



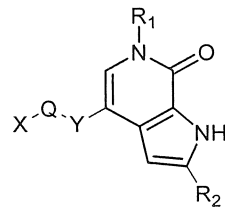
(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) 
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
1-0043469
(51)^{2020.01} C07D 471/04; A61K 31/437; A61P (13) B
35/00

(21) 1-2020-04058 (22) 20/12/2018
(86) PCT/CN2018/122211 20/12/2018 (87) WO/2019/120234 27/06/2019
(30) PCT/CN2017/117451 20/12/2017 CN
(45) 25/02/2025 443 (43) 25/09/2020 390A
(73) BETTA PHARMACEUTICALS CO., LTD (CN)
355 Xingzhong Road, Yuhang, Hangzhou, Zhejiang 311100, China
(72) XU, Yan (CN); XU, Xiaofeng (CN); WANG, Jiabing (US); DING, Lieming (CN).
(74) Công ty Luật TNHH ADMC (ADMC)

(54) HỢP CHẤT CHỨC NĂNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ PROTEIN BROMODOMAIN,
DẠNG TINH THỂ CỦA HỢP CHẤT NÀY VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT
NÀY

(21) 1-2020-04058

(57) Sáng chế đề cập đến chất ức chế bromodomain có công thức (I). Sáng chế cũng đề cập đến được phẩm chứa hợp chất này, dạng tinh thể của hợp chất và phương pháp điều chế hợp chất này.



Công thức (I)

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất ức chế hoặc theo cách khác điều biến hoạt tính của các protein chứa bromodomain, chế phẩm và dạng bào chế chứa các hợp chất như vậy, và phương pháp điều chế các hợp chất như vậy.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các protein bromodomain (BRD) chứa họ bromodomain và miền tận cùng bổ sung (bromodomain and extra-terminal domain - BET) bao gồm bốn loại: BRD2, BRD3, BRD4, và BRDT. Các protein thuộc họ BET là các yếu tố đọc được mã hóa di truyền biểu sinh mà axetyl hóa các gốc lysin trên histon để thay đổi cấu trúc chất nhiễm sắc và sự biểu hiện gen. BRD2, BRD3 và BRD4 được biểu hiện phổ biến, trong khi BRDT bị giới hạn ở các tế bào mầm. Protein BET đóng vai trò cần thiết nhưng không chồng lấn trong việc điều hòa sự phiên mã gen và kiểm soát sự sinh trưởng tế bào. Các protein BET có liên quan đến các phức protein lớn mà điều hòa sự phiên mã của nhiều gen, bao gồm ARN polymeraza II (Pol II) và yếu tố kéo dài phiên mã sau đó (P-TEFb). Các protein BRD2 và BRD4 đã được khẳng định là duy trì liên kết với các nhiễm sắc thể trong quá trình nguyên phân và cần thiết cho việc khởi đầu sự phiên mã của các gen quan trọng (bao gồm cyclin D và c-Myc) mà khởi đầu chu kỳ tế bào (Mochizuki, J Biol. Chem. 2008 283: 9040 -9048). Protein BRD4 được kết hợp với ARN polymeraza II (Pol II) và yếu tố kéo dài phiên mã dương (P-TEFb) để cùng khởi đầu sự phiên mã và sự biểu hiện nhiều gen liên quan đến sự tăng sinh tế bào ung thư và sự chết tế bào theo chương trình, như c-Myc, cyclin, protein Bcl-2 kháng lại sự chết tế bào theo chương trình, và điều hòa sự sinh trưởng và tăng sinh của các tế bào khối u (Jang et al., Mol. Cell 2005 19:523-534). Trong một số trường hợp, hoạt tính kinaza của BRD4 có thể trực tiếp phosphoryl hóa và hoạt hóa ARN polymeraza II (Devaiah et al., PNAS 2012 109: 6927-6932). Các tế bào không có BRD4 thể hiện sự tiến triển chu kỳ tế bào sai lệch. BRD2 và BRD3 đã được báo cáo là có liên quan đến histon và các

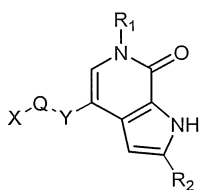
gen được phiên mã chủ động và có thể có liên quan đến khởi đầu sự kéo dài phiên mã (Leroy et al., Mol. Cell. 2008 30: 51-60). Ngoài các histon được axetyl hóa, các protein BET đã thể hiện là liên kết chọn lọc với các yếu tố phiên mã được axetyl hóa, bao gồm tiểu đơn vị RelA của NF- κ B và GATA1, nhờ đó trực tiếp điều hòa hoạt tính phiên mã của các proteins này để kiểm soát sự biểu hiện của các gen có liên quan đến viêm và biệt hóa tạo huyết (Huang et al., Mol. Cell Biol. 2009 29: 1375-1387; Lamonica Proc. Nat. Acad. Sci. 2011 108: E159-168).

Các protein BET bao gồm BRD4 đã được xác định là các yếu tố trung gian quan trọng làm thay đổi các đặc trưng biểu hiện gen được phát hiện ở một số bệnh bao gồm bệnh ung thư, bệnh tiểu đường, bệnh béo phì, xơ vữa động mạch, bệnh tim mạch, bệnh thận và tình trạng nhiễm virus. Để tham khảo, xem tài liệu Muller, S., et al., Expert Rev. Mol. Med., 13: e29 (2011) ; Zhou, M., et al., J. Virol., 83: 1036-1044 (2009) ; Chung, CW, et al., J. Med. Chem., 54: 3827-3838 (2011). Ví dụ, Myc có liên quan trong hầu hết các bệnh ung thư ở người, và protein BET đã được xác định là yếu tố điều hòa c-Myc; sự ức chế protein BET (bao gồm BRD4) đã thể hiện là điều hòa giảm sự phiên mã Myc.

Do đó, có nhu cầu lớn về phát triển các hợp chất để dùng làm chất ức chế bromodomain. Cụ thể, sự phát triển các hợp chất để dùng làm chất ức chế BET rất được trông đợi. Mặc dù đã có báo cáo rằng một số chất ức chế BET phân tử nhỏ đã được sử dụng trong nghiên cứu lâm sàng, hiện không có thuốc nào được cấp phép thương mại. Do đó, vẫn có nhu cầu phát triển các chất ức chế BET phân tử nhỏ mới để điều trị lâm sàng các bệnh hoặc bệnh lý qua trung gian BET, cung cấp lựa chọn về dược phẩm mới.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến các hợp chất làm chất ức chế bromodomain, đặc biệt là các chất ức chế BRD4 hữu dụng trong điều trị các bệnh qua trung gian BET. Đầu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dùng của nó,



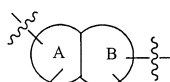
công thức (I)

trong đó,

R_1 và R_2 mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{6-10} aryl hoặc C_{5-10} heteroaryl, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{6-10} aryl hoặc C_{5-10} heteroaryl này tùy ý được thế bằng C_{1-6} alkyl, $-NH_2$, $-OH$, C_{6-10} aryl hoặc C_{5-10} heteroaryl; C_{5-10} heteroaryl này có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh;

Q không có mặt hoặc được chọn từ C_{1-6} alkylen, $-SO_2-$ hoặc $-NH-$, C_{1-6} alkylen hoặc $-NH-$ này tùy ý được thế bằng halogen, C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} alkoxy;

X được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl hoặc C_{5-10} heteroaryl, C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl hoặc C_{5-10} heteroaryl này tùy ý được thế bằng halogen, halo C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkoxycarbonyl hoặc C_{1-6} alkyl- SO_2- ;



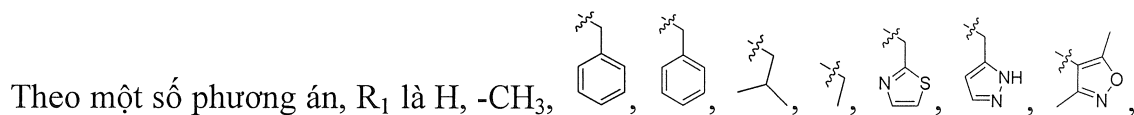
Y là , trong đó vòng A là vòng 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O hoặc S; vòng B là phenyl hoặc C_{5-6} heteroaryl chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử độc lập được chọn từ N, O hoặc S.

R_3 và R_4 không có mặt hoặc mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, halogen, hydroxyl, amino, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, xyano, oxo, hoặc $-N(R_5)-SO_2-R_6$;

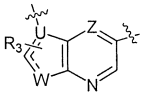
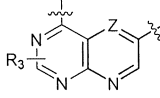
R_5 và R_6 mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} halogenoalkyl.

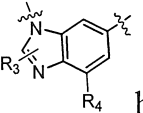
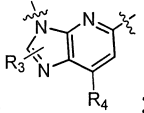
Như đối với các hợp chất có công thức (I), sáng chế còn đề xuất một số sơ đồ kỹ thuật được ưu tiên.

Theo một số phương án, R_1 được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, phenyl hoặc C_{5-6} heteroaryl, C_{1-4} alkyl, phenyl hoặc C_{5-6} heteroaryl này tùy ý được thế bằng C_{1-6} alkyl, $-NH_2$, phenyl, hoặc C_{5-6} heteroaryl; tốt hơn, heteroaryl có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ hoặc lưu huỳnh.





Theo một số phương án, Y được chọn từ , ,

 hoặc ; trong đó, --- là liên kết đơn hoặc liên kết đôi, U, W hoặc Z độc lập được chọn từ C hoặc N; R₃ được chọn từ H, halogen, hydroxyl, amino, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, xyano hoặc oxo; R₄ là H hoặc -N(R₅)-SO₂-R₆; trong đó R₅ và R₆ mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, C₁₋₆ alkyl hoặc C₁₋₆ halogenoalkyl.

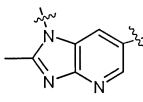
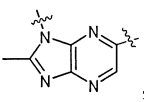
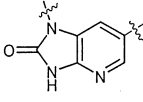
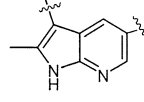
Theo một số phương án, R₃ là H, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, xyano hoặc oxo.

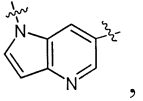
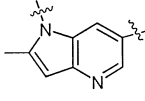
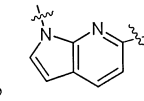
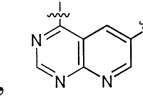
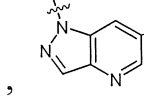
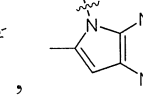
Theo một số phương án, R₃ là H, methyl hoặc oxo.

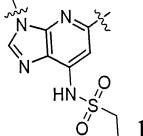
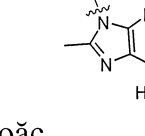
Theo một số phương án, R₄ là -N(R₅)-SO₂-R₆.

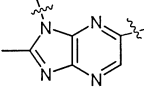
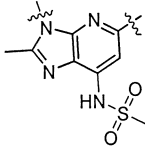
Theo một số phương án, R₅ và R₆ độc lập được chọn từ H hoặc C₁₋₆ alkyl.

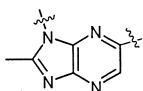
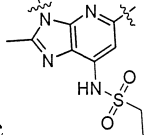
Theo một số phương án, R₅ và R₆ độc lập được chọn từ H, methyl hoặc etyl.

Theo một số phương án, Y là , , , ,

, , , , , ,

 hoặc .

Tốt hơn, Y là  hoặc . Theo sáng chế, khi Y là

 hoặc , nó không chỉ giữ được hiệu lực tốt hơn, mà còn có các đặc tính PK tốt hơn.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất hoặc muối được dựng của nó, hợp chất này là:

- 1) 4-(1-(4-clobenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-6-metyl-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-7 (6H)-on;
- 2) 4-(1-(4-metoxibenzy)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-6-metyl-1H-pyrol

o[2,3-c]pyridin-7 (6H)-on;

3) 6-metyl-4-(2-metyl-1-(4-(methylthio) benzyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7 (6H)-on;

4) 6-metyl-4-(2-metyl-1-(4-(triflometyl) benzyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7 (6H)-on;

5) 4-(1-(3-clobenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7 (6H)-on;

6) 4-(1-benzyl-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7 (6H)-on;

7) 4-(1,2-dimetyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

8) 6-metyl-4-(2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

9) metyl 4-((2-metyl-6-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl) metyl) benzoat;

10) 6-benzyl-4-(1-(4-metoxybenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

11) 6-isobutyl-4-(1-(4-metoxybenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

12) 6-etyl-4-(1-(4-metoxybenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

13) 4-(1-(4-metoxybenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-2-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

14) 4-(1-(4-metoxybenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-6-(thiazol-2-ylmetyl)-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

15) 4-(1-(4-metoxybenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-6-(pyrazol-2-metyl)-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

16) 4-(1-(3-metoxybenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-2-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

17) 4-(1-(4-clobenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-6-(pyridin-3-ylmetyl)-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

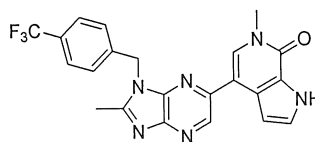
- 18) 4-(1-(4-clobenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7 (6H)-on;
- 19) 6-metyl-4-(2-metyl-1-(4-(triflometyl) benzyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7 (6H)-on;
- 20) 4-(1-(4-metoxibenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7 (6H)-on;
- 21) 4-(1-(1-(4-clophenyl) etyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;
- 22) 4-(1-benzyl-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7 (6H)-on;
- 23) 4-(1-(3-triflometylbenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7 (6H)-on;
- 24) 4-(1-(2-flo-5-triflometylbenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7 (6H)-on;
- 25) 4-(1-(3-flo-5-triflometylbenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7 (6H)-on;
- 26) 4-(1-(2-flo-4-clobenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7 (6H)-on;
- 27) 4-(1-(3-triflometyl-4-clobenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7 (6H)-on;
- 28) 4-(1-(3-flo-4-triflometylbenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7 (6H)-on;
- 29) 4-(1-(3-clo-4-triflometylbenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7 (6H)-on;
- 30) 4-(1-(3-clobenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7 (6H)-on;
- 31) 4-(1-(2,4-diflobenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7 (6H)-on;
- 32) 4-(1-(4-bromobenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7 (6H)-on;
- 33) 6-metyl-4-(2-metyl-1-(4-(metylsulfonyl) benzyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-

- 1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7 (6H)-on;
- 34) 1-(4-clobenzyl)-6-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-on;
- 35) 4-(3-(1-(2,6-diclo-3-flophenyl) etyl)-2-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;
- 36) 4-(1-(2,6-diclobenzyl)-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;
- 37) 4-(4-(4-clophenyl) amino) pyrido[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;
- 38) 4-(1-(2,6-diclobenzyl)-2-metyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;
- 39) 4-(1-(4-clobenzyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-6-yl)-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;
- 40) 4-(1-(4-clophenyl) sulfonyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-6-yl)-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;
- 41) N-(1-(4-clobenzyl)-2-metyl-6-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl) etansulfonamit;
- 42) N-(2-metyl-6-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-1-(4-(triflometyl) benzyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl) etansulfonamit;
- 43) N-(1-(4-metoxibenzyl)-2-metyl-6-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl) etansulfonamit;
- 44) N-(1-(1-(4-clophenyl) etyl)-2-metyl-6-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-1H-benzo [d]imidazol-4-yl) etansulfonamit;
- 45) N-(1-benzyl-2-metyl-6-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl) etansulfonamit;
- 46) N-(2-metyl-6-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-1-(3-(triflometyl) benzyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl) etansulfonamit;
- 47) N-(2-metyl-6-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-1-(2-flo-5-(triflometyl) benzyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl) etansulfonamit;
- 48) N-(2-metyl-6-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-1-(3-flo-5-(triflometyl) benzyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl) etansulfonamit;

- 49) N-(2-methyl-6-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-1-(2-fluoro-4-clobenzyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl) etansulfonamit;
- 50) N-(2-methyl-6-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-1-(3-(triflometyl)-4clobenzyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl) etansulfonamit;
- 51) N-(2-methyl-6-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-1-(3-fluoro-4-(triflometyl) benzyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl) etansulfonamit;
- 52) N-(2-methyl-6-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-1-(3-clo-4-(triflometyl) benzyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl) etansulfonamit;
- 53) N-(2-methyl-6-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-1-(3-clobenzyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl) etansulfonamit;
- 54) N-(2-methyl-6-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-1-(2,4-diflobenzyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl) etansulfonamit;
- 55) N-(2-methyl-6-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-1-(4-bromobenzyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl) etansulfonamit;
- 56) N-(2-methyl-6-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-1-(4-(metylsulfonyl) benzyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl) etansulfonamit;
- 57) N-(1-(2-clo-4-fluorobenzyl)-2-methyl-6-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl) etansulfonamit;
- 58) N-(5-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-3-(4-(triflometyl) benzyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl) etansulfonamit;
- 59) N-(3-(2,4-diflobenzyl)-5-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl) etansulfonamit;
- 60) N-(3-(1-(4-clophenyl) ethyl)-5-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl) etansulfonamit;
- 61) N-(3-(2-flo-5-(triflometyl) benzyl)-5-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl) etansulfonamit;
- 62) N-(3-(3,5-diflobenzyl)-5-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl) etansulfonamit;
- 63) N-(5-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-3-(2-(triflometyl) benzyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl) etansulfonamit;

- 64) N-(3-(2,4-diflobenzyl)-2-metyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrololo[2,3-c]pyridin-4-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl) etansulfonamit;
 65) N-(2-metyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrololo[2,3-c]pyridin-4-yl)-3-(4-(triflometyl) benzyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl) etansulfonamit;
 66) N-(2-metyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrololo[2,3-c]pyridin-4-yl)-3-(2-(triflometyl) benzyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl) etansulfonamit;
 67) N-(3-(3,5-diflobenzyl)-2-metyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrololo[2,3-c]pyridin-4-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl) etansulfonamit; hoặc
 68) N-(3-(2,6-dimetylbenzyl)-2-metyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrololo[2,3-c]pyridin-4-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl) etansulfonamit.

Sáng chế còn đề xuất dạng tinh thể I của 6-metyl-4-(2-metyl-1-(4-(triflometyl) benzyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-1H-pyrololo[2,3-c]pyridin-7 (6H)-on (hợp chất 19).



Hợp chất 19

Theo một số phương án, mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể I nêu trên có các đỉnh đặc trưng với các góc nhiễu xạ 2θ là $13,8 \pm 0,2^\circ$, $18,9 \pm 0,2^\circ$, $26,0 \pm 0,2^\circ$.

Theo một số phương án, mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể I trên đây có các đỉnh đặc trưng với các góc nhiễu xạ 2θ là $6,2 \pm 0,2^\circ$, $13,8 \pm 0,2^\circ$, $18,9 \pm 0,2^\circ$, $19,5 \pm 0,2^\circ$, $26,0 \pm 0,2^\circ$, $26,8 \pm 0,2^\circ$.

Theo một số phương án, dạng tinh thể I nêu trên có mẫu nhiễu xạ bột tia X như được thể hiện trên Fig. 1.

Sáng chế tổng kết các đỉnh đặc trưng trong mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể I trên đây, như được thể hiện trong bảng 1.

Bảng 1

Số	$2\theta \pm 0,2^\circ$	Khoảng cách mặt phẳng tinh thể [Å]	Cường độ tương đối (%)
1	6,2	14,2	60,8
2	13,8	6,4	100,0
3	18,9	4,7	31,6
4	19,5	4,5	10,4

5	26,0	3,4	31,8
6	26,8	3,3	22,1

Theo một số phương án, dạng tinh thể I theo sáng chế có thể được nhận dạng bằng phương pháp phân tích nhiệt quét vi sai. Theo một số phương án, dạng tinh thể I có đường cong phân tích nhiệt quét vi sai như được thể hiện trên Fig. 2. Trong mẫu DSC, đỉnh thu nhiệt của dạng tinh thể I là khoảng 288,9 °C. Phương pháp phân tích nhiệt quét vi sai được thực hiện bằng thiết bị TA Q200 DSC (khí xả: nitơ; tốc độ dòng: 40 mL/phút; tốc độ gia nhiệt: 10°C/phút).

Theo một số phương án, dạng tinh thể I theo sáng chế có thể được nhận dạng bằng ¹HNMR, và dữ liệu ¹HNMR là như sau: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,17 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,30 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 5,70 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,65 (s, 3H).

Tốt hơn, độ tinh khiết của dạng tinh thể I là ≥85%.

Tốt hơn, độ tinh khiết của dạng tinh thể I là ≥95%.

Tốt hơn, độ tinh khiết của dạng tinh thể I là ≥99%.

Tốt hơn, độ tinh khiết của dạng tinh thể I là ≥99,5%.

Tốt hơn, dạng tinh thể I là khan.

Dạng tinh thể I được đề xuất theo sáng chế có các đặc tính độ kết tinh tốt, không hút ẩm và độ ổn định tốt, và có độ sinh khả dụng khi dùng qua đường miệng chấp nhận được.

Sáng chế cũng đề xuất được phẩm chứa lượng hữu hiệu điều trị của ít nhất một trong số các hợp chất nêu trên và tá dược được dụng, như hydroxypropyl methyl xenloloza. Trong dược phẩm này, hợp chất đã nêu theo tỷ lệ khối lượng với tá dược đã nêu nằm trong khoảng từ khoảng 0,0001 đến khoảng 10.

Ngoài ra, bản mô tả bộc lộ phương pháp điều trị cho đối tượng mắc bệnh hoặc rối loạn mà đáp ứng với đáp ứng ức chế với protein chứa bromodomain, bao gồm việc cho sử dụng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó. Theo các khía cạnh nhất định, protein chứa bromodomain là BRD4.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1: Mẫu XRD của dạng tinh thể I của hợp chất 19.

Fig. 2: Mẫu DSC của dạng tinh thể I của hợp chất 19.

Fig. 3: Mẫu XRD so sánh của dạng tinh thể I của hợp chất 19 trong các điều kiện ổn định khác nhau. Trong hình vẽ này, A là mẫu XRD của dạng tinh thể I vào ngày 0; B là mẫu XRD của dạng tinh thể I được làm khô ở 80°C trong 24 giờ; C là mẫu XRD của dạng tinh thể I được đặt ở 25°C - độ ẩm tương đối 60% RH trong 10 ngày; D là mẫu XRD của dạng tinh thể I được đặt ở 40°C - độ ẩm tương đối 75% trong 14 ngày.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo các khía cạnh nhất định, bệnh hoặc rối loạn được chọn từ bệnh tự miễn, bệnh viêm, bệnh thoái hóa thần kinh, rối loạn tim mạch, rối loạn thận, nhiễm virus, và bệnh béo phì. Theo các khía cạnh nhất định, bệnh hoặc rối loạn được chọn từ viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp, xơ vữa động mạch, bệnh vẩy nến, lupus ban đỏ hệ thống, đa xơ cứng, bệnh viêm ruột, hen, bệnh khúc xạ mắt, bệnh mạn tính, viêm phổi, viêm da, rụng tóc, viêm thận, viêm mạch, xơ vữa động mạch, bệnh Alzheimer, viêm gan, xơ gan ứ mật nguyên phát, viêm xơ đường mật, bệnh tiểu đường (bao gồm bệnh tiểu đường typ 1), thải loại cơ quan ghép cấp. Theo các khía cạnh nhất định, bệnh hoặc rối loạn là bệnh ung thư, bao gồm bệnh ung thư huyết học, u lympho, đa u tủy, bệnh bạch cầu, u tân sinh, bệnh ung thư, hoặc khối u (ví dụ, khối u rắn). Theo các khía cạnh nhất định, bệnh hoặc rối loạn là khối u hoặc bệnh ung thư đại tràng, trực tràng, tuyến tiền liệt (ví dụ, bệnh ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn), bệnh ung thư phổi (ví dụ, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ và/hoặc bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ), tụy, gan, thận, cổ tử cung, tử cung, dạ dày, buồng trứng, vú (ví dụ, bệnh ung thư vú tế bào nền hoặc dạng tế bào nền và/hoặc bệnh ung thư vú ba âm tính), da (ví dụ, u hắc tố), hệ thần kinh (bao gồm não, màng não, và hệ thần kinh trung ương, bao gồm u nguyên bào thần kinh, u nguyên bào thần kinh đệm, u màng não tủy và u nguyên bào tủy). Theo các khía cạnh nhất định, bệnh hoặc rối loạn là bệnh ung thư. Theo các khía cạnh nhất định, bệnh hoặc rối loạn là sarcoma tế bào gan. Theo các khía cạnh nhất định, bệnh hoặc rối loạn là u lympho. Theo các khía cạnh nhất định, bệnh hoặc rối loạn là u lympho tế bào B. Theo các khía cạnh nhất định, bệnh hoặc rối loạn là u lympho Burkitt. Theo các khía cạnh nhất định, bệnh hoặc rối loạn là u lympho tế bào B lớn lan tỏa. Theo các khía cạnh nhất định, bệnh hoặc rối loạn là đa u tủy. Theo các khía cạnh

nhất định, bệnh hoặc rối loạn là bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính. Theo các khía cạnh nhất định, bệnh hoặc rối loạn là caxinom đường giữa protein nhân trong tinh hoàn (NUT midline carcinoma). Theo các khía cạnh nhất định, đối tượng là người.

Theo các khía cạnh nhất định, hợp chất được sử dụng trong tĩnh mạch, trong cơ, ngoài đường tiêu hóa, qua đường mũi, hoặc qua đường miệng. Theo một khía cạnh, hợp chất được sử dụng qua đường miệng.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp ức chế các protein bromodomain, bao gồm cho protein bromodomain tiếp xúc với hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dùng của nó.

Bản mô tả cũng bộc lộ việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dùng của nó để bào chế thuốc để điều trị bệnh hoặc tình trạng mà đáp ứng với sự ức chế các protein bromodomain.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dùng của nó để điều trị. Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dùng của nó để điều trị cho đối tượng mắc bệnh hoặc rối loạn mà đáp ứng với đáp ứng ức chế với protein chứa bromodomain. Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dùng của nó cho các phương pháp điều trị nêu trên.

Theo sáng chế, trừ khi được chỉ định khác, thuật ngữ "halogen" chỉ flo, clo, brom hoặc iot. Tốt hơn, halogen chỉ flo, clo và brom.

Theo sáng chế, trừ khi được chỉ định khác, thuật ngữ "alkyl" bao gồm hydrocacbon no, hóa trị một, mạch thẳng, nhánh hoặc vòng. Ví dụ, alkyl bao gồm methyl, ethyl, propyl, isopropyl, cyclopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, xyclobutyl, n-pentyl, 3-(2-metyl) butyl, 2-pentyl, 2-metylbutyl, neopentyl, xyclopentyl, n-hexyl, 2-hexyl, 2-metylpentyl và xyclohexyl. Tương tự, "C₁₋₆" trong C₁₋₆ alkyl chỉ nhóm chứa 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon được sắp xếp trong mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

Alkoxy chỉ oxyete được tạo ra từ alkyl mạch thẳng, mạch nhánh hoặc vòng nêu trên.

Theo sáng chế, trừ khi được chỉ định khác, thuật ngữ "heteroaryl" chỉ nhóm một vòng hoặc hai vòng ổn định được thế hoặc không được thế chứa ít nhất một vòng thơm gồm 5 đến 10 nguyên tử trong vòng, vòng thơm chứa một, hai hoặc ba nguyên tử khác

loại trong vòng được chọn từ N, O và S, các nguyên tử còn lại trong vòng là nguyên tử C. Ví dụ về các nhóm heteroaryl như vậy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, thienyl, benzimidazol.

Thuật ngữ “chế phẩm”, như được sử dụng trong bản mô tả, dự định để bao gồm sản phẩm chứa các thành phần xác định với lượng xác định, cũng như sản phẩm bất kỳ là kết quả, trực tiếp hoặc gián tiếp, của sự kết hợp các thành phần xác định với lượng xác định. Theo đó, các dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế làm thành phần hoạt tính cũng như phương pháp điều chế các hợp chất này cũng là một phần của also part theo sáng chế. Hơn nữa, một số dạng tinh thể của các hợp chất có thể tồn tại dưới dạng đa hình và như vậy cũng được dự định thuộc phạm vi của sáng chế. Ngoài ra, một số hợp chất có thể tạo solvat với nước (tức là hydrat) hoặc dung môi hữu cơ thông thường và các solvat như vậy cũng được dự định thuộc phạm vi của sáng chế.

Phạm vi của sáng chế bao gồm các tiền dược chất của các hợp chất theo sáng chế. Nhìn chung, các tiền dược chất như vậy sẽ là các dẫn xuất chức năng của các hợp chất mà dễ dàng được chuyển đổi in vivo thành hợp chất cần thiết. Do đó, trong các phương pháp điều trị được bộc lộ trong bản mô tả, thuật ngữ “cho sử dụng” sẽ bao gồm việc điều trị nhiều rối loạn khác nhau được mô tả bằng hợp chất được mô tả cụ thể hoặc bằng hợp chất mà không được mô tả cụ thể, nhưng chuyển đổi thành hợp chất xác định in vivo sau khi cho đối tượng sử dụng. Các quy trình thông thường để lựa chọn và điều chế các dẫn xuất tiền dược chất thích hợp đã được mô tả trong tài liệu như “Design of Tiền dược chất”, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Rõ ràng, định nghĩa về các phân tử thể hoặc biến bất kỳ ở vị trí cụ thể trong phân tử độc lập với các vị trí khác trong phân tử. Để hiểu là người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này có thể lựa chọn phân tử thể hoặc dạng dược thể của hợp chất theo sáng chế thông qua các phương tiện đã biết và phương pháp được mô tả trong sáng chế để tạo ra hợp chất tổng hợp dễ dàng và ổn định về mặt hóa học.

Sáng chế bao gồm các hợp chất được mô tả ở đây, có thể chứa một hoặc nhiều tâm bất đối và do đó có thể tạo ra các chất đồng phân không đối quang và các chất đồng phân quang học. Sáng chế bao gồm tất cả các các chất đồng phân không đối quang có thể có như vậy cũng như hỗn hợp racemic của chúng, các chất đồng phân đối

ảnh đã tách gần như tinh khiết của chúng, tất cả các chất đồng phân hình học có thể có, và muối được dụng của chúng.

Công thức I trên đây được thể hiện mà không có hóa học lập thể xác định ở các vị trí nhất định. Sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể có công thức I và muối được dụng của chúng. Hơn nữa, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể cũng như các chất đồng phân lập thể cụ thể được phân tách cũng thuộc phạm vi của sáng chế. Trong các quy trình tổng hợp được sử dụng để điều chế các hợp chất như vậy, hoặc khi sử dụng các quy trình raxemic hóa hoặc epime hóa đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này, các sản phẩm của những quy trình như vậy có thể là hỗn hợp các chất đồng phân lập thể.

Khi tautome của hợp chất có công thức I tồn tại, sáng chế bao gồm các tautome có thể có bất kỳ và muối được dụng của chúng, và hỗn hợp của chúng, trừ khi được chỉ định cụ thể khác.

Khi hợp chất có công thức I và muối được dụng của nó tồn tại ở dạng solvat hoặc dạng đa hình, sáng chế bao gồm các solvat và dạng đa hình có thể có bất kỳ. Loại dung môi tạo solvat không bị giới hạn cụ thể miễn là dung môi là được dụng. Ví dụ, nước, etanol, propanol, axetol và các dung môi tương tự có thể được sử dụng.

Thuật ngữ “muối được dụng” chỉ muối điều chế được từ bazơ hoặc axit không độc được dụng. Khi hợp chất theo sáng chế có tính axit, muối tương ứng của nó có thể được điều chế một cách thuận tiện từ các bazơ không độc được dụng, bao gồm bazơ vô cơ và bazơ hữu cơ. Các muối thu được từ các bazơ vô cơ như vậy bao gồm muối nhôm, amoni, canxi, đồng (II và I), sắt (III), sắt (II), lithi, magie, mangan (hóa trị II và hóa trị lớn hơn II), kali, natri, kẽm và các muối tương tự. Các muối amoni, canxi, magie, kali và natri đặc biệt được ưu tiên. Các muối thu được từ bazơ hữu cơ không độc được dụng bao gồm các muối amin bậc nhất, bậc hai và bậc ba cũng như các amin vòng và các amin được thể như các amin được thể có trong tự nhiên và tổng hợp. các bazơ hữu cơ không độc được dụng khác mà có thể tạo muối từ đó bao gồm các nhựa trao đổi ion như, ví dụ, arginin, betain, cafein, cholin, N',N'- dibenzyletylendiamin, dietylamin, 2-dietylaminioetanol, 2-dimetylaminioetanol, etanolamin, etylendiamin, N-etylmorpholin, N-etylpiperidin, glucamin, glucosamin, histidin, hydrabamin, isopropylamin, lysin, metylglucamin, morpholin, piperazin, piperidin, nhựa polyamin,

procain, purin, theobromin, trietylamin, trimetylamin, tripropylamin, tromethamin và các nhựa tương tự.

Khi hợp chất theo sáng chế có tính bazơ, muối tương ứng của nó có thể được điều chế một cách thuận tiện từ các axit không độc được dùng, bao gồm các axit vô cơ và hữu cơ. Các axit như vậy bao gồm, ví dụ, axit axetic, axit benzensulfonic, axit benzoic, axit camphorsulfonic, axit xitric, axit etansulfonic, axit formic, axit fumaric, axit gluconic, axit glutamic, axit bromhydric, axit clohydric, axit isethionic, axit lactic, axit maleic, axit malic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit mucic, axit nitric, axit pamoic, axit pantothenic, axit phosphoric, axit succinic, axit sulfuric, axit tarttric, axit p-toluensulfonic và các axit tương tự. Các axit xitric, bromhydric, formic, clohydric, maleic, phosphoric, sulfuric và tarttric được ưu tiên, axit formic và axit clohydric đặc biệt được ưu tiên. Vì các hợp chất có công thức I được dự định để dung trong dược phẩm, tốt hơn nếu chúng được cung cấp dưới dạng gần như tinh khiết, ví dụ tinh khiết ít nhất 60%, thích hợp hơn là tinh khiết ít nhất 75%, đặc biệt là tinh khiết ít nhất 98% (% là tính theo khối lượng trên khối lượng).

Các dược phẩm theo sáng chế chứa hợp có công thức I (hoặc muối được dùng của nó) làm thành phần hoạt tính, chất mang được dùng và tùy ý các thành phần điều trị khác hoặc chất phụ trợ. Mặc dù hầu hết đường dùng thích hợp trong trường hợp bất kỳ được đưa ra sẽ phụ thuộc vào vật chủ cụ thể cần sử dụng, bản chất của vật chủ và mức độ nghiêm trọng của tình trạng, dược phẩm theo sáng chế bao gồm các chế phẩm thích hợp để dùng đường miệng, đường trực tràng, dùng khu trú, và ngoài đường tiêu hóa (bao gồm dưới da, trong cơ, và trong tĩnh mạch). Các dược phẩm có thể được trình bày một cách thuận tiện ở dạng liều đơn vị và được bào chế bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực dược.

Như được sử dụng ở đây, các dạng tinh thể mới có thể được nhận dạng bằng phổ nhiễu xạ bột tia X. Tuy nhiên, người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này biết rằng cường độ đỉnh và/hoặc điều kiện đỉnh của phương pháp nhiễu xạ bột tia X có thể khác do khác biệt về điều kiện thử nghiệm, như các điều kiện thử nghiệm nhiễu xạ khác và/hoặc ưu tiên về hướng. Và vì độ chính xác khác nhau của các thiết bị khác nhau, các giá trị 2θ đo được sẽ có sai số khoảng $\pm 0,2^\circ$. Tuy nhiên, đã biết rằng giá trị cường độ tương đối của đỉnh phụ thuộc vào một số tính chất của mẫu được đo nhiều hơn là

bào vị trí của đỉnh, như kích cỡ của tinh thể trong mẫu, hướng của tinh thể và độ tinh khiết của vật liệu được phân tích, có thể có độ lệch về cường độ đỉnh được thể hiện trong phạm vi khoảng $\pm 20\%$ hoặc cao hơn. Tuy nhiên, bất kể sai số thí nghiệm, sai số thiết bị, và ưu tiên về hướng, người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này cũng có thể thu được đủ thông tin để nhận dạng dạng tinh thể từ dữ liệu XRD được đưa ra theo sáng chế.

Trong thực tế, các hợp chất có công thức I, hoặc tiền dược chất, hoặc chất chuyển hóa, hoặc muối dược dụng của chúng theo sáng chế có thể được kết hợp làm thành phần hoạt tính trong hỗn hợp riêng với chất mang dược dụng theo các kỹ thuật phối trộn dược học thông thường. Chất mang có thể có nhiều dạng khác nhau phụ thuộc vào dạng của chế phẩm mong muốn để sử dụng, ví dụ, qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa (bao gồm trong tĩnh mạch). Do đó, các dược phẩm theo sáng chế có thể được trình bày dưới dạng đơn vị riêng rẽ thích hợp để sử dụng qua đường miệng như viên nang, viên nhộng hoặc viên nén từng loại chứa lượng thành phần hoạt tính xác định trước. Hơn nữa, các chế phẩm có thể được trình bày dưới dạng bột, hạt, dung dịch, hỗn dịch trong chất lỏng chứa nước, chất lỏng không chứa nước, nhũ dịch dầu trong nước, hoặc nhũ dịch nước trong dầu. Ngoài các dạng liều phổ biến được đưa ra trên đây, hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của nó, còn có thể được sử dụng bằng phương pháp giải phóng có kiểm soát và/hoặc dụng cụ phân phối. Các chế phẩm có thể được bào chế bằng phương pháp bất kỳ trong dược khoa. Nhìn chung, các phương pháp như vậy bao gồm bước kết hợp thành phần hoạt tính với chất mang mà cấu thành một hoặc nhiều thành phần cần thiết. Nhìn chung, các chế phẩm được bào chế bằng cách phối trộn đều và kỹ thành phần hoạt tính với các chất mang lỏng hoặc chất mang rắn được nghiền mịn hoặc cả hai. Sản phẩm sau đó có thể được tạo hình một cách thuận tiện thành dạng trình bày mong muốn.

Do đó, các dược phẩm theo sáng chế có thể bao gồm chất mang dược dụng và hợp chất, hoặc muối dược dụng, có công thức I. Các hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của nó, cũng có thể được đưa vào các dược phẩm kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất điều trị khác.

Chất mang dược dụng được sử dụng có thể là, ví dụ, chất rắn, chất lỏng, hoặc chất khí. Ví dụ về các chất mang rắn bao gồm chẳng hạn như lactoza, thạch cao (terra

alba), sucroza, talc, gelatin, aga, pectin, acaxia, magie stearat, và axit stearic. Ví dụ về các chất mang lỏng bao gồm chẳng hạn như xirô đường, dầu lạc, dầu ôliu, và nước. Ví dụ về các chất mang khí bao gồm chẳng hạn như cacbon dioxit và nitơ. Trong bào chế các chế phẩm thành dạng liều đơn vị dùng qua đường miệng, môi trường được thuận tiện có thể được sử dụng. Ví dụ, nước, glycol, dầu, rượu, chất tạo hương vị, chất bảo quản, chất tạo màu, và các chất tương tự có thể được sử dụng để tạo ra các chế phẩm lỏng dùng đường miệng như hỗn dịch, cồn ngọt và dung dịch; trong khi các chất mang như tinh bột, đường, xenluloza vi tinh thể, chất pha loãng, chất tạo hạt, chất làm trơn, chất kết dính, chất gây rã, và các chất tương tự có thể được sử dụng để tạo ra các chế phẩm rắn dùng đường miệng như bột, viên nang và viên nén. Viên nén và viên nang, trong đó các chất mang rắn được dùng được sử dụng, là các đơn vị liều dùng qua đường miệng được ưu tiên vì chúng dễ sử dụng. Tùy ý, viên nén có thể được bao bằng các kỹ thuật chuẩn trong nước hoặc không trong nước.

Viên nén chứa chế phẩm theo sáng chế có thể được bào chế bằng cách ép hoặc đúc, tùy ý cùng với một hoặc nhiều thành phần phụ hoặc chất phụ trợ. Viên nén ép có thể được bào chế bằng cách ép thành phần hoạt tính, trong máy thích hợp, thành dạng chảy tự do như bột hoặc hạt mịn, tùy ý trộn với chất kết dính, chất làm trơn, chất pha loãng trợ, chất hoạt động bề mặt hoặc chất phân tán. Viên nén đúc có thể được bào chế bằng cách đúc, trong máy thích hợp, hỗn hợp hợp chất đã tạo bột được làm ẩm bằng chất pha loãng lỏng trợ. Mỗi viên nén tốt hơn là chứa từ khoảng 0,05mg đến khoảng 5g thành phần hoạt tính và mỗi viên nhộng hoặc viên nang tốt hơn là chứa từ khoảng 0,05mg đến khoảng 5g thành phần hoạt tính. Ví dụ, dạng bào chế dự định dùng qua đường miệng cho người có thể chứa từ khoảng 0,5mg đến khoảng 5g hoạt chất, được kết hợp với lượng chất mang thích hợp và thuận tiện mà có thể thay đổi từ khoảng 5 đến khoảng 95% tổng lượng chế phẩm. Các dạng liều đơn vị sẽ thường chứa từ khoảng 1 mg đến khoảng 2g thành phần hoạt tính, điển hình là 25mg, 50mg, 100mg, 200mg, 300mg, 400mg, 500mg, 600mg, 800mg, hoặc 1000mg.

Các dược phẩm theo sáng chế thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa có thể được bào chế dưới dạng dung dịch hoặc hỗn dịch chứa các hoạt chất trong nước. Chất hoạt động bề mặt thích hợp có thể được đưa vào như, ví dụ, hydroxypropylxenluloza. Các thể phân tán cũng có thể được bào chế trong glyxerol, polyetylen glycol lỏng, và

hỗn hợp của chúng trong dầu. Hơn nữa, chất bảo quản có thể được đưa vào để ngăn sự phát triển bất lợi của các vi sinh vật.

Các dược phẩm theo sáng chế thích hợp để dùng đường tiêm bao gồm các dung dịch hoặc thể phân tán vô trùng trong nước. Hơn nữa, các chế phẩm có thể ở dạng bột vô trùng để bào chế ngay khi sử dụng các dung dịch hoặc thể phân tán tiêm được vô trùng như vậy. Trong mọi trường hợp, dạng tiêm được cuối cùng cần phải vô trùng và phải chảy lỏng hiệu quả để dễ dàng bơm bằng xi lanh. Các dược phẩm cần phải ổn định trong các điều kiện sản xuất và bảo quản; do đó, tốt hơn là nên được bảo quản chống lại hoạt động gây nhiễm của vi sinh vật như vi khuẩn và nấm. Chất mang có thể là dung môi hoặc môi trường phân tán chứa, ví dụ, nước, etanol, rượu đa chức (ví dụ, glyxerol, propylen glycol và polyetylen glycol lỏng), các dầu thực vật, và hỗn hợp thích hợp của chúng.

Các dược phẩm theo sáng chế có thể ở dạng thích hợp để dùng khu trú như, ví dụ, sol khí, kem, thuốc mỡ, thuốc xức, bột dạng bụi, hoặc các dạng tương tự. Hơn nữa, các chế phẩm có thể ở dạng thích hợp để sử dụng trong dụng cụ chuyển qua da. Các dạng bào chế có thể được bào chế sử dụng hợp chất có công thức I theo sáng chế, hoặc muối được dùng của nó, bằng các phương pháp xử lý thông thường. Ví dụ, kem hoặc thuốc mỡ được bào chế bằng cách trộn nguyên liệu ưa nước và nước, cùng với khoảng 5% khối lượng đến khoảng 10% khối lượng hợp chất, để tạo ra kem hoặc thuốc mỡ có độ quánh mong muốn.

Các dược phẩm theo sáng chế có thể ở dạng thích hợp để dùng đường trực tràng với chất mang rắn. Tốt hơn, hỗn hợp tạo ra các thuốc đạn liều đơn vị. Các chất mang thích hợp bao gồm bơ cacao và các nguyên liệu thường dùng khác trong lĩnh vực này. Thuốc đạn có thể được bào chế một cách thuận tiện bằng cách đầu tiên phối trộn chế phẩm với (các) chất mang đã làm mềm hoặc chảy tiếp theo là làm lạnh và tạo hình trong khuôn.

Ngoài các thành phần chất mang nêu trên, dược phẩm được mô tả trên đây có thể bao gồm, nếu thích hợp, một hoặc nhiều thành phần chất mang bổ sung như chất pha loãng, đệm, chất tạo hương vị, chất kết dính, chất hoạt động bề mặt, chất làm đặc, chất làm trơn, chất bảo quản (bao gồm chất chống oxy hóa) và các chất tương tự. Hơn nữa, các chất phụ phụ khác có thể được đưa vào để làm cho dạng bào chế đẳng trương với

máu của đối tượng dùng dự định. Các chế phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối được dùng của nó, cũng có thể được điều chế ở dạng bột hoặc thể đặc lỏng.

Nói chung, các mức liều theo trật tự từ khoảng 0,01mg/kg đến khoảng 150mg/kg thể trọng mỗi ngày là hữu dụng để điều trị các tình trạng bệnh lý được chỉ định trên đây, hoặc theo cách khác khoảng 0,5mg đến khoảng 7g cho mỗi bệnh nhân trong một ngày. Ví dụ, bệnh ung thư đại tràng, bệnh ung thư trực tràng, u lympho tế bào vỏ, đa u tủy, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, u nguyên bào thần kinh đệm, bệnh ung thư thực quản tế bào vảy, sarcom mô mỡ, u lympho tế bào T, u hắc tố, bệnh ung thư tụy, u nguyên bào thần kinh đệm hoặc bệnh ung thư phổi, có thể được điều trị hữu hiệu bằng cách dùng từ khoảng 0,01 đến 50mg hợp chất trên một kilogam thể trọng trong một ngày, hoặc theo cách khác khoảng 0,5mg đến khoảng 3,5g mỗi bệnh nhân một ngày.

Tuy nhiên, cần hiểu rằng mức liều cụ thể cho bệnh nhân cụ thể bất kỳ sẽ phụ thuộc vào một số yếu tố, bao gồm độ tuổi, thể trọng, sức khỏe chung, giới tính, chế độ ăn, thời gian sử dụng, đường dùng, tốc độ bài tiết, tình trạng dùng thuốc kết hợp và mức độ nghiêm trọng của bệnh cụ thể cần điều trị.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Để làm cho sáng chế dễ hiểu hơn, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết dưới đây kết hợp với các ví dụ, mà chỉ nhằm mục đích minh họa và không giới hạn phạm vi ứng dụng của sáng chế. Các phương pháp thử nghiệm cụ thể không được đề cập trong các phương án sau đây nói chung được tiến hành theo các phương pháp thử nghiệm thông thường.

Trừ khi được chỉ định khác, tất cả các phần và tỷ lệ phần trăm được tính toán theo khối lượng, và tất cả các nhiệt độ là độ C.

Các chữ viết tắt sau đây được sử dụng trong các ví dụ:

AcOH: axit axetic;

(BPin)₂: Bis (pinacolato) diboron;

BRD4 (D1) : Protein bromodomain 4 (vùng 1) ;

BRD4 (D2) : Protein bromodomain 4 (vùng 2) ;

CDI: N,N'-Carbonyldiimidazol;

DCM: Diclometan;
DIEA: N,N-Diisopropyletylamin;
DMA: N, N-dimetylaxetamit;
DMF: N, N-dimetylformamit;
DMSO: Dimetyl sulfoxit;
EA: Etyl axetat;
EtOH: Etanol;
h: giờ;
 ^1H NMR: Cộng hưởng từ hạt nhân proton;
KAcO: Kali axetat;
LCMS: Phổ khối sắc ký lỏng;
LDA: Lithi diisopropylamit;
MeI: Metyl ioda;
MeOH: Metanol;
min: phút;
 NaBH_4 : Natri bohydrua;
NaH: Natri hydrua;
n-Hex: n-hexan;
 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$: Tris (dibenzylidenaxetol) dipaladi;
 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{DCM}$: Phức [1,1'-Bis (diphenylphosphino) feroxen]paladi (II) diclorua diclometan;
 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$: Tetrakis (triphenylphosphin) paladi;
 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$: Bis (triphenylphosphin) paladi (II) clorua;
PE: Ete dầu mỏ;
 POCl_3 : Phospho oxyclorua;
s: giây;
TEA: Trietylamin;
TfOH: Axit triflometansulfonic;
THF: Tetrahydrofuran;
TLC: Sắc ký lớp mỏng;
TsCl: P-toluensulfonyl clorua;

XPhos: 2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl.

Trừ khi được chỉ định khác, trong các ví dụ sau đây, thông tin và các thông số của phương pháp của thiết bị phát hiện được sử dụng là như sau:

Bảng 2

Tên thiết bị	Máy nhiễu xạ bột tia X (XRD) & bộ phận gia nhiệt XRD	
Mô tả kỹ thuật thiết bị	Máy nhiễu xạ Bruker D8 Advance	
Technical Specifications	Bức xạ K α (40 Kv, 40 Ma) với bước sóng đích đồng 1,54nm, máy đo góc θ -2 θ , máy đơn sắc Mo, bộ phát hiện Lynxeye	
Chất hiệu chỉnh	Al ₂ O ₃	
Phần mềm tiếp nhận	Diffra Plus XRD Commander	
Phần mềm Phân tích	MDI Jade 6	
Các thông số của phương pháp	Mô tả đĩa mẫu không phản chiếu	đường kính 24,6mm $\times$ độ dày 1,0mm
	Đĩa mẫu nóng có nhiệt độ thay đổi	Đĩa đồng
	Độ dài bước	0,02°/bước
	Thời gian lưu	0,1 giây/bước

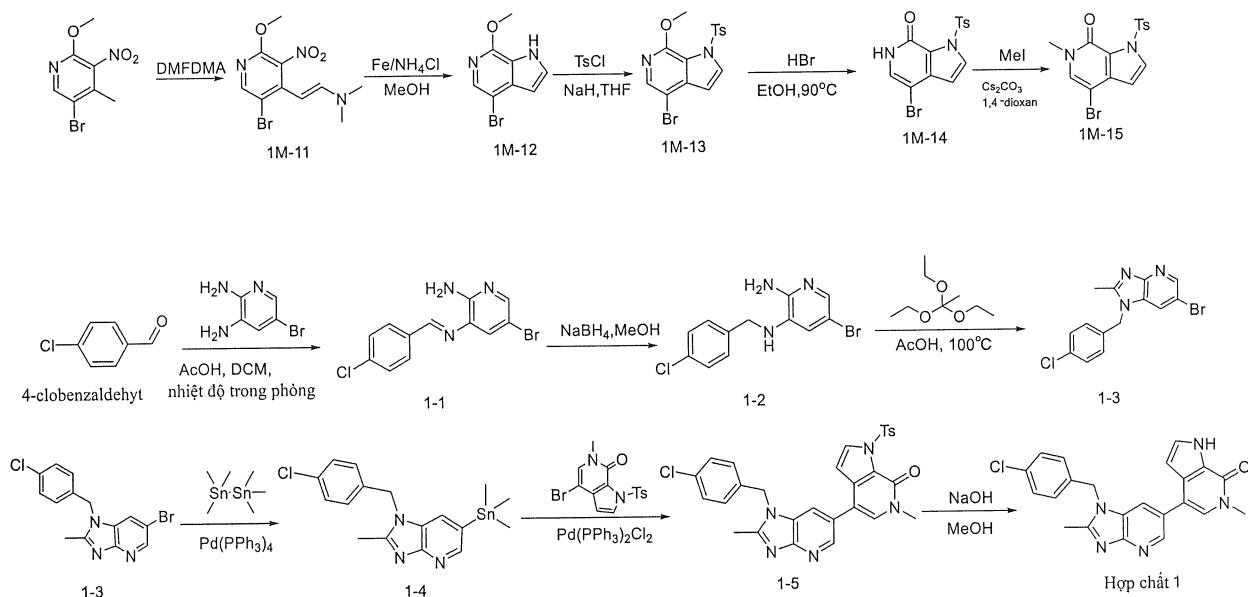
Bảng 3

Tên thiết bị	Máy hấp phụ hơi động lực (DVS)	
Thiết bị	TA Instruments Q5000TGA	
Phần mềm điều khiển	Thermal Advantage	
Phần mềm Phân tích	Universal Analysis	
Đĩa mẫu	Chén nung platin	
Lượng phát hiện mẫu	1-10mg	
Khí bảo vệ	Nito	
Tốc độ dòng khí	10mL/phút	
Tiêu chuẩn đánh giá	Không hút ẩm	Không quá 0,2%
	Hút ẩm nhẹ	Trên 0,2%, nhưng không quá 2,0%
	Hút ẩm	Trên 2%, nhưng không quá 15%
	Rất hút ẩm	Trên 15%

Ví dụ 1: Tổng hợp hợp chất 1

(4-(1-(4-clobenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-6-metyl-1H-pyrololo[2,3-c]

pyridin-7 (6H)-on)



1. Tổng hợp hợp chất 1M-11

5-bromo-2-metoxi-4-metyl-3-nitropyridin (3,90g) được hòa tan trong DMF (250mL), làm ấm đến 80°C, và từ từ bổ sung N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (18mL), sau khi bổ sung, nhiệt độ được tăng đến 95°C trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC, cô đặc, bổ sung nước (1L), chiết ba lần bằng EA, các pha hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước, làm khô bằng natri sulfat khan, và cô đặc trong áp suất giảm để thu được 3,50g hợp chất thô 1M-11.

2. Tổng hợp hợp chất 1M-12

Hợp chất 1M-11 (3,50g), bột sắt (3,50g) và amoni clorua (3,50g) được bổ sung vào metanol (133mL) và nước (17,5mL), phản ứng được đun hồi lưu trong 7 giờ, và phản ứng được theo dõi bằng TLC đến khi hoàn thành. Lọc khi còn nóng, bánh lọc được rửa bằng metanol hai lần trong khi đó dịch lọc được cô đặc. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, PE: EA = 5:1, để thu được 2,26g hợp chất thô 1M-12.

3. Tổng hợp hợp chất 1M-13

Hợp chất 1M-12 (2,26g) được hòa tan trong THF (47mL), bảo vệ bằng nitơ, làm mát đến 0°C, bổ sung NaH (1,28g), tăng đến nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, làm mát đến 0°C, bổ sung dung dịch TsCl (2,50g TsCl được hòa tan trong 47mL THF), cho phản ứng trong 2 giờ, TLC xác nhận phản ứng đã hoàn thành, ngừng phản ứng bằng

các bổ sung nước đá. chiết ba lần bằng EA, các pha hữu cơ được kết hợp, rửa ba lần bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và cô đặc để thu được 3,80 g hợp chất thô 1M-13.

4. Tổng hợp hợp chất 1M-14

Hợp chất 1M-13 (3,80g) được hòa tan trong etanol (10mL), dung dịch hydro bromua (40mL, 40%) được bổ sung từng giọt, phản ứng được tiến hành ở 90°C trong 2 giờ, TLC theo dõi phản ứng hoàn thành, làm mát đến 0°C, chất rắn màu trắng kết tủa, và được lọc ra, chất rắn được thu gom, và bánh lọc được rửa hai lần bằng nước và làm khô để thu được 3,60 g hợp chất thô 1M-14.

5. Tổng hợp hợp chất 1M-15

Hợp chất 1M-14 (3,60 g) được hòa tan trong dioxan (50 mL), xesi cacbonat (3,94 g) và iodometan (5,40 g) được bổ sung vào, khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được theo dõi bằng TLC đến khi hoàn thành. Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng DCM (200 mL), rửa ba lần bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và cô đặc. Sản phẩm thô được tạo huyền phù đặc với dung môi hỗn hợp (20 mL) n-Hex:EA=4:1 (thể tích/thể tích), và chất rắn được thu gom bằng cách lọc. Sản phẩm là 3,20 g chất rắn màu vàng nhạt.

6. Tổng hợp hợp chất 1-1

2,3-diamino-5-bromopyridin (4,03g) và p-clobenzaldehyt (3,00g) được hòa tan trong DCM (350mL), axit axetic (10mL) được bổ sung vào, và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi phản ứng được theo dõi bằng TLC đến hoàn thành, dung dịch Na_2CO_3 (100 mL) được bổ sung vào, chiết hai lần bằng DCM, các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat khan, cô đặc, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột PE:EA=100:15, để tạo ra chất rắn màu vàng là hợp chất 1-1, 3,75g.

7. Tổng hợp hợp chất 1-2

Hợp chất 1-1 (3,75g) được hòa tan trong metanol, làm mát trong bể nước đá, NaBH_4 (2,30g) được bổ sung vào, và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được theo dõi bằng TLC đến khi hoàn thành, cô đặc, 250 mL nước được bổ sung vào, chiết ba lần bằng EA, các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat khan, và cô đặc để thu được hợp chất 1-2, 3,65 g.

8. Tổng hợp hợp chất 1-3

Hợp chất 1-2 (3,65g) được hòa tan trong axit axetic (150mL), triethyl orthoacetat (7,52g) được bổ sung vào, và nhiệt độ được tăng đến 100°C trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC đến khi hoàn thành và cô đặc. Dung dịch Na₂CO₃ (300 mL) được bổ sung vào, chiết hai lần bằng EA, các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat khan, và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột với tỷ lệ PE: EA=1:1 (thể tích/thể tích), và chất rắn màu vàng là hợp chất 1-3, 2,73g.

9. Tổng hợp hợp chất 1-4

Hợp chất 1-3 (1,00g), hexametylditin (1,17g) và tetrakis (triphenylphosphin) paladi (0,69g) được hòa tan trong toluen (25mL), đuổi khí bằng nitơ, đun nóng ở 115°C trong 2,5 giờ, làm mát và cô đặc, sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, DCM:MeOH=100:2-100:3, để thu được chất rắn màu vàng, là hợp chất 1-4, 0,79g.

10. Tổng hợp hợp chất 1-5

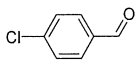
Hợp chất 1-4 (0,33g), 1M-15 (0,30g) và Pd (PPh₃)₂Cl₂ (0,06mg) được hòa tan trong DMF (5mL), bảo vệ bằng nitơ, đun nóng ở 120°C trong 2 giờ, làm mát và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột DCM:MeOH=100:3, để thu được chất rắn màu vàng, là hợp chất 1-5, 0,31g.

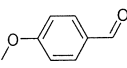
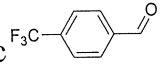
11. Tổng hợp hợp chất 1

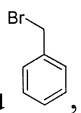
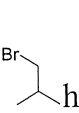
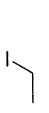
Hợp chất 1-5 (0,31g) được hòa tan trong MeOH (10mL) và DCM (5mL), NaOH (0,30g) được bổ sung vào, khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, phản ứng được theo dõi bằng TLC, cô đặc, sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột DCM:MeOH=100:2, để thu được chất rắn màu trắng, là hợp chất 1, 0,13g.

LCMS: [M+1]⁺=404,2.

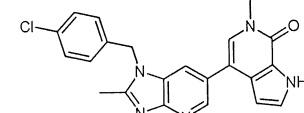
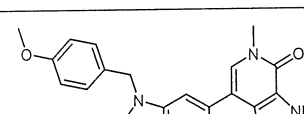
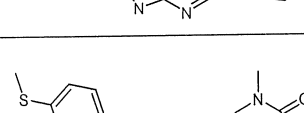
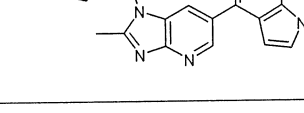
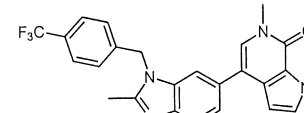
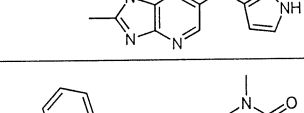
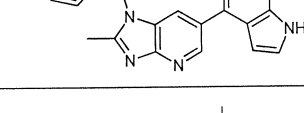
¹HNMR (400 MHz, DMSO) δ 12,17 (s, 1H), 8,55 (d, *J*=1,4 Hz, 1H), 8,04 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 7,59 – 7,37 (m, 3H), 7,34 (s, 1H), 7,21 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), 6,29 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).

Sử dụng phương pháp về cơ bản tương tự như phương pháp ở Ví dụ 1, dẫn xuất p-clobenzaldehyt tương ứng được sử dụng thay cho  (p-clobenzaldehyt) trong ví dụ này để điều chế hợp chất ví dụ trong Bảng 4 sau đây. Các dẫn xuất

p-benzaldehyt tương ứng, như  hoặc , v.v., tất cả đều có thể mua được qua các kênh thương mại sẵn có. Các dẫn xuất iometan tương ứng, ví

dụ ,  hoặc  cũng có thể mua được qua các kênh thương mại sẵn có.

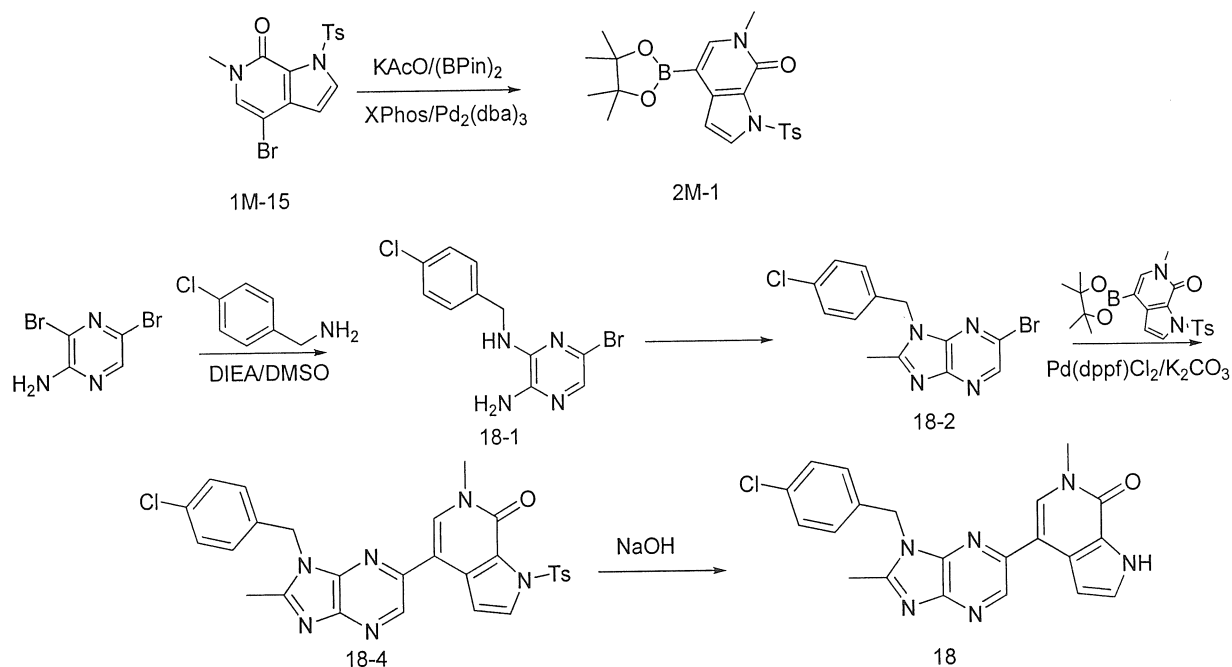
Bảng 4

Hợp chất ví dụ	Công thức cầu trúc	Tên hóa học	Dữ liệu vật lý (MS) (M+H) ⁺
1		4-(1-(4-clobenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7 (6H)-on	404,2
2		4-(1-(4-metoxibenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7 (6H)-on	400,2
3		6-metyl-4-(2-metyl-1-(4-(metylthio)benzyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7 (6H)-on	416,2
4		6-metyl-4-(2-metyl-1-(4-(triflometyl)benzyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7 (6H)-on	438,2
5		4-(1-(3-clobenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7 (6H)-on	405,1
6		4-(1-benzyl-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7 (6H)-on	370,2
7		4-(1,2-dimetyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on	294,1
8		6-metyl-4-(2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on	280,1

Hợp chất ví dụ	Công thức cầu trúc	Tên hóa học	Dữ liệu vật lý (MS) (M+H) ⁺
9		metyl 4-(2-metyl-6-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl) methyl benzoat	428,2
10		6-benzyl-4-(1-(4-metoxibenzy)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-1,6-dihydro-7H-pyrido[2,3-c]pyridin-7-on	476,2
11		6-isobutyl-4-(1-(4-metoxibenzy)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-1,6-dihydro-7H-pyrido[2,3-c]pyridin-7-on	442,2
12		6-etyl-4-(1-(4-metoxibenzy)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-1,6-dihydro-7H-pyrido[2,3-c]pyridin-7-on	414,5
13		4-(1-(4-metoxibenzy)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-2-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrido[2,3-c]pyridin-7-on	400,2
14		4-(1-(4-metoxibenzy)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-6-(thiazol-2-ylmetyl)-1,6-dihydro-7H-pyrido[2,3-c]pyridin-7-on	483,5
15		4-(1-(4-metoxibenzy)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-6-(pyrazol-2-metyl)-1,6-dihydro-7H-pyrido[2,3-c]pyridin-7-on	466,5
16		4-(1-(3-metoxibenzy)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-2-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrido[2,3-c]pyridin-7-on	400,2
17		4-(1-(4-clobenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-6-(pyridin-3-ylmetyl)-1,6-dihydro-7H-pyrido[2,3-c]pyridin-7-on	481,1

Ví dụ 18: Tổng hợp hợp chất 18

(4-(1-(4-clobenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-6-metyl-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-7 (6H)-on)



1. Tổng hợp hợp chất 2M-1

Hợp chất 1M-15 (6,00g), $(\text{BPin})_2$ (8,00g), XPhos (0,90g), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,43g) và KAcO (3,40g) được hòa tan trong dioxan (90mL), bảo vệ bằng nitơ, phản ứng được khuấy ở 80°C trong 4 giờ, làm mát, dung dịch phản ứng được rót vào dung môi hỗn hợp EA (200 mL) và Na_2CO_3 bão hòa (200 mL), tách chất lỏng, pha nước được chiết 3 lần bằng EA, kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối bão hòa 3 lần, làm khô bằng natri sulfat khan, và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột với tỷ lệ PE:EA=100:30, để thu được chất rắn màu trắng, là hợp chất 2M-1, 3,45g.

2. Tổng hợp hợp chất 18-1

2-amino-3,5-dibromopyrazin (10,00g), 4-clobenzylamin (16,90g) và DIEA (25,54g) được hòa tan trong DMSO (40mL), gia nhiệt và khuấy ở 120°C trong 4 giờ, LCMS xác nhận phản ứng kết thúc. Làm mát, nước lạnh (200mL) được bổ sung vào, chiết 3 lần bằng EA, kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối bão hòa 3 lần, làm khô bằng natri sulfat khan, cô đặc, và tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký

cột với tỷ lệ PE:EA=100:15-100:30, để thu được chất rắn màu vàng, là hợp chất 18-1, 13,91g.

3. Tổng hợp hợp chất 18-2

Hợp chất 18-1 (13,90g), triethyl orthoacetat (35,96g) và axit axetic băng (200mL) được trộn và cho phản ứng ở 100°C qua đêm. Làm mát, cô đặc, pha loãng sản phẩm thô bằng EA, rửa 3 lần bằng dung dịch Na₂CO₃ bão hòa, 3 lần bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột với tỷ lệ PE:EA=100:20-100:50, để thu được chất rắn màu vàng, là hợp chất 18-2, 12,05g.

4. Tổng hợp hợp chất 18-4

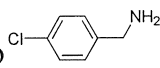
Hợp chất 18-2 (1,00g), 2M-1 (1,27g), Pd (dppf) Cl₂.DCM (0,25g) được hòa tan trong dioxan (20mL), K₂CO₃ (0,61g) và nước (4mL) được bổ sung vào, bảo vệ bằng nitơ, gia nhiệt và khuấy ở 100°C qua đêm. Làm mát, dung dịch phản ứng được rót vào dung môi hỗn hợp EA (50 mL) và Na₂CO₃ bão hòa (50 mL), tách chất lỏng, pha nước được chiết 3 lần bằng EA, các pha hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối bão hòa 3 lần, làm khô bằng natri sulfat khan, và cô đặc, sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột bằng DCM:MeOH=100:2, để thu được chất rắn màu vàng, là hợp chất 18-4, 0,95g.

5. Tổng hợp hợp chất 18

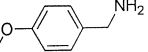
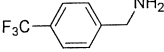
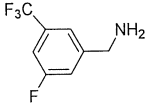
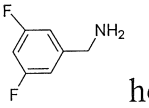
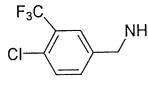
Hợp chất 18-4 (0,95g) được hòa tan trong MeOH (10mL) và DCM (20mL), NaOH (0,40g) được bổ sung vào, khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, cô đặc. Sản phẩm thô được hòa tan trong 10mL DMF, mà được bổ sung từng giọt vào dung dịch amoni clorua bão hòa (100mL), chất rắn được thu gom bằng cách lọc, sản phẩm thô được tạo huyền phù đặc với EA (10mL), chất rắn được thu gom bằng cách lọc, và làm khô trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất 18 dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt, 0,51g.

LCMS: [M+1]⁺ = 405,8.

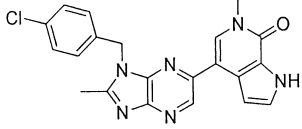
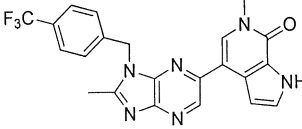
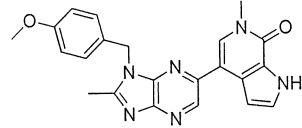
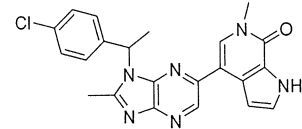
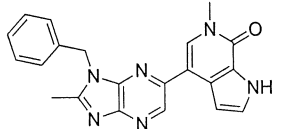
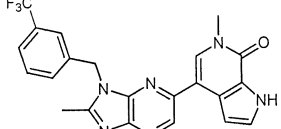
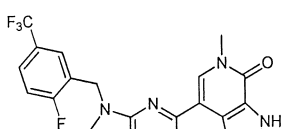
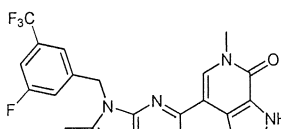
¹HNMR (400 MHz, DMSO) δ 12,15 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,58 – 7,13 (m, 5H), 6,86 (t, J=2,3 Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,62 (s, 3H).

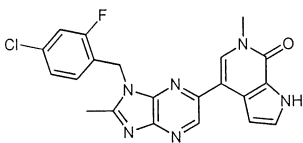
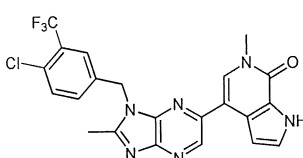
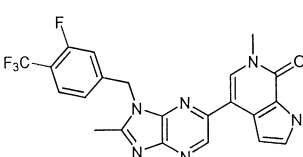
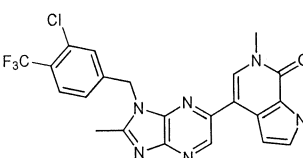
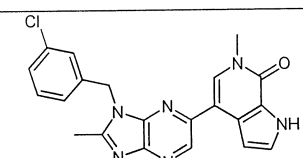
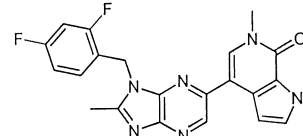
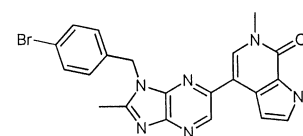
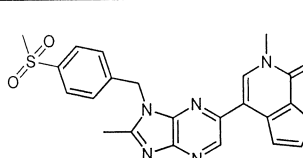
Sử dụng phương pháp về cơ bản tương tự như phương pháp ở Ví dụ 18, dẫn xuất p-clobenzylamin tương ứng được sử dụng thay cho  (p-clobenzylamin) để

điều chế hợp chất ví dụ trong Bảng 5 sau đây. Dẫn xuất p-clobenzylamin tương ứng,

như , , ,  hoặc , v.v., tất cả đều có thể mua được qua các kênh thương mại sẵn có.

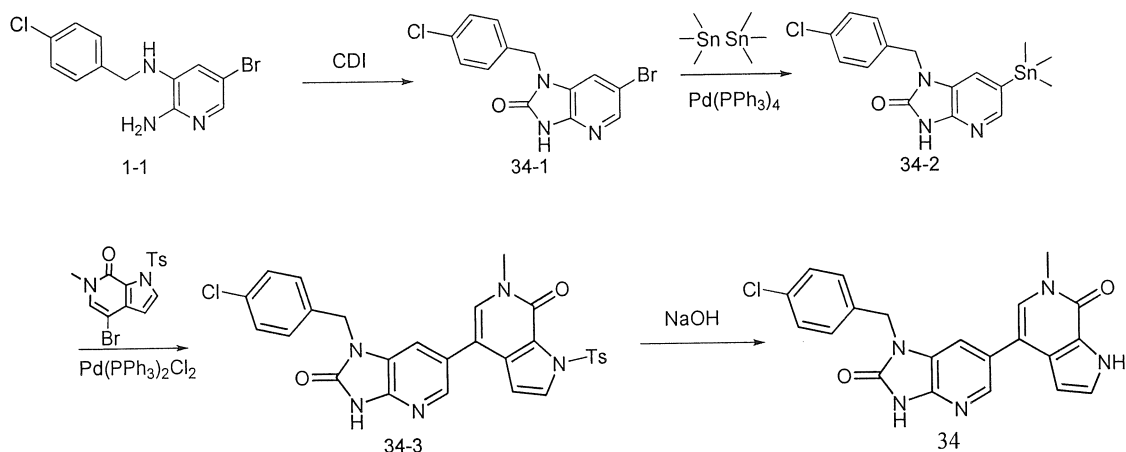
Bảng 5

Hợp chất ví dụ	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	Dữ liệu vật lý (MS) (M+H) ⁺
18		4-(1-(4-clobenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7 (6H)-on	405,8
19		6-metyl-4-(2-metyl-1-(4-(triflometyl)benzyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7 (6H)-on	439,1
20		4-(1-(4-metoxymetyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7 (6H)-on	401,2
21		4-(1-(1-(4-clophenyl)etyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on	419,1
22		4-(1-benzyl-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7 (6H)-on	371,1
23		4-(1-(3-triflometylbenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7 (6H)-on	439,1
24		4-(1-(2-flo-5-triflometylbenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7 (6H)-on	457,1
25		4-(1-(3-flo-5-triflometylbenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7 (6H)-on	457,1

Hợp chất ví dụ	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	Dữ liệu vật lý (MS) (M+H) ⁺
26		4-(1-(2-fluoro-4-chlorobenzyl)-2-methyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-6-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on	423,1
27		4-(1-(3-trifluoromethyl-4-chlorobenzyl)-2-methyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-6-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on	473,1
28		4-(1-(3-fluoro-4-trifluoromethylbenzyl)-2-methyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-6-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on	457,1
29		4-(1-(3-chloro-4-trifluoromethylbenzyl)-2-methyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-6-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on	473,1
30		4-(1-(3-clobenzyl)-2-methyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-6-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on	405,1
31		4-(1-(2,4-diflobenzyl)-2-methyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-6-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on	407,1
32		4-(1-(4-bromobenzyl)-2-methyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-6-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on	449,06
33		6-methyl-4-(2-methyl-1-(4-(methylsulfonyl)benzyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on	449,1

Ví dụ 34: Tổng hợp hợp chất 34

(1-(4-clobenzyl)-6-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-on)



1. Tổng hợp hợp chất 34-1

Hợp chất 1-1 (4,43g) được hòa tan trong CH_3CN (25mL), CDI (11,51g) được bổ sung vào, và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc hút, và bánh lọc được rửa bằng n-hexan và làm khô để tạo ra chất rắn màu trắng là hợp chất 34-1, 4,24 g.

2. Tổng hợp hợp chất 34-2

Hợp chất 34-1 (1,00g), hexametylditin (1,16g) và tetrakis (triphenylphosphin) paladi (0,68g) được hòa tan trong 1,4-dioxan (25 mL), bảo vệ bằng nitơ, khuấy qua đêm ở 100°C . Sau khi làm mát và cô đặc, sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột với tỷ lệ PE:EA=100:25, và chất rắn màu trắng được thu được là hợp chất 34-2, 1,23 g.

3. Tổng hợp hợp chất 34-3

Hợp chất 34-2 (0,35g), hợp chất 34-5 (0,31g) và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,06g) được bổ sung vào DMF (5 mL) và dioxan (2,5 mL), trong sự bảo vệ của nitơ, cho phản ứng qua đêm ở 100°C . Sau khi làm mát, nước (50 mL) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được chiết bằng DCM 3 lần, các pha hữu cơ được kết hợp, cô đặc, tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột bằng DCM:MeOH=100:3, và chất rắn màu trắng được thu được là hợp chất 34-3, 0,13g.

4. Tổng hợp hợp chất 34

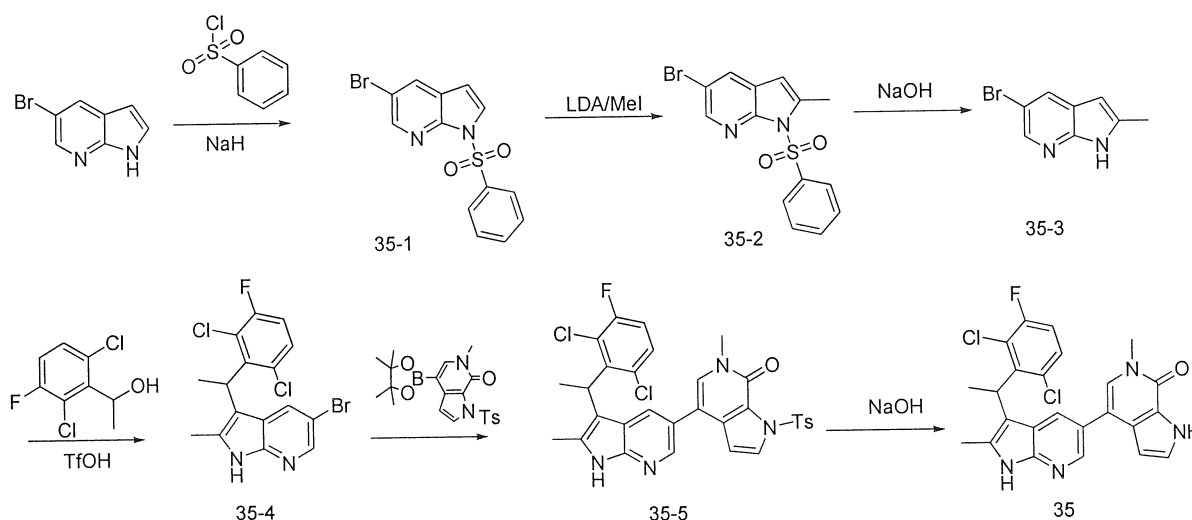
hợp chất 34-3 (0,21 g) được hòa tan trong MeOH (50 mL), NaOH (0,20 g) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Nước (500 mL) và DCM (500 mL) được bổ sung vào hệ thống. Chất rắn được thu gom bằng cách

lọc. Bánh lọc được hòa tan bằng MeOH:DCM=1:1, các pha hữu cơ được kết hợp và cô đặc để thu được hợp chất 34, 0,06g.

LCMS: $[M+1]^+ = 406,1$.

^1H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 12,12 (s, 1H), 8,23 – 6,38 (m, 9H), 6,22 (t, $J = 2,8$ Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,64 (s, 3H).

Ví dụ 35: Tổng hợp hợp chất 35 (4-(3-(1-(2,6-diclo-3-flophenyl)ethyl)-2-metyl-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-5-yl)-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrido[2,3-c]pyridin-7-on)



1. Tổng hợp hợp chất 35-1

5-bromo-1H-pyrido[2,3-b]pyridin (5,00g) được hòa tan trong DMF (100mL), natri hydrua (1,82g) được bổ sung vào ở 0°C, làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và cho phản ứng trong 20 phút, sau đó làm mát đến 0°C, benzensulfonyl clorua (6,69g) được bổ sung vào, hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và cho phản ứng trong 1 giờ. Ngừng phản ứng bằng 100 mL dung dịch amoni clorua bão hòa, chiết ba lần bằng DCM, các pha hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối bão hòa hai lần, làm khô bằng natri sulfat khan, và cô đặc để thu được 8,37 g sản phẩm thô.

2. Tổng hợp hợp chất 35-2

2-isopropylamin (4,20g) được hòa tan trong THF (100mL), bảo vệ bằng nito, nhiệt độ được hạ thấp xuống -78°C, sau đó n-butyllithi (16mL) được bổ sung vào, cho phản ứng ở nhiệt độ thấp trong 60 phút, và hợp chất 35-1 (5,00g) trong THF (30mL)

được bổ sung vào, cho phản ứng ở -78°C trong 60 phút, bổ sung methyl iodua (6,31g), làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và cho phản ứng trong 2 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa (50mL) được bổ sung vào để ngừng phản ứng, cô đặc, chiết ba lần bằng EA, các pha hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột với tỷ lệ PE:EA=100:40, để thu được 4,52g sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng.

3. Tổng hợp hợp chất 35-3

Hợp chất 35-2 (4,52g) được hòa tan trong metanol (100mL), natri hydroxit (4,52g) được bổ sung vào, và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch amoni clorua bão hòa (50 mL) được bổ sung vào, cô đặc, và chiết hai lần bằng EA. Các pha hữu cơ được kết hợp, rửa hai lần bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và cô đặc để thu được 2,80 g sản phẩm thô.

4. Tổng hợp hợp chất 35-4

Hợp chất 35-3 (2,80g) được hòa tan trong DCM (65mL), bảo vệ bằng nitơ, axit triflometansulfonic (7,96g) được bổ sung vào, và 1-(2,6-diclo-3-flophenyl)-etanol (11,09g) trong DCM (20mL) được bổ sung vào, cho phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, cho phản ứng ở 35°C trong 4 giờ, dung dịch natri cacbonat bão hòa (200mL) được bổ sung vào, chiết 3 lần bằng DCM (500mL), rửa hai lần bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, cô đặc, sản phẩm thô được tạo huyền phù đặc với EA (50mL), thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, 2,40g.

5. Tổng hợp hợp chất 35-5

Hợp chất 35-4 (0,10g), 2M-1 (0,11g) và Pd (dppf) Cl_2 (0,02g) được hòa tan trong DMF (2mL), kali cacbonat (0,07g) được bổ sung vào, bảo vệ bằng nitơ, cho phản ứng ở 115°C qua đêm. Làm mát, lọc, dịch lọc được bổ sung nước (10 mL), chiết ba lần bằng DCM (10 mL), rửa ba lần bằng nước muối bão hòa (10 mL), và trực tiếp cô đặc để thu được 0,21 g dầu màu nâu, mà được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo.

6. Tổng hợp hợp chất 35

Hợp chất 35-5 (0,21g) được hòa tan trong metanol (10mL), natri hydroxit (0,10g) được bổ sung vào, khuấy ở 40°C trong 4 giờ, bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa (10mL), chiết hai lần bằng DCM (50mL), rửa hai lần bằng nước muối bão hòa, pha

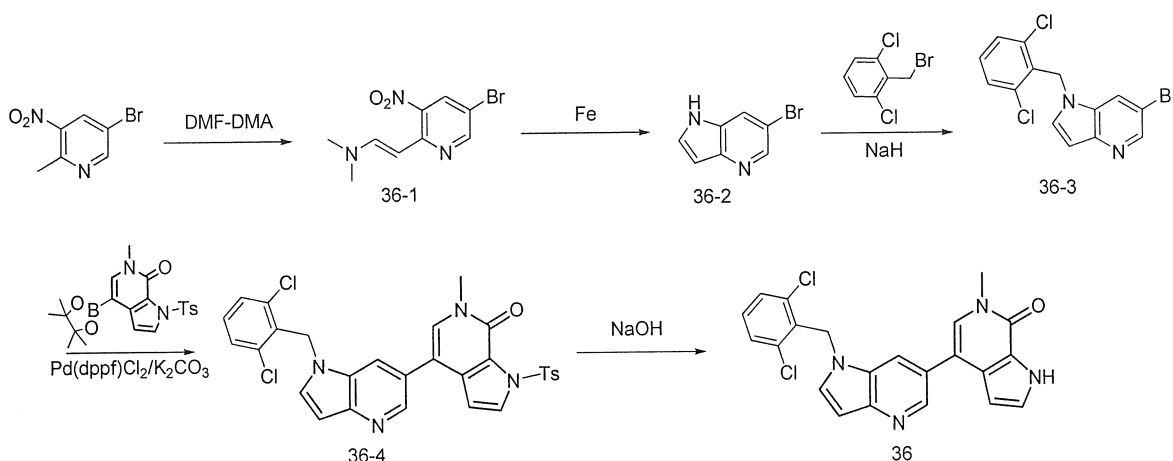
hữu cơ được cô đặc, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột bằng DCM:MeOH=100:5 để thu được 0,07g sản phẩm.

LCMS: $[M+1]^+ = 469,1$.

^1H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 12,12 (s, 1H), 11,42 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 8,9, 5,1$ Hz, 1H), 7,44 – 7,13 (m, 3H), 6,22 – 5,96 (m, 1H), 5,22 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,87 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H).

Ví dụ 36: Tổng hợp hợp chất 36

(4-(1-(2,6-diclobenzyl)-1H-pyrido[3,2-b]pyridin-6-yl)-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrido[2,3-c]pyridin-7-on)



1. Tổng hợp hợp chất 36-1

5-bromo-2-metyl-3-nitropyrimidin (1,00g) được hòa tan trong DMF (10mL), bổ sung N, N-dimetylformamit dimetyl axetal (5mL), và cho phản ứng ở 100 °C trong 1 giờ, làm mát, ngừng phản ứng bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (25mL), sau đó chiết hai lần bằng EA (25mL), các pha hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và cô đặc để thu được 1,45g sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng trực tiếp cho phản ứng tiếp theo.

2. Tổng hợp hợp chất 36-2

Hợp chất 36-1 (1,45g) và bột sắt (2,38g) được bổ sung vào axit axetic băng (50mL), tăng nhiệt độ lên đến 80°C và cho phản ứng trong 5 giờ, lọc khi còn nóng, bánh lọc được rửa bằng EA, dịch lọc được kết hợp, cô đặc, và dung dịch Na_2CO_3 bão hòa được bổ sung vào. Sau khi lọc lại, bánh lọc được rửa bằng EA, dịch lọc được tách

ra, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột với tỷ lệ PE:EA=100:50 để thu được 0,73g sản phẩm.

3. Tổng hợp hợp chất 36-3

Hợp chất 36-2 (0,70g) được hòa tan trong DMF (25mL), bảo vệ bằng nitơ, natri hydrua (0,19g) được bổ sung vào ở 0°C, và nhiệt độ được để tăng tự nhiên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 giờ. Bổ sung 2,6-diclobenzyl bromua (0,85g) ở 0°C, để nhiệt độ tăng tự nhiên đến nhiệt độ trong phòng và cho phản ứng trong 3 giờ. 50 mL hỗn hợp nước đá được bổ sung vào để ngừng phản ứng, chiết bằng EA 3 lần, các pha hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối bão hòa 3 lần, làm khô bằng natri sulfat khan, cô đặc, để thu được chất rắn màu vàng 1,30 g.

4. Tổng hợp hợp chất 36-4

Hợp chất 36-3 (0,40g), hợp chất 2M-1 (0,48g) và Pd (dppf) Cl₂,DCM (0,10g) được hòa tan trong dioxan (8mL), kali cacbonat (0,23g) trong nước (1,5mL) được bổ sung vào, bảo vệ bằng nitơ, và khuấy ở 100°C qua đêm. Làm mát, dung dịch EA hỗn hợp (50 mL) và Na₂CO₃ (50 mL) được bổ sung vào, thu gom pha hữu cơ, chiết pha nước 3 lần bằng EA, các pha hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối bão hòa 3 lần, làm khô bằng natri sulfat khan, cô đặc, và sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột bằng DCM:MeOH=100:2, để thu được 0,50g chất rắn màu nâu.

5. Tổng hợp hợp chất 36

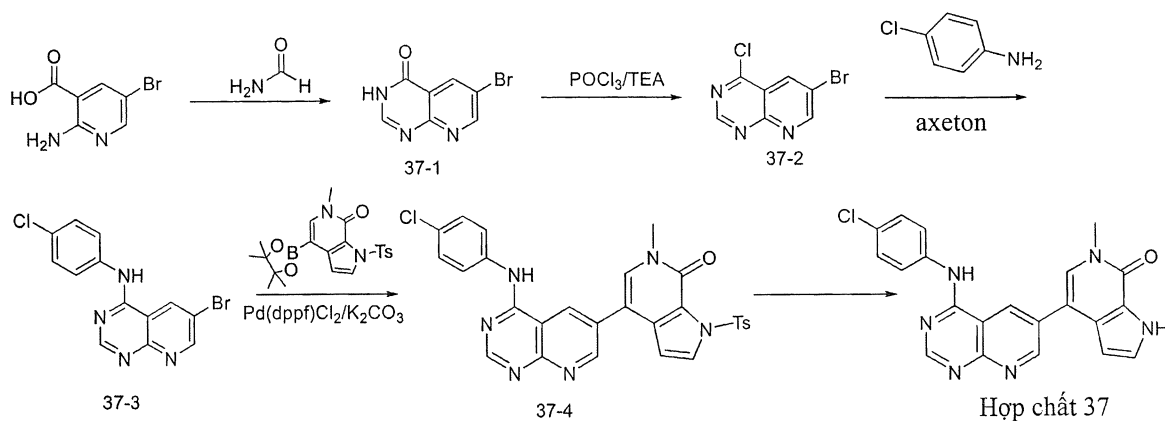
Hợp chất 36-4 (0,50g) được hòa tan trong dung dịch hỗn hợp MeOH/DCM=10mL:10mL, natri hydroxit (0,30g) được bổ sung vào, và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi cô đặc, sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột bằng DCM:MeOH=100:5 để thu được 0,21g chất rắn màu nâu nhạt.

LCMS: [M+1]⁺ = 423,1.

¹HNMR: (400 MHz, DMSO) δ 12,17 (s, 1H), 7,69 – 7,55 (m, 2H), 7,52 – 7,23 (m, 6H), 6,62 (dd, J = 3,3, 0,7 Hz, 1H), 6,30 (dd, J = 2,6, 2,1 Hz, 1H), 5,67 (s, 2H), 3,61 (s, 3H).

Ví dụ 37: Tổng hợp hợp chất 37 (4-(4-(4-clophenyl) amino)

pyrido[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrololo[2,3-c]pyridin-7-on)



1. Tổng hợp hợp chất 37-1

Axit 2-amino-5-bromonicotinic (3,00g) được hòa tan trong formamit (15mL), khuấy ở 160°C trong 4 giờ, sau đó bổ sung formamit (20mL), tiếp tục phản ứng ở 160°C trong 6 giờ, làm mát, rót vào 150mL nước, và lọc để thu gom chất rắn, tạo ra 2,20 g chất rắn màu vàng.

2. Tổng hợp hợp chất 37-2

Hợp chất 37-1 (0,40g) được hòa tan trong phosphor oxychlorua (5mL), triethylamin (0,5mL) được bổ sung vào, cho phản ứng ở 120°C trong 3 giờ, cô đặc, toluen (20mL) được bổ sung vào sản phẩm thô, cô đặc, và lặp lại ba lần để thu được 0,60g chất rắn màu nâu, chất này được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo.

3. Tổng hợp hợp chất 37-3

Hợp chất 37-2 (0,60g) được hòa tan trong DCM (10mL), p-cloanilin (0,30g), triethylamin (1mL) được bổ sung vào, khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ, cô đặc, sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột bằng DCM:MeOH=100:5-100:10, sản phẩm là 0,70g chất rắn màu nâu đỏ.

4. Tổng hợp hợp chất 37-4

Hợp chất 37-3 (0,30g), hợp chất 2M-1 (0,38g) và Pd (dppf) Cl₂, DCM (0,07g) được hòa tan trong dioxan, kali cacbonat (0,19g) và nước (1,5mL) được bổ sung vào, bảo vệ bằng nitơ, khuấy ở 100°C qua đêm. Làm mát, EA (30 mL) và dung dịch Na₂CO₃ bão hòa (30 mL) được bổ sung vào, tách chất lỏng, pha nước được chiết 3 lần bằng EA, các pha hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối bão hòa 3 lần, làm khô bằng natri sulfat khan, và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột bằng DCM: MeOH = 100: 3, sản phẩm là 0,29g chất rắn màu vàng.

5. Tổng hợp hợp chất 37

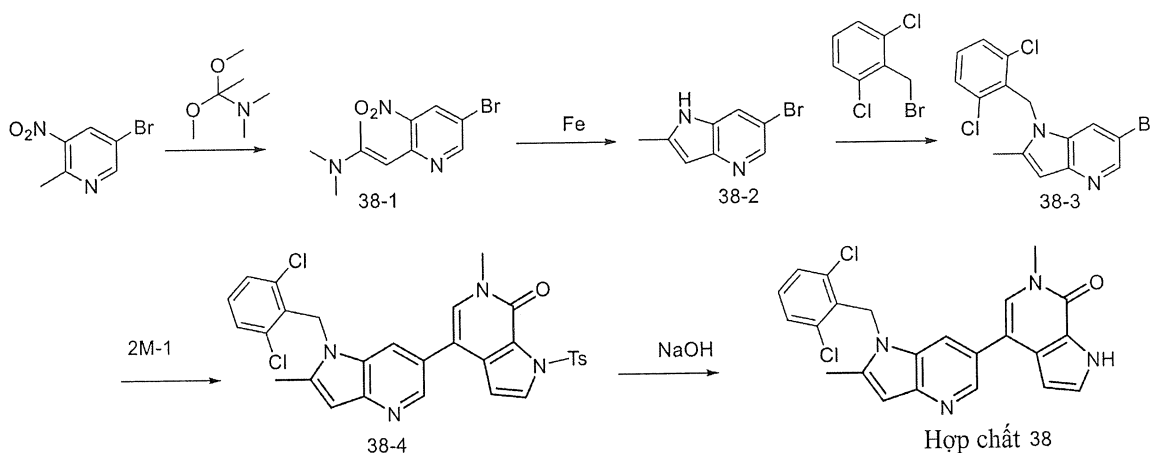
Hợp chất 37-4 (0,29g) được hòa tan trong metanol (15mL), natri hydroxit (0,21g) được bổ sung vào, khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, cô đặc, và sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột bằng DCM:MeOH=100:5, sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng là hợp chất 37, 0,07g.

LCMS: $[M+1]^+ = 403,1$.

^1H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 12,28 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,61 – 7,53 (m, 2H), 7,52 – 7,45 (m, 3H), 7,43 (t, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,67 – 6,53 (m, 1H), 3,60 (s, 3H).

Ví dụ 38 Tổng hợp hợp chất 38

(4-(1-(2,6-diclobenzyl)-2-metyl-1H-pyrido[3,2-b]pyridin-6-yl)-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrido[2,3-c]pyridin-7-on)



1. Tổng hợp hợp chất 38-1

5-Bromo-2-metyl-3-nitropyridin (1,00g) và N,N-dimetylaxetamid dimetyl axetal (1,22g) được hòa tan trong DMF (5mL) và đun nóng ở 100°C trong 1 giờ. Làm mát, pha loãng bằng EA (300mL), rửa 3 lần bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và cô đặc. Sản phẩm là 1,30g chất rắn màu hơi nâu đỏ.

2. Tổng hợp hợp chất 38-2

Hợp chất 38-1 (1,30g) và bột sắt (3,00g) được hòa tan trong axit axetic băng (30mL), khuấy ở 80°C trong 90 phút, làm mát, rót vào dung dịch Na_2CO_3 bão hòa (200mL), lọc qua xelit, bánh lọc được rửa bằng EA, dịch lọc được chiết 3 lần bằng EA, các pha hữu cơ được kết hợp, rửa 3 lần bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri

sulfat khan, và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột sử dụng nhôm oxit có tính bazơ với tỷ lệ PE:EA=100:30-100:50, sản phẩm là 0,63g chất rắn màu vàng đất.

3. Tổng hợp hợp chất 38-3

Hợp chất 38-2 (0,53g) được hòa tan trong DMF (25mL), bảo vệ bằng nitơ, làm mát đến 0°C, natri hydrua (0,13g) được bổ sung vào, tăng nhiệt độ tự nhiên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 giờ, làm mát đến 0°C, và 2,6-diclobenzyl bromua (0,60g) được bổ sung vào, làm ấm tự nhiên đến nhiệt độ trong phòng và cho phản ứng trong 2,5 giờ, rót vào nước đá để ngừng phản ứng, chiết 3 lần bằng EA, các pha hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối bão hòa 3 lần, làm khô bằng natri sulfat khan, và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột với tỷ lệ PE:EA=100:10-100:30, sản phẩm là 0,84g chất rắn màu vàng.

4. Tổng hợp hợp chất 38-4

Hợp chất 38-3 (0,20g), hợp chất 2M-1 (0,23g) và Pd (dppf) Cl₂,DCM (0,04g) được hòa tan trong dioxan (5mL), K₂CO₃ (0,11g) và nước (1mL) được bổ sung vào, bảo vệ bằng nitơ, gia nhiệt và cho phản ứng ở 100°C qua đêm. Làm mát, EA (50mL) và dung dịch Na₂CO₃ bão hòa (50mL) được bổ sung vào, trộn dung dịch này, tách chất lỏng, chiết pha nước 3 lần bằng EA, các pha hữu cơ được kết hợp, rửa 3 lần bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, cô đặc, và sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột bằng DCM: MeOH = 100: 3 để thu được 0,30 g dầu màu nâu thô.

5. Tổng hợp hợp chất 38

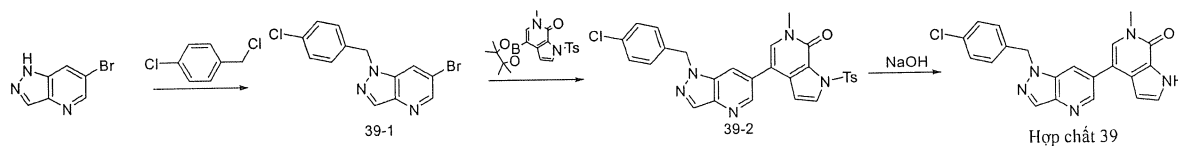
Hợp chất 38-4 (0,30g) được bổ sung vào to metanol (15mL), natri hydroxit (0,20g) được bổ sung vào, khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, phương pháp sắc ký cột mẫu silica gel được thực hiện để tinh chế bằng DCM:MeOH=100:2-100:3, sản phẩm là 0,08g chất rắn màu vàng.

LCMS: [M+1]⁺ = 437,1.

¹HNMR: (400 MHz, DMSO) δ 12,13 (s, 1H), 8,42 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,63 – 7,40 (m, 4H), 7,39 – 7,20 (m, 3H), 6,43 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).

Ví dụ 39: Tổng hợp hợp chất 39

(4-(1-(4-clobenzyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-6-yl)-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrol o[2,3-c]pyridin-7-on)



1. Tổng hợp hợp chất 39-1

6-bromo-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin (1,00g) được hòa tan trong DMF (30mL), bảo vệ bằng nitơ, bổ sung natri hydrua (0,24g) ở 0°C, làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và cho phản ứng trong 1 giờ, p-clobenzyl clorua (0,90g) được bổ sung vào ở 0°C, cho phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Rót vào nước đá (100 mL) để ngừng phản ứng, chiết 3 lần bằng EA, các pha hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, cô đặc, và tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột với tỷ lệ PE:EA=100:4-100:20. Sản phẩm là 0,80g chất rắn màu trắng.

2. Tổng hợp hợp chất 39-2

Hợp chất 39-1 (0,30g), 2M-1 (0,40g) và Pd (dppf) Cl₂,DCM (0,08g) được hòa tan trong dioxan (8mL), kali cacbonat (0,19g) và nước (1,5 mL) được bổ sung vào, bảo vệ bằng nitơ, gia nhiệt và khuấy ở 100 °C qua đêm. Làm mát, rót vào EA (100 mL) /dung dịch Na₂CO₃ bão hòa (100 mL), tách các pha, chiết pha nước 3 lần bằng EA, các pha hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột bằng DCM:MeOH=100:2,5, sản phẩm là 0,52g chất bán rắn màu vàng.

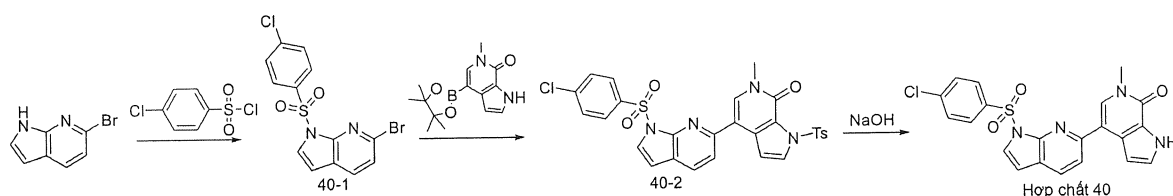
3. Tổng hợp hợp chất 39

Hợp chất 39-2 (0,52g) được hòa tan trong metanol (10mL) và DCM (10mL), natri hydroxit (0,12g) được bổ sung vào, khuấy ở nhiệt độ trong phòng, cô đặc, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột thô bằng DCM:MeOH=100:2,5-100:3, để thu được hợp chất 39 dưới dạng chất rắn màu vàng, 0,10g.

LCMS: [M+1]⁺ = 390,1;

^1H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 12,23 (s, 1H), 8,78 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,43 – 8,20 (m, 2H), 7,58 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 7,49 – 7,17 (m, 5H), 6,57 – 6,21 (m, 1H), 5,76 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,62 (s, 3H).

Ví dụ 40 Tổng hợp hợp chất 40 (4-(1-(4-clophenyl)sulfonyl)-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-6-yl)-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrololo[2,3-c]pyridin-7-on)



1. Tổng hợp hợp chất 40-1

6-bromo-7-azaindol (1,00g) được hòa tan trong DMF (15mL), bảo vệ bằng nitơ, natri hydrua (0,31g) được bổ sung vào ở 0°C , khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và p-clobenzensulfonyl clorua được bổ sung vào ở 0°C (1,30g), khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, ngừng phản ứng bằng cách bổ sung nước đá (50mL), chiết 3 lần bằng EA, các pha hữu cơ được kết hợp, rửa 3 lần bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, cô đặc, sản phẩm là 1,30g chất rắn màu vàng.

2. Tổng hợp hợp chất 40-2

Hợp chất 40-1 (0,35g), hợp chất 2M-1 (0,49g) và Pd (PPh₃)₄ (0,06g) được hòa tan trong dioxan (7mL), kali cacbonat (0,20g) và nước (7mL) được bổ sung vào, bảo vệ bằng nitơ, cho phản ứng qua đêm ở 100°C . Làm mát, rót vào EA (50mL)/dung dịch Na₂CO₃ bão hòa (50mL), tách chất lỏng, chiết pha nước 3 lần bằng EA, các pha hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, cô đặc, và sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột bằng DCM:MeOH=100:3, sản phẩm là 0,35g chất rắn màu vàng nhạt.

3. Tổng hợp hợp chất 40

Hợp chất 40-2 (0,28g) được hòa tan trong metanol (10mL) và diclometan (10mL), natri hydroxit (0,07g) được bổ sung vào, khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi cô đặc, sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột bằng DCM:

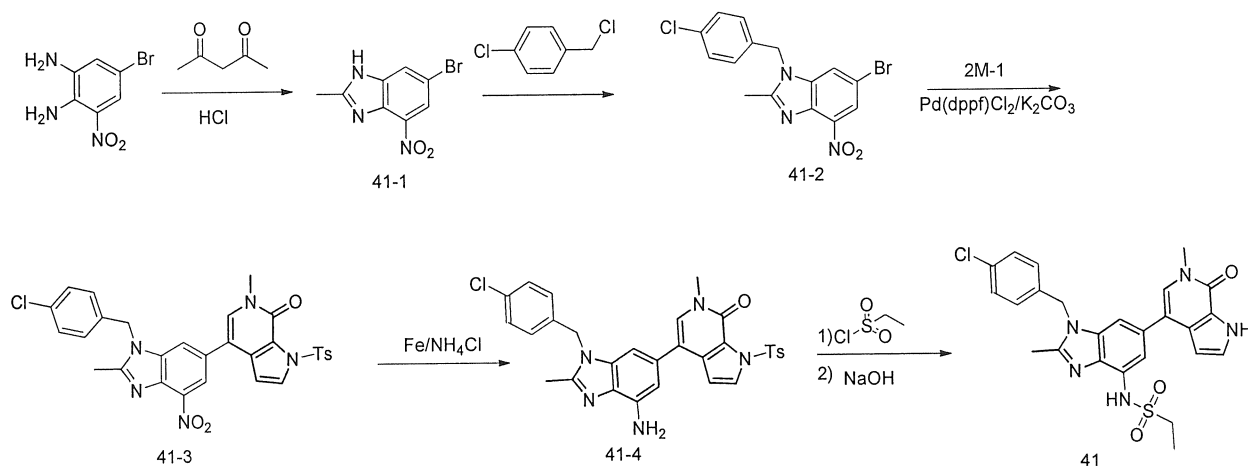
MeOH = 100:3. Sản phẩm thô được bổ sung EA (10 mL) để nghiền. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc để thu được 0,04 g sản phẩm.

LCMS: $[M+1]^+ = 439,1$;

^1H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 12,12 (s, 1H), 8,11 (ddd, $J = 14,8, 8,4, 5,5$ Hz, 3H), 7,96 (s, 1H), 7,85 (dd, $J = 16,1, 6,2$ Hz, 2H), 7,71 – 7,52 (m, 2H), 7,42 (dt, $J = 4,9, 2,7$ Hz, 2H), 6,85 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 3,65 (s, 3H).

Ví dụ 41 Tổng hợp hợp chất 41

(N-(1-(4-clobenzyl)-2-metyl-6-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl) etansulfonamit)



1. Tổng hợp hợp chất 41-1

5-bromo-3-nitro-benzen-1,2-diamin (1,00g) và axetylaxetol (0,86g) được hòa tan trong etanol (20mL), axit clohydric 5N (6mL) được bổ sung vào, khuấy ở 100°C trong 4 giờ, làm mát, cô đặc và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột với tỷ lệ PE:EA=100:30 để thu được 0,90g sản phẩm là chất rắn màu vàng.

2. Tổng hợp hợp chất 41-2

Hợp chất 41-1 (0,85g) và kali cacbonat (0,92g) được hòa tan trong axetonitril (20mL) và DMF (4mL), p-clobenzyl clorua (0,98g) được bổ sung vào, và khuấy ở 60°C qua đêm. Làm mát, rót vào 100 mL of nước, chiết 3 lần bằng EA, các pha hữu cơ được kết hợp, rửa 3 lần bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột với tỷ lệ PE:EA=100:30 để thu được 1,04 g chất rắn màu vàng.

3. Tổng hợp hợp chất 41-3

Hợp chất 41-2 (0,50g), hợp chất 2M-1 (0,56g) và Pd (dppf) Cl₂,DCM (0,11g) được hòa tan trong dioxan (10mL), kali cacbonat (0,27g) và nước (2mL) được bổ sung vào, bảo vệ bằng nitơ, khuấy ở 90°C qua đêm. Làm mát, rót vào 50 mL nước, chiết ba lần bằng EA, các pha hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối bão hòa 3 lần, làm khô bằng natri sulfat khan, và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột với tỷ lệ DCM: MeOH = 100: 3, để tạo ra 0,83 g chất rắn màu vàng.

4. Tổng hợp hợp chất 41-4

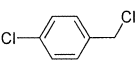
Hợp chất 41-3 (0,80g) được hòa tan trong THF (15mL) và etanol (15mL), bột sắt (0,37g), amoni clorua (0,14g) và nước (10mL) được bổ sung vào, khuấy ở 90°C qua đêm. Lọc khi còn nóng, bánh lọc được rửa bằng metanol 3 lần, cô đặc dịch lọc, bổ sung natri cacbonat bão hòa (50mL), chiết 3 lần bằng EA, các pha hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối bão hòa 3 lần, làm khô bằng natri sulfat khan, cô đặc, sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột bằng DCM:MeOH=100:4 để thu được 0,43g chất rắn màu vàng đậm.

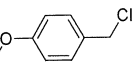
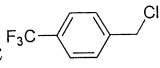
5. Tổng hợp hợp chất 41

Hợp chất 41-4 (0,43g) được hòa tan trong DCM (10mL), trietylamin (0,31g) và etylsulfonyl clorua (0,19g) được bổ sung vào, khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, cô đặc, bổ sung dioxan (7,5mL) và natri hydroxit (10% thể tích/thể tích, 2,5mL), khuấy và đun nóng ở 70 °C trong 3 giờ, làm mát, rót vào amoni clorua bão hòa (100mL), tách, và pha nước được chiết 3 lần bằng EA, các pha hữu cơ được kết hợp, rửa ba lần bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, cô đặc, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột thô bằng DCM:MeOH=100:3 để thu được 0,08g chất rắn màu vàng.

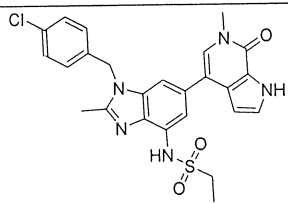
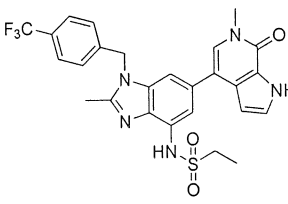
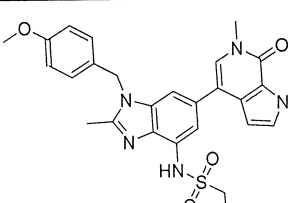
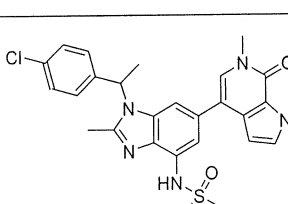
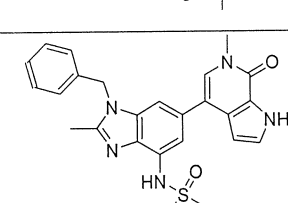
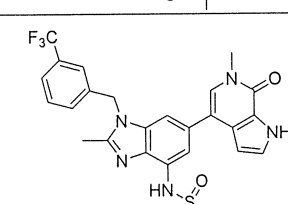
LCMS: $[M+1]^+ = 511,1$.

¹HNMR (300 MHz, DMSO) δ 12,13 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 7,50 – 7,35 (m, 4H), 7,35 – 7,30 (m, 2H), 7,25 - 7,20 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,35 – 3,20 (m, 2H) 2,60 – 2,50 (m, 3H), 1,45 – 1,20 (m, 3H).

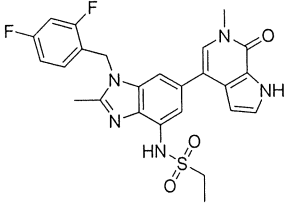
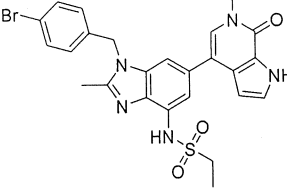
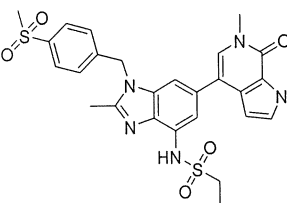
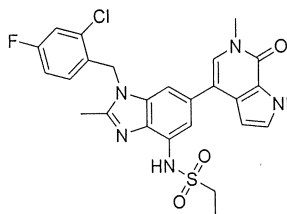
Sử dụng phương pháp về cơ bản tương tự như phương pháp ở Ví dụ 41, các dẫn xuất p-clobenzyl clorua tương ứng được sử dụng thay cho  (P-clobenzyl

clorua) trong ví dụ này để điều chế hợp chất ví dụ trong Bảng 6 sau đây. Dẫn xuất p-clobenzyl clorua tương ứng, như  hoặc , v.v., tất cả đều có thể mua được qua các kênh thương mại sẵn có.

Bảng 6

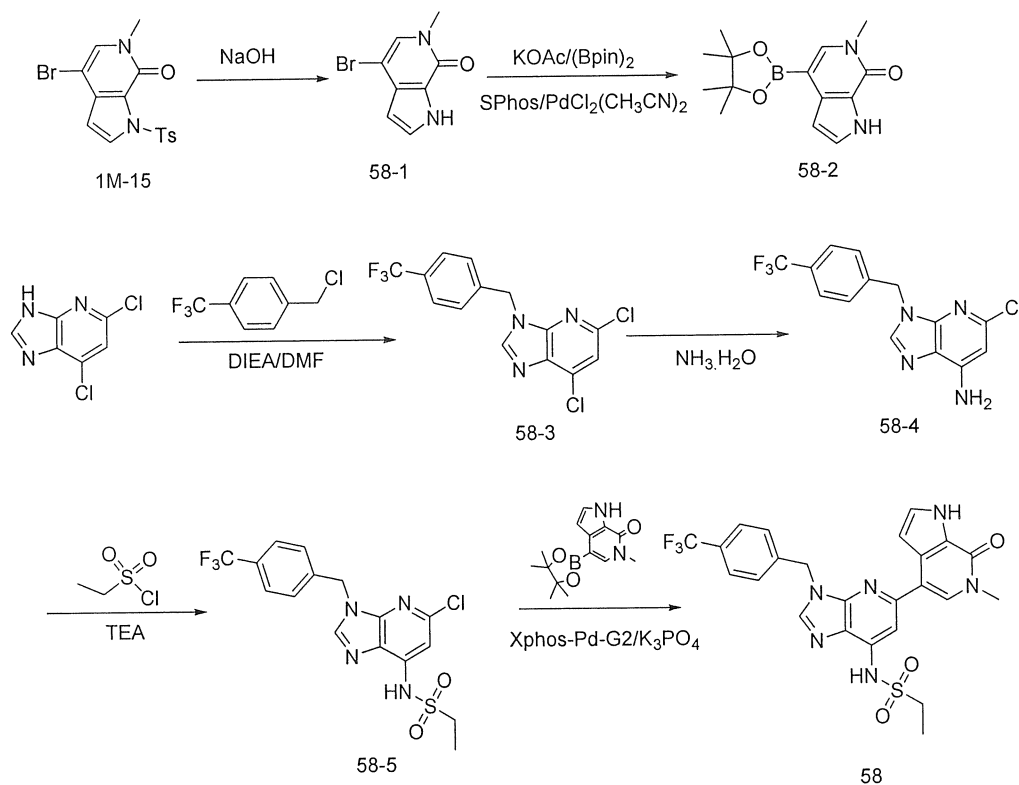
Ví dụ	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	Dữ liệu vật lý (MS) (M+H) ⁺
41		N-(1-(4-clobenzyl)-2-methyl-6-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl) etansulfonamit	511,1
42		N-(2-methyl-6-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-1-(4-(trifluoromethyl)benzyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl) etansulfonamit	544,6
43		N-(1-(4-metoxymethyl)-2-methyl-6-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl) etansulfonamit	506,6
44		N-(1-(1-(4-chlorophenyl)ethyl)-2-methyl-6-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl) etansulfonamit	525,1
45		N-(1-benzyl-2-methyl-6-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl) etansulfonamit	476,5
46		N-(2-methyl-6-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-1-(3-(trifluoromethyl)benzyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl) etansulfonamit	544,5

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	Dữ liệu vật lý (MS) (M+H) ⁺
47		N-(2-metyl-6-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-1-(2-flo-5-(triflometyl)benzyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl) etansulfonamit	562,5
48		N-(2-metyl-6-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-1-(3-flo-5-(triflometyl)benzyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl) etansulfonamit	562,5
49		N-(2-metyl-6-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-1-(2-flo-4-clobenzyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl) etansulfonamit	529,0
50		N-(2-metyl-6-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-1-(3-(triflometyl)-4clobenzyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl) etansulfonamit	579,0
51		N-(2-metyl-6-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-1-(3-flo-4-(triflometyl)benzyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl) etansulfonamit	562,5
52		N-(2-metyl-6-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-1-(3-clo-4-(triflometyl)benzyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl) etansulfonamit	579,0
53		N-(2-metyl-6-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-1-(3-clo benzyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl) etansulfonamit	511,0

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	Dữ liệu vật lý (MS) (M+H) ⁺
54		N-(2-metyl-6-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-1-(2,4-diflobenzyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl) etansulfonamit	512,5
55		N-(2-metyl-6-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-1-(4-bromobenzyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl) etansulfonamit	555,4
56		N-(2-metyl-6-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-1-(4-methylsulfonylbenzyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl) etansulfonamit	554,6
57		N-(1-(2-clo-4-fluorobenzyl)-2-metyl-6-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl) etansulfonamit	529,0

Ví dụ 58: Tổng hợp hợp chất 58

(N-(5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-3-(4-(triflometyl)benzyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl) etansulfonamit)



1. Tổng hợp hợp chất 58-1

1M-15 (7,60 g) và NaOH (1,60 g) được hòa tan trong dioxan và nước, cho phản ứng ở 80°C trong 4 giờ. Làm mát, rót vào H₂O, chiết ba lần bằng DCM, các pha hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cột với tỷ lệ DCM: MeOH = 90:10 để thu được 3,20g chất rắn màu xám.

2. Tổng hợp hợp chất 58-2

Hợp chất 58-1 (6,00 g), (Bpin)₂ (8,00g), SPhos (1,29g), PdCl₂(CH₃CN)₂ (0,68g) và KOAc (3,40g) được hòa tan trong dioxan, bảo vệ bằng nitơ, cho phản ứng ở 80°C trong 4 giờ. Làm mát, rót vào nước, chiết ba lần bằng EA, các pha hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cột với tỷ lệ PE:EA = 50:50 để thu được 3,20g chất rắn màu xám.

3. Tổng hợp hợp chất 58-3

5,7-diclo-1H-imidazo[4,5-B]pyridin (1,88g), p-triflometylbenzyl clorua (1,94g) và DIEA (1,56g) được hòa tan trong DMF và cho phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng này được rót vào nước, chiết ba lần bằng EA, các pha hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cột với tỷ lệ PE:EA = 50:50 để thu được 3,20g chất rắn màu xám.

phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột với tỷ lệ PE: EA = 50:50 để thu được 1,50 g chất rắn màu xám.

4. Tổng hợp hợp chất 58-4

Hợp chất 58-3 (1,50g) được đưa vào nước amoniac và cho phản ứng ở 150 °C qua đêm. Sau khi làm mát, lọc có hút, bánh lọc được rửa bằng nước, và chất rắn được làm khô trong chân không để thu được 1,10 g chất rắn màu trắng.

5. Tổng hợp hợp chất 58-5

Hợp chất 58-4 (1,10g) và TEA (1,70g) được hòa tan trong DCM, etylsulfonyl clorua (0,86g) được bổ sung từng giọt, cho phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Rót vào nước, chiết ba lần bằng DCM, các pha hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột với tỷ lệ PE: EA = 30:70 để tạo ra 0,80g chất rắn màu xám.

6. Tổng hợp hợp chất 58

Hợp chất 58-2 (0,42 g), hợp chất 58-5 (0,27 g), K₂CO₃ (0,41 g) và Xphos-Pd-G2 (0,08 g) được đưa vào dioxan và nước, cho phản ứng ở 80°C trong 4 giờ. Làm mát, rót vào nước, chiết ba lần bằng EA, các pha hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột với tỷ lệ MeOH: DCM = 10:90 để tạo ra 0,10 g chất rắn màu xám.

LCMS:[M+1]⁺=531,1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,13 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 10,1 Hz, 3H), 7,67 – 7,53 (m, 3H), 7,32 (t, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,73 – 6,54 (m, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,72 – 3,53 (m, 5H), 1,31 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Ví dụ 59 Tổng hợp hợp chất 59

(N-(3-(2,4-diflobenzyl)-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl) etansulfonamit)



49

4. Tổng hợp hợp chất 59

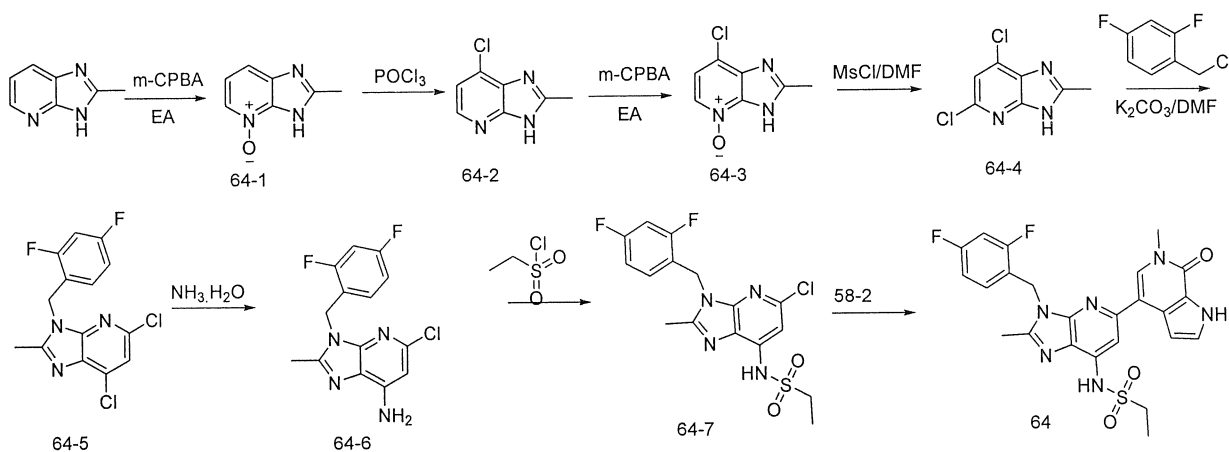
Hợp chất 59-3 (0,10 g), hợp chất 8-2 (0,07 g), Xphos-Pd-G2 (0,02 g) và K_3PO_4 (0,11 g) được hòa tan trong dioxan (5mL), nước (1mL) được bổ sung vào, dung dịch phản ứng được cho phản ứng ở $80^\circ C$ trong 8 giờ trong N_2 bảo vệ. Làm mát, nước được bổ sung vào, chiết ba lần bằng EA, các pha hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, cô đặc, sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra 0,06g chất rắn màu nâu.

LCMS:[M+1]⁺ = 499,1.

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,12 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,80 (d, J = 21,7 Hz, 1H), 7,64 – 7,59 (m, 1H), 7,55 – 7,42 (m, 1H), 7,39 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,36 – 6,97 (m, 3H), 6,80 – 6,74 (m, 1H), 5,56 (s, 2H), 3,76 – 3,51 (m, 5H), 1,38 – 1,25 (m, 3H).

Ví dụ 64 Tổng hợp hợp chất 64

(N-(3-(2,4-diflobenzyl)-2-metyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl) etansulfonamit)



1. Tổng hợp hợp chất 64-1

2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin (1,08 g) được hòa tan trong EA (15mL), m-CPBA (1,86g) được bổ sung vào, khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, lọc, bánh lọc được rửa bằng EA, làm khô để thu được chất rắn màu trắng 1,05g.

2. Tổng hợp hợp chất 64-2

Hợp chất 64-1 (1,05g) được hòa tan trong POCl_3 (10 mL), cho phản ứng ở 80°C trong 15 phút, nhiệt độ được tăng đến 120°C , và cho phản ứng trong 3 giờ, hỗn hợp này được rót vào nước đá, chiết ba lần bằng EA, các lớp hữu cơ được kết hợp, cô đặc, tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (PE:EA=50:50) để tạo ra 0,80g chất rắn màu trắng.

3. Tổng hợp hợp chất 64-3

Hợp chất 64-2 (0,80 g) được hòa tan trong EA (10 mL), m-CPBA (1,25g) được bổ sung vào, hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, lọc, bánh lọc được rửa bằng EA, làm khô để thu được 0,70g chất rắn màu trắng.

4. Tổng hợp hợp chất 64-4

Hợp chất 64-3 (0,70g) được hòa tan trong DMF (10 mL), Metansulfonyl clorua (0,38mL) được bổ sung vào, và cho phản ứng ở 80°C trong 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá, chiết ba lần bằng EA, các lớp hữu cơ được kết hợp, cô đặc, tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (PE:EA=50:50) để tạo ra 0,60g chất rắn màu trắng.

5. Tổng hợp hợp chất 64-5

Hợp chất 64-4 (0,70g), 2,4-difloclobenzyl (0,70g) và K_2CO_3 (0,95g) được hòa tan trong DMF, hỗn hợp này được cho phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được rót vào nước, chiết ba lần bằng EA, rửa ba lần bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (PE:EA=30:70) để tạo ra 0,65g chất rắn màu vàng.

6. Tổng hợp hợp chất 64-6

Hợp chất 64-5 (0,65g) được đưa vào amoniac (10 mL), hỗn hợp này được cho phản ứng qua đêm ở 150°C . Làm mát, lọc có hút, bánh lọc được rửa bằng nước, chất rắn được làm khô trong chân không để tạo ra chất rắn màu trắng 0,50 g.

7. Tổng hợp hợp chất 64-7

Hợp chất 64-6 (0,50 g), TEA (0,49 g) được hòa tan trong DCM (10mL), etylsulfonyl clorua (0,42 g) được bổ sung vào, hỗn hợp này được cho phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước, chiết ba lần bằng DCM, các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri

sulfat khan, và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (PE:EA=30:70) để tạo ra 0,40g chất rắn màu trắng.

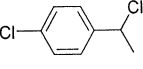
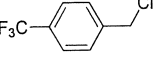
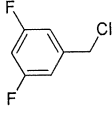
8. Tổng hợp hợp chất 64

Hợp chất 64-7 (0,40g), hợp chất 58-2 (0,27g), K_2CO_3 (0,41g), Xphos-Pd-G2 (0,08 g) được bổ sung vào dioxan và nước, cho phản ứng ở $80^\circ C$ trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát, rót vào nước, chiết ba lần bằng EA, các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa ba lần bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (MeOH : DCM = 10:90) để tạo ra 0,1g chất rắn màu xám.

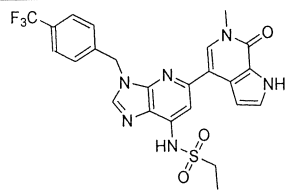
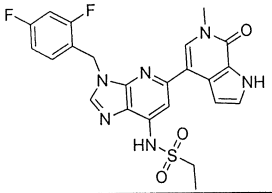
LCMS:[M+1] $^+$ =513,1.

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,12 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,64 – 7,59 (m, 1H), 7,55 – 7,42 (m, 1H), 7,39 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,36 – 6,97 (m, 3H), 6,80 – 6,74 (m, 1H), 5,56 (s, 2H), 3,76 – 3,51 (m, 5H), 2,62 (s, 3H), 1,38 – 1,25 (m, 3H).

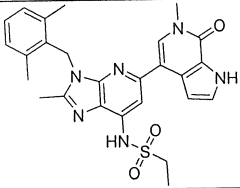
Sử dụng phương pháp về cơ bản tương tự như phương pháp ở Ví dụ 58, 59 và 64, ví dụ, sử dụng các hợp chất trung gian tương ứng và các nguyên liệu thô, ví dụ, sử

dụng  thay cho  hoặc , để điều chế các hợp chất được mô tả trong Bảng 7 sau đây.

Bảng 7

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	Dữ liệu vật lý (MS) (M+H) $^+$
58		N-(5-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-3-(4-(trifluoromethyl)benzyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl) etansulfonamit	531,1
59		N-(3-(2,4-difluorobenzyl)-5-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl) etansulfonamit	499,1

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	Dữ liệu vật lý (MS) (M+H) ⁺
60		N-(3-(1-(4-chlorophenyl)ethyl)-5-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl)etansulfonamit	511,1
61		N-(3-(2-(trifluoromethyl)-5-(trifluoromethyl)benzyl)-5-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl)etansulfonamit	549,1
62		N-(3-(3,5-diflobenzyl)-5-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl)etansulfonamit	499,1
63		N-(5-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-3-(2-(trifluoromethyl)benzyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl)etansulfonamit	531,1
64		N-(3-(2,4-diflobenzyl)-2-methyl-5-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl)etansulfonamit	513,1
65		N-(2-methyl-5-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-3-(4-(trifluoromethyl)benzyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl)etansulfonamit	545,2
66		N-(2-methyl-5-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-3-(2-(trifluoromethyl)benzyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl)etansulfonamit	545,2
67		N-(3-(3,5-diflobenzyl)-2-methyl-5-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl)etansulfonamit	513,1

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	Dữ liệu vật lý (MS) (M+H) ⁺
68		N-(3-(2,6-dimethylbenzyl)-2-methyl-5-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl) etansulfonamit	505,2

Ví dụ 69: Thử nghiệm độ ổn định của dạng tinh thể I của hợp chất 19

Thiết bị phát hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X và phương pháp theo sáng chế được thể hiện trong Bảng 2.

Dạng tinh thể I của hợp chất 19 được làm khô và đặt ở 80°C trong 24 giờ, hoặc 25°C-60% RH trong 10 ngày, hoặc 40°C-75% RH trong 14 ngày, dạng tinh thể này thể hiện là không có sự thay đổi về dạng rắn trong các điều kiện ổn định như vậy.

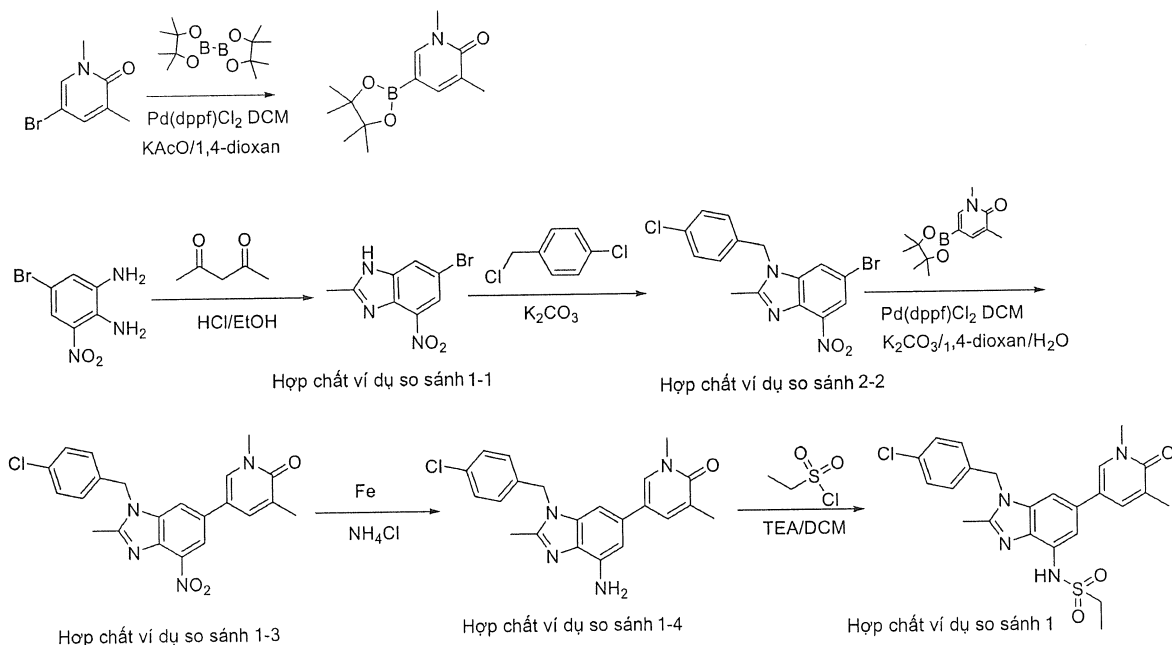
So sánh XRD của dạng tinh thể I của hợp chất 19 trong các điều kiện ổn định khác nhau được thể hiện trên Fig. 3, Fig. này thể hiện rằng dạng tinh thể I của hợp chất 19 có độ ổn định tốt.

Ví dụ 70: Thử nghiệm hấp thụ hơi động học (DVS)

Thiết bị thử nghiệm hấp thụ hơi động học và phương pháp theo sáng chế được thể hiện trong Bảng 3.

Dạng tinh thể A của hợp chất II: Mức độ thay đổi khối lượng là khoảng 0,1% trong điều kiện 0%RH-80%RH, không hút ẩm, thích hợp để bào chế các dạng bào chế.

Ví dụ so sánh 1



Tổng hợp hợp chất 1-M1

Hỗn hợp 5-bromo-1,3-dimethyl-2-pyridon (0,50g), bis (pinacolato) diboron (1,27g), Pd (dppf) Cl₂, DCM (0,20g), kali axetat (0,73g), 1,4-dioxan (8 mL) được cho phản ứng ở 90°C trong 3 giờ trong N₂ bảo vệ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào hỗn hợp EA (50 mL) và dung dịch amoni clorua bão hòa (50 mL), pha hữu cơ được tách, lớp nước được chiết ba lần bằng EA, các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa ba lần bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, cô đặc, tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (PE:EA=100:20) để thu được chất rắn màu trắng đục là hợp chất 1-M1, 0,67g.

Tổng hợp hợp chất ví dụ so sánh 1-1

Hỗn hợp 5-bromo-3-nitrophenyl-1,2-diamin (1,00g), acetylacetol (0,86g), etanol 20 mL, axit clohydric (6 mL, 5mol/L) được khuấy ở 100°C trong 4 giờ, làm mát đến nhiệt độ trong phòng, cô đặc, tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (PE:EA=100:30-100:45) để thu được chất rắn màu vàng là hợp chất ví dụ so sánh 1-1, 0,90g.

Tổng hợp hợp chất ví dụ so sánh 1-2

Hỗn hợp hợp chất ví dụ so sánh 1-1 (0,85g), P-clobenzyl clorua (0,70g), kali cacbonat (0,92g), axetonitril 20 mL, DMF (4mL) được cho phản ứng qua đêm ở 60°C. Làm mát, rót vào dung dịch natri clorua bão hòa (100 mL), tách, pha nước được chiết

ba lần bằng EA, các pha hữu cơ được kết hợp, rửa ba lần bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, cô đặc, tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (PE:EA=100:30-100:50) để thu được chất rắn màu vàng là hợp chất ví dụ so sánh 0,40g.

Tổng hợp hợp chất ví dụ so sánh 1-3

Hỗn hợp hợp chất ví dụ so sánh 1-2 (0,45g), hợp chất 1-M1 (0,29g), Pd (dppf) Cl_2 .DCM (0,10g), kali cacbonat khan (0,24g), 1,4-dioxan (10 mL) và nước (2mL) được khuấy qua đêm ở 90°C. Làm mát, rót vào hỗn hợp EA (50 mL) và dung dịch amoni clorua bão hòa (50 mL), tách và pha hữu cơ được thu gom, pha nước được chiết ba lần bằng EA, các pha hữu cơ được kết hợp, rửa bằng ba lần nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, cô đặc, tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột bằng DCM:MeOH=100:3 để thu được chất rắn màu nâu là hợp chất ví dụ so sánh 1-3 (0,49g)

Tổng hợp hợp chất ví dụ so sánh 1-4

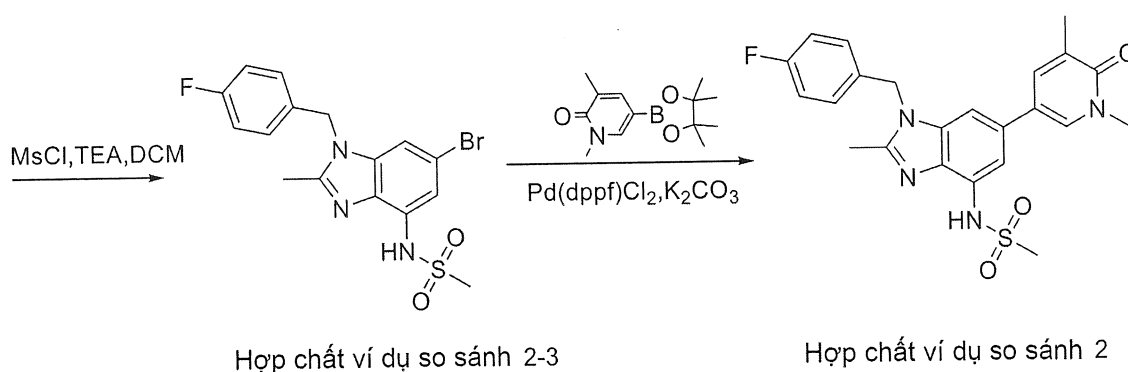
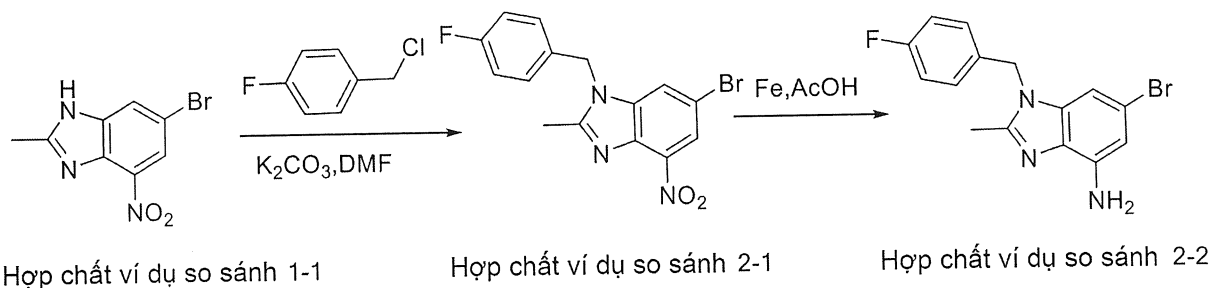
Hỗn hợp hợp chất ví dụ so sánh 1-3 (0,49g), bột sắt (0,33g), amoni clorua (0,13g), THF (10 mL), etanol (10 mL) và nước (3 mL) được cho phản ứng qua đêm ở 90°C. Hỗn hợp này được lọc qua xelit, bánh lọc được rửa bằng metanol ba lần, dịch lọc được cô đặc, và EA (50mL) và dung dịch natri cacbonat bão hòa (50mL) được bổ sung vào, tách, pha hữu cơ được thu gom, pha nước được chiết ba lần bằng EA, các pha hữu cơ được kết hợp, rửa bằng ba lần nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, cô đặc, thu được chất rắn màu nâu đen là hợp chất ví dụ so sánh 1-4 (0,30g).

Tổng hợp hợp chất ví dụ so sánh 1

Hợp chất ví dụ so sánh 1-4 (0,30g) được hòa tan trong DCM (10 mL), bổ sung triethylamin (0,31g) và etylsulfonyl clorua (0,30g), hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, cô đặc. 1,4-dioxan (7,5mL) và dung dịch nước natri hydroxit (10%, 2,5mL) được bổ sung vào, khuấy ở 70°C trong 3 giờ, làm mát, bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa (100 mL), chiết bằng EA 3 lần, các pha hữu cơ được kết

hợp, rửa bằng nước muối bão hòa 3 lần, làm khô bằng natri sulfat khan, tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột với tỷ lệ DCM:MeOH=100:3 để thu được 0,08g chất rắn màu vàng là hợp chất ví dụ so sánh 1. LCMS: $[M+1]^+ = 485,1$.

Ví dụ so sánh 2



Tổng hợp hợp chất ví dụ so sánh 2-1

Hợp chất ví dụ so sánh 1-1 (1,00 g) được hòa tan trong 15 ml DMF, kali cacbonat (2,00 g), 4-floclobenzyl (0,67 g) được bổ sung vào, khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung 50mL nước, chiết bằng 50ml EA ba lần, các pha hữu cơ được kết hợp, cô đặc, tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột thô (PE:EA=50:50) để thu được chất rắn màu vàng là hợp chất ví dụ so sánh 2-1, 0,80g.

Tổng hợp hợp chất ví dụ so sánh 2-2

Hợp chất ví dụ so sánh 2-1 (0,80g) được hòa tan trong 10 ml axit axetic, bột sắt được bổ sung vào, cho phản ứng ở 60°C trong 2 giờ, cô đặc, bổ sung dung dịch nước natri cacbonat bão hòa 100mL, chiết bằng EA, cô đặc, tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột thô (PE:EA=20:80) để thu được chất rắn màu vàng là hợp chất ví dụ so sánh 2-2, 0,60 g.

Tổng hợp hợp chất ví dụ so sánh 2-3

Hợp chất ví dụ so sánh 2-2 (0,60g), triethylamin (0,55g) được hòa tan trong 10 ml DCM, metansulfonyl clorua được bổ sung từng giọt, cho phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Rót vào nước (50mL), chiết bằng DCM (20mL) ba lần, rửa bằng nước muối bão hòa (20 mL) 3 lần, làm khô bằng natri sulfat khan, cô đặc. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột thô với tỷ lệ PE:EA=30:70 để thu được chất rắn màu vàng là hợp chất ví dụ so sánh 2-3, 0,50g.

Tổng hợp hợp chất ví dụ so sánh 2

Bổ sung hợp chất ví dụ so sánh 2-3 (0,41 g), hợp chất 1-M1 (0,25g), K₂CO₃ (0,41g), Pd (dppf) Cl₂ (0,08g) trong dioxan 10 mL và nước 2mL, cho phản ứng ở 80°C trong 4 giờ. Làm mát, rót vào 30mL nước, chiết bằng EA (30mL) ba lần, các pha hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, cô đặc, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột thô với tỷ lệ MeOH:DCM=10:90 để thu được chất rắn màu xám là hợp chất ví dụ so sánh 2, 40 mg.

LCMS: [M+1]⁺ = 455,1

Thử nghiệm dược lý

Ví dụ 1: Thử nghiệm hoạt tính ức chế của các hợp chất theo sáng chế chống lại BRD4 (D1) và BRD4 (D2) (IC₅₀)

(+)-JQ1 được sử dụng làm hợp chất so sánh, để đánh giá hoạt tính ức chế của các hợp chất theo sáng chế chống lại BRD4 (D1) và BRD4 (D2) *in vitro*.

Các thử nghiệm đối với BRD4 (D1) và BRD4 (D2) được thực hiện trong đĩa polystyren 384 giếng. Các hợp chất thử nghiệm đầu tiên được pha loãng hàng loạt trong DMSO và hợp chất thử nghiệm/DMSO được chuyển vào các đĩa 384 giếng. Nồng độ cuối của DMSO trong thử nghiệm này là 0,1%. 2 thể tích hỗn hợp protein/peptit được bổ sung vào các đĩa 384 giếng, sau đó 2 thể tích hỗn hợp thử nghiệm được bổ sung vào, và lắc trong 30 giây. Đĩa này được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó tín hiệu HTRF trên thiết bị EnVision được đọc.

Sử dụng phương trình (1) để khớp dữ liệu trong Excel để thu được giá trị về tỷ lệ ức chế.

Phương trình (1): Tỷ lệ ức chế (%) = (giá trị lớn nhất – giá trị tín hiệu) / (giá trị

lớn nhất - giá trị nhỏ nhất) *100

Việc xác định IC₅₀ được thực hiện bằng cách khớp dữ liệu bằng phần mềm GraphPad Prism 5.0 và phương trình (2).

Phương trình (2): $Y = \text{Đáy} + (\text{Đỉnh} - \text{đáy}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{độ dốc}))}$; trong đó, Y là tỷ lệ phần trăm ức chế (%); X là nồng độ hợp chất thử nghiệm.

Dữ liệu IC₅₀ của các hợp chất ví được đưa ra trong bảng sau, trong đó, A biểu thị IC₅₀ < 100nM; B biểu thị IC₅₀ trong khoảng 100-300nM; C biểu thị IC₅₀ > 300nM.

Bảng 8

Ví dụ	BRD4 (D1) IC ₅₀ (nM)	BRD4 (D2) IC ₅₀ (nM)
(+)-JQ1	16	50
1	7,0	2,5
2	10,4	3,0
3	12,7	3,2
4	14,6	4,0
5	4,2	1,4
6	7,6	2,8
7	52,4	10,8
8	39,9	6,0
9	B	B
10	C	C
11	C	B
12	B	B
13	B	B
14	B	C
15	C	B
16	B	A
17	C	C
18	6,9	1,7
19	9,1	1,6
20	12,8	2,5
21	6,1	1,8
22	A	A
23	A	A
24	A	A
25	A	A
26	A	A
27	A	A
28	A	A
29	A	A
30	A	A
31	A	A

32	A	A
33	A	A
34	106,6	31,0
35	45,1	5,3
36	15,0	2,9
37	C	C
38	7,3	2,2
39	21,2	7,9
40	10,5	2,5
41	1,0	0,4
42	A	A
43	A	A
44	A	A
45	A	A
46	A	A
47	A	A
48	A	A
49	A	A
50	A	A
51	A	A
52	A	A
53	A	A
54	A	A
55	A	A
56	A	A
57	A	A
58	1,6	0,5
59	1,2	0,5
60	B	B
61	A	A
62	1,3	1,2
63	A	A
64	1,1	0,5
65	A	A
66	A	A
67	A	A
68	A	A

Bảng 8 liệt kê minh họa khả năng ức chế của các hợp chất theo sáng chế chống lại BRD4 (D1) và BRD4 (D2), có thể thấy rằng, hợp chất theo sáng chế thể hiện hoạt tính ức chế BRD4 tương đương, thậm chí cao hơn so với hợp chất so sánh dương (+)-JQ1.

Ví dụ 2: Thử nghiệm dược động học

Các chuột cống SD được cung cấp bởi Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd., các chuột được chia thành nhóm gồm 3 con, và huyền phù mẫu thử nghiệm (5mg/kg-20mg/kg) được cung cấp bằng ống thông đơn. Các con vật được cho nhịn ăn qua đêm trước thử nghiệm, thời gian đói là từ 10 giờ trước khi cấp thuốc đến 4 giờ sau khi cấp thuốc. Máu được thu gom ở thời điểm 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 7, và 24 giờ sau khi cấp thuốc. Máu được thu gom từ đám rối tĩnh mạch nền, và đưa vào ống chống đông EDTA-K2. Mẫu được ly tâm ở 4°C và 4000 vòng/phút trong 10 phút, huyết tương được chuyển vào ống ly tâm và hợp chất cần thử nghiệm được chiết bằng cách kết tủa protein, sản phẩm chiết được phân tích bằng LC-MS/MS. Bảng 9 thể hiện dữ liệu PK của hợp chất ở chuột cống.

Bảng 9

Hợp chất	Liều dùng qua đường miệng (mg/kg)	T _{1/2} (giờ)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{cuối} (h*ng/mL)
Ví dụ so sánh 1	10	8,8	140	526
Ví dụ so sánh 2	10	3,7	206	592
Ví dụ 18	10	3,4	224	2286
Ví dụ 19	10	4,5	730	9433
Ví dụ 23	10	3,3	407,3	2826
Ví dụ 25	20	12,1	1230	13479
Ví dụ 27	10	3,8	1003	8497
Ví dụ 39	10	4,1	1700	23988
Ví dụ 58	10	2,3	1960	5097
Ví dụ 59	5	2,3	3287	10241
Ví dụ 64	6,7	3,5	1475	5586

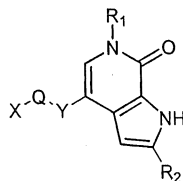
Hợp chất theo sáng chế tốt hơn so với dược phẩm có nhiều đường dùng. Tốt nhất là dược phẩm này được dùng qua đường miệng. Dược phẩm này và quy trình bào chế nó là đã được biết rõ trong lĩnh vực này, ví dụ, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, A. Gennaro, et al., eds., 19th ed., Mack Publishing Co., 1995. Hợp chất có công thức (I) là hữu hiệu trong khoảng liều tương đối rộng.

Ví dụ, khoảng liều hằng ngày bình thường thường từ khoảng 1 mg đến khoảng 200 mg tổng liều hằng ngày (tổng liều hằng ngày), tốt hơn, tổng liều hằng ngày là từ 1 mg đến 150 mg, tốt hơn nữa, tổng liều hằng ngày là từ 1 mg đến 50 mg. Trong một số trường hợp, các mức liều thấp hơn cận dưới của khoảng trên đây có thể đã đủ, trong

khi đó trong các trường hợp khác, liều lớn vẫn khả dụng. Khoảng liều nêu trên không giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế theo cách bất kỳ. Có thể hiểu rằng liều thực sự của hợp chất theo sáng chế sẽ được quyết định bởi bác sĩ theo các trường hợp liên quan, bao gồm các điều kiện điều trị, lựa chọn đường dùng, hợp chất và hợp chất thực sự được sử dụng, độ tuổi, thể trọng. Đáp ứng và mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng của bệnh nhân.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó,



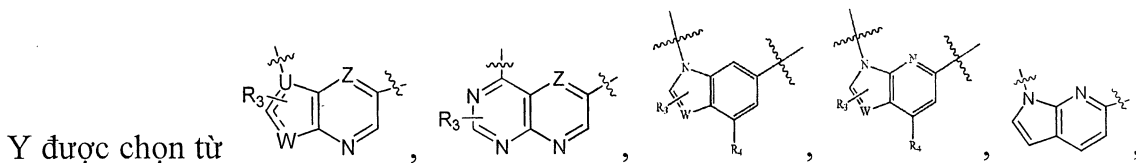
Công thức (I)

trong đó,

R_1 và R_2 mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{6-10} aryl hoặc C_{5-10} heteroaryl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{6-10} aryl hoặc C_{5-10} heteroaryl tùy ý được thế bằng C_{1-6} alkyl, $-NH_2$, $-OH$, C_{6-10} aryl hoặc C_{5-10} heteroaryl; và C_{5-10} heteroaryl có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh;

Q không có mặt hoặc được chọn từ C_{1-6} alkylen, $-SO_2-$ hoặc $-NH-$, trong đó C_{1-6} alkylen hoặc $-NH-$ tùy ý được thế bằng halogen, C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} alkoxy;

X được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl hoặc C_{5-10} heteroaryl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl hoặc C_{5-10} heteroaryl tùy ý được thế bằng halogen, halo C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkoxycarbonyl hoặc C_{1-6} alkyl- SO_2- ;



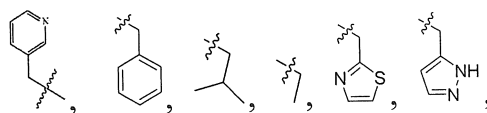
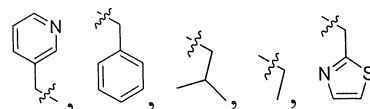
hoặc ; trong đó, $==$ là liên kết đơn hoặc liên kết đôi, U, W hoặc Z độc lập được chọn từ C hoặc N; R_3 được chọn từ H, halogen, hydroxyl, amino, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, xyano hoặc oxo; R_4 là H hoặc $-N(R_5)-SO_2-R_6$; trong đó R_5 và R_6 mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} halogenoalkyl.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_1 được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, phenyl hoặc C_{5-6} heteroaryl, trong đó C_{1-4} alkyl, phenyl hoặc C_{5-6} heteroaryl tùy ý được thế bằng C_{1-6} alkyl, $-NH_2$, phenyl, hoặc C_{5-6} heteroaryl.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó heteroaryl có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại mỗi nguyên tử độc lập được chọn từ nitơ hoặc lưu huỳnh.



 hoặc
 

*CC1=CN=CNC1

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_2 là H hoặc $-CH_3$.

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó Q không có mặt hoặc được chọn từ $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$ hoặc $-\text{SO}_2-$.



10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó X được chọn từ H, C₁₋₃ alkyl hoặc phenyl, trong đó phenyl không được thế hoặc tùy ý được thế bằng F, Cl, metyl, triflometyl, metoxy, methylthio, metoxycarbonyl hoặc metyl-SO₂-.

11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó X là -CH₃, H,

hoặc

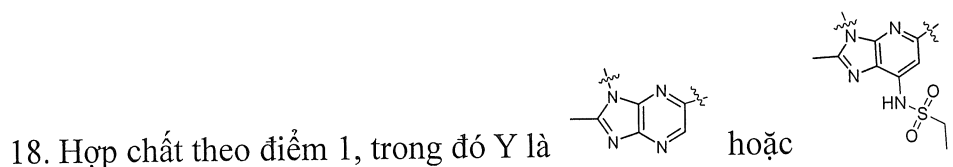
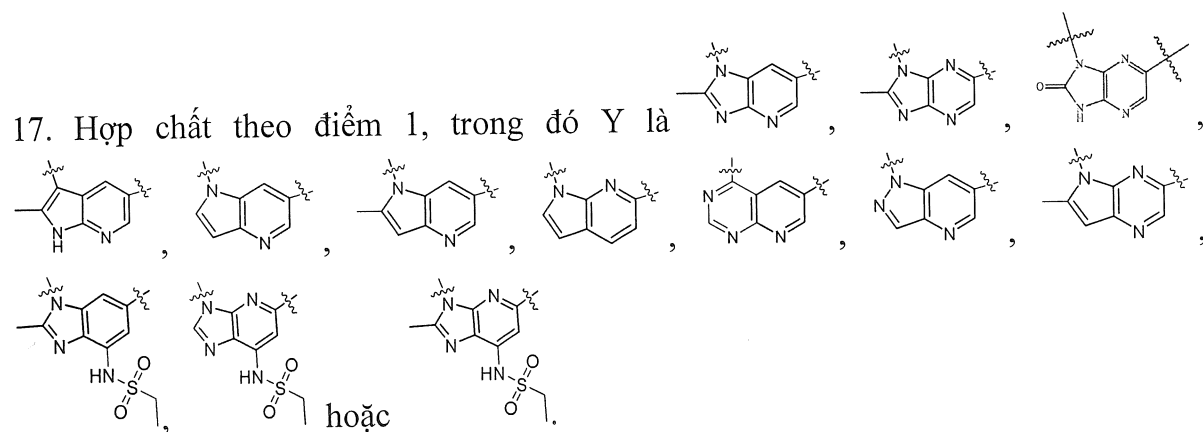
64

13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_3 là H, metyl hoặc oxo.

14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_4 là $-N(R_5)-SO_2-R_6$.

15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_5 và R_6 độc lập được chọn từ H hoặc C_{1-6} alkyl.

16. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_5 và R_6 độc lập được chọn từ H, metyl hoặc etyl.



19. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này là:

1) 4-(1-(4-clobenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on;

2) 4-(1-(4-metoxibenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on;

3) 6-metyl-4-(2-metyl-1-(4-(metylthio)benzyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on;

4) 6-metyl-4-(2-metyl-1-(4-(triflometyl)benzyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on;

5) 4-(1-(3-clobenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on;

6) 4-(1-benzyl-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on;

7) 4-(1,2-dimetyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-6-metyl-1,6-dihydro-7H-

pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

8) 6-metyl-4-(2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

9) Metyl 4-((2-metyl-6-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)metyl)benzoat;

10) 6-benzyl-4-(1-(4-metoxibenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

11) 6-isobutyl-4-(1-(4-metoxibenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

12) 6-etyl-4-(1-(4-metoxibenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

13) 4-(1-(4-metoxibenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-2-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

14) 4-(1-(4-metoxibenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-6-(thiazol-2-metyl)-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

15) 4-(1-(4-metoxibenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-6-(pyrazol-2-metyl)-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

16) 4-(1-(3-metoxibenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-2-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

17) 4-(1-(4-clobenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-6-(pyridin-3-metyl)-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

18) 4-(1-(4-clobenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on;

19) 6-metyl-4-(2-metyl-1-(4-(triflometyl)benzyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on;

20) 4-(1-(4-metoxibenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on;

21) 4-(1-(1-(4-clophenyl)etyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

22) 4-(1-benzyl-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on;

- 23) 4-(1-(3-triflometylbenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on;
- 24) 4-(1-(2-flo-5-triflometylbenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on;
- 25) 4-(1-(3-flo-5-triflometylbenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on;
- 26) 4-(1-(2-flo-4-clobenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on;
- 27) 4-(1-(3-triflometyl-4-clobenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on;
- 28) 4-(1-(3-flo-4-triflometylbenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on;
- 29) 4-(1-(3-clo-4-triflometylbenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on;
- 30) 4-(1-(3-clobenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on;
- 31) 4-(1-(2,4-diflobenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on;
- 32) 4-(1-(4-bromobenzyl)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on;
- 33) 6-metyl-4-(2-metyl-1-(4-(metylsulfonyl)benzyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on;
- 34) 1-(4-clobenzyl)-6-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-on;
- 35) 4-(3-(1-(2,6-diclo-3-flophenyl)etyl)-2-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;
- 36) 4-(1-(2,6-diclobenzyl)-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;
- 37) 4-(4-((4-clophenyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;
- 38) 4-(1-(2,6-diclobenzyl)-2-metyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-6-metyl-1,6

-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

39) 4-(1-(4-clobenzyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-6-yl)-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

40) 4-(1-((4-clophenyl)sulfonyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-6-yl)-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

41) N-(1-(4-clobenzyl)-2-metyl-6-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)etansulfonamit;

42) N-(2-metyl-6-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-1-(4-(triflometyl)benzyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)etansulfonamit;

43) N-(1-(4-metoxibenzyl)-2-metyl-6-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)etansulfonamit;

44) N-(1-(1-(4-clophenyl)etyl)-2-metyl-6-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)etansulfonamit;

45) N-(1-benzyl-2-metyl-6-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)etansulfonamit;

46) N-(2-metyl-6-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-1-(3-(triflometyl)benzyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)etansulfonamit;

47) N-(2-metyl-6-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-1-(2-flo-5-(triflometyl)benzyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)etansulfonamit;

48) N-(2-metyl-6-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-1-(3-flo-5-(triflometyl)benzyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)etansulfonamit;

49) N-(2-metyl-6-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-1-(2-flo-4-clobenzyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)etansulfonamit;

50) N-(2-metyl-6-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-1-(3-(triflometyl)-4clobenzyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)etansulfonamit;

51) N-(2-metyl-6-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-1-(3-flo-4-(triflometyl)benzyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)etansulfonamit;

52) N-(2-metyl-6-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-1-(3-clo-4-(triflometyl)benzyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)etansulfonamit;

53) N-(2-metyl-6-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-1-(3-clobenzyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)etansulfonamit;

- 54) N-(2-metyl-6-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-1-(2,4-diflobenzyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)etansulfonamit;
- 55) N-(2-metyl-6-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-1-(4-bromobenzyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)etansulfonamit;
- 56) N-(2-metyl-6-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-1-(4-(metylsulfonyl)benzyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)etansulfonamit;
- 57) N-(1-(2-clo-4-flobenzyl)-2-metyl-6-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)etansulfonamit;
- 58) N-(5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-3-(4-(triflometyl)benzyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl)etansulfonamit;
- 59) N-(3-(2,4-diflobenzyl)-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl)etansulfonamit;
- 60) N-(3-(1-(4-clophenyl)etyl)-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl)etansulfonamit;
- 61) N-(3-(2-flo-5-(triflometyl)benzyl)-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl)etansulfonamit;
- 62) N-(3-(3,5-diflobenzyl)-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl)etansulfonamit;
- 63) N-(5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-3-(2-(triflometyl)benzyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl)etansulfonamit;
- 64) N-(3-(2,4-diflobenzyl)-2-metyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl)etansulfonamit;
- 65) N-(2-metyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-3-(4-(triflometyl)benzyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl)etansulfonamit;
- 66) N-(2-metyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-3-(2-(triflometyl)benzyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl)etansulfonamit;
- 67) N-(3-(3,5-diflobenzyl)-2-metyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl)etansulfonamit; hoặc
- 68) N-(3-(2,6-dimetylbenzyl)-2-metyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl)etansulfonamit.

20. Dạng tinh thể của hợp chất 6-metyl-4-(2-metyl-1-(4-(triflometyl)benzyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-1H-pyrololo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on, khác biệt ở chỗ mẫu nhiễu xạ bột tia X của nó có các đỉnh đặc trưng ở các giá trị 2θ là $13,8\pm 0,2^\circ$, $18,9\pm 0,2^\circ$, $26,0\pm 0,2^\circ$.

21. Dạng tinh thể theo điểm 20, trong đó mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các giá trị 2θ là $6,2\pm 0,2^\circ$, $13,8\pm 0,2^\circ$, $18,9\pm 0,2^\circ$, $19,5\pm 0,2^\circ$, $26,0\pm 0,2^\circ$, $26,8\pm 0,2^\circ$.

22. Dạng tinh thể theo điểm 20 hoặc 21, trong đó dạng tinh thể này là khan.

23. Dược phẩm chứa lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-19 và/hoặc dạng tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm 20-22 và tá dược dược dụng.

24. Dược phẩm theo điểm 23, trong đó tỷ lệ khối lượng của hợp chất so với tá dược nằm trong khoảng từ 0,001 đến 10.

1/2

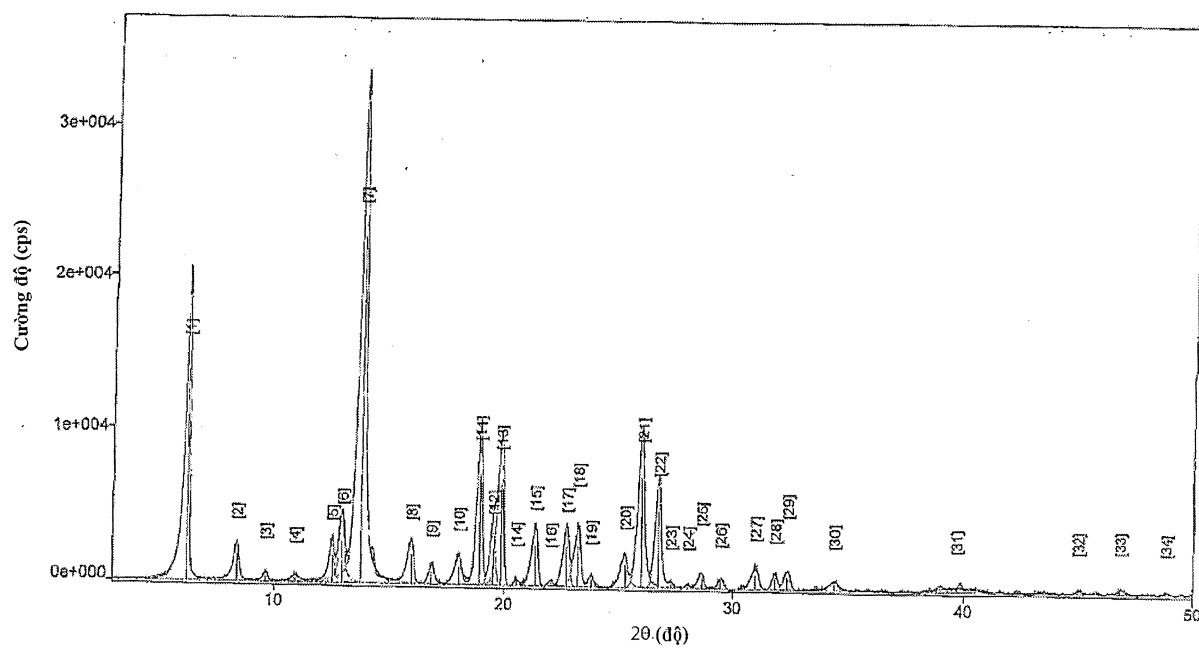


Fig. 1

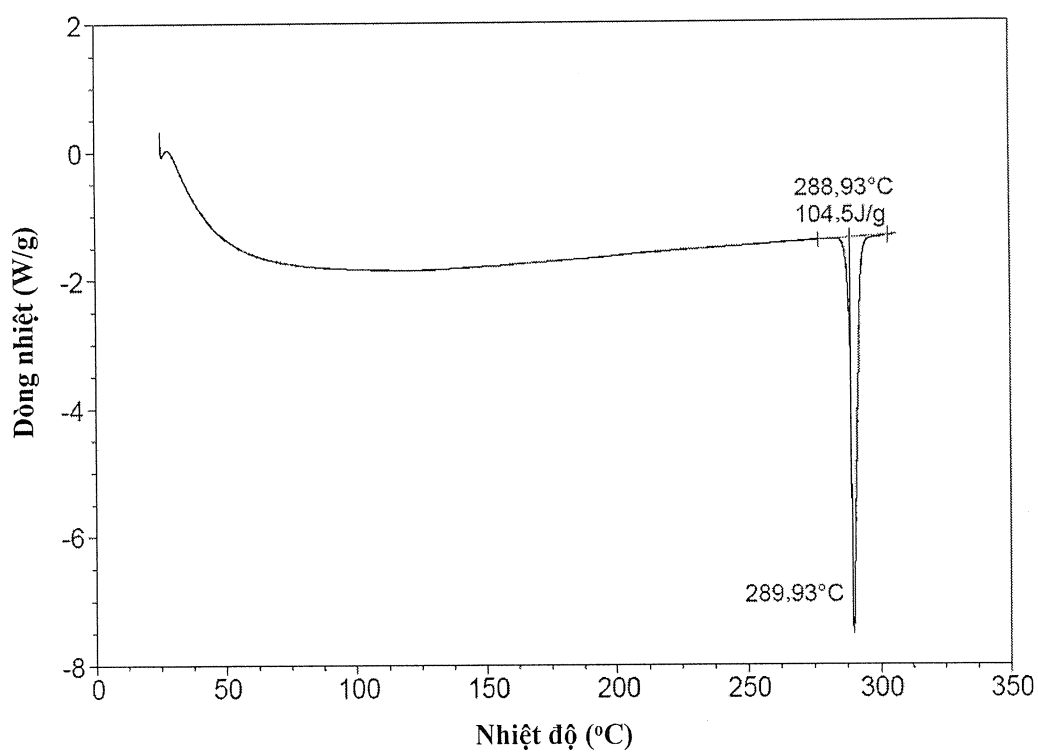
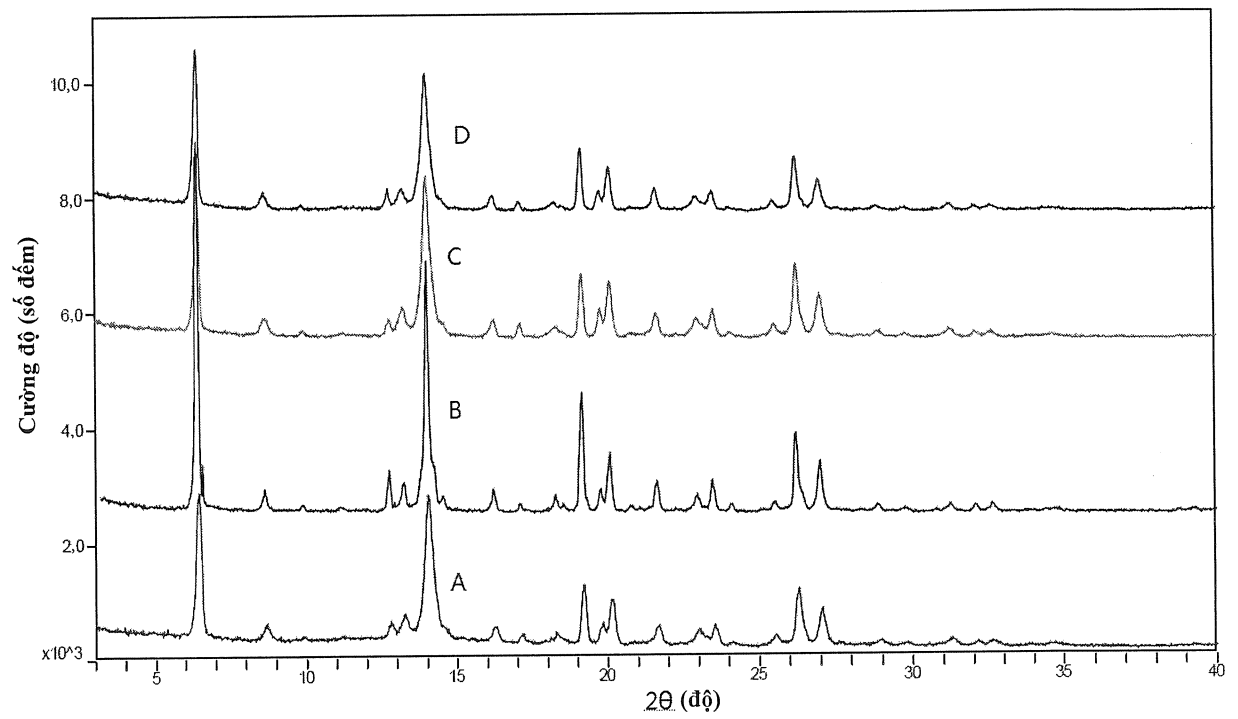


Fig. 2

2/2

**Fig. 3**