yl]-3-[(3-flophenyl)amino]-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on,
2-[3-(2,2-difloetoxy)pyridin-4-yl]-3-[(4-flophenyl)amino]-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on,
2-[3-(2,2-difloetoxy)pyridin-4-yl]-3-[(3,4-diflophenyl)amino]-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on,
2-{3-[2-(dimetylamino)etoxy]pyridin-4-yl}-3-[(4-flophenyl)amino]-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on,

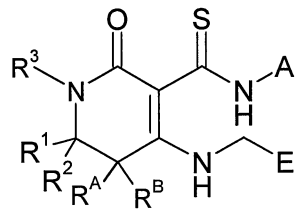
3-[(3,4-diflophenyl)amino]-2-[3-(2-metoxyetoxy)pyridin-4-yl]-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on,
3-[(4-flophenyl)amino]-2-[3-(2-metoxyetoxy)pyridin-4-yl]-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on, và
3-[(3-flophenyl)amino]-2-[3-(2-metoxyetoxy)pyridin-4-yl]-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on,

hoặc N-oxit, muối, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối của N-oxit, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể này.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong các ví dụ, như được đặc trưng bởi tên của chúng ở phần đề mục, như được nêu trong điểm 6 yêu cầu bảo hộ, và/hoặc công thức cấu tạo của chúng cũng như sự kết hợp bổ sung của tất cả các gốc được bộc lộ một cách cụ thể trong hợp chất của các ví dụ.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất trung gian như được sử dụng để tổng hợp chúng.

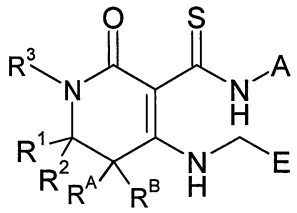
Theo một khía cạnh đặc biệt, sáng chế đề xuất hợp chất trung gian (1-2),



1-2

trong đó R^1, R^2, R^3, R^A, R^B, A và E có nghĩa được nêu trong các khía cạnh và phương án được mô tả trong bản mô tả này hoặc theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6.

Phần mô tả còn bộc lộ việc sử dụng hợp chất trung gian (1-2),

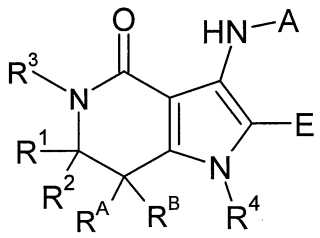


1-2

trong đó R^1, R^2, R^3, R^A, R^B, A và E có nghĩa được nêu trong các khía cạnh và phương án được mô tả trong bản mô tả này hoặc theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6 để điều chế hợp chất có công thức (I) như được xác định trong bản mô tả này hoặc N-oxit, muối, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối của N-oxit, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể này.

Phần mô tả còn bộc lộ việc sử dụng hợp chất trung gian bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này để điều chế hợp chất có công thức (I) như được xác định trong bản mô tả này hoặc N-oxit, muối, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối của N-oxit, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể này.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I),



(I)

trong đó:

R^1 là hydro, C_1-C_6-alkyl;

R^2 là hydro, C_1-C_6-alkyl;

R^3 là hydro, C_1-C_4-alkyl, R^{11}-C(O)- hoặc R^{11}O-C(O)-;

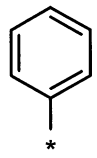
R^4 là hydro, C_1-C_4-alkyl hoặc C_1-C_4-alkoxy-C_2-C_4-alkyl;

R^A là hydro;

R^B là hydro; hoặc

R^B và R^2 cùng nhau tạo thành một liên kết bổ sung;

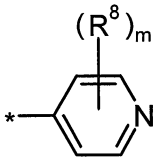
A là nhóm



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử và nhóm này tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^5;

R^5 là halogen;

E là nhóm:



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

R^8 độc lập với nhau là halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_6-alkoxy, $R^9R^{10}N$-, R^{11}-C(O)-NH-, $R^{11}O$-C(O)-NH- hoặc $R^9R^{10}N$-C(O)-NH-;

R^9, R^{10} độc lập với nhau là hydro hoặc C_1-C_4-alkyl,

R^{11} độc lập với nhau là C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl hoặc C_3-C_6-haloxycloalkyl;

m bằng 0 hoặc 1;

hoặc N-oxit, muối, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối của N-oxit, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể này.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^1 là hydro, C_1-C_6-alkyl hoặc C_1-C_6-haloalkyl;

R^2 là hydro, C_1-C_6-alkyl hoặc C_1-C_6-haloalkyl; hoặc

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhân xycloalkyl có 3 đến 6-cạnh;

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^1 là hydro, C_1-C_4-alkyl hoặc C_1-C_4-haloalkyl;

R^2 là hydro, C_1-C_4-alkyl hoặc C_1-C_4-haloalkyl; hoặc

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhân xycloalkyl có 3 đến 6-cạnh;

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^1 là hydro, C_1-C_6-alkyl hoặc C_1-C_6-haloalkyl.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^1 là hydro, C_1-C_4-alkyl hoặc C_1-C_4-haloalkyl.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^1 là hydro hoặc C_1-C_4-alkyl.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^1 là hydro hoặc metyl.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^2 là hydro, C_1-C_6-alkyl hoặc C_1-C_6-haloalkyl.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^2 là hydro, C_1-C_4-alkyl hoặc C_1-C_4-haloalkyl.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^2 là hydro hoặc C_1-C_4-alkyl.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^2 là hydro hoặc metyl.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhân xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, tốt hơn là nhân xycloalkyl có 3 đến 4 cạnh.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^3 là hydro, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, R^{11}-C(O)-, R^{11}O-C(O)- hoặc phenyl-C_1-C_3-alkyl, trong đó nhóm phenyl này tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^5.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^3 là hydro, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, R^{11}-C(O)- hoặc R^{11}O-C(O)-.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^3 là hydro, C_1-C_4-alkyl, R^{11}-C(O)- hoặc R^{11}O-C(O)-.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^3 là hydro, metyl, iso-propyl-C(O)- hoặc tert-butyl-O-C(O)-.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^4 là hydro, C_1-C_4-alkyl hoặc C_1-C_4-alkoxy-C_2-C_4-alkyl.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^4 là hydro, C_1-C_3-alkyl hoặc C_1-C_2-alkoxy-C_2-C_3-alkyl.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^4 là hydro, etyl hoặc 2-metoxy-etyl-.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^A là hydro, hydroxy hoặc C_1-C_4-alkyl;

R^B là hydro; hoặc

R^B và R^2 cùng nhau tạo thành một liên kết bổ sung.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^A là hydro;

R^B là hydro; hoặc

R^B và R^2 cùng nhau tạo thành một liên kết bổ sung.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^A là hydro, hydroxy hoặc C_1-C_4-alkyl;

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^A là hydro hoặc C_1-C_4-alkyl.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^A là hydro hoặc hydroxy.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^A là hydro.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

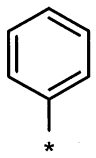
R^B là hydro.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^B và R^2 cùng nhau tạo thành một liên kết bổ sung.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

A là nhóm:



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử và nhóm này tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^5.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

A là phenyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo, tốt hơn là tùy ý được thế bằng một nguyên tử flo.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

A là phenyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo, tốt hơn là tùy ý được thế bằng một hoặc hai nguyên tử flo.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^5 là hydroxy, halogen, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-haloalkyl hoặc C_1-C_4-haloalkoxy.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

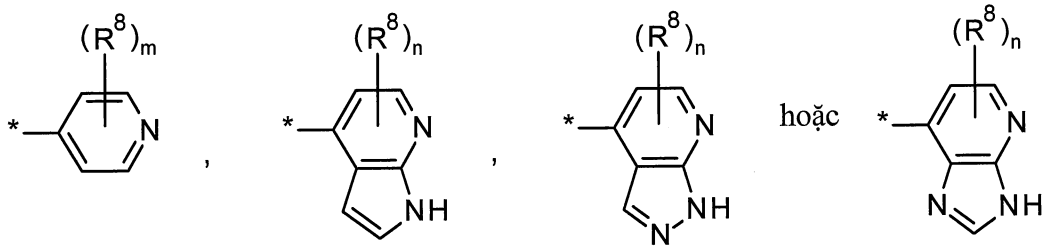
R^5 là halogen.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^5 là flo.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

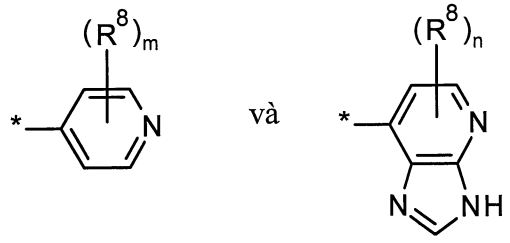
E là nhóm được chọn từ:



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

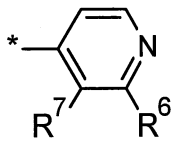
E là nhóm được chọn từ:



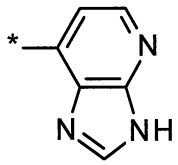
trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

E là nhóm được chọn từ:



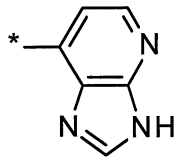
và



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

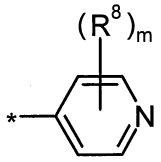
E là nhóm:



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

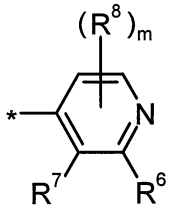
E là nhóm:



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

E là nhóm:



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử; trong đó

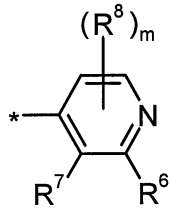
R^6, R^7 có nghĩa như được nêu trong công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 3 đến 6,

R^8, độc lập với nhau, có nghĩa như được nêu trong công thức chung (I) theo điểm 1 hoặc 2, và

m bằng 0, 1 hoặc 2.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

E là nhóm:



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử; trong đó

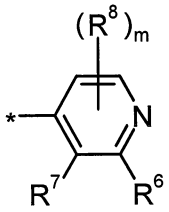
R^6, R^7 độc lập với nhau là hydro, halogen, hydroxy, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_3-C_6-xycloalkyl, C_3-C_6-haloxycloalkyl, $R^9R^{10}N$-, R^{11}-C(O)-NH-, $R^{11}O$-C(O)-NH- hoặc $R^9R^{10}N$-C(O)-NH-,

R^8 độc lập với nhau là halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_3-C_6-xycloalkyl, C_3-C_6-haloxycloalkyl, $R^9R^{10}N$-, R^{11}-C(O)-NH-, $R^{11}O$-C(O)-NH- hoặc $R^9R^{10}N$-C(O)-NH-;

m bằng 0, 1 hoặc 2.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

E là nhóm:



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử; trong đó

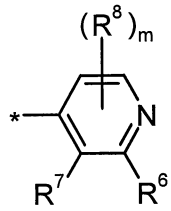
R^6, R^7 độc lập với nhau là hydro, halogen, C_1-C_4-alkyl, $R^9R^{10}N$-, R^{11}-C(O)-NH- hoặc $R^9R^{10}N$-C(O)-NH-;

R^8 độc lập với nhau là halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_3-C_6-xycloalkyl, C_3-C_6-haloxycloalkyl, $R^9R^{10}N$-, R^{11}-C(O)-NH-, $R^{11}O$-C(O)-NH- hoặc $R^9R^{10}N$-C(O)-NH-;

m bằng 0, 1 hoặc 2.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

E là nhóm:



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử; trong đó

R^6 là hydro, metyl, H_2N-, R^{11}-C(O)-NH- hoặc $R^9R^{10}N$-C(O)-NH-;

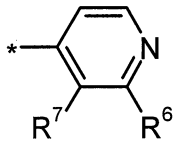
R^7 là hydro, flo hoặc metyl;

R^8 độc lập với nhau là halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_3-C_6-xycloalkyl, C_3-C_6-haloxycloalkyl, $R^9R^{10}N$-, R^{11}-C(O)-NH-, $R^{11}O$-C(O)-NH- hoặc $R^9R^{10}N$-C(O)-NH-;

m bằng 0, 1 hoặc 2.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

E là nhóm:



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^6, R^7 độc lập với nhau là hydro, halogen, hydroxy, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_3-C_6-xycloalkyl, C_3-C_6-haloxycloalkyl, $R^9R^{10}N$-, R^{11}-C(O)-NH-, $R^{11}O$-C(O)-NH- hoặc $R^9R^{10}N$-C(O)-NH-.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^6, R^7 độc lập với nhau là hydro, halogen, C_1-C_4-alkyl, $R^9R^{10}N$-, R^{11}-C(O)-NH- hoặc $R^9R^{10}N$-C(O)-NH-.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^6, R^7 độc lập với nhau là hydro, halogen, hydroxy, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_6-alkoxy, C_3-C_6-xycloalkyl, C_3-C_6-haloxycloalkyl, $R^9R^{10}N$-, R^{11}-C(O)-NH-, $R^{11}O$-C(O)-NH- hoặc $R^9R^{10}N$-C(O)-NH-.

trong đó C_1-C_6-alkoxy này tùy ý được thế một, hai hoặc ba lần, độc lập với nhau, bằng halogen hoặc tùy ý được thế một lần bằng hydroxy, C_1-C_4-alkoxy, $R^9R^{10}N$-, C_3-C_6-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh hoặc phenyl, tùy ý được thế một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^5;

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^6, R^7 độc lập với nhau là hydro, halogen, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_6-alkoxy, $R^9R^{10}N$-, R^{11}-C(O)-NH- hoặc $R^9R^{10}N$-C(O)-NH-,

trong đó C_1-C_6-alkoxy này tùy ý được thế một, hai hoặc ba lần, độc lập với nhau, bằng halogen hoặc tùy ý được thế một lần bằng hydroxy, C_1-C_4-alkoxy, $R^9R^{10}N$-, C_3-C_6-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh hoặc phenyl, tùy ý được thế một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^5;

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^6 là hydro, halogen, hydroxy, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_3-C_6-xycloalkyl, C_3-C_6-haloxycloalkyl, $R^9R^{10}N$-, R^{11}-C(O)-NH-, $R^{11}O$-C(O)-NH- hoặc $R^9R^{10}N$-C(O)-NH-.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^6 độc lập với nhau là hydro, C_1-C_4-alkyl, $R^9R^{10}N$-, R^{11}-C(O)-NH- hoặc $R^9R^{10}N$-C(O)-NH-.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^6 là hydro, metyl, H_2N-, R^{11}-C(O)-NH- hoặc $R^9R^{10}N$-C(O)-NH-.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^7 là hydro, halogen, hydroxy, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_3-C_6-xycloalkyl, C_3-C_6-haloxycloalkyl, $R^9R^{10}N$-, R^{11}-C(O)-NH-, $R^{11}O$-C(O)-NH- hoặc $R^9R^{10}N$-C(O)-NH-.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^7 độc lập với nhau là hydro, halogen hoặc C_1-C_4-alkyl.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^7 là hydro, flo hoặc metyl.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^7 là hydro, halogen, hydroxy, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_6-alkoxy, C_3-C_6-xycloalkyl, C_3-C_6-haloxycloalkyl, $R^9R^{10}N$-, R^{11}-C(O)-NH-, $R^{11}O$-C(O)-NH- hoặc $R^9R^{10}N$-C(O)-NH-.

trong đó C_1-C_6-alkoxy này tùy ý được thế một, hai hoặc ba lần, độc lập với nhau, bằng halogen hoặc tùy ý được thế một lần bằng hydroxy, C_1-C_4-alkoxy, $R^9R^{10}N$-, C_3-C_6-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh hoặc phenyl, tùy ý được thế một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^5;

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^7 độc lập với nhau là hydro, halogen, C_1-C_4-alkyl hoặc C_1-C_6-alkoxy,

trong đó C_1-C_6-alkoxy này tùy ý được thế một, hai hoặc ba lần, độc lập với nhau, bằng halogen hoặc tùy ý được thế một lần bằng hydroxy, C_1-C_4-alkoxy, $R^9R^{10}N$-, C_3-C_6-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh hoặc phenyl, tùy ý được thế một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^5;

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^7 là hydro, flo, metyl hoặc C_1-C_6-alkoxy,

trong đó C_1-C_6-alkoxy này tùy ý được thế một, hai hoặc ba lần with flo hoặc tùy ý được thế một lần bằng hydroxy, metoxy, $(CH_3)_2N$-, xyclopropyl, tetrahydrofuran-3-yl hoặc phenyl;

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^7 là hydro, flo, metyl, metoxy, xyclopropylmetoxy-, tetrahydrofuran-3-ylmetoxy-, 2-hydroxyetoxy-, 2-metoxyetoxy-, 2,2-difloetoxy, 2,2,2-trifloetoxy, 2-(dimetylamino)etoxy-, 3,3,3-triflopropoxy, propoxy, butoxy, 3,3-dimetylbutoxy hoặc benzyloxy,

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^8 độc lập với nhau là halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_3-C_6-xycloalkyl, C_3-C_6-haloxycloalkyl, $R^9R^{10}N$-, R^{11}-C(O)-NH-, $R^{11}O$-C(O)-NH- hoặc $R^9R^{10}N$-C(O)-NH-.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^8 độc lập với nhau là hydro, halogen, C_1-C_4-alkyl, $R^9R^{10}N$-, R^{11}-C(O)-NH- hoặc $R^9R^{10}N$-C(O)-NH-.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^8 độc lập với nhau là halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_6-alkoxy, C_3-C_6-xycloalkyl, C_3-C_6-haloxycloalkyl, $R^9R^{10}N$-, R^{11}-C(O)-NH-, $R^{11}O$-C(O)-NH- hoặc $R^9R^{10}N$-C(O)-NH-.

trong đó C_1-C_6-alkoxy này tùy ý được thế một, hai hoặc ba lần, độc lập với nhau, bằng halogen và tùy ý được thế một lần bằng hydroxy, C_1-C_4-alkoxy, $R^9R^{10}N$-, C_3-C_6-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh hoặc phenyl, tùy ý được thế một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^5.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^8 độc lập với nhau là halogen, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_6-alkoxy, $R^9R^{10}N$-, R^{11}-C(O)-NH- hoặc $R^9R^{10}N$-C(O)-NH-.

trong đó C_1-C_6-alkoxy này tùy ý được thế một, hai hoặc ba lần, độc lập với nhau, bằng halogen hoặc tùy ý được thế một lần bằng hydroxy, C_1-C_4-alkoxy, $R^9R^{10}N$-, C_3-C_6-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh hoặc phenyl, tùy ý được thế một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^5.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^8 độc lập với nhau là halogen, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_6-alkoxy, $R^9R^{10}N$-, R^{11}-C(O)-NH- hoặc $R^9R^{10}N$-C(O)-NH-.

trong đó C_1-C_6-alkoxy này tùy ý được thế một, hai hoặc ba lần, độc lập với nhau, bằng halogen hoặc tùy ý được thế một lần bằng hydroxy, C_1-C_4-alkoxy, $R^9R^{10}N$-, C_3-C_6-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh hoặc phenyl.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^9, R^{10} độc lập với nhau là hydro, C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_3-C_6-haloxycloalkyl hoặc phenyl, trong đó nhóm phenyl này tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^5, hoặc

R^9 và R^{10} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành a 3- to 6-membered nhân dị vòng chứa nitơ, tùy ý chứa một nguyên tử khác loại bổ sung hoặc nguyên tử khác loại chứa nhóm được chọn từ O, NH và S, và có thể tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^5.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^9, R^{10} độc lập với nhau là hydro, C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_3-C_6-haloxycloalkyl hoặc phenyl, trong đó nhóm phenyl này tùy ý được thế bằng R^5.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^9, R^{10} độc lập với nhau là hydro, C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_3-C_6-haloxycloalkyl hoặc C_1-C_4-haloalkyl.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^9, R^{10} độc lập với nhau là hydro hoặc C_1-C_4-alkyl.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^9, R^{10} độc lập với nhau là hydro hoặc etyl.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^9 và R^{10} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng chứa nitơ có 3 đến 6-cạnh, tùy ý chứa một nguyên tử khác loại bổ sung hoặc nguyên tử khác loại chứa nhóm được chọn từ O, NH hoặc S, và có thể tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^5.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^9 độc lập với nhau là hydro, C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_3-C_6-haloxycloalkyl hoặc phenyl, trong đó nhóm phenyl này tùy ý được thế bằng R^5.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^9 độc lập với nhau là hydro hoặc C_1-C_4-alkyl.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^9 độc lập với nhau là hydro, C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_3-C_6-haloxycloalkyl hoặc C_1-C_4-haloalkyl.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^{10} độc lập với nhau là hydro, C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_3-C_6-haloxycloalkyl hoặc phenyl, trong đó nhóm phenyl này tùy ý được thế bằng R^5.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^{10} độc lập với nhau là hydro hoặc C_1-C_4-alkyl.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^{10} độc lập với nhau là hydro, C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_3-C_6-haloxycloalkyl hoặc C_1-C_4-haloalkyl.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^{11} độc lập với nhau là C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-haloalkyl hoặc C_3-C_6-haloxycloalkyl.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^{11} độc lập với nhau là C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl hoặc C_3-C_6-haloxycloalkyl.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^{11} độc lập với nhau là C_1-C_4-alkyl, xyclopropyl hoặc floxyclopropyl.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^{11} độc lập với nhau là metyl, iso-propyl, tert-butyl, xyclopropyl hoặc floxyclopropyl;

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^{11} độc lập với nhau là C_1-C_4-alkyl.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^{11} độc lập với nhau là metyl hoặc iso-propyl.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^{11} độc lập với nhau là metyl, iso-propyl hoặc tert-butyl.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

m bằng 0, 1, 2 hoặc 3.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

m bằng 0, 1, 2 hoặc 3.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

m bằng 0 hoặc 1.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

m bằng 0.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

n bằng 0, 1, hoặc 2;

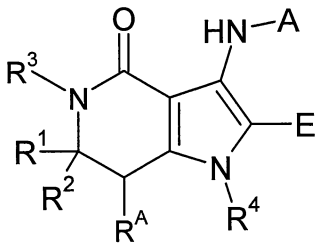
Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

n bằng 0, hoặc 1.

Theo phương án khác của khía cạnh nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

n bằng 0.

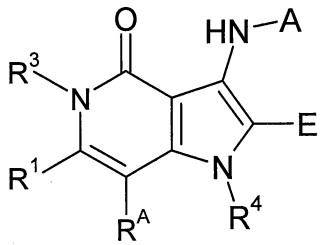
Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) *nêu trên*, trong đó hợp chất có công thức (I) này là hợp chất có công thức (Ia)



(Ia)

trong đó R^1, R^2, R^3, R^4, R^A, A và E có nghĩa như được nêu trong các khía cạnh và phương án *nêu trên; hoặc* N-oxit, muối, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối của N-oxit, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể này.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) nêu trên, trong đó hợp chất có công thức (I) này là hợp chất có công thức (Ib)



(Ib)

trong đó R^1, R^3, R^4, R^A, A và E có nghĩa như được nêu trong các khía cạnh và phương án *nêu trên; hoặc* N-oxit, muối, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối của N-oxit, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể này.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (Ib), *trên đây*, trong đó:

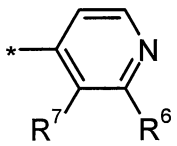
R^1 là hydro; và

R^3 là hydro; và

R^4 là hydro; và

A là nhóm phenyl; và

E là nhóm:



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử; và

R^6, R^7 độc lập với nhau là hydro hoặc halogen;

hoặc N-oxit, muối, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối của N-oxit, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể này.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), có mặt dưới dạng muối của chúng.

Cần phải hiểu rằng, sáng chế đề cập đến sự kết hợp bổ sung bất kỳ trong phương án hoặc khía cạnh bất kỳ theo sáng chế về hợp chất có công thức chung (I) nêu trên.

Tốt hơn nữa, sáng chế bao gồm hợp chất có công thức chung (I) được bộc lộ trong phần ví dụ dưới đây của bản mô tả này.

Theo khác cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất theo sáng chế, phương pháp này bao gồm các bước như được mô tả trong phần thực nghiệm của bản mô tả này.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức (I) và chất bổ trợ dược dụng để điều trị bệnh nêu trên, đặc biệt để điều trị khối u máu, khối u rắn và/hoặc di căn của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất theo các điểm yêu cầu bảo hộ được bộc lộ trong phần yêu cầu bảo hộ trong đó các định nghĩa được giới hạn theo các định nghĩa được ưu tiên hoặc được ưu tiên hơn như được bộc lộ dưới đây hoặc các gốc được bộc lộ một cách cụ thể của các hợp chất ví dụ và sự kết hợp bổ sung của chúng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Phần định nghĩa

Các thành phần là tùy ý được thế như nêu trong bản mô tả này, có thể được thế tiếp, hoặc nếu không có chú ý khác, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau ở bất kỳ vị trí có thể nào. Khi có sự thay đổi xảy ra nhiều hơn một lần ở bất kỳ thành phần nào, mỗi định nghĩa là độc lập. Ví dụ, khi R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10} và/hoặc R^{11}, xuất hiện nhiều hơn một lần ở bất kỳ hợp chất có công thức (I) mỗi định nghĩa của R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10} và R^{11} là độc lập.

Nếu một thành phần gồm có nhiều hơn một phần, ví dụ C_1-C_4-alkoxy-C_2-C_4-alkyl-, vị trí của phần tử thay thế có thể có thể ở vị trí bất kỳ thích hợp trên thành phần bất kỳ. Dấu nối ở đầu hoặc cuối mỗi phần tử thể hiện điểm gắn với phần còn lại của phân tử. Nếu vòng được thế, phần tử thế có thể ở vị trí bất kỳ thích hợp của vòng, cả trên nguyên tử nitơ của vòng nếu thích hợp.

Thuật ngữ "chứa" khi được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là bao gồm "gồm có".

Nếu được đề cập đến là "như được nêu trên" hoặc "được nêu trên" trong phần mô tả, có nghĩa là được tham khảo đến bất kỳ phần bộc lộc nào trong bản mô tả ở bất kỳ trang nào trước đó.

Nếu được đề cập đến là "như được nêu trong bản mô tả này", "được mô tả trong bản mô tả này", "được đề xuất trong bản mô tả" hoặc "được thể hiện trong bản mô tả" trong phần mô tả, có nghĩa là được tham khảo đến bất kỳ phần bộc lộc nào trong bản mô tả ở bất kỳ trang nào trước đó hoặc sau đó.

"Một cách thích hợp" trong ngữ cảnh của sáng chế được hiểu là có nghĩa là có thể về mặt hóa học được thực hiện bởi các phương pháp trong hiểu biết của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Tốt hơn, nếu các thuật ngữ nêu trong bản mô tả này có ý nghĩa như sau:

Thuật ngữ "nguyên tử halogen", "halo" hoặc "Hal" được hiểu có nghĩa là nguyên tử flo, clo, brom hoặc iot, tốt hơn là nguyên tử flo, clo, brom hoặc iot.

Thuật ngữ "C_1-C_6-alkyl" được hiểu có nghĩa là nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, no, hóa trị một có 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon, ví dụ nhóm metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, iso-propyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, iso-pentyl, 2-metylbutyl, 1-metylbutyl, 1-etylpropyl, 1,2-dimetylpropyl, neo-pentyl, 1,1-dimetylpropyl, 4-metylpentyl, 3-metylpentyl, 2-metylpentyl, 1-metylpentyl, 2-etylbutyl, 1-etylbutyl, 3,3-dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, 1,1-dimetylbutyl, 2,3-dimetylbutyl, 1,3-dimetylbutyl, hoặc 1,2-dimetylbutyl, hoặc chất đồng phân của chúng. Tốt hơn, nếu nhóm nêu trên có 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử cacbon ("C_1-C_4-alkyl"), ví dụ, nhóm metyl, etyl, propyl, butyl, iso-propyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, tốt hơn nữa có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử cacbon ("C_1-C_3-alkyl"), ví dụ, nhóm metyl, etyl, n-propyl- hoặc nhóm iso-propyl.

Thuật ngữ "C_1-C_6haloalkyl" được hiểu có nghĩa là nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, no, hóa trị một, trong đó thuật ngữ "C_1-C_6-alkyl" như được xác định ở trên và trong đó, một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng nguyên tử halogen, theo cách giống nhau hoặc khác nhau, *tức là*, một nguyên tử halogen độc lập với một nguyên tử halogen khác. Cụ thể, nguyên tử halogen là F. Nhóm C_1-C_6-haloalkyl này là, ví dụ, $–CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_2CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, hoặc $-CH(CH_2F)_2$. Tốt hơn, nếu nhóm này chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử cacbon ("C_1-C_4- haloalkyl").

Thuật ngữ "C_1-C_4-alkoxy" được hiểu có nghĩa là nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, no, hóa trị một có công thức –O-alkyl, trong đó thuật ngữ "alkyl" được xác định trên đây, *ví dụ* nhóm metoxy, etoxy, n-propoxy, iso-propoxy, n-butoxy, iso-butoxy, tert-butoxy hoặc sec-butoxy, hoặc chất đồng phân của chúng.

Thuật ngữ "C_1-C_4-haloalkoxy" được hiểu có nghĩa là nhóm C_1-C_4-alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, no, hóa trị một, như được xác định ở trên, trong đó một hoặc nhiều trong số các nguyên tử hydro được thay thế, theo cách giống nhau hay khác nhau, bằng nguyên tử halogen. Cụ thể là, nguyên tử halogen nêu trên là F. Ví dụ, nhóm C_1-C_4-haloalkoxy nêu trên là $–OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCF_2CF_3$, hoặc $-OCH_2CF_3$.

Thuật ngữ "C_1-C_4-alkoxy-C_2-C_4-alkyl" được hiểu có nghĩa là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, no, hóa trị một, như được xác định ở trên, trong đó một hoặc nhiều trong số các nguyên tử hydro được thay thế, theo cách giống nhau hay khác nhau, bằng nhóm C_1-C_4-alkoxy, như được xác định ở trên, ví dụ, nhóm metoxyalkyl, etoxyalkyl, propyloxyalkyl, iso-propoxyalkyl, butoxyalkyl, iso-butoxyalkyl, tert-butoxyalkyl hoặc sec-butoxyalkyl, trong đó thuật ngữ "C_2-C_4-alkyl" như được xác định ở trên, hoặc chất đồng phân của chúng.

Thuật ngữ "C_3-C_6-xycloalkyl" được hiểu có nghĩa là vòng hydrocacbon no, hóa trị một, một hoặc hai vòng chứa 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon ("C_3-C_6-xycloalkyl"). Nhóm C_3-C_6-xycloalkyl này là, ví dụ, vòng hydrocacbon một vòng, ví dụ, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl hoặc vòng hydrocacbon hai vòng.

Thuật ngữ "C_3-C_6haloxycloalkyl" được hiểu có nghĩa là nhân hydrocacbon vòng đơn hoặc đôi, no, hóa trị một chứa 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon, trong đó thuật ngữ "C_3-C_6-xycloalkyl" như được xác định ở trên và trong đó, một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng nguyên tử halogen, theo cách giống nhau hoặc khác nhau, *tức là*, một nguyên tử halogen độc lập với một nguyên tử halogen khác. Tốt hơn, nếu nguyên tử halogen này là F, Cl, Br hoặc I. Tốt hơn nữa, nếu nguyên tử halogen này là F.

Thuật ngữ "nhân xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh" được hiểu là nhân hydrocacbon vòng đơn hoặc đôi, no, hóa trị một chứa 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon. Nhân xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh này là, ví dụ, nhân hydrocarbon đơn vòng, *ví dụ* xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl, hoặc nhân hydrocarbon hai vòng.

Thuật ngữ "nhân dị vòng chứa nitơ có 3 đến 6 cạnh", được hiểu là nhân hydrocacbon vòng đơn hoặc đôi, no hoặc no một phần, hóa trị một chứa 2, 3, 4, 5 hoặc 5, nguyên tử cacbon, và một nitơ nguyên tử, tùy ý chứa một nguyên tử khác loại khác (hoặc nhóm chứa nguyên tử khác loại) được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và NH. Khi R^9 và R^{10} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng chứa nitơ có 3 đến 6 cạnh, nhân dị vòng này nối với phần còn lại của phân tử qua nguyên tử nitơ.

Tốt hơn là, heteroxycloalkyl có 3 đến 6 cạnh này có thể chứa 2, 3, 4, hoặc 5 nguyên tử cacbon, và một hoặc nhiều trong số các nhóm chứa nguyên tử khác loại nêu trên ("heteroxycloalkyl có 3 đến 6 cạnh"), tốt hơn nữa heteroxycloalkyl này có thể chứa 4 hoặc 5 nguyên tử cacbon, và một hoặc nhiều trong số các nhóm chứa nguyên tử khác loại nêu trên ("heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh").

Tốt hơn, nếu heteroxycloalkyl này có thể là, nhưng không chỉ giới hạn ở, vòng 4 cạnh, như azetidinyl, hoặc vòng 5 cạnh, như tetrahydrofuranyl, pyrolidinyl, imidazolidinyl hoặc pyrazolidinyl, pyrolinyl hoặc vòng 6 cạnh, như tetrahydropyranyl, piperidinyl, morpholinyl, dithianyl, thiomorpholinyl hoặc piperazinyl. Tùy ý, heteroxycloalkyl này có thể được ngưng tụ benzo.

Thuật ngữ "heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh" hoặc "nhân dị vòng có 4 đến 7 cạnh", được hiểu là nhân hydrocacbon vòng đơn hoặc đôi, no hoặc no một phần, hóa trị một chứa 3, 4, 5 hoặc 6, nguyên tử cacbon, và một hoặc nhiều nhóm chứa nguyên tử khác loại được chọn từ O, S, S(=O), $S(=O)_2$, và NR10, trong đó R^{10} như được xác định trong bản mô tả này; tùy ý một nguyên tử cacbon trên nhân được thay thế bằng nhóm C(=O), nhóm heteroxycloalkyl nêu trên có thể được gắn với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử cacbon bất kỳ hoặc nguyên tử nitơ, nếu có mặt.

Tốt hơn là, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh này có thể chứa 3, 4, hoặc 5 nguyên tử cacbon, và một hoặc nhiều trong số các nhóm chứa nguyên tử khác loại nêu trên ("heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh"), tốt hơn nữa heteroxycloalkyl này có thể chứa 4 hoặc 5 nguyên tử cacbon, và một hoặc nhiều trong số các nhóm chứa nguyên tử khác loại nêu trên ("heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh").

Tốt hơn, nếu heteroxycloalkyl nêu trên có thể là vòng 4 cạnh, như azetidinyl, oxetanyl, hoặc vòng 5 cạnh, như tetrahydrofuranyl, dioxolinyl, pyrolidinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, pyrolinyl, hoặc vòng 6 cạnh, như tetrahydropyranyl, piperidinyl, morpholinyl, dithianyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, hoặc trithianyl, hoặc vòng 7 cạnh, ví dụ như vòng diazepanyl, nhưng không chỉ giới hạn ở các vòng này. Tùy ý, heteroxycloalkyl này có thể được ngưng tụ benzo.

Như đã nêu ở trên, vòng chứa nguyên tử nitơ đã nêu có thể không no một phần, *nghĩa là* nó có thể chứa một hoặc nhiều liên kết đôi, chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở, vòng 2,5-dihydro-1H-pyrolyl, 4H-[1,3,4]thiadiazinyl, 4,5-dihydrooxazolyl, hoặc 4H-[1,4]thiazinyl, ví dụ, hoặc nó có thể được ngưng tụ benzo, chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở, vòng dihydroisoquinolinyl, ví dụ.

Tương tự, như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "C_1-C_6", như được sử dụng trong toàn văn bản này, *ví dụ,* trong ngữ cảnh định nghĩa về "C_1-C_6-alkyl", "C_1-C_6-haloalkyl" được hiểu có nghĩa là nhóm alkyl có số nguyên tử cacbon hữu hạn là 1 đến 6, *tức là* 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon. Cần được hiểu thêm rằng, thuật ngữ "C_1-C_6" cần được diễn giải là phạm vi phụ bất kỳ bao gồm trong đó, *ví dụ* C_1-C_6, C_2-C_6, C_3-C_6, C_1-C_2, C_1-C_3, tốt hơn là C_1-C_2, C_1-C_3, C_1-C_4,

Thuật ngữ "C_1-C_4", như được sử dụng trong toàn bộ tài liệu này, ví dụ, trong ngữ cảnh định nghĩa về "C_1-C_4-alkyl", "C_1-C_4-haloalkyl", "C_1-C_4-alkoxy", hoặc "C_1-C_4-haloalkoxy" cần được hiểu có nghĩa là nhóm alkyl có số lượng nguyên tử cacbon hữu hạn nằm trong khoảng từ 1 đến 4, tức là, 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử cacbon. Cần được hiểu thêm rằng, thuật ngữ "C_1-C_4" cần được diễn giải là phạm vi phụ bất kỳ bao gồm trong đó, *ví dụ* C_1-C_4, C_2-C_4, C_3-C_4, C_1-C_2, C_1-C_3, tốt hơn là C_1-C_2, C_1-C_3, C_1-C_4, trong trường hợp "C_1-C_6-haloalkyl" hoặc "C_1-C_4-haloalkoxy" tốt hơn nữa là C_1-C_2.

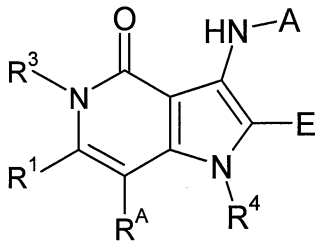
Ngoài ra, như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "C_3-C_6", như được sử dụng trong toàn bộ tài liệu này, ví dụ, trong ngữ cảnh định nghĩa về "C_3-C_6-xycloalkyl" cần được hiểu có nghĩa là nhóm xycloalkyl có số lượng nguyên tử cacbon hữu hạn nằm trong

khoảng từ 3 đến 6, tức là, 3, 4, 5, hoặc 6 nguyên tử cacbon. Cần được hiểu thêm rằng, thuật ngữ "C_3-C_6" cần được diễn giải là phạm vi phụ bất kỳ bao gồm trong đó, ví dụ, C_3-C_6, C_4-C_5, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_6, C_5-C_6; cụ thể là C_3-C_6.

Để tránh nghi ngờ, trong các công thức hóa học nhóm metyl có mặt ở đầu của gốc alkyl hoặc dưới dạng phần tử thay thế có thể được thể hiện bằng *-CH_3 hoặc bằng *—, trong đó * là điểm gắn kết với phần còn lại của phân tử (hoặc gốc alkyl), như đã được chuyên gia trong lĩnh vực này biết đến.

Để tránh nghi ngờ, khi R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhân xycloalkyl có 3 đến 6-cạnh, R^B là hydro (nghĩa là, R^B và R^2 cùng nhau không tạo thành một liên kết bổ sung).

Để tránh nghi ngờ, khi R^B và R^2 cùng nhau tạo thành một liên kết bổ sung, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Ib)



(Ib)

trong đó

R^1, R^3, R^4, R^A, A và E có nghĩa như được nêu trong các khía cạnh và phương án *nêu trên; hoặc* N-oxit, muối, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối của N-oxit, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể này.

Thuật ngữ "được thế" có nghĩa là, một hoặc nhiều hydro trên nguyên tử xác định được thay thế bằng một phần tử lựa chọn từ nhóm xác định, với điều kiện hóa trị bình thường của nguyên tử xác định trong các tình huống hiện tại không được vượt quá, và sự thế dẫn tới hợp chất ổn định. Sự kết hợp của các phần tử thế và/hoặc các biến thể chỉ có thể được cho phép nếu như sự kết hợp này dẫn tới hợp chất ổn định.

Thuật ngữ "được thế tùy ý" có nghĩa là sự thế tùy ý bằng các nhóm, gốc hoặc phần cụ thể.

Phần tử thế hệ nhân có nghĩa là phần tử thay thế được gắn vào hệ nhân thơm hoặc không thơm, ví dụ, thay thế hydro sẵn có ở hệ nhân này.

Theo sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "một hoặc nhiều", ví dụ trong định nghĩa về các phần tử thế của hợp chất có công thức chung theo sáng chế, được hiểu có nghĩa là "một, hai, ba, bốn hoặc năm, cụ thể là một, hai, ba hoặc bốn, tốt hơn nữa một, hai hoặc ba, thậm chí cụ thể hơn nữa là một hoặc hai".

Hợp chất có công thức chung (I) có thể tồn tại dưới dạng các biến thể đồng vị. Do đó, sáng chế bao gồm một hoặc nhiều biến thể đồng vị của hợp chất có công thức chung (I), đặc biệt là hợp chất chứa đơtêri có công thức chung (I).

Thuật ngữ "biến thể đồng vị" của hợp chất hoặc chất phản ứng được định nghĩa là hợp chất chứa tỷ phần không tự nhiên của một hoặc nhiều của chất đồng vị cấu thành hợp chất này.

Thuật ngữ "biến thể đồng vị của hợp chất có công thức chung (I)" được định nghĩa là hợp chất có công thức chung (I) chứa tỷ phần không tự nhiên của một hoặc nhiều của chất đồng vị cấu thành hợp chất này.

Thuật ngữ "tỷ phần không tự nhiên" được hiểu là tỷ phần của đồng vị này cao hơn độ phong phú tự nhiên của nó. Độ phong phú tự nhiên của chất đồng vị được áp dụng trong ngữ cảnh này được mô tả trong "Isotopic Compositions của Elements 1997", Pure Appl. Chem., 70(1), 217-235, 1998.

Ví dụ về chất đồng vị này bao gồm các chất đồng vị phóng xạ và bền của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, lưu huỳnh, flo, clo, brom và iot, lần lượt như ^{2}H (đơtêri), ^{3}H (triti), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S, ^{36}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, ^{129}I và ^{131}I.

Về việc điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạ được nêu trong bản mô tả này, tốt hơn là biến thể đồng vị của hợp chất có công thức chung (I) chứa đơtêri ("hợp chất chứa đơtêri có công thức chung (I)"). Biến thể đồng vị của hợp chất có công thức chung (I) trong đó một hoặc nhiều nguyên tử đồng vị phóng xạ như ^{3}H hoặc ^{14}C, được đưa vào, là hữu dụng, ví dụ, trong các nghiên cứu về thuốc và/hoặc sự phân bố trong mô nền. Các chất đồng vị này là được đặc biệt ưu tiên do chúng dễ kết hợp và phát hiện. Chất đồng vị giải phóng positron như ^{18}F hoặc ^{11}C cũng có thể được đưa vào hợp chất có công thức chung (I). Biến thể đồng vị này của hợp chất có công thức chung (I) là hữu dụng trong các ứng dụng chụp ảnh in vivo. Hợp chất chứa đơtêri và chứa ^{13}C có công thức chung (I) cũng có thể được sử dụng trong phép phân tích phổ khối (H. J. Leis et al., Curr. Org. Chem., 1998, 2, 131) trong các nghiên cứu lâm sàng hoặc tiền lâm sàng.

Nói chung, biến thể đồng vị của hợp chất có công thức chung (I) có thể được điều chế bằng các phương pháp mà chuyên gia trong lĩnh vực này đã biết, như các phương pháp được mô tả trong các Sơ đồ và/hoặc các ví dụ trong bản mô tả này, bằng cách thay thế chất phản ứng bằng biến thể đồng vị của chất phản ứng này, tốt hơn là bằng chất phản ứng chứa đơtêri. Tùy thuộc vào vị trí đơtêri hóa mong muốn, trong một số trường hợp đơtêri từ D_2O có thể được kết hợp trực tiếp vào hợp chất hoặc vào chất phản ứng hữu ích để tổng hợp các hợp chất này (Esaki et al., Tetrahedron, 2006, 62, 10954; Esaki et al., Chem. Eur. J., 2007, 13, 4052). Khí đơtêri cũng là chất phản ứng hữu ích để kết hợp đơtêri vào phân tử. Việc đơtêri có xúc tác liên kết olefin (H. J. Leis et al., Curr. Org. Chem., 1998, 2, 131; J. R. Morandi et al., J. Org. Chem., 1969, 34 (6), 1889) và liên kết axetylen (N. H. Khan, J. Am. Chem. Soc., 1952, 74 (12), 3018; S. Chandrasekhar et al., Tetrahedron, 2011, 52, 3865) là cách nhanh chóng để kết hợp đơtêri. Các chất xúc tác kim loại (nghĩa là, Pd, Pt, và Rh) với sự có mặt của khí đơtêri có thể được sử dụng để trao đổi đơtêri trực tiếp cho hydro trong nhóm chức chứa hydrocarbon (J. G. Atkinson et al., US Patent 3966781). Nhiều loại chất phản ứng đơtêri hóa và khối kiến tạo tổng hợp là có bán trên thị trường từ các công ty, ví dụ như C/D/N Isotopes, Quebec, Canada; Cambridge Isotope Laboratories Inc., Andover, MA, USA; và CombiPhos Catalysts, Inc., Princeton, NJ, USA. Các thông tin bổ sung về tình trạng

kỹ thuật của việc trao đổi đơtêri-hydro được nêu, ví dụ trong Hanzlik et al., J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990; R. P. Hanzlik et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 160, 844, 1989; P. J. Reider et al., J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987; M. Jarman et al., Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993; J. Atzrodt et al., Angew. Chem., Int. Ed. 2007, 46, 7744; K. Matoishi et al., J. Chem. Soc, Chem. Commun. 2000, 1519–1520; K. Kassahun et al., WO2012/112363.

Thuật ngữ "hợp chất chứa đơtêri có công thức chung (I)" được định nghĩa là hợp chất có công thức chung (I), trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử đơtêri và trong đó độ phong phú của đơtêri tại mỗi vị trí đơtêri hóa của hợp chất có công thức chung (I) cao hơn độ phong phú tự nhiên của đơtêri, khoảng 0,015%. Đặc biệt, trong hợp chất chứa đơtêri có công thức chung (I) độ phong phú của đơtêri tại mỗi vị trí đơtêri hóa hợp chất có công thức chung (I) cao hơn 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% hoặc 80%, tốt hơn là cao hơn 90%, 95%, 96% hoặc 97%, tốt hơn nữa là cao hơn 98% hoặc 99% tại mỗi vị trí đó. Cần phải hiểu rằng độ phong phú của đơtêri tại mỗi vị trí đơtêri hóa phụ thuộc vào độ phong phú của đơtêri tại các vị trí đơtêri hóa hóa.

Việc kết hợp chọn lọc một hoặc nhiều nguyên tử đơtêri vào hợp chất có công thức chung (I) có thể làm thay đổi đặc tính hóa học lẫn vật lý (ví dụ như tính axit [A. Streitwieser et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, 85, 2759; C. L. Perrin, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129, 4490], basicity [C. L. Perrin, et al., J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 15008; C. L. Perrin in Advances in Physical Organic Chemistry, 44, 144; C. L. Perrin et al., J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 9641], lipophilicity [B. Testa et al., Int. J. Pharm., 1984, 19(3), 271]) và/hoặc profin chuyển hóa của phân tử và có thể làm thay đổi tỷ lệ của hợp chất gốc với các chất chuyển hóa hoặc lượng chất chuyển hóa được tạo thành. Các thay đổi này có thể tạo ra một số ưu điểm trị liệu nhất định và do đó, có thể được ưu tiên trong một số trường hợp. Tỷ lệ chuyển hóa được giảm xuống và chuyển hướng chuyển hóa, trong đó tỷ lệ chuyển hóa thay đổi, đã được thông báo (D. J. Kushner et al., Can. J. Physiol. Pharmacol., 1999, 77, 79; A. E. Mutlib et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). Sự thay đổi này trong quá trình tiếp xúc với thuốc gốc và chất chuyển hóa có thể có tác động quan trọng đến đặc tính dược lý, khả năng dung nạp

và hiệu quả của hợp chất chứa đơtêri có công thức chung (I). Trong một số trường hợp, việc thay thế đơtêri sẽ khử hoặc loại trừ việc tạo thành chất chuyển hóa độc hoặc không mong muốn và thúc đẩy việc tạo thành chất chuyển hóa mong muốn (ví dụ Nevirapine: A. M. Sharma et al., Chem. Res.Toxicol., 2013, 26, 410; Uetrecht et al., Chemical Research in Toxicology, 2008, 21, 9, 1862; Efavirenz: A. E. Mutlib et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). Trong các trường hợp khác, tác dụng chủ yếu của việc đơtêri hóa là làm giảm tốc độ thanh thải toàn thân. Kết quả là, thời gian bán hủy sinh học của hợp chất tăng lên. Lợi ích lâm sàng tiềm năng có thể bao gồm khả năng duy trì việc tiếp xúc toàn thân tương tự với nồng độ đỉnh giảm xuống và tăng nồng độ đáy. Điều này có thể làm giảm các tác dụng phụ và làm tăng hiệu quả, tùy thuộc vào mối quan hệ được lý học/ dược động học của hợp chất cụ thể. Indiplon (A. J. Morales et al., Abstract 285, The 15th North American Meeting của International Society of Xenobiotics, San Diego, CA, October 12-16, 2008), ML-337 (C. J. Wenthur et al., J. Med. Chem., 2013, 56, 5208), và Odanacatib (K. Kassahun et al., WO2012/112363) là các ví dụ về tác dụng của đơtêri này. Các trường hợp khác nữa đã được thông báo trong đó tỷ lệ chuyển hóa giảm dẫn đến việc gia tăng sự tiếp xúc của thuốc mà không làm thay đổi tốc độ thanh thải toàn thân (ví dụ Rofecoxib: F. Schneider et al., Arzneim. Forsch. Drug. Res., 2006, 56, 295; Telaprevir: F. Maltais et al., J. Med. Chem., 2009, 52, 7993). Các thuốc đơtêri hóa thể hiện tác dụng này có thể có yêu cầu liều giảm xuống (ví dụ, số lượng liều dùng giảm hoặc liều lượng thấp hơn vẫn đạt được tác dụng mong muốn) và/hoặc có thể làm giảm gánh nặng chuyển hóa.

Hợp chất có công thức chung (I) có thể có nhiều vị trí tiềm năng để tấn công để chuyển hóa. Để tối ưu hóa tác dụng được mô tả trên đây về đặc tính hóa học lẫn lý học và profin chuyển hóa, có thể lựa chọn hợp chất chứa đơtêri có công thức chung (I) có kiểu trao đổi một hoặc nhiều đơtêri-hydro nhất định. Đặc biệt, nguyên tử đơtêri của hợp chất chứa đơtêri có công thức chung (I) được gắn vào nguyên tử cacbon và/hoặc nằm ở các vị trí này của hợp chất có công thức chung (I), là các vị trí tấn công để chuyển hóa enzym, ví dụ như xytocrom P_{450}.

Trường hợp dạng số nhiều của thuật ngữ các hợp chất, các muối, các dạng đa hình, các hydrat, các solvat và tương tự, được sử dụng ở đây, các thuật ngữ số nhiều

này cũng có nghĩa là hợp chất, muối, dạng đa hình, chất đồng phân, hydrat, solvat hoặc tương tự.

Thuật ngữ "hợp chất ổn định" hoặc "cấu trúc ổn định" có nghĩa là hợp chất mà nó đủ vững chắc để vượt qua quá trình tách tới mức độ tinh khiết hữu dụng từ hỗn hợp phản ứng và phối chế thành dược phẩm hiệu quả.

Hợp chất theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng, tùy thuộc vào vị trí và bản chất của các phần tử thế khác nhau mong muốn. Các nguyên tử cacbon không đối xứng có thể tồn tại ở dạng cấu hình (R) hoặc (S), sinh ra các hỗn hợp triệt quang trong trường hợp tâm không đối xứng đơn và hỗn hợp không đối quang trong trường hợp nhiều tâm không đối xứng. Trong những trường hợp nhất định, tính không đối xứng cũng có thể hiện diện do sự quay hạn chế xung quanh một liên kết xác định, ví dụ, liên kết trung tâm nối hai vòng thơm được thế của các hợp chất xác định.

Các phần tử thế trên vòng cũng có thể tồn tại ở dạng cis hoặc trans. Sáng chế dự định tất cả các cấu hình như vậy (bao gồm các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang), được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Hợp chất ưu tiên là các hợp chất tạo ra hoạt tính sinh học được mong muốn hơn. Các chất đồng phân và chất đồng phân lập thể được tách, tinh khiết hoặc tinh khiết một phần hoặc các hỗn hợp triệt quang hoặc không đối quang của hợp chất theo sáng chế cũng được bao gồm trong phạm vi bảo hộ của sáng chế. Việc tinh chế và tách các chất này có thể được hoàn thành bằng các kỹ thuật tiêu chuẩn đã biết trong lĩnh vực.

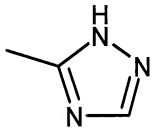
Chất đồng phân quang học có thể thu được bằng cách tách các hỗn hợp triệt quang theo quy trình thông thường, ví dụ, bằng việc tạo ra các muối đồng phân không đối quang nhờ sử dụng một axit hoặc bazơ có hoạt tính quang hoặc tạo ra các chất đồng phân không đối quang đồng hóa trị. Ví dụ về các axit thích hợp đó là axit tartric, diaxetyltartric, ditoluoyltartric và axit camphorsulfonic. Hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang có thể được tách thành từng chất đồng phân không đối quang riêng biệt dựa trên cơ sở về sự khác biệt vật lý và/hoặc hóa học của chúng bằng phương

pháp đã biết trong lĩnh vực, ví dụ, bằng phương pháp sắc ký hoặc kết tinh phân đoạn. Sau đó, các bazơ hoặc axit có tính hoạt quang được giải phóng từ các muối đồng phân không đối quang đã tách. Một quy trình tách các chất đồng phân quang học khác liên quan đến việc sử dụng phương pháp sắc ký không đối xứng (*ví dụ*, cột HPLC không đối xứng), có hoặc không cần bước tạo dẫn xuất thông thường, được lựa chọn một cách tối ưu để tối đa hóa sự tách các chất đồng phân đối ảnh. Cột HPLC không đối xứng thích hợp được sản xuất bởi Daicel, ví dụ, Chiracel OD và Chiracel OJ trong số nhiều loại cột khác, tất cả đều có thể được lựa chọn theo cách thông thường. Quá trình tách enzym, có hoặc không quá trình tạo dẫn xuất, cũng có thể hữu dụng. Tương tự, hợp chất hoạt quang theo sáng chế có thể thu được bằng quá trình tổng hợp không đối xứng nhờ sử dụng các nguyên liệu khởi đầu có tính hoạt quang.

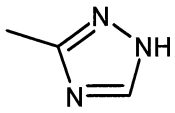
Để hạn chế các kiểu khác của các chất đồng phân với nhau, tham khảo trong tài liệu IUPAC Rules Section E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

Sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể có thể của hợp chất theo sáng chế ở dạng chất đồng phân lập thể đơn, hoặc ở dạng hỗn hợp bất kỳ của các chất đồng phân lập thể này, ví dụ các chất đồng phân R- hoặc S-, hoặc các chất đồng phân E- hoặc Z-, theo tỷ lệ bất kỳ. Quá trình tách một chất đồng phân lập thể đơn, ví dụ chất đồng phân đối ảnh đơn hoặc chất đồng phân không đối quang đơn, của hợp chất theo sáng chế có thể đạt được bằng phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực, như phương pháp sắc ký, nhất là phương pháp sắc ký không đối xứng.

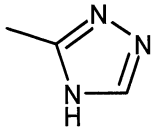
Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng các chất hỗ biến. Ví dụ, hợp chất bất kỳ theo sáng chế mà chứa phần pyrazol làm nhóm heteroaryl, ví dụ có thể tồn tại ở dạng chất hỗ biến 1H hoặc chất hỗ biến 2H, hoặc thậm chí ở dạng hỗn hợp với lượng bất kỳ của hai chất hỗ biến, hoặc phần triazol, ví dụ có thể tồn tại ở dạng chất hỗ biến 1H, chất hỗ biến 2H, hoặc chất hỗ biến 4H, hoặc thậm chí ở dạng hỗn hợp với lượng bất kỳ của các chất hỗ biến 1H, 2H và 4H nêu trên, cụ thể là:



Chất hỗ biến 1H

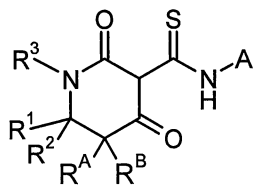


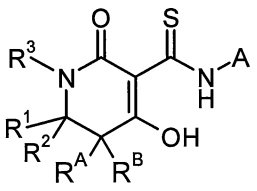
Chất hỗ biến 2H

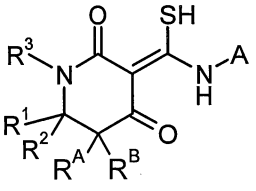


Chất hỗ biến 4H

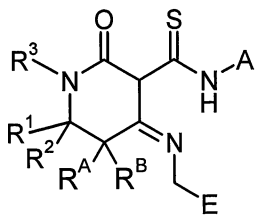
Ví dụ về chất hỗ biến theo sáng chế được thể hiện dưới đây (chúng có thể tồn tại riêng rẽ hoặc trong hỗn hợp bất kỳ gồm ba chất hỗ biến với tỷ lệ bất kỳ).

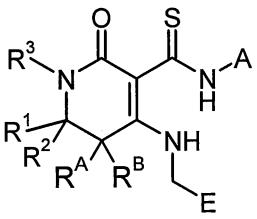


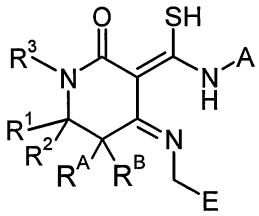




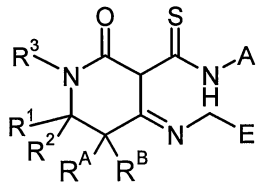
Ví dụ về chất hỗ biến theo sáng chế được thể hiện dưới đây (chúng có thể tồn tại riêng rẽ hoặc trong hỗn hợp bất kỳ gồm ba chất hỗ biến với tỷ lệ bất kỳ).

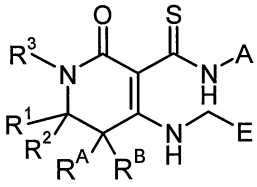


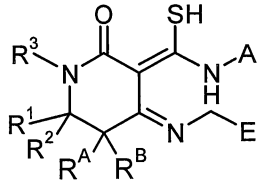




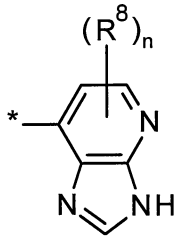
Ví dụ về chất hỗ biến theo sáng chế được thể hiện dưới đây (chúng có thể tồn tại riêng rẽ hoặc trong hỗn hợp bất kỳ gồm ba chất hỗ biến với tỷ lệ bất kỳ).



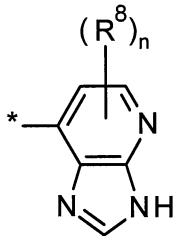
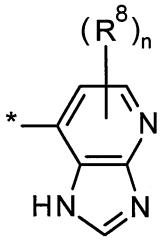




Ví dụ khác về chất hỗ biến theo sáng chế được thể hiện dưới đây cho hợp chất theo sáng chế trong đó E là:



Hợp chất chứa nhóm E nêu trên có thể tồn tại riêng rẽ hoặc trong hỗn hợp gồm các chất hỗ biến dưới đây với tỷ lệ bất kỳ:

trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử.

Sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân hỗ biến có thể của hợp chất theo sáng chế ở dạng chất đồng phân hỗ biến đơn, hoặc ở dạng hỗn hợp bất kỳ của các chất đồng phân hỗ biến này, theo tỷ lệ bất kỳ.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng các N-oxit, các dạng này được xác định trong đó, ít nhất một nitơ của hợp chất theo sáng chế được oxy hóa. Sáng chế bao gồm tất cả các N-oxit có thể này.

Sáng chế cũng đề cập đến các dạng hữu dụng của hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, như các chất chuyển hóa, hydrat, solvat, tiền dược chất, muối, đặc biệt là muối dược dụng và các chất đồng kết tủa.

Hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng hydrat hoặc solvat, trong đó hợp chất theo sáng chế chứa dung môi phân cực, cụ thể là nước, metanol hoặc etanol, ví dụ làm yếu tố cấu trúc mạng lưới tinh thể của hợp chất. Lượng dung môi phân cực, cụ thể là nước, có thể tồn tại theo tỷ lệ hợp thức hoặc không hợp thức. Trong trường hợp solvat hợp thức, ví dụ hydrat, lần lượt các dạng hemi-, (semi-), mono-, sesqui-, di-, tri-, tetra-, penta- *v.v.*, solvat hoặc hydrat là có thể. Sáng chế bao gồm tất cả các hydrat hoặc solvat như vậy.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng tự do, ví dụ ở dạng kiềm tự do hoặc axit tự do hoặc ở dạng ion lưỡng tính hoặc có thể tồn tại ở dạng muối. Muối như vậy có thể là muối bất kỳ, muối cộng hữu cơ hoặc vô cơ, tốt hơn là muối cộng hữu cơ hoặc vô cơ dược dụng bất kỳ, được sử dụng thông thường trong lĩnh vực dược phẩm.

Thuật ngữ "muối dược dụng" dùng để chỉ muối cộng axit vô cơ hoặc hữu cơ tương đối không độc tính của hợp chất theo sáng chế. Ví dụ, xem trong tài liệu S. M. Berge, *et al.* "Pharmaceutical muốis," J. Pharm. Sci. **1977**, 66, 1-19.

Muối dược dụng thích hợp của hợp chất theo sáng chế có thể là, ví dụ, muối cộng axit của hợp chất theo sáng chế mang nguyên tử nitơ, trong mạch hoặc trong vòng, ví dụ, muối này có tính kiềm đầy đủ, như muối cộng axit với axit vô cơ, như axit clohydric, bromhydric, hydroiodic, sulfuric, bisulfuric, phosphoric hoặc axit nitric, ví dụ, hoặc với axit hữu cơ, như axit formic, axetic, axetoaxetic, pyruvic, trifloaxetic, propionic, butyric, hexanoic, heptanoic, undecanoic, lauric, benzoic, salixylic, 2-(4-hydroxy-benzoyl)-benzoic, camphoric, xinamic, xyclopentanpropionic, digluconic, 3-hydroxy-2-naphtoic, nicotinic, pamoic, pectinic, persulfuric, 3-phenylpropionic, picric, pivalic, 2-hydroxyetansulfonat, itaconic, sulfamic, triflometansulfonic, dodexylsulfuric, etansulfonic, benzensulfonic, para-toluensulfonic, metansulfonic, 2-naphtalensulfonic, naphtalindisulfonic, axit camphorsulfonic, axit xitric, tartaric, stearic, lactic, oxalic, malonic, suxinic, malic, adipic, alginic, maleic, fumaric, D-gluconic, mandelic, ascorbic, glucoheptanoic, glyxerophosphoric, aspartic, sulfosalixylic, hemisulfuric hoặc axit thioxyanic.

Ngoài ra, muối dược dụng thích hợp khác của hợp chất theo sáng chế mà có tính axit đầy đủ, là muối của kim loại kiềm, ví dụ muối natri hoặc muối kali, muối của kim loại kiềm thổ, ví dụ muối canxi hoặc muối magie, muối amoni hoặc muối với kiềm hữu cơ mà nó tạo ra cation chấp nhận được về mặt sinh lý, ví dụ muối với N-metyl-glucamin, dimetyl-glucamin, etyl-glucamin, lysin, dixyclohexylamin, 1,6-hexadiamin, etanolamin, glucosamin, sarcosin, serinol, tris-hydroxy-metyl-aminometan, amino-propandiol, kiềm sovak, 1-amino-2,3,4-butantriol. Ngoài ra, các nhóm chứa nitơ bazơ có thể được chuyển thành bậc bốn bằng các chất như alkyl halogenua bậc thấp như metyl, etyl, propyl, và butyl clorua, bromua và iodua; dialkyl sulfat như dimetyl, dietyl, và dibutyl sulfat và diamyl sulfat; các halogenua mạch dài như dexyl, lauryl, myristyl và strearyl clorua, bromua và iodua; các aralkyl halogenua như benzyl ,và phenetyl bromua và các chất khác.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ nhận thấy rằng, các muối cộng axit của hợp chất yêu cầu bảo hộ có thể được điều chế bằng phản ứng giữa các hợp chất với axit vô cơ hoặc hữu cơ thích hợp thông qua phương pháp bất kỳ trong số nhiều phương pháp đã biết. Theo cách khác, các muối của kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ của các hợp chất axit theo sáng chế được điều chế bằng phản ứng giữa hợp chất theo sáng chế với kiềm thích hợp thông qua nhiều phương pháp đã biết.

Sáng chế bao gồm tất cả các muối có thể có của hợp chất theo sáng chế ở dạng muối đơn hoặc ở dạng hỗn hợp bất kỳ của các muối này, theo tỷ lệ bất kỳ.

Trong bản mô tả này, cụ thể là trong phần thử nghiệm, để tổng hợp các hợp chất trung gian và các hợp chất ví dụ theo sáng chế, nếu hợp chất được nêu ở dạng muối với bazơ hoặc axit tương ứng thì thành phần hợp thức chính xác của dạng muối này, khi thu được bằng quá trình điều chế và/hoặc tinh chế tương ứng, trong hầu hết các trường hợp đều là chưa biết.

Trừ khi được xác định theo cách khác, các hậu tố của tên hóa học hoặc công thức cấu trúc như "hydroclorua", "trifloaxetat", "muối natri", hoặc "x HCl", "x CF_3COOH", "x Na^+", cần được hiểu không phải là chỉ rõ lượng pháp, mà chỉ là dạng muối.

Cách hiểu này được áp dụng tương tự cho các trường hợp, trong đó việc tổng hợp các hợp chất trung gian hoặc hợp chất ví dụ hoặc muối của chúng đã thu được, bằng các quy trình điều chế và/hoặc tinh chế được mô tả, ở dạng solvat, như hydrat với thành phần hợp thức chưa biết (nếu được xác định).

Muối bao gồm muối không tan trong nước và, cụ thể là, muối tan trong nước.

Thêm vào đó, dẫn xuất của hợp chất có công thức (I) và muối của chúng được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó trong hệ thống sinh học (tiền chất sinh học hoặc tiền dược chất) được bao hàm trong sáng chế. Hệ thống sinh học này là, ví dụ, cơ thể động vật có vú, đặc biệt là người. Tiền chất sinh học, ví dụ,

được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó bằng các quy trình chuyển hóa.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "este có thể thủy phân được *in vivo*" được hiểu có nghĩa là este có thể thủy phân được *in vivo* của hợp chất theo sáng chế chứa nhóm cacboxy hoặc hydroxy, ví dụ, este dược dụng được thủy phân trong cơ thể người hoặc động vật để tạo ra axit hoặc rượu gốc. Este dược dụng thích hợp của carboxy bao gồm, ví dụ, alkyl, xycloalkyl và phenylalkyl tùy ý được thế, đặc biệt là benzyl este, C_1-C_6 alkoxymetyl este, *ví dụ,* metoxymetyl, C_1-C_6 alkanoyloxymetyl este, *ví dụ,* pivaloyloxymetyl, phtalidyl este, C_3-C_8 xycloalkoxy-carbonyloxy-C_1-C_6 alkyl este, *ví dụ*, 1-xyclohexylcarbonyloxyetyl; 1,3-dioxolen-2-onylmetyl este, *ví dụ*, 5-metyl-1,3-dioxolen-2-onylmetyl; và C_1-C_6-alkoxycarbonyloxyetyl este, *ví dụ,* 1-metoxycarbonyl-oxyetyl, và có thể được tạo ra tại nhóm carboxy bất kỳ trong các hợp chất theo sáng chế.

Este có thể thủy phân được *in vivo* của hợp chất theo sáng chế chứa nhóm hydroxy bao gồm este vô cơ như phosphat este và [alpha]axyloxyalkyl ete và các hợp chất liên quan là kết quả của quá trình thủy phân *in vivo* bẻ gãy este để thu được nhóm hydroxy gốc. Ví dụ về [alpha]-axyloxyalkyl ete bao gồm axetoxymetoxy và 2,2-dimetylpropionyloxymetoxy. Tập hợp các nhóm tạo ra este có thể thủy phân được *in vivo* của hydroxy bao gồm alkanoyl, benzoyl, phenylaxetyl và benzoyl được thế và phenylaxetyl, alkoxycacbonyl (để thu được alkyl cacbonat este), dialkylcacbamoyl và N-(dialkylaminoetyl)-N-alkylcarbamoyl (để thu được carbamat), dialkylaminoaxetyl và carboxyaxetyl. Sáng chế bao gồm tất cả các este như vậy.

Ngoài ra, sáng chế bao gồm tất cả các dạng tinh thể hoặc dạng đa hình khả dĩ của hợp chất theo sáng chế, ở dạng đa hình đơn hoặc ở dạng hỗn hợp của nhiều hơn một dạng đa hình, theo tỷ lệ bất kỳ.

Trong ngữ cảnh về các đặc tính của hợp chất theo sáng chế, thuật ngữ "profin dược động học" có nghĩa là một thông số đơn lẻ hoặc tổ hợp của chúng bao gồm các thông số độ thấm, độ sinh khả dụng, tiếp xúc, và dược lý như khoảng thời gian, hoặc

cường độ của tác dụng dược lý, như được đo trong thử nghiệm thích hợp. Các hợp chất có profin dược động học được cải thiện có thể, ví dụ, được sử dụng với liều thấp hơn để đạt được tác dụng tương tự, có thể đạt được thời gian tác dụng lâu hơn, hoặc có thể đạt được tổ hợp của cả hai tác dụng này.

Thuật ngữ "kết hợp" theo sáng chế được sử dụng như đã biết đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực và có thể có mặt ở dạng kết hợp cố định, kết hợp không cố định hoặc kit gồm nhiều phần.

"Dược phẩm kết hợp cố định" theo sáng chế được sử dụng như đã biết đối với người có hiểu biết về lĩnh vực này và được xác định là tổ hợp, trong đó hoạt chất thứ nhất đã nêu và hoạt chất thứ hai đã nêu cùng có mặt trong một dạng liều đơn vị hoặc trong một thực thể duy nhất. Một ví dụ về "tổ hợp cố định" là dược phẩm, trong đó hoạt chất thứ nhất đã nêu và hoạt chất thứ hai đã nêu có mặt trong hỗn hợp để dùng đồng thời, như trong chế phẩm phối chế. Một ví dụ khác về "tổ hợp cố định" là dược phẩm, trong đó hoạt chất thứ nhất đã nêu và hoạt chất thứ hai đã nêu có mặt trong một đơn vị mà không nằm trong hỗn hợp.

Sự kết hợp không cố định hoặc "kit gồm nhiều phần" theo sáng chế được sử dụng như đã biết đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực và được xác định là sự kết hợp, trong đó hoạt chất thứ nhất nêu trên và hoạt chất thứ hai nêu trên có mặt trong nhiều hơn một đơn vị. Một ví dụ về sự kết hợp không cố định hoặc kit gồm các phần là sự kết hợp, trong đó hoạt chất thứ nhất nêu trên và hoạt chất thứ hai nêu trên tồn tại riêng biệt. Các thành phần của việc kết hợp không cố định hoặc kit gồm nhiều phần có thể được đưa vào theo cách riêng biệt, tuần tự, cùng lúc, đồng thời hoặc được bố trí theo thứ tự thời gian. Dược phẩm kết hợp bất kỳ của hợp chất có công thức (I) theo sáng chế với tác nhân chống ung thư như được xác định dưới đâylà một phương án của sáng chế.

Thuật ngữ "tác nhân hóa trị liệu chống ung thư", bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở,

131I-chTNT, abarelix, abiraterone, aclarubicin, ado-trastuzumab emtansine, afatinib, aflibercept, aldesleukin, alemtuzumab, axit Alendronic, alitretinoin,

altretamin, amifostine, aminoglutethimit, Hexyl aminolevulinate,amrubicin, amsacrine, anastrozole, ancestim, anethole dithiolethione, angiotensin II, antithrombin III, aprepitant, arcitumomab, arglabin, arsenic trioxit, asparaginase, axitinib, azacitidine, basiliximab, belotecan, bendamustine, belinostat, bevacizumab, bexarotene, bicalutamide, bisantrene, bleomycin, bortezomib, buserelin, bosutinib, brentuximab vedotin, busulfan, cabazitaxel, cabozantinib, canxi folinate, canxi levofolinate, capecitabine, capromab, carboplatin, carfilzomib, carmofur, carmustine, catumaxomab, celecoxib, celmoleukin, ceritinib, cetuximab, chlorambucil, chlormadinone, chlormethine, cidofovir, cinacalcet, cisplatin, cladribine, clodronic axit, clofarabine, copanlisib , crisantaspase, cyclophosphamide, cyproterone, cytarabine, dacarbazine, dactinomycin, darbepoetin alfa, dabrafenib, dasatinib, daunorubicin, decitabine, degarelix, denileukin diftitox, denosumab, depreotide, deslorelin, dexrazoxane, dibrospidium clorua, dianhydrogalactitol, diclofenac, docetaxel, dolasetron, doxifluridine, doxorubicin, doxorubicin + estrone, dronabinol, eculizumab, edrecolomab, elliptinium axetat, eltrombopag, endostatin, enocitabine, enzalutamide, epirubicin, epitiostanol, epoetin alfa, epoetin beta, epoetin zeta, eptaplatin, eribulin, erlotinib, esomeprazole, estradiol, estramustine, etoposide, everolimus, exemestane, fadrozole, fentanyl, filgrastim, fluoxymesterone, floxuridine, fludarabine, flouraxil, flutamit, axit folinic, formestane, fosaprepitant, fotemustine, fulvestrant, gadobutrol, gadoteridol, gadoteric axit meglumine, gadoversetamide, gadoxetic axit, gallium nitrate, ganirelix, gefitinib, gemcitabine, gemtuzumab, Glucarpidase, glutoxim, GM-CSF, goserelin, granisetron, granulocyte colony stimulating factor, histamin dihydroclorua, histrelin, hydroxycarbamid, hạt I-125, lansoprazole, axit ibandronic, ibritumomab tiuxetan, ibrutinib, idarubicin, ifosfamide, imatinib, imiquimod, improsulfan, indisetron, axit incadronic, ingenol mebutate, interferon alfa, interferon beta, interferon gamma, iobitridol, iobenguane (123I), iomeprol, ipilimumab, irinotecan, Itraconazole, ixabepilone, lanreotide, lapatinib, Iasocholine, lenalidomide, lenograstim, lentinan, letrozole, leuprorelin, levamisole, levonorgestrel, levothyroxine natri, lisuride, lobaplatin, lomustine, lonidamin, masoprocol, medroxyprogesterone, megestrol, melarsoprol, melphalan, mepitiostane, mercaptopurine, mesna, methadone, methotrexate, methoxsalen, metylaminolevulinate, metylprednisolone, metyl-testosterone, metirosine, mifamurtide, miltefosine, miriplatin, mitobronitol,

mitoguazone, mitolactol, mitomycin, mitotane, mitoxantrone, mogamulizumab, molgramostim, mopidamol, morphine hydroclorua, morphine sulfat, nabilone, nabiximols, nafarelin, naloxone + pentazocine, naltrexone, nartograstim, nedaplatin, nelarabine, axit neridronic, nivolumabpentetreotide, nilotinib, nilutamide, nimorazole, nimotuzumab, nimustine, nitracrine, nivolumab, obinutuzumab, octreotide, ofatumumab, omacetaxine mepesuccinate, omeprazole, ondansetron, oprelvekin, orgotein, orilotimod, oxaliplatin, oxycodone, oxymetholone, ozogamicine, trị liệu gen p53, paclitaxel, palifermin, paladi-103 seed, palonosetron, axit pamidronic, panitumumab, pantoprazole, pazopanib, pegaspargase, PEG-epoetin beta (metoxy PEG-epoetin beta), pembrolizumab, pegfilgrastim, peginterferon alfa-2b, pemetrexed, pentazocine, pentostatin, peplomycin, Perflubutane, perfosfamide, Pertuzumab, picibanil, pilocarpine, pirarubicin, pixantrone, plerixafor, plicamycin, poliglusam, polyestradiol phosphat, polyvinylpyrolidon + natri hyaluronate, polysaccharide-K, pomalidomide, ponatinib, porfimer natri, pralatrexate, prednimustine, prednisone, procarbazine, procodazole, propranolol, quinagolide, rabeprazole, racotumomab, radium-223 clorua, radotinib, raloxifene, raltitrexed, ramosetron, ramucirumab, ranimustine, rasburicase, razoxane, refametinib , regorafenib, axit risedronic, rhenium-186 etidronate, rituximab, romidepsin, romiplostim, romurtide, roniciclib , samarium (153Sm) lexidronam, sargramostim, satumomab, secretin, sipuleucel-T, sizofiran, sobuzoxane, natri glycididazole, sorafenib, stanozolol, streptozocin, sunitinib, talaporfin, tamibarotene, tamoxifen, tapentadol, tasonermin, teceleukin, technetium (99mTc) nofetumomab merpentan, 99mTc-HYNIC-[Tyr3]-octreotide, tegafur, tegafur + gimeracil + oteracil, temoporfin, temozolomide, temsirolimus, teniposide, testosterone, tetrofosmin, thalidomide, thiotepa, thymalfasin, thyrotropin alfa, tioguanine, tocilizumab, topotecan, toremifene, tositumomab, trabectedin, tramadol, trastuzumab, trastuzumab emtansine, treosulfan, tretinoin, trifluridine + tipiracil, trilostane, triptorelin, trametinib, trofosfamide, thrombopoietin, tryptophan, ubenimex, valatinib, valrubicin, vandetanib, vapreotide, vemurafenib, vinblastine, vincristine, vindesine, vinflunine, vinorelbine, vismodegib, vorinostat, vorozole, vi cầu thủy tinh yttrium-90, zinostatin, zinostatin stimalamer, axit zoledronic, zorubicin.

Đã phát hiện ra, và phát hiện này cấu thành cơ sở của sáng chế này, là hợp chất theo sáng chế có các đặc tính bất ngờ và hữu ích.

Cụ thể, hợp chất theo sáng chế nêu trên bất ngờ được phát hiện là ức chế một cách hiệu quả Bub1 kinaza và do đó, có thể được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh về sự phát triển, tăng sinh và/hoặc sống sót tế bào không thể kiểm soát được, đáp ứng miễn dịch tế bào không thích hợp hoặc đáp ứng viêm tế bào không thích hợp hoặc các bệnh mà được kèm theo bởi sự phát triển, tăng sinh và/hoặc sống sót tế bào không thể kiểm soát được, đáp ứng miễn dịch tế bào không thích hợp hoặc đáp ứng viêm tế bào không thích hợp, cụ thể trong đó, sự phát triển, tăng sinh và/hoặc sống sót tế bào không thể kiểm soát được, đáp ứng miễn dịch tế bào không thích hợp hoặc đáp ứng viêm tế bào không thích hợp được trung gian bởi Bub1 kinaza, ví dụ như các khối u máu, khối u rắn, và/hoặc các di căn của chúng, ví dụ bệnh bạch cầu và hội chứng rối loạn sinh tủy, u lymphô ác tính, u vùng đầu và cổ bao gồm u não và các di căn ở não, khối u vùng lồng ngực bao gồm khối u phổi không phải tế bào nhỏ và tế bào nhỏ, u dạ dày - ruột, u nội tiết, u vú và u phụ khoa khác, u tiết niệu bao gồm các u ở thận, bàng quang và tiền liệt tuyến, u ở da, và sacôma và/hoặc các di căn của chúng.

Các hợp chất trung gian được sử dụng để tổng hợp hợp chất theo các điểm từ 1 đến 6 yêu cầu bảo hộ như được mô tả dưới đây là một khía cạnh khác nữa của sáng chế. Các hợp chất trung gian được ưu tiên là các hợp chất trung gian ví dụ như được bộc lộ dưới đây.

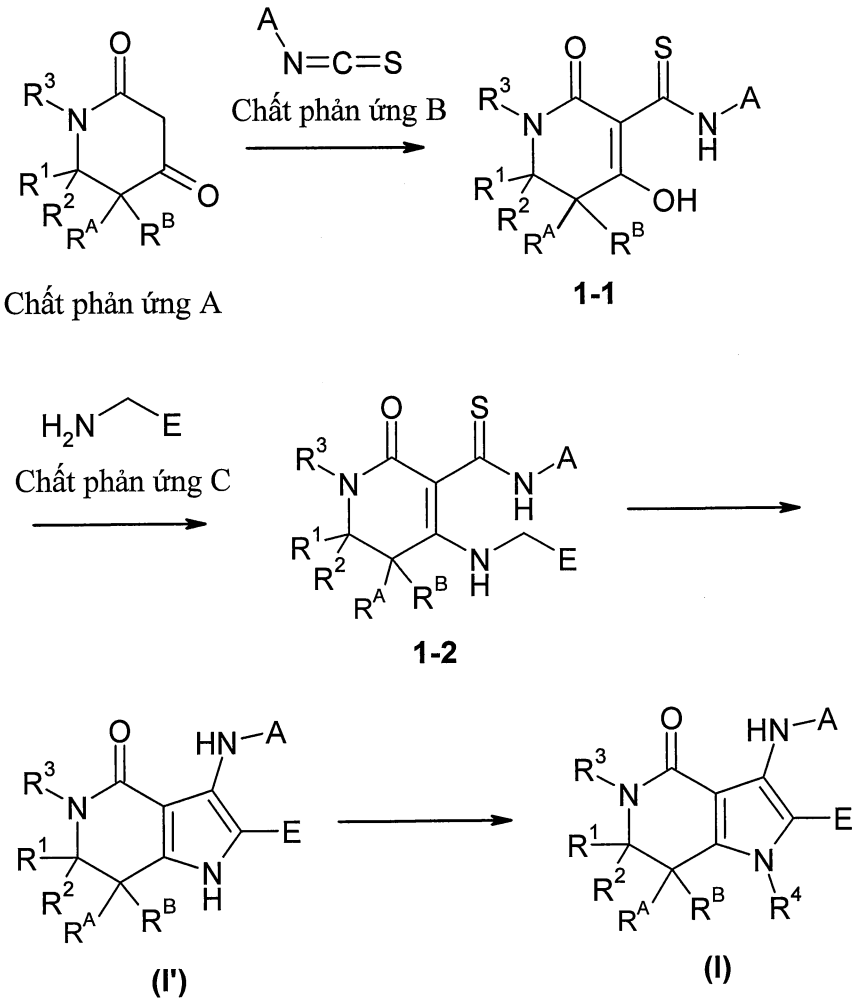
Quy trình chung

Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo các quy trình từ Quy trình 1 đến 4 sau.

Sơ đồ và các phương thức mô tả dưới đây minh họa các con đường tổng hợp cho hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế và không dự định giới hạn sáng chế. Hiển nhiên đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực là thứ tự chuyển đổi như được minh họa trong các sơ đồ có thể được cải biến theo nhiều cách khác nhau. Do đó, thứ tự chuyển

đổi minh họa trong các sơ đồ không dự định giới hạn bởi các thứ tự này. Ngoài ra, sự hoán chuyển của phần tử thế bất kỳ trong số các phần tử thế R^1, R^2, R^3, R^4, R^A và R^B, có thể đạt được trước và/hoặc sau các chuyển đổi minh họa. Các chuyển đổi này có thể như việc đưa vào nhóm bảo vệ, tách nhóm bảo vệ, phản ứng khử hoặc oxy hóa nhóm chức, phản ứng khử hydro, phản ứng halogen hóa, thế nguyên tử H bằng kim loại, phản ứng thế hoặc các phản ứng khác đã biết đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực. Các chuyển đổi này bao gồm chuyển đổi để đưa vào nhóm chức mà nhóm chức này cho phép hoán chuyển thêm các phần tử thế. Nhóm bảo vệ thích hợp và việc đưa vào và tách các nhóm này là đã biết với người có kỹ năng trong lĩnh vực (ví dụ, xem trong tài liệu T.W. Greene and P.G.M. Wutts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, Wiley 1999). Các ví dụ cụ thể được mô tả trong các đoạn tiếp sau.

Sơ đồ 1



Sơ đồ 1: Quy trình điều chế hợp chất có công thức chung (I), trong đó R^1, R^2, R^3, R^4, R^A, R^B, A và E có nghĩa như đã nêu đối với công thức chung (I) nêu trên.
Chất phản ứng A, chất phản ứng B và chất phản ứng C có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng các quy trình sẵn có trên trang thông tin công cộng, mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết. Các ví dụ cụ thể được mô tả trong các đoạn tiếp sau.

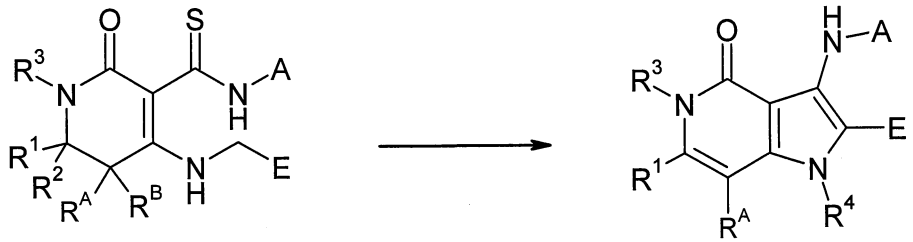
Piperidin-2,4-dion được thế thích hợp có công thức chung (chất phản ứng A), ví dụ như piperidin-2,4-dion, có thể được cho phản ứng với isothioxyanat được thế thích hợp (chất phản ứng B), ví dụ như phenylisothioxyanat, trong hệ dung môi thích hợp, ví dụ như axetonitril, với sự có mặt của bazơ thích hợp, ví dụ như trietylamin hoặc DBU, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến +100°C. Tốt hơn là phản ứng này được tiến hành ở 0°C hoặc +100°C để tạo ra hợp chất có công thức chung (1-1). Các phản ứng tương tự đã được tiến hành trong các tài liệu chuyên ngành (D. E. Worrall, J. Am. Chem. Soc., 1940, 62, 675).

Hợp chất trung gian có công thức chung (1-1) có thể được chuyển hóa thành Hợp chất trung gian có công thức chung (1-2) bằng cách phản ứng với amin thích hợp, ví dụ như 1-(pyridin-4-yl)metanamin, trong hệ dung môi thích hợp, ví dụ như etanol và etyl axetat, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến điểm sôi của của dung môi tương ứng, tốt hơn là phản ứng này được tiến hành ở điểm sôi của của dung môi tương ứng, nhờ đó nước được tạo thành trong phản ứng được loại bỏ ra khỏi phản ứng bằng các phương pháp mà chuyên gia trong lĩnh vực này đã biết, ví dụ như loại bỏ đồng sôi nước (điều kiện Dean-Stark) hoặc bằng sàng phân tử, để tạo ra Hợp chất trung gian có công thức chung (1-2).

Hợp chất trung gian có công thức chung (1-2) được cho phản ứng với bazơ và/hoặc chất phản ứng oxy hóa, tốt hơn là chất oxy hóa, ví dụ như hydro peroxit hoặc SIBX (axit iodoxybenzoic ổn định, trong hệ dung môi thích hợp, ví dụ như metanol, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -30°C đến điểm sôi của của dung môi tương ứng. Tốt hơn là phản ứng này được tiến hành ở điểm sôi của của dung môi tương ứng, để tạo ra Hợp chất trung gian có công thức chung (I').

Hợp chất trung gian có công thức chung (I') được cho phản ứng với chất alkyl hóa chứa nhóm rời chuyển được thích hợp, ví dụ như Cl, Br, aryl sulfonat, ví dụ như p-toluen sulfonat, hoặc alkyl sulfonat, ví dụ như metan sulfonat hoặc triflometan sulfonat, với sự có mặt của bazơ, ví dụ như natri hydrua, kali cacbonat, xeri cacbonat, trong hệ dung môi thích hợp, ví dụ như dimetylformamit, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi của của dung môi tương ứng, để tạo ra hợp chất có công thức chung (I).

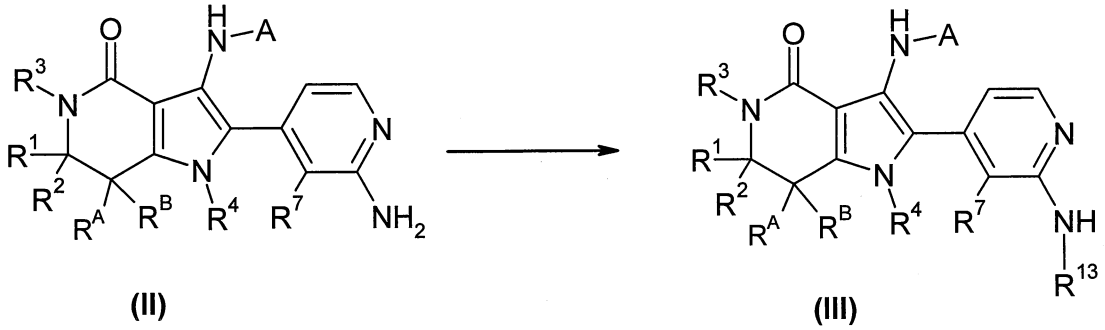
Sơ đồ 2



Sơ đồ 2: Quy trình điều chế hợp chất có công thức chung (Ib), trong đó R^1, R^2, R^3, R^4, R^A, R^B, A và E có nghĩa như đã nêu đối với công thức chung (I) nêu trên.

Hợp chất trung gian có công thức chung (1-2) được cho phản ứng trong điều kiện khử hydro, như các phản ứng đã biết (J. H. Hutchinson, *et al.*, J. Med. Chem., 1996, 39, 4583 – 4591, N. L. Subasinghe, *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2013, 23, 1063 – 1069, C. F. Jones, *et al.*, Synlett, 2010, 654 – 658, M. Noguchi, *et al.*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1986, 59, 1355 - 1362). Các điều kiện này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng, ví dụ, chất xúc tác kim loại, ví dụ như paladi trên than, trong hệ dung môi thích hợp, ví dụ như dimetylaxetamit, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 200°C của dung môi tương ứng, tốt hơn là ở nhiệt độ cao, để tạo ra hợp chất có công thức chung (Ib).

Sơ đồ 3



(II) (III)

Sơ đồ 3: Quy trình điều chế hợp chất có công thức chung (III), trong đó R^1, R^2, R^3, R^4, R^A, R^B, R^7 và A có nghĩa như đã nêu đối với công thức chung (I) nêu trên và R^{13} là R^{11}-C(O)-, $R^{11}O$-C(O)- hoặc $R^9R^{10}N$-C(O)-.

Hợp chất trung gian có công thức chung (II) được cho phản ứng với chất phản ứng axyl hóa, là chất axyl hóa có thể được tạo ra *tại chỗ*, để tạo ra hợp chất có công thức chung (III). Loại phản ứng này là đã biết rõ (ví dụ về các tài liệu chuyên ngành là: S. Miwatashi, *et al.*, J. Med. Chem., 2005, 48, 5966 – 5979; J. Zhao, *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2014, 24,. 2802 – 2806; M. P. Hay, *et al.*, J. Med. Chem., 2010, 53, 787 – 797; J. M. Keith, *et al.*, Med. Chem. Lett, 2012, 3, 823 – 827; J. Liang, *et al.*, Eur. J. Med. Chem., 2013, 67, 175 – 187).

Ví dụ không giới hạn về loại chất phản ứng này là:

i) axit carboxylic chất phản ứng khử nước thường được sử dụng trong việc tạo liên kết amit, ví dụ như (HBTU, HATU, PyBOP, BOP, T3P, EDC, DIC, DCC)

ii) axit flohydric, axit clohydric, axit bromhydric, tốt hơn là với sự có mặt của bazơ

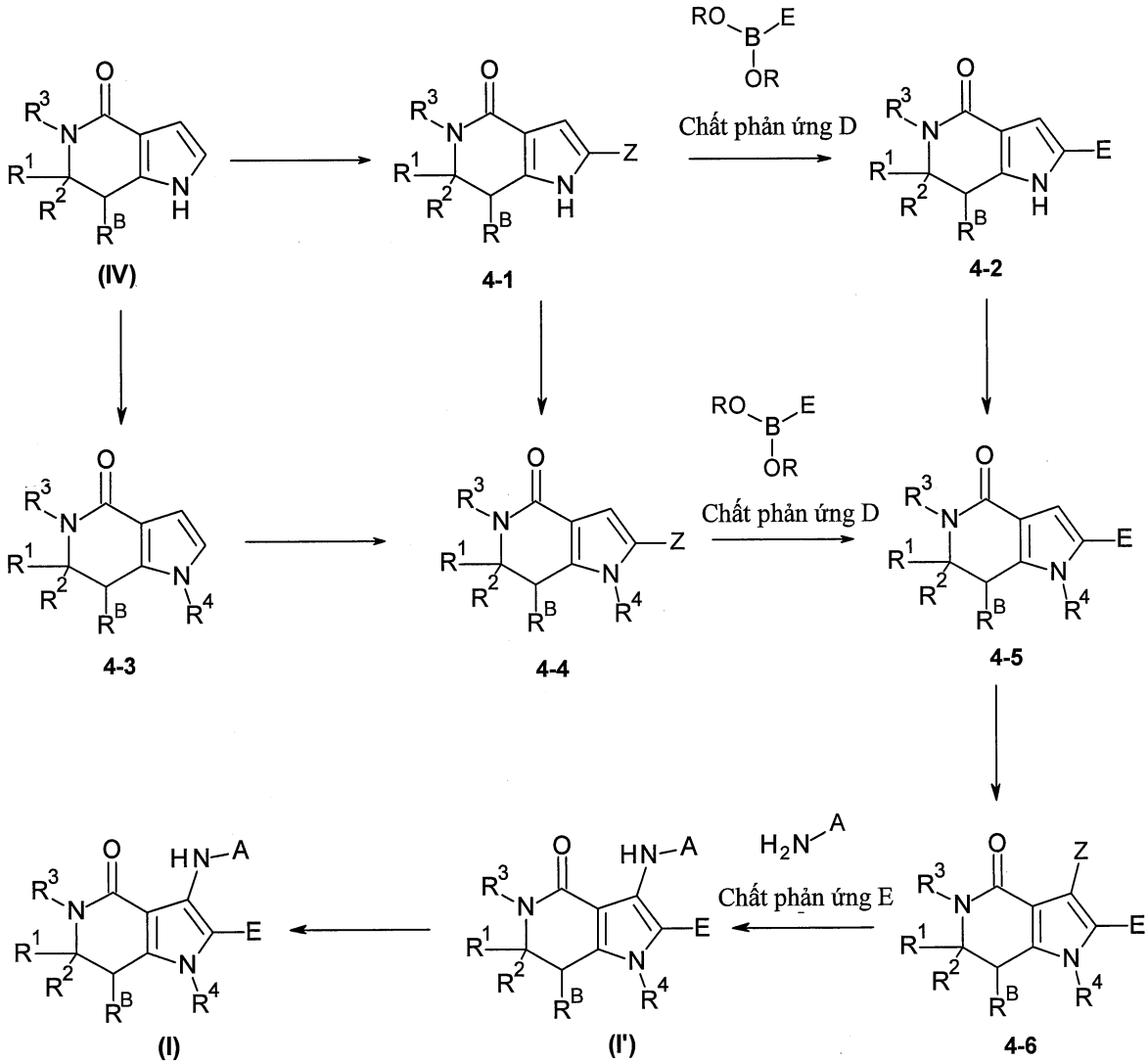
iii) axit anhydrit, tốt hơn là với sự có mặt của bazơ

iv) cloformat, tốt hơn là với sự có mặt của bazơ

v) isoxyanat, tốt hơn là với sự có mặt của bazơ

vi) isothioxyanat, tốt hơn là với sự có mặt của bazơ

Sơ đồ 4



Sơ đồ 4: Quy trình điều chế hợp chất có công thức chung (I), trong đó R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^B, A và E có nghĩa như đã nêu đối với công thức chung (I) nêu trên. Ngoài ra, sự hoán chuyển của phần tử thế bất kỳ trong số các phần tử thế, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^B, A và E có thể đạt được trước và/hoặc sau các chuyển đổi minh họa. Gốc R trong chất phản ứng D có thể là hydro để thể hiện axit boronic hoặc nhóm alkyl để thể hiện boronic este, tùy ý cả hai nhóm R có thể được gắn với nhau để thể hiện, ví dụ, pincacol boronic este. The phần tử thay thế Z trong Hợp chất trung gian có công thức chung 4-1, 4-4 và 4-6 có thể là nhóm rời chuyển được thích hợp, ví dụ như Cl, Br, I, aryl sulfonat, ví dụ như *p*-toluen sulfonat, hoặc alkyl sulfonat, ví dụ như metan sulfonat hoặc triflometan sulfonat.

Các chuyển đổi này có thể như việc đưa vào nhóm bảo vệ, tách nhóm bảo vệ, phản ứng khử hoặc oxy hóa nhóm chức, phản ứng halogen hóa, thế nguyên tử H bằng

kim loại, phản ứng thế hoặc các phản ứng khác đã biết đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực. Các chuyển đổi này bao gồm chuyển đổi để đưa vào nhóm chức mà nhóm chức này cho phép hoán chuyển thêm các phần tử thế. Nhóm bảo vệ thích hợp và việc đưa vào và tách các nhóm này là đã biết với người có kỹ năng trong lĩnh vực (ví dụ, xem trong tài liệu T.W. Greene and P.G.M. Wutts in Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, Wiley 1999). Các ví dụ cụ thể được mô tả trong các đoạn tiếp sau.

Hợp chất trung gian có công thức chung (IV) là có bán trên thị trường hoặc được thông báo trong trang thông tin công cộng, xem hướng dẫn, ví dụ, của Menichincheri et al., WO2014/72220 A1; Clark et al., J. Heterocyclic Chem., 1993, 30, 829 – 831; Clark et al., J. Med. Chem., 1993, 36, 2645 – 2657; Schneller et al., J. Med. Chem., 1978, 21, 990 – 993.

Hợp chất trung gian có công thức chung (IV) hoặc Hợp chất trung gian có công thức 4-3 có thể được cho phản ứng để đưa vào phần tử thay thế Z, tốt hơn là halogenua, các phản ứng này là đã được chuyên gia trong lĩnh vực này biết đến (xem Menichincheri et al., WO2014/72220 A1 (đưa vào bromua và iodua); Smith et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2007, 17, 673 – 678 (đưa vào bromua) Cee et al., WO2014/22752 A1 (đưa vào bromua)) để tạo ra Hợp chất trung gian có công thức 4-1 từ hợp chất có công thức (IV) hoặc Hợp chất trung gian có công thức 4-4 từ hợp chất có công thức 4-3.

Hợp chất trung gian có công thức chung (IV) hoặc Hợp chất trung gian có công thức 4-2 có thể được cho phản ứng để đưa vào nhóm R^4, ví dụ như nhóm alkyl bằng cách alkyl hóa trong điều kiện bazơ (Marchionni et al., WO2009/40399 A1) hoặc sử dụng phản ứng Mitsunobu (US2007/142414 A1) hoặc nhóm tert-butoxycarbonyl (Boc) (Kim et al., WO2013/62344 A1; Voss et al., WO2015/22073 A1) để tạo ra Hợp chất trung gian có công thức 4-3 từ hợp chất có công thức chung (IV) hoặc Hợp chất trung gian có công thức 4-4 từ hợp chất có công thức 4-1 hoặc Hợp chất trung gian có công thức 4-5 từ hợp chất có công thức 4-2.

Hợp chất trung gian có công thức chung 4-1 hoặc Hợp chất trung gian có công thức 4-4 có thể được cho phản ứng để đưa vào phần tử thay thế E, ví dụ như nhóm aryl hoặc heteroaryl bằng cách sử dụng phản ứng có xúc tác kim loại, ví dụ như phản ứng Suzuki. Các phản ứng này là đã được chuyên gia trong lĩnh vực này biết đến (WO2007/39740 A2; Cee et al., WO2014/22752 A1; Smith et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2007, 17, 673 – 678) và có thể được sử dụng để tạo ra Hợp chất trung gian có công thức 4-2 từ hợp chất có công thức chung 4-1 hoặc Hợp chất trung gian có công thức 4-5 từ hợp chất có công thức 4-4.

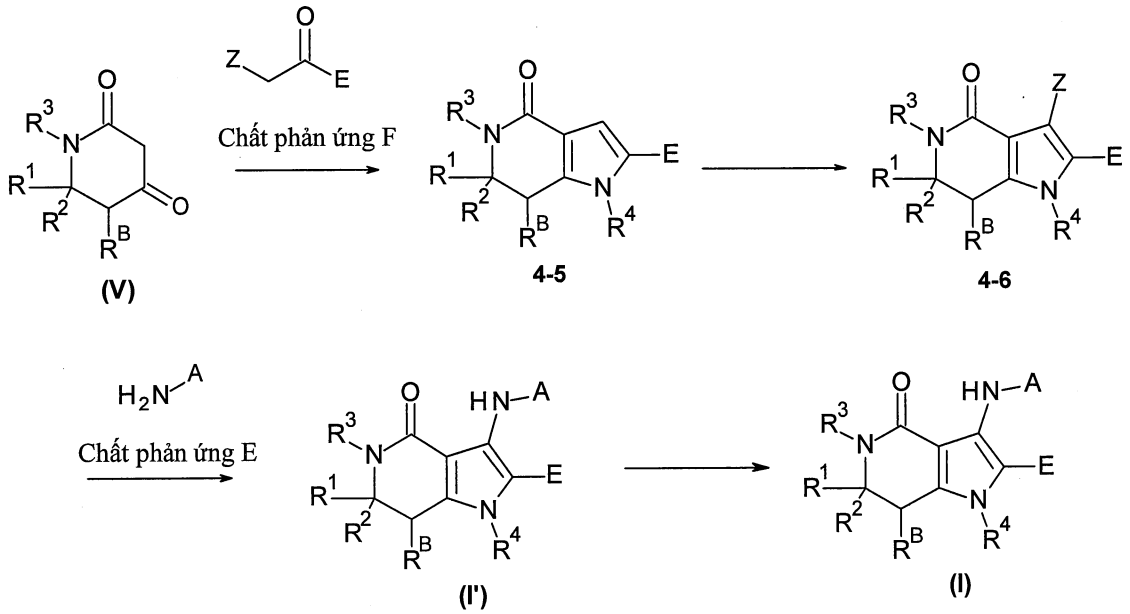
Hợp chất trung gian có công thức chung (4-5) có thể được cho phản ứng với chất phản ứng halogen hóa thích hợp, ví dụ như đồng(I) bromua và *N*-bromosucxinimit, tốt hơn là *N*-bromosucxinimit, trong hệ dung môi thích hợp, ví dụ như axetonitril, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi của của dung môi tương ứng, tốt hơn là phản ứng này được tiến hành ở nhiệt độ trong phòng, để tạo ra hợp chất có công thức chung (4-6). Các ví dụ tương tự về brom hóa pyrol đã được đã được công bố trước đây bằng cách sử dụng lactam (Aiello, E. et al., J. Heterocyclic Chem., 1982, 19, 977 – 979; Duranti, A. et al., Bioorg. Med. Chem., 2003, 11, 3965 – 3973).

Hợp chất trung gian có công thức chung (4-6) có thể được cho phản ứng với a thích hợp amin bậc một, ví dụ như primary thơm amin và amin bậc một, tốt hơn là primary thơm amin, ví dụ như anilin hoặc 3-aminothiophen, với sự có mặt của bazơ, ví dụ như lithi bis(trimetylsilyl)amit (LHMDS), với sự có mặt của chất xúc tác, ví dụ như a thích hợp phối tử, tốt hơn là 2-(di-tert-butylphosphino)-2′,4′,6′- triisopropyl-3,6-dimetoxy-1,1′-biphenyl (tBuBrettPhos) và với sự có mặt của chất tiền xúc tác, ví dụ như a paladi chất tiền xúc tác, tốt hơn là clo[2-(dixyclohexylphosphino)-3,6-dimetoxy-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl][2-(2-aminoetyl)phenyl]paladi(II) (sản phẩm cộng BrettPhos-PreCat MTBE ete) trong hệ dung môi thích hợp, ví dụ như tetrahydrofuran (THF), ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 200°C, tốt hơn là phản ứng này được tiến hành ở 80°C, để tạo ra hợp chất có công thức chung (I').

Hợp chất trung gian có công thức chung (I') được cho phản ứng với chất alkyl hóa chứa nhóm rời chuyển được thích hợp, ví dụ như Cl, Br, aryl sulfonat, ví dụ như p-toluen sulfonat, hoặc alkyl sulfonat, ví dụ như metan sulfonat hoặc triflometan sulfonat,

với sự có mặt của bazơ, ví dụ như natri hydrua, kali cacbonat, xeri cacbonat, trong hệ dung môi thích hợp, ví dụ như dimetylformamit, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi của của dung môi tương ứng, để tạo ra hợp chất trung gian có công thức chung (I).

Sơ đồ 5



Sơ đồ 5: Quy trình điều chế hợp chất có công thức chung (I), trong đó R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^B, A và E có nghĩa như đã nêu đối với công thức chung (I) nêu trên. Ngoài ra, sự hoán chuyển của phần tử thế bất kỳ trong số các phần tử thế, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^B, A và E có thể đạt được trước và/hoặc sau các chuyển đổi minh họa. Phần tử thay thế Z trong Hợp chất trung gian có công thức chung 4-6 có thể là nhóm rời chuyển được thích hợp, ví dụ như Cl, Br, I, aryl sulfonat ví dụ như p-toluen sulfonat, hoặc alkyl sulfonat ví dụ như metan sulfonat hoặc triflometan sulfonat. Các chuyển đổi này có thể như việc đưa vào nhóm bảo vệ, tách nhóm bảo vệ, phản ứng khử hoặc oxy hóa nhóm chức, phản ứng halogen hóa, thế nguyên tử H bằng kim loại, phản ứng thế hoặc các phản ứng khác đã biết đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực. Các chuyển đổi này bao gồm chuyển đổi để đưa vào nhóm chức mà nhóm chức này cho phép hoán chuyển thêm các phần tử thế. Nhóm bảo vệ thích hợp và việc đưa vào và tách các nhóm này là đã biết với người có kỹ năng trong lĩnh vực (ví dụ, xem trong tài liệu T.W. Greene and P.G.M. Wuts in Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, Wiley 1999). Các ví dụ cụ thể được mô tả trong các đoạn tiếp sau.

Hợp chất có công thức (I) cũng có thể được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp tổng hợp được mô tả trên Sơ đồ 3. Chất phản ứng E và chất phản ứng F có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng các quy trình sẵn có trên trang thông tin công cộng, mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết.

1,3-dicarbonyl được thế thích hợp có công thức chung (V) có thể được cho phản ứng với hợp chất được thế thích hợp có công thức chung (chất phản ứng F) trong đó Z là nhóm rời chuyển được thích hợp, ví dụ như bromua, clorua, với sự có mặt của muối amoni, ví dụ như amoni axetat có thể tạo ra Hợp chất trung gian có công thức chung (4-5). Các ví dụ tương tự về việc tạo thành nhân pyrol theo cách này đã được công bố trước đây bằng cách sử dụng lactam (Anderson, D. R. et al., J. Med. Chem., 2007, 50, 2647 – 2654; Amici, R. et al., J. Med. Chem., 2008, 51, 487 – 501; Bargiotti, A. et al., J. Med. Chem., 2009, 52, 293 – 307; Voss etal., WO 2015/022073 A1).

Hợp chất trung gian có công thức chung (4-5) có thể được cho phản ứng với chất phản ứng halogen hóa thích hợp, ví dụ như đồng(I) bromua và *N*-bromosucxinimit, tốt hơn là *N*-bromosucxinimit, trong hệ dung môi thích hợp, ví dụ như axetonitril, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi của của dung môi tương ứng, tốt hơn là phản ứng này được tiến hành ở nhiệt độ trong phòng, để tạo ra hợp chất có công thức chung (4-6). Các ví dụ tương tự về brom hóa pyrol đã được đã được công bố trước đây bằng cách sử dụng lactam (Aiello, E. et al., J. Heterocyclic Chem., 1982, 19, 977 – 979; Duranti, A. et al., Bioorg. Med. Chem., 2003, 11, 3965 – 3973).

Hợp chất trung gian có công thức chung (4-6) có thể được cho phản ứng với a thích hợp amin bậc một, ví dụ như primary thơm amin và amin bậc một, tốt hơn là primary thơm amin, ví dụ như anilin hoặc 3-aminothiophen, với sự có mặt của bazơ, ví dụ như lithi bis(trimetylsilyl)amit (LHMDS), với sự có mặt của chất xúc tác, ví dụ như a thích hợp phối tử, tốt hơn là 2-(di-tert-butylphosphino)-2′,4′,6′- triisopropyl-3,6-dimetoxy-1,1′-biphenyl (tBuBrettPhos) và với sự có mặt của chất tiền xúc tác, ví dụ như a paladi chất tiền xúc tác, tốt hơn là clo[2-(dixyclohexylphosphino)-3,6-dimetoxy-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl][2-(2-aminoetyl)phenyl]paladi(II) (sản phẩm cộng

BrettPhos-PreCat MTBE ete) trong hệ dung môi thích hợp, ví dụ như tetrahydrofuran (THF), ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 200°C, tốt hơn là phản ứng này được tiến hành ở 80°C, để tạo ra hợp chất có công thức chung (I').

Hợp chất trung gian có công thức chung (I') được cho phản ứng với chất alkyl hóa chứa nhóm rời chuyển được thích hợp, ví dụ như Cl, Br, aryl sulfonat, ví dụ như p-toluen sulfonat, hoặc alkyl sulfonat, ví dụ như metan sulfonat hoặc triflometan sulfonat, với sự có mặt của bazơ, ví dụ như natri hydrua, kali cacbonat, xeri cacbonat, trong hệ dung môi thích hợp, ví dụ như dimetylformamit, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi của của dung môi tương ứng, để tạo ra hợp chất trung gian có công thức chung (I).

Chuyên gia trong lĩnh vực này đã biết được rằng, nếu có nhiều tâm hoạt động trong hợp chất ban đầu hoặc hợp chất trung gian, có thể cần phải bao vây một hoặc nhiều tâm hoạt động này một cách tạm thời bằng nhóm bảo vệ để cho phản ứng diễn ra một cách cụ thể ở tâm phản ứng mong muốn. Mô tả chi tiết về việc sử dụng một lượng lớn nhóm bảo vệ đã được chứng minh được tìm thấy, ví dụ, trong T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1999, 3rd Ed., hoặc trong P. Kocienski, Protecting Groups, Thieme Medical Publishers, 2000.

Hợp chất theo sáng chế được tách và tinh chế theo cách đã biết, ví dụ, bằng cách chưng cất dung môi *trong chân không* và tái kết tinh cặn thu được từ dung môi thích hợp hoặc cho nó qua một trong số các phương pháp tinh chế thông thường, như sắc ký trên nền mang thích hợp. Thêm vào đó, có thể áp dụng HPLC pha đảo. Hợp chất theo sáng chế có đủ nhóm chức bazơ hoặc axit, có thể tạo thành muối, như trong trường hợp hợp chất theo sáng chế đủ nhóm chức bazơ, ví dụ là muối trifloaxetat hoặc format, hoặc trong trường hợp hợp chất theo sáng chế đủ nhóm chức axit, ví dụ là muối amoni. Muối thuộc loại này có thể được biến đổi lần lượt thành dạng bazơ tự do hoặc axit tự do của nó, bằng các phương pháp mà chuyên gia trong lĩnh vực này đã biết, hoặc được sử dụng dưới dạng muối trong các thử nghiệm sinh học tiếp theo. Thêm vào đó, quá trình sấy khô trong khi tách hợp chất theo sáng chế có thể không loại bỏ được hoàn toàn vết của đồng dung môi, đặc biệt như axit formic hoặc axit trifloaxetic, để tạo ra solvat hoặc

phức. Chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ nhận thấy solvat hoặc phức nào là chấp nhận được để sử dụng trong các thử nghiệm sinh học tiếp theo. Cần phải hiểu rằng dạng cụ thể (ví dụ, muối, bazơ tự do, axit tự do, solvat, kể cả phức) của hợp chất theo sáng chế như được tách và được mô tả trong bản mô tả này là không nhất thiết chỉ ở dạng trong đó hợp chất này có thể áp dụng cho thử nghiệm sinh học để định lượng hoạt tính sinh học đặc hiệu.

Muối của hợp chất có công thức (I) theo sáng chế có thể thu được bằng cách hòa tan hợp chất tự do trong dung môi thích hợp (ví dụ keton như axeton, metyletylketon hoặc metylisobutylketon, ete như dietyl ete, tetrahydrofuran hoặc dioxan, hydrocarbon clo hóa như metylen clorua hoặc cloform, hoặc rượu béo phân tử lượng thấp như metanol, etanol hoặc isopropanol) chứa axit hoặc bazơ mong muốn, hoặc để tiếp theo, bổ sung axit hoặc bazơ mong muốn vào đó. Axit hoặc bazơ có thể sử dụng trong quy trình tách muối, tùy thuộc vào liệu đa axit hoặc đơn axit hoặc bazơ có liên quan và tùy thuộc vào muối nào là mong muốn, với tỷ lệ đẳng phân tử hoặc tỷ lệ khác. Muối thu được bằng cách lọc, tái kết tinh, kết tinh bằng không dung môi cho muối hoặc bằng cách làm bay hơi dung môi. Muối thu được có thể được chuyển hóa thành hợp chất tự do, mà đến lượt nó có thể được chuyển hóa thành muối. Theo cách này, muối không dược dụng, mà có thể thu được, ví dụ, ở dạng sản phẩm xử lý trong quá trình sản xuất trên quy mô công nghiệp, có thể được chuyển hóa thành muối dược dụng bằng các quy trình mà chuyên gia trong lĩnh vực này đã biết. Được ưu tiên đặc biệt là hydroclorua và các quy trình được sử dụng trong phần ví dụ.

Chất đồng phân không đối quang tinh khiết và chất đồng phân đối ảnh tinh khiết của hợp chất và muối theo sáng chế có thể thu được, ví dụ bằng cách tổng hợp bất đối xứng, bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu bất đối xứng trong quá trình tổng hợp hoặc bằng cách tách hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang thu được trong quá trình tổng hợp.

Hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang có thể tách thành chất đồng phân đối ảnh tinh khiết và chất đồng phân không đối quang tinh khiết bằng các phương pháp mà chuyên gia trong lĩnh vực này đã biết. Tốt hơn, nếu hỗn hợp

chất đồng phân không đối quang được tách bằng cách kết tinh, cụ thể là kết tinh phân đoạn, hoặc sắc ký. Hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh có thể được tách, ví dụ, bằng cách tạo thành chất đồng phân không đối quang với chất bổ trợ bất đối xứng, dung giải chất đồng phân không đối quang thu được và loại bỏ chất bổ trợ bất đối xứng này. Để làm chất bổ trợ bất đối xứng, ví dụ, axit bất đối xứng có thể được sử dụng để tách bazơ đồng phân đối ảnh, ví dụ như axit mandelic và bazơ bất đối xứng có thể được sử dụng để tách axit đồng phân đối ảnh bằng cách tạo thành muối đồng phân không đối quang. Thêm vào đó, chất dẫn xuất đồng phân không đối quang như este đồng phân không đối quang có thể được tạo thành lần lượt từ hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh của rượu hoặc hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh của axit, bằng cách sử dụng lần lượt axit bất đối xứng hoặc rượu bất đối xứng, làm chất bổ trợ bất đối xứng. Ngoài ra, phức chất đồng phân không đối quang hoặc clathrat đồng phân không đối quang có thể được sử dụng để tách hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh. Theo cách khác, hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh có thể được tách bằng cách sử dụng cột tách bất đối xứng trong sắc ký. Phương pháp thích hợp khác để tách chất đồng phân đối ảnh là tách bằng enzym.

Theo khía cạnh được ưu tiên, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất theo các điểm từ 1 đến 6 yêu cầu bảo hộ theo các ví dụ, cũng như các hợp chất trung gian được sử dụng để điều chế chúng.

Tùy ý, hợp chất có công thức (I) có thể được chuyển hóa thành muối của chúng, hoặc, tùy ý, muối của hợp chất có công thức (I) có thể được chuyển hóa thành hợp chất tự do. Các quy trình tương ứng là thông thường đối với chuyên gia trong lĩnh vực này.

Tính hữu ích thương mại

Như đã nêu ở trên, hợp chất theo sáng chế bất ngờ được phát hiện là ức chế một cách hiệu quả Bub1 mà cuối cùng dẫn đến tế bào bị chết, ví dụ, việc chết theo chương trình, và do đó, có thể được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh về sự phát triển, tăng sinh và/hoặc sống sót tế bào không thể kiểm soát được, đáp ứng miễn dịch tế bào không thích hợp hoặc đáp ứng viêm tế bào không thích hợp hoặc các bệnh mà được kèm theo bởi sự phát triển, tăng sinh và/hoặc sống sót tế bào không thể kiểm soát được, đáp ứng miễn dịch tế bào không thích hợp hoặc đáp ứng viêm tế bào không thích hợp,

cụ thể trong đó, sự phát triển, tăng sinh và/hoặc sống sót tế bào không thể kiểm soát được, đáp ứng miễn dịch tế bào không thích hợp hoặc đáp ứng viêm tế bào không thích hợp được trung gian bởi Bub1, ví dụ như, khối u tân sinh lành tính và ác tính, cụ thể hơn là các khối u máu, khối u rắn, và/hoặc các di căn của chúng, ví dụ bệnh bạch cầu và hội chứng rối loạn sinh tủy, u lymphô ác tính, u vùng đầu và cổ bao gồm u não và các di căn ở não, khối u vùng lồng ngực bao gồm khối u phổi không phải tế bào nhỏ và tế bào nhỏ, u dạ dày - ruột, u nội tiết, u vú và u phụ khoa khác, u tiết niệu bao gồm các u ở thận, bàng quang và tiền liệt tuyến, u ở da, và sacôma và/hoặc các di căn của chúng. Đặc biệt là khối u máu, khối u rắn, và/hoặc di căn của khối u vú, bàng quang, xương, não, hệ thần kinh trung ương và ngoại biên, cổ tử cung, ruột kết, tuyến nội tiết (ví dụ, tuyến giáp và vỏ thượng thận), nội tiết, màng trong tử cung, thực quản, dạ dày-ruột, tế bào mầm, thận, gan, phổi, thanh quản và hầu dưới, u trung biểu mô, buồng trứng, tuyến tụy, tiền liệt tuyến, trực tràng, thận, ruột non, mô mềm, dạ dày, da, tinh hoàn, niệu quản, âm đạo và âm hộ cũng như khối u tân sinh ác tính bao gồm khối u nguyên phát ở các cơ quan này và khối u thứ phát ở các cơ quan xa ("khối u di căn"). Khối u máu có thể là, được ví dụ bằng dạng lan chậm và lan nhanh của bệnh bạch cầu và u lympho, cụ thể là bệnh non-Hodgkins, bệnh bạch cầu tủy mạn tính và cấp tính (chronic và acute myeloid leukemia - CML / AML), acute lymphoblastic leukemia (ALL), bệnh Hodgkins, bệnh đa u tủy và u lympho tế bào T. Cũng được bao hàm là hội chứng loạn sản tủy, u tân sinh từ tương bào, hội chứng cận ung thư, và ung thư của các vị trí nguyên phát không xác định cũng như khối u ác tính liên quan đến AIDS.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (I) để điều trị khối u cổ tử cung, vú, phổi tế bào không nhỏ, tiền liệt tuyến, ruột kết và khối u ác tính và/hoặc di căn của chúng, đặc biệt được ưu tiên để điều trị chúng cũng như phương pháp điều trị khối u cổ tử cung, vú, phổi tế bào không nhỏ, tiền liệt tuyến, ruột kết và khối u ác tính và/hoặc di căn của chúng bao gồm bước dùng lượng có tác dụng trị liệu của hợp chất có công thức (I).

Do đó, theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I), hoặc N-oxit, muối, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối của N-oxit, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể, tốt hơn là muối dược dụng

của nó hoặc hỗp hợp của chúng, như được mô tả và xác định ở đây, để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh, đặc biệt để sử dụng trong điều trị bệnh.

Phần mô tả còn bộc lộ việc sử dụng hợp chất có công thức chung (I) mô tả ở trên hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, hoặc muối của nó, tốt hơn là muối dược dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, để phòng ngừa hoặc điều trị rối loạn tăng sinh hoặc rối loạn đáp ứng dẫn đến làm chết tế bào, nghĩa là, việc chết theo chương trình.

Thuật ngữ "không thích hợp" trong ngữ cảnh của sáng chế, nhất là trong ngữ cảnh "đáp ứng miễn dịch tế bào không thích hợp hoặc đáp ứng viêm tế bào không thích hợp", như được sử dụng trong bản mô tả này, tốt hơn được hiểu có nghĩa là một đáp ứng mà thấp hơn hoặc cao hơn so với bình thường và có liên quan với, chịu trách nhiệm về, hoặc dẫn đến bệnh lý của các bệnh nêu trên.

Tốt hơn là, việc sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh, đặc biệt là để điều trị, trong đó bệnh là bệnh về khối u máu, khối u rắn và/hoặc di căn của chúng.

Phần mô tả còn bộc lộ việc sử dụng hợp chất có công thức (I) để phòng ngừa hoặc điều trị khối u cổ tử cung, vú, phổi tế bào không nhỏ, tiền liệt tuyến, ruột kết và khối u ác tính và/hoặc di căn của chúng, đặc biệt được ưu tiên cho việc điều trị các khối u này.

Phần mô tả còn bộc lộ việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, hoặc muối của nó, cụ thể là muối dược dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, như được mô tả trong bản mô tả này, để sản xuất thuốc để điều trị hoặc phòng bệnh, trong đó bệnh này là rối loạn tăng sinh hoặc rối loạn đáp ứng dẫn đến làm chết tế bào, nghĩa là, việc chết theo chương trình Theo một phương án, bệnh này là các loại u máu, u rắn và/hoặc các di căn của chúng. Theo một phương án khác, bệnh này là khối u cổ tử cung, vú, phổi tế bào không nhỏ, tiền liệt tuyến, ruột kết và khối u ác tính và/hoặc di căn của chúng.

Phương pháp điều trị các rối loạn tăng sinh cao

Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp sử dụng hợp chất theo sáng chế và dược phẩm chứa hợp chất này, để điều trị các rối loạn tăng sinh cao ở động vật có vú. Hợp chất có thể được sử dụng để ức chế, ngăn chặn, làm giảm, làm thuyên giảm, v.v., sự tăng sinh tế bào và/hoặc sự phân chia tế bào, và/hoặc dẫn đến tế bào bị chết, ví dụ, sự chết tế bào theo lập trình. Phương pháp này bao gồm bước sử dụng cho động vật có vú cần điều trị, bao gồm cả người, một lượng của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân, dạng đa hình, chất chuyển hóa, hydrat, solvat hoặc este của nó; v.v., lượng này có hiệu quả điều trị rối loạn nêu trên. Rối loạn tăng sinh cao bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ, bệnh vẩy nến, u sùi và các bệnh tăng sản khác ảnh hưởng đến da, bệnh phì đại tiền liệt tuyến lành tính (benign prostate hyperplasia-BPH), các khối u rắn như ung thư vú, ung thư đường hô hấp, não, các cơ quan sinh sản, đường tiêu hóa, đường tiết niệu, mắt, gan, da, đầu và cổ, tuyến giáp, tuyến cận giáp và các di căn xa của chúng. Rối loạn nêu trên cũng bao gồm các u lymphô, sacôm và bệnh bạch cầu.

Ví dụ về ung thư vú bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ung thư biểu mô ống dẫn sữa xâm lấn, ung thư biểu mô thùy xâm lấn, ung thư biểu mô ống dẫn sữa tại chỗ, và ung thư biểu mô thùy tại chỗ.

Ví dụ về ung thư đường hô hấp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở ung thư phổi tế bào nhỏ và không phải tế bào nhỏ, cũng như ung thư phế quản và u nguyên bào phổi màng phổi.

Ví dụ về ung thư não bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, u thân não và u thần kinh đệm dưới đồi, u tế bào hình sao tiểu não và não, u nguyên bào tủy, u màng não thất, cũng như khối u thần kinh ngoại bì và u tuyến tùng.

Các khối u thuộc cơ quan sinh sản nam giới bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ung thư tiền liệt tuyến và ung thư tinh hoàn. Các khối u thuộc cơ quan sinh sản nữ giới bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ung thư nội mạc tử cung, cổ tử cung, buồng trứng, âm đạo và âm hộ, cũng như sacôm tử cung.

Các khối u ở đường tiêu hóa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ung thư hậu môn, đại tràng, đại - trực tràng, thực quản, túi mật, dạ dày, tụy, trực tràng, ruột non và ung thư tuyến nước bọt.

Các khối u ở đường tiết niệu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ung thư bàng quang, dương vật, thận, bể thận, niệu quản, niệu đạo và ung thư thận nhú ở người.

Các ung thư ở mắt bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, u hắc sắc tố trong mắt và u nguyên bào võng mạc.

Ví dụ về ung thư gan bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ung thư tế bào gan (ung thư tế bào gan có hoặc không thay đổi dạng xơ dẹt), ung thư đường mật (ung thư đường dẫn mật trong gan) và ung thư tế bào gan đường mật hỗn hợp.

Các ung thư ở da bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, ung thư biểu mô tế bào vẩy, sacôm Kaposi, u sắc tố ác tính, ung thư da tế bào Merkel và ung thư da không sắc tố.

Các ung thư vùng đầu và cổ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở ung thư thanh quản, hạ hầu, mũi hầu, miệng hầu, ung thư môi và khoang miệng và tế bào vẩy. Các u lymphô bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở u lymphô liên quan đến AIDS, u lymphô không Hodgkin, u lymphô tế bào T ở da, u lymphô Burkitt, bệnh Hodgkin và u lymphô thuộc hệ thần kinh trung ương.

Các sacôm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sacôm mô mềm, sacôm xương, u mô bào xơ ác tính, sacôm lymphô, và sacôm cơ vân.

Bệnh bạch cầu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh bạch cầu cấp dòng tủy, bệnh bạch cầu cấp dòng lymphô, bệnh bạch cầu lymphô bào mãn tính, bệnh bạch cầu nguyên bào tủy mãn tính và bệnh bạch cầu tế bào tóc.

Các rối loạn này đã được mô tả đặc trưng ở người, nhưng cũng tồn tại với bệnh căn tương tự ở các động vật có vú khác và có thể được điều trị bằng cách sử dụng dược phẩm theo sáng chế.

Thuật ngữ "điều trị" hoặc "việc điều trị" như được nêu trong toàn bộ bản mô tả này được sử dụng theo cách thông thường, ví dụ, quản lý hoặc chăm sóc đối tượng nhằm mục đích chiến thắng, làm thuyên giảm, làm giảm, làm dịu, cải thiện tình trạng, v.v. , của bệnh hoặc rối loạn, như cacxinôm.

Phương pháp điều trị các rối loạn kinaza

Phần mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị các rối loạn kết hợp với hoạt tính kinaza ngoại bào gây phân bào khác thường, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đột quỵ, suy tim, gan to, tim to, tiểu đường, bệnh Alzheimer, xơ nang, các triệu chứng của đào thải cơ quan ghép, sốc nhiễm trùng hoặc bệnh hen.

Lượng hiệu quả của hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị các rối loạn như vậy, bao gồm các bệnh (*ví dụ, ung thư*) nêu trong phần tình trạng kỹ thuật ở trên. Tuy nhiên, các bệnh ung nêu trên và các bệnh khác có thể được điều trị bằng hợp chất theo sáng chế, bất luận cơ chế tác động và/hoặc mối quan hệ giữa kinaza và rối loạn như thế nào.

Thuật ngữ "hoạt tính kinaza bất thường" hoặc "hoạt tính tyrosin kinaza bất thường" bao gồm sự biểu hiện hoặc hoạt tính bất thường bất kỳ của gen mã hóa kinaza hoặc của polypeptit mà nó mã hóa. Ví dụ về hoạt tính bất thường như vậy, bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, sự biểu hiện quá mức của gen hoặc polypeptit; sự khuếch đại gen; các đột biến dẫn đến hoạt tính kinaza có hoạt tính cơ bản hoặc hoạt tính quá mức; các đột biến, khuyết, thay thế, bổ sung gen, v.v.

Phần mô tả cũng bộc lộ phương pháp ức chế hoạt tính kinaza, nhất là kinaza ngoại bào gây phân bào, bao gồm bước sử dụng một lượng hiệu quả của hợp chất theo sáng chế, bao gồm muối, dạng đa hình, chất chuyển hóa, hydrat, solvat, tiền dược chất (ví dụ, este) của chúng và các dạng đồng phân không đối quang của chúng. Hoạt tính

kinaza có thể được ức chế ở trong tế bào (*ví dụ, in vitro*), hoặc trong tế bào của động vật có vú, nhất là ở người bệnh cần được điều trị.

Phương pháp điều trị rối loạn tạo mạch

Phần mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị rối loạn và bệnh đi kèm với sự tạo mạch quá mức và/hoặc bất thường.

Các biểu hiện của sự tạo mạch không phù hợp và không đúng vị trí có thể gây hại cho cơ quan. Có rất nhiều tình trạng bệnh lý đi kèm với sự phát triển của mạch máu ngoại biên. Các tình trạng bệnh lý này bao gồm, ví dụ, bệnh màng lưới do đái tháo đường, bệnh tắc mạch võng mạc thiếu máu cục bộ, và bệnh màng lưới do sinh non [Aiello et al. New Engl. J. Med. 1994, 331, 1480 ; Peer et al. Lab. Invest. 1995, 72, 638], age-related macular degeneration [AMD ; see, Lopez et al. Invest. Opththalmol. Vis. Sci. 1996, 37, 855], tăng nhãn áp tạo mạch mới, bệnh vảy nến, xơ võng mạc, angiofibroma, chứng viêm, bệnh thấp khớp mạn tính (rheumatoid arthritis-RA), chứng tái hẹp, chứng tái hẹp nong mạch, chứng tái hẹp ghép mạch, v.v.. Ngoài ra, việc cấp máu gia tăng sẽ đi kèm với mô ác tính và tạo hình mới, khuyến khích sự tăng sinh, dẫn đến sự mở rộng khối u một cách nhanh chóng và di căn. Thêm vào đó, sự phát triển của mạch máu mới và bạch huyết trong khối u tạo ra lối thoát cho tế bào nổi loạn, khuyến khích sự di căn và kết quả là mở rộng vùng ung thư. Do đó, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn tạo mạch bất kỳ nêu trên, ví dụ, bằng ức chế và/hoặc loại trừ sự tạo thành mạch; bằng cách ức chế, phong bế, loại trừ, làm giảm, v.v.. sự tăng sinh tế bào màng trong hoặc các loại khác có liên quan đến sự tạo mạch, cũng như làm chết tế bào hoặc làm các loại tế bào này chết theo chương trình.

Bệnh trong các phương pháp này tốt hơn là các loại u máu, u rắn và/hoặc các di căn của chúng.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng, đặc biệt trong điều trị và phòng ngừa, tức là dự phòng, đặc biệt trong phép trị liệu sự phát triển và di căn của khối u, đặc

biệt nhất là đối với các khối u rắn thuốc mọi chỉ định và mọi giai đoạn có hoặc không điều trị sơ bộ sự phát triển khối u.

Dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế

Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế. Dược phẩm này có thể được sử dụng để đạt được hiệu quả dược lý mong muốn bằng cách sử dụng cho bệnh nhân cần được điều trị. Theo mục đích của sáng chế, bệnh nhân là động vật có vú, bao gồm cả người, cần được điều trị tình trạng bệnh lý hoặc bệnh cụ thể.

Do đó, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa chất mang hoặc chất bổ trợ dược dụng và lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế.

Chất mang hoặc chất bổ trợ dược dụng tốt hơn là chất mang không độc tính và không gây hại cho bệnh nhân với nồng độ tương ứng với hoạt tính hiệu quả của hoạt chất, sao cho bất kỳ tác dụng phụ nào có thể quy cho chất mang đều không làm mất các tác dụng có lợi của hoạt chất. Chất mang và chất bổ trợ là tất cả các loại chất phụ gia giúp cho dược phẩm trở nên thích hợp để dùng.

Lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất tốt hơn là lượng tạo ra được kết quả hoặc thực hiện một sự tác động dự định lên tình trạng bệnh cụ thể đang được điều trị.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng cùng với chất mang hoặc chất bổ trợ dược dụng đã biết trong lĩnh vực sử dụng dạng đơn vị liều lượng hiệu quả thông thường bất kỳ, bao gồm các chế phẩm giải phóng nhanh, giải phóng chậm và giải phóng theo thời gian, theo đường uống, đường ngoài tiêu hóa, đường tại chỗ, đường mũi, đường mắt, đường dưới lưỡi, đường trực tràng, đường âm đạo, và theo đường tương tự.

Để dùng theo đường uống, các hợp chất có thể được bào chế thành chế phẩm rắn hoặc lỏng như dạng viên nang, viên tròn, viên nén, viên ngậm dẹt, viên ngậm, dạng tan, dạng bột, dung dịch, huyền phù hoặc nhũ tương và có thể được bào chế theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực sản xuất dược phẩm. Dạng bào chế rắn có thể là viên nang,

viên nang này có thể thuộc loại gelatin vỏ cứng hoặc mềm thông thường chứa chất bổ trợ, ví dụ, chất hoạt động bề mặt, chất làm trơn và chất độn trơ như lactoza, sucroza, canxi phosphat và tinh bột ngô.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có thể được tạo viên nén với các nền viên nén thông thường như lactoza, sucroza và tinh bột ngô kết hợp với chất dính như acaxia, tinh bột ngô hoặc gelatin, chất phân hủy dự định để hỗ trợ cho sự phá vỡ và hòa tan viên nén sau khi dùng như tinh bột khoai tây, axit alginic, tinh bột ngô và gôm guar, gôm tragacanth, acaxia, chất làm trơn dự định để cải thiện dòng tạo hạt viên nén và để ngăn chặn sự kết dính của nguyên liệu viên nén với bề mặt của khuôn và chày dập viên nén, ví dụ, bột talc, axit stearic hoặc magie, canxi hoặc kẽm stearat, chất nhuộm, chất tạo màu và chất tạo hương như bạc hà, dầu cây lộc đề hoặc hương vị anh đào, dự định để tăng cường chất lượng thẩm mỹ của viên nén và khiến cho chúng dễ được chấp nhận hơn đối với bệnh nhân. Tá dược thích hợp để sử dụng trong dạng liều lỏng dùng qua đường miệng bao gồm dicanxi phosphat và chất pha loãng như nước và rượu, ví dụ, etanol, rượu benzyl và rượu polyetylen, có hoặc không bổ sung chất hoạt động bề mặt, chất tạo huyền phù hoặc chất nhũ hóa dược dụng. Các nguyên liệu khác nhau khác có thể có mặt ở dạng màng bao hoặc theo cách khác, để làm thay đổi dạng vật lý của đơn vị liều. Ví dụ, viên nén, viên tròn hoặc viên nang có thể được bọc bằng senlac, đường hoặc cả hai.

Dạng bột và dạng hạt phân tán được là thích hợp để bào chế hỗn dịch nước. Các dạng nêu trên cung cấp hoạt chất phối trộn với chất phân tán hoặc chất làm ẩm, chất tạo huyền phù và một hoặc nhiều chất bảo quản. Chất phân tán hoặc chất làm ẩm và chất tạo huyền phù thích hợp được minh họa bởi các chất đã nêu ở trên. Các tá dược bổ sung, ví dụ các chất làm ngọt, chất tạo hương và chất tạo màu mô tả ở trên, cũng có thể có mặt.

Dược phẩm theo sáng chế cũng có thể ở dạng nhũ tương dầu-trong-nước. Pha dầu có thể là dầu thực vật như parafin lỏng hoặc hỗn hợp của các dầu thực vật. Chất nhũ hóa thích hợp có thể là (1) gôm có trong tự nhiên như gôm acaxia và gôm tragacanth, (2) phosphatit có trong tự nhiên như đậu tương và lexithin, (3) este hoặc este

một phần thu được từ axit béo và hexitol anhydrit, ví dụ, sorbitan monooleat, (4) các sản phẩm ngưng tụ của este một phần này với etylen oxit, ví dụ, polyoxyetylen sorbitan monooleat. Nhũ tương cũng có thể chứa các chất tạo ngọt và tạo hương.

Huyền phù dạng dầu có thể được bào chế bằng cách tạo huyền phù hoạt chất trong dầu thực vật, ví dụ như dầu lạc, dầu ôliu, dầu vừng hoặc dầu dừa, hoặc trong dầu khoáng như parafin lỏng. Huyền phù dạng dầu có thể chứa chất làm đặc, ví dụ như sáp ong, parafin rắn hoặc rượu xetylic. Huyền phù này cũng có thể chứa một hoặc nhiều chất bảo quản, ví dụ, etyl hoặc n-propyl p-hydroxybenzoat; một hoặc nhiều chất tạo màu; một hoặc nhiều chất tạo hương; và một hoặc nhiều chất tạo ngọt như sucroza hoặc sacarin.

Xi-rô và cồn ngọt có thể được phối chế với chất tạo ngọt, ví dụ như glyxerol, propylen glycol, sorbitol hoặc sucroza. Các chế phẩm như vậy cũng có thể chứa chất làm dịu và chất bảo quản, như metyl và propyl paraben và chất tạo hương và chất tạo màu.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng theo đường ngoài tiêu hóa, tức là, theo đường dưới da, đường tĩnh mạch, đường trong ổ mắt, đường trong bao hoạt dịch, đường trong cơ, hoặc đường trong phúc mạc, ở dạng bào chế phân liều tiêm chứa hợp chất, tốt hơn trong chất pha loãng chấp nhận được về mặt sinh lý với chất mang được dụng mà có thể ở dạng dung dịch vô khuẩn hoặc hỗn hợp của các dung dịch như nước, nước muối, dung dịch dextroza và các dung dịch đường liên quan, rượu như rượu etanol, isopropanol, hoặc hexadexyl, glycol như propylen glycol hoặc polyetylen glycol, glyxerol ketal như 2,2-dimetyl-1,1-dioxolan-4-metanol, ete như poly(etylen glycol) 400, dầu, axit béo, este của axit béo hoặc glyxerit của axit béo, hoặc glyxerit axit béo axetyl hóa, có hoặc không có bổ sung chất hoạt diện dược dụng như xà phòng hoặc chất tẩy, chất tạo huyền phù như pectin, carbomer, metyxenluloza, hydroxypropylmetyl-xenluloza, hoặc cacboxymetylxenluloza, hoặc chất nhũ tương hóa và các chất phụ gia dược dụng khác.

Ví dụ về các dầu có thể được sử dụng trong các dạng bào chế dùng ngoài đường tiêu hóa theo sáng chế là dầu có nguồn gốc từ dầu mỏ, dầu động vật, thực vật hoặc nguồn gốc tổng hợp, ví dụ, dầu lạc, dầu đậu tương, dầu vừng, dầu hạt bông, dầu ngô, dầu ôliu, mỡ khoáng và dầu khoáng. Axit béo thích hợp bao gồm axit oleic, axit stearic, axit isostearic và axit myristic. Este của axit béo thích hợp là, ví dụ, etyl oleat và isopropyl myristat. Xà phòng thích hợp bao gồm các muối kim loại kiềm với axit béo, amoni, và muối trietanolamin và các chất tẩy thích hợp bao gồm chất tẩy cation, ví dụ dimetyl dialkyl amoni halogenua, alkyl pyridin halogenua, và alkylamin axetat; chất tẩy anion, ví dụ, alkyl, aryl, và olefin sulfonat, alkyl, olefin, ete và monoglyxerit sulfat, và sulfosuxinat; chất tẩy không ion, ví dụ, amin oxit béo, axit béo alkanolamit, và các copolyme poly(oxyetylenoxypropylen) hoặc etylen oxit hoặc propylen oxit; và chất tẩy lưỡng tính, ví dụ, các muối alkylbetaaminopropionat, và muối 2-alkylimidazolin amoni bậc bốn, cũng như hỗn hợp của chúng.

Các dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa theo sáng chế thường chứa hoạt chất trong dung dịch với lượng từ 0,5% đến 25% trọng lượng. Các chất bảo quản và chất đệm cũng có thể được sử dụng theo cách có lợi. Để giảm thiểu đến mức thấp nhất hoặc loại bỏ sự kích tại vị trí tiêm, dược phẩm như vậy có thể chứa chất hoạt diện không ion có chỉ số cân bằng ưa nước - ưa béo (hydrophile-lipophile balance - HLB) tốt hơn nằm trong khoảng từ 12 đến 17. Lượng chất hoạt động bề mặt trong chế phẩm như vậy tốt hơn nằm trong khoảng từ 5% đến 15% theo trọng lượng. Chất hoạt động bề mặt có thể là thành phần đơn có chỉ số HLB nêu trên hoặc có thể là hỗn hợp của hai hoặc nhiều thành phần có chỉ số HLB mong muốn.

Ví dụ về chất hoạt động bề mặt được sử dụng trong chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa là nhóm các este polyetylen sorbitan của axit béo, ví dụ, sorbitan monooleat và các sản phẩm cộng phân tử lượng cao của etylen oxit với bazơ kị nước, được tạo ra bằng phản ứng ngưng tụ giữa propylen oxit với propylen glycol.

Dược phẩm có thể ở dạng huyền phù nước tiêm được vô khuẩn. Huyền phù như vậy có thể được phối chế theo các phương pháp đã biết sử dụng các chất phân tán hoặc tạo ẩm và chất tạo huyền phù thích hợp, ví dụ như natri cacboxymetylxenluloza,

metylxenluloza, hydroxypropylmetyl-xenluloza, natri alginat, polyvinylpyrolidon, gôm tragacanth và gôm acaxia; chất phân tán hoặc tạo ẩm có thể là phosphatit xuất hiện tự nhiên như lexithin, sản phẩm ngưng tụ của alkylen oxit với axit béo, ví dụ, polyoxyetylen stearat, sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với rượu béo mạch dài, ví dụ, heptadeca-etylenoxyxetanol, sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với este từng phần thu được từ axit béo và hexitol như polyoxyetylen sorbitol monooleat hoặc sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với este từng phần thu được từ axit béo và hexitol anhydrit, ví dụ polyoxyetylen sorbitan monooleat.

Chế phẩm vô trùng tiêm được cũng có thể là dung dịch hoặc hỗn dịch vô trùng tiêm được trong chất pha loãng hoặc dung môi không độc, sử dụng được theo đường ngoài tiêu hóa. Chất pha loãng và dung môi có thể được sử dụng là, ví dụ, nước, dung dịch Ringer, dung dịch natri clorua đẳng trương và dung dịch glucoza đẳng trương. Ngoài ra, các dầu cố định vô khuẩn thường được sử dụng làm dung môi hoặc môi trường tạo hỗn dịch. Đối với mục đích này, dầu ôn hòa cố định bất kỳ có thể được sử dụng bao gồm các mono hoặc diglyxerit tổng hợp. Ngoài ra, axit béo như axit oleic có thể được sử dụng trong việc bào chế các chế phẩm tiêm.

Chế phẩm theo sáng chế cũng có thể được dùng ở dạng viên đặt để dùng thuốc theo đường trực tràng. Chế phẩm như vậy có thể được điều chế bằng cách kết hợp thuốc với tá dược không gây kích thích phù hợp, tá dược này là dạng rắn ở nhiệt độ thường nhưng ở dạng lỏng ở nhiệt độ trực tràng và do đó sẽ tan chảy trong trực tràng để giải phóng thuốc. Nguyên liệu như vậy là, ví dụ, bơ cacao và polyetylen glycol.

Chế phẩm giải phóng có kiểm soát để dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm chế phẩm dạng liposom, vi cầu polyme và gel polyme đã biết trong lĩnh vực này.

Có thể mong muốn hoặc cần phải đưa dược phẩm vào bệnh nhân bằng dụng cụ phân phối cơ học. Hướng dẫn và việc sử dụng dụng cụ phân phối cơ học để phân phối dược phẩm là đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, kỹ thuật dùng trực tiếp để đưa thuốc trực tiếp vào não thường liên quan đến việc đặt ống phân phối thuốc vào trong hệ não thất của bệnh nhân để đi vòng qua hàng rào máu não. Một hệ phân phối có thể cấy được

như vậy, sử dụng để vận chuyển thuốc tới những vùng giải phẫu đặc trưng của cơ thể, được mô tả trong patent Mỹ số 5,011,472, cấp ngày 30/04/1991.

Chế phẩm theo sáng chế cũng có thể chứa các thành phần kết hợp dược dụng thông thường khác, thường được gọi là chất mang hoặc chất pha loãng, nếu cần hoặc nếu muốn. Các quy trình thông thường để bào chế các chế phẩm như vậy ở dạng liều thích hợp có thể được sử dụng.

Các thành phần và phương thức như vậy bao gồm các loại được mô tả trong các tài liệu tham khảo sau, mỗi tài liệu trong số này được kết hợp bằng cách tham khảo trong sáng chế này: Powell, M.F. *et al.*, "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52(5), 238-311 ; Strickley, R.G "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53(6), 324-349 ; and Nema, S. *et al.*, "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171.

Các thành phần dược sử dụng thông thường có thể được sử dụng khi thích hợp để bào chế chế phẩm cho đường dùng dự định bao gồm:
chất axit hóa (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit axetic, axit xitric, axit fumaric, axit clohydric, axit nitric);
chất kiềm hóa (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dung dịch amoniac, amoni cacbonat, dietanolamin, monoetanolamin, kali hydroxit, natri borat, natri cacbonat, natri hydroxit, trietanolamin, trolamin);
Chất hấp phụ (ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn bởi, bột xenluloza và than hoạt tính);
chất đẩy sol khí (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, cacbon dioxit, CCl_2F_2, $F_2ClC\text{-}CClF_2$ và $CClF_3$)
chất thay thế không khí (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nitơ và argon);
chất bảo quản chống nấm (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit benzoic, butylparaben, etylparaben, metylparaben, propylparaben, natri benzoat);

chất bảo quản chống vi khuẩn (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, benzalkoni clorua, benzetoni clorua, rượu benzylic, xetylpyridin clorua, clobutanol, phenol, rượu phenyletyl, phenylmercuric nitrat và thimerosal);

chất chống oxy hóa (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit ascorbic, ascorbyl palmitat, hydroxyanisol butyl hóa, hydroxytoluen butyl hóa, axit hypophosphic, monothioglyxerol, propyl galat, natri ascorbat, natri bisulfit, natri formaldehyt sulfoxylat, natri metabisulfit);

chất kết dính (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, polyme khối, cao su tự nhiên và tổng hợp, polyacrylat, polyuretan, silicon, polysiloxan và copolyme styren-butadien) ;

chất đệm (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kali metaphosphat, dikali phosphat, natri axetat, natri xitrat khan và natri xitrat dihydrat)

chất mang (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xi-rô acaxia, xi-rô thơm, cồn ngọt thơm, xi-rô anh đào, xi-rô cacao, xi-rô cam, xi-rô, dầu ngô, dầu khoáng, dầu lạc, dầu vừng, dung dịch tiêm natri clorua kìm khuẩn và nước cất tiêm kìm khuẩn)

chất tạo chelat (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, edetat dinatri và axit edetic)

chất tạo màu (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, FD&C Red No. 3, FD&C Red No. 20, FD&C Yellow No. 6, FD&C Blue No. 2, D&C Green No. 5, D&C Orange No. 5, D&C Red No. 8, caramel và oxit sắt đỏ);

chất làm trong (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bentonit);

chất nhũ hóa (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, acaxia, xetomacrogol, rượu xetylic, glyxeryl monostearat, lexithin, sorbitan monooleat, polyoxyetylen 50 monostearat);

chất bao nang (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, gelatin và xenluloza axetat phtalat)

chất tạo hương (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dầu hồi, dầu quế, cacao, mentol, dầu cam, dầu bạc hà và vanilin);

chất gây ẩm (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, glyxerol, propylen glycol và sorbitol);

chất rửa đãi (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dầu khoáng và glyxerin);

dầu (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dầu lạc, dầu khoáng, dầu ôliu, dầu lạc, dầu vừng và dầu thực vật);

kem nền (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, lanolin, kem ưa nước, kem polyetylen glycol, mỡ khoáng, mỡ khoáng ưa nước, kem trắng, kem vàng và kem nước hồng);

chất tăng thấm (phân phối qua da) (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, rượu một lần hoặc rượu nhiều lần, rượu đơn hóa trị hoặc đa hóa trị, rượu béo no hoặc không no, este béo no hoặc không no, axit dicacboxylic no hoặc không no, tinh dầu, dẫn xuất phosphatidyl, xephalin, terpen, amit, ete, keton và ure)

chất dẻo hóa (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dietyl phtalat và glyxerol);

dung môi (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etanol, dầu ngô, dầu hạt bông, glyxerol, isopropanol, dầu khoáng, axit oleic, dầu lạc, nước tinh khiết, nước cất tiêm, nước cất tiêm vô khuẩn và nước tưới rửa vô khuẩn);

chất hồ cứng (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, rượu xetylic, sáp este xetyl, sáp vi tinh thể, parafin, rượu stearylic, sáp trắng và sáp vàng);

nền đặt (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bơ cacao và polyetylen glycol (hỗn hợp));

chất hoạt động bề mặt ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, benzalkoni clorua, nonoxynol 10, oxtoxynol 9, polysorbat 80, natri lauryl sulfat và sorbitan mono-palmitat) ;

chất tạo huyền phù (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thạch agar, bentonit, carbome, cacboxymetylxenluloza natri, hydroxyetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, cao lanh, metylxenluloza, tragacanth và veegum);

chất tạo ngọt (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, aspartam, dextroza, glyxerol, manitol, propylen glycol, sacarin natri, sorbitol và sucroza);

chất chống dính viên nén (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, magie stearat và bột talc);

chất kết dính viên nén (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, acaxia, axit alginic, cacboxymetylxenluloza natri, đường nén, etylxenluloza, gelatin, dung dịch glucoza, metylxenluloza, polyvinyl pyrolidon không liên kết ngang và tinh bột gelatin hóa sơ bộ);

chất hòa loãng viên nén và viên nang (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, diaxit canxi phosphat, kaolin, lactoza, manitol, xenluloza vi tinh thể, bột xenluloza, canxi cacbonat kết tủa, natri cacbonat, natri phosphat, sorbitol và tinh bột);

chất bọc viên nén (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dung dịch glucoza, hydroxyetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, metylxenluloza, etylxenluloza, xenluloza axetat phtalat và senlac);

tá dược ép trực tiếp viên nén (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, diaxit canxi phosphat);

chất phân rã viên nén (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit alginic, cacboxymetylxenluloza canxi, xenluloza vi tinh thể, polacrilin kali, polyvinylpyrolidon liên kết ngang, natri alginat, natri tinh bột glycolat và tinh bột);

chất chảy trong viên nén (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, keo silic oxit, tinh bột ngô và bột talc);

chất làm trơn trong viên nén (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, canxi stearat, magie stearat, dầu khoáng, axit stearic và kẽm stearat);

chất tạo màu đục viên nén/viên nang (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, titan dioxit);

chất tạo bóng viên nén (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sáp carnuba và sáp trắng);

chất làm đặc (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sáp ong, rượu xetylic và parafin);

chất tạo tính trương (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dextroza và natri clorua);

chất tăng cường độ nhớt (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit alginic, bentonit, carbome, cacboxymetylxenluloza natri, metylxenluloza, polyvinyl pyrolidon, natri alginat và tragacanth); và

chất làm ẩm (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, heptadecaetylen oxyxetanol, lexithin, sorbitol monooleat, polyoxyetylen sorbitol monooleat và polyoxyetylen stearat).

Dược phẩm theo sáng chế có thể được minh họa như dưới đây:

Dung dịch tiêm tĩnh mạch vô khuẩn: Dung dịch 5mg/mL chứa hợp chất mong muốn theo sáng chế có thể được tạo ra nhờ sử dụng nước cất tiêm vô khuẩn và độ pH được

hiệu chỉnh nếu cần thiết. Dung dịch được pha loãng để sử dụng 1 đến 2mg/ml cùng với dextroza 5% vô khuẩn và được dùng ở dạng truyền tĩnh mạch trong thời gian khoảng 60 phút.

Bột đông khô để dùng theo đường tĩnh mạch: Chế phẩm vô khuẩn có thể được điều chế bằng (i) từ 100 đến 1000mg hợp chất mong muốn theo sáng chế ở dạng bột đông khô, (ii) 32 đến 327mg/mL natri xitrat, và (iii) từ 300 đến 3000mg Dextran 40. Công thức phối chế được hoàn nguyên bằng nước muối hoặc dextroza 5% tiêm vô khuẩn tới nồng độ nằm trong khoảng từ 10 đến 20mg/mL, sản phẩm này được pha loãng thêm bằng nước muối hoặc dextroza 5% tới nồng độ nằm trong khoảng từ 0,2 – 0,4mg/mL, và được dùng theo cách tiêm liều cao trong tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch trong thời gian từ 15 đến 60 phút.

Huyền phù dùng theo đường trong cơ: Dung dịch hoặc huyền phù sau có thể được điều chế, để tiêm trong cơ:

50 mg/mL hợp chất theo sáng chế mong muốn không tan trong nước

5 mg/mL natri carboxymetylxenuloza

4 mg/mL TWEEN 80

9 mg/mL natri clorua

9 mg/mL rượu benzylic

Viên nang vỏ cứng: Số lượng nhiều viên nang đơn vị được điều chế bằng cách nạp đầy vào mỗi một viên nang galantin cứng hai phần bằng 100mg hoạt chất dạng bột, 150mg lactoza, 50mg xenluloza và 6mg magie stearat.

Viên nang gelatin mềm: Hỗn hợp gồm hoạt chất trong dầu ăn như dầu đậu tương, dầu hạt bông hoặc dầu ôliu được điều chế và được bơm bằng bơm dịch chuyển dương vào trong gelatin nóng chảy để tạo ra viên nang gelatin mềm chứa 100mg hoạt chất. Viên nang được rửa sạch và làm khô. Hoạt chất có thể được hòa tan trong hỗn hợp của polyetylen glycol, glyxerin và sorbitol để điều chế hỗn hợp thuốc có thể trộn lẫn với nước.

Viên nén: Số lượng nhiều viên nén được điều chế theo phương thức thông thường, sao cho đơn vị liều lượng là 100mg hoạt chất, 0,2mg silic dioxit dạng keo, 5mg magie stearat, 275mg xenluloza vi tinh thể, 11mg tinh bột và 98,8mg lactoza. Nguyên liệu bọc dạng nước và không ở dạng nước thích hợp có thể được phủ để tăng cường vị dễ chịu, cải thiện dáng vẻ bên ngoài và độ ổn định hoặc để làm chậm sự hấp thụ.

Viên nén/viên nang giải phóng nhanh: Đây là các dạng bào chế rắn uống được tạo ra theo các quy trình thông thường và quy trình mới. Dạng đơn vị này được dùng theo đường uống không cần nước để hòa tan ngay và phân phối thuốc. Hoạt chất được kết hợp trong dịch lỏng chứa thành phần như đường, gelatin, pectin và chất làm ngọt. Dịch lỏng này được rắn hóa thành viên nén hoặc viên nén dài bằng các kỹ thuật đông khô và chiết ở trạng thái rắn. Các hợp chất thuốc có thể được ép nén cùng với đường và polyme nhớt đàn hồi và nhiệt đàn hồi hoặc các thành phần sủi bọt để tạo ra các nền xốp dự định để giải phóng nhanh, không cần nước.

Liều lượng và cách dùng

Dựa vào các kỹ thuật xét nghiệm chuẩn đã biết để đánh giá hợp chất hữu dụng trong điều trị rối loạn tăng sinh cao và rối loạn tạo mạch, bằng các xét nghiệm độc tính chuẩn và bằng các thử nghiệm phân tích dược lý chuẩn để quyết định việc điều trị tình trạng bệnh xác định ở trên ở động vật có vú và bằng cách so sánh các kết quả này với kết quả của các thuốc đã biết được sử dụng để điều trị các tình bệnh này, liều lượng hiệu quả của hợp chất theo sáng chế có thể được xác định một cách dễ dàng để điều trị cho mỗi một chỉ định mong muốn. Lượng hoạt chất cần sử dụng trong điều trị cho một trong số các tình trạng bệnh này có thể thay đổi nhiều theo các đánh giá như hợp chất cụ thể và đơn vị liều lượng sử dụng, phương thức dùng, thời gian điều trị, tuổi và giới tính của bệnh nhân được điều trị và bản chất và mức độ tình trạng bệnh lý cần điều trị.

Tổng lượng hoạt chất cần được sử dụng thông thường nằm trong khoảng từ 0,001mg/kg đến 200mg/kg thể trọng mỗi ngày và tốt hơn từ 0,01mg/kg đến 20mg/kg thể trọng mỗi ngày. Phác đồ liều lượng hữu dụng trên lâm sàng nằm trong khoảng từ một đến ba lần một ngày đến một lần mỗi 4 tuần. Ngoài ra, "những ngày nghỉ thuốc" trong đó, bệnh nhân không được dùng thuốc trong một thời gian nhất định, có thể có lợi đối với sự cân bằng chung giữa tác dụng dược lý và khả năng dung nạp. Liều lượng đơn vị có thể chứa từ 0.5mg đến 1500mg hoạt chất và có thể được sử dụng một hoặc nhiều lần mỗi ngày hoặc dưới một lần mỗi ngày. Liều lượng trung bình hàng ngày để dùng theo đường tiêm, bao gồm tiêm tĩnh mạch, trong cơ, dưới da và ngoài đường tiêu hóa, và sử dụng các kỹ thuật truyền tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,01 đến 200mg/kg tổng thể trọng. Phác đồ liều lượng trung bình hằng ngày theo đường trực tràng tốt hơn từ

0,01 đến 200mg/kg tổng thể trọng. Phác đồ liều lượng trung bình hằng ngày theo đường âm đạo tốt hơn từ 0,01 đến 200mg/kg tổng thể trọng. Phác độ liều lượng trung bình hằng ngày theo đường tại chỗ tốt hơn từ 0,1 đến 200mg được dùng từ một đến bốn lần mỗi ngày. Nồng độ qua da tốt hơn là nồng độ cần thiết để duy trì liều lượng hằng ngày nằm trong khoảng từ 0,01 đến 200mg/kg. Phác đồ liều lượng trung bình hằng ngày theo đường xông hít tốt hơn từ 0,01 đến 100mg/kg tổng thể trọng.

Đương nhiên, phác đồ liều lượng ban đầu và tiếp tục cụ thể cho mỗi một bệnh nhân sẽ thay đổi tùy theo bản chất và mức độ nặng của tình trạng bệnh được xác định bởi bác sỹ chẩn đoán, hoạt tính của hợp chất cụ thể được sử dụng, tuổi và tình trạng toàn thân của bệnh nhân, thời gian dùng, đường dùng, tốc độ bài tiết thuốc, sự kết hợp thuốc và yếu tố tương tự. Phương thức điều trị mong muốn và số lượng liều lượng của hợp chất theo sáng chế hoặc muối hoặc este dược dụng hoặc hỗn hợp của chúng có thể được xác định bởi người có kỹ năng trong lĩnh vực sử dụng các xét nghiệm điều trị thông thường.

Liệu pháp điều trị kết hợp

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng dược phẩm duy nhất hoặc kết hợp với một hoặc nhiều dược phẩm khác, trong đó việc kết hợp không gây ra các tác dụng phụ không mong muốn. Các dược phẩm kết hợp này có thể là các chất khác có tác dụng chống tăng sinh, ví dụ để điều trị khối u máu, khối u rắn và/hoặc di căn của chúng và/hoặc các chất để điều trị các tác dụng phụ không mong muốn. Sáng chế cũng đề xuất cả các tổ hợp này.

Các chất chống tăng sinh cao khác thích hợp để dùng với dược phẩm theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hợp chất đã được xác nhận là sử dụng được trong điều trị bệnh u tân sinh trong tài liệu: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Ninth Edition), Molinoff *et al.*, do McGraw-Hill xuất bản, trang 1225-1287, (1996), được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn, đặc biệt các tác nhân chống ung thư (hóa trị liệu) như được xác định trên đây. Các tổ hợp này có thể tổ hợp liều không cố định hoặc tổ hợp liều cố định tùy theo từng trường hợp.

Các phương pháp thử nghiệm đặc tính dược lý hoặc dược phẩm cụ thể là đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ.

Các thử nghiệm kiểm tra ví dụ mô tả ở đây dùng để minh họa sáng chế và sáng chế không chỉ giới hạn ở các ví dụ xác định này.

Chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ hiểu được rằng, sáng chế không bị giới hạn bởi các phương án cụ thể được mô tả trong bản mô tả này, mà còn bao hàm toàn bộ các biến thể của các phương án này miễn là chúng nằm trong ý tưởng và phạm vi của sáng chế như được xác định bởi các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Các ví dụ dưới đây minh họa sáng chế một cách cụ thể nhưng không làm giới hạn phạm vi của sáng chế. Các hợp chất theo sáng chế khác, mà quy trình điều chế chúng không được mô tả một cách rõ ràng, có thể được điều chế theo cách tương tự.

Các hợp chất, được đề cập trong các ví dụ và muối của chúng là các phương án được ưu tiên của sáng chế cũng như một yêu cầu bảo hộ bao hàm toàn bộ các sự kết hợp bổ sung của các gốc của hợp chất có công thức (I) như được bộc lộ trong các ví dụ cụ thể.

Thuật ngữ "theo" trong phần thử nghiệm được sử dụng trong ngữ cảnh mà quy trình được đề cập đến được sử dụng "một cách tương tự".

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các bảng sau liệt kê các chữ viết tắt được sử dụng trong đoạn này và trong phần Ví dụ về hợp chất trung gian và phần Ví dụ miễn là chúng không cần giải thích trong bản mô tả.

Chữ viết tắt	Ý nghĩa
AcOH	Axit axetic (axit etanoic)
dung dịch nước	trong nước
Boc	t-butoxycarbonyl

BOP	(benzotriazol-1-yloxy)tris(dimetylamino)phosphonihexaflophosphat
br	vạch rộng
CI	Ion hóa hóa học
Cs_2CO_3	xeri cacbonat
d	vạch đôi
DAD	bộ dò mảng điot (diode array detector)
DBU	1,8-diazabixyclo(5,4,0)undec-7-en
DCC	N,N'-dixyclohexylcarbodiimit
DCM	diclometan
dd	Cặp vạch đôi
DIC	N,N'-diisopropylcarbodiimit
DIPEA	diisopropyletylamin
DMA	Dimetylaxetamit
DMF	*N,N*-dimetylformamit
DMSO	dimetyl sulfoxit
dt	Cặp vạch ba
EDC	1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit
ELSD	Bộ dò tán xạ bay hơi (Evaporative Light Scattering Detector)
EtOAc	etyl axetat
EtOH	etanol
eq.	đương lượng
ESI	Ion hóa phun điện (ES)
h	giờ
HATU	1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxit hexaflophosphat
HBTU	(o-benzotriazole-10yl)-N,N,N',N,-tetrametyluroni hexaflophosphat
HCl	axit clohydric
HPLC	phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao

K_2CO_3	kali cacbonat
LC-MS	Sắc ký lỏng - Phổ khối
m	đa vạch
min	phút
MeCN	axetonitril
MeOH	metanol
MS	phổ khối
NaCl	Natri clorua
$NaHCO_3$	natri hydro cacbonat hoặc natri bicacbonat
NMR	phổ cộng hưởng từ hạt nhân: dịch chuyển hóa học (δ) được tính theo ppm. Độ dịch chuyển hóa học được hiệu chỉnh bằng cách đặt tín hiệu DMSO đến 2,50 ppm, trừ khi có quy định khác.
PDA	Mảng diot quang
Pd/C	paladi trên than hoạt tính
PyBOP	(Benzotriazol-1-yloxy)tripyrolidinophosphoni hexaflophosphat
q	vạch bốn
r.t. hoặc rt hoặc RT	Nhiệt độ trong phòng
R_t	Thời gian lưu (như được đo bằng HPLC hoặc UPLC) tính theo phút
s	vạch đơn
bão hòa	Bão hòa
SIBX	Axit 2-iodoxybenzoic bền
SM	Nguyên liệu ban đầu
SQD	bộ dò tứ cực đơn (single quadrupole detector)
T3P	Anhydrit propylphosphonic
t	vạch ba
td	Ba vạch đôi
TEA	trietylamin
TFA	axit trifloaxetic

THF	tetrahydrofuran
UPLC	phương pháp sắc ký lỏng siêu hiệu năng

Các chữ viết tắt khác có nghĩa thông thường của chúng mà chuyên gia trong lĩnh vực này đã biết.

Các khía cạnh của sáng chế được mô tả trong bản mô tả này được minh họa bằng các ví dụ sau, là các ví dụ không nhằm mục đích giới hạn sáng chế theo bất kỳ cách nào.

Mô tả thử nghiệm cụ thể

Các dạng đỉnh NMR trong phần mô tả thử nghiệm cụ thể được thông báo khi chúng xuất hiện trong phổ, các tác động thứ bậc cao hơn có thể đã không được xem xét.

Các phản ứng bức xạ lò vi sóng có thể thực hiện bằng lò vi sóng Biotage Initator® được lắp tùy ý bộ phận người máy. Thời gian phản ứng được thông báo sử dụng việc đun nóng bằng lò vi sóng nên được hiểu là thời gian phản ứng cố định sau khi đạt được nhiệt độ phản ứng đã định.

Hợp chất và hợp chất trung gian được tạo ra bằng phương pháp theo sáng chế có thể cần phải tinh chế. Phương pháp tinh chế các hợp chất hữu cơ là đã biết đối với người hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và có thể có nhiều cách tinh chế hợp chất này. Trong một số trường hợp, có thể không cần thiết phải tinh chế. Trong một số trường hợp, hợp chất có thể được tinh chế bằng phương pháp kết tinh. Trong một số trường hợp, tạp chất có thể được khuấy lên nhờ sử dụng dung môi thích hợp. Trong một số trường hợp, hợp chất có thể được tinh chế bằng phương pháp sắc ký, tốt hơn là phương pháp sắc ký nhanh, ví dụ sử dụng các ống silicagel nạp sẵn, ví dụ từ nhà cung cấp Separtis như silicagel Isolute® Flash hoặc silicagel Isolute® Flash NH_2 kết hợp với máy tinh chế tự động Isolera® (Biotage) và dung môi rửa giải, ví dụ như gradient gồm hexan/etyl axetat hoặc diclometan/metanol. Trong một số trường hợp, hợp chất có thể được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế nhờ sử dụng, ví dụ, hệ tinh chế tự động Waters được trang bị đầu dò mảng điot và/hoặc khối phổ kế ion hóa phun điện trực tuyến kết hợp với cột pha đảo nạp sẵn thích hợp và dung môi rửa giải, ví dụ như gradient gồm nước và axetonitril mà hỗn hợp này có thể chứa các chất phụ gia như axit trifloaxetic, axit formic hoặc dung dịch amoniac.

Trong một số trường hợp, các phương pháp tinh chế như được mô tả trên đây có thể cung cấp cho hợp chất theo sáng chế có đủ nhóm chức bazơ hoặc axit ở dạng muối, như trong trường hợp hợp chất theo sáng chế đủ nhóm chức bazơ, ví dụ là muối trifloaxetat hoặc format, hoặc trong trường hợp hợp chất theo sáng chế đủ nhóm chức axit, ví dụ là muối amoni. Muối thuộc loại này có thể được biến đổi lần lượt thành dạng bazơ tự do hoặc axit tự do của nó, bằng các phương pháp mà chuyên gia trong lĩnh vực này đã biết, hoặc được sử dụng dưới dạng muối trong các thử nghiệm sinh học tiếp theo. Cần phải hiểu rằng dạng cụ thể (ví dụ, muối, bazơ tự do v.v.) của hợp chất theo sáng chế như được tách như được mô tả trong bản mô tả này là không nhất thiết chỉ ở dạng trong đó hợp chất này có thể áp dụng cho thử nghiệm sinh học để định lượng hoạt tính sinh học đặc hiệu.

Phần trăm hiệu suất được thông báo trong các ví dụ sau được tính theo các hợp phần ban đầu được sử dụng với lượng mol thấp nhất. Các chất lỏng nhạy ẩm và không khí và các dung dịch được chuyển bằng xiranh hoặc ống thông, và đưa vào bình phản ứng qua vách cao su. Các dung môi và chất phản ứng thương mại được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. Thuật ngữ "được cô trong chân không" dùng để chỉ việc dùng thiết bị làm bay hơi kiểu quay Buchi ở áp suất tối thiểu khoảng 15 mm Hg. Tất cả các nhiệt độ được thông báo không hiệu chỉnh theo độ Celsius (°C).

Để có thể hiểu rõ sáng chế hơn, các ví dụ sau được đưa ra. Các ví dụ này chỉ nhằm mục đích minh họa, và không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế theo cách bất kỳ. Tất cả các công bố được đề cập tới ở đây được tích hợp bằng cách viện dẫn.

Điều kiện phân tích LC-MS

Dữ liệu LC-MS được đưa ra trong phần mô tả thử nghiệm cụ thể dưới đây dùng để chỉ các điều kiện sau (trừ khi có quy định khác):

Hệ thống:	Waters Acquity UPLC-MS: Binary Solvent Manager, Sample Manager/Organizer, Column Manager, PDA, ELSD, SQD 3001 hoặc ZQ4000
Cột:	Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1mm
Dung môi:	A1 = nước + 0,1% thể tích axit formic (99%) A2 = nước + 0,2% thể tích amoniac (32%)

	B1 = axetonitril
Gradien:	0-1,6 phút 1-99% B, 1,6-2,0 phút 99% B
Lưu lượng:	0,8 ml/phút
Nhiệt độ:	60°C
Bơm:	2,0 µl
Phát hiện:	Khoảng quét DAD 210–400 nm --> Bảng dữ liệu đỉnh
	ELSD:
Phương pháp:	MS ESI+, ESI- chuyển -> các khoảng quét khác nhau (thông báo vòi vun) Phương pháp 1: A1 + B1 Phương pháp 2: A2 + B1

Các điều kiện HPLC điều chế

"Tinh chế bằng HPLC điều chế" được đưa ra trong phần mô tả thử nghiệm cụ thể dưới đây dùng để chỉ (trừ khi có quy định khác) các điều kiện sau:

Phân tích (tiền và hậu phân tích: Phương pháp A):

Hệ thống:	Waters Acquity UPLC-MS: Binary Solvent Manager, Sample Manager/Organizer, Column Manager, PDA, ELSD, SQD 3001
Cột:	Acquity BEH C18 1,7 50x2,1mm
Dung môi:	A = nước + 0,1% thể tích axit formic (99%)
	B = axetonitril
Gradien:	0-1,6 phút 1-99% B, 1,6-2,0 phút 99% B
Lưu lượng:	0,8 ml/phút
Nhiệt độ:	60°C
Bơm:	2,0 µl
Phát hiện:	Khoảng quét DAD 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét 160-1000 m/z
	ELSD

Phân tích (tiền và hậu phân tích: Phương pháp B):

Hệ thống:	Waters Acquity UPLC-MS: Binary Solvent Manager, Sample Manager/Organizer, Column Manager, PDA, ELSD, SQD 3001
Cột:	Acquity BEH C18 1,7 50x2,1mm
Dung môi:	A = nước + 0,2% thể tích amoniac (32%)
	B = axetonitril
Gradien:	0-1,6 phút 1-99% B, 1,6-2,0 phút 99% B
Lưu lượng:	0,8 ml/phút
Nhiệt độ:	60°C
Bơm:	2,0 µl
Phát hiện:	Khoảng quét DAD 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét 160-1000 m/z
	ELSD

HPLC điều chế (Phương pháp axit):

Hệ thống:	Hệ thống Waters Autopurificationsystem: Bơm 2545, Bộ quản lý mẫu 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Cột:	XBridge C18 5µm 100x30 mm
Dung môi:	A = nước + 0,1% thể tích axit formic (99%)
	B = axetonitril
Gradien:	0–1 phút 1% B, 1-8 phút 1-99% B, 8-10 phút 99% B
Lưu lượng:	50 ml/phút
Nhiệt độ:	RT
Dung dịch:	tối đa 250 mg / 2,5 ml dimetyl sufoxit hoặc DMF
Bơm:	1 x 2,5 ml
Phát hiện:	Khoảng quét DAD 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét 160-1000 m/z

HPLC điều chế (Phương pháp bazơ):

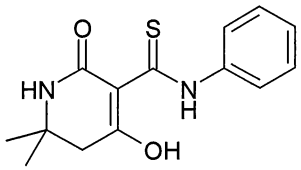
Hệ thống:	Hệ thống Waters Autopurificationsystem: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Cột:	XBridge C18 5µm 100x30 mm
Dung môi:	A = nước + 0,2% thể tích amoniac (32%)
	B = axetonitril
Gradien:	0–1 phút 1% B, 1-8 phút 1-99% B, 8-10 phút 99% B
Lưu lượng:	50 ml/phút
Nhiệt độ:	RT
Dung dịch:	tối đa 250 mg / 2,5 ml dimetyl sufoxit hoặc DMF
Bơm:	1 x 2,5 ml
Phát hiện:	Khoảng quét DAD 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét 160-1000 m/z

Điều kiện sắc ký cột nhanh

"Tinh chế bằng sắc ký cột (nhanh)" được đưa ra trong phần mô tả thử nghiệm cụ thể dưới đây dùng để chỉ việc sử dụng hệ thống tinh chế Biotage Isolera. Về phần mô tả kỹ thuật, xem "Biotage product catalogue" trên www.biotage.com.

Tổng hợp hợp chất ví dụ 1

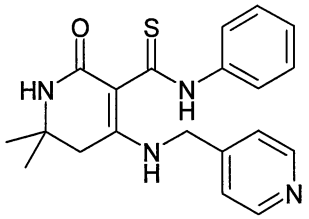
Hợp chất trung gian 1-1-1 (4-hydroxy-6,6-dimetyl-2-oxo-N-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carbothioamit)



Bổ sung nhỏ giọt từ từ DBU (9 g, 8,8 mmol) vào dung dịch chứa 6,6-dimetyl-piperidin-2,4-dion (5 g, 35,4 mmol) và phenylisothioxyanat (4,79 g, 35,4 mmol) trong MeCN (35 ml) được làm lạnh xuống 0°C bằng bể nước đá. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy

trong 16 h và tiếp theo, rót vào hỗn hợp nước đá chứa HCl đặc (6 ml) và chất rắn thu được được tạo thành được gom và sấy trong chân không ở 80°C. Chất rắn thu được được tái kết tinh từ EtOH để tạo ra sản phẩm mong muốn (7,8 g, 80%).

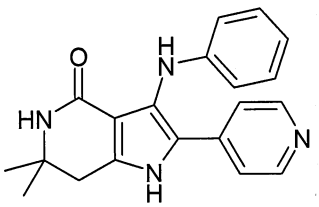
Hợp chất trung gian 1-2-1 (6,6-dimetyl-2-oxo-N-phenyl-4-[(pyridin-4-ylmetyl)amino]-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carbothioamit)



Dung dịch chứa Hợp chất trung gian 1-1-1 (13,14g, 47,7 mmol) và 1-(pyridin-4-yl)metanamin trong EtOH (40 ml) và EtOAc (40 ml) được đun nóng ở nhiệt độ hồi lưu trong 60 h. Trong quá trình làm lạnh, sản phẩm kết tủa và được gom bằng cách lọc (8 g, 46%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,15 (s, 6H), 2,69 (s, 2H), 4,77-4,83 (d, 2H), 7,16-7,22 (m, 1H), 7,31-7,40 (m, 4H), 7,42-7,49 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 8,56-8,60 (m, 2H), 14,02 (s, 1H), 14,96 (s, 1H)

Ví dụ 1 (6,6-dimetyl-3-(phenylamino)-2-(pyridin-4-yl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on)

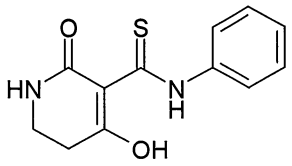


Hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 1-2-1 (5,26 g, 14,4 mmol), hydro peroxit (34% trong nước, 2,5 ml, 28,7 mmol) trong MeOH (20 ml) được đun nóng ở 100°C trong 4 h. Tinh chế bằng sắc ký silicagel (EtOAc:MeOH) để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,6 g, 32%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,28 (s, 6H), 2,86 (s, 2H), 6,62-6,76 (m, 3H), 7,09 (t, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,55-7,61 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 8,40-8,47 (d, 2H), 12,11 (s,1H).

Tổng hợp hợp chất ví dụ 2

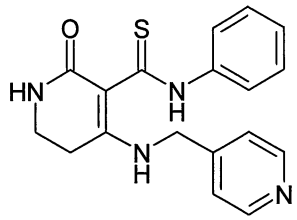
Hợp chất trung gian 1-1-2



Bổ sung nhỏ giọt từ từ DBU (11,24g, 74 mmol) vào dung dịch chứa piperidin-2,4-dion (5 g, 44 mmol) và phenylisothioxyanat (5,98g, 44 mmol) trong MeCN (40 ml) được làm lạnh xuống 0°C bằng bể nước đá. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 16 h và tiếp theo, rót vào hỗn hợp nước đá chứa HCl đặc (6 ml) và gom chất rắn thu được được tạo thành. Tinh chế chất rắn bằng Biotage (SNAP silica 340 g (EtOAc:Hexan)) để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,75 g, 16%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,62 (t, 1 H) 2,76 (t, 1 H) 3,29 (td, 1 H) 3,42 (td, 1 H) 7,18 - 7,34 (m, 1 H) 7,34 - 7,56 (m, 4 H) 8,14 (br. s., 1 H) 14,58 (s, 1 H) 16,51 (br. s, 1 H)

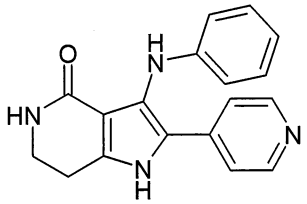
Hợp chất trung gian 1-2-2



Dung dịch chứa Hợp chất trung gian 1-1-2 (1,7 g, 6,8 mmol) và 1-(pyridin-4-yl)metanamin (888 mg, 8,2 mmol) trong EtOH (7,25 ml) và EtOAc (7,25 ml) được đun nóng ở nhiệt độ hồi lưu trong 48 h. Cô và tinh chế bằng sắc ký silicagel (EtOAc:MeOH) để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,13 g, 49%).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,65 - 2,77 (m, 2 H) 3,14 (dt, 2 H) 4,77 (d, 2 H) 7,14 - 7,26 (m, 1 H) 7,29 - 7,49 (m, 6 H) 7,70 (br. s., 1 H) 8,54 - 8,65 (m, 2 H) 13,77 (br. s., 1 H) 14,78 (s, 1 H)

Ví dụ 2 (3-(phenylamino)-2-(pyridin-4-yl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on)

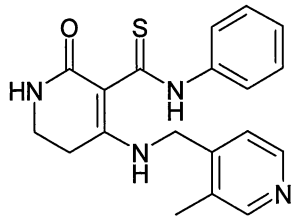


Hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 1-2-2 (2,13 g, 6,8 mmol), hydro peroxit (34% trong nước, 3,47 ml, 34 mmol) trong EtOH:DCM (2:1, 138 ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 h. Chất rắn thu được được tinh chế bằng cách sử dụng Biotage (SNAP NH 28 g (EtOH:DCM)) để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,04 g, 50%).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,85 (t, 2 H) 3,36 - 3,45 (m, 2 H) 6,53 - 6,68 (m, 3 H) 7,05 (t, 2 H) 7,13 (br. s., 1 H) 7,38 (s, 1 H) 7,40 - 7,49 (m, 2 H) 8,27 - 8,47 (m, 2 H) 11,78 (s, 1 H)

Tổng hợp hợp chất ví dụ 3

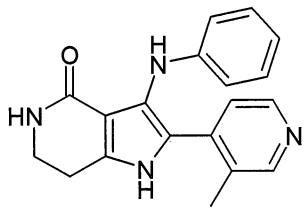
Hợp chất trung gian 1-2-3



Dung dịch chứa Hợp chất trung gian 1-1-2 (450 mg, 1,8 mmol) và 1-(3-metylpyridin-4-yl)metanamin (310 mg, 2,5 mmol) trong EtOH (2 ml) và EtOAc (2 ml) trong môi trường Argon được đun nóng trong ống bịt kín ở 100°C trong 24 h. Bổ sung một phần 4-(metylamino)-3-metylpyridin nữa (44 mg, 0,365 mmol) và dung dịch này được đun nóng ở 100°C trong 16 h. Làm nguội hỗn hợp phản ứng này và gom chất rắn bằng cách lọc và rửa bằng EtOH, dietyl ete và hexan và sấy trong chân không ở 60°C để tạo ra sản phẩm mong muốn (258 mg, 40%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,28 - 2,34 (m, 3 H) 2,72 (t, 2 H) 3,15 (td, 2 H) 4,73 (d, 2 H) 7,15 - 7,22 (m, 1 H) 7,24 (d, 1 H) 7,32 - 7,40 (m, 2 H) 7,40 - 7,46 (m, 2 H) 7,70 (br. s., 1 H) 8,39 (s, 1 H) 8,42 (d, 1 H) 13,72 (br. s., 1 H) 14,79 (s, 1 H)

Ví dụ 3 (2-(3-metylpyridin-4-yl)-3-(phenylamino)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on)

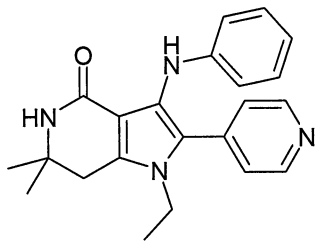


Hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 1-2-3 (123 mg, 0,35 mmol), hydro peroxit (34% trong nước, 71 µl, 0,7 mmol) trong MeOH (1,3 ml) được khuấy ở 60°C trong 1 h. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung natri thiosulfat bão hòa (dung dịch nước). Chiết các pha hữu cơ bằng EtOAc và tiếp theo, cô. Chất rắn thu được được tinh chế bằng cách sử dụng Biotage (SNAP silica 2x 25 g (MeOH:DCM)) để tạo ra sản phẩm mong muốn (14 mg, 13%).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,20 (s, 3 H) 2,82 (t, 2 H) 3,42 (td, 2 H) 6,39 - 6,55 (m, 3 H) 6,79 - 6,94 (m, 2 H) 7,06 (s, 1 H) 7,23 (d, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 8,25 - 8,34 (m, 2 H) 11,30 (s, 1 H)

Tổng hợp hợp chất ví dụ 4

Ví dụ 4 (1-etyl-6,6-dimetyl-3-(phenylamino)-2-(pyridin-4-yl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on)

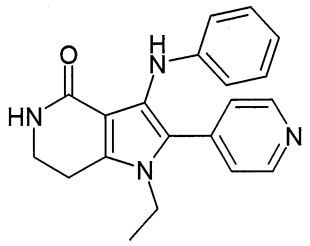


Bổ sung iodoetan (120 mg, 0,87 mmol) vào hỗn hợp gồm Ví dụ 1 (96 mg, 0,29 mmol), K_2CO_3 (135 mg, 0,87 mmol) trong DMF (5 ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được để cho ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 5 ngày. Sau 2 ngày, một phần iodoetan bổ sung (24 mg, 0,15 mmol) được được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Gom các lớp EtOAc và rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa và cô. Tinh chế bằng Biotage (SNAP silica 25 g, (EtOAc:Hex) để tạo ra sản phẩm mong muốn (14 mg, 13%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,11 (t, 3 H) 1,29 (s, 6 H) 2,52 (br. s., 2 H) 2,89 (s, 2 H) 3,99 (q, *J*2 H) 6,41 - 6,54 (m, 3 H) 6,86 - 6,96 (m, 2 H) 6,99 (s, 1 H) 7,12 (s, 1 H) 7,26 - 7,40 (m, 2 H) 8,38 - 8,63 (m, 2 H)

Tổng hợp hợp chất ví dụ 5

Ví dụ 5 (1-etyl-3-(phenylamino)-2-(pyridin-4-yl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on)

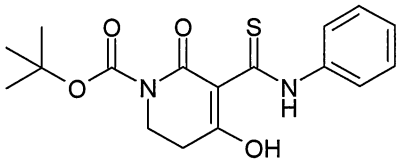


Bổ sung iodoetan (692 mg, 4,4 mmol) vào hỗn hợp gồm Ví dụ 2 (450 mg, 1,5 mmol), Cs_2CO_3 (2,4 g, 7,4 mmol) trong DMF (25 ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được để cho ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Gom các lớp EtOAc và rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa và cô. Tinh chế bằng Biotage (SNAP NH 28 g, (EtOH:DCM) để tạo ra sản phẩm mong muốn (192 mg, 39%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,03 - 1,18 (t, 3 H) 2,90 (t, 2 H) 3,42 (td, 2 H) 4,00 (q, 2 H) 6,42 - 6,56 (m, 3 H) 6,85 - 6,96 (m, 2 H) 7,07 (br. s., 1 H) 7,11 (s, 1 H) 7,29 - 7,38 (m, 2 H) 8,34 - 8,59 (m, 2 H)

Tổng hợp hợp chất ví dụ 6

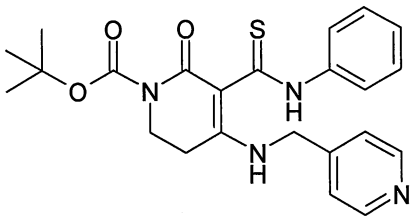
Hợp chất trung gian 1-1-3



Bổ sung nhỏ giọt từ từ DBU (5,36 g, 35,2 mmol) vào dung dịch chứa *N-tert*-butoxycarbonyl-piperidin-2,4-dion (5 g, 23,4 mmol) và phenylisothioxyanat (3,33 g, 24,6 mmol) trong MeCN (50 ml) được làm lạnh xuống -10°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 h ở -10°C và tiếp theo, ở RT trong 16 h. Chất kết tủa được tạo thành và được gom bằng cách lọc và rửa bằng MeCN và Hexan. Chất rắn thu được được hòa tan trong dietyl ete:MeOH (95:5) và rửa ba lần bằng NH_4Cl nửa bão hòa (dung dịch nước), NaCl bão hòa (dung dịch nước), lọc qua phễu lọc kỵ nước và cô để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,0 g, 11%).

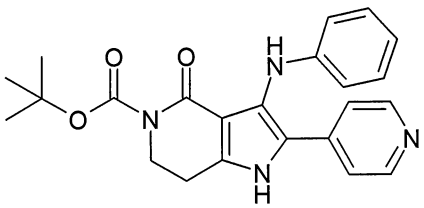
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,42 - 1,54 (m, 9 H) 2,81 (t, 2 H) 3,77 (t, 2 H) 7,27 - 7,35 (m, 1 H) 7,40 - 7,50 (m, 2 H) 7,58 (d2 H) 12,82 (br. s., 1 H) 15,25 (br. s., 1 H)

Hợp chất trung gian 1-2-4



Dung dịch chứa Hợp chất trung gian 1-1-3 (1 g, 2,9 mmol) và 1-(pyridin-4-yl)metanamin (466 mg, 4,3 mmol) trong EtOH (20 ml) và EtOAc (20 ml) trong môi trường Argon được đun nóng ở nhiệt độ hồi lưu trong 40 h. Hỗn hợp phản ứng được lọc và pha loãng với DCM:MeOH (10:1), rửa bằng NH_4Cl nửa bão hòa (dung dịch nước) và cô. Tinh chế bằng Biotage (SNAP silica 50 g, (EtOAc:Hex) để tạo ra sản phẩm mong muốn (310 mg, 25%).

Ví dụ 6 (tert-butyl 4-oxo-3-(phenylamino)-2-(pyridin-4-yl)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrolo[3,2-c]pyridin-5-carboxylat)

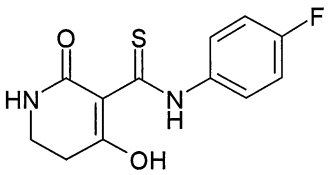


Hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 1-2-4 (300 mg, 0,68 mmol), hydro peroxit (34% trong nước, 349 µl, 3,4 mmol) trong MeOH:DCM (1:2, 22,5 ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 h. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung $NaHCO_3$ bão hòa (dung dịch nước) và chiết bằng EtOAc. Các pha hữu cơ được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (dung dịch nước), NaCl bão hòa (dung dịch nước) và cô. Chất rắn thu được được tinh chế bằng cách sử dụng Biotage (SNAP silica 25 g (MeOH:DCM)) để tạo ra sản phẩm mong muốn (30 mg, 11%).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,44 (s, 9 H) 2,97 (t, 2 H) 3,96 (t, 2 H) 6,54 - 6,72 (m, 3 H) 7,05 (t, 2 H) 7,43 (s, 1 H) 7,47 (d2 H) 8,41 (d, 2 H) 12,01 (s, 1 H)

Tổng hợp hợp chất ví dụ 7

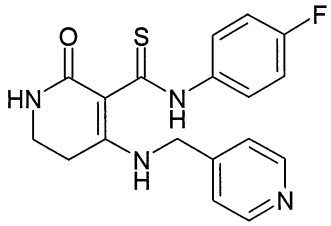
Hợp chất trung gian 1-1-4



Bổ sung TEA (231 mg, 0,32 mmol) vào hỗn hợp gồm piperidin-2,4-dion (3,692 g, 32,6 mmol) và 4-flophenylisothioxyanat (5 g, 32,6 mmol) trong MeCN (20 ml) và đun nóng ở nhiệt độ hồi lưu trong 16 h. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dietyl ete và rửa ba lần bằng $NaHCO_3$ nửa bão hòa (dung dịch nước). Các lớp hữu cơ được cho qua ống silic oxit SNAP 20 g và cô. Các lớp nước được chiết bằng DCM:MeOH (10:1) và các lớp hữu cơ được cho qua ống silic oxit SNAP 10 g và kết hợp với các phần khác và cô. Chất rắn thu được được kết tinh từ EtOH hai lần để tạo ra sản phẩm mong muốn (2,4 g, 28%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,61 (t, 1 H) 2,77 (t, 1 H) 3,22 - 3,31 (m, 1 H) 3,36 - 3,50 (m, 1 H) 6,83 - 7,01 (m, 1 H) 7,18 - 7,34 (m, 2 H) 7,37 - 7,51 (m, 2 H) 8,14 (br. s., 1 H) 14,50 (s, 1 H)

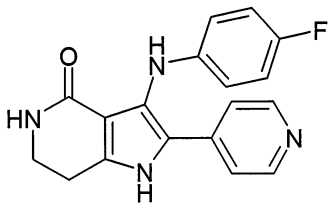
Hợp chất trung gian 1-2-5



Dung dịch chứa Hợp chất trung gian 1-1-4 (0,8 g, 3,0 mmol) và 1-(pyridin-4-yl)metanamin (497 mg, 4,5 mmol) trong EtOAc (40 ml) được đun nóng ở nhiệt độ hồi lưu với bẫy chứa sàng phân tử (4 Å) trong 16 h, để cho nguội và cô. Tinh chế bằng Biotage (SNAP silica 50 g, (DCM:MeOH) để tạo ra chất rắn mà nó được khuấy với isopropanol. Chất rắn thu được được gom tạo ra sản phẩm mong muốn (470 mg, 44%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,67 - 2,77 (m, 2 H) 3,14 (td, 2 H) 4,77 (d2 H) 7,15 - 7,27 (m, 2 H) 7,30 - 7,38 (m, 2 H) 7,38 - 7,47 (m, 2 H) 7,69 (br. s., 1 H) 8,48 - 8,67 (m, 2 H) 13,73 (t, 1 H) 14,72 (s, 1 H)

Ví dụ 7 (3-[(4-flophenyl)amino]-2-(pyridin-4-yl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on)

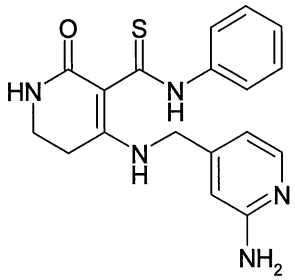


Hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 1-2-5 (630 mg, 1,77 mmol), hydro peroxit (34% trong nước, 903 µl, 8,84 mmol) trong MeOH:DCM (1:2, 30 ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 60 h và tiếp theo, cô. Chất rắn thu được được tinh chế bằng cách sử dụng Biotage (SNAP NH 55 g (MeOH:DCM)) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối. Chất rắn này được hòa tan trong EtOH và khuấy với Amberlyst trong 16 h, lọc và cô. Tinh chế bằng Biotage một lần nữa (SNAP NH 28 g (MeOH:DCM)) để tạo ra sản phẩm mong muốn (260 mg, 46%).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,85 (t, 2 H) 3,40 (td, 2 H) 6,55 - 6,66 (m, 2 H) 6,83 - 6,93 (m, 2 H) 7,10 (s, 1 H) 7,31 - 7,38 (m, 1 H) 7,40 - 7,45 (m, 2 H) 8,31 - 8,41 (m, 2 H) 11,76 (br. s., 1 H)

Tổng hợp hợp chất ví dụ 8

Hợp chất trung gian 1-2-6

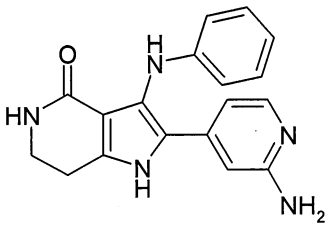


Hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 1-1-2 (1,35 g, 5,4 mmol) và (2-aminopyridin-4-yl)-metanamin (1,339 g, 10,9 mmol) trong DMA (15,5 ml) được đun nóng trong ống bịt kín ở 120°C trong 90 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô và tinh chế bằng cách sử dụng Biotage (SNAP silica 100g (EtOH:DCM)) để tạo ra sản phẩm mong muốn (778 mg, 40%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,68 (t, J=6,59 Hz, 2 H) 3,14 (td, 2 H) 4,56 (d, 2 H) 5,99 (s, 2 H) 6,34 (s, 1 H) 6,42 (dd1 H) 7,15 - 7,23 (m, 1 H) 7,31 - 7,41 (m, 2 H)

7,41 - 7,47 (m, 2 H) 7,68 (br. s., 1 H) 7,87 (d, 1 H) 13,64 - 13,80 (m, 1 H) 14,78 (s, 1 H)

Ví dụ 8 (2-(2-aminopyridin-4-yl)-3-(phenylamino)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on)

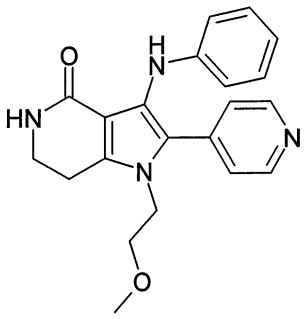


Bổ sung paladi trên than (10%, 2,33 g, 2,19 mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 1-2-6 (774 mg, 2,19 mmol) trong DMA (45 ml) và TFA (250 mg, 2,19 mmol) trong môi trường Argon và đun nóng ở 120°C trong 4 h. Bổ sung TEA (0,5 ml) vào và pha loãng hỗn hợp này với DCM và lọc. Chất rắn thu được được rửa bằng DMA và DCM/MeOH. Cô đặc dịch lọc. Tinh chế bằng Biotage (SNAP NH 28 g (EtOH:DCM)) để tạo ra sản phẩm mong muốn (230 mg, 33%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,81 (t, 2 H) 3,34 - 3,42 (m, 2 H) 5,63 (s, 2 H) 6,53 - 6,65 (m, 4 H) 6,68 (dd, 1 H) 6,97 - 7,08 (m, 3 H) 7,17 (s, 1 H) 7,73 (d, 1 H) 11,52 (s, 1 H)

Tổng hợp hợp chất ví dụ 9

Ví dụ 9 (1-(2-metoxyetyl)-3-(phenylamino)-2-(pyridin-4-yl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on)



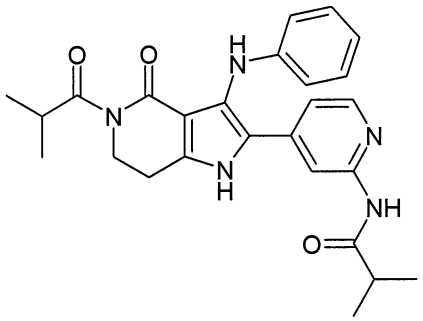
Bổ sung 2-cloetyl metyl ete (155 mg, 1,6 mmol) vào hỗn hợp gồm Ví dụ 2 (100 mg, 0,33 mmol), K_2CO_3 (454 mg, 3,3 mmol) trong DMF (6 ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được để cho ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 16 h. Tiếp theo, đun nóng hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 1 h. Một lượng bổ sung 2-cloetyl metyl ete (78

mg, 0,8 mmol) và K_2CO_3 (227 mg, 1,6 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được đun nóng bằng cách sử dụng lò vi sóng ở 120°C trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng này được để cho nguội, pha loãng với nước và chiết bằng EtOAc. Gom các lớp EtOAc và rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa và cô. Tinh chế bằng Biotage (SNAP silica 10 g, (EtOH:DCM) để tạo ra sản phẩm mong muốn (21 mg, 18%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,90 (t, 2 H) 3,11 (s, 3 H) 3,33 - 3,46 (m, 4 H) 4,15 (t, 2 H) 6,44 - 6,56 (m, 3 H) 6,86 - 6,96 (m, 2 H) 7,06 (s, 1 H) 7,10 (s, 1 H) 7,31 - 7,40 (m, 2 H) 8,39 - 8,60 (m, 2 H)

Tổng hợp hợp chất ví dụ 10

Ví dụ 10 (2-metyl-N-{4-[5-(2-metylpropanoyl)-4-oxo-3-(phenylamino)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-2-yl]pyridin-2-yl}propanamit)

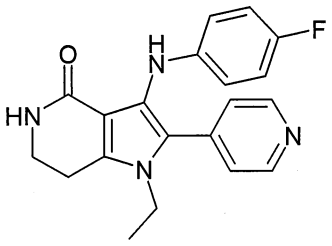


Bổ sung isopropionyl clorua (62 mg, 0,58 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất của Ví dụ 8 (37 mg, 0,12 mmol) và pyridin (161 µl, 1,16 mmol) trong THF (3,3 ml) ở RT và dung dịch này khuấy trong 30 phút. Bổ sung một phần isopropionyl clorua nữa (44 mg, 0,56 mmol) và dung dịch này khuấy trong 16 h ở RT. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung MeOH và toluen và cô. Tinh chế bằng TLC điều chế (silica, (MeOH:DCM) để tạo ra sản phẩm mong muốn (3 mg, 5%).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,07 (dd, 12 H) 2,74 (m, 1 H) 2,93 (t, 2 H) 3,53 (m, 1 H) 4,07 (t, 2 H) 6,55 - 6,65 (m, 3 H) 6,99 - 7,06 (m, 2 H) 7,19 (dd, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 8,08 (d, 1 H) 8,26 - 8,32 (m, 1 H) 10,29 (s, 1 H) 12,13 (br. s., 1 H)

Tổng hợp hợp chất ví dụ 11

Ví dụ 11 (1-etyl-3-[(4-flophenyl)amino]-2-(pyridin-4-yl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on)

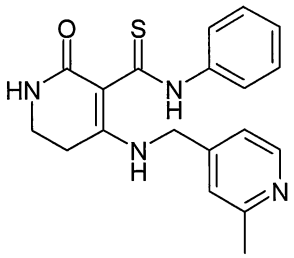


Bổ sung iodoetan (503 mg, 3,2 mmol) vào hỗn hợp gồm Ví dụ 7 (260 mg, 0,8 mmol), K_2CO_3 (669 mg, 4,8 mmol) trong DMF (10 ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 h. Hỗn hợp phản ứng được cô, bổ sung nước và hỗn hợp này được chiết bằng DCM:MeOH (100:1). Thu gom lớp hữu cơ và cô đặc. Tinh chế bằng Biotage (SNAP NH 28 g, (MeOH:DCM) tiếp theo là, Biotage (SNAP silica 25 g, (MeOH:DCM)) để tạo ra sản phẩm mong muốn (80 mg, 28%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,11 (t, 3 H) 2,90 (t, 2 H) 3,42 (td, 2 H) 3,99 (q, 2 H) 6,41 - 6,59 (m, 2 H) 6,70 - 6,84 (m, 2 H) 7,00 - 7,16 (m, 2 H) 7,25 - 7,39 (m, 2 H) 8,44 - 8,63 (m, 2 H)

Tổng hợp hợp chất ví dụ 12

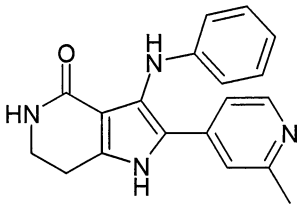
Hợp chất trung gian 1-2-7



Dung dịch chứa Hợp chất trung gian 1-1-2 (500 mg, 2 mmol) và 1-(2-metylpyridin-4-yl)metanamin (1,13 g, 9,1 mmol) trong EtOAc (50 ml) trong môi trường Argon được đun nóng ở nhiệt độ hồi lưu trong 5 ngày. Làm nguội hỗn hợp phản ứng này và cô. Tinh chế bằng Biotage (SNAP silica 50 g, (MeOH:DCM) để tạo ra sản phẩm mong muốn (380 mg, 53%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,46 (s, 3 H) 2,65 - 2,74 (m, 2 H) 3,13 (td, 2 H) 4,71 (d, 2 H) 7,10 - 7,22 (m, 2 H) 7,31 - 7,39 (m, 2 H) 7,39 - 7,45 (m, 2 H) 7,67 (br. s., 1 H) 8,25 - 8,39 (m, 1 H) 8,42 (d, 1 H) 13,75 (br. s., 1 H) 14,77 (s, 1 H)

Ví dụ 12 (2-(2-metylpyridin-4-yl)-3-(phenylamino)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on)

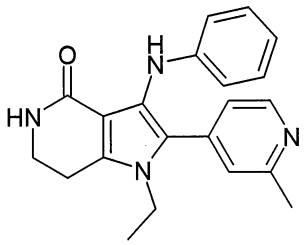


Hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 1-2-7 (375 mg, 1,06 mmol), hydro peroxit (34% trong nước, 543 µl, 5,32 mmol) trong MeOH:DCM (1:2, 21 ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 h. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (dung dịch nước) và tiếp theo, cô. Chất rắn thu được được khuấy với EtOH:DCM và lọc để tạo ra sản phẩm mong muốn (120 mg, 35%).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,32 (s, 3 H) 2,85 (t, 2 H) 3,36 - 3,45 (m, 2 H) 6,59 (d, 2 H) 6,64 (t, 1 H) 7,05 (dd, 2 H) 7,09 (s, 1 H) 7,24 (dd, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 8,22 (d, 1 H) 11,71 (s, 1 H)

Tổng hợp hợp chất ví dụ 13

Ví dụ 13 (1-etyl-2-(2-metylpyridin-4-yl)-3-(phenylamino)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on)

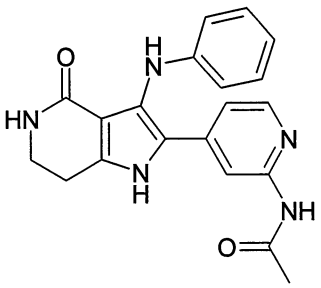


Bổ sung iodoetan (110 mg, 0,71 mmol) vào hỗn hợp gồm Ví dụ 12 (75 mg, 0,24 mmol), Cs_2CO_3 (384 mg, 1,18 mmol) trong DMF (4 ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được để cho ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 16 h. Tinh chế bằng Biotage (SNAP silica 10 g, (MeOH:DCM) để tạo ra sản phẩm mong muốn (28 mg, 34%).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,02 - 1,15 (m, 3 H) 2,34 - 2,42 (m, 3 H) 2,89 (t, 2 H) 3,41 (td, 2 H) 3,90 - 4,10 (m, 2 H) 6,36 - 6,56 (m, 3 H) 6,91 (t, 2 H) 7,00 - 7,09 (m, 2 H) 7,13 (d, 1 H) 7,18 (s, 1 H) 8,35 (d, 1 H)

Tổng hợp hợp chất ví dụ 14

Ví dụ 14 (N-{4-[4-oxo-3-(phenylamino)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-2-yl]pyridin-2-yl}axetamit)

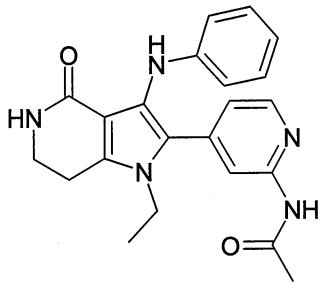


Bổ sung axetyl clorua (44 mg, 0,56 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất của Ví dụ 8 (150 mg, 0,47 mmol) trong pyridin (10 ml) ở 0°C và dung dịch này khuấy trong 30 phút. Bổ sung một phần axetyl clorua nữa (44 mg, 0,56 mmol) và dung dịch này khuấy trong 1 h ở 0°C. Bổ sung một phần axetyl clorua nữa (44 mg, 0,56 mmol) và dung dịch này khuấy trong 1 h ở 0°C. Bổ sung một phần axetyl clorua nữa (44 mg, 0,56 mmol) và dung dịch này khuấy trong 1 h ở 0°C. Bổ sung một phần axetyl clorua nữa (88 mg, 1,1 mmol) và dung dịch này khuấy trong 1 h ở RT. Bổ sung một phần axetyl clorua nữa (88 mg, 1,1 mmol) và dung dịch này khuấy trong 1 h ở RT. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DCM:MeOH và rửa bằng $NaHCO_3$ nửa bão hòa (dung dịch nước) và cô. Tinh chế bằng Biotage (SNAP silica 10 g, (MeOH:DCM) tiếp theo là, tinh chế Biotage một lần nữa (SNAP NH 28 g, (MeOH:DCM)) để tạo ra sản phẩm mong muốn (100 mg, 59%).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,01 - 2,13 (m, 3 H) 2,78 - 2,88 (m, 2 H) 3,34 - 3,45 (m, 2 H) 6,53 - 6,65 (m, 3 H) 7,02 (t, 2 H) 7,06 - 7,15 (m, 2 H) 7,30 (s, 1 H) 8,03 (d1 H) 8,19 (s, 1 H) 10,29 (s, 1 H) 11,75 (s, 1 H)

Tổng hợp hợp chất ví dụ 15

Ví dụ 15 (N-{4-[1-etyl-4-oxo-3-(phenylamino)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-2-yl]pyridin-2-yl}axetamit)

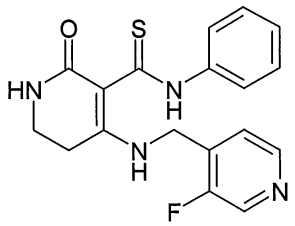


Bổ sung iodoetan (55 mg, 0,35 mmol) vào hỗn hợp gồm Ví dụ 14 (85 mg, 0,24 mmol), Cs_2CO_3 (307 mg, 0,94 mmol) trong DMF (3 ml) ở RT và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h. Bổ sung một phần iodoetan nữa (28 mg, 0,18 mmol) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM:MeOH (100:1). Gom các lớp hữu cơ, cô và tinh chế bằng Biotage (SNAP NH 28 g, (MeOH:DCM)). Chất rắn tách được được khuấy trong EtOH nóng và lọc để tạo ra sản phẩm mong muốn (60 mg, 66%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,18 (t, 3 H) 2,08 (s, 3 H) 2,90 (t, 2 H) 3,43 (td, 2 H) 4,00 (q, 2 H) 6,44 - 6,56 (m, 3 H) 6,88 - 6,96 (m, 2 H) 7,01 (dd, 1 H) 7,05 (br. s., 1 H) 7,08 (s, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,15 (d, 1 H) 10,45 (s, 1 H)

Tổng hợp hợp chất ví dụ 16

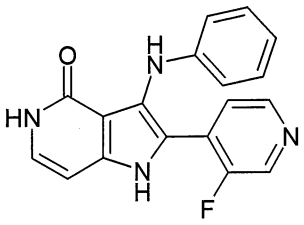
Hợp chất trung gian 1-2-8



Hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 1-1-2 (200 mg, 0,8 mmol) và 3-flopyridin-4-yl-metanamin (203 mg, 1,6 mmol) trong DMA (2,5 ml) được đun nóng trong ống bịt kín ở 120°C trong 90 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô và tinh chế bằng cách sử dụng Biotage (SNAP silica 25g (EtOH:DCM)) để tạo ra sản phẩm mong muốn (124 mg, 43%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,74 (t, 2 H) 3,12 - 3,19 (m, 2 H) 4,84 (d, 2 H) 7,15 - 7,22 (m, 1 H) 7,32 - 7,40 (m, 2 H) 7,40 - 7,48 (m, 3 H) 7,72 (br. s., 1 H) 8,47 (dd, 1 H) 8,58 (d, 1 H) 13,64 - 13,84 (m, 1 H) 14,77 (s, 1 H)

Ví dụ 16 (2-(3-flopyridin-4-yl)-3-(phenylamino)-1,5-dihydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on)

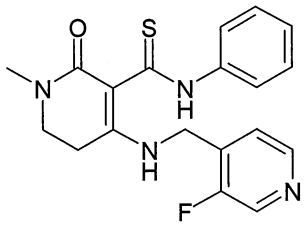


Bổ sung TFA (26,1 µl, 38,7 mg, 0,34 mmol) tiếp theo là, 10% Pd/C (361 mg, 0,34 mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 1-2-8 (121 mg, 0,34 mmol) trong DMA (7 ml) trong ống bịt kín trong môi trường Argon. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 120°C trong 5 h. Hỗn hợp phản ứng này được để cho nguội, pha loãng với DCM và lọc. Chất xúc tác được rửa bằng MeOH:DCM và cô các pha hữu cơ. Tinh chế bằng Biotage (SNAP NH 11 g, (EtOH:DCM)), tiếp theo là, TLC điều chế (silicagel, 20 x 20 cm, MeOH:DCM 5:95) để tạo ra sản phẩm mong muốn (10 mg, 9%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,43 (d, 1 H) 6,54 - 6,63 (m, 3 H) 6,95 - 7,09 (m, 3 H) 7,47 - 7,64 (m, 2 H) 8,19 - 8,30 (m, 1 H) 8,55 (d, 1 H) 10,79 (d, 1 H) 11,59 (br. s., 1 H)

Tổng hợp hợp chất ví dụ 17

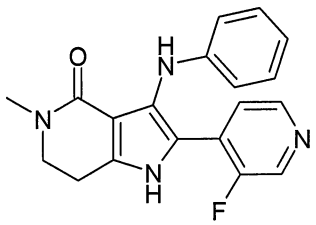
Hợp chất trung gian 1-2-9



Dung dịch chứa Hợp chất trung gian 1-1-5 (250 mg, 0,95 mmol) và (3-flopyridin-4-yl)metanamin (240 mg, 1,91 mmol) trong DMA (2,5 ml) được đun nóng bằng cách sử dụng lò vi sóng ở 130°C trong 30 phút. Hỗn hợp này được lọc và tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp bazơ) để tạo ra sản phẩm mong muốn (126 mg, 34%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,79 (t, 2 H) 2,94 (s, 3 H) 3,31 - 3,35 (m, 2 H) 4,84 (d, 2 H) 7,14 - 7,24 (m, 1 H) 7,33 - 7,40 (m, 2 H) 7,40 - 7,48 (m, 3 H) 8,47 (m, 1 H) 8,58 (d, 1 H) 13,59 (br. s., 1 H) 14,68 (s, 1 H)

Ví dụ 17 (2-(3-flopyridin-4-yl)-5-metyl-3-(phenylamino)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on))

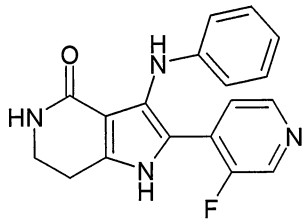


Hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 1-2-9 (124 mg, 0,34 mmol), hydro peroxit (34% trong nước, 60,5 µl, 0,67 mmol) trong EtOH (5 ml) được đun nóng ở 90°C trong 2 h. Tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp bazơ) để tạo ra sản phẩm mong muốn (50 mg, 44%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,84 - 2,91 (m, 3 H) 2,95 (t, 2 H) 3,56 (t, 2 H) 6,56 (d, 2 H) 6,61 (t, 1 H) 7,00 (m, 2 H) 7,40 (m, m 1 H) 7,54 (s, 1 H) 8,18 (m, 1 H) 8,48 (d, 1 H) 11,43 (s, 1 H)

Tổng hợp hợp chất ví dụ 18

Ví dụ 18 (2-(3-flopyridin-4-yl)-3-(phenylamino)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on)

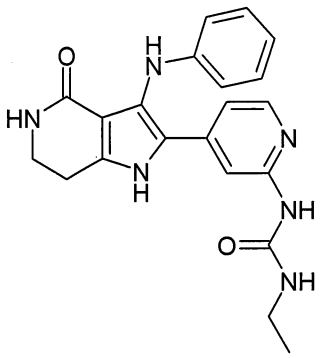


Bổ sung TFA (26,1 µl, 38,7 mg, 0,34 mmol) tiếp theo là, 10% Pd/C (361 mg, 0,34 mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 1-2-9 (121 mg, 0,34 mmol) trong DMA (7 ml) trong ống bịt kín trong môi trường Argon. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 120°C trong 5 h. Hỗn hợp phản ứng này được để cho nguội, pha loãng với DCM và lọc. Chất xúc tác được rửa bằng MeOH:DCM và cô các pha hữu cơ. Tinh chế bằng Biotage (SNAP NH 11 g, (EtOH:DCM)), tiếp theo là, TLC điều chế (silicagel, 20 x 20 cm, MeOH:DCM 5:95) để tạo ra sản phẩm mong muốn (16 mg, 13%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,86 (t, 2 H) 3,40 (td, 2 H) 6,50 - 6,65 (m, 3 H) 7,00 (t, 2 H) 7,14 (br. s., 1 H) 7,40 (dd, 1 H) 7,45 - 7,52 (m, 1 H) 8,18 (d, 1 H) 8,48 (d, 1 H) 11,45 (br. s., 1 H)

Tổng hợp hợp chất ví dụ 19

Ví dụ 19 (1-etyl-3-{4-[4-oxo-3-(phenylamino)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-2-yl]pyridin-2-yl}ure)

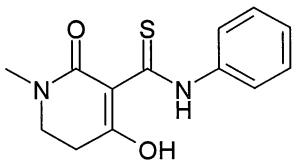


Bổ sung etyl isoxyanat (30 mg, 423 µmol) vào dung dịch chứa hợp chất của Ví dụ 8 (45 mg, 141 µmol) trong pyridin (1 ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 h và cô. Tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp bazơ) để tạo ra sản phẩm mong muốn (30 mg, 51%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,07 (t, 3 H) 2,83 (t, 2 H) 3,09 - 3,22 (m, 2 H) 3,39 (td, 2 H) 5,76 (s, 1 H) 6,53 - 6,59 (m, 2 H) 6,62 (t, 1 H) 6,97 - 7,06 (m, 3 H) 7,08 (s, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,94 (d, 1 H) 8,10 (br. s., 1 H) 9,02 (s, 1 H) 11,69 (br. s., 1 H)

Tổng hợp hợp chất ví dụ 20

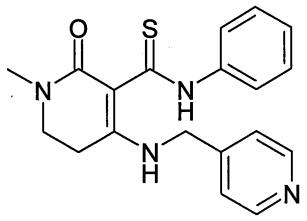
Hợp chất trung gian 1-1-5



Bổ sung DBU (2,697 g, 17,7 mmol) nhỏ giọt từ từ vào hỗn hợp được làm lạnh bằng nước đá gồm *N*-metyl-piperidin-2,4-dion (1,408 mg, 11,1 mmol) và phenylisothioxyanat (1,497 g, 11,1 mmol) trong MeCN (15 ml) và khuấy hỗn hợp này trong 16 h. Rót hỗn hợp phản ứng này vào hỗn hợp nước đá chứa HCl đặc (2,6 ml). Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa, lọc qua bộ lọc kị nước và cô đặc. Tinh chế bằng Biotage (SNAP silica 340 g (EtOAc:Hexan)) để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,68 g, 55%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,82 (t, 2 H) 2,96 (s, 3 H) 3,47 (t, 2 H) 7,22 - 7,35 (m, 1 H) 7,36 - 7,51 (m, 4 H) 14,57 (br. s., 1 H) 16,48 (br. s., 1 H)

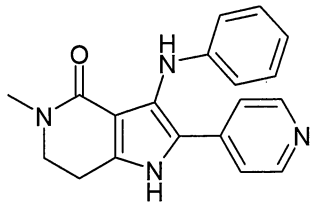
Hợp chất trung gian 1-2-10



Dung dịch chứa Hợp chất trung gian 1-1-5 (860 mg, 3,3 mmol) và 1-(pyridin-4-yl)metanamin (709 mg, 6,6 mmol) trong EtOH (25 ml) và EtOAc (25 ml) được đun nóng ở nhiệt độ hồi lưu với bẫy chứa sàng phân tử (4 Å) trong 16 h. Hỗn hợp này được để cho nguội, cô và tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp: Waters XBridge C18 5µ 100x30mm; dung môi A: nước + 0,2% Vol. amoni hydroxit (32%), dung môi B: Axetonitril; Gradient: 0,00–0,50 phút 20% B (25 to 70ml/phút), 0,51–5,50 phút 20-80% B; Lưu lượng: 70ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn (322 mg, 28%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,75 (t, 2 H) 2,93 (s, 3 H) 3,32 - 3,37 (m, 2 H) 4,77 (d, 2 H) 7,16 - 7,22 (m, 1 H) 7,32 - 7,39 (m, 4 H) 7,41 - 7,47 (m, 2 H) 8,50 - 8,64 (m, 2 H) 13,66 (br. s., 1 H) 14,68 (s, 1 H)

Ví dụ 20 (5-metyl-3-(phenylamino)-2-(pyridin-4-yl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on)

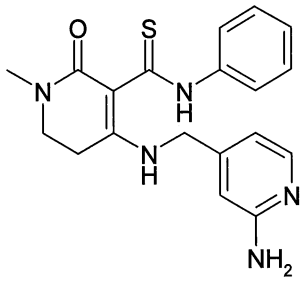


Hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 1-2-10 (17 mg, 48 µmol), hydro peroxit (34% trong nước, 9 µl, 96 µmol) trong EtOH (1 ml) được đun nóng trong ống bịt kín ở 80°C trong 1 h. Tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp bazơ) để tạo ra sản phẩm mong muốn (9 mg, 58%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,87 (s, 3 H) 2,95 (t, 2 H) 3,55 (t, 2 H) 6,54 - 6,68 (m, 3 H) 7,05 (dd, 2 H) 7,38 - 7,46 (m, 3 H) 8,33 - 8,41 (m, 2 H) 11,76 (br. s., 1 H)

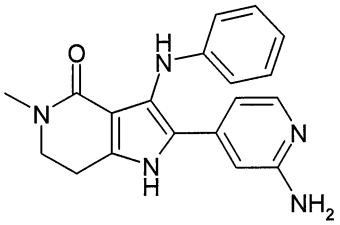
Tổng hợp hợp chất ví dụ 21

Hợp chất trung gian 1-2-11



Dung dịch chứa Hợp chất trung gian 1-1-5 (860 mg, 3,3 mmol) và 4-(aminometyl)pyridin-2-amin (807 mg, 6,6 mmol) trong EtOH (25 ml) và EtOAc (25 ml) được đun nóng ở nhiệt độ hồi lưu với bẫy chứa sàng phân tử (4 Å) trong 16 h. Hỗn hợp này được để cho nguội, cô và tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp: Waters XBridge C18 5 µ 100x30 mm; dung môi A: Water + 0,2% Vol. amoni hydroxit (32%), dung môi B: Axetonitril; Gradient: 0,00–0,50 phút 27% B (25 to 70 ml/phút), 0,51–5,50 phút 27-77% B; Lưu lượng: 70 ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn (230 mg, 19%).
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,74 (t, 2 H) 2,94 (s, 3 H) 3,27 - 3,38 (m, 2 H) 4,56 (d, 2 H) 5,98 (s, 2 H) 6,34 (s, 1 H) 6,41 (dd, 1 H) 7,15 - 7,22 (m, 1 H) 7,32 - 7,39 (m, 2 H) 7,41 - 7,46 (m, 2 H) 7,87 (d, 1 H) 13,63 (br. s., 1 H) 14,69 (s, 1 H)

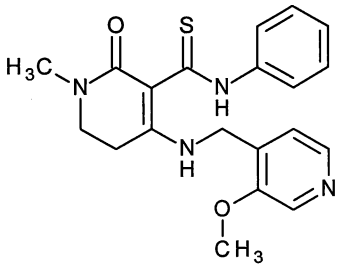
Ví dụ 21 (2-(2-aminopyridin-4-yl)-5-metyl-3-(phenylamino)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on)



Hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 1-2-11 (11 mg, 30 µmol), hydro peroxit (34% trong nước, 5 µl, 60 µmol) trong EtOH (1 ml) được đun nóng trong ống bịt kín ở 80°C trong 1 h. Tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp bazơ) để tạo ra sản phẩm mong muốn (5 mg, 51%).
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,85 (s, 3 H) 2,90 (t, 2 H) 3,53 (t, 2 H) 5,64 (s, 2 H) 6,53 - 6,59 (m, 3 H) 6,62 (t, 1 H) 6,68 (dd, 1 H) 7,02 (dd, 2 H) 7,22 (s, 1 H) 7,73 (d, 1 H) 11,51 (s, 1 H)

Tổng hợp Hợp chất của Ví dụ 22 - 2-(3-metoxypyridin-4-yl)-5-metyl-3-(phenylamino)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

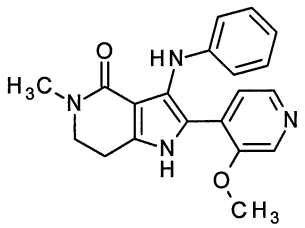
Hợp chất trung gian 1-2-12



Dung dịch chứa Hợp chất trung gian 1-1-5 (250 mg, 0,95 mmol) và 1-(3-metoxypyridin-4-yl)metanamin (263 mg, 1,9 mmol) trong DMA (2,5mL) được đun nóng trong ống bịt kín ở 130°C bằng cách sử dụng lò vi sóng trong 30 phút. Để cho nguội. Tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp bazơ) để tạo ra sản phẩm mong muốn (135 mg, 37%).
1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6), δ [ppm]= 2,53-2,58 (2H), 2,79 (2H), 2,94 (3H), 3,31-3,36 (8H), 3,94 (3H), 4,65 (2H), 7,16-7,22 (1H), 7,28-7,46 (5H), 8,25 (1H), 8,39 (1H), 13,58 (1H), 14,68 (1H).

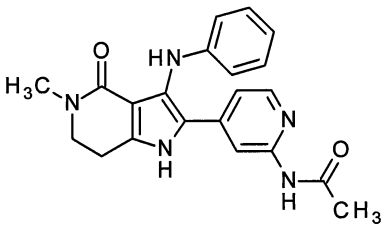
Ví dụ 22

2-(3-metoxypyridin-4-yl)-5-metyl-3-(phenylamino)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on



Hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 1-2-12 (133 mg, 348 µmol), hydro peroxit (34% trong nước, 63µl, 695 µmol) trong MeOH (10 mL) được đun nóng ở 90°C trong 1h. Tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp: Waters XBridge C18 15µ 100x30mm; dung môi A: Water + 0,2% Vol. amoni hydroxit (32%), dung môi B: Axetonitril; Gradient: 0,00–0,50 phút 26% B (25 to 70mL/phút), 0,51–5,50 phút 26-40% B; Lưu lượng: 70mL/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn (27,5 mg, 23%).
1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6), Độ dịch chuyển [ppm]= 2,88 (3H), 2,96 (2H), 3,55 (2H), 3,93-3,97 (3H), 6,52-6,63 (3H), 7,00 (2H), 7,35 (1H), 7,48 (1H), 7,95 (1H), 8,33 (1H), 11,12 (1H).

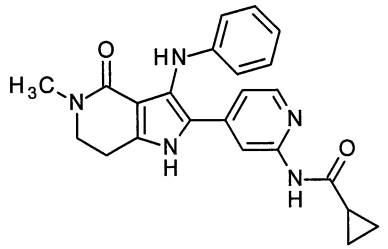
Ví dụ 23 - N-{4-[5-metyl-4-oxo-3-(phenylamino)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-2-yl]pyridin-2-yl}axetamit



Bổ sung axetyl clorua (23,5 mg, 300 µmol) vào dung dịch chứa hợp chất của Ví dụ 21 (50 mg, 150 µmol) trong pyridin (2 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16h và cô. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp bazơ) để tạo ra sản phẩm mong muốn (15 mg, 25%).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6), Độ dịch chuyển [ppm]= 2,04-2,10 (3H), 2,84-2,96 (6H), 3,55 (2H), 6,55-6,70 (4H), 7,02 (2H), 7,13 (1H), 7,34 (1H), 8,04 (1H), 8,20 (1H), 10,29 (1H), 11,74 (1H).

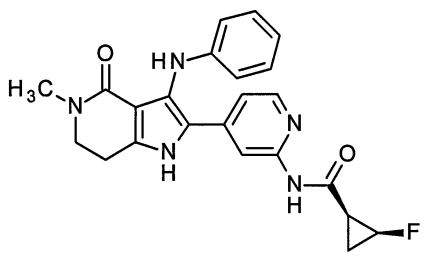
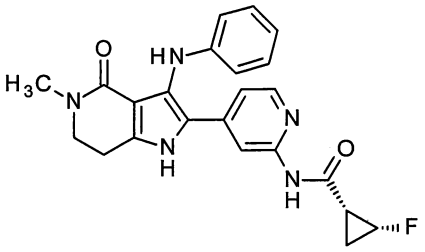
Ví dụ 24 - N-{4-[5-metyl-4-oxo-3-(phenylamino)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-2-yl]pyridin-2-yl}xyclopropancarboxamit



Bổ sung xyclopropanoyl clorua (31,4 mg, 300 µmol) vào dung dịch chứa hợp chất của Ví dụ 21 (50 mg, 150 µmol) trong pyridin (2 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16h và cô. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp bazơ) để tạo ra sản phẩm mong muốn (15 mg, 25%).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6), Độ dịch chuyển [ppm]= 0,80 (4H), 1,99 (1H), 2,84-2,95 (5H), 3,54 (2H), 6,54-6,65 (3H), 7,02 (2H), 7,12 (1H), 7,34 (1H), 8,04 (1H), 8,20 (1H), 10,61 (1H), 11,72 (1H).

Ví dụ 25 – rel-(1R,2R)-2-flo-N-{4-[5-metyl-4-oxo-3-(phenylamino)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-2-yl]pyridin-2-yl}xyclopropancarboxamit

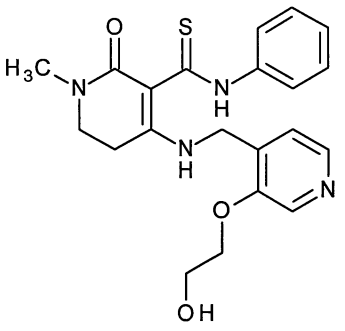



Bổ sung HATU (74 mg, 195 µmol) tiếp theo là, DIPEA (25,2 mg, 195 µmol) vào dung dịch chứa axit cis-2-floxyclopropancarboxylic (20,3 mg, 195 µmol) trong DMF (0,5ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Bổ sung dung dịch chứa hợp chất của Ví dụ 21 (50 mg, 150 µmol) trong DMF (1,5 ml) vào dung dịch này và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16h. Bổ sung dung dịch chứa axit cis-2-floxyclopropancarboxylic (20,3 mg, 195 µmol), HATU (74 mg, 195 µmol) và DIPEA (25,2 mg, 195 µmol) trong DMF (0,5ml) vào hỗn hợp phản ứng này và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24h. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 50°C trong 24h. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp bazơ) để tạo ra sản phẩm mong muốn (22 mg, 31%).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6), Độ dịch chuyển [ppm]= 1,07-1,28 (1H), 1,57-1,70 (1H), 2,16-2,23 (1H), 2,52-2,55 (1H), 2,85-2,98 (5H), 3,54 (2H), 4,74-5,14 (1H), 4,85 (1H), 5,01 (1H), 6,55-6,65 (3H), 7,03 (2H), 7,13 (1H), 7,30-7,39 (1H), 8,05 (1H), 8,24 (1H), 10,69 (1H), 11,79 (1H).

Tổng hợp Hợp chất của Ví dụ 26 – 2-[3-(2-hydroxyetoxy)pyridin-4-yl]-5-metyl-3-(phenylamino)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

Hợp chất trung gian 1-2-13



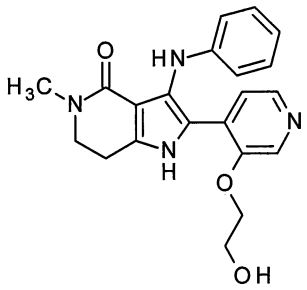
Dung dịch chứa Hợp chất trung gian 1-1-5 (250 mg, 0,95 mmol) và 2-{[4-(aminometyl)pyridin-3-yl]oxy}etanol (192 mg, 1,14 mmol) trong DMA (2,5mL) được đun nóng trong ống bịt kín ở 130°C bằng cách sử dụng lò vi sóng trong 3h. Để cho

nguội. Tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp axit) để tạo ra sản phẩm mong muốn (73 mg, 17%).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6), Độ dịch chuyển [ppm]= 2,75-2,84 (2H), 2,89-2,99 (3H), 3,27-3,33 (2H), 3,72-3,80 (2H), 4,18 (2H), 4,69 (2H), 4,92 (1H), 7,17-7,45 (7H), 8,23 (1H), 8,38 (1H), 13,60 (1H), 14,69 (1H).

Ví dụ 26

2-[3-(2-hydroxyetoxy)pyridin-4-yl]-5-metyl-3-(phenylamino)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

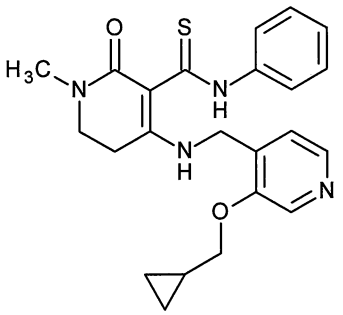


Hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 1-2-13 (70 mg, 170 µmol), hydro peroxit (34% trong nước, 30,6 µl, 339 µmol) trong MeOH (1 mL) được đun nóng ở 90°C trong 24h. Tinh chế bằng sắc ký silicagel tạo ra sản phẩm mong muốn (7 mg, 10%).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6), Độ dịch chuyển [ppm]= 2,82-2,97 (5H), 3,38-3,45 (2H), 3,51-3,61 (2H), 3,87 (2H), 4,21-4,33 (2H), 5,57-5,61 (1H), 6,54-6,64 (3H), 6,97-7,08 (2H), 7,23-7,43 (2H), 7,45-7,58 (1H), 7,96 (1H), 8,40 (1H), 11,33 (1H).

Tổng hợp Hợp chất của Ví dụ 27 – 2-[3-(xyclopropylmetoxy)pyridin-4-yl]-5-metyl-3-(phenylamino)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

Hợp chất trung gian 1-2-14



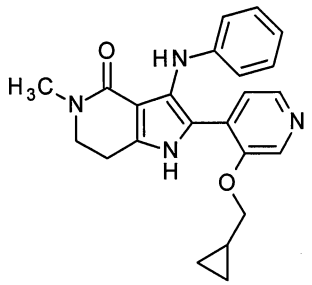
Dung dịch chứa Hợp chất trung gian 1-1-5 (126 mg, 0,468 mmol) và 1-[3-(xyclopropylmetoxy)pyridin-4-yl]metanamin (100 mg, 0,561 mmol) trong DMA (2

mL) được đun nóng trong ống bịt kín ở 130°C bằng cách sử dụng lò vi sóng trong 3h. Để cho nguội. Tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp axit) để tạo ra sản phẩm mong muốn (31 mg, 15%).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6), Độ dịch chuyển [ppm]= 0,34-0,42 (2H), 0,52-0,61 (2H), 1,23-1,33 (1H), 2,83 (2H), 2,94 (3H), 3,29-3,32 (2H), 4,02 (2H), 4,67 (2H), 7,07-7,22 (1H), 7,26-7,49 (5H), 8,22 (1H), 8,35 (1H), 13,57 (1H), 14,68 (1H).

Ví dụ 27

2-[3-(xyclopropylmetoxy)pyridin-4-yl]-5-metyl-3-(phenylamino)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

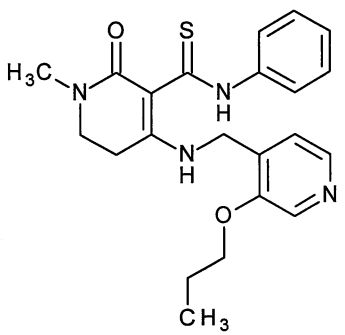


Hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 1-2-14 (29 mg, 69 µmol), hydro peroxit (34% trong nước, 12,4 µl, 137 µmol) trong MeOH (1 mL) được đun nóng ở 90°C trong 24h. Tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp bazơ) để tạo ra sản phẩm mong muốn (9 mg, 30%).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6), Độ dịch chuyển [ppm]= 0,27-0,44 (2H), 0,51-0,63 (2H), 1,28-1,39 (1H), 2,87-3,00 (5H), 3,50-3,61 (2H), 3,87-4,04 (2H), 6,52-6,61 (3H), 6,98 (2H), 7,22-7,38 (1H), 7,38-7,54 (1H), 7,98 (1H), 8,31 (1H), 11,01 (1H).

Tổng hợp Hợp chất của Ví dụ 28 – 5-metyl-3-(phenylamino)-2-(3-propoxypyridin-4-yl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

Hợp chất trung gian 1-2-15

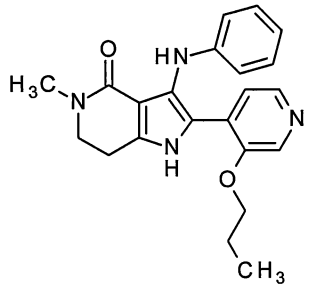


Dung dịch chứa Hợp chất trung gian 1-1-5 (250 mg, 0,952 mmol) và 1-[3-(propyloxy)pyridin-4-yl]metanamin (190 mg, 1,14 mmol) trong DMA (2,5 mL) được đun nóng trong ống bịt kín ở 130°C trong 3h. Để cho nguội. Tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp axit) để tạo ra sản phẩm mong muốn (58 mg, 13%).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6), Độ dịch chuyển [ppm]= 1,01 (3H), 1,79 (2H), 2,75-2,85 (2H), 2,94 (3H), 3,30-3,33 (2H), 4,12 (2H), 4,65 (2H), 7,05-7,21 (1H), 7,24-7,49 (5H), 8,22 (1H), 8,37 (1H), 13,57 (1H), 14,68 (1H).

Ví dụ 28

5-metyl-3-(phenylamino)-2-(3-propoxypyridin-4-yl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

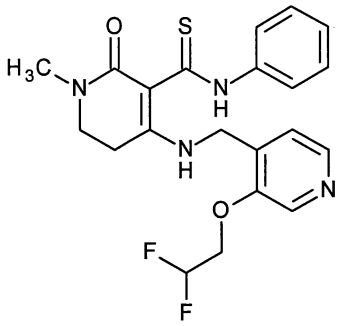


Hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 1-2-15 (56 mg, 136 µmol), hydro peroxit (34% trong nước, 24,6 µl, 273 µmol) trong MeOH (1 mL) được đun nóng ở 90°C trong 24h. Tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp bazơ) tạo ra sản phẩm mong muốn (14 mg, 26%).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6), Độ dịch chuyển [ppm]= 0,96 (4H), 1,81 (2H), 2,86-3,05 (5H), 3,48-3,62 (2H), 3,97-4,13 (2H), 6,50-6,60 (3H), 6,97 (2H), 7,30 (1H), 7,41-7,49 (1H), 7,98 (1H), 8,32 (1H), 10,99 (1H).

Tổng hợp Hợp chất của Ví dụ 29 – 2-[3-(2,2-difloetoxy)pyridin-4-yl]-5-metyl-3-(phenylamino)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

Hợp chất trung gian 1-2-16

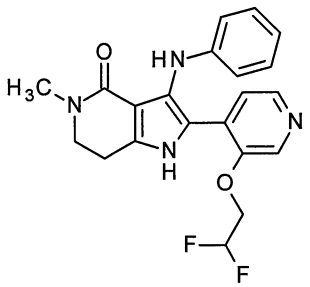


Dung dịch chứa Hợp chất trung gian 1-1-5 (250 mg, 0,952 mmol) và 1-[3-(2,2-difloetoxy)pyridin-4-yl]metanamin (215 mg, 1,14 mmol) trong DMA (2,5 mL) được đun nóng trong ống bịt kín ở 130°C trong 3h. Để cho nguội. Tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp axit) để tạo ra sản phẩm mong muốn (69 mg, 16%).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6), Độ dịch chuyển [ppm]= 2,78 (2H), 2,94 (3H), 3,25-3,31 (2H), 4,55 (2H), 4,69 (2H), 6,44 (1H), 7,07-7,22 (1H), 7,26-7,50 (5H), 7,28 (1H), 8,30 (1H), 8,46 (1H), 13,58 (1H), 14,69 (1H).

Ví dụ 29

2-[3-(2,2-difloetoxy)pyridin-4-yl]-5-metyl-3-(phenylamino)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

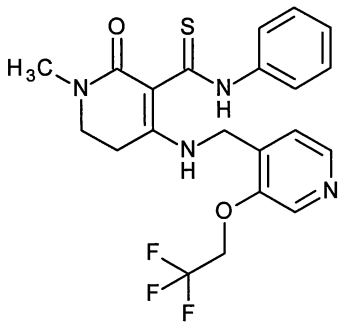


Hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 1-2-16 (68 mg, 157 µmol), hydro peroxit (34% trong nước, 28,3 µl, 314 µmol) trong MeOH (1 mL) được đun nóng ở 90°C trong 24h. Tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp bazơ) tạo ra sản phẩm mong muốn (21 mg, 30%).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6), Độ dịch chuyển [ppm]= 2,52-2,55 (2H), 2,86-3,00 (5H), 3,57 (2H), 4,33-4,47 (2H), 6,45 (1H), 6,41-6,61 (4H), 6,97 (2H), 7,44-7,55 (1H), 8,06 (1H), 8,37 (1H), 11,03 (1H).

Tổng hợp Hợp chất của Ví dụ 30 – 5-metyl-3-(phenylamino)-2-[3-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-4-yl]-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

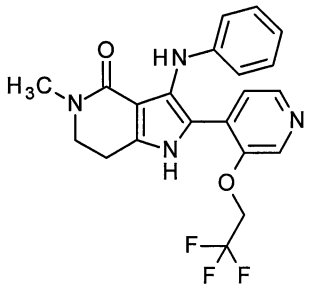
Hợp chất trung gian 1-2-17



Dung dịch chứa Hợp chất trung gian 1-1-5 (250 mg, 0,952 mmol) và 1-[3-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-4-yl]metanamin (236 mg, 1,14 mmol) trong DMA (2,5 mL) được đun nóng trong ống bịt kín ở 130°C trong 3h. Để cho nguội. Tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp axit) để tạo ra sản phẩm mong muốn (76 mg, 17%).
1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6), Độ dịch chuyển [ppm]= 2,77 (2H), 2,94 (3H), 3,29-3,33 (2H), 4,70 (2H), 5,00 (2H), 7,17-7,22 (1H), 7,33-7,46 (5H), 8,34 (1H), 8,50 (1H), 13,57 (1H), 14,68 (1H).

Ví dụ 30

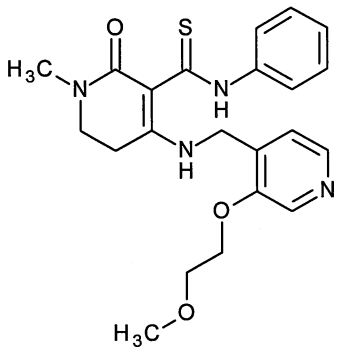
5-metyl-3-(phenylamino)-2-[3-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-4-yl]-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on



Hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 1-2-17 (75 mg, 166 µmol), hydro peroxit (34% trong nước, 30 µl, 333 µmol) trong MeOH (1 mL) được đun nóng ở 90°C trong 24h. Tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp bazơ) tạo ra sản phẩm mong muốn (24 mg, 33%).
1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6), Độ dịch chuyển [ppm]= 2,88 (3H) 2,93 (2H), 3,56 (2H), 4,84 (2H), 6,49-6,60 (3H), 6,96 (2H), 7,24-7,51 (3H), 8,10 (1H), 8,44 (1H), 11,06 (1H).

Tổng hợp Hợp chất của Ví dụ 31 – 2-[3-(2-metoxyetoxy)pyridin-4-yl]-5-metyl-3-(phenylamino)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

Hợp chất trung gian 1-2-18

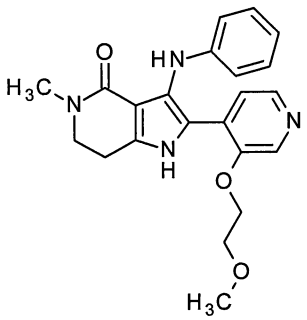


Dung dịch chứa Hợp chất trung gian 1-1-5 (864 mg, 3,29 mmol) và 1-[3-(2-metoxyetoxy)pyridin-4-yl]metanamin (500 mg, 2,74 mmol) trong DMA (10 mL) được đun nóng trong ống bịt kín ở 130°C trong 60 phút. Để cho nguội. Tinh chế bằng sắc ký silicagel (DCM:MeOH) để tạo ra sản phẩm mong muốn (507 mg, 43%).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6), Độ dịch chuyển [ppm]= 2,75-2,84 (2H), 2,90-2,97 (3H), 3,32-3,34 (5H), 3,69-3,74 (2H), 4,26-4,32 (2H), 4,65 (2H), 7,13-7,22 (1H), 7,30-7,46 (5H), 8,18-8,26 (1H), 8,37-8,43 (1H), 13,58 (1H), 14,68 (1H).

Ví dụ 31

2-[3-(2-metoxyetoxy)pyridin-4-yl]-5-metyl-3-(phenylamino)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

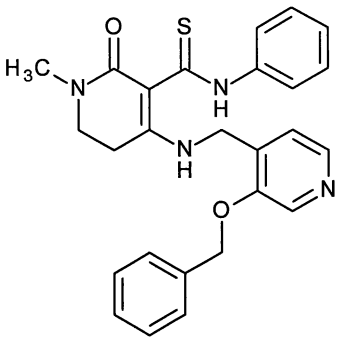


Hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 1-2-18 (507 mg, 1,19 mmol), hydro peroxit (34% trong nước, 214,3 µl, 2,38 mmol) trong MeOH (9 mL) được đun nóng ở 90°C trong 3h. Tinh chế bằng sắc ký silicagel (DCM:MeOH) và kết tinh từ MeOH tạo ra sản phẩm mong muốn (70 mg, 15%).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6), Độ dịch chuyển [ppm]= 2,86-2,96 (5H), 3,39-3,42 (3H), 3,56 (2H), 3,79 (2H), 4,30-4,35 (2H), 6,54-6,63 (3H), 7,00 (2H), 7,33 (1H), 7,49 (1H), 7,97 (1H), 8,38 (1H), 10,94 (1H).

Tổng hợp Hợp chất của Ví dụ 32 – 2-[3-(benzyloxy)pyridin-4-yl]-5-metyl-3-(phenylamino)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

Hợp chất trung gian 1-2-19

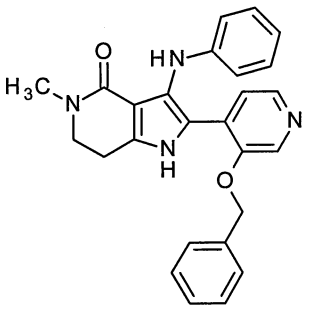


Dung dịch chứa Hợp chất trung gian 1-1-5 (250 mg, 0,953 mmol) và 1-[3-(benzyloxy)pyridin-4-yl]metanamin (204 mg, 0,953 mmol) trong DMA (1 mL) được đun nóng trong ống bịt kín ở 120°C trong 90 phút. Để cho nguội. Tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp bazơ) để tạo ra sản phẩm mong muốn (116 mg, 25%).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6), Độ dịch chuyển [ppm]= 2,67-2,77 (2H), 2,88-2,95 (3H), 3,27 (2H), 4,72 (2H), 5,32 (2H), 7,19 (1H), 7,30-7,45 (8H), 7,52 (2H), 8,24 (1H), 8,44 (1H), 13,58 (1H), 14,70 (1H).

Ví dụ 32

2-[3-(benzyloxy)pyridin-4-yl]-5-metyl-3-(phenylamino)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

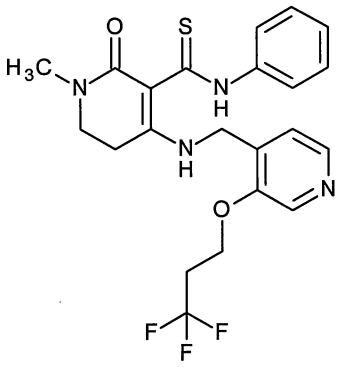


Hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 1-2-19 (116 mg, 0,253 mmol), hydro peroxit (34% trong nước, 45,6 µl, 0,51 mmol) trong MeOH (4 mL) được đun nóng ở 90°C trong 3h. Tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp bazơ) tạo ra sản phẩm mong muốn (24 mg, 21%).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6), Độ dịch chuyển [ppm]= 2,88 (3H), 2,95 (2H), 3,37-3,59 (2H), 5,36 (2H), 6,50 (2H), 6,58 (1H), 6,96 (2H), 7,30-7,49 (8H), 7,94 (1H), 8,31 (1H), 11,17 (1H).

Tổng hợp Hợp chất của Ví dụ 33 – 5-metyl-3-(phenylamino)-2-[3-(3,3,3-triflopropoxy)pyridin-4-yl]-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

Hợp chất trung gian 1-2-20

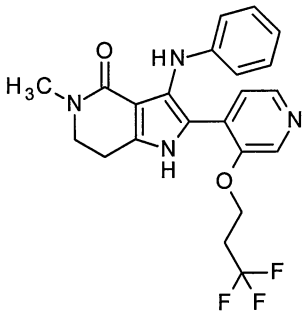


Dung dịch chứa Hợp chất trung gian 1-1-5 (250 mg, 0,953 mmol) và 1-[3-(3,3,3-triflopropoxy)pyridin-4-yl]metanamin (210 mg, 0,953 mmol) trong DMA (1 mL) được đun nóng trong ống bịt kín ở 120°C trong 90 phút. Để cho nguội. Tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp bazơ) để tạo ra sản phẩm mong muốn (111 mg, 24%).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6), Độ dịch chuyển [ppm]= 2,74-2,95 (7H), 3,31-3,35 (2H), 4,42 (2H), 4,63 (2H), 7,19 (1H), 7,31-7,45 (5H), 8,27 (1H), 8,44 (1H), 13,57 (1H), 14,68 (1H).

Ví dụ 33

5-metyl-3-(phenylamino)-2-[3-(3,3,3-triflopropoxy)pyridin-4-yl]-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

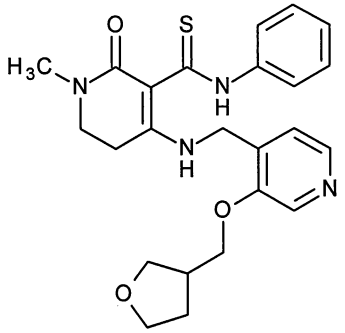


Hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 1-2-20 (111 mg, 0,239mmol), hydro peroxit (34% trong nước, 43,1 µl, 0,48 mmol) trong MeOH (4 mL) được đun nóng ở 90°C trong 16h. Tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp bazơ) tạo ra sản phẩm mong muốn (32 mg, 30%).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6), Độ dịch chuyển [ppm]= 2,86-3,00 (7H), 3,56 (2H), 4,31 (2H), 6,51-6,61 (3H), 6,97 (2H), 7,33 (1H), 7,51 (1H), 8,02 (1H), 8,36 (1H), 10,93 (1H).

Tổng hợp Hợp chất của Ví dụ 34 – 5-metyl-3-(phenylamino)-2-{3-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]pyridin-4-yl}-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

Hợp chất trung gian 1-2-21

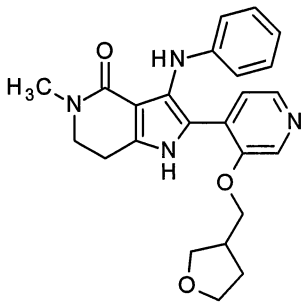


Dung dịch chứa Hợp chất trung gian 1-1-5 (250 mg, 0,953 mmol) và [3-(tetrahydrofuran-3-ylmetoxy)-4-pyridyl]metanamin (198 mg, 0,953 mmol) trong DMA (3,5 mL) được đun nóng trong ống bịt kín ở 130°C trong 60 phút. Để cho nguội. Tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp bazơ) để tạo ra sản phẩm mong muốn (40 mg, 9%).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6), Độ dịch chuyển [ppm]= 1,67-1,75 (1H), 1,99-2,08 (1H), 2,66-2,82 (3H), 2,89-2,95 (3H), 3,31-3,38 (2H), 3,58-3,69 (2H), 3,74-3,84 (2H), 4,05-4,17 (2H), 4,65 (2H), 7,19 (1H), 7,29-7,44 (5H), 8,24 (1H), 8,39 (1H), 13,55 (1H), 14,68 (1H).

Ví dụ 34

5-metyl-3-(phenylamino)-2-{3-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]pyridin-4-yl}-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

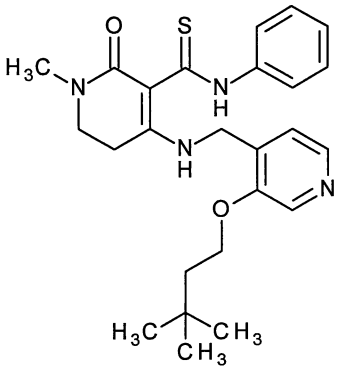


Hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 1-2-21 (40 mg, 88 µmol), hydro peroxit (34% trong nước, 65 µl, 160 µmol) trong MeOH (0,65 mL) được đun nóng ở 90°C trong 16h. Tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp bazơ) tạo ra sản phẩm mong muốn (10 mg, 27%).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6), Độ dịch chuyển [ppm]= 1,74 (1H), 2,07 (1H), 2,71-2,82 (1H), 2,85-2,95 (4H), 3,51-3,77 (5H), 3,87 (1H), 4,03-4,21 (2H), 6,51-6,62 (3H), 6,99 (2H), 7,36 (1H), 7,46 (1H), 7,97 (1H), 8,33 (1H), 11,03 (1H).

Tổng hợp Hợp chất của Ví dụ 35 – 2-[3-(3,3-dimetylbutoxy)pyridin-4-yl]-5-metyl-3-(phenylamino)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

Hợp chất trung gian 1-2-22

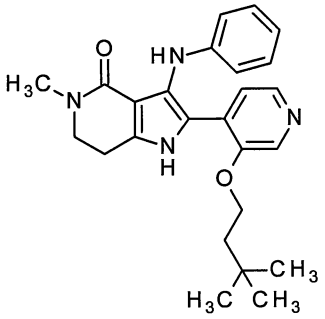


Dung dịch chứa Hợp chất trung gian 1-1-5 (250 mg, 0,953 mmol) và 1-[3-(3,3-dimetylbutoxy)pyridin-4-yl]metanamin (198 mg, 0,953 mmol) trong DMA (3,5 mL) được đun nóng trong ống bịt kín ở 130°C trong 60 phút. Để cho nguội. Tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp bazơ) để tạo ra sản phẩm mong muốn (45 mg, 11%).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6), Độ dịch chuyển [ppm]= 0,96-1,05 (9H), 1,74 (2H), 2,78 (2H), 2,94 (3H), 3,31-3,35 (2H), 4,21 (2H), 4,62 (2H), 7,19 (1H), 7,29-7,45 (5H), 8,22 (1H), 8,42 (1H), 13,54 (1H), 14,68 (1H).

Ví dụ 35

2-[3-(3,3-dimetylbutoxy)pyridin-4-yl]-5-metyl-3-(phenylamino)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

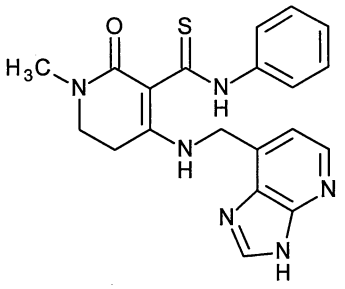


Hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 1-2-22 (43 mg, 95 µmol), hydro peroxit (34% trong nước, 70 µl, 172 µmol) trong MeOH (0,7 mL) được đun nóng ở 90°C trong 16h. Tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp bazơ) tạo ra sản phẩm mong muốn (20 mg, 50%).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6), Độ dịch chuyển [ppm]= 0,84-1,03 (9H), 1,74 (2H), 2,85-2,94 (5H), 3,54 (2H), 4,12 (2H), 6,48-6,58 (3H), 6,89-7,01 (2H), 7,29 (1H), 7,44 (1H), 7,97 (1H), 8,33 (1H), 10,99 (1H).

Tổng hợp Hợp chất của Ví dụ 36 – 2-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl)-5-metyl-3-(phenylamino)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

Hợp chất trung gian 1-2-23

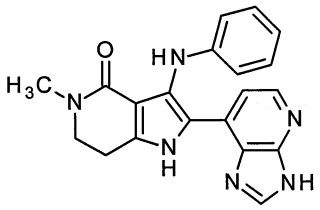


Dung dịch chứa Hợp chất trung gian 1-1-5 (250 mg, 0,953 mmol) và 1-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl)metanamin (141 mg, 0,953 mmol) trong DMA (1,1 mL) được đun nóng trong ống bịt kín ở 120°C trong 90 phút. Để cho nguội. Tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp bazơ) để tạo ra sản phẩm mong muốn (22 mg, 5%).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6), Độ dịch chuyển [ppm]= 2,85-2,96 (5H), 3,29-3,32 (2H), 5,08 (2H), 7,16-7,24 (2H), 7,33-7,46 (4H), 8,37 (1H), 8,48 (1H), 13,15 (1H), 13,73 (1H), 14,70 (1H).

Ví dụ 36

2-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl)-5-metyl-3-(phenylamino)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

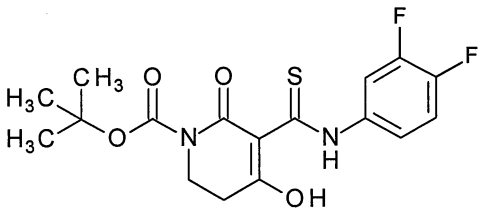


Hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 1-2-23 (18 mg, 46 µmol), ure hydro peroxit (6,4 mg, 69 µmol) trong MeOH (1,8 mL) được đun nóng ở 50°C trong 16h. Tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp axit) để tạo ra sản phẩm mong muốn (2,5 mg, 15%).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6), Độ dịch chuyển [ppm]= 2,89 (3H), 2,99-3,12 (2H), 3,58 (2H), 6,59-6,71 (3H), 6,99-7,15 (3H), 7,98 (1H), 8,09 (1H), 8,54 (1H), 11,84 (1H), 13,27 (1H).

Tổng hợp Hợp chất của Ví dụ 37 – 2-[3-(xyclopropylmetoxy)pyridin-4-yl]-3-[(3,4-diflophenyl)amino]-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

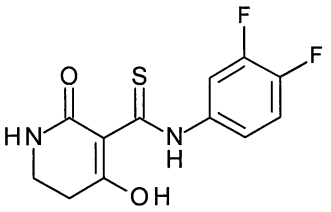
Hợp chất trung gian 1-1-6



Bổ sung nhỏ giọt từ từ DBU (6,67 g, 43,8 mmol) vào hỗn hợp gồm *N-tert*-butoxycarbonyl-2,4-piperidindion (7,48 g, 35,1 mmol) và 3,4-diflophenylisothioxyanat (6,19 g, 35,1 mmol) trong MeCN (35 mL) được làm lạnh xuống 0°C trong môi trường Argon. Chất rắn được tạo thành và một lượng MeCN bổ sung (10 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16h. Rót hỗn hợp phản ứng vào hỗn hợp nước đá chứa HCl đặc (5 mL). Chất kết tủa được tạo thành và được gom bằng cách lọc, sấy *trong chân không* để tạo ra sản phẩm mong muốn (11,36 g, 84%).

1H NMR (400 MHz, CDCl3-*d*6) ppm 1,56 (9 H), 2,80 – 2,84 (2 H), 3,83 – 3,87 (2 H), 7,11 - 7,14 (1 H), 7,14 – 7,26 (1 H), 7,37 – 7,42 (1 H), 13,61 (1 H).

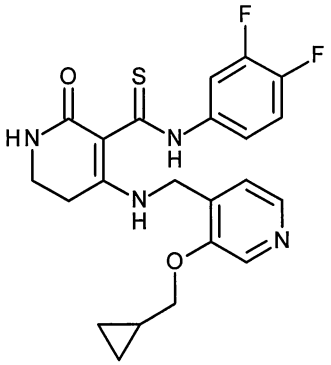
Hợp chất trung gian 1-1-7



Bổ sung TFA (13,6 mL, 177 mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 1-1-6 (11,35 g, 29,5 mmol) trong DCM (60 mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3h. Hỗn hợp phản ứng này được cô và cặn được kết tinh từ EtOAc tạo ra sản phẩm mong muốn (7,48 g, 89%).

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) ppm 2,62 – 2,77 (2 H), 3,27 - 3,43 (2 H), 7,22 (1 H), 7,44 - 7,64 (2 H), 9,15 (0,5 H), 9,34 (0,5 H), 14,26 (0,5 H), 14,61 (0,5 H), 16,36 (1 H).

Hợp chất trung gian 1-2-24

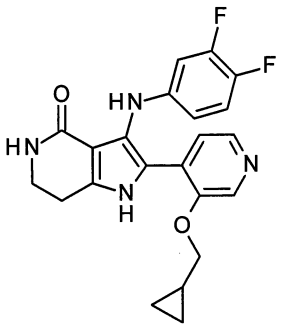


Dung dịch chứa Hợp chất trung gian 1-1-7 (250 mg, 0,879 mmol) và 1-[3-(xyclopropylmetoxy)pyridin-4-yl]metanamin (188 mg, 1,06 mmol) trong DMA (2,6 mL) được đun nóng trong ống bịt kín ở 130°C trong 60 phút. Để cho nguội. Tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp bazơ) để tạo ra sản phẩm mong muốn (70 mg, 18%).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6), Độ dịch chuyển [ppm]= 0,31-0,42 (2H), 0,52-0,62 (2H), 1,22-1,32 (1H), 2,78 (2H), 3,12-3,31 (2H), 4,02 (2H), 4,67 (2H), 7,14 (1H), 7,30 (1H), 7,41 (1H), 7,64-7,77 (2H), 8,21 (1H), 8,34 (1H), 13,61 (1H), 14,88 (1H).

Ví dụ 37

2-[3-(xyclopropylmetoxy)pyridin-4-yl]-3-[(3,4-diflophenyl)amino]-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

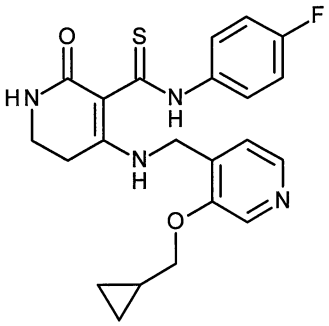


Hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 1-2-24 (130 mg, 292 µmol), hydro peroxit (34% trong nước, 52,7 µl, 585 µmol) trong MeOH (9,9 mL) được đun nóng ở 90°C trong 16h. Tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp bazơ) tạo ra sản phẩm mong muốn (40 mg, 33%).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6), Độ dịch chuyển [ppm]= 0,25-0,40 (2H), 0,48-0,61 (2H), 1,22-1,33 (1H), 2,84 (2H), 3,36-3,44 (2H), 3,96 (2H), 6,32-6,45 (2H), 6,98-7,10 (2H), 7,29 (1H), 7,48 (1H), 8,05 (1H), 8,33 (1H), 11,16 (1H).

Tổng hợp Hợp chất của Ví dụ 38 – 2-[3-(xyclopropylmetoxy)pyridin-4-yl]-3-[(4-flophenyl)amino]-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

Hợp chất trung gian 1-2-25

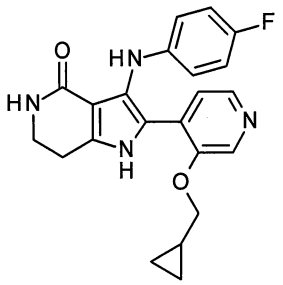


Dung dịch chứa Hợp chất trung gian 1-1-7 (250 mg, 0,879 mmol) và 1-[3-(xyclopropylmetoxy)pyridin-4-yl]metanamin (201 mg, 1,13 mmol) trong DMA (2,8 mL) được đun nóng trong ống bịt kín ở 130°C trong 60 phút. Để cho nguội. Tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp bazơ) để tạo ra sản phẩm mong muốn (50 mg, 12%).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6), Độ dịch chuyển [ppm]= 0,30-0,42 (2H), 0,51-0,62 (2H), 1,22-1,32 (1H), 2,77 (2H), 3,12-3,31 (2H), 3,96-4,08 (2H), 4,66 (2H), 7,19 (2H), 7,28-7,42 (3H), 7,69 (1H), 8,11-8,35 (2H), 13,64 (1H), 14,70 (1H).

Ví dụ 38

2-[3-(xyclopropylmetoxy)pyridin-4-yl]-3-[(4-flophenyl)amino]-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

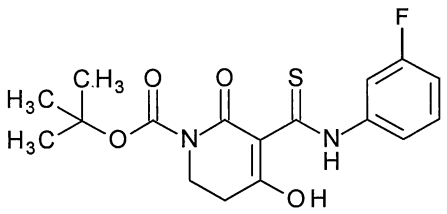


Hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 1-2-25 (60 mg, 141 µmol), hydro peroxit (34% trong nước, 25,4 µl, 281 µmol) trong MeOH (4,8 mL) được đun nóng ở 90°C trong 16h. Tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp bazơ) tạo ra sản phẩm mong muốn (30 mg, 54%).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6), Độ dịch chuyển [ppm]= 0,29-0,42 (3H), 0,51-0,61 (3H), 1,22-1,38 (1H), 2,84 (2H), 3,36-3,43 (2H), 3,94-4,01 (3H), 6,51-6,57 (2H), 6,82 (2H), 7,07 (1H), 7,28 (1H), 7,33 (1H), 7,99 (1H), 8,31 (1H), 11,04 (1H).

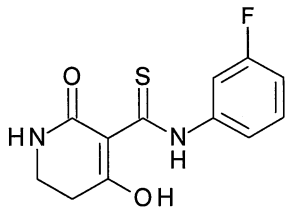
Tổng hợp Hợp chất của Ví dụ 39 – 2-[3-(xyclopropylmetoxy)pyridin-4-yl]-3-[(3-flophenyl)amino]-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

Hợp chất trung gian 1-1-8



Bổ sung nhỏ giọt từ từ DBU (6,31 g, 41,5 mmol) vào hỗn hợp gồm *N-tert*-butoxycarbonyl-2,4-piperidindion (7 g, 32,8 mmol) và 3-flophenylisothioxyanat (5,03 g, 32,8 mmol) trong MeCN (37 mL) được làm lạnh xuống 0°C trong môi trường Argon và tiếp theo khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16h. Rót hỗn hợp phản ứng vào hỗn hợp nước đá chứa HCl đặc (5 mL). Chất kết tủa được tạo thành và được gom bằng cách lọc, sấy *trong chân không* tạo ra sản phẩm mong muốn (11,99 g, 99%).

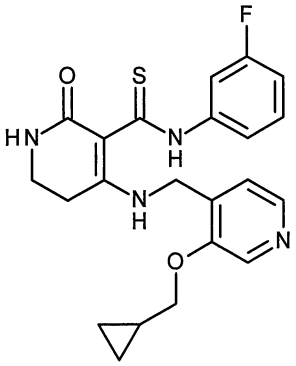
Hợp chất trung gian 1-1-9



Bổ sung TFA (20 mL) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 1-1-8 (11,9 g, 32,5 mmol) trong DCM (80 mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3h. Hỗn hợp phản ứng này được cô và cặn được kết tinh từ EtOAc tạo ra sản phẩm mong muốn (5,1 g, 59%).

1H NMR (400 MHz, CDCl3) ppm 2,81 – 2,84 (2 H), 3,43 - 3,48 (2 H), 5,67 (1 H), 6,98 - 7,01 (1 H), 7,32 – 7,40 (2 H), 14,10 (1 H).

Hợp chất trung gian 1-2-26

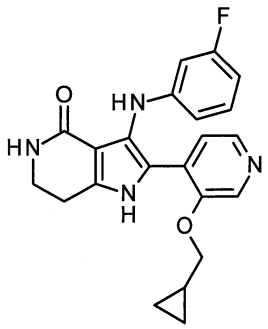


Dung dịch chứa Hợp chất trung gian 1-1-9 (250 mg, 0,939 mmol) và 1-[3-(xyclopropylmetoxy)pyridin-4-yl]metanamin (201 mg, 1,13 mmol) trong DMA (2,8 mL) được đun nóng trong ống bịt kín ở 130°C trong 60 phút. Để cho nguội. Tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp bazơ) để tạo ra sản phẩm mong muốn (60 mg, 15%).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6), Độ dịch chuyển [ppm]= 0,31-0,43 (2H), 0,52-0,61 (2H), 1,22-1,33 (1H), 2,78 (2H), 3,12-3,31 (2H), 4,02 (2H), 4,68 (2H), 7,02 (1H), 7,16 (1H), 7,29-7,42 (2H), 7,53 (1H), 7,74 (1H), 8,22 (1H), 8,35 (1H), 13,64 (1H), 14,97 (1H).

Ví dụ 39

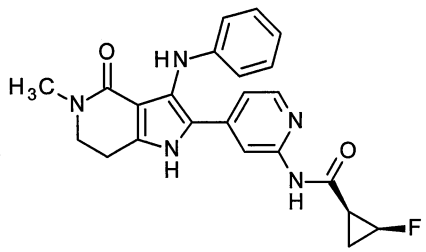
2-[3-(xyclopropylmetoxy)pyridin-4-yl]-3-[(3-flophenyl)amino]-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on



Hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 1-2-26 (100 mg, 234 µmol), hydro peroxit (34% trong nước, 42,3 µl, 469 µmol) trong MeOH (8 mL) được đun nóng ở 90°C trong 16h. Tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp bazơ) tạo ra sản phẩm mong muốn (30 mg, 33%).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6), Độ dịch chuyển [ppm]= 0,28-0,39 (2H), 0,50-0,60 (2H), 1,22-1,34 (1H), 2,84 (2H), 3,35-3,44 (2H), 3,93-4,01 (2H), 6,21 (1H), 6,30 (1H), 6,40 (1H), 6,95-7,09 (2H), 7,31 (1H), 7,55 (1H), 8,04 (1H), 8,33 (1H), 11,15 (1H).

Ví dụ 40 – (1S,2S)-2-flo-N-{4-[5-metyl-4-oxo-3-(phenylamino)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-2-yl]pyridin-2-yl}xyclopropancarboxamit

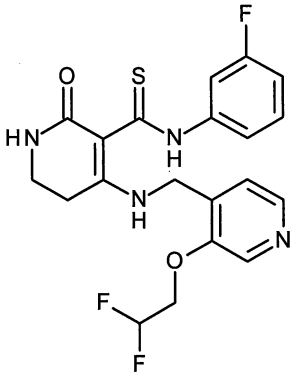


Bổ sung HATU (262 mg, 690 µmol) tiếp theo là, DIPEA (167 mg, 1,29 mmol) vào dung dịch chứa axit (1S,2S)-2-floxyclopropancarboxylic (71,8 mg, 690 µmol) trong DMF (0,5ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Bổ sung dung dịch chứa hợp chất của Ví dụ 21 (100 mg, 300 µmol) trong DMF (1,5 ml) vào dung dịch này và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 16h. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp bazơ) và sắc ký silicagel (MeOH:DCM+0,1% NH3) để tạo ra sản phẩm mong muốn (45 mg, 34%).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6), Độ dịch chuyển [ppm]= 1,10-1,29 (1H), 1,57-1,69 (1H), 2,15-2,23 (1H), 2,52-2,54 (1H), 2,84-2,95 (5H), 3,54 (2H), 4,73-5,17 (1H), 4,84 (1H), 5,00 (1H), 6,55-6,64 (3H), 7,02 (2H), 7,13 (1H), 7,35 (1H), 8,04 (1H), 8,23 (1H), 10,68 (1H), 11,78 (1H).

Tổng hợp Hợp chất của Ví dụ 41 – 2-[3-(2,2-difloetoxy)pyridin-4-yl]-3-[(3-flophenyl)-amino]-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

Hợp chất trung gian 1-2-27

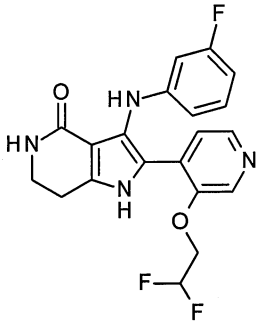


Dung dịch chứa Hợp chất trung gian 1-1-9 (250 mg, 0,939 mmol) và 1-[3-(2,2-difloetoxy)pyridin-4-yl]metanamin (201 mg, 1,13 mmol) trong DMA (2,8 mL) được đun nóng trong ống bịt kín ở 130°C trong 60 phút. Để cho nguội. Tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp bazơ) để tạo ra sản phẩm mong muốn (100 mg, 24%).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6), Độ dịch chuyển [ppm]= 2,53-2,76 (1H), 2,69-2,80 (1H), 3,11-3,31 (2H), 4,46-4,63 (2H), 4,69 (2H), 6,43 (1H), 7,02 (1H), 7,16 (1H), 7,30-7,42 (2H), 7,54 (1H), 7,76 (1H), 8,30 (1H), 8,46 (1H), 13,65 (1H), 14,97 (1H).

Ví dụ 41

2-[3-(2,2-difloetoxy)pyridin-4-yl]-3-[(3-flophenyl)amino]-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

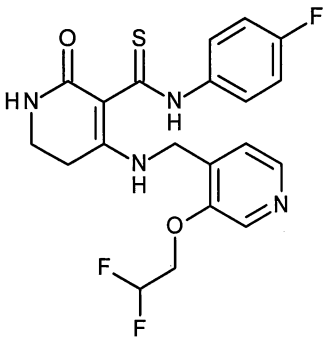


Hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 1-2-27 (120 mg, 275 µmol), hydro peroxit (34% trong nước, 49,6 µl, 550 µmol) trong MeOH (9,3 mL) được đun nóng ở 90°C trong 16h. Tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp bazơ) tạo ra sản phẩm mong muốn (30 mg, 27%).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6), Độ dịch chuyển [ppm]= 2,84 (2H), 3,35-3,43 (2H), 4,39 (2H), 6,19-6,42 (3H), 6,41 (1H), 6,94-7,01 (1H), 7,07 (1H), 7,33 (1H), 7,60 (1H), 8,12 (1H), 8,39 (1H), 11,18 (1H).

Tổng hợp Hợp chất của Ví dụ 42 - 2-[3-(2,2-difloetoxy)pyridin-4-yl]-3-[(4-flophenyl)amino]-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

Hợp chất trung gian 1-2-28

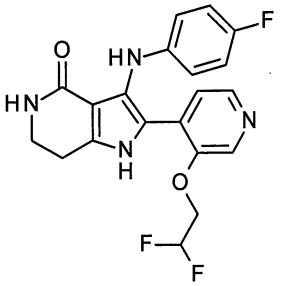


Dung dịch chứa Hợp chất trung gian 1-1-4 (250 mg, 0,939 mmol) và 1-[3-(2,2-difloetoxy)pyridin-4-yl]metanamin (212 mg, 1,13 mmol) trong DMA (2,8 mL) được đun nóng trong ống bịt kín ở 130°C trong 60 phút. Để cho nguội. Tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp bazơ) để tạo ra sản phẩm mong muốn (100 mg, 22%).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6), Độ dịch chuyển [ppm]= 2,64-2,78 (2H), 3,10-3,31 (2H), 4,46-4,62 (2H), 4,68 (2H), 6,43 (1H), 7,19 (2H), 7,32 (1H), 7,37-7,43 (2H), 7,71 (1H), 8,30 (1H), 8,46 (1H), 13,65 (1H), 14,71 (1H).

Ví dụ 42

2-[3-(2,2-difloetoxy)pyridin-4-yl]-3-[(4-flophenyl)amino]-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on



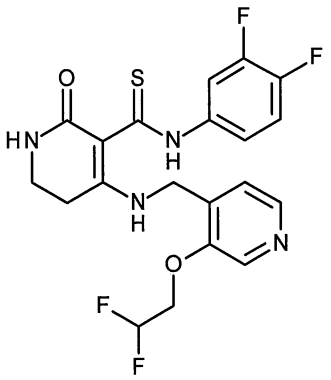
Hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 1-2-28 (110 mg, 252 µmol), hydro peroxit (34% trong nước, 45,4 µl, 504 µmol) trong MeOH (8,6 mL) được đun nóng ở 90°C trong 16h.

Tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp bazơ) tạo ra sản phẩm mong muốn (40 mg, 39%).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6), Độ dịch chuyển [ppm]= 2,84 (2H), 3,35-3,43 (2H), 4,40 (2H), 6,46 (1H), 6,44-6,60 (2H), 6,80 (2H), 7,00-7,19 (1H), 7,30 (1H), 7,38 (1H), 8,07 (1H), 8,37 (1H), 11,06 (1H).

Tổng hợp Hợp chất của Ví dụ 43 - 2-[3-(2,2-difloetoxy)pyridin-4-yl]-3-[(3,4-diflophenyl)amino]-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

Hợp chất trung gian 1-2-29

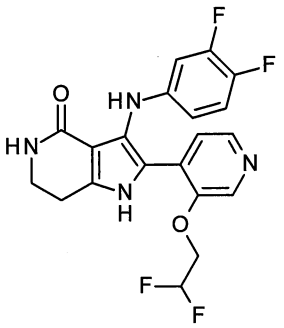


Dung dịch chứa Hợp chất trung gian 1-1-7 (250 mg, 0,879 mmol) và 1-[3-(2,2-difloetoxy)pyridin-4-yl]metanamin (199 mg, 1,06 mmol) trong DMA (2,6 mL) được đun nóng trong ống bịt kín ở 130°C trong 60 phút. Để cho nguội. Tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp bazơ) để tạo ra sản phẩm mong muốn (90 mg, 18%).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6), Độ dịch chuyển [ppm]= 2,66-2,77 (2H), 3,11-3,31 (2H), 4,55 (2H), 4,69 (2H), 6,43 (1H), 7,11-7,18 (1H), 7,32 (1H), 7,42 (1H), 7,67 (1H), 7,76 (1H), 8,30 (1H), 8,46 (1H), 13,62 (1H), 14,88 (1H).

Ví dụ 43

2-[3-(2,2-difloetoxy)pyridin-4-yl]-3-[(3,4-diflophenyl)amino]-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

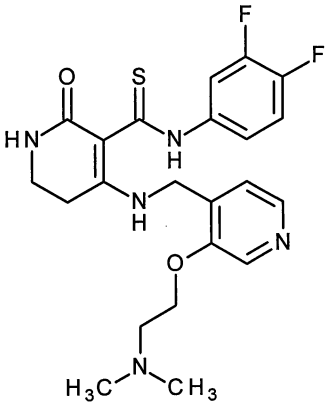


Hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 1-2-29 (140 mg, 308 µmol), hydro peroxit (34% trong nước, 55,5 µl, 616 µmol) trong MeOH (10,5 mL) được đun nóng ở 90°C trong 16h. Tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp bazơ) để tạo ra sản phẩm mong muốn (30 mg, 23%).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6), Độ dịch chuyển [ppm]= 2,82-2,88 (2H), 3,36-3,44 (2H), 4,41 (2H), 6,29-6,45 (3H), 6,97-7,10 (2H), 7,32 (1H), 7,52 (1H), 8,13 (1H), 8,40 (1H), 11,19 (1H).

Tổng hợp Hợp chất của Ví dụ 44 - 2-{3-[2-(dimetylamino)etoxy]pyridin-4-yl}-3-[(4-flophenyl)amino]-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

Hợp chất trung gian 1-2-30

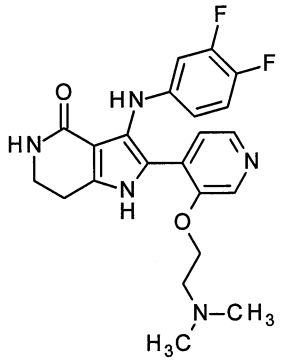


Dung dịch chứa Hợp chất trung gian 1-1-4 (250 mg, 0,939 mmol) và 2-{[4-(aminometyl)pyridin-3-yl]oxy}-N,N-dimetyletanamin (220 mg, 1,13 mmol) trong DMA (2,8 mL) được đun nóng trong ống bịt kín ở 130°C trong 60 phút. Để cho nguội. Tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp bazơ) để tạo ra sản phẩm mong muốn (60 mg, 14%).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6), Độ dịch chuyển [ppm]= 2,22 (6H), 2,64-2,77 (4H), 3,10-3,29 (2H), 4,23 (2H), 4,64 (2H), 7,14-7,24 (2H), 7,29 (1H), 7,40 (2H), 7,69 (1H), 8,22 (1H), 8,40 (1H), 13,62 (1H), 14,70 (1H).

Ví dụ 44

2-{3-[2-(dimetylamino)etoxy]pyridin-4-yl}-3-[(4-flophenyl)amino]-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

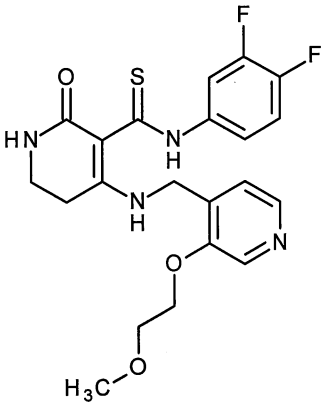


Hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 1-2-30 (110 mg, 248 µmol), hydro peroxit (34% trong nước, 44,7 µl, 496 µmol) trong MeOH (8,4 mL) được đun nóng ở 90°C trong 16h. Tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp bazơ) tạo ra sản phẩm mong muốn (4 mg, 4%).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6), Độ dịch chuyển [ppm]= 2,32 (6H), 2,73 (2H), 2,85 (2H) 3,32 - 3,34 (2H) , 4,39 (2H), 6,59 (2H), 6,78-6,94 (2H), 7,02-7,20 (2H), 7,33-7,37 (1H), 7,45 (1H), 7,94 (1H), 8,41 (1H), 12,18 (1H)

Tổng hợp Hợp chất của Ví dụ 45 - 3-[(3,4-diflophenyl)amino]-2-[3-(2-metoxyetoxy)-pyridin-4-yl]-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

Hợp chất trung gian 1-2-31

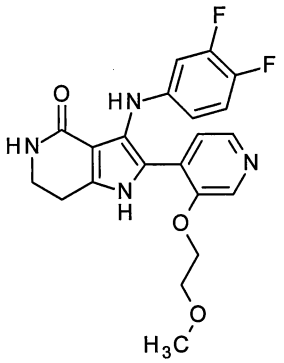


Dung dịch chứa Hợp chất trung gian 1-1-7 (250 mg, 0,879 mmol) và 1-[3-(2-metoxyetoxy)pyridin-4-yl]metanamin (192 mg, 1,06 mmol) trong DMA (2,6 mL) được

đun nóng trong ống bịt kín ở 130°C trong 60 phút. Để cho nguội. Tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp bazơ) để tạo ra sản phẩm mong muốn (90 mg, 23%).
1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6), Độ dịch chuyển [ppm]= 2,76 (2H), 3,14 (2H), 3,31 (3H), 3,71 (2H), 4,30 (2H), 4,66 (2H), 7,12-7,17 (1H), 7,30 (1H), 7,41 (1H), 7,64-7,77 (2H), 8,24 (1H), 8,40 (1H), 13,61 (1H), 14,88 (1H).

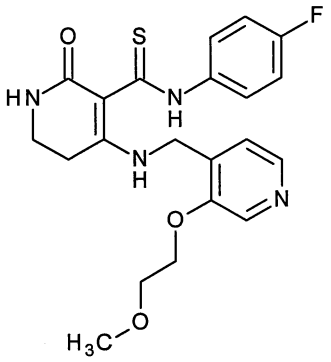
Ví dụ 45

3-[(3,4-diflophenyl)amino]-2-[3-(2-metoxyetoxy)pyridin-4-yl]-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on



Hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 1-2-31 (120 mg, 268 µmol), hydro peroxit (34% trong nước, 44,2 µl, 535 µmol) trong MeOH (9,1 mL) được đun nóng ở 90°C trong 16h. Tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp bazơ) tạo ra sản phẩm mong muốn (30 mg, 27%).
1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6), Độ dịch chuyển [ppm]= 2,84 (2H), 3,35-3,43 (5H), 3,72-3,78 (2H), 4,27-4,35 (2H), 6,31-6,38 (1H), 6,42-6,48 (1H), 6,99-7,13 (2H), 7,34 (1H), 7,51 (1H), 8,06 (1H), 8,40 (1H), 11,08 (1H).

Tổng hợp Hợp chất của Ví dụ 46 - 3-[(4-flophenyl)amino]-2-[3-(2-metoxyetoxy)-pyridin-4-yl]-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on
Hợp chất trung gian 1-2-32

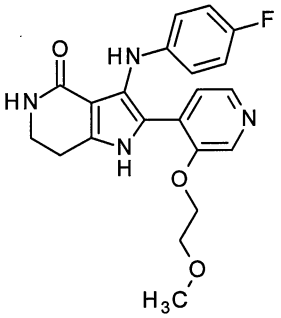


Dung dịch chứa Hợp chất trung gian 1-1-4 (250 mg, 0,939 mmol) và 1-[3-(2-metoxyetoxy)pyridin-4-yl]metanamin (205 mg, 1,13 mmol) trong DMA (2,8 mL) được đun nóng trong ống bịt kín ở 130°C trong 60 phút. Để cho nguội. Tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp bazơ) để tạo ra sản phẩm mong muốn (80 mg, 20%).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6), Độ dịch chuyển [ppm]= 2,66-2,77 (2H), 3,14 (2H), 3,32 (3H), 3,68-3,73 (2H), 4,27-4,32 (2H), 4,65 (2H), 7,19 (2H), 7,30 (1H), 7,37-7,43 (2H), 7,69 (1H), 8,23 (1H), 8,39 (1H), 13,64 (1H), 14,70 (1H).

Ví dụ 46

3-[(4-flophenyl)amino]-2-[3-(2-metoxyetoxy)pyridin-4-yl]-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

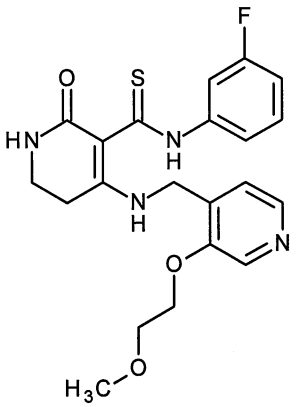


Hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 1-2-32 (120 mg, 279 µmol), hydro peroxit (34% trong nước, 50,2 µl, 557 µmol) trong MeOH (9,4 mL) được đun nóng ở 90°C trong 16h. Tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp bazơ) tạo ra sản phẩm mong muốn (30 mg, 27%).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6), Độ dịch chuyển [ppm]= 2,84 (2H), 3,36-3,45 (5H), 3,73-3,82 (2H), 4,26-4,36 (2H), 6,54-6,56 (1H), 6,58 (1H), 6,84 (2H), 7,11 (1H), 7,31 (1H), 7,36-7,45 (1H), 8,00 (1H), 8,38 (1H), 10,97 (1H).

Tổng hợp Hợp chất của Ví dụ 47 - 3-[(3-flophenyl)amino]-2-[3-(2-metoxyetoxy)-pyridin-4-yl]-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

Hợp chất trung gian 1-2-33

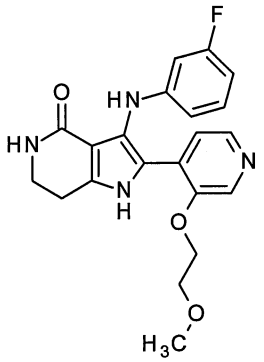


Dung dịch chứa Hợp chất trung gian 1-1-9 (250 mg, 0,939 mmol) và 1-[3-(2-metoxyetoxy)pyridin-4-yl]metanamin (205 mg, 1,13 mmol) trong DMA (2,8 mL) được đun nóng trong ống bịt kín ở 130°C trong 60 phút. Để cho nguội. Tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp bazơ) để tạo ra sản phẩm mong muốn (80 mg, 20%).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6), Độ dịch chuyển [ppm]= 2,76 (2H), 3,14 (2H), 3,32 (3H), 3,69-3,73 (2H), 4,28-4,32 (2H), 4,66 (2H), 7,02 (1H), 7,16 (1H), 7,29-7,42 (2H), 7,54 (1H), 7,74 (1H), 8,24 (1H), 8,40 (1H), 13,64 (1H), 14,97 (1H).

Ví dụ 47

3-[(3-flophenyl)amino]-2-[3-(2-metoxyetoxy)pyridin-4-yl]-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on



Hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 1-2-33 (140 mg, 325 µmol), hydro peroxit (34% trong nước, 58,6 µl, 650 µmol) trong MeOH (11 mL) được đun nóng ở 90°C trong 16h. Tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp bazơ) và sắc ký silicagel tạo ra sản phẩm mong muốn (20 mg, 16%).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6), Độ dịch chuyển [ppm]= 2,85 (2H), 3,36-3,43 (5H), 3,74-3,78 (2H), 4,31 (2H), 6,24 (1H), 6,30-6,42 (2H), 6,97-7,09 (2H), 7,36 (1H), 7,59 (1H), 8,04 (1H), 8,40 (1H), 11,08 (1H).

Nghiên cứu hoạt tính sinh học

Các thử nghiệm sau có thể được sử dụng để minh họa tính hữu ích thương mại của hợp chất theo sáng chế.

Các ví dụ được thử nghiệm một hoặc nhiều lần trong các thử nghiệm sinh học chọn lọc. Khi được thử nghiệm nhiều hơn một lần, số liệu được báo cáo ở dạng các trị số trung bình hoặc trị số trung vị, trong đó

- trị số trung bình, còn được gọi là trị số trung bình số học, là tổng các trị số thu được chia cho số lần thử nghiệm, và
- trị số trung vị là số nhóm ở giữa của các trị số khi được sắp xếp theo thứ tự tăng dần hoặc giảm dần. Nếu như số trị số trong tập hợp dữ liệu là lẻ, thì trị số trung vị là trị số ở giữa. Nếu số trị số trong tập hợp dữ liệu là chẵn, thì trị số trung vị là trị số trung bình số học của hai trị số ở giữa.

Các ví dụ được tổng hợp một hoặc nhiều lần. Khi được tổng hợp nhiều hơn một lần, số liệu từ các thử nghiệm sinh học là các trị số trung bình được tính toán nhờ sử dụng các tập hợp số liệu thu được từ thử nghiệm của một hoặc nhiều lô tổng hợp.

Thử nghiệm Bub1 kinaza

Hoạt tính ức chế Bub1 của các hợp chất được mô tả trong sáng chế được định lượng bằng cách sử dụng thử nghiệm gắn kết kinaza chuyển hóa năng lượng huỳnh quang phân giải theo thời gian (time-resolved fluorescence energy transfer-TR-FRET) mà đo khả năng phosphoryl hóa của peptit tổng hợp Biotin-Ahx-VLLPKKSFAEPG (đầu tận cùng C ở dạng amit), được mua từ, ví dụ Biosyntan (Berlin, Germany) nhờ miền xúc tác (tái tổ hợp) của Bub1 ở người (axit amin 704-1085), được biểu hiện ở các tế bào côn trùng Hi5 với đầu tận cùng N được gắn thẻ His6 và tinh chế bằng ái lực- (Ni-NTA) và sắc ký theo loại cỡ.

Trong thử nghiệm thông thường, 11 nồng độ khác nhau của mỗi hợp chất (0,1 nM, 0,33 nM, 1,1 nM, 3,8 nM, 13 nM, 44 nM, 0,15 µM, 0,51 µM, 1,7 µM, 5,9 µM và 20 µM) được thử nghiệm thành hai bộ trong cùng một đĩa vi chuẩn độ. Với mục đích

này, dung dịch hợp chất có nồng độ gấp 100 lần (trong DMSO) được điều chế như trên bằng cách pha loãng theo dãy (1:3,4) dung dịch gốc 2 mM trong đĩa vi chuẩn độ nguồn 384 lỗ thể tích nhỏ trong suốt (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany), từ đó 50 nl hợp chất được chuyển vào đĩa vi chuẩn độ thể tích nhỏ màu đen của cùng nhà cung cấp. Tiếp theo, 2 µL Bub1 (nồng độ cuối cùng của Bub1 được điều chỉnh tùy thuộc vào hoạt tính của mẻ enzym để nằm trong khoảng động tuyến tính của thử nghiệm: thông thường ~ 200 ng/ml được sử dụng) trong dung dịch đệm thử nghiệm trong nước [50 mM Tris/HCl pH=7,5, 10 mM magie clorua ($MgCl_2$), 200 mM kali clorua (KCl), 1,0 mM dithiothreitol (DTT), 0,1 mM natri ortho-vanadat, 1% (thể tích) glyxerol, 0,01 % (khối lượng/thể tích) albumin huyết thanh bò (BSA), 0,005% (thể tích) Trition X-100 (Sigma), 1x hỗn hợp chất ức chế proteaza không chứa EDTA hoàn chỉnh (Roche)] được bổ sung vào các hợp chất trong đĩa thử nghiệm và hỗn hợp này được ủ trong 15 phút ở 22°C để cho cân bằng sơ bộ phức enzym-chất ức chế giả định trước khi bắt đầu phản ứng kinaza, được khơi mào bằng cách bổ sung 3 µL dung dịch nồng độ gấp 1,67 lần (trong dung dịch đệm thử nghiệm) adenosin-tri-phosphat (ATP, nồng độ cuối cùng 10 µM) và chất nền peptit (nồng độ cuối cùng 1 µM). Hỗn hợp thu được (thể tích cuối cùng 5 µl) được ủ ở 22°C trong 60 phút, và phản ứng được dừng lại bằng cách bổ sung 5 µl dung dịch EDTA trong nước (50 mM EDTA, trong 100 mM HEPES pH=7,5 và 0,2 % (khối lượng/thể tích) albumin huyết thanh bò) cũng chứa chất phát hiện TR-FRET (0,2 µM streptavidin-XL665 [Cisbio Bioassays, Codolet, France] và 1 nM kháng thể kháng-phosho-Serin [Merck Millipore, cat. # 35-002] và 0,4 nM kháng thể IgG kháng chuột được đánh dấu LANCE EU-W1024 [Perkin-Elmer, sản phẩm số AD0077, hoặc có thể sử dụng kháng thể IgG kháng chuột được đánh dấu Terbi-cryptat được mua từ Cisbio Bioassays]). Hỗn hợp đã dừng lại được ủ trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 22°C để cho phép hình thành phức hợp giữa peptit và các chất phát hiện. Tiếp theo, lượng sản phẩm được đánh giá bằng cách đo việc chuyển năng lượng cộng hưởng từ phức Eu-chelat-kháng thể nhận diện được gốc Phosphoserin đến streptavidin-XL665 gắn vào gốc biotin của peptit. Với mục đích này, việc phát ra huỳnh quang ở bước sóng 620 nm và 665 nm sau khi kích thích ở 330-350 nm được đo trong máy đọc đĩa TR-FRET, ví dụ Rubystar hoặc Pherastar (đều được mua từ BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany) hoặc Viewlux (Perkin-Elmer) và tỷ số của mức độ phát ra (665 nm/622 nm) được dùng làm chỉ số cho lượng chất nền phosphoryl hóa. Các dữ liệu được tiêu chuẩn hóa bằng cách

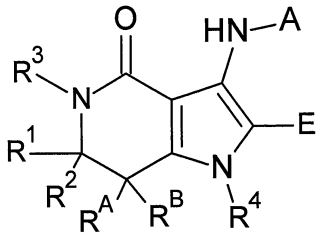
sử dụng hai bộ lỗ đối chứng cho hoạt tính Bub1 cao- (= phản ứng enzym không có chất ức chế = 0 % = ức chế tối thiểu) và thấp- (= tất cả các hợp phần thử nghiệm không có enzym = 100 % = ức chế tối đa). IC_{50} các trị số được tính toán bằng cách hiệu chỉnh dữ liệu ức chế chuẩn hóa theo phương trình thống kê 4 thông số (Tối thiểu, Tối đa, IC_{50}, Hill; $Y = Max + (Min - Max) / (1 + (X/IC_{50})Hill)$).

Ví dụ số		Thử nghiệm Bub1 kinaza IC_{50} trung bình [mol/L]
1		1,16 E-8
2		7,89 E-9
3		2,44 E-7
4		1,46 E-8
5		3,51 E-8
6		1,09 E-8
7		1,98 E-8
8		1,38 E-7
9		3,54 E-7
10		3,19 E-7
11		6,45 E-8
12		1,54 E-8
13		9,72 E-7
14		1,83 E-8
15		7,90 E-8
16		1,91 E-8
17		8,70 E-9
18		1,15 E-8
19		1,95 E-8
20		1,34 E-8
21		1,70 E-7

Ví dụ số		Thử nghiệm Bub1 kinaza IC_{50} trung bình [mol/L]
22		2,69 E-8
23		2,32 E-8
24		1,53 E-8
25		1,71 E-8
26		4,76 E-8
27		2,17 E-8
28		5,16 E-8
29		7,08 E-8
30		8,43 E-8
31		9,93 E-9
32		4,16 E-8
33		5,18 E-8
34		2,25 E-8
35		8,59 E-8
36		3,48 E-8
37		5,98 E-8
38		5,61 E-8
39		2,41 E-8
40		2,81 E-8
41		3,68 E-8
42		1,11 E-7
43		1,36 E-7
44		6,99 E-8
45		2,80 E-8
46		3,28 E-8
47		1,94E-8

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



(I)

trong đó:

R^1 là hydro, C_1-C_6-alkyl hoặc C_1-C_6-haloalkyl;

R^2 là hydro, C_1-C_6-alkyl hoặc C_1-C_6-haloalkyl; hoặc

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhân xycloalkyl có 3 đến 6-cạnh;

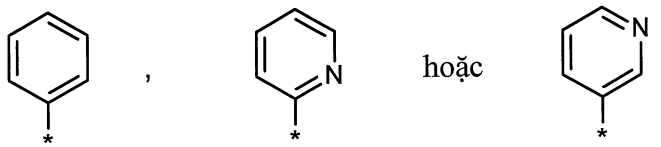
R^3 là hydro, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, R^{11}-C(O)-, R^{11}O-C(O)- hoặc phenyl-C_1-C_3-alkyl-, trong đó nhóm phenyl này tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^5;

R^4 là hydro, C_1-C_4-alkyl hoặc C_1-C_4-alkoxy-C_2-C_4-alkyl-;

R^A là hydro, hydroxy hoặc C_1-C_4-alkyl;

R^B là hydro; hoặc

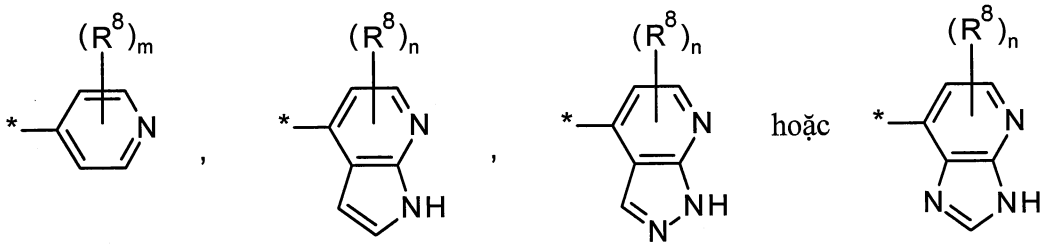
R^B và R^2 cùng nhau tạo thành một liên kết bổ sung; A là nhóm được chọn từ:



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử và nhóm này tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^5;

R^5 là hydroxy, halogen, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-haloalkyl hoặc C_1-C_4-haloalkoxy;

E là nhóm được chọn từ:



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

R^8 độc lập với nhau là halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_6-alkoxy, C_3-C_6-xycloalkyl, C_3-C_6-haloxycloalkyl, $R^9R^{10}N$-, R^{11}-C(O)-NH-, $R^{11}O$-C(O)-NH- hoặc $R^9R^{10}N$-C(O)-NH-,

trong đó C_1-C_6-alkoxy này tùy ý được thế một, hai hoặc ba lần, độc lập với nhau, bằng halogen và tùy ý được thế một lần bằng hydroxy, C_1-C_4-alkoxy, $R^9R^{10}N$-, C_3-C_6-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh hoặc phenyl, tùy ý được thế một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^5;

R^9, R^{10} độc lập với nhau là hydro, C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_3-C_6-haloxycloalkyl hoặc phenyl, trong đó nhóm phenyl này tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^5, hoặc

R^9 và R^{10} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng chứa nitơ có 3 đến 6-cạnh, tùy ý chứa một nguyên tử khác loại bổ sung hoặc nguyên tử khác loại chứa nhóm được chọn từ O, NH và S, và có thể tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^5;

R^{11} độc lập với nhau là C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-haloalkyl hoặc C_3-C_6-haloxycloalkyl;

m bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

n bằng 0, 1, hoặc 2;

hoặc N-oxit, muối, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối của N-oxit, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể này.

2. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1,

trong đó:

R^1 là hydro, C_1-C_4-alkyl hoặc C_1-C_4-haloalkyl;

R^2 là hydro, C_1-C_4-alkyl hoặc C_1-C_4-haloalkyl; hoặc

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhân xycloalkyl có 3 đến 6-cạnh;

R^3 là hydro, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, R^{11}-C(O)- hoặc R^{11}O-C(O)-;

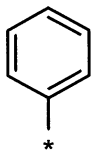
R^4 là hydro, C_1-C_4-alkyl hoặc C_1-C_4-alkoxy-C_2-C_4-alkyl-;

R^A là hydro, hydroxy hoặc C_1-C_4-alkyl;

R^B là hydro; hoặc

R^B và R^2 cùng nhau tạo thành một liên kết bổ sung;

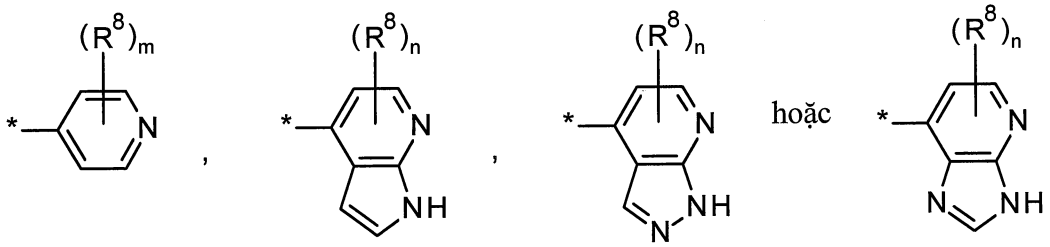
A là nhóm



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử và nhóm này tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^5;

R^5 là hydroxy, halogen, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-haloalkyl hoặc C_1-C_4-haloalkoxy;

E là nhóm được chọn từ:



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

R^8 độc lập với nhau là halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_6-alkoxy, C_3-C_6-xycloalkyl, C_3-C_6-haloxycloalkyl, R^9R^{10}N-, R^{11}-C(O)-NH-, R^{11}O-C(O)-NH- hoặc R^9R^{10}N-C(O)-NH-,

trong đó C_1-C_6-alkoxy này tùy ý được thế một, hai hoặc ba lần, độc lập với nhau, bằng halogen hoặc tùy ý được thế một lần bằng hydroxy, C_1-C_4-alkoxy, R^9R^{10}N-, C_3-C_6-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh hoặc phenyl, tùy ý được thế một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^5;

R^9, R^{10} độc lập với nhau là hydro, C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_3-C_6-haloxycloalkyl hoặc phenyl, trong đó nhóm phenyl này tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^5, hoặc

R^9 và R^{10} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng chứa nitơ có 3 đến 6-cạnh, tùy ý chứa một nguyên tử khác loại bổ sung hoặc nguyên tử khác loại chứa nhóm được chọn từ O, NH hoặc S, và có thể tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^5;

R^{11} độc lập với nhau là C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-haloalkyl hoặc C_3-C_6-haloxycloalkyl;

m bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

N bằng 0, hoặc 1;

hoặc N-oxit, muối, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối của N-oxit, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể này.

3. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1 hoặc 2, trong đó:

R^1 là hydro, C_1-C_4-alkyl hoặc C_1-C_4-haloalkyl;

R^2 là hydro, C_1-C_4-alkyl hoặc C_1-C_4-haloalkyl; hoặc

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhân xycloalkyl có 3 đến 6-cạnh;

R^3 là hydro, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, R^{11}-C(O)- hoặc $R^{11}O$-C(O)-;

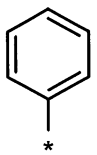
R^4 là hydro, C_1-C_4-alkyl hoặc C_1-C_4-alkoxy-C_2-C_4-alkyl;

R^A là hydro, hydroxy hoặc C_1-C_4-alkyl;

R^B là hydro; hoặc

R^B và R^2 cùng nhau tạo thành một liên kết bổ sung;

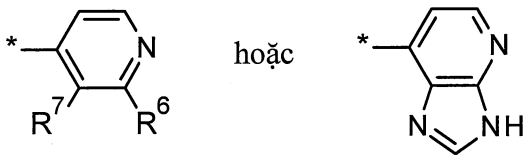
A là nhóm



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử và nhóm này tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^5;

R^5 là hydroxy, halogen, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-haloalkyl hoặc C_1-C_4-haloalkoxy;

E là nhóm được chọn từ:



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

R^6, R^7 độc lập với nhau là hydro, halogen, hydroxy, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_6-alkoxy, C_3-C_6-xycloalkyl, C_3-C_6-haloxycloalkyl, $R^9R^{10}N$-, R^{11}-C(O)-NH-, $R^{11}O$-C(O)-NH- hoặc $R^9R^{10}N$-C(O)-NH-,

trong đó C_1-C_6-alkoxy này tùy ý được thế một, hai hoặc ba lần, độc lập với nhau, bằng halogen hoặc tùy ý được thế một lần bằng hydroxy, C_1-C_4-alkoxy, $R^9R^{10}N$-, C_3-C_6-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh hoặc phenyl, tùy ý được thế một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^5;

R^9, R^{10} độc lập với nhau là hydro hoặc C_1-C_4-alkyl;

R^{11} độc lập với nhau là C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl hoặc C_3-C_6-haloxycloalkyl;

hoặc N-oxit, muối, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối của N-oxit, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể này.

4. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 3, trong đó

R^1 là hydro hoặc C_1-C_4-alkyl;

R^2 là hydro hoặc C_1-C_4-alkyl; hoặc

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhân xycloalkyl có 3 đến 6-cạnh;

R^3 là hydro, C_1-C_4-alkyl, R^{11}-C(O)- hoặc $R^{11}O$-C(O)-;

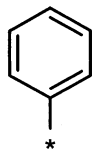
R^4 là hydro, C_1-C_4-alkyl hoặc C_1-C_4-alkoxy-C_2-C_4-alkyl;

R^A là hydro;

R^B là hydro; hoặc

R^B và R^2 cùng nhau tạo thành một liên kết bổ sung;

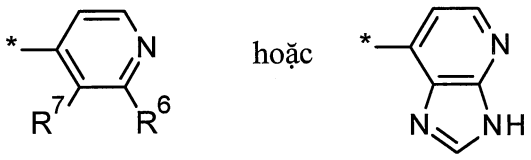
A là nhóm



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử và nhóm này tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^5;

R^5 là halogen;

E là nhóm được chọn từ:



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

R^6, R^7 độc lập với nhau là hydro, halogen, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_6-alkoxy, $R^9R^{10}N$-, R^{11}-C(O)-NH- hoặc $R^9R^{10}N$-C(O)-NH-,

trong đó C_1-C_6-alkoxy này tùy ý được thế một, hai hoặc ba lần, độc lập với nhau, bằng halogen hoặc tùy ý được thế một lần bằng hydroxy, metoxy, $(CH_3)_2N$-, xyclopropyl, heteroxycloalkyl có 5 cạnh hoặc phenyl, tùy ý được thế một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^5;

R^9, R^{10} độc lập với nhau là hydro hoặc C_1-C_4-alkyl;

R^{11} độc lập với nhau là C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl hoặc C_3-C_6-haloxycloalkyl;

hoặc N-oxit, muối, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối của N-oxit, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể này.

5. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 4,

trong đó:

R^1 là hydro hoặc metyl;

R^2 là hydro hoặc metyl;

R^3 là hydro, metyl, iso-propyl-C(O)- hoặc tert-butyl-O-C(O)-;

R^4 là hydro, etyl hoặc 2-metoxy-etyl;

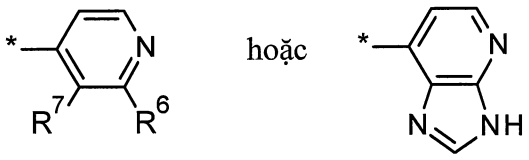
R^A là hydro;

R^B là hydro; hoặc

R^B và R^2 cùng nhau tạo thành một liên kết bổ sung;

A là phenyl, tùy ý được thế bằng một hoặc hai nguyên tử flo;

E là nhóm được chọn từ:



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

R^6 là hydro, metyl, H_2N-, R^{11}-C(O)-NH- hoặc R^9R^{10}N-C(O)-NH-;

R^7 là hydro, flo, metyl, metoxy, xyclopropylmetoxy, tetrahydrofuran-3-ylmetoxy, 2-hydroxyetoxy, 2-metoxyetoxy, 2,2-difloetoxy, 2,2,2-trifloetoxy, 2-(dimetylamino)etoxy, propoxy, 3,3,3-triflopropoxy, butoxy, 3,3-dimetylbutoxy hoặc benzyloxy,

R^9, R^{10} độc lập với nhau là hydro hoặc etyl;

R^{11} độc lập với nhau là metyl, iso-propyl, tert-butyl, xyclopropyl hoặc floxyclopropyl;

hoặc N-oxit, muối, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối của N-oxit, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể này.

6. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

6,6-dimetyl-3-(phenylamino)-2-(pyridin-4-yl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

3-(phenylamino)-2-(pyridin-4-yl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

2-(3-metylpyridin-4-yl)-3-(phenylamino)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

1-etyl-6,6-dimetyl-3-(phenylamino)-2-(pyridin-4-yl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]
pyridin-4-on

1-etyl-3-(phenylamino)-2-(pyridin-4-yl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

tert-butyl 4-oxo-3-(phenylamino)-2-(pyridin-4-yl)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrolo[3,2-c] pyridin-5-carboxylat

3-[(4-flophenyl)amino]-2-(pyridin-4-yl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

2-(2-aminopyridin-4-yl)-3-(phenylamino)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

1-(2-metoxyetyl)-3-(phenylamino)-2-(pyridin-4-yl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]
pyridin-4-on

1-etyl-3-[(4-flophenyl)amino]-2-(pyridin-4-yl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c] pyridin-4-on

2-(2-metylpyridin-4-yl)-3-(phenylamino)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

1-etyl-2-(2-metylpyridin-4-yl)-3-(phenylamino)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c] pyridin-4-on

N-{4-[4-oxo-3-(phenylamino)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-2-yl]pyridin-2-yl}axetamit

N-{4-[1-etyl-4-oxo-3-(phenylamino)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-2-yl]pyridin-2-yl}axetamit

2-(3-flopyridin-4-yl)-3-(phenylamino)-1,5-dihydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

2-(3-flopyridin-4-yl)-3-(phenylamino)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

1-etyl-3-{4-[4-oxo-3-(phenylamino)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-2-yl]pyridin-2-yl}ure

5-metyl-3-(phenylamino)-2-(pyridin-4-yl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

2-(2-aminopyridin-4-yl)-5-metyl-3-(phenylamino)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]
pyridin-4-on

2-metyl-N-{4-[5-(2-metylpropanoyl)-4-oxo-3-(phenylamino)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-2-yl]pyridin-2-yl}propanamit,

2-(3-flopyridin-4-yl)-5-metyl-3-(phenylamino)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

2-(3-metoxypyridin-4-yl)-5-metyl-3-(phenylamino)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

N-{4-[5-metyl-4-oxo-3-(phenylamino)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-2-yl]pyridin-2-yl}axetamit

N-{4-[5-metyl-4-oxo-3-(phenylamino)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-2-yl]pyridin-2-yl}xyclopropancarboxamit

(1R,2R)-2-flo-N-{4-[5-metyl-4-oxo-3-(phenylamino)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-2-yl]pyridin-2-yl}xyclopropancarboxamit

2-[3-(2-hydroxyetoxy)pyridin-4-yl]-5-metyl-3-(phenylamino)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

2-[3-(xyclopropylmetoxy)pyridin-4-yl]-5-metyl-3-(phenylamino)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

5-metyl-3-(phenylamino)-2-(3-propoxypyridin-4-yl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

2-[3-(2,2-difloetoxy)pyridin-4-yl]-5-metyl-3-(phenylamino)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

5-metyl-3-(phenylamino)-2-[3-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-4-yl]-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

2-[3-(2-metoxyetoxy)pyridin-4-yl]-5-metyl-3-(phenylamino)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

2-[3-(benzyloxy)pyridin-4-yl]-5-metyl-3-(phenylamino)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

5-metyl-3-(phenylamino)-2-[3-(3,3,3-triflopropoxy)pyridin-4-yl]-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

5-metyl-3-(phenylamino)-2-{3-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]pyridin-4-yl}-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

2-[3-(3,3-dimetylbutoxy)pyridin-4-yl]-5-metyl-3-(phenylamino)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

2-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl)-5-metyl-3-(phenylamino)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

2-[3-(xyclopropylmetoxy)pyridin-4-yl]-3-[(3,4-diflophenyl)amino]-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

2-[3-(xyclopropylmetoxy)pyridin-4-yl]-3-[(4-flophenyl)amino]-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

2-[3-(xyclopropylmetoxy)pyridin-4-yl]-3-[(3-flophenyl)amino]-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

(1S,2S)-2-flo-N-{4-[5-metyl-4-oxo-3-(phenylamino)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-2-yl]pyridin-2-yl}xyclopropancarboxamit

2-[3-(2,2-difloetoxy)pyridin-4-yl]-3-[(3-flophenyl)amino]-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

2-[3-(2,2-difloetoxy)pyridin-4-yl]-3-[(4-flophenyl)amino]-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

2-[3-(2,2-difloetoxy)pyridin-4-yl]-3-[(3,4-diflophenyl)amino]-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

2-{3-[2-(dimetylamino)etoxy]pyridin-4-yl}-3-[(4-flophenyl)amino]-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

3-[(3,4-diflophenyl)amino]-2-[3-(2-metoxyetoxy)pyridin-4-yl]-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

3-[(4-flophenyl)amino]-2-[3-(2-metoxyetoxy)pyridin-4-yl]-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

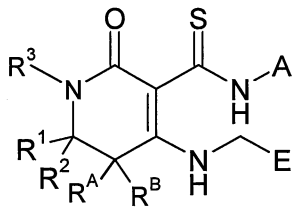
3-[(3-flophenyl)amino]-2-[3-(2-metoxyetoxy)pyridin-4-yl]-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on

hoặc N-oxit, muối, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối của N-oxit, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể này.

7. Dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, cùng với ít nhất một chất bổ trợ dược dụng.

8. Dược phẩm kết hợp chứa một hoặc nhiều thành phần hoạt tính thứ nhất được chọn từ hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, và một hoặc nhiều thành phần hoạt tính thứ hai được chọn từ tác nhân hóa trị liệu chống ung thư và tác nhân chống ung thư đặc hiệu đích.

9. Hợp chất có công thức 1-2:



1-2

trong đó R^1, R^2, R^3, R^A, R^B, A và E có nghĩa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6;