



(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

1-0021531

(51)⁷ **C07D 471/04, A61K 31/437, A61P 35/00**

(13) **B**

(21) 1-2016-04520

(22) 05.05.2015

(86) PCT/GB2015/051312 05.05.2015

(87) WO2015/170081 12.11.2015

(30) 61/990,232 08.05.2014 US

(45) 26.08.2019 377

(43) 25.04.2017 349

(73) **ASTRAZENECA AB (SE)**

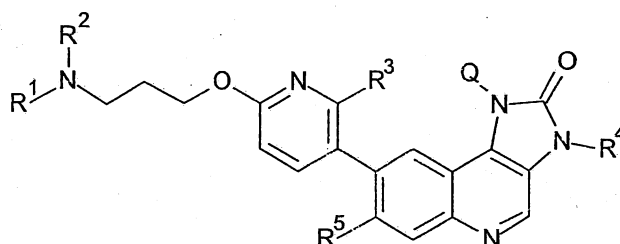
SE-151 85 Sodertalje, Sweden

(72) **BARLAAM, Bernard Christophe (FR), PIKE, Kurt Gordon (GB)**

(74) **Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)**

(54) **HỢP CHẤT IMĐAZO[4,5-C]QUINOLIN-2-ON VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ**

(57)



(I)

Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), và các muối dược dụng của chúng và các dược phẩm chứa chúng, trong đó Q, R¹, R², R³, R⁴ và R⁵ là như được xác định trong phần mô tả. Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng các hợp chất và các muối này để điều trị hoặc phòng bệnh liên quan đến ATM, kể cả ung thư. Sáng chế cũng đề cập đến các dạng tinh thể của các hợp chất imidazo[4,5-c]quinoiin-2-on và các muối dược dụng của chúng; các dược phẩm chứa các hợp chất và các muối này; bộ kit chứa các hợp chất và các muối này; các phương pháp sản xuất các hợp chất và các muối này; các hợp chất trung gian hữu ích để sản xuất các hợp chất và các muối này; và mô tả các phương pháp điều trị bệnh liên quan đến ATM, kể cả ung thư, nhờ việc sử dụng các hợp chất và các muối này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất imidazo[4,5-c]quinolin-2-on được thế và các muối được dụng của chúng. Các hợp chất theo sáng chế và các muối được dụng của chúng điều biến một cách có chọn lọc kinaza đột biến mất điều hòa giãn mao mạch (“ATM”: Ataxia Telangiectasia Mutated), và sáng chế cũng mô tả việc sử dụng các hợp chất và các muối này để điều trị hoặc phòng bệnh liên quan đến ATM, kể cả ung thư. Sáng chế cũng đề cập đến các dạng tinh thể của các hợp chất imidazo[4,5-c]quinolin-2-on được thế và các muối được dụng của chúng; các dược phẩm chứa các hợp chất và các muối này; bộ kit chứa các hợp chất và các muối này; các phương pháp sản xuất các hợp chất và các muối này; các hợp chất trung gian hữu ích để sản xuất các hợp chất và các muối này; và mô tả các phương pháp điều trị bệnh liên quan đến ATM, kể cả ung thư, nhờ việc sử dụng các hợp chất và các muối này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Kinaza ATM là một kinaza serin threonin ban đầu được nhận diện là sản phẩm gen bị đột biến trong chứng mất điều hòa giãn mao mạch. Đột biến mất điều hòa giãn mao mạch nằm trên nhiễm sắc thể người 11q22-23 và mã hóa cho một protein kích thước lớn khoảng 350kDa, nó được đặc tả bởi sự hiện diện của vùng kinaza serin/threonin tương tự phosphatidylinositol (“PI”) 3-kinaza nằm bên cạnh các vùng FRAP-ATM-TRRAP và FATC điều biến chức năng và hoạt tính kinaza ATM. Kinaza ATM đã được nhận diện là có vai trò chính trong phản ứng làm tổn thương ADN do sự đứt gãy sợi xoắn kép gây ra. Các chức năng chủ yếu của nó trong các chuyển tiếp chu kỳ tế bào S/G2/M và tại các chạc sao chép suy yếu là khơi mào các điểm kiểm soát chu kỳ tế bào, cải biến nhiễm sắc thể, sửa chữa HR và các tăng tín hiệu tiền sống sót để duy trì tính toàn vẹn tế bào sau tổn thương ADN (Lavin, 2008).

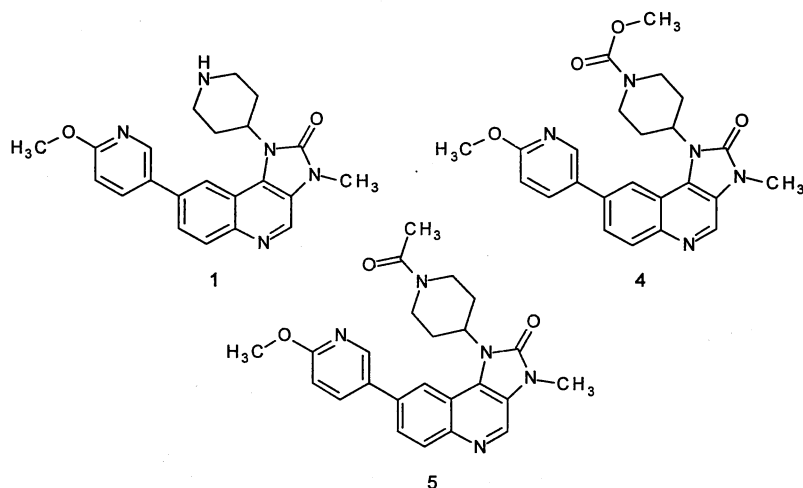
Tín hiệu kinaza ATM có thể được phân chia thành hai loại chính: đường điển hình, truyền tín hiệu cùng với phức chất Mre11-Rad50-NBS1 từ các đứt gãy

sợi xoắn kép và kích hoạt điểm kiểm soát tổn thương ADN, và một vài mô hình kích hoạt không điển hình, chúng được kích hoạt bởi các dạng kéo căng tế bào khác (Cremona et al., 2013).

Kinaza ATM được kích hoạt một cách nhanh chóng và mạnh mẽ để đáp ứng các đứt gãy sợi xoắn kép và được báo báo là có khả năng phosphoryl hóa trên 800 cơ chất (Matsuoka et al., 2007), phối hợp nhiều đường đáp ứng kéo căng (Kurz and Lees Miller, 2004). Kinaza ATM có mặt chủ yếu trong nhân tế bào ở dạng homodimer bất hoạt nhưng bản thân nó tự phosphoryl hóa trên Ser1981 sau khi phát hiện một đứt gãy sợi xoắn kép ADN (đường điển hình), dẫn đến sự phân ly thành một monome có hoạt tính kinaza đầy đủ (Bakkenist et al., 2003). Đây là một sự kiện kích hoạt quan trọng, và do đó ATM phospho-Ser1981 vừa là chỉ thị sinh học được động trực tiếp lẫn là chỉ thị sinh học chọn lọc bệnh nhân học chỉ thị sinh học đối với sự phụ thuộc đường khối u.

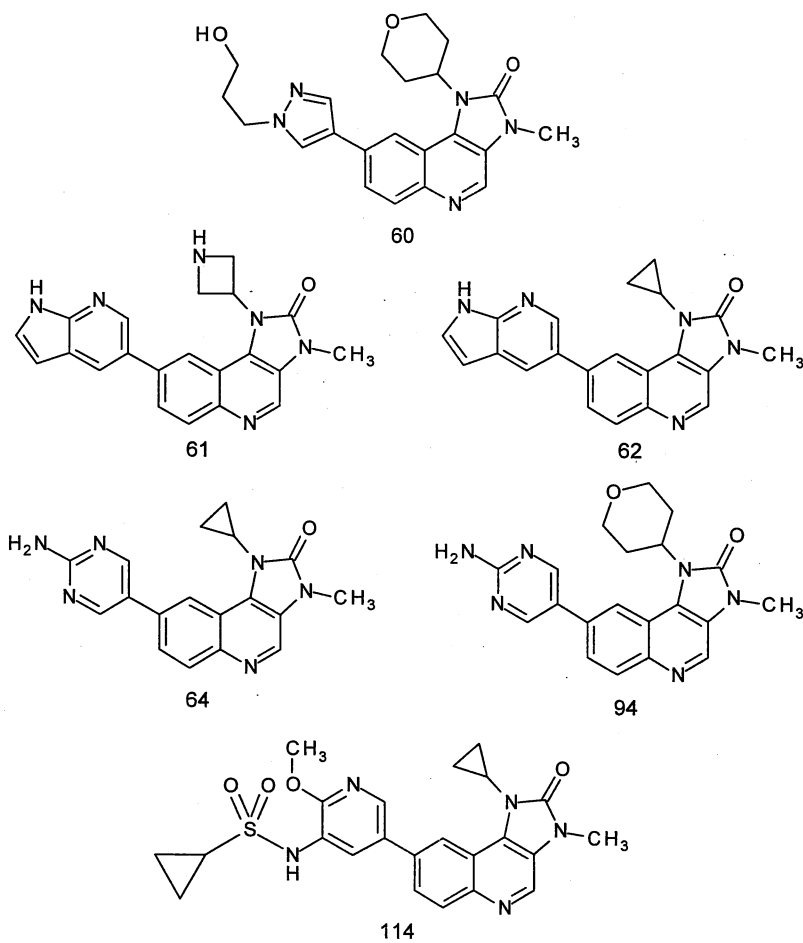
Các đáp ứng kinaza ATM để nhằm tới các đứt gãy sợi xoắn kép nhờ các điều trị chống ung thư thông thường gây ra như chiếu xạ ion hóa và các chất ức chế topoisomerase-II (doxorubicin, etoposide) cũng như các chất ức chế topoisomerase-I (ví dụ, irinotecan và topotecan) thông qua sự chuyển hóa đứt gãy sợi xoắn đơn thành đứt gãy sợi xoắn kép trong khi sao chép. Việc ức chế kinaza ATM có thể mang lại hoạt tính cho tác nhân bất kỳ trong số các tác nhân này, và vì vậy, các chất ức chế kinaza ATM được kỳ vọng hữu dụng để điều trị ung thư, ví dụ, làm các đối tác thành viên cho các trị liệu hiện hành.

CN102372711A mô tả các hợp chất imidazo[4,5-c]quinolin-2-on nhất định mà được xem là các chất ức chế kép PI 3-kinaza α và đích kinaza rapamycin ("mTOR") của động vật có vú. Nằm trong số các hợp chất được kể đến trong CN102372711A là các hợp chất sau:



Một vài hợp chất đã được mô tả trong CN102372711A

CN102399218A mô tả các hợp chất imidazo[4,5-c]quinolin-2-on nhất định mà được xem là các chất ức chế PI 3-kinaza α . Nằm trong số các hợp chất được kể đến trong CN102399218A là các hợp chất sau:



Một vài hợp chất đã được mô tả trong CN102399218A

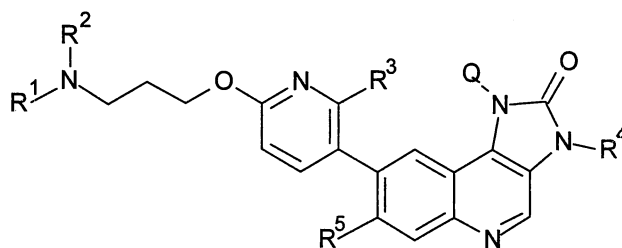
Mặc dù các hợp chất đã được mô tả trong CN102372711A và CN102399218A đã được công bố là có hoạt tính đối với PI 3-kinaza α và trong một số trường hợp là có hoạt tính đối với kinaza mTOR, song vẫn có nhu cầu phát triển các hợp chất có hiệu quả hơn đối với các enzym kinaza khác nhau, như kinaza ATM. Hiện vẫn tồn tại nhu cầu về các hợp chất mới có tác động đối với các enzym kinaza nhất định, như kinaza ATM, theo phương thức có tính chọn lọc cao (tức là bởi sự điều biến ATM một cách hiệu quả hơn so với các đích sinh học khác).

Như được chứng minh trong các phần mô tả ở dưới (ví dụ, trong các thử nghiệm trong phần mô tả ví dụ thực hiện sáng chế), các hợp chất theo sáng chế nói chung có hoạt tính ức chế kinaza ATM rất hiệu nghiệm, nhưng lại có hoạt tính ít hơn đáng kể đối với các enzym kinaza khác, như PI 3-kinaza α , kinaza mTOR và kinaza protein có liên quan tới mất điều hòa giãn mao mạch và Rad3 (“ATR”). Do đó, các hợp chất theo sáng chế không những có khả năng ức chế kinaza ATM, mà có thể được xem là các chất ức chế có tính chọn lọc cao đối với kinaza ATM.

Nhờ vào bản chất có tính chọn lọc cao, các hợp chất theo sáng chế được kỳ vọng là đặc biệt hữu ích để điều trị các bệnh trong đó kinaza ATM có liên quan (ví dụ, để điều trị ung thư), đồng thời cũng được mong muốn nếu làm giảm đến mức tối thiểu các hiệu ứng lỗi đích hoặc độc tính có thể phát sinh do sự ức chế các enzym kinaza tyrosin khác, như 3-kinaza α nhóm PI, kinaza mTOR và kinaza ATR.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có công thức (I):



(I)

hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

Q là vòng xyclobutyl hoặc xyclopentyl, mỗi vòng này tùy ý được thế bởi một nhóm hydroxy hoặc metoxy, hoặc Q là vòng oxetanyl, tetrahydrofuranyl hoặc oxanyl, mỗi vòng này tùy ý được thế bởi một nhóm methyl;

R¹ là methyl;

R² là hydro hoặc methyl; hoặc R¹ và R² cùng nhau tạo ra vòng azetidinyl, pyrrolidinyl hoặc piperidinyl;

R³ là hydro hoặc flo;

R⁴ là hydro hoặc methyl; và

R⁵ là hydro hoặc flo.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, và ít nhất một chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng.

Theo một khía cạnh, sáng chế cũng đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, dùng để trị liệu.

Theo một khía cạnh, sáng chế cũng đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, dùng để điều trị ung thư.

Theo một khía cạnh, sáng chế cũng đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, để sản xuất thuốc điều trị ung thư.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị ung thư ở động vật máu nóng cần điều trị, bao gồm việc cho động vật máu nóng này dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1: Mẫu nhiễu xạ tia X trên mẫu bột dạng A của 8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-methyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on.

Fig.2: Biểu đồ nhiệt DSC (Differential Scanning Calorimetry: Phân tích nhiệt quét vi sai) dạng A của 8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-methyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on.

Fig.3: Đồ thị thể hiện mức độ ức chế sự phát triển khối u trên mô hình chuột nhắt ghép ngoại lai bởi 8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-1-(cis-

3-metoxycyclobutyl)-3-methylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on (Ví dụ 2) kết hợp với Irinotecan.

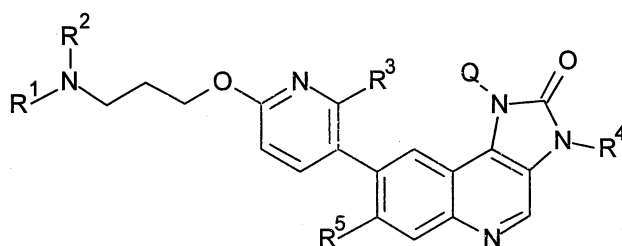
Fig.4: Đồ thị thể hiện mức độ ức chế sự phát triển khối u trên mô hình chuột nhắt ghép ngoại lai bởi 8-[6-(3-đimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-methyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on (Ví dụ 1) kết hợp với Irinotecan.

Fig.5: Đồ thị thể hiện mức độ ức chế sự phát triển khối u trên mô hình chuột nhắt ghép ngoại lai bởi 8-[6-(3-đimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-methyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on (ví dụ 1) kết hợp với Olaparib.

Mô tả chi tiết sáng chế

Nhiều phương án theo sáng chế được mô tả chi tiết trong phần mô tả và sẽ là rõ ràng với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Cần hiểu rằng sáng chế không chỉ được giới hạn ở các phương án cụ thể bất kỳ.

Theo phương án thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



(I)

hoặc muối được dung của nó, trong đó:

Q là vòng xyclobutyl hoặc xyclopentyl, mỗi vòng này tùy ý được thế bởi một nhóm hydroxy hoặc metoxy, hoặc Q là vòng oxetanyl, tetrahydrofuranyl hoặc oxanyl, mỗi vòng này tùy ý được thế bởi một nhóm methyl;

R¹ là methyl;

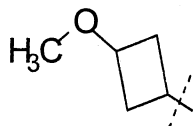
R² là hydro hoặc methyl; hoặc R¹ và R² cùng nhau tạo ra vòng azetidinyl, pyrrolidinyl hoặc piperidinyl;

R³ là hydro hoặc flo;

R⁴ là hydro hoặc methyl; và

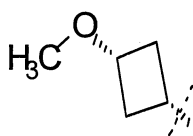
R⁵ là hydro hoặc flo.

Các thuật ngữ “vòng xyclobutyl” và “vòng xyclopentyl” chỉ các vòng cacbon không chứa các nguyên tử khác loại. Nhóm 1-metoxycyclobut-3-yl và nhóm 3-metoxycyclobut-1-yl có cùng cấu trúc, như được thể hiện ở dưới.



1-metoxycyclobut-3-yl/3-metoxycyclobut-1-yl

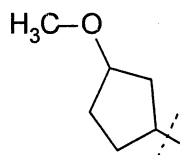
Nhóm cis-1-metoxy-xyclobut-3-yl là tương đương với với nhóm cis-3-metoxy-xyclobut-1-yl và có cấu trúc sau:



cis-1-metoxy-xyclobut-3-yl/cis-3-metoxy-xyclobut-1-yl

Các quy ước tương tự được áp dụng cho các nhóm xyclobutyl khác, ví dụ, nhóm 1-hydroxycyclobut-3-yl và nhóm 3-hydroxycyclobut-1-yl.

Theo cách thức tương tự, nhóm 1-metoxycyclopent-3-yl và nhóm 3-metoxycyclopent-1-yl có cùng cấu trúc, như được thể hiện ở dưới.



1-metoxycyclopent-3-yl/3-metoxycyclopent-1-yl

Thuật ngữ “vòng oxetanyl” để chỉ bao gồm các nhóm oxetan-2-yl và oxetan-3-yl, có cấu trúc của chúng được chỉ ra ở dưới.

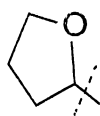


oxetan-2-yl

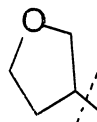


oxetan-3-yl

Thuật ngữ “vòng tetrahydrofuranyl” để chỉ bao gồm các nhóm tetrahydrofuran-2-yl và tetrahydrofuran-3-yl, có cấu trúc của chúng được chỉ ra ở dưới.

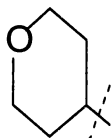


tetrahydrofuran-2-yl

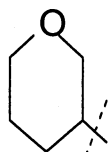


tetrahydrofuran-3-yl

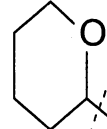
Thuật ngữ “vòng oxanyl” để chỉ bao gồm các nhóm oxan-2-yl, oxan-3-yl, và oxan-4-yl, có cấu trúc của chúng được chỉ ra ở dưới.



oxan-4-yl



oxan-3-yl



oxan-2-yl

Trong các cấu trúc nêu trên, đường nét đứt thể hiện vị trí liên kết của nhóm có liên quan.

Vòng oxanyl cũng có thể được gọi là vòng tetrahydropyran-yl. Tương tự, vòng oxan-4-yl có thể còn được gọi là vòng tetrahydropyran-4-yl; vòng oxan-3-yl có thể còn được gọi là vòng tetrahydropyran-3-yl, và vòng oxan-2-yl có thể còn được gọi là vòng tetrahydropyran-2-yl.

Khi nhắc đến rằng “ R^1 và R^2 cùng nhau tạo ra vòng azetidinyl, pyrrolidinyl hoặc piperidinyl”, thì điều đó có nghĩa là các nhóm R^1 và R^2 được nối với nhau qua một liên kết cộng hóa trị cacbon-cacbon để tạo ra mạch alkylen chưa được thế có độ dài thích hợp cho vòng tương ứng. Ví dụ, khi R^1 và R^2 cùng nhau tạo ra vòng pyrrolidinyl, R^1 và R^2 cùng với nhau thể hiện mạch butylen chưa được thế mà được gắn vào nguyên tử nitơ có liên quan trong Công thức (I) ở cả hai nguyên tử cacbon đầu cuối.

Khi thuật ngữ “tùy ý” được sử dụng, thì có nghĩa là dấu hiệu tương ứng đi kèm với nó có thể có hoặc không. Như vậy, việc sử dụng thuật ngữ “tùy ý” bao gồm các trường hợp trong đó dấu hiệu này có mặt, và cả các trường hợp trong đó dấu hiệu này không có mặt. Ví dụ, cụm từ “tùy ý được thế bởi một nhóm metoxy” bao gồm các nhóm có và không có mặt phần tử thay thế metoxy.

Thuật ngữ “được thế” có nghĩa là một hoặc nhiều nguyên tử hydro (ví dụ, 1 hoặc 2 nguyên tử hydro, hoặc theo cách khác là 1 nguyên tử hydro) trên nhóm được chỉ ra được thay thế bằng (các) phần tử thay thế được chỉ ra (ví dụ, 1 hoặc 2

phần tử thay thế, hoặc theo cách khác là 1 phần tử thay thế), miễn là (các) nguyên tử bất kỳ mang phần tử thay thế phải phù hợp về hóa trị được phép. Việc kết hợp phần tử thay thế chỉ bao gồm các hợp chất và các hợp chất tổng hợp trung gian bền. Thuật ngữ “bền” có nghĩa là hợp chất trung gian hoặc hợp chất có liên quan phải đủ bền vững để có thể phân lập được và có tính hữu ích để làm hợp chất tổng hợp trung gian hoặc để làm một tác nhân có tính hữu ích trị liệu hiệu lực. Nếu một nhóm không được mô tả là “được thế”, hoặc “tùy ý được thế”, thì sẽ được hiểu là nhóm này là chưa được thế (tức là, không một nguyên tử hydro nào trên nhóm được chỉ ra đã được thay thế).

Thuật ngữ “được dụng” được sử dụng để định rõ rằng một đối tượng (ví dụ, muối, dạng liều, chất pha loãng hoặc chất mang) là thích hợp để dùng trên bệnh nhân. Danh sách các muối được dụng được lấy làm ví dụ có thể tìm thấy trong ấn phẩm: *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, Weinheim/Zurich: Wiley-VCH/VHCA, 2002. Ví dụ, muối được dụng thích hợp của hợp chất có công thức (I) là muối cộng axit. Muối cộng axit của hợp chất có công thức (I) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất này tiếp xúc với axit vô cơ hoặc hữu cơ thích hợp trong các điều kiện đã biết đối với người hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Muối cộng axit có thể được tạo ra, ví dụ, bằng cách sử dụng axit vô cơ được chọn từ nhóm bao gồm axit clohydric, axit bromhydric, axit sulphuric và axit phosphoric. Muối cộng axit cũng có thể được tạo ra bằng cách sử dụng axit hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm axit trifloaxetic, axit xitric, axit maleic, axit oxalic, axit axetic, axit formic, axit benzoic, axit fumaric, axit succinic, axit tartaric, axit lactic, axit pyruvic, axit metansulfonic, axit benzensulfonic và axit para-toluensulfonic.

Do đó, theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, trong đó muối được dụng này là muối của axit clohydric, axit bromhydric, axit sulphuric, axit phosphoric, axit trifloaxetic, axit xitric, axit maleic, axit oxalic, axit axetic, axit formic, axit benzoic, axit fumaric, axit succinic, axit tartaric, axit lactic, axit pyruvic, axit metansulfonic, axit benzensulfonic hoặc axit para-toluensulfonic. Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, trong đó muối được dụng này là muối của axit trifloaxetic, axit formic hoặc axit metansulfonic. Theo

một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, trong đó muối được dụng này là muối của axit trifloaxetic hoặc axit metansulfonic. Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, trong đó muối được dụng này là muối của axit metansulfonic. Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, trong đó muối được dụng này là muối của axit mono-metansulfonic, tức là hệ số tỷ lệ giữa hợp chất có công thức (I) và axit metansulfonic bằng 1:1.

Một phương án tiếp theo của sáng chế là cấu thành từ phương án bất kỳ trong số các phương án đã được xác định trong phần mô tả (ví dụ, phương án theo điểm 1 yêu cầu bảo hộ) với điều kiện là một hoặc nhiều ví dụ cụ thể (ví dụ, một, hai hoặc ba ví dụ cụ thể) được chọn từ nhóm bao gồm các ví dụ 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70 và 71 được tách ra thành các phương án riêng biệt.

Sự xác định của các biến trong công thức (I) được đưa ra dưới đây. Các giá trị này có thể được sử dụng kết hợp với bất kỳ trong số các định nghĩa, các điểm yêu cầu bảo hộ (ví dụ, điểm 1 yêu cầu bảo hộ), hoặc các phương án đã được xác định trong phần mô tả để cấu thành các phương án khác.

- a) Q là vòng xyclobutyl hoặc xyclopentyl, mỗi vòng này được thế bởi một nhóm hydroxy hoặc metoxy, hoặc Q là vòng oxetanyl, tetrahydrofuranyl hoặc oxanyl, mỗi vòng này tùy ý được thế bởi một nhóm methyl.
- b) Q là vòng xyclobutyl được thế bởi một nhóm hydroxy hoặc metoxy, hoặc Q là vòng oxetanyl hoặc oxanyl, mỗi vòng này tùy ý được thế bởi một nhóm methyl.
- c) Q là vòng xyclobutyl được thế bởi một nhóm hydroxy hoặc metoxy, hoặc Q là vòng oxetanyl hoặc oxanyl.
- d) Q là xyclobutyl, 1-metoxi-xyclobut-3-yl, 1-hydroxy-xyclobut-3-yl, 3-metoxixyclopent-1-yl, oxetan-3-yl, tetrahydrofuran-3-yl, oxan-3-yl, oxan-4-yl hoặc 4-metyloxan-4-yl.

- e) Q là 1-metoxi-xyclobut-3-yl, 1-hydroxy-xyclobut-3-yl, 3-metoxycyclopent-1-yl, oxetan-3-yl, oxan-3-yl, oxan-4-yl hoặc 4-metyloxan-4-yl.
- f) Q là 1-metoxi-xyclobut-3-yl, 1-hydroxy-xyclobut-3-yl hoặc oxan-4-yl.
- g) Q là cis-1-metoxi-xyclobut-3-yl hoặc oxan-4-yl.
- h) Q là vòng xyclobutyl hoặc xyclopentyl, mỗi vòng này tùy ý được thế bởi một nhóm hydroxy hoặc metoxy.
- i) Q là vòng xyclobutyl hoặc xyclopentyl, mỗi vòng này tùy ý được thế bởi một nhóm metoxy.
- j) Q là vòng xyclobutyl đã được thế bởi một nhóm hydroxy hoặc metoxy.
- k) Q là xyclobutyl, 1-hydroxy-xyclobut-3-yl hoặc 1-metoxi-xyclobut-3-yl.
- l) Q là xyclobutyl.
- m) Q là vòng xyclopentyl đã được thế bởi một nhóm hydroxy hoặc metoxy.
- n) Q là vòng xyclopentyl đã được thế bởi một nhóm metoxy.
- o) Q là 3-metoxycyclopent-1-yl.
- p) Q là 1-hydroxy-xyclobut-3-yl hoặc 1-metoxi-xyclobut-3-yl.
- q) Q là cis-1-hydroxy-xyclobut-3-yl hoặc cis-1-metoxi-xyclobut-3-yl.
- r) Q là cis-1-metoxi-xyclobut-3-yl.
- s) Q là vòng oxetanyl, tetrahydrofuranyl hoặc oxanyl, mỗi vòng này tùy ý được thế bởi một nhóm metyl.
- t) Q là vòng oxetanyl hoặc oxanyl, mỗi vòng này tùy ý được thế bởi một nhóm metyl.
- u) Q là vòng oxetanyl hoặc tetrahydrofuranyl.
- v) Q là vòng oxetanyl.
- w) Q là oxetan-3-yl.
- x) Q là vòng tetrahydrofuranyl.
- y) Q là tetrahydrofuran-3-yl.
- z) Q là vòng oxanyl tùy ý được thế bởi một nhóm metyl.
- aa) Q là vòng oxanyl.
- bb) Q là oxan-4-yl.
- cc) R¹ là metyl.
- dd) R² là metyl.

- ee) R^2 là hydro.
- ff) R^1 là methyl và R^2 là hydro hoặc methyl.
- gg) R^1 và R^2 đều là methyl; hoặc R^1 và R^2 cùng nhau tạo ra vòng pyrrolidinyl.
- hh) R^1 và R^2 đều là methyl.
- ii) R^1 và R^2 cùng nhau tạo ra vòng azetidinyl, pyrrolidinyl hoặc piperidinyl.
- jj) R^1 và R^2 cùng nhau tạo ra vòng azetidinyl.
- kk) R^1 và R^2 cùng nhau tạo ra vòng pyrrolidinyl.
- ll) R^1 và R^2 cùng nhau tạo ra vòng piperidinyl.
- mm) R^3 và R^5 đều là hydro.
- nn) R^3 là hydro.
- oo) R^3 là flo.
- pp) R^4 là hydro.
- qq) R^4 là methyl.
- rr) R^5 là hydro.
- ss) R^5 là flo.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dùng của nó, trong đó:

Q là xyclobutyl, 1-metoxi-xyclobut-3-yl, 1-hydroxy-xyclobut-3-yl, 3-metoxycyclopent-1-yl, oxetan-3-yl, tetrahydrofuran-3-yl, oxan-3-yl, oxan-4-yl hoặc 4-metyloxan-4-yl;

R^1 là methyl;

R^2 là hydro hoặc methyl; hoặc R^1 và R^2 cùng nhau tạo ra vòng azetidinyl, pyrrolidinyl hoặc piperidinyl;

R^3 là hydro hoặc flo;

R^4 là hydro hoặc methyl; và

R^5 là hydro hoặc flo.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dùng của nó, trong đó:

Q là 1-metoxi-xyclobut-3-yl, 1-hydroxy-xyclobut-3-yl, 3-metoxycyclopent-1-yl, oxetan-3-yl, oxan-3-yl, oxan-4-yl hoặc 4-metyloxan-4-yl;

R^1 là methyl;

R^2 là hydro hoặc methyl; hoặc R^1 và R^2 cùng nhau tạo ra vòng azetidinyl, pyrrolidinyl hoặc piperidinyl;

R^3 là hydro hoặc flo;

R^4 là hydro hoặc methyl; và

R^5 là hydro hoặc flo.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

Q là 1-metoxi-xyclobut-3-yl, 1-hydroxy-xyclobut-3-yl hoặc 3-metoxycyclopent-1-yl;

R^1 là methyl;

R^2 là hydro hoặc methyl; hoặc R^1 và R^2 cùng nhau tạo ra vòng azetidinyl, pyrrolidinyl hoặc piperidinyl;

R^3 là hydro hoặc flo;

R^4 là hydro hoặc methyl; và

R^5 là hydro hoặc flo.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

Q là oxetan-3-yl, oxan-3-yl, oxan-4-yl hoặc 4-metyloxan-4-yl;

R^1 là methyl;

R^2 là hydro hoặc methyl; hoặc R^1 và R^2 cùng nhau tạo ra vòng azetidinyl, pyrrolidinyl hoặc piperidinyl;

R^3 là hydro hoặc flo;

R^4 là hydro hoặc methyl; và

R^5 là hydro hoặc flo.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

Q là cis-1-metoxi-xyclobut-3-yl hoặc oxan-4-yl;

R^1 là methyl;

R^2 là methyl hoặc hydro;

R^3 là hydro;

R^4 là methyl hoặc hydro; và

R^5 là hydro.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

8-[6-(3-đimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-đimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3-metylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-đimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-7-flo-3-metyl-1-(4-metyloxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-đimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-metyl-1-(oxetan-3-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-đimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-1-(cis-3-hydroxycyclobutyl)-3-metylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-đimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-7-flo-1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3-metylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-đimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-metyl-1-(4-metyloxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-đimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-7-flo-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-đimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-7-flo-3-metyl-1-(oxetan-3-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-đimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-7-flo-3-metyl-1-[(3R)-oxan-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-đimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-7-flo-3-metyl-1-[(3S)-oxan-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-đimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-đimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-1-(oxan-4-yl)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-[3-(azetidín-1-yl)propoxy]pyridin-3-yl]-1-(cis-3-hydroxycyclobutyl)-3-metylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

1-(3-cis-hydroxycyclobutyl)-3-metyl-8-[6-(3-pyrrolidín-1-yl)propoxy]pyridin-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-methyl-1-[(3R)-oxan-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-methyl-1-[(3S)-oxan-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)-2-flopyridin-3-yl]-1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3-methylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)-2-flopyridin-3-yl]-7-flo-1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3-methylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)-2-flopyridin-3-yl]-3-methyl-1-[(3S)-oxan-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)-2-flopyridin-3-yl]-3-methyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)-2-flopyridin-3-yl]-3-methyl-1-[(3R)-oxan-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

7-flo-3-methyl-8-[6-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-3-pyridyl]-1-[(3S)-tetrahydropyran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

7-flo-3-methyl-8-[6-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-3-pyridyl]-1-[(3S)-tetrahydropyran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-1-[(1R,3R)-3-metoxycyclopentyl]-3-methylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-1-[(1S,3S)-3-metoxycyclopentyl]-3-methylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

7-flo-1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3-methyl-8-[6-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)pyridin-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3-methyl-8-[6-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)pyridin-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

3-methyl-1-[(3S)-oxan-3-yl]-8-[6-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)pyridin-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

3-methyl-1-(oxan-4-yl)-8-[6-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)pyridin-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

3-methyl-1-[(3S)-oxan-3-yl]-8-[6-(3-piperidin-1-ylpropoxy)pyridin-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

3-metyl-1-[(3R)-oxan-3-yl]-8-[6-(3-piperidin-1-ylpropoxy)pyridin-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3-metyl-8-[6-(3-piperidin-1-ylpropoxy)pyridin-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-[3-(azetidin-1-yl)propoxy]pyridin-3-yl]-3-metyl-1-[(3R)-oxan-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-8-[6-(3-pyrolidin-1-ylpropoxy)pyridin-3-yl]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

1-(oxan-4-yl)-8-[6-(3-piperidin-1-ylpropoxy)pyridin-3-yl]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

3-metyl-1-(oxan-4-yl)-8-[6-(3-piperidin-1-ylpropoxy)pyridin-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

8-[6-[3-(azetidin-1-yl)propoxy]pyridin-3-yl]-1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3-metylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-[3-(azetidin-1-yl)propoxy]pyridin-3-yl]-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

3-metyl-8-[6-(3-metylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

3-metyl-8-[6-(3-metylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-1-[(3S)-oxan-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on; và

1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3-metyl-8-[6-(3-metylaminopropoxy)pyridin-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

3-metyl-8-[6-[3-(metylamino)propoxy]-3-pyridyl]-1-[(3R)-tetrahydropyran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-[3-(đimetylamino)propoxy]-3-pyridyl]-3-metyl-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-[3-(đimetylamino)propoxy]-3-pyridyl]-3-metyl-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

1-cyclobutyl-8-[6-[3-(đimetylamino)propoxy]-3-pyridyl]-3-metyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

7-flo-3-metyl-8-[6-[3-(1-piperidyl)propoxy]-3-pyridyl]-1-[(3S)-tetrahydropyran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-[3-(dimethylamino)propoxy]-2-flo-3-pyridyl]-7-flo-3-metyl-1-[(3S)-tetrahydropyran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-[3-(dimethylamino)propoxy]-2-flo-3-pyridyl]-3-metyl-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-[3-(dimethylamino)propoxy]-2-flo-3-pyridyl]-3-metyl-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

1-xyclobutyl-8-[6-[3-(dimethylamino)propoxy]-2-flo-3-pyridyl]-3-metyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-[3-(dimethylamino)propoxy]-2-flo-3-pyridyl]-3-metyl-1-(oxetan-3-yl)imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

7-flo-3-metyl-8-[6-[3-(1-piperidyl)propoxy]-3-pyridyl]-1-tetrahydropyran-4-yl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on

3-metyl-8-[6-[3-(1-piperidyl)propoxy]-3-pyridyl]-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

3-metyl-8-[6-[3-(1-piperidyl)propoxy]-3-pyridyl]-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

3-metyl-1-(oxetan-3-yl)-8-[6-[3-(1-piperidyl)propoxy]-3-pyridyl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

1-xyclobutyl-3-metyl-8-[6-[3-(1-piperidyl)propoxy]-3-pyridyl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

1-xyclobutyl-3-metyl-8-[6-(3-pyrolidin-1-ylpropoxy)-3-pyridyl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

3-metyl-8-[6-(3-pyrolidin-1-ylpropoxy)-3-pyridyl]-1-[(3R)-tetrahydropyran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-[3-(azetidín-1-yl)propoxy]-3-pyridyl]-3-metyl-1-[(3S)-tetrahydropyran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[2-flo-6-(3-pyrolidin-1-ylpropoxy)-3-pyridyl]-3-metyl-1-[(3S)-tetrahydropyran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-[3-(dimethylamino)propoxy]-3-pyridyl]-7-flo-1-[(1R,3R)-3-metoxycyclopentyl]-3-metyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-[3-(dimethylamino)propoxy]-3-pyridyl]-7-flo-1-[(1S,3S)-3-metoxycyclopentyl]-3-metyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

1-[(1R,3R)-3-metoxycyclopentyl]-3-metyl-8-[6-[3-(1-piperidyl)propoxy]-3-pyridyl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

1-[(1S,3S)-3-metoxycyclopentyl]-3-metyl-8-[6-[3-(1-piperidyl)propoxy]-3-pyridyl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

1-[(1S,3S)-3-metoxycyclopentyl]-3-metyl-8-[6-(3-pyrolidin-1-ylpropoxy)-3-pyridyl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

1-[(1R,3R)-3-metoxycyclopentyl]-3-metyl-8-[6-(3-pyrolidin-1-ylpropoxy)-3-pyridyl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-[3-(dimethylamino)propoxy]-2-flo-3-pyridyl]-1-[(1R,3R)-3-metoxycyclopentyl]-3-metyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-[3-(dimethylamino)propoxy]-2-flo-3-pyridyl]-1-[(1S,3S)-3-metoxycyclopentyl]-3-metyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-[3-(dimethylamino)propoxy]-3-pyridyl]-7-flo-1-[(1R,3S)-3-metoxycyclopentyl]-3-metyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on; và

8-[6-[3-(dimethylamino)propoxy]-3-pyridyl]-7-flo-1-[(1S,3R)-3-metoxycyclopentyl]-3-metyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3-metyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-7-flo-3-metyl-1-(4-metyloxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-metyl-1-(oxetan-3-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-1-(cis-3-hydroxycyclobutyl)-3-metyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-7-flo-1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3-metyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-metyl-1-(4-metyloxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-7-flo-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-7-flo-3-metyl-1-(oxetan-3-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-7-flo-3-metyl-1-[(3R)-oxan-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-7-flo-3-metyl-1-[(3S)-oxan-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-1-(oxan-4-yl)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-[3-(azetidin-1-yl)propoxy]pyridin-3-yl]-1-(cis-3-hydroxycyclobutyl)-3-metylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

1-(3-cis-hydroxycyclobutyl)-3-metyl-8-[6-(3-pyrolidin-1-ylpropoxy)pyridin-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-metyl-1-[(3R)-oxan-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-metyl-1-[(3S)-oxan-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)-2-flopyridin-3-yl]-1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3-metylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)-2-flopyridin-3-yl]-7-flo-1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3-metylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)-2-flopyridin-3-yl]-3-metyl-1-[(3S)-oxan-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)-2-flopyridin-3-yl]-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)-2-flopyridin-3-yl]-3-metyl-1-[(3R)-oxan-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

3-metyl-1-[(3R)-oxan-3-yl]-8-[6-(3-pyrolidin-1-ylpropoxy)pyridin-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-1-[(1R,3R)-3-metoxycyclopentyl]-3-methylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-1-[(1S,3S)-3-metoxycyclopentyl]-3-methylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

7-flo-1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3-methyl-8-[6-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)pyridin-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3-methyl-8-[6-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)pyridin-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

3-methyl-1-[(3S)-oxan-3-yl]-8-[6-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)pyridin-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

3-methyl-1-(oxan-4-yl)-8-[6-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)pyridin-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

3-methyl-1-[(3S)-oxan-3-yl]-8-[6-(3-piperidin-1-ylpropoxy)pyridin-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

3-methyl-1-[(3R)-oxan-3-yl]-8-[6-(3-piperidin-1-ylpropoxy)pyridin-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3-methyl-8-[6-(3-piperidin-1-ylpropoxy)pyridin-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-[3-(azetidin-1-yl)propoxy]pyridin-3-yl]-3-methyl-1-[(3R)-oxan-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-8-[6-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)pyridin-3-yl]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

1-(oxan-4-yl)-8-[6-(3-piperidin-1-ylpropoxy)pyridin-3-yl]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

3-methyl-1-(oxan-4-yl)-8-[6-(3-piperidin-1-ylpropoxy)pyridin-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

8-[6-[3-(azetidin-1-yl)propoxy]pyridin-3-yl]-1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3-methylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-[3-(azetidin-1-yl)propoxy]pyridin-3-yl]-3-methyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

3-methyl-8-[6-(3-methylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

3-metyl-8-[6-(3-metylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-1-[(3S)-oxan-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on; và

1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3-metyl-8-[6-(3-metylaminopropoxy)pyridin-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

8-[6-(3-đimetylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-đimetylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3-metylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-đimetylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-7-flo-3-metyl-1-(4-metyloxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-đimetylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-metyl-1-(oxetan-3-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-đimetylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-1-(cis-3-hydroxycyclobutyl)-3-metylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-đimetylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-7-flo-1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3-metylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-đimetylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-metyl-1-(4-metyloxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-đimetylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-7-flo-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-đimetylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-7-flo-3-metyl-1-(oxetan-3-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-đimetylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-7-flo-3-metyl-1-[(3R)-oxan-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-đimetylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-7-flo-3-metyl-1-[(3S)-oxan-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-đimetylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-đimetylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-1-(oxan-4-yl)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-[3-(azetidīn-1-yl)propoxy]pyridīn-3-yl]-1-(cis-3-hydroxyxyclobutyl)-3-metylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

1-(3-cis-hydroxyxyclobutyl)-3-metyl-8-[6-(3-pyrolidīn-1-ylpropoxy)pyridīn-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-dimetylaminopropoxy)pyridīn-3-yl]-3-metyl-1-[(3R)-oxan-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-dimetylaminopropoxy)pyridīn-3-yl]-3-metyl-1-[(3S)-oxan-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-dimetylaminopropoxy)-2-flopyridīn-3-yl]-1-(cis-3-metoxixyclobutyl)-3-metylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-dimetylaminopropoxy)-2-flopyridīn-3-yl]-7-flo-1-(cis-3-metoxixyclobutyl)-3-metylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-dimetylaminopropoxy)-2-flopyridīn-3-yl]-3-metyl-1-[(3S)-oxan-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-dimetylaminopropoxy)-2-flopyridīn-3-yl]-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-dimetylaminopropoxy)-2-flopyridīn-3-yl]-3-metyl-1-[(3R)-oxan-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

3-metyl-1-[(3R)-oxan-3-yl]-8-[6-(3-pyrolidīn-1-ylpropoxy)pyridīn-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

7-flo-1-(cis-3-metoxixyclobutyl)-3-metyl-8-[6-(3-pyrolidīn-1-ylpropoxy)pyridīn-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

1-(cis-3-metoxixyclobutyl)-3-metyl-8-[6-(3-pyrolidīn-1-ylpropoxy)pyridīn-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

3-metyl-1-[(3S)-oxan-3-yl]-8-[6-(3-pyrolidīn-1-ylpropoxy)pyridīn-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

3-metyl-1-(oxan-4-yl)-8-[6-(3-pyrolidīn-1-ylpropoxy)pyridīn-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

3-metyl-1-[(3S)-oxan-3-yl]-8-[6-(3-piperidīn-1-ylpropoxy)pyridīn-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

3-metyl-1-[(3R)-oxan-3-yl]-8-[6-(3-piperidīn-1-ylpropoxy)pyridīn-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3-metyl-8-[6-(3-piperidin-1-ylpropoxy)pyridin-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-[3-(azetidin-1-yl)propoxy]pyridin-3-yl]-3-metyl-1-[(3R)-oxan-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-8-[6-(3-pyrolidin-1-ylpropoxy)pyridin-3-yl]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

1-(oxan-4-yl)-8-[6-(3-piperidin-1-ylpropoxy)pyridin-3-yl]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

3-metyl-1-(oxan-4-yl)-8-[6-(3-piperidin-1-ylpropoxy)pyridin-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

8-[6-[3-(azetidin-1-yl)propoxy]pyridin-3-yl]-1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3-metylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-[3-(azetidin-1-yl)propoxy]pyridin-3-yl]-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

3-metyl-8-[6-(3-metylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

3-metyl-8-[6-(3-metylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-1-[(3S)-oxan-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on; và

1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3-metyl-8-[6-(3-metylaminopropoxy)pyridin-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

7-flo-3-metyl-8-[6-(3-pyrolidin-1-ylpropoxy)-3-pyridyl]-1-[(3S)-tetrahydropyran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

7-flo-3-metyl-8-[6-(3-pyrolidin-1-ylpropoxy)-3-pyridyl]-1-[(3R)-tetrahydropyran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

3-metyl-8-[6-[3-(metylamino)propoxy]-3-pyridyl]-1-[(3R)-tetrahydropyran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-[3-(đimetylamino)propoxy]-3-pyridyl]-3-metyl-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-[3-(đimetylamino)propoxy]-3-pyridyl]-3-metyl-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

1-xylobutyl-8-[6-[3-(dimethylamino)propoxy]-3-pyridyl]-3-methyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

7-flo-3-metyl-8-[6-[3-(1-piperidyl)propoxy]-3-pyridyl]-1-[(3S)-tetrahydropyran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-[3-(dimethylamino)propoxy]-2-flo-3-pyridyl]-7-flo-3-metyl-1-[(3S)-tetrahydropyran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-[3-(dimethylamino)propoxy]-2-flo-3-pyridyl]-3-metyl-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-[3-(dimethylamino)propoxy]-2-flo-3-pyridyl]-3-metyl-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

1-xylobutyl-8-[6-[3-(dimethylamino)propoxy]-2-flo-3-pyridyl]-3-metyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-[3-(dimethylamino)propoxy]-2-flo-3-pyridyl]-3-metyl-1-(oxetan-3-yl)imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

7-flo-3-metyl-8-[6-[3-(1-piperidyl)propoxy]-3-pyridyl]-1-tetrahydropyran-4-yl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on

13-metyl-8-[6-[3-(1-piperidyl)propoxy]-3-pyridyl]-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

3-metyl-8-[6-[3-(1-piperidyl)propoxy]-3-pyridyl]-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

3-metyl-1-(oxetan-3-yl)-8-[6-[3-(1-piperidyl)propoxy]-3-pyridyl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

1-xylobutyl-3-metyl-8-[6-[3-(1-piperidyl)propoxy]-3-pyridyl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

1-xylobutyl-3-metyl-8-[6-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-3-pyridyl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

3-metyl-8-[6-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-3-pyridyl]-1-[(3R)-tetrahydropyran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-[3-(azetidin-1-yl)propoxy]-3-pyridyl]-3-metyl-1-[(3S)-tetrahydropyran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[2-flo-6-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-3-pyridyl]-3-metyl-1-[(3S)-tetrahydropyran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-[3-(đimethylamino)propoxy]-3-pyridyl]-7-flo-1-[(1R,3R)-3-metoxycyclopentyl]-3-methyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-[3-(đimethylamino)propoxy]-3-pyridyl]-7-flo-1-[(1S,3S)-3-metoxycyclopentyl]-3-methyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

1-[(1R,3R)-3-metoxycyclopentyl]-3-methyl-8-[6-[3-(1-piperidyl)propoxy]-3-pyridyl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

1-[(1S,3S)-3-metoxycyclopentyl]-3-methyl-8-[6-[3-(1-piperidyl)propoxy]-3-pyridyl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

1-[(1S,3S)-3-metoxycyclopentyl]-3-methyl-8-[6-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-3-pyridyl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

1-[(1R,3R)-3-metoxycyclopentyl]-3-methyl-8-[6-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-3-pyridyl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-[3-(đimethylamino)propoxy]-2-flo-3-pyridyl]-1-[(1R,3R)-3-metoxycyclopentyl]-3-methyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-[3-(đimethylamino)propoxy]-2-flo-3-pyridyl]-1-[(1S,3S)-3-metoxycyclopentyl]-3-methyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-[3-(đimethylamino)propoxy]-3-pyridyl]-7-flo-1-[(1R,3S)-3-metoxycyclopentyl]-3-methyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on; và

8-[6-[3-(đimethylamino)propoxy]-3-pyridyl]-7-flo-1-[(1S,3R)-3-metoxycyclopentyl]-3-methyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

8-[6-(3-đimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-1-[(1R,3R)-3-metoxycyclopentyl]-3-methylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on; và

8-[6-(3-đimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-1-[(1S,3S)-3-metoxycyclopentyl]-3-methylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất 8-[6-(3-đimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3-methylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on, hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất 8-[6-(3-đimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3-methylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất muối được dụng của 8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3-methylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất 8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-methyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on, hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất 8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-methyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất muối được dụng của 8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-methyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất 1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3-methyl-8-{6-[3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy]pyridin-3-yl}-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on, hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất 1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3-methyl-8-{6-[3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy]pyridin-3-yl}-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất muối được dụng của 1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3-methyl-8-{6-[3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy]pyridin-3-yl}-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on.

Các hợp chất và các muối được mô tả trong phần mô tả này có thể tồn tại ở dạng đã solvat hóa và ở dạng chưa được solvat hóa. Ví dụ, dạng đã solvat hóa có thể là dạng đã hydrat hoá, như nửa hydrat, monohydrat, dihydrat, trihydrat hoặc ở dạng đã hydrat hoá ở một mức độ khác của nó. Sáng chế bao gồm tất cả các dạng đã solvat hóa và chưa được solvat hóa của các hợp chất có công thức (I), đặc biệt đến mức sao cho các dạng như vậy có hoạt tính ức chế kinaza ATM, như xác định được bằng các thử nghiệm được mô tả trong phần mô tả này chẳng hạn.

Các nguyên tử của các hợp chất và các muối được mô tả trong phần mô tả này có thể có mặt dưới dạng các đồng vị của chúng. Sáng chế bao gồm tất cả các hợp chất có công thức (I) trong đó một nguyên tử được thay thế bằng một hoặc nhiều đồng vị của nó (ví dụ, hợp chất có công thức (I) trong đó một hoặc nhiều

nguyên tử cacbon là chất đồng vị cacbon ^{11}C hoặc ^{13}C , hoặc trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro là chất đồng vị hydro ^2H hoặc ^3H , hoặc trong đó một trong số các nguyên tử flo là chất đồng vị flo ^{18}F).

Các hợp chất và các muối được mô tả trong phần mô tả này có thể có mặt dưới dạng hỗn hợp của các chất hỗn biến. Thuật ngữ “chất hỗn biến” chỉ chất đồng phân cấu trúc tồn tại ở trạng thái cân bằng được tạo ra do sự chuyển vị của nguyên tử hydro. Sáng chế bao gồm tất cả các hợp chất có công thức (I) đặc biệt đến mức sao cho các chất hỗn biến này có hoạt tính ức chế kinaza ATM.

Các hợp chất và các muối được mô tả trong phần mô tả này có thể tồn tại ở các dạng hoạt quang hoặc triệt quang do có một hoặc nhiều nguyên tử cacbon bất đối xứng. Sáng chế bao gồm dạng quay quang hoặc triệt quang bất kỳ của hợp chất có công thức (I) có hoạt tính ức chế kinaza ATM, như xác định được bằng các thử nghiệm được mô tả trong phần mô tả này chẳng hạn. Việc tổng hợp các dạng quay quang này có thể được tiến hành bởi các kỹ thuật hóa học hữu cơ tiêu chuẩn đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, bởi quá trình tổng hợp bằng cách sử dụng các nguyên liệu quay quang hoặc bằng cách phân giải dạng triệt quang.

Do đó, theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, mà nó là một chất đồng phân quang học đơn có mặt với lượng dư chất đồng phân đối ảnh (%ee) = 95%, = 98% hoặc = 99%. Theo một phương án, chất đồng phân quang học đơn này có mặt với lượng dư chất đồng phân đối ảnh (%ee) = 99%.

Các hợp chất và các muối được mô tả trong phần mô tả này có thể kết tinh, và có thể tồn tại một hoặc nhiều dạng tinh thể. Sáng chế bao gồm dạng các tinh thể hoặc dạng vô định hình bất kỳ của hợp chất có công thức (I), hoặc hỗn hợp gồm các dạng này, mà có hoạt tính ức chế kinaza ATM.

Nói chung, đã biết là các chất liệu dạng tinh thể có thể được đặc tả bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường như nhiễu xạ bột tia X (XRPD: X-Ray Powder Diffraction), phân tích nhiệt lượng quét vi sai (DSC: Differential Scanning Calorimetry), phân tích nhiệt trọng lượng (TGA: Thermal Gravimetric Analysis), quang phổ hồng ngoại chuyển đổi chuỗi Fourier phản xạ khuếch tán (DRIFT: Diffuse Reflectance Infrared Fourier Transform), quang phổ hồng ngoại gần (NIR: Near Infrared), quang phổ cộng hưởng từ hạt nhân dung dịch và/hoặc trạng

thái rắn. Hàm lượng nước của các chất liệu dạng tinh thể này có thể xác định được bằng phép phân tích Karl Fischer.

Các dạng rắn đặc thù được đề xuất theo sáng chế có mẫu XRPD về cơ bản là như các mẫu XRPD được thể hiện trong các hình vẽ, và có các trị số 2-theta khác nhau như được thể hiện trong các bảng liệt kê kèm theo. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng một nhiễu xạ đồ hoặc mẫu XRPD có thể được tạo ra mà có một hoặc nhiều sai số do tùy thuộc vào các điều kiện đo, như thiết bị hoặc máy đo được sử dụng. Tương tự, nói chung đã biết là các cường độ trong mẫu XRPD có thể dao động tùy thuộc vào các điều kiện đo hoặc việc chuẩn bị mẫu theo định hướng được ưu tiên. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực XRPD cũng sẽ biết rằng cường độ tương đối của các đỉnh (pic) cũng có thể bị ảnh hưởng bởi, ví dụ, các hạt có kích thước trên 30µm và các ý lệ mặt cắt không đơn nhất. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng vị trí của các điểm chuyển tiếp có thể bị ảnh hưởng bởi độ cao chính xác mà tại đó mẫu nằm trong nhiễu xạ kế, và cả việc hiệu chỉnh không cho nhiễu xạ kế. Độ phẳng bề mặt của mẫu cũng có thể có một tác động nhỏ.

Điều rút ra được từ các nhận xét này là các dữ liệu mẫu hình nhiễu xạ được trình bày không được coi là có giá trị tuyệt đối (Jenkins, R & Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons 1996; Bunn, C.W. (1948), 'Chemical Crystallography', Clarendon Press, London; Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), 'X-Ray Diffraction Procedures'). Điều tương ứng cần được hiểu là các dạng rắn không chỉ giới hạn ở các tinh thể cho các mẫu XRPD giống hệt với mẫu XRPD được thể hiện trong các hình vẽ, và tinh thể bất kỳ cho các mẫu XRPD về cơ bản là là giống như các mẫu hình được thể hiện trong các hình vẽ này là đều nằm trong phạm vi của sáng chế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật XRPD đều có thể đánh giá được sự đồng nhất cơ bản của các mẫu XRPD. Nói chung, sai số đo góc nhiễu xạ trong một mẫu XRPD là xấp xỉ cộng trừ 0,2° 2-theta, và mức độ sai số đo như vậy cần được xét đến khi đánh giá mẫu nhiễu xạ tia X trên mẫu bột trên các hình vẽ và khi đọc dữ liệu nêu trong các bảng kèm theo.

Hợp chất nêu trong Ví dụ 1 có các đặc tính kết tinh, và một dạng tinh thể đã được đặc tả.

Do đó, theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất ở dạng tinh thể A của 8-[6-(3-đimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất ở dạng tinh thể A của 8-[6-(3-đimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on, nó có mẫu nhiễu xạ tia X trên mẫu bột có ít nhất một đỉnh đặc trưng với góc khoảng $2\text{-}\theta = 3,9^\circ$.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất ở dạng tinh thể A của 8-[6-(3-đimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on, nó có mẫu nhiễu xạ tia X trên mẫu bột có ít nhất một đỉnh đặc trưng với góc khoảng $2\text{-}\theta = 11,6^\circ$.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất ở dạng tinh thể A của 8-[6-(3-đimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on, nó có mẫu nhiễu xạ tia X trên mẫu bột có ít nhất hai đỉnh đặc trưng với góc khoảng $2\text{-}\theta = 3,9$ và $11,6^\circ$.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất ở dạng tinh thể A của 8-[6-(3-đimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on, nó có mẫu nhiễu xạ tia X trên mẫu bột có các đỉnh đặc trưng với góc khoảng $2\text{-}\theta = 3,9, 7,7, 10,7, 11,6, 15,4, 16,9, 17,4, 18,4, 21,3$ và $22,2^\circ$.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất ở dạng tinh thể A của 8-[6-(3-đimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on nó có mẫu nhiễu xạ tia X trên mẫu bột về cơ bản là giống như mẫu nhiễu xạ tia X trên mẫu bột được thể hiện trong Fig.1.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất ở dạng tinh thể A của 8-[6-(3-đimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on, nó có mẫu nhiễu xạ tia X trên mẫu bột có ít nhất một đỉnh đặc trưng với góc $2\text{-}\theta = 3,9^\circ$ cộng trừ $0,2^\circ 2\text{-}\theta$.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất ở dạng tinh thể A của 8-[6-(3-đimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on, nó có mẫu nhiễu xạ tia X trên mẫu bột có ít nhất một đỉnh đặc trưng với góc $2\text{-}\theta = 11,6^\circ$ cộng trừ $0,2^\circ 2\text{-}\theta$.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất ở dạng tinh thể A của 8-[6-(3-đimetylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on, nó có mẫu nhiễu xạ tia X trên mẫu bột có ít nhất hai đỉnh đặc trưng ở $2\text{-}\theta = 3,9$ và $11,6^\circ$ cộng trừ $0,2^\circ 2\text{-}\theta$.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất ở dạng tinh thể A của 8-[6-(3-đimetylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on, nó có mẫu nhiễu xạ tia X trên mẫu bột có các đỉnh đặc trưng ở $2\text{-}\theta = 3,9, 7,7, 10,7, 11,6, 15,4, 16,9, 17,4, 18,4, 21,3$ và $22,2^\circ$ cộng trừ $0,2^\circ 2\text{-}\theta$.

Phép phân tích DSC hợp chất ở dạng tinh thể A của 8-[6-(3-đimetylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on cho thấy đường thu nhiệt nóng chảy bắt đầu ở $212,3^\circ\text{C}$ và một đỉnh ở $214,1^\circ\text{C}$ (Fig.2).

Người có hiểu biết trung bình lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rằng các trị số hoặc khoảng trị số quan sát được trong biểu đồ nhiệt DSC của một hợp chất cụ thể sẽ có sự khác nhau giữa các mẻ có độ tinh khiết khác nhau. Do đó, mặc dù đối với một hợp chất thì khoảng này có thể là nhỏ, song đối với các hợp chất khác thì khoảng này có thể là khá lớn. Nói chung, sai số đo góc nhiễu xạ trong phép đo nhiệt DSC là khoảng cộng trừ 5°C , và mức độ sai số đo như vậy cần được xét đến khi đánh giá dữ liệu DSC được nêu trong phần mô tả.

Do đó, theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất ở dạng tinh thể A của 8-[6-(3-đimetylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on mà có đường thu nhiệt DSC với điểm bắt đầu nóng chảy ở khoảng $212,3^\circ\text{C}$ và đỉnh ở khoảng $214,1^\circ\text{C}$.

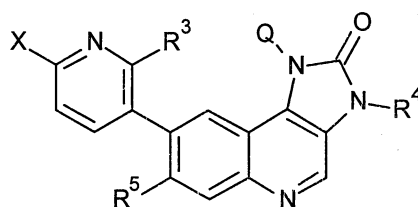
Do đó, theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất ở dạng tinh thể A của 8-[6-(3-đimetylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on mà có đường thu nhiệt DSC với điểm bắt đầu nóng chảy ở $212,3^\circ\text{C}$ cộng trừ 5°C và đỉnh ở $214,1^\circ\text{C}$ cộng trừ 5°C .

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất ở dạng tinh thể A của 8-[6-(3-đimetylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on mà có đường thu nhiệt DSC với điểm bắt đầu nóng chảy ở $212,3^\circ\text{C}$ và đỉnh ở $214,1^\circ\text{C}$.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất ở dạng tinh thể A của 8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on mà có biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản là giống như được thể hiện trên Fig.2.

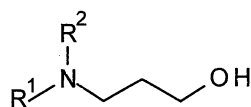
Khi một phương án theo sáng chế đề cập đến hợp chất ở dạng tinh thể, thì mức độ kết tinh có thể là lớn hơn khoảng 60%. Theo một số phương án, mức độ kết tinh lớn hơn khoảng 80%. Theo một số phương án, mức độ kết tinh lớn hơn khoảng 90%. Theo một số phương án, mức độ kết tinh lớn hơn khoảng 95%. Theo một số phương án mức độ kết tinh lớn hơn khoảng 98%.

Các hợp chất có công thức (I) có thể, ví dụ, được điều chế bởi phản ứng của hợp chất có công thức (II):



(II)

hoặc muối của nó, trong đó Q, R³, R⁴ và R⁵ là như được xác định ở phương án bất kỳ được nêu trong phần mô tả và X là nhóm rời chuyển (ví dụ, nguyên tử halogen, hoặc theo cách khác là nguyên tử flo) với hợp chất có công thức (III):



(III)

hoặc muối của nó, trong đó R¹ và R² là như được xác định ở phương án bất kỳ được nêu trong phần mô tả. Phản ứng được tiến hành một cách thuận lợi trong dung môi thích hợp (ví dụ, DMF, DMA hoặc THF) và với sự có mặt của bazơ (ví dụ, natri hydrua) ở nhiệt độ thích hợp (ví dụ, nhiệt độ nằm trong khoảng 20-50°C).

Do đó, các hợp chất có công thức (II), và các muối của nó, là hữu ích để làm các hợp chất trung gian để điều chế các hợp chất có công thức (I) và cấu thành một phương án khác.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (II), hoặc muối của nó, trong đó:

Q là vòng xyclobutyl hoặc xyclopentyl, mỗi vòng này tùy ý được thế bởi một nhóm hydroxy hoặc metoxy, hoặc Q là vòng oxetanyl, tetrahydrofuranyl hoặc oxanyl, mỗi vòng này tùy ý được thế bởi một nhóm methyl;

R^3 là hydro hoặc flo;

R^4 là hydro hoặc methyl;

R^5 là hydro hoặc flo; và

X là nhóm rời chuyển. Theo một phương án, X là nguyên tử halogen hoặc nhóm triflat. Theo một phương án, X là nguyên tử flo.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (II), hoặc muối của nó, trong đó:

Q là xyclobutyl, 1-metoxi-xyclobut-3-yl, 1-hydroxy-xyclobut-3-yl, 3-metoxixyclopent-1-yl, oxetan-3-yl, tetrahydrofuran-3-yl, oxan-3-yl, oxan-4-yl hoặc 4-metyloxan-4-yl;

R^3 là hydro hoặc flo;

R^4 là hydro hoặc methyl;

R^5 là hydro hoặc flo; và

X là nhóm rời chuyển. Theo một phương án, X là nguyên tử halogen hoặc nhóm triflat. Theo một phương án, X là nguyên tử flo.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (II), hoặc muối của nó, trong đó:

Q là 1-metoxi-xyclobut-3-yl, 1-hydroxy-xyclobut-3-yl, 3-metoxixyclopent-1-yl, oxetan-3-yl, oxan-3-yl, oxan-4-yl hoặc 4-metyloxan-4-yl;

R^3 là hydro hoặc flo;

R^4 là hydro hoặc methyl;

R^5 là hydro hoặc flo; và

X là nhóm rời chuyển. Theo một phương án, X là nguyên tử halogen hoặc nhóm triflat. Theo một phương án, X là nguyên tử flo.

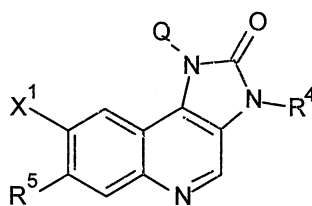
Theo một phương án, sáng chế đề xuất 8-(6-flopyridin-3-yl)-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on, hoặc muối của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất 8-(6-flopyridin-3-yl)-1-(cis-3-metoxixyclobutyl)-3-metylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on, hoặc muối của nó.

Theo phương án bất kỳ trong số các phương án, khi hợp chất có công thức (II) hoặc muối của nó được đề cập, thì cần phải hiểu rằng các muối này không nhất thiết phải là các muối được dụng. Một muối thích hợp của hợp chất có công thức (II) là muối cộng axit chẳng hạn. Muối cộng axit của hợp chất có công thức (II) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất này tiếp xúc với axit vô cơ hoặc hữu cơ thích hợp trong các điều kiện đã biết đối với người hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Muối cộng axit có thể, ví dụ, được tạo ra bằng cách sử dụng axit vô cơ được chọn từ nhóm bao gồm axit clohydric, axit bromhydric, axit sulphuric và axit phosphoric. Muối cộng axit cũng có thể được tạo ra bằng cách sử dụng axit hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm axit trifloaxetic, axit xitric, axit maleic, axit oxalic, axit axetic, axit formic, axit benzoic, axit fumaric, axit succinic, axit tartaric, axit lactic, axit pyruvic, axit metansulfonic, axit benzensulfonic và axit para-toluensulfonic.

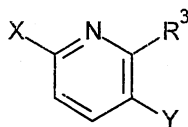
Do đó, theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (II) hoặc muối của nó, trong đó muối này là muối của axit clohydric, axit bromhydric, axit sulphuric, axit phosphoric, axit trifloaxetic, axit xitric, axit maleic, axit oxalic, axit axetic, axit formic, axit benzoic, axit fumaric, axit succinic, axit tartaric, axit lactic, axit pyruvic, axit metansulfonic, axit benzensulfonic hoặc axit para-toluensulfonic.

Các hợp chất có công thức (II) có thể, ví dụ, được điều chế bởi phản ứng của hợp chất có công thức (IV):



(IV)

trong đó Q, R⁴ và R⁵ là như được xác định ở phương án bất kỳ được nêu trong phần mô tả và X¹ là nhóm rời chuyển (ví dụ, nguyên tử iot, brom, hoặc clo hoặc nhóm triflat, hoặc theo cách khác là nguyên tử brom) với hợp chất có công thức (V):



(V)

hoặc muối của nó, trong đó R³ và X là như được xác định ở phương án bất kỳ được nêu trong phần mô tả và Y là nhóm axit boronic, este boronic hoặc kali trifloborat (ví dụ, axit boronic, pinacol este của axit boronic, hoặc kali trifloborat). Phản ứng này có thể được thực hiện trong các điều kiện tiêu chuẩn đã biết đối với các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, ví dụ, với sự có mặt của nguồn paladi (ví dụ, tetrakis triphenylphosphin paladi hoặc paladi(II) axetat), tùy ý là phối tử phosphin (ví dụ, Xantphos hoặc S-phos), và bazơ thích hợp (ví dụ, xesi cacbonat hoặc triethylamin).

Do đó, các hợp chất có công thức (IV) là hữu ích để làm các hợp chất trung gian để điều chế các hợp chất có công thức (I) và cấu thành một phương án khác.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IV), hoặc muối của nó, trong đó:

Q là vòng xyclobutyl hoặc xyclopentyl, mỗi vòng này tùy ý được thế bởi một nhóm hydroxy hoặc metoxy, hoặc Q là vòng oxetanyl, tetrahydrofuranlyl hoặc oxanyl, mỗi vòng này tùy ý được thế bởi một nhóm metyl;

R⁴ là hydro hoặc metyl;

R⁵ là hydro hoặc flo; và

X¹ là nhóm rời chuyển. Theo một phương án, X¹ là nguyên tử iot, brom, hoặc clo hoặc nhóm triflat. Theo một phương án, X¹ là nguyên tử brom.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IV), hoặc muối của nó, trong đó:

Q là xyclobutyl, 1-metoxi-xyclobut-3-yl, 1-hydroxy-xyclobut-3-yl, 3-metoxixyclopent-1-yl, oxetan-3-yl, tetrahydrofuran-3-yl, oxan-3-yl, oxan-4-yl hoặc 4-metyloxan-4-yl;

R⁴ là hydro hoặc metyl;

R⁵ là hydro hoặc flo; và

X¹ là nhóm rời chuyển. Theo một phương án, X¹ là nguyên tử iot, brom, hoặc clo hoặc nhóm triflat. Theo một phương án, X¹ là nguyên tử brom.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IV), hoặc muối của nó, trong đó:

Q là 1-metoxi-xyclobut-3-yl, 1-hydroxy-xyclobut-3-yl, 3-metoxycyclopent-1-yl, oxetan-3-yl, oxan-3-yl, oxan-4-yl hoặc 4-metyloxan-4-yl;

R^4 là hydro hoặc metyl;

R^5 là hydro hoặc flo; và

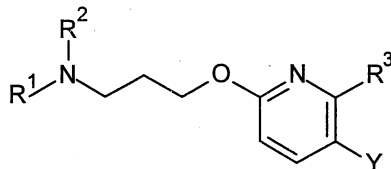
X^1 là nhóm rời chuyển. Theo một phương án, X^1 là nguyên tử iot, brom, hoặc clo hoặc nhóm triflat. Theo một phương án, X^1 là nguyên tử brom.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất 8-brom-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất 8-brom-1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3-metylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on.

Các hợp chất có công thức (IV) có thể được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp được nêu trong phần ví dụ thực hiện sáng chế.

Các hợp chất có công thức (I) cũng có thể được điều chế bởi phản ứng của hợp chất có công thức (IV) như được mô tả ở trên với hợp chất có công thức (VI):



(VI)

trong đó R^1 , R^2 và R^3 là như được xác định ở phương án bất kỳ được nêu trong phần mô tả và Y là nhóm axit boronic, este boronic hoặc kali trifloborat (ví dụ, axit boronic, pinacol este của axit boronic, hoặc kali trifloborat). Phản ứng này có thể được thực hiện trong các điều kiện tiêu chuẩn đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, ví dụ, với sự có mặt của nguồn paladi (ví dụ, tetrakis triphenylphosphin paladi hoặc paladi(II) axetat), tùy ý, là phối tử phosphin (ví dụ, Xantphos hoặc S-phos), và bazơ thích hợp (ví dụ, xesi cacbonat hoặc triethylamin).

Các hợp chất có công thức (VI) có thể được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp được nêu trong phần ví dụ thực hiện sáng chế.

Nhờ có hoạt tính ức chế kinaza ATM, các hợp chất có công thức (I), và các muối được dụng của chúng được kỳ vọng là hữu ích trong việc trị liệu, ví dụ, để điều trị các bệnh hoặc các tình trạng bệnh lý có liên quan ít nhất là một phần tới kinaza ATM, kể cả ung thư.

Khi “ung thư” được đề cập, thì điều đó có nghĩa là kể cả ung thư không di căn lẫn ung thư di căn, sao cho việc điều ung thư bao gồm việc điều trị cả các khối u nguyên phát lẫn các khối u di căn.

Thuật ngữ “hoạt tính ức chế kinaza ATM” dùng để chỉ sự giảm về hoạt tính của kinaza ATM do sự đáp ứng trực tiếp hoặc gián tiếp đối với sự có mặt của hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, so với hoạt tính của kinaza ATM khi không có mặt hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó. Sự giảm về hoạt tính này có thể là do sự tương tác trực tiếp của hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó với kinaza ATM, hoặc do sự tương tác của hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó với một hoặc nhiều yếu tố khác có khả năng tác động đến hoạt tính kinaza ATM. Ví dụ, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó có thể làm giảm kinaza ATM bởi việc gắn kết trực tiếp vào kinaza ATM, bởi việc làm cho (trực tiếp hoặc gián tiếp) một yếu tố khác làm giảm hoạt tính kinaza ATM, hoặc bởi việc (trực tiếp hoặc gián tiếp) làm giảm lượng kinaza ATM có mặt trong tế bào hoặc cơ thể.

Thuật ngữ “trị liệu” là được hiểu theo nghĩa thông thường của nó trong việc đối phó với bệnh để làm thuyên giảm bệnh một phần hoặc hoàn toàn, một phần hoặc toàn bộ các triệu chứng của nó, hoặc để hiệu chỉnh hoặc bù đắp cho các bệnh lý tiềm ẩn. Thuật ngữ “trị liệu” cũng bao gồm việc “điều trị dự phòng” trừ khi có quy định khác. Thuật ngữ “việc trị liệu” cần được hiểu một cách tương ứng.

Thuật ngữ “điều trị dự phòng” là được hiểu theo nghĩa thông thường của nó và bao gồm điều trị dự phòng cấp 1 để ngăn ngừa sự phát triển của bệnh và điều trị dự phòng cấp 2 khi bệnh đã phát triển và người bệnh được bảo vệ tạm thời hoặc vĩnh viễn đối với các đợt cấp hoặc làm giảm nhẹ bệnh hoặc sự phát triển của các triệu chứng mới đi kèm với bệnh.

Thuật ngữ “điều trị” được sử dụng đồng nghĩa với thuật ngữ “trị liệu”. Tương tự, thuật ngữ “điều trị” có thể được xem như đồng nghĩa với việc “áp dụng trị liệu” trong đó việc “trị liệu” là như nêu trên.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, dùng để trị liệu.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó dùng để sản xuất thuốc.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, dùng để điều trị bệnh có liên quan đến kinaza ATM. Theo một phương án, bệnh có liên quan đến kinaza ATM là ung thư. Theo một phương án, ung thư này được chọn từ nhóm kể cả ung thư đại trực tràng, u nguyên bào xộp, ung thư dạ dày, ung thư buồng trứng, u lympho tế bào B lớn lan tỏa, bệnh bạch cầu u lympho bào mạn tính, bệnh bạch cầu u lympho bào cấp tính, ung thư biểu mô tế bào vảy vùng đầu cổ, ung thư vú, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư phổi tế bào nhỏ và ung thư phổi tế bào không nhỏ. Theo một phương án, ung thư này được chọn từ nhóm kể cả ung thư đại trực tràng, u nguyên bào xộp, ung thư dạ dày, ung thư buồng trứng, u lympho tế bào B lớn lan tỏa, bệnh bạch cầu u lympho bào mạn tính, ung thư biểu mô tế bào vảy vùng đầu cổ và ung thư phổi. Theo một phương án, ung thư này là ung thư đại trực tràng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, dùng để điều trị ung thư.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, dùng để điều trị bệnh Huntington.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó dùng để sản xuất thuốc điều trị bệnh có liên quan đến kinaza ATM. Theo một phương án, bệnh có liên quan đến kinaza ATM này là ung thư. Theo một phương án, ung thư này được chọn từ nhóm kể cả ung thư đại trực tràng, u nguyên bào xộp, ung thư dạ dày, ung thư buồng trứng, u lympho tế bào B lớn lan tỏa, bệnh bạch cầu u lympho bào mạn tính, bệnh bạch cầu u lympho bào cấp tính, ung thư biểu mô tế bào vảy vùng đầu cổ, ung thư vú, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư phổi tế bào nhỏ và ung thư phổi tế bào không nhỏ. Theo một phương án, ung thư này được chọn từ nhóm kể cả ung thư đại trực tràng, u nguyên bào xộp, ung thư dạ dày, ung thư buồng trứng, u lympho tế bào B lớn lan tỏa, bệnh bạch cầu u lympho bào mạn tính, ung thư biểu mô tế bào vảy vùng đầu cổ và ung thư phổi. Theo một phương án, ung thư này là ung thư đại trực tràng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó dùng để sản xuất thuốc điều trị ung thư.

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh trong đó ức chế của kinaza ATM là có ích ở động vật máu nóng cần điều trị, bao gồm việc cho động vật máu nóng dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó. Theo một phương án, bệnh nêu trên là ung thư. Theo một phương án, ung thư này được chọn từ nhóm kể cả ung thư đại trực tràng, u nguyên bào xẹp, ung thư dạ dày, ung thư buồng trứng, u lympho tế bào B lớn lan tỏa, bệnh bạch cầu u lympho bào mạn tính, bệnh bạch cầu u lympho bào cấp tính, ung thư biểu mô tế bào vảy vùng đầu cổ, ung thư vú, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư phổi tế bào nhỏ và ung thư phổi tế bào không nhỏ. Theo một phương án, ung thư này được chọn từ nhóm kể cả ung thư đại trực tràng, u nguyên bào xẹp, ung thư dạ dày, ung thư buồng trứng, u lympho tế bào B lớn lan tỏa, bệnh bạch cầu u lympho bào mạn tính, ung thư biểu mô tế bào vảy vùng đầu cổ và ung thư phổi. Theo một phương án, ung thư này là ung thư đại trực tràng.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu trị liệu" dùng để chỉ lượng hợp chất có công thức (I) theo phương án bất kỳ trong số các phương án theo sáng chế có hiệu quả để cho phép "trị liệu" ở bệnh nhân, hoặc để "điều trị" bệnh hoặc rối loạn bệnh lý ở bệnh nhân. Trong trường hợp ung thư, lượng hữu hiệu trị liệu này có thể gây ra sự thay đổi bất kỳ có thể thấy được hoặc đánh giá được ở bệnh nhân như được mô tả trong phân định nghĩa cho các thuật ngữ "trị liệu", "điều trị" và "điều trị dự phòng" ở trên. Ví dụ, lượng hữu hiệu này có thể làm giảm số lượng tế bào ung thư hoặc tế bào khối u; làm giảm kích thước toàn bộ khối u; ức chế hoặc ngăn chặn sự xâm nhập tế bào khối u vào các cơ quan ngoại vi bao gồm, ví dụ, mô mềm và xương; ức chế và ngăn chặn sự di căn khối u; ức chế và ngăn chặn sự phát triển khối u; làm thuyên giảm một vài hoặc nhiều các triệu chứng liên quan đến ung thư; làm giảm tỷ lệ mắc bệnh và tử vong; cải thiện chất lượng cuộc sống; hoặc sự kết hợp của các tác dụng như vậy. Lượng hữu hiệu này có thể là lượng đủ để làm giảm các triệu chứng của bệnh đáp ứng sự ức chế hoạt tính kinaza ATM. Đối việc điều trị ung thư, hiệu quả in-vivo có thể, ví dụ, được xác định bằng cách đánh giá khoảng thời gian sống, thời gian tiến triển bệnh (TTP: Time To Disease Progression), mức đáp ứng (RR: Response Rate), khoảng thời gian đáp ứng,

và/hoặc chất lượng cuộc sống. Như được thừa nhận bởi người hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, lượng hữu hiệu này có thể thay đổi tùy thuộc vào đường dùng thuốc, việc dùng tá dược, và việc đồng sử dụng cùng với các thuốc khác. Ví dụ, khi việc trị liệu kết hợp được áp dụng, lượng hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dùng theo sáng chế khi kết hợp với lượng (các) hoạt chất được dùng khác sẽ có hiệu quả phối hợp để điều trị rối loạn bệnh lý đích ở bệnh nhân động vật. Theo sáng chế, lượng kết hợp là nằm trong “lượng hữu hiệu trị liệu” khi có mặt, nếu được kết hợp, là đủ để làm giảm các triệu chứng của bệnh đáp ứng sự ức chế hoạt tính ATM như được mô tả ở trên. Thông thường, các lượng này có thể xác định được bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này bằng cách, ví dụ, bắt đầu với khoảng liều lượng được mô tả trong phần mô tả này cho hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dùng của nó và (các) khoảng liều lượng đã được phê chuẩn hoặc đã được công bố cho (các) hoạt chất được dùng khác.

Thuật ngữ “các động vật máu nóng” bao gồm kể cả người, chẳng hạn.

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị ung thư ở động vật máu nóng cần điều trị, bao gồm việc cho động vật máu nóng dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dùng của nó. Theo một phương án, ung thư này được chọn từ nhóm kể cả ung thư đại trực tràng, u nguyên bào xộp, ung thư dạ dày, ung thư buồng trứng, u lympho tế bào B lớn lan tỏa, bệnh bạch cầu u lympho bào mạn tính, bệnh bạch cầu u lympho bào cấp tính, ung thư biểu mô tế bào vảy vùng đầu cổ, ung thư vú, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư phổi tế bào nhỏ và ung thư phổi tế bào không nhỏ. Theo một phương án, ung thư này được chọn từ nhóm kể cả ung thư đại trực tràng, u nguyên bào xộp, ung thư dạ dày, ung thư buồng trứng, u lympho tế bào B lớn lan tỏa, bệnh bạch cầu u lympho bào mạn tính, ung thư biểu mô tế bào vảy vùng đầu cổ và ung thư phổi. Theo một phương án, ung thư này là ung thư đại trực tràng.

Theo phương án bất kỳ, khi được đề cập chung là ung thư, thì ung thư này có thể được chọn từ nhóm kể cả ung thư đại trực tràng, u nguyên bào xộp, ung thư dạ dày, ung thư buồng trứng, u lympho tế bào B lớn lan tỏa, bệnh bạch cầu u lympho bào mạn tính, bệnh bạch cầu u lympho bào cấp tính, ung thư biểu mô tế bào vảy vùng đầu cổ, ung thư vú, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư phổi tế bào nhỏ và ung thư phổi tế bào không nhỏ. Ung thư này cũng có thể được chọn từ

nhóm kể cả ung thư đại trực tràng, u nguyên bào xốp, ung thư dạ dày, ung thư buồng trứng, u lympho tế bào B lớn lan tỏa, bệnh bạch cầu u lympho bào mạn tính, ung thư biểu mô tế bào vảy vùng đầu cổ và ung thư phổi.

Theo phương án bất kỳ, khi được đề cập chung là ung thư thì các phương án dưới đây có thể áp dụng:

Theo một phương án, ung thư này là ung thư đại trực tràng.

Theo một phương án, ung thư này là u nguyên bào xốp.

Theo một phương án, ung thư này là ung thư dạ dày.

Theo một phương án, ung thư này là ung thư thực quản.

Theo một phương án, ung thư này là ung thư buồng trứng.

Theo một phương án, ung thư này là ung thư màng trong tử cung.

Theo một phương án, ung thư này là cổ ung thư.

Theo một phương án, ung thư này là u lympho tế bào B lớn lan tỏa.

Theo một phương án, ung thư này là bệnh bạch cầu u lympho bào mạn tính.

Theo một phương án, ung thư này là bệnh bạch cầu u lympho bào cấp tính.

Theo một phương án, ung thư này là ung thư biểu mô tế bào vảy vùng đầu cổ.

Theo một phương án, ung thư này là ung thư vú. Theo một phương án, ung thư này là ung thư vú ba tiêu cực.

Thuật ngữ “ung thư vú ba tiêu cực” chỉ ung thư vú bất kỳ âm tính với ba thụ thể nội tiết thụ thể oestrogen, thụ thể progesteron và Her2/neu.

Theo một phương án, ung thư này là ung thư biểu mô tế bào gan.

Theo một phương án, ung thư này là ung thư phổi. Theo một phương án, ung thư phổi là ung thư phổi tế bào nhỏ. Theo một phương án, ung thư phổi là ung thư phổi tế bào không nhỏ.

Theo một phương án, ung thư này là ung thư di căn. Theo một phương án, ung thư di căn bao gồm sự di căn hệ thần kinh trung ương. Theo một phương án, sự di căn hệ thần kinh trung ương bao gồm di căn não. Theo một phương án, sự di căn hệ thần kinh trung ương bao gồm di căn màng não mềm.

Thuật ngữ “di căn màng não mềm” xảy ra khi ung thư lan đến màng não, các lớp mô bao phủ não và dây cột sống. Di căn có thể có thể lan tới màng não thông qua máu hoặc chúng có thể đi từ di căn não, được mang bởi dịch não tủy

(CSF: Cerebrospinal Fluid) chảy qua màng não. Theo một phương án, ung thư này là ung thư không di căn. Việc điều trị ung thư được mô tả trong phần mô tả này có thể là hữu ích như một phép trị liệu duy nhất, hoặc ngoài việc cho dùng hợp chất có công thức (I), còn bao gồm việc phẫu thuật thông thường, xạ trị liệu hoặc hóa trị liệu; hoặc kết hợp các phương pháp điều trị bổ sung. Việc phẫu thuật thông thường, xạ trị liệu hoặc hóa trị liệu có thể được áp dụng đồng thời, lần lượt hoặc tách biệt với việc điều trị bằng hợp chất có công thức (I).

Việc xạ trị liệu có thể bao gồm một hoặc nhiều loại xạ trị liệu sau:

- i. Xạ trị bên ngoài bằng cách chiếu xạ điện từ, và xạ trị phẫu thuật bằng cách chiếu xạ điện từ;
- ii. Xạ trị liệu bên trong hoặc xạ trị áp sát; bao gồm xạ trị kẽ hoặc xạ trị trong khoang; hoặc
- iii. Xạ trị toàn thân, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở xạ trị bằng iot 131 và stronti 89.

Do đó, theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó kết hợp với việc xạ trị liệu, dùng để điều trị ung thư. Theo một phương án, ung thư này là u nguyên bào xốp. Theo một phương án, ung thư này là ung thư di căn. Theo một phương án, ung thư di căn bao gồm sự di căn hệ thần kinh trung ương. Theo một phương án, sự di căn hệ thần kinh trung ương bao gồm di căn não. Theo một phương án, sự di căn hệ thần kinh trung ương bao gồm di căn màng não mềm.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, dùng để điều trị ung thư, trong đó hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, được sử dụng kết hợp với việc xạ trị liệu. Theo một phương án, ung thư này là u nguyên bào xốp. Theo một phương án, ung thư này là ung thư di căn. Theo một phương án, ung thư di căn bao gồm sự di căn hệ thần kinh trung ương. Theo một phương án, sự di căn hệ thần kinh trung ương bao gồm di căn não. Theo một phương án, sự di căn hệ thần kinh trung ương bao gồm di căn màng não mềm.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó kết hợp với việc xạ trị liệu được dùng đồng thời, lần lượt hoặc tách biệt để điều trị ung thư. Theo một phương án, ung thư được chọn trong

số u nguyên bào xộp, ung thư phổi (ví dụ, ung thư phổi tế bào nhỏ hoặc ung thư phổi tế bào không nhỏ), ung thư vú (ví dụ, ung thư vú ba tiêu cực), ung thư biểu mô tế bào vảy vùng đầu cổ, ung thư thực quản, cổ ung thư và ung thư màng trong tử cung. Theo một phương án, ung thư này là u nguyên bào xộp. Theo một phương án, ung thư này là ung thư di căn. Theo một phương án, ung thư di căn bao gồm sự di căn hệ thần kinh trung ương. Theo một phương án, sự di căn hệ thần kinh trung ương bao gồm di căn não. Theo một phương án, sự di căn hệ thần kinh trung ương bao gồm di căn màng não mềm.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, dùng để điều trị ung thư, trong đó hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, được áp dụng đồng thời, tách biệt hoặc lần lượt với xạ trị liệu. Theo một phương án, ung thư được chọn trong số u nguyên bào xộp, ung thư phổi (ví dụ, ung thư phổi tế bào nhỏ hoặc ung thư phổi tế bào không nhỏ), ung thư vú (ví dụ, ung thư vú ba tiêu cực), ung thư biểu mô tế bào vảy vùng đầu cổ, ung thư thực quản, cổ ung thư và ung thư màng trong tử cung. Theo một phương án, ung thư này là u nguyên bào xộp. Theo một phương án, ung thư này là ung thư di căn. Theo một phương án, ung thư di căn bao gồm sự di căn hệ thần kinh trung ương. Theo một phương án, sự di căn hệ thần kinh trung ương bao gồm di căn não. Theo một phương án, sự di căn hệ thần kinh trung ương bao gồm di căn màng não mềm.

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị ung thư ở động vật máu nóng cần điều trị, bao gồm việc cho động vật máu nóng dùng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó kết hợp với việc xạ trị liệu, trong đó hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và xạ trị liệu có hiệu quả chung để tạo ra hiệu quả chống ung thư. Theo một phương án, ung thư được chọn trong số u nguyên bào xộp, ung thư phổi (ví dụ, ung thư phổi tế bào nhỏ hoặc ung thư phổi tế bào không nhỏ), ung thư vú (ví dụ, ung thư vú ba tiêu cực), ung thư biểu mô tế bào vảy vùng đầu cổ, ung thư thực quản, cổ ung thư và ung thư màng trong tử cung. Theo một phương án, ung thư này là u nguyên bào xộp. Theo một phương án, ung thư này là ung thư di căn. Theo một phương án, ung thư di căn bao gồm sự di căn hệ thần kinh trung ương. Theo một phương án, sự di căn hệ thần

kinh trung ương bao gồm di căn não. Theo một phương án, sự di căn hệ thần kinh trung ương bao gồm di căn màng não mềm.

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị ung thư ở động vật máu nóng cần điều trị, bao gồm việc cho động vật máu nóng dùng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó một cách đồng thời, tách biệt hoặc lần lượt với việc áp dụng xạ trị liệu, trong đó hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và xạ trị liệu có hiệu quả chung để tạo ra hiệu quả chống ung thư. Theo một phương án, ung thư này là u nguyên bào xốp. Theo một phương án, ung thư này là ung thư di căn. Theo một phương án, ung thư di căn bao gồm sự di căn hệ thần kinh trung ương. Theo một phương án, sự di căn hệ thần kinh trung ương bao gồm di căn não. Theo một phương án, sự di căn hệ thần kinh trung ương bao gồm di căn màng não mềm.

Theo phương án bất kỳ, phương pháp xạ trị liệu này được chọn từ nhóm bao gồm một hoặc nhiều phương pháp xạ trị liệu được liệt kê trong các mục (i) - (iii) nêu trên.

Hóa trị liệu có thể bao gồm việc áp dụng một hoặc nhiều loại chất chống khối u ở dưới:

i. Các chất chống ung thư và sự kết hợp của chúng, như các chất alkyl hóa ADN (ví dụ, cisplatin, oxaliplatin, carboplatin, cyclophosphamid, các thuốc nhóm mù tạc nitơ như ifosfamide, bendamustin, melphalan, chlorambucil, busulphan, temozolamid và các nguồn nitơ như carmustine); các chất chống chuyển hóa (ví dụ, gemcitabine và các thuốc antifolate như florypyrimidin như 5-florouraxil và tegafur, raltitrexed, methotrexate, cytosine arabinoside, và hydroxyure); các chất kháng sinh chống ung thư (ví dụ, các antracyclin như adriamycin, bleomycin, doxorubicin, liposomal doxorubicin, pirarubicin, daunomycin, valrubicin, epirubicin, idarubicin, mitomycin-C, dactinomycin, amrubicin và mithramycin); các chất chống phân bào (ví dụ, vinca alkaloids như vincristine, vinblastine, vindesine và vinorelbine và các biến độc tố như taxol và taxotere và các chất ức chế polokinaza); và các chất ức chế topoisomeraza (ví dụ, các epipodophyllotoxin như etoposide và teniposide, amsacrine, irinotecan, topotecan và camptothecin); các chất ức chế cơ chế sửa chữa ADN như kinaza CHK; các chất ức chế protein kinaza phụ thuộc ADN; các chất ức chế poly (ADP-riboza) polymeraza (các chất

ức chế PARP, bao gồm olaparib); và các chất ức chế Hsp90 như tanespimycin và retaspimycin, các chất ức chế kinaza ATR (như AZD6738); và các chất ức chế kinaza WEE1 (như AZD1775/MK-1775);

ii. Các chất chống tạo mạch như các chất ức chế các tác dụng của yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu, ví dụ, kháng thể bevacizumab của yếu tố chống tăng trưởng tế bào nội mô mạch máu và ví dụ, chất ức chế tyrosin kinaza của thụ thể VEGF như vandetanib (ZD6474), sorafenib, vatalanib (PTK787), sunitinib (SU11248), axitinib (AG-013736), pazopanib (GW 786034) và cediranib (AZD2171); các hợp chất như đã được đề cập trong các Công bố đơn sáng chế quốc tế WO97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 and WO 98/13354; và các hợp chất hoạt động theo các cơ chế khác (ví dụ, linomide, các chất ức chế inhibitors of chức năng integrin $\alpha\beta 3$ và angiostatin), hoặc các chất ức chế angiopoietin và các thụ thể của chúng (Tie-1 và Tie-2), các chất ức chế PLGF, các chất ức chế phối tử kiểu delta (DLL-4);

iii) Các liệu pháp miễn dịch, bao gồm, ví dụ, các liệu pháp ex-vivo và in-vivo để làm tăng khả năng miễn dịch của các tế bào khối u của bệnh nhân, như gây nhiễm bằng các xytokin như interleukin 2, interleukin 4 hoặc yếu tố kích thích bạch cầu đa nhân trung tính đại thực bào; các liệu pháp làm giảm tính trợ tế bào T hoặc điều hòa chức năng tế bào T; các liệu pháp tăng cường khả năng đáp ứng của tế bào T đối với các khối u, như các kháng thể phong bế đối với CTLA4 (ví dụ, ipilimumab và tremelimumab), B7H1, PD-1 (ví dụ, BMS-936558 hoặc AMP-514), PD-L1 (ví dụ, MEDI4736) và các kháng thể đối kháng với CD137; các liệu pháp sử dụng các tế bào miễn dịch đã chuyển nhiễm như các tế bào đuôi gai đã chuyển nhiễm xytokin; các liệu pháp sử dụng các dòng tế bào khối u đã chuyển nhiễm xytokin, các liệu pháp sử dụng các kháng thể đối với các kháng nguyên liên quan tới khối u, và các kháng thể làm nghèo các dạng tế bào đích (ví dụ, các kháng thể kháng CD20 chưa tiếp hợp như Rituximab, các kháng thể kháng CD20 đã gắn nhãn Bexxar and Zevalin, và kháng thể kháng CD54 Campath); các liệu pháp sử dụng các kháng thể kháng idioype; các liệu pháp tăng cường chức năng của tế bào Natural Killer; và các liệu pháp áp dụng thể tiếp hợp kháng thể-độc tố (ví dụ, kháng thể kháng thể CD33 Mylotarg); các độc tố miễn dịch như

moxetumumab pasudotox; các chất đối kháng của thụ thể giống toll 7 hoặc thụ thể giống toll 9;

iv. Các chất tăng cường hiệu lực, như leucovorin.

Do đó, theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, và ít nhất một chất chống khối u bổ sung, dùng để điều trị ung thư. Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, dùng để điều trị ung thư, trong đó hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó được sử dụng kết hợp với chất chống khối u bổ sung. Theo một phương án, có một chất chống khối u bổ sung. Theo một phương án, có hai chất chống khối u bổ sung. Theo một phương án, có ba hoặc nhiều chất chống khối u bổ sung.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, và ít nhất một chất chống khối u bổ sung được dùng đồng thời, lần lượt hoặc tách biệt để điều trị ung thư. Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, dùng để điều trị ung thư, trong đó hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, được cấp đồng thời, tách biệt hoặc lần lượt cùng với chất chống khối u bổ sung.

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị ung thư ở động vật máu nóng cần điều trị, bao gồm việc cho động vật máu nóng dùng hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó và ít nhất một chất chống khối u bổ sung, trong đó lượng hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, và lượng chất chống khối u bổ sung có hiệu quả chung để tạo ra hiệu quả chống ung thư.

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị ung thư ở động vật máu nóng cần điều trị, bao gồm việc cho động vật máu nóng dùng hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, và việc cho động vật máu nóng này dùng đồng thời, tách biệt hoặc lần lượt ít nhất một chất chống khối u bổ sung, trong đó lượng hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, và lượng chất chống khối u bổ sung có hiệu quả chung để tạo ra hiệu quả chống ung thư.

Theo phương án bất kỳ, chất chống khối u bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm một hoặc nhiều chất chống khối u đã liệt kê trong các mục (i) - (iv) nêu trên.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và ít nhất một chất chống ung thư dùng để điều trị ung thư. Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, dùng để điều trị ung thư, trong đó hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, được dùng kết hợp với ít nhất một chất chống ung thư. Theo một phương án, chất chống ung thư này được chọn từ danh sách các chất chống ung thư đã liệt kê trong mục (i) nêu trên.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và ít nhất một chất chống ung thư được dùng đồng thời, lần lượt hoặc tách biệt để điều trị ung thư. Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, dùng để điều trị ung thư, trong đó hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, được dùng đồng thời, tách biệt hoặc lần lượt cùng với ít nhất một chất chống ung thư. Theo một phương án, chất chống ung thư được chọn từ danh sách các chất chống ung thư đã liệt kê trong mục (i) nêu trên.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và ít nhất một chất chống khối u bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm cisplatin, oxaliplatin, carboplatin, valrubicin, idarubicin, doxorubicin, pirarubicin, irinotecan, topotecan, amrubicin, epirubicin, etoposide, mitomycin, bendamustine, chlorambucil, xyclophosphamit, ifosfamide, carmustine, melphalan, bleomycin, olaparib, MEDI4736, AZD1775 và AZD6738, dùng để điều trị ung thư.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và ít nhất một chất chống khối u bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm cisplatin, oxaliplatin, carboplatin, doxorubicin, pirarubicin, irinotecan, topotecan, amrubicin, epirubicin, etoposide, mitomycin, bendamustine, chlorambucil, xyclophosphamit, ifosfamide, carmustine, melphalan, bleomycin, olaparib, AZD1775 và AZD6738, dùng để điều trị ung thư.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, dùng để điều trị ung thư, trong đó hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, được dùng kết hợp với ít nhất một chất chống khối u bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm cisplatin, oxaliplatin, carboplatin,

valrubicin, idarubicin, doxorubicin, pirarubicin, irinotecan, topotecan, amrubicin, epirubicin, etoposide, mitomycin, bendamustine, chlorambucil, xyclophosphamit, ifosfamide, carmustine, melphalan, bleomycin, olaparib, MEDI4736, AZD1775 và AZD6738.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và ít nhất một chất chống khối u bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm doxorubicin, irinotecan, topotecan, etoposide, mitomycin, bendamustine, chlorambucil, xyclophosphamit, ifosfamide, carmustine, melphalan, bleomycin và olaparib dùng để điều trị ung thư.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, dùng để điều trị ung thư, trong đó hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, được dùng kết hợp với ít nhất một chất chống khối u bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm doxorubicin, irinotecan, topotecan, etoposide, mitomycin, bendamustine, chlorambucil, xyclophosphamit, ifosfamide, carmustine, melphalan, bleomycin và olaparib.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và ít nhất một chất chống khối u bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm doxorubicin, irinotecan, topotecan, etoposide, mitomycin, bendamustine, chlorambucil, xyclophosphamit, ifosfamide, carmustine, melphalan và bleomycin, dùng để điều trị ung thư.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, dùng để điều trị ung thư, trong đó hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, được dùng kết hợp với ít nhất một chất chống khối u bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm doxorubicin, irinotecan, topotecan, etoposide, mitomycin, bendamustine, chlorambucil, xyclophosphamit, ifosfamide, carmustine, melphalan và bleomycin.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, dùng để điều trị ung thư, trong đó hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, được dùng kết hợp với ít nhất một chất chống khối u bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm doxorubicin, pirarubicin, amrubicin và epirubicin. Theo một phương án, ung thư này là bệnh bạch cầu u lympho bào

cấp tính. Theo một phương án, ung thư này là ung thư vú (ví dụ, ung thư vú ba tiêu cực). Theo một phương án, ung thư này là ung thư biểu mô tế bào gan.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và irinotecan, dùng để điều trị ung thư. Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, dùng để điều trị ung thư, trong đó hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, được dùng kết hợp với irinotecan. Theo một phương án, ung thư này là ung thư đại trực tràng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và FOLFIRI, dùng để điều trị ung thư. Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, dùng để điều trị ung thư, trong đó hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, được dùng kết hợp với FOLFIRI. Theo một phương án, ung thư này là ung thư đại trực tràng.

FOLFIRI là một phác đồ liều dùng kết hợp leucovorin, 5-fluorouracil và irinotecan.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, dùng để điều trị ung thư, trong đó hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, được dùng kết hợp với olaparib. Theo một phương án, ung thư này là ung thư dạ dày.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, dùng để điều trị ung thư, trong đó hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, được dùng kết hợp với topotecan. Theo một phương án, ung thư này là ung thư phổi tế bào nhỏ. Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, dùng để điều trị ung thư, trong đó hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, được dùng kết hợp với tác nhân trị liệu miễn dịch. Theo một phương án, tác nhân trị liệu miễn dịch bao gồm một hoặc nhiều chất trị liệu đã liệt kê trong mục (iii) nêu trên. Theo một phương án, tác nhân trị liệu miễn dịch là kháng thể kháng PD-L1 (ví dụ, MEDI4736).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và ít nhất một chất chống khối u bổ sung. Theo một phương án, được

phẩm này còn chứa ít nhất một chất mang hoặc chất pha loãng được dụng. Theo một phương án, chất chống khối u này là chất chống ung thư.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và ít nhất một chất chống khối u bổ sung, dùng để điều trị ung thư. Theo một phương án, được phẩm này còn chứa ít nhất một chất mang hoặc chất pha loãng được dụng. Theo một phương án, chất chống khối u này là chất chống ung thư.

Theo một phương án tiếp theo, sáng chế đề xuất bộ kit gồm:

a) Hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, ở dạng liều đơn vị thứ nhất;

b) Chất chống khối u bổ sung khác ở dạng liều đơn vị khác;

c) Các vật chứa để chứa các dạng liều đơn vị thứ nhất và dạng liều khác nêu trên; và tùy ý

d) Chỉ dẫn dùng thuốc. Theo một phương án, chất chống khối u này bao gồm chất chống ung thư.

Theo phương án bất kỳ, khi chất chống ung thư được đề cập, thì chất chống ung thư này là một hoặc nhiều chất đã liệt kê trong mục (i) ở trên.

Các hợp chất có công thức (I), và các muối được dụng của chúng, có thể được cung cấp dưới dạng các được phẩm, chứa chất pha loãng hoặc chất mang được dụng.

Do đó, theo một phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và ít nhất một chất mang hoặc chất pha loãng được dụng.

Các được phẩm này có thể ở dưới dạng thích hợp để dùng qua đường miệng (ví dụ, dưới dạng viên nén, viên hình thoi, viên nang cứng hoặc mềm, hỗn dịch trong nước hoặc trong dầu, nhũ tương, hoạt hoặc bột dễ phân tán, sirô hoặc cồn ngọt), để dùng khu trú (ví dụ, dưới dạng kem bôi, thuốc mỡ, gel, hoặc thể huyền phù hoặc dung dịch trong nước hoặc trong dầu), để dùng qua đường mũi (ví dụ, ở dạng bột đã nghiền mịn hoặc sol khí lỏng), để dùng bằng cách xông hít (ví dụ, dưới dạng bột đã nghiền mịn) hoặc để dùng ngoài đường tiêu hóa (ví dụ, dưới dạng dung dịch nước hoặc dầu vô trùng để dùng qua đường tĩnh mạch, dưới da, trong cơ hoặc liều dùng đặt trong cơ), hoặc dưới dạng thuốc đạn để đặt trong trực

tràng. Dược phẩm này có thể được bào chế bởi các phương pháp thông thường bằng cách sử dụng các tá dược thông thường, đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Do vậy, chế phẩm được dự liệu để dùng qua đường miệng có thể chứa, ví dụ, một hoặc nhiều chất tạo màu, chất làm ngọt, chất tạo hương vị và/hoặc chất bảo quản.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và ít nhất một chất mang hoặc chất pha loãng được dụng, dùng để trị liệu.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và ít nhất một chất mang hoặc chất pha loãng được dụng, dùng để điều trị ung thư. Theo một phương án, ung thư này được chọn từ nhóm kể cả ung thư đại trực tràng, u nguyên bào xộp, ung thư dạ dày, ung thư buồng trứng, u lympho tế bào B lớn lan tỏa, bệnh bạch cầu u lympho bào mạn tính, bệnh bạch cầu u lympho bào cấp tính, ung thư biểu mô tế bào vảy vùng đầu cổ, ung thư vú, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư phổi tế bào nhỏ và ung thư phổi tế bào không nhỏ. Theo một phương án, ung thư này được chọn từ nhóm kể cả ung thư đại trực tràng, u nguyên bào xộp, ung thư dạ dày, ung thư buồng trứng, u lympho tế bào B lớn lan tỏa, bệnh bạch cầu u lympho bào mạn tính, ung thư biểu mô tế bào vảy vùng đầu cổ và ung thư phổi. Theo một phương án, ung thư này là ung thư đại trực tràng.

Thông thường, hợp chất có công thức (I) sẽ được cấp cho động vật máu nóng với liều đơn vị nằm trong khoảng 2,5-5000mg/m² diện tích cơ thể của động vật, hoặc khoảng 0,05-100mg/kg, và thông thường sẽ cho một liều lượng có hiệu quả trị liệu quả. Dạng liều đơn vị như viên nén hoặc viên nang sẽ thường chứa, ví dụ, 0,1-250mg hoạt chất. Liều lượng hàng ngày chắc chắn sẽ thay đổi tùy thuộc vào vật chủ cần được điều trị, đường dùng thuốc cụ thể, phương pháp điều trị bất kỳ được áp dụng đồng thời, và mức độ trầm trọng của bệnh đang được điều trị. Do đó, thầy thuốc người mà đang điều trị cho bệnh nhân cụ thể bất kỳ có thể quyết định liều lượng tối ưu.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các phương án khác nhau được minh họa bởi các ví dụ dưới đây. Sáng chế không chỉ giới hạn ở các ví dụ này. Trong quy trình điều chế nêu trong các ví dụ, nói chung:

- i. Các công đoạn thực hiện được tiến hành ở nhiệt độ môi trường/nhiệt độ trong phòng, tức là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 17°C đến 30°C và dưới điều kiện áp suất môi trường trừ khi có quy định khác;
- ii. Quá trình bốc hơi được tiến hành bằng cách bốc hơi kiểu quay hoặc nhờ sử dụng thiết bị Genevac trong chân không và việc xử lý được tiến hành sau khi loại bỏ chất rắn tồn dư bằng cách lọc ;
- iii. Quá trình tinh chế sắc ký nhanh được thực hiện trên thiết bị tự động Armen Glider Flash: Spot II Ultimate (Armen Instrument, Saint-Ave, France) hoặc hệ thống tự động Presearch combiflash sử dụng các hộp chứa pha tĩnh (cartridge) silic oxit Si60 pha tiêu chuẩn Merck đã nhồi sẵn (thành phần hạt: 15-40 hoặc 40-63µm) của hãng Merck, Darmstad, Germany, dưới dạng các hộp silicycle silica cartridge hoặc gracesolv silica cartridge;
- iv. Phép sắc ký điều chế được thực hiện trên thiết bị Waters (600/2700 hoặc 2525) được lắp cùng với quang phổ khối kế ZMD hoặc ZQ ESCi và cột đảo pha Waters X-Terra hoặc Waters X-Bridge hoặc Waters SunFire (C-18, silic oxit 5µm, đường kính 19mm hoặc 50mm, độ dài 100mm, tốc độ chảy 40mL/phút) bằng cách sử dụng các hỗn hợp phân cực giảm dần gồm nước (chứa 1% amoniac) và axetonitril hoặc hỗn hợp phân cực giảm dần gồm nước (chứa 0,1% axit formic) và axetonitril làm các dung môi rửa giải. Các ví dụ 2, 6-8, 13, 16, 18, 19-22, 27, 29, 34, 39, 59, 60, 70 và 71 được tách trực tiếp từ các dung dịch HPLC điều chế chứa axit formic. Do đó, các chất liệu được tách này chứa một lượng nhất định của axit formic;
- v. Hiệu suất, khi có mặt, không nhất thiết phải là giá trị tối đa có thể đạt được;
- vi. Cấu trúc của các sản phẩm cuối có công thức (I) được xác nhận bằng quang phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR: Nuclear Magnetic Resonance), với các trị số độ dịch hóa học NMR được đo theo thang delta. Phổ cộng hưởng từ proton được xác định bằng cách sử dụng thiết bị Bruker advance 700 (700MHz), Bruker Avance 500 (500MHz), Bruker 400 (400MHz) hoặc

Bruker 300 (300MHz); ^{19}F NMR được xác định ở bước sóng 282MHz hoặc 376MHz; ^{13}C NMR được xác định ở bước sóng 75MHz hoặc 100MHz; Các phép đo được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 20-30°C trừ khi có quy định khác; các chữ viết tắt sau đây được sử dụng: s = vạch đơn; d = vạch đôi; t = là vạch ba; q = là vạch bốn; p = pentet/vạch năm; m = vạch bội; dd = hai vạch đôi; ddd = vạch đôi của vạch đôi của vạch đôi; dt = vạch đôi của vạch ba; td = vạch ba của vạch đôi; qd = vạch bốn của vạch đôi; bs = vạch rộng;

- vii. Các sản phẩm cuối có công thức (I) còn được đặc tả bởi quang phổ phối sau khi sắc ký lỏng (LCMS: Mass Spectroscopy Following Liquid Chromatography); LCMS được tiến hành bằng cách sử dụng thiết bị Waters Alliance HT (2790 & 2795) được lắp cùng với quang phổ khối kế Waters ZQ ESCi hoặc ZMD ESCi và cột X Bridge 5 μm C-18 (2,1 x 50mm) với tốc độ chảy 2,4mL/phút, nhờ sử dụng hệ dung môi gồm 95%A + 5%C tới 95%B + 5%C trên 4 phút, trong đó A = nước, B = metanol, C = hỗn hợp 1:1 metanol:nước (chứa 0,2% amoni cacbonat); hoặc bằng cách sử dụng thiết bị Shimadzu UFLC hoặc UHPLC kết hợp với bộ dò DAD, bộ dò ELSD và quang phổ khối kế 2020 EV (hoặc tương đương) được lắp cùng với cột Phenomenex Gemini-NX C18 3,0x50mm, 3,0 μm cột hoặc tương đương (điều kiện kiềm) hoặc cột Shim pack XR - ODS 3,0 x 50mm, 2,2 μm hoặc cột waters BEH C18 2,1 x 50mm, 1,7 μm hoặc tương đương nhờ sử dụng hệ dung môi gồm 95%D + 5%E tới 95%E + 5%D trên 4 phút, trong đó D = nước (chứa 0,05% TFA), E = axetonitril (chứa 0,05% TFA) (điều kiện axit) hoặc hệ dung môi gồm 90%F + 10%G tới 95%G + 5%F trên 4 phút, trong đó F = nước (chứa amoni hydro cacbonat 6,5mM và được điều chỉnh tới độ pH = 10 bằng cách bổ sung amoniac), G = axetonitril (điều kiện kiềm);
- viii. Các hợp chất trung gian thường là không được đặc tả chung và độ tinh khiết được đánh giá bằng các phép phân tích sắc ký lớp mỏng, Phổ khối, HPLC và/hoặc NMR;
- ix. Phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột được xác định (bằng cách sử dụng thiết bị phân tích Bruker D4) bằng cách đặt mẫu tinh thể trên giá đỡ lát mỏng tinh thể silic đơn Bruker (SSC: Single Silicone Crystal) và dàn mẫu thành lớp

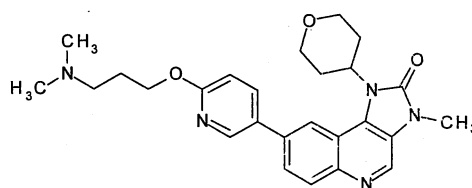
mỏng nhờ tấm kính của kính hiển vi. Mẫu này được kéo với tốc độ 30 vòng quay trên phút (để cải thiện phép thống kê số đếm) và được chiếu xạ bằng tia X được chiếu bởi ống điều chỉnh tiêu cự tinh bằng đồng vận hành với điện áp 40kV và dòng điện 40mA ở bước sóng 1,5418 angstrom. Nguồn tia X chuẩn trực được cho đi qua bộ phân kỳ biến tự động ở V20 và sự phát tia phản xạ được hướng qua khe chống phân tán 5,89mm và khe dò 9,55mm. Mẫu được phơi trong 0,03 giây với số gia 0,00570° 2-theta (chế độ quét liên tục) trong khoảng từ 2 độ tới 40 độ 2-theta ở chế độ theta-theta. Thời gian chạy là 3 phút và 36 giây. Thiết bị này được lắp cùng với bộ dò vị trí (Lynxeye). Kiểm soát và ghi chép dữ liệu bằng thiết bị Dell Optiplex 686 NT 4.0 Workstation vận hành cùng với phần mềm và thiết bị Diffrac;

- x. Phép phân tích nhiệt quét vi sai được thực hiện trên thiết bị TA Q1000 DSC. Thông thường, dưới 5mg chất liệu mẫu nằm trong đĩa nhôm tiêu chuẩn có nắp được đun nóng trong khoảng nhiệt độ 25°C tới 300°C với tốc độ gia nhiệt không đổi 10°C trên phút. Khí sục nhờ sử dụng khí nitơ được cấp với lưu lượng 50ml trên phút
- xi. Các chữ viết tắt sau được sử dụng: h = giờ; r.t. = nhiệt độ trong phòng (khoảng 17-30°C); conc. = đặc; FCC = sắc ký nhanh trên cột bằng cách sử dụng silic oxit; DCM = điclorometan; DIPEA = diisopropyletylamin; DMA = N,N-dimethylacetamid; DMF = N,N-dimethylformamid; DMSO = dimethylsulfoxit; Et₂O = dietyl ete; EtOAc = etyl axetat; EtOH = etanol; K₂CO₃ = kali cacbonat; MeOH = metanol; MeCN = axetonitril; MTBE = methyltertbutylete; MgSO₄ = magie sulphat khan; Na₂SO₄ = natri sulphat khan; THF = tetrahydrofuran; sat. = dung dịch nước bão hòa; và
- xii. Danh pháp gọi tên IUPAC được tạo ra nhờ sử dụng 'SmiToSd', là phần mềm thích hợp được xây dựng theo dụng cụ OpenEye Lexichem (<http://www.eyesopen.com/lexichem-tk>), hoặc Canvas, là một phần mềm thích hợp khác. 'SmiToSd' được sử dụng để gọi tên hóa học cho các ví dụ 1 tới 22 và 25 tới 42, và Canvas được sử dụng để gọi tên cho các ví dụ 23, 24 và 43 tới 71. 'SmiToSd' không tự động ghi nhận hóa học lập thể của nhóm xyclobut-1-yl đã thế ở vị trí 3 có mặt trong một vài ví dụ, vì vậy tên được gọi trong các ví dụ này đã được tự chỉnh sửa để bao gồm hóa học lập thể

chính xác của xyclobutyl. Hơn thế nữa, như đã nêu ở trên, các hợp chất này chứa nhân imidazo[4,5-c]quinolin-2-on. Tuy nhiên, ở một vài ví dụ, tên danh pháp IUPAC mô tả nhân imidazo[5,4-c]quinolin-2-on. Các nhân imidazo[4,5-c]quinolin-2-on và imidazo[5,4-c]quinolin-2-on là như nhau, cho dù gọi tên hơi khác nhau vì có các nhóm ngoại vi.

Ví dụ 1

8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on



Natri hydrua (thể phân tán 60% trong dầu khoáng) (21,14g, 528,56mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch 3-(dimethylamino)propan-1-ol (27,3g, 264,27mmol) trong DMF (500mL) ở 10°C trong thời gian 20 phút dưới khí nitơ. Hỗn hợp thu được này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. 8-(6-flopyridin-3-yl)-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on (50,0g, 132,14mmol) được bổ sung từng phần vào hỗn hợp phản ứng này ở 10°C trong thời gian 20 phút dưới khí nitơ. Hỗn hợp thu được này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước (300mL) và được làm khô trong chân không. Chất rắn đã được làm khô này được nghiền thành bột cùng với EtOAc (2 L) và được lọc. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách kết tinh ra khỏi MeCN để cho sản phẩm mong muốn (50,0g, 82%) là chất rắn màu trắng. Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,90-2,04 (4H, m), 2,29 (6H, s), 2,49 (2H, t), 2,93-3,07 (2H, m), 3,56-3,67 (5H, m), 4,10-4,30 (2H, m), 4,43 (2H, t), 5,10 (1H, t), 6,89 (1H, d), 7,80 (1H, d), 7,92 (1H, dd), 8,21 (1H, d), 8,40 (1H, s), 8,51 (1H, d), 8,71 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 462,3.

Hợp chất nêu ở đề mục (49,5g, 107,25mmol) được tạo huyền phù trong MeCN (300mL) để tạo ra dung dịch đặc có khuấy tự do. Dung dịch này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng cho một dung dịch loãng hơn. Chất liệu

này được lọc, được rửa bằng MeCN lạnh (0°C) (200mL) và được làm khô qua đêm trong chân không ở 30°C để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng tinh thể A (48g, 97%) là chất rắn màu trắng. Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,81-1,99 (4H, m), 2,16 (6H, s), 2,37 (2H, t), 2,73 (2H, qd), 3,51 (3H, s), 3,59 (2H, t), 4,07 (2H, dd), 4,37 (2H, t), 5,14 (1H, ddd), 6,94-7,01 (1H, m), 7,95 (1H, dd), 8,14 (1H, d), 8,18 (1H, dd), 8,43 (1H, s), 8,66 (1H, d), 8,89 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 462,6.

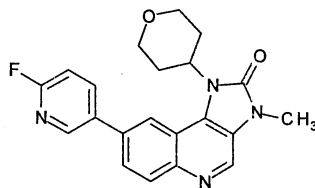
Phần dịch rửa và phần dịch lọc huyền phù được gộp lại và được làm bay hơi để thu hồi chất liệu bổ sung (580mg, 1,172%) là chất rắn dạng kem nhạt màu. Chất liệu thu được bởi phương pháp trên được xác định là dạng tinh thể A và được phân tích bằng XRPD để tạo ra nhiễu xạ đồ tia X có các đỉnh đặc trưng sau.

Bảng 1: Các đỉnh nhiễu xạ tia X trên mẫu bột đặc trưng cho dạng A của 8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on

Góc 2-Theta (2 θ)	Cường độ (%)
3,9	100
11,6	78
21,3	32
22,2	28
10,7	25
7,7	21
15,4	20
16,9	18
17,4	15
18,4	14

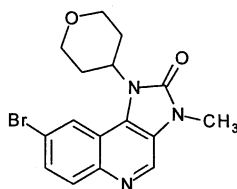
8-(6-flopyridin-3-yl)-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on có thể được điều chế theo phương pháp sau đây.

Hợp chất trung gian A1: 8-(6-flopyridin-3-yl)-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on



Monopaladi(IV) đinatri tetraclorea (0,975g, 3,31mmol) được bổ sung vào 8-brom-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on (60,0g, 165,64mmol), axit (6-flopyridin-3-yl)boronic (25,7g, 182,21mmol), K_2CO_3 (68,7g, 496,93mmol) và axit 3-(đi-tert-butylphosphino)propan-1-sulfonic (0,445g, 1,66mmol) trong 1,4-đioxan (400mL) và nước (100mL) ở nhiệt độ trong phòng trong không khí. Hỗn hợp thu được này được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước (200mL) và được làm khô trong chân không. Chất rắn thu được được hoà tan bằng DCM (18L) và hỗn hợp này được lọc qua xelit để loại bỏ phần cặn paladi. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để cho chất liệu được mong muốn (60,0g, 96%) là chất rắn màu trắng, nó được dùng luôn mà không cần tinh chế thêm. Phổ NMR: 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,85-2,01 (2H, m), 2,86-3,02 (2H, m), 3,57-3,68 (5H, m), 4,16-4,31 (2H, m), 5,11 (1H, t), 6,98-7,19 (1H, m), 7,83 (1H, dd), 8,16 (1H, td), 8,30 (1H, dd), 8,50 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,77 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 379,2.

Hợp chất trung gian A2: 8-brom-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on

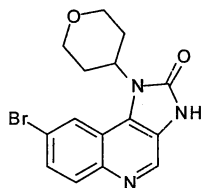


Dung dịch của hydroxit natri (10,34g, 258,48mmol) trong nước (900mL) được bổ sung vào hỗn hợp có khuấy gồm 8-brom-1-(oxan-4-yl)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on (60,0g, 172,32mmol), iodometan (48,9g, 344,63mmol) và tetrabutylamoni bromua (5,55g, 17,23mmol) trong DCM (1500mL) ở nhiệt độ

trong phòng trong không khí. Hỗn hợp thu được này được khuấy trong 16 giờ, sau đó DCM được loại bỏ dưới áp suất giảm. Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước (200mL) và được làm khô trong chân không để cho chất liệu được mong muốn (58,0g, 93%) là chất rắn màu nâu, nó được dùng luôn mà không cần tinh chế thêm. Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,81-1,98 (2H, m), 2,82-3,00 (2H, m), 3,60 (3H, s), 3,63 (2H, td), 4,05-4,35 (2H, m), 4,93 (1H, t), 7,69 (1H, dd), 8,03 (1H, d), 8,36 (1H, s), 8,71 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 364.

Ở một quy mô lớn hơn, 8-brom-1-(oxan-4-yl)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on (1300g, 3,73mol) được nạp vào bình phản ứng cùng với tetrabutylamoni bromua (130g, 0,40mol) và 2-MeTHF (20,8L). Dung dịch của NaOH (240g, 6,00mol) trong nước (20,8 L) tiếp đó được bổ sung trong khoảng thời gian trên 5 phút cùng với sự tỏa nhiệt quan sát được trong khoảng nhiệt độ 18-24°C. Hỗn hợp hai pha này hợp được đun nóng tới 42-48°C trước khi bổ sung metyl iodua (465mL, 7,47mol) dưới dạng dung dịch trong 2-MeTHF (930mL). Phản ứng này được khuấy ở 45°C trong 17 giờ mà ở thời điểm đó phép phân tích HPLC đã cho thấy có 2,9% nguyên liệu ban đầu và 97,1% sản phẩm. Hỗn hợp phản ứng này được gộp cùng với các mẻ lớn khác để cô trong chân không. Huyền phù nước thu được sau đó được đưa trở lại bình phản ứng và được tạo huyền phù trong 1 giờ cùng với chất liệu sản phẩm được tạo ra từ các mẻ lớn được gộp lại ở thời điểm này. Sau đó, sản phẩm được tách bằng cách lọc, rửa bằng nước (2 x 12 L) trước khi làm khô trong lò trong chân không ở 40°C. Tổng cộng 3479g 8-brom-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on được tách. Dữ liệu phân tích phù hợp với dữ liệu thu được từ các mẻ trước.

Hợp chất trung gian A3: 8-brom-1-(oxan-4-yl)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on

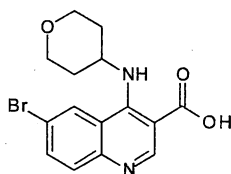


Triethylamin (143mL, 1025,07mmol) được bổ sung vào axit 6-brom-4-(oxan-4-ylamino)quinolin-3-carboxylic (120g, 341.69mmol) trong DMF (600mL)

ở nhiệt độ trong phòng trong không khí. Hỗn hợp thu được này được khuấy trong 30 phút trước khi diphenyl phosphorazidat (113g, 410.03mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, tiếp đó ở 60°C trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước. Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước (250mL) và được làm khô trong chân không để cho chất liệu được mong muốn (120g, 101%) là chất rắn màu nâu, nó được dùng luôn mà không cần tinh chế thêm. Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,72-1,95 (2H, m), 2,59-2,80 (2H, m), 3,58 (2H, td), 3,98-4,11 (2H, m), 4,75-5,04 (1H, m), 7,75 (1H, dd), 7,97 (1H, d), 8,43 (1H, s), 8,71 (1H, s), 11,71 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 348.

Ở một quy mô lớn hơn, axit 6-brom-4-(oxan-4-ylamino)quinolin-3-carboxylic (2011g, (2005g có hoạt tính), 5,71mol) được bổ sung vào bình phản ứng cùng với DMF (18,2L). Triethylamin (4,7L, 33,72mol) được bổ sung cùng với sự thu nhiệt quan sát được trong khoảng 21-18°C. Diphenyl phosphorazidat (1600mL, 7,42mol) được bổ sung vào trong khoảng thời gian trên 10 phút cùng với sự tỏa nhiệt quan sát được trong khoảng nhiệt độ 21°C tới 23°C trong quá trình bổ sung. Sự tỏa nhiệt tiếp diễn với mẻ này khi đạt 55°C sau khoảng thời gian 1 giờ (áo nhiệt duy trì ở nhiệt độ 30°C) cùng với sự thoát khí. Hỗn hợp phản ứng vào lúc đầu quay về dạng dung dịch cùng với chất kết tủa tạo ra sau khoảng 30 phút. Khi nhiệt độ ổn định, mẻ này được phân tích bằng HPLC cho thấy có sự tiêu thụ nguyên liệu ban đầu và 99% sản phẩm. Mẻ này được đun nóng tới 60°C trong 1 giờ cùng HPLC lại cho thấy có sự tiêu thụ nguyên liệu ban đầu và 98% sản phẩm. Mẻ này được cô trong chân không tới thể tích tối thiểu (khoảng 3 lần thể tích) và phần cặn được bổ sung vào nước (17L) cùng với việc rửa bằng một phần nước khác (10L). Hỗn hợp này được tạo huyền phù trong 1 giờ và được lọc, rửa bằng nước (2x 17L). Sau đó, chất rắn được đưa trở lại bình phản ứng và được tạo huyền phù trong dung dịch NaHCO_3 bão hòa (10 L) và MeOH (495mL) trong 1 giờ. Chất liệu rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước (2x 3,5 L) và sau đó được làm khô trong lò trong chân không ở 40°C trong 116 h để tạo ra 2023g chất liệu được mong muốn. Dữ liệu phân tích phù hợp với dữ liệu thu được từ các mẻ trước.

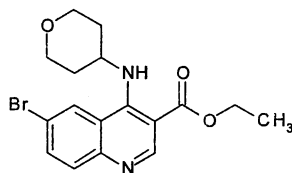
Hợp chất trung gian A4: axit 6-brom-4-(oxan-4-ylamino)quinolin-3-carboxylic



Dung dịch của hydroxit natri (79g, 1977,60mmol) trong nước (1500mL) được bổ sung vào hỗn hợp có khuấy gồm etyl 6-brom-4-(oxan-4-ylamino)quinolin-3-carboxylat (150g, 395,52mmol) trong MeOH (1500mL) ở nhiệt độ trong phòng trong không khí. Hỗn hợp thu được này được khuấy ở 70°C trong 2 giờ trước khi dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng này được điều chỉnh tới độ pH=3 bằng axit clohydric 2M. Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước (500mL) và được làm khô trong chân không để cho chất liệu được mong muốn (120g, 86%) là chất rắn màu trắng, nó được dùng luôn mà không cần tinh chế thêm. Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,75-1,82 (2H, m), 2,05-2,09 (2H, m), 3,85-3,94 (5H, m), 7,95 (1H, d), 8,18 (1H, d), 8,65 (1H, s), 9,01 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 351,1.

Ở một quy mô lớn hơn, etyl 6-brom-4-(oxan-4-ylamino)quinolin-3-carboxylat (1925g, 5,08mol) được nạp vào bình phản ứng cùng với EtOH (12,5 L). 2M NaOH (12,5L, 25,03mol) tiếp đó được bổ sung có sự tỏa nhiệt trong khoảng nhiệt độ 22-35°C trong khoảng thời gian bổ sung 20 phút. Mẻ này được đun nóng tới 70-80°C trong 17 giờ mà tại thời điểm đó HPLC cho thấy 98,3% sản phẩm và <1% nguyên liệu ban đầu. Mẻ này được cô trong chân không để loại bỏ EtOH và đưa trở lại bình phản ứng. Dung dịch HCl 2M (13L) tiếp đó được bổ sung cho đến khi đạt được độ pH = 5-6 trong khi duy trì nhiệt độ dưới 50°C. Sự tỏa nhiệt trong khoảng nhiệt độ 20-32°C quan sát được trong khoảng thời gian bổ sung trên 40 phút. Chất kết tủa đã tạo ra được tạo huyền phù ở 20-25°C trong 1,5 giờ trước khi lọc, rửa bằng nước cho đến khi đạt độ pH trung tính (3 x 7L). Chất rắn đã thu gom được làm khô trong chân không ở 70°C để tạo ra 1794g chất liệu được mong muốn. Dữ liệu phân tích phù hợp với dữ liệu thu được từ các mẻ trước.

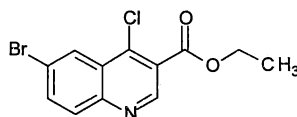
Hợp chất trung gian A5: etyl 6-brom-4-(oxan-4-ylamino)quinolin-3-carboxylat



DIPEA (139mL, 794,75mmol) được bổ sung vào ethyl 6-brom-4-cloroquinolin-3-carboxylat (100g, 317,90mmol) và tetrahydro-2H-pyran-4-amin (35,4g, 349,69mmol) trong DMA (1000mL) ở nhiệt độ trong phòng trong không khí. Hỗn hợp thu được này được khuấy ở 60°C trong 16 giờ, sau đó dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Hỗn hợp này được chưng cất đồng sôi hai lần cùng với toluen để cho chất liệu được mong muốn (150g, 124%) là chất rắn màu nâu, nó được dùng luôn mà không cần tinh chế thêm. Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,36 (3H, t), 1,58-1,75 (2H, m), 1,90-2,02 (2H, m), 3,40 (2H, t), 3,81-3,98 (2H, m), 3,98-4,19 (1H, m), 4,37 (2H, q), 7,82 (1H, d), 7,92 (1H, dd), 8,56 (1H, s), 8,86 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES-)[M-H] $^-$ = 378, 380.

Ở một quy mô lớn hơn, ethyl 6-brom-4-cloroquinolin-3-carboxylat (2196g, (1976g có hoạt tính), 6,28 mol) được nạp vào bình phản ứng cùng với DMA (16L). Tetrahydro-2H-pyran-4-amin (1224g, 12,10mol) được bổ sung vào trong khoảng thời gian trên 10 phút có sự tỏa nhiệt quan sát được trong khoảng 21-27°C. DIPEA (3,5L, 20,09mol) được bổ sung vào không thấy có sự tỏa nhiệt. Hỗn hợp này được đun nóng tới 75-85°C và dung dịch thu được này được khuấy trong 18,5 giờ ở 80°C. HPLC cho thấy có sự tiêu thụ nguyên liệu ban đầu và 99,2% sản phẩm. Hỗn hợp phản ứng được làm mát tới 50°C và sau đó được rót vào nước (50 L). Huyền phù thu được này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng và các chất rắn được tách bằng cách lọc, rửa bằng nước (8L, tiếp đó 2 x 4L). Chất liệu rắn được làm khô trong chân không ở 40°C trong 55 giờ để tạo ra 2307g chất liệu được mong muốn. Dữ liệu phân tích phù hợp với dữ liệu thu được từ các mẻ trước.

Hợp chất trung gian A6: ethyl 6-brom-4-cloroquinolin-3-carboxylat

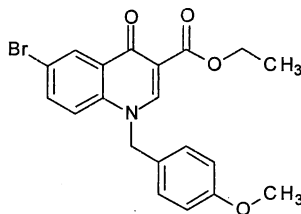


DMF (0,119mL, 1,54mmol) được bổ sung vào ethyl 6-brom-1-[(4-metoxyphe-nyl)metyl]-4-oxoquinolin-3-carboxylat (160g, 384,37mmol) trong thionyl clorua (800mL) ở nhiệt độ trong phòng trong không khí. Hỗn hợp thu được này được khuấy ở 75°C trong 16 giờ, sau đó dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Hỗn hợp thu được được chưng cất đồng sôi hai lần cùng với toluen, sau đó n-hexan (500mL) được bổ sung vào. Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng n-hexan (200mL) và được làm khô trong chân không để cho chất liệu được mong muốn (100g, 83%) là chất rắn màu nâu. Phổ NMR: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1,47 (3H, t), 4,51 (2H, q), 7,95 (1H, dd), 8,11 (1H, d), 8,60 (1H, d), 9,24 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 314, 316.

Ở một quy mô lớn hơn, ethyl 6-brom-1-[(4-metoxyphe-nyl)metyl]-4-oxoquinolin-3-carboxylat (5765g, 13,85mol) được nạp vào bình phản ứng cùng với thionyl clorua (28,8 L). Sự tỏa nhiệt trong khoảng nhiệt độ 20-26°C đã quan sát được. DMF (4,4mL) được bổ sung vào mà không thấy có sự tỏa nhiệt và mẻ này được đun nóng lên 75°C và được khuấy trong 17 giờ. HPLC cho thấy còn lại 1,3% cùng với 98,0% sản phẩm. Phản ứng được cô trong chân không và phần cặn được chưng cất đồng sôi cùng với toluen (25 L). Sau đó, chất rắn thu được được tạo huyền phù trong heptan (18,5L) trong 2,5 giờ, được lọc và được rửa bằng heptan (3 x 4L). Chất liệu rắn được làm khô trong chân không ở 35°C để tạo ra 4077g chất liệu được mong muốn (hiệu suất thô: 93%) có chứa khoảng 5% ethyl 6-brom-1-[(4-metoxyphe-nyl)metyl]-4-oxoquinolin-3-carboxylat ngoài khoảng 4% sản phẩm thủy phân bằng HPLC (độ tinh khiết: 90%). Chất liệu thô này (4077g) được đưa trở lại bình phản ứng và xử lý lại bằng thionyl clorua (14,5 L) và DMF (2,2mL). Hỗn hợp này được đun nóng tới 75°C trong 40 giờ. Thionyl clorua được loại bỏ trong chân không và phần cặn được chưng cất đồng sôi cùng với toluen (10 L). Phần cặn được tạo huyền phù trong heptan (18 L) trong khoảng 16 giờ ở 20°C. Chất liệu rắn được thu gom bằng cách lọc, một phần được lọc dưới khí nitơ và được rửa bằng heptan (3 L) để tạo ra 2196g chất liệu được mong muốn (90% theo thử nghiệm NMR, 99% theo HPLC). Phần còn lại của mẻ này được lọc trong không khí và được rửa bằng heptan (3 L) để tạo ra 1905g chất liệu được mong muốn (88% theo thử nghiệm NMR, 99% theo HPLC). Các chất rắn màu

vàng được gộp lại để xử lý tiếp (4101g, 3653g có hoạt tính, hiệu suất: 83%, 99% theo HPLC).

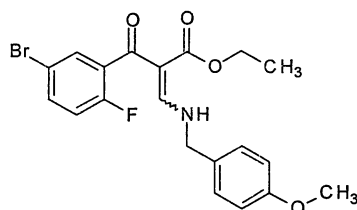
Hợp chất trung gian A7: ethyl 6-brom-1-[(4-metoxiphenyl)metyl]-4-oxoquinolin-3-carboxylat



DBU (102mL, 679,62mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào ethyl 2-(5-brom-2-flobenzoyl)-3-[(4-metoxiphenyl)metylamin]prop-2-enoat (296,5g, 679,62mmol), trong axeton (1,2 L) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 phút. Dung dịch thu được này được khuấy trong 16 giờ, sau đó chất liệu rắn được loại bỏ bằng cách lọc và được rửa bằng MTBE để cho chất liệu được mong muốn (180g, 64%) là chất rắn màu vàng sáng. Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,30 (3H, t), 3,71 (3H, s), 4,25 (2H, q), 5,60 (2H, s), 6,90-6,95 (2H, m), 7,12-7,25 (2H, m), 7,67 (1H, d), 7,80-7,90 (1H, m), 8,30 (1H, d), 8,92 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 418.

Ở một quy mô lớn hơn, ethyl 2-(5-brom-2-flobenzoyl)-3-[(4-metoxiphenyl)metylamin]prop-2-enoat (8434g, (7730g được giả định có hoạt tính), 17,71mol) được nạp vào bình phản ứng cùng với axeton (23,2L) ở 15°C. DBU (2,8 L, 18,72mol) được bổ sung vào trong khoảng thời gian trên 25 phút cùng với sự tỏa nhiệt quan sát được trong khoảng nhiệt độ 18-23°C trong quá trình bổ sung. Chất kết tủa được tạo ra sau khoảng 25 phút và mẻ này tiếp tục tỏa nhiệt tới khi đạt 37°C sau 1 giờ. Phản ứng này được khuấy ở 20°C trong 16,5 giờ mà tại thời điểm đó HPLC cho thấy có sự tiêu thụ nguyên liệu ban đầu và 96,5% sản phẩm. Chất kết tủa thu được được thu gom bằng cách lọc được rửa bằng TBME (4 x 3,4L). Sau đó, chất rắn được làm khô trong chân không ở 40°C để tạo ra 6033g chất liệu được mong muốn là chất rắn màu trắng (hiệu suất: 81,6% trong 3 bước, độ tinh khiết theo HPLC: 99,8%). Dữ liệu phân tích phù hợp với dữ liệu thu được ở các mẻ trước.

Hợp chất trung gian A8: ethyl 2-(5-brom-2-flobenzoyl)-3-[(4-metoxyphenyl)metylamino]prop-2-enoat

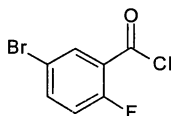


(E)-ethyl 3-(đimetylamino)acrylat (98g, 685,00mmol) được bổ sung từng phần vào 5-brom-2-flobenzoyl clorua (163g, 685mmol) và DIPEA (120mL, 685,00mmol) trong toluen (800mL) ở 10°C trong thời gian 10 phút. Dung dịch thu được này được khuấy ở 70°C trong 16 giờ, sau đó để nguội. (4-metoxyphenyl)metanamin (94g, 685mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch thu được này được khuấy trong 3 giờ, sau đó hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DCM (4L), và được rửa bằng nước (3 x 1L). Pha hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi để tạo ra chất liệu được mong muốn (300g, 100%) là dầu màu nâu, nó được dùng luôn trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 436.

Ở một quy mô lớn hơn, 5-brom-2-flobenzoyl clorua (4318g, 4205 g có hoạt tính, 17,71mol) được nạp vào bình phản ứng ở dạng dung dịch trong toluen (7,5L). DIPEA (3150mL, 18,08 mol) được bổ sung vào mà không thấy có sự tỏa nhiệt. Ethyl-3-(đimetylamino)acrylat (2532g, 17,71mol) được bổ sung từng phần một trong 30 phút trong khi duy trì nhiệt độ mẻ <40°C. Sự tỏa nhiệt trong khoảng nhiệt độ 21-24°C đã nhận thấy trong khoảng thời gian bổ sung 30 phút cùng với sự tăng nhiệt độ lên 38°C trong 1 giờ. Phản ứng này được khuấy ở 20-30°C trong 16,5 giờ. 4-metoxybenzylamin (2439g, 17,78mol) được bổ sung từng phần một trong 30 phút trong khi duy trì nhiệt độ mẻ <40°C. Sự tỏa nhiệt trong khoảng nhiệt độ 25-30°C đã quan sát được trong khoảng thời gian bổ sung cùng với việc làm nguội được tạo ra bằng cách giảm nhiệt độ áo bình phản ứng xuống 15°C. Phản ứng được khuấy trong 4 giờ ở 20-30°C, sau đó HPLC cho thấy có 93,2% chất liệu được mong muốn. Mẻ này được chia đôi để xử lý, mỗi phần nửa hỗn hợp này được

pha loãng bằng DCM (28,6L) và được rửa bằng nước (3 x 7,8 L). Các chất hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 (khoảng 550g) và được lọc, rửa bằng DCM (4L). Sau đó, các lớp hữu cơ đã gộp lại được cô để tạo ra 8444g chất liệu được mong muốn dưới dạng dầu (8434g, hiệu suất: 106%, độ tinh khiết theo HPLC: 94,7%). Dữ liệu phân tích phù hợp với dữ liệu thu được từ các mẻ trước.

Hợp chất trung gian A9: 5-brom-2-florobenzoyl clorua

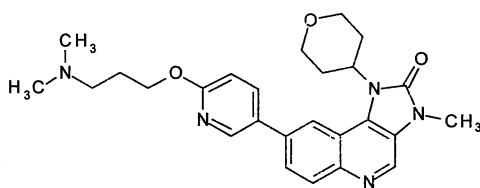


Thionyl clorua (75,0mL, 1027,36mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào axit 5-brom-2-florobenzoic (150g, 684,91mmol), trong toluen (1,2L) và DMF (12mL) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp thu được này được khuấy ở 70°C trong 16 giờ, sau đó hỗn hợp này được để nguội và được cô trong chân không để cho chất liệu được mong muốn (160g, 98%) là dầu màu vàng sáng, nó được dùng luôn mà không cần tinh chế thêm. Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7,26-7,31 (1H, m), 7,83 (1H, dd), 8,02 (1H, d).

Ở một quy mô lớn hơn, axit 3-brom-6-florobenzoic (3888g, 17,75mol) được nạp vào bình phản ứng ở 20°C, tiếp đó là toluen (29,2 L). Thionyl clorua (1950mL, 26,88mol) được bổ sung vào, tiếp đó là DMF (310mL) không thấy có sự tỏa nhiệt. Hỗn hợp này được đun nóng tới 65-75°C (dung dịch thu được ở nhiệt độ khoảng trên 45°C) không thấy có sự tỏa nhiệt và có sự thoát khí nhẹ. Phản ứng này được khuấy trong 40 giờ, ở nhiệt độ này và tại thời điểm đó phép phân tích HPLC đã cho thấy có 87,6% sản phẩm, 3,4% nguyên liệu ban đầu. Phản ứng này được cô trong chân không và được chưng cất đồng sôi cùng với toluen (18 L) để tạo ra 4328 g chất liệu được mong muốn (hiệu suất: 103%, 87,3% theo HPLC).

8-[6-(3-đimetylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on cũng có thể được điều chế trực tiếp từ 8-brom-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on theo cách sau đây:

8-[6-(3-đimetylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on



Clo(2-điisoclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) (0,070g, 0,09mmol) được bổ sung vào 8-brom-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on (3,2g, 8,83mmol), K_2CO_3 (3,66g, 26,50mmol) và N,N-đimetyl-3-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]oxypropan-1-amin (3,25g, 10,60mmol) trong 1,4-đioxan (80mL) và nước (15mL) dưới khí nitơ. Hỗn hợp thu được này được khuấy ở 90°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô và được pha loãng bằng EtOAc (500mL) và rửa lần lượt bằng nước (2 x 100mL), và nước muối bão hòa (100mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và thể tích được giảm xuống còn 80mL trong chân không. Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng Et_2O (10mL) và được làm khô trong chân không để cho chất liệu được mong muốn (2,80g, 68,7%) là chất rắn màu trắng. Dữ liệu phân tích phù hợp với dữ liệu của chất liệu được tổng hợp bằng cách khác.

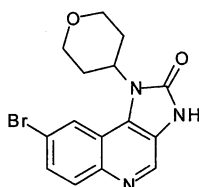
Ở một quy mô lớn hơn, 8-brom-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on (1700,1g) được tạo huyền phù trong EtOH (20,4 L) trong bình phản ứng 50L, sau đó K_2CO_3 (1948,7g) và N,N-đimetyl-3-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]oxypropan-1-amin (1731,4g) được bổ sung vào. EtOH (6,8 L) và nước tinh khiết (5,1 L) được bổ sung vào hỗn hợp này trước khi bổ sung clo(2-điisoclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) (37,3 g). Hỗn hợp này được đun nóng để hồi lưu (77-80°C) và được khuấy trong 30 phút với sự hồi lưu, sau đó được làm mát xuống 20°C trước khi được chưng cất dưới áp suất giảm tới thể tích 12,6L. Sau đó, mẻ này được làm xuống nhiệt độ 15-25°C và nước tinh khiết (19,9L) được bổ sung vào. Mẻ này được khuấy trong thời gian 1 giờ 5 phút, được lọc và bánh lọc được rửa bằng nước tinh khiết (3 x 3,7L), sau đó được làm khô trong chân không ở 40°C để cho chất liệu được mong muốn ở dạng thô (1978g, 91,3%). Phản ứng này được lặp lại ở quy mô tương tự để tạo ra tiếp 2084g chất liệu thô. Việc tinh chế chất liệu thô 8-[6-(3-đimetylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-metyl-1-(oxan-4-

yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on (2066,9 g) được tiến hành thành 6 phần 350g hoặc ít hơn. Chất liệu thô 8-[6-(3-đimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on (350,1g) được nạp vào bình cầu 10L cùng với EtOH (7,7 L) và được đun nóng cho đến khi dung dịch được tạo ra (68-73°C). Than hoạt tính (35g) được bổ sung vào và dung dịch này được khuấy ở 70-75°C trong 1 giờ. Dung dịch nóng này được lọc nhờ sử dụng phễu lọc bằng giấy gấp nếp 3 qua đệm xelit (khoảng 40g) thành nhiều phần nhỏ để đảm bảo sản phẩm nằm trong dung dịch. Đệm xelit này được rửa bằng EtOH nóng (2L) để loại bỏ sản phẩm tồn dư bất kỳ trên xelit và phần dịch lọc ban đầu được nạp vào bình phản ứng và phần dịch lọc rửa được lưu giữ trong bình thủy tinh lớn. Quy trình này được lặp lại với những phần chất liệu thô còn lại. Sau khi hoàn tất 6 lần lọc nóng được tiến hành trong 2 ngày, phần dịch lọc trong bình phản ứng được chưng cất dưới áp suất giảm cho đến khi phần dịch lọc còn lại (được giữ trong bình thủy tinh lớn) có thể được bổ sung vào. Sau đó, mẻ này được đun nóng cho đến khi dung dịch được tạo ra (69°C) và sau đó, việc chưng cất được tiếp tục cho đến khi thể tích trong bình phản ứng tương đương 5 lần thể tích chất liệu đầu vào (nhiệt độ chưng cất mẻ tối đa = 55°C). Việc chưng cất được dừng lại và mẻ này được làm mát xuống 5-15°C, được lọc, được rửa bằng EtOH (2,3 L) và được làm khô để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng tinh khiết (1926g, hiệu suất: 93,2%).

Dữ liệu phân tích phù hợp với dữ liệu của chất liệu được tổng hợp bằng các cách khác/quy mô khác.

Hợp chất trung gian A3, 8-brom-1-(oxan-4-yl)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on cũng có thể được điều chế theo cách sau đây:

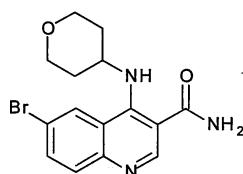
Hợp chất trung gian A3: 8-brom-1-(oxan-4-yl)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on



1,3,5-triclo-1,3,5-triazin-2,4,6-trion (18,9g, 81,9mmol) được bổ sung từng phần một vào hỗn hợp gồm 6-brom-4-(oxan-4-ylamino)quinolin-3-carboxamit (57,3g, 163,7mmol) và DBU (54,7g, 360,1mmol) trong MeOH

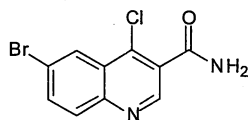
(500mL) ở 0°C. Hỗn hợp thu được này được để ấm và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp thu được này được làm bay hơi tới khan và phần cặn được nghiền thành bột cùng với hỗn hợp ete dầu mỏ/EtOAc (5:1, 1000mL) để cho chất liệu được mong muốn (46,0g, 81%) là chất rắn màu vàng. Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,55-1,64 (2H, m), 1,87-1,98 (2H, m), 3,28-3,42 (2H, m), 3,79-3,89 (2H, m), 3,95-3,98 (1H, m), 7,62 (1H, bs), 7,70-7,85 (2H, m), 7,89 (1H, d), 8,12 (1H, bs), 8,60 (1H, s), 8,71 (1H, s).

Hợp chất trung gian A10: 6-brom-4-(oxan-4-ylamino)quinolin-3-carboxamit



Hỗn hợp gồm 6-brom-4-cloroquinolin-3-carboxamit (50g, 175,4mmol), tetrahydro-2H-pyran-4-amin (26,2g, 193mmol) và DIPEA (56,13mL, 438,5mmol) trong DMA (500mL) được khuấy qua đêm ở 90°C. Hỗn hợp này được để nguội và được rót vào nước (1500mL). Chất kết tủa được lọc, được rửa bằng nước (2 x 200mL) và được làm khô dưới áp suất giảm để cho chất liệu được mong muốn (57,3g, 93%) là chất rắn màu trắng. Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 2,88-1,92 (2H, m), 2,59-2,78 (2H, m), 3,50-3,62 (3H, m), 3,96-4,08 (2H, m), 4,92-4,98 (1H, m), 7,80 (1H, m), 7,99 (1H, dd), 8,46 (1H, d), 8,74 (1H, s).

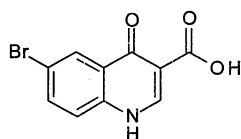
Hợp chất trung gian A11: 6-brom-4-cloroquinolin-3-carboxamit



DMF (1,506mL, 19,37mmol) được bổ sung vào axit 6-brom-4-oxo-1H-quinolin-3-carboxylic (51,93g, 193,72mmol) và thionyl clorua (353mL, 4843,07mmol) ở nhiệt độ trong phòng và dung dịch thu được này được khuấy ở 70°C trong 2 giờ trong môi trường khí trơ. Dung dịch thu được được làm bay hơi tới khan và phần cặn được chưng cất đồng sôi cùng với toluen để cho 6-brom-4-cloroquinolin-3-cacbonyl clorua (62,13g). 6-brom-4-cloroquinolin-3-cacbonyl

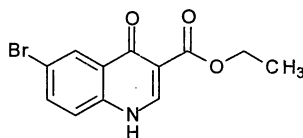
clorua này được hòa tan trong DCM (420mL) và được bổ sung từng phần một vào amoni hydroxit (251mL, 1937,23mmol) ở 0°C trong khoảng thời gian trên 15 phút. Dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm và vật liệu rắn được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước, Et₂O và sau đó được làm khô để cho chất liệu được mong muốn (52,8g, 95%) là chất rắn màu trắng. Phổ NMR: ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,00 - 8,11 (3H, m), 8,24 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,92 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 287.

Hợp chất trung gian A12: axit 6-brom-4-oxo-1H-quinolin-3-carboxylic



Hydroxit natri 2N (506mL, 1011,43mmol) được bổ sung vào huyền phù có khuấy gồm etyl 6-brom-4-oxo-1H-quinolin-3-carboxylat (59,9g, 202,29mmol) trong EtOH (590mL) và dung dịch thu được này được khuấy ở 75°C trong 1,5 giờ. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp này được làm lạnh xuống 0°C. Độ pH của dung dịch này được điều chỉnh tới 3 nhờ sử dụng axit clohydric và chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc. Chất liệu rắn được rửa bằng nước, EtOH/nước (1:1), sau đó bằng Et₂O trước khi được làm khô để cho chất liệu được mong muốn (51,9g, 96%) là chất rắn màu be. Phổ NMR: ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,80 (1H, d), 8,05 (1H, d), 8,37 (1H, s), 8,93 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 270.

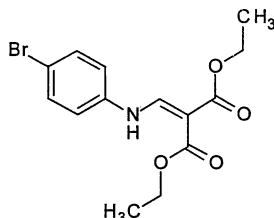
Hợp chất trung gian A13: etyl 6-brom-4-oxo-1H-quinolin-3-carboxylat



Diphenyl ete (870mL) được đun nóng tới 240°C, sau đó diethyl 2-[[[4-bromophenyl]amino]metylidene]propandioat (75g, 219,18mmol) được bổ sung từng phần một vào. Hỗn hợp này được khuấy ở 240°C trong 60 phút trong bình cầu được lắp cùng với thiết bị Dean và Stark. Sau khi làm nguội (25°C), chất rắn kết tinh được tạo ra. Hỗn hợp này được pha loãng bằng Et₂O và chất liệu rắn được thu

gom bằng cách lọc, được rửa bằng Et₂O và được làm khô để cho chất liệu được mong muốn (59,9g) là chất rắn kết tinh màu be, nó được sử dụng luôn mà không cần tinh chế hoặc đặc tả.

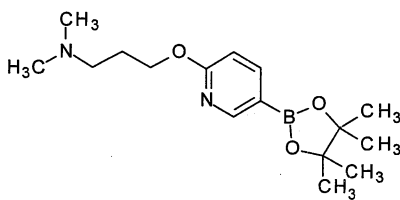
Hợp chất trung gian A14: diethyl 2-[[4-(4-bromphenyl)amino]metyliđen]propandioat



Diethyl 2-(etoxymetylen)malonat (71,5mL, 354,02mmol) được bổ sung vào 4-bromanilin (42g, 244,15mmol) trong EtOH (420mL) và hỗn hợp thu được này được khuấy qua đêm ở 78°C. Sau khi được làm lạnh xuống 10°C, chất rắn màu trắng được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng heptan và được làm khô để cho chất liệu được mong muốn (75g, 90%) là chất rắn kết tinh màu trắng. Phổ NMR: ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1,25 (6H, s), 4,10-4,27 (4H, m), 7,38 (2H, d), 7,57 (2H, d), 8,37 (1H, bs). Phổ khối: m/z (ES⁺)[M+H]⁺ = 344.

Việc điều chế N,N-đimetyl-3-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]oxypropan-1-amin được mô tả ở dưới.

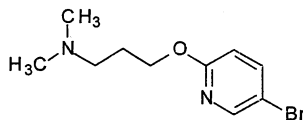
N,N-đimetyl-3-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]oxypropan-1-amin



Butyllithi (2,5N, 4,8mL, 50,96mmol) được bổ sung vào dung dịch gồm 3-(5-brompyridin-2-yl)oxy-N,N-đimetylpropan-1-amin (2,07g, 7,99mmol) và 4,4,5,5-tetrametyl-2-(propan-2-yloxy)-1,3,2-đioxaborolan (2,79g, 15,00mmol) trong THF (20mL) ở -78°C trong khoảng thời gian trên 10 phút trong môi trường khí trơ. Dung dịch thu được này được khuấy trong 4 giờ ở 18°C. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được làm mát bằng cách bổ sung dung dịch nước đã bão hòa của amoni clorua trước khi được phân bố trong hai lớp EtOAc (100mL) và nước

(100mL). Lớp hữu cơ được cô trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng FCC, rửa giải bằng EtOAc/dầu mỏ ete (1:3) để cho chất liệu được mong muốn (270mg, 11%) là chất rắn màu vàng. Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 225.

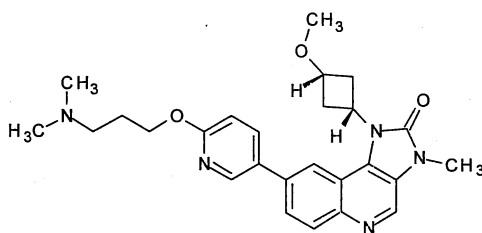
3-(5-bromopyridin-2-yl)oxy-N,N-dimethylpropan-1-amin



3-(dimethylamino)propan-1-ol (3,09g, 29,95mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm natri hydrua (2,4g, 60,00mmol) trong DMF (50mL) trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ trong phòng. 5-brom-2-flopyridin (5,81g, 33,01mmol) được bổ sung vào và dung dịch thu được này được khuấy trong 4 giờ ở 30°C. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được làm mát bằng cách bổ sung dung dịch nước đã bão hòa của amoni clorua và hỗn hợp thu được được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng FCC, rửa giải bằng DCM/MeOH trong Et₂O (10:1) để cho chất liệu được mong muốn (5,2g, 67%) là dầu màu vàng. Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 259.

Ví dụ 2

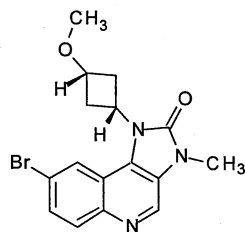
8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3-metylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on



Pd(Ph₃P)₄ (2,074g, 1,79mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 8-brom-1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3-metylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on (13g, 35,89mmol), N,N-dimethyl-3-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]oxypropan-1-amin (13,15g, 43,07mmol) và xesi cacbonat (23,39g, 71,78mmol) trong 1,4-dioxan (200mL) và nước (40mL) dưới khí nitơ. Hỗn hợp thu được này được khuấy ở 90°C trong 3 giờ trước khi để nguội. Hỗn hợp phản ứng này được cô và được pha loãng bằng EtOAc (750mL), và rửa lần lượt bằng nước (2 x 150mL),

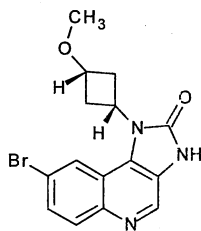
và nước muối bão hòa (150mL). Lốp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi để cho sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng FCC, rửa giải gradient 0 tới 10% MeOH trong DCM, để cho chất liệu được mong muốn (12,50g, 75%) là chất rắn màu trắng. Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,90 (2H, q), 2,16 (6H, s), 2,37 (2H, t), 2,72-2,92 (2H, m), 3,01 (2H, d), 3,21 (3H, s), 3,50 (3H, s), 3,79-3,95 (1H, m), 4,37 (2H, t), 5,12 (1H, t), 6,97 (1H, d), 7,82-7,98 (1H, m), 8,11 (1H, d), 8,19 (2H, dd), 8,42 (1H, s), 8,67 (1H, d), 8,87 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 462.

Hợp chất trung gian B1: 8-brom-1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3-metylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on



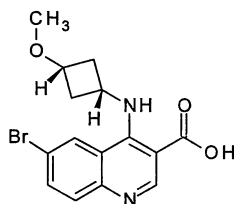
Metyl iodua (11,49mL, 183,81mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 8-brom-1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on (32g, 91,90mmol), natri hydroxit (5,51g, 137,85mmol) và tetrabutylamoni bromua (2,94g, 9,19mmol) trong DCM (400mL) và nước (300mL) và hỗn hợp thu được này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. DCM được loại bỏ trong chân không và chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước (200mL) và được làm khô trong chân không để cho chất liệu được mong muốn (25,00g, 75%) là chất rắn màu vàng nhạt. Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 2,72-2,86 (2H, m), 2,9-3,08 (2H, m), 3,22 (3H, s), 3,49 (3H, s), 3,85-3,89 (1H, m), 4,88 - 5,06 (1H, m), 7,74 (1H, dd), 7,98 (1H, d), 8,50 (1H, d), 8,92 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 362, 364.

Hợp chất trung gian B2: 8-brom-1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on



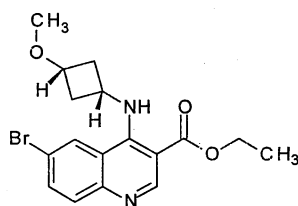
Triethylamin (39,3mL, 281,89mmol) được bổ sung vào axit 6-brom-4-[(cis-3-metoxycyclobutyl)amino]quinolin-3-carboxylic (33g, 93,96mmol) trong DMF (200mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong 30 phút, diphenyl phosphorazidat (28,4g, 103,36mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được này được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước (500mL), chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước (200mL) và được làm khô trong chân không để cho chất liệu được mong muốn (32,0g, 98%) là chất rắn màu vàng, nó được dùng luôn mà không cần tinh chế thêm. Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 2,75-2,82 (2H, m), 2,9-3,05 (2H, m), 3,22 (3H, s), 3,80 - 3,90 (1H, m), 4,85-4,99 (1H, m), 7,71 (1H, dd), 7,94 (1H, d), 8,48 (1H, d), 8,69 (1H, s), 10,42 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES $^+$)[M+H] $^+$ = 348, 350.

Hợp chất trung gian B3: axit 6-brom-4-[(cis-3-metoxycyclobutyl)amino]quinolin-3-carboxylic



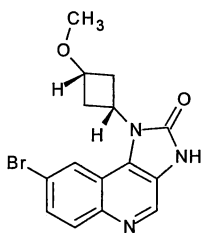
Natri hydroxit (190mL, 379,70mmol) được bổ sung vào etyl 6-brom-4-[(cis-3-metoxycyclobutyl)amino]quinolin-3-carboxylat (36g, 94,92mmol) trong hỗn hợp gồm MeOH (120mL) và THF (120mL) và hỗn hợp thu được này được khuấy ở 60°C trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và hỗn hợp này được điều chỉnh tới độ pH 3 bằng axit clohydric 2M. Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước (300mL) và được làm khô trong chân không để cho chất liệu được mong muốn (33,0g, 99%) là chất rắn màu vàng nhạt, nó được dùng luôn mà không cần tinh chế thêm. Phổ khối: m/z (ES $^+$)[M+H] $^+$ = 351.

Hợp chất trung gian B4: ethyl 6-brom-4-[(cis-3-metoxycyclobutyl)amino]quinolin-3-carboxylat



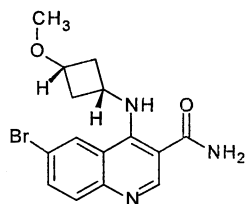
DIPEA (41,6mL, 238,43mmol) được bổ sung vào ethyl 6-brom-4-chloroquinolin-3-carboxylat (30g, 95,37mmol) và 3-metoxycyclobutan-1-amin hydroclorua (15,75g, 114,44mmol) trong DMA (100mL) và hỗn hợp thu được này được khuấy ở 75°C trong 5 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để cho chất liệu được mong muốn (36,0g, 100%) là chất rắn màu vàng, nó được dùng luôn mà không cần tinh chế thêm. Phổ NMR: ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,38 (3H, t), 1,85-1,98(2H, m), 2,75-7,89 (2H, m), 3,17 (3H, s), 3,65-3,78 (1H, m), 3,98-4,05 (1H, m), 4,35 (2H, q), 7,60 (1H, d), 7,70 (1H, dd), 8,40 (1H,d), 8,84-8,85 (1H, m). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 379.

Hợp chất trung gian B2: 8-brom-1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on, cũng có thể được điều chế theo cách sau đây.



DBU (5,36mL, 35,86mmol) được bổ sung một lần vào hỗn hợp gồm 6-brom-4-[(cis-3-metoxycyclobutyl)amino]quinolin-3-carboxamit (6,28g, 17,93mmol) và 1,3,5-triclo-1,3,5-triazinan-2,4,6-trion (1,667g, 7,17mmol) trong MeOH (65mL). Hỗn hợp thu được này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp thu được này được làm bay hơi tới khô và phần cặn được tinh chế bằng FCC, rửa giải gradien 0 tới 10% MeOH trong DCM, để cho chất liệu được mong muốn (6,48g, 104%). Dữ liệu phù hợp với dữ liệu của chất liệu được tạo ra từ quá trình tổng hợp khác được mô tả ở trên.

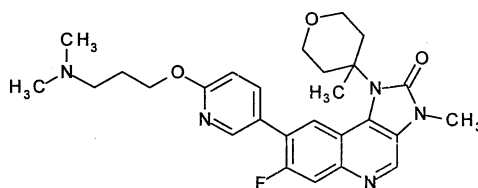
Hợp chất trung gian B5: 6-brom-4-[(cis-3-metoxycyclobutyl)amino]quinolin-3-carboxamit



DIPEA (13,76mL, 78,80mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 6-brom-4-cloroquinolin-3-carboxamit (7,5g, 26,27mmol) và 3-metoxycyclobutan-1-amin hydroclorua (3,98g, 28,89mmol) trong DMA (35mL) và hỗn hợp thu được này được khuấy ở 100°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (250mL) và chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước (50mL) và được làm khô trong chân không để cho chất liệu được mong muốn (6,28g, 68,3%) là chất rắn màu nâu vàng, nó được dùng luôn mà không cần tinh chế thêm. Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 2,45-2,55 (2H, m), 2,76-2,88 (2H, m), 3,17 (3H, s), 3,66 (1H, q), 4 - 4,16 (1H, m), 7,67 (1H, s), 7,80 (1H, dd), 7,93 (1H, dd), 8,15 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,69 (1H, s), 9,34 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 350, 352.

Ví dụ 3

8-[6-(3-đimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-7-fluoro-3-methyl-1-(4-metyloxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on



8-brom-7-fluoro-3-methyl-1-(4-metyloxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on (0,13g, 0,33mmol) được bổ sung vào N,N-đimetyl-3-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]oxypropan-1-amin (0,121g, 0,40mmol), xesi cacbonat (0,322g, 0,99mmol) và $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0,038g, 0,03mmol) trong 1,4-dioxan (5mL) và nước (1mL) dưới khí nitơ. Hỗn hợp thu được này được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột Waters

XBridge Prep C18 OBD, silic oxit 5 μ m, đường kính 19mm, độ dài 100mm), bằng cách sử dụng hỗn hợp phân cực giảm dần gồm nước (chứa 0,1% NH₃) và MeCN làm các dung môi rửa giải. Các phân đoạn chứa hợp chất được mong muốn được làm bay hơi tới khô để cho chất liệu được mong muốn (0,050g, 30,8%) là chất rắn màu trắng. Phổ NMR: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,82-2,10 (7H, m), 2,18 (6H, s), 2,35-2,50 (2H, m), 3,0-3,1 (2H, m), 3,31-3,39 (2H, m), 3,35 (3H, s), 3,61-3,74 (2H, m), 4,36 (2H, t), 6,99 (1H, d), 7,97 (1H, d), 8,01 (1H, dt), 8,39 (1H, d), 8,45 (1H, d), 8,97 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 494.

Các hợp chất dưới đây được tổng hợp theo cách thức tương tự bằng cách sử dụng este boronic thích hợp và bromua thích hợp:

Ví dụ	Cấu trúc	Tên
4*		muối axit metansulfonic của 8-[6-(3-đimetylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-metyl-1-(oxetan-3-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on
5**		8-[6-(3-đimetylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-1-(cis-3-hydroxycyclobutyl)-3-methylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on
6		8-[6-(3-đimetylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-7-fluoro-1-(cis-3-methoxycyclobutyl)-3-methylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on
7		8-[6-(3-đimetylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-metyl-1-(4-metyloxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on
8**		8-[6-(3-đimetylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-7-fluoro-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on

Ví dụ	Cấu trúc	Tên
9**		8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-7-fluoro-3-methyl-1-(oxetan-3-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on
10***		8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-7-fluoro-3-methyl-1-[(3R)-oxan-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on
11***		8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-7-fluoro-3-methyl-1-[(3S)-oxan-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on
12**		8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-1-(cis-3-methoxycyclobutyl)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on
13****		8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-1-(oxan-4-yl)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on
14**		8-[6-[3-(azetidin-1-yl)propoxy]pyridin-3-yl]-1-(cis-3-hydroxycyclobutyl)-3-methylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on
15**		1-(cis-3-hydroxycyclobutyl)-3-methyl-8-[6-(3-pyrrolidin-1-yl)propoxy]pyridin-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on
16*****		8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-methyl-1-[(3R)-oxan-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on

Ví dụ	Cấu trúc	Tên
17*****		8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-metyl-1-[(3S)-oxan-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on
18		8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)-2-flopyridin-3-yl]-1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3-metylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on
19		8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)-2-flopyridin-3-yl]-7-flo-1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3-metylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on
20		8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)-2-flopyridin-3-yl]-3-metyl-1-[(3S)-oxan-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on
21		8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)-2-flopyridin-3-yl]-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on
22		8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)-2-flopyridin-3-yl]-3-metyl-1-[(3R)-oxan-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on
23*****		7-flo-3-metyl-8-[6-(3-pyrolidin-1-ylpropoxy)-3-pyridyl]-1-[(3S)-tetrahydropyran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on
24*****		7-flo-3-metyl-8-[6-(3-pyrolidin-1-ylpropoxy)-3-pyridyl]-1-[(3R)-tetrahydropyran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on

* Phản ứng được khuấy trong 18 giờ ở 80°C. Hợp chất này cũng có thể được tách dưới dạng muối axit metansulfonic bằng cách hòa tan bazơ tự do trong DCM, xử

lý bằng axit metansulfonic (khoảng 1,1 đương lượng), cô đặc trong chân không và nghiền phân cận cùng với Et₂O.

** Phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở 90°C.

*** Phản ứng được khuấy trong 75 phút ở 120°C.

**** Phản ứng sử dụng nguyên liệu ban đầu tert-butyl 8-brom-1-(oxan-4-yl)-2-oxoimidazo[5,4-c]quinolin-3-carboxylat và được khuấy ở 90°C trong 2 giờ. Chất liệu thô này được tinh chế bằng HPLC điều chế bằng cách sử dụng hỗn hợp phân cực giảm dần gồm nước (chứa 0,3% axit formic) và MeCN làm các dung môi rửa giải. Không cần có bước khử nhóm bảo vệ.

***** Phản ứng được thực hiện nhờ sử dụng clo(2-điisopropylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) làm chất xúc tác và được khuấy ở 100°C trong 3 giờ.

***** Phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở 100°C.

Ví dụ 4: Phổ NMR (bazơ tự do): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1,90 (2H, p), 2,18 (6H, s), 2,35-2,43 (2H, m), 3,55 (3H, s), 4,37 (2H, t), 5,07 (2H, dd), 5,28 (2H, t), 6,13 - 6,24 (1H, m), 6,97 (1H, d), 7,98 (1H, dd), 8,15 (1H, d), 8,17-8,27 (1H, m), 8,50 (1H, d), 8,69 (1H, d), 8,94 (1H, s). Phổ NMR (muối axit metansulfonic): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 2,06 (2H, dt), 2,31 (3H, s), 2,59 (6H, s), 2,79-3,05 (2H, m), 3,55 (3H, s), 4,40 (2H, t), 5,07 (2H, dd), 5,27 (2H, t), 6,14 - 6,24 (1H, m), 6,99 (1H, dd), 7,99 (1H, dd), 8,15 (1H, d), 8,25 (1H, dd), 8,53 (1H, d), 8,70 (1H, dd), 8,94 (1H, s), 9,35 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 433,6.

Ví dụ 5: Phổ NMR: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,87-1,92 (2H, m), 2,15 (6H, s), 2,38 (2H, t), 2,78-2,98 (4H, m), 3,50 (3H, s), 4,01-4,19 (1H, m), 4,40 (2H, t), 4,92 (1H, p), 5,26 (1H, d), 6,97 (1H, d), 7,92 (1H, dd), 8,11 (1H, d), 8,20 (1H, dd), 8,41 (1H, s), 8,67 (1H, d), 8,85 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 462,3.

Ví dụ 6: Phổ NMR: ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1,93 (2H, t), 2,22 (6H, s), 2,48 (2H, t), 2,77-2,79 (2H, m), 2,93-3,02 (2H, m), 3,10 (3H, s), 3,49 (3H, s),

3,69-3,9 (1H, m), 4,37 (2H, t), 5,06 (1H, p), 6,98 (1H, d), 7,90 (1H, d), 8,04 (1H, dd), 8,37 (1H, d), 8,50 (1H, d), 8,91 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 480.

Ví dụ 7: Phổ NMR: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,92-1,98 (2H, m), 2,00 (3H, s), 2,01-2,07 (2H, m), 2,28 (6H, s), 2,50-2,54 (2H, m), 3,11 (2H, d), 3,36 (2H, t), 4,35-4,38 (2H, m), 3,51 (3H, s), 4,36 (2H, t), 6,97 (1H, d), 7,90 (1H, dd), 8,11-8,15 (2H, m), 8,47 (1H, s), 8,57 (1H, d), 8,95 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 476.

Ví dụ 8: Phổ NMR: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,92-1,96 (4H, m), 2,23 (6H, s), 2,49-2,51 (2H, m), 2,62 -2,75 (2H, m), 3,33-3,57 (5H, m), 4,05 (2H, dd), 4,37 (2H, t), 5,03-5,11 (1H, m), 6,98 (1H, d), 7,94 (1H, d), 8,08 (1H, dd), 8,34 (1H, d), 8,54 (1H, s), 8,93 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 480.

Ví dụ 9: Phổ NMR: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,85-1,91 (2H, m), 2,16 (6H, s), 2,37 (2H, t), 3,53 (3H, s), 4,36 (2H, t), 5,01 (2H, t), 5,24 (2H, t), 6,13 (1H, p), 6,98 (1H, d), 7,93 (1H, d), 8,05 (1H, dd), 8,43 (1H, d), 8,50 (1H, s), 8,97 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 452.

Ví dụ 10: Phổ NMR: ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1,78 (2H, dd), 1,90 (2H, p), 2,17 (7H, s), 2,38 (2H, t), 2,66 (1H, qd), 3,38 (1H, td), 3,49 (3H, s), 3,91 (1H, d), 4,12 (1H, dd), 4,21 (1H, t), 4,38 (2H, t), 4,91 (1H, ddd), 7,01 (1H, d), 7,93 (1H, d), 8,06 (1H, dt), 8,26 (1H, d), 8,51 (1H, s), 8,92 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 479.

Ví dụ 11: Phổ NMR: ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1,80 (2H, d), 1,90 (2H, p), 2,17 (7H, s), 2,38 (2H, t), 2,61-2,73 (1H, m), 3,38 (1H, td), 3,50 (3H, s), 3,91 (1H, d), 4,12 (1H, dd), 4,21 (1H, t), 4,38 (2H, t), 4,86 - 4,98 (1H, m), 7,01 (1H, d), 7,94 (1H, d), 8,06 (1H, dt), 8,27 (1H, d), 8,52 (1H, s), 8,92 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 479

Ví dụ 12: Phổ NMR: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,89-1,91 (2H, m), 2,15

(6H, s), 2,35 (2H, t), 2,78-2,83 (2H, m), 2,96-3,303 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,83 (1H, p), 4,36 (2H, t), 5,09 (1H, p), 6,97 (1H, d), 7,91 (1H, dd), 8,08 (1H, d), 8,20 (1H, dd), 8,43 (1H, d), 8,65 (1H, d), 8,87 (1H, s), 11,54 (1H, bs). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 448.

Ví dụ 13: Phổ NMR: ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1,85-1,92 (4H, m), 2,19 (6H, s), 2,40 (2H, t), 2,69-2,75 (2H, m), 3,57 (2H, t), 4,04-4,09 (2H, m), 4,36 (2H, t), 5,08 (1H, p), 6,98 (1H, d), 7,94 (1H, dd), 8,10-8,21 (2H, m), 8,42 (1H, s), 8,65 (1H, s), 8,66 (1H, s), 11,57 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 448.

Ví dụ 14: Phổ NMR: ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1,77-1,90(2H, m), 1,90-1,99 (2H, m), 2,47-2,51 (2H, m), 2,72-2,91(4H, m), 3,09 (4H, t), 3,50 (3H, s), 4,04-4,08 (1H, m), 4,33 (2H, t), 4,94 (1H, p), 5,24 (1H, d), 6,95 (1H, d), 7,92 (1H, dd), 8,11 (1H, d), 8,20 (1H, dd), 8,41 (1H, d), 8,66 (1H, d), 8,87 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 460.

Ví dụ 15: Phổ NMR: ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1,67-1,70 (4H, m), 1,88-1,97 (2H, m), 2,44-2,51 (4H, m), 2,54-2,56 (2H, m), 2,79-2,95 (4H, m), 3,49 (3H, s), 4,05-4,11 (1H, m), 4,37 (2H, t), 4,93 (1H, p), 5,24 (1H, d), 6,96 (1H, d), 7,92 (1H, dd), 8,11(1H, d), 8,20 (1H, dd), 8,40 (1H, d), 8,66 (1H, d), 8,87(1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 474.

Ví dụ 16: Phổ NMR: ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1,75-1,97 (4H, m), 2,10-2,22 (1H, d), 2,24 (6H, s), 2,42-2,55 (2H, m), 2,62-2,77 (1H, m), 3,34-3,45 (1H, m), 3,50 (3H, s), 3,92 (1H, d), 4,10-4,26 (2H, m), 4,35 (2H, t), 4,89-5,02 (1H, m), 6,98 (1H, d), 7,92 (1H, dd), 8,12-8,19 (2H, m), 8,33 (1H, s), 8,62 (1H, d), 8,89 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 462,25.

Ví dụ 17: Phổ NMR: ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1,75-1,97 (4H, m), 2,10-2,28 (7H, m), 2,40 (2H, t), 2,62-2,77 (1H, m), 3,33-3,47 (1H, m), 3,50 (3H, s), 3,93 (1H, d), 4,10-4,26 (2H, m), 4,35 (2H, t), 4,91-5,05 (1H, m), 6,98 (1H, d), 7,95 (1H, dd), 8,12-8,19 (1H, m), 8,35 (1H, s), 8,62 (1H, d), 8,89 (1H, s). Phổ

khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 462,25.

Ví dụ 18: Phổ NMR: ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1,85-2,00 (2H, m), 2,21 (6H, s), 2,46 (2H, t), 2,74-2,87 (2H, m), 2,91-3,07 (2H, m), 3,18 (3H,s), 3,50(3H, s), 3,75-3,89(1H,m), 4,32 (2H, t), 4,91-5,08(1H, m), 6,94 (1H, d), 7,78 (1H, dd), 8,10(1H, d), 8,16-8,27(1H, m), 8,45 (1H, s), 8,90 (1H, s); ¹⁹F NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 73,62. Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 480.

Ví dụ 19: Phổ NMR: ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1,88-2,00 (2H, m), 2,23 (6H, s), 2,41-2,50 (2H, m), 2,71-2,83 (2H, m), 2,89-3,03 (1H, m), 3,15 (3H, s), 3,49 (3H, s), 3,71-3,86 (1H, m), 4,33 (2H, t), 4,91-5,08 (1H, m), 6,97 (1H, d), 7,90 (1H, d), 8,12 (1H, dt), 8,43 (1H, dd), 8,92 (1H, s). ¹⁹F NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 71,56ppm, 116,913ppm. Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 498.

Ví dụ 20: Phổ NMR: ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1,79-1,90 (2H, m), 2,10-2,25 (3H, m), 2,60-2,72 (1H, m), 2,73 (6H, s), 3,10-3,20 (2H, m), 3,30-3,47 (4H, m), 3,91 (1H, d), 4,10 (1H, d), 4,28 (1H, t), 4,39 (2H, t), 4,81-4,96 (1H, m), 6,99 (1H, d), 7,85 (1H,d), 8,14 (1H,d), 8,30 (1H, dd), 8,41 (1H, s), 8,91 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 480.

Ví dụ 21: Phổ NMR: ¹H NMR (300MHz, MeOD) δ 1,94-2,04 (2H, m), 2,20-2,30 (2H, m), 2,82 (6H, s), 2,82-3,00 (2H, m), 3,18-3,35 (2H, m), 3,62 (3H, s), 3,62-3,71 (2H, m), 4,20 (2H, dd), 4,50 (2H, t), 5,12-5,25 (1H, m), 6,95 (1H, d), 7,91 (1H, d), 8,19 (2H, m), 8,64 (1H, d), 8,87 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 480.

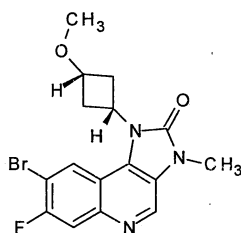
Ví dụ 22: Phổ NMR: ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1,75-1,99 (4H, m), 2,10-2,24 (7H, m), 2,35-2,47 (2H, m), 2,55-2,69 (1H,m), 3,34-3,46 (1H, m), 3,92 (1H, d), 4,03 (1H, d), 4,24-4,97 (3H, m), 4,81-4,99 (1H, m), 6,97 (1H, d), 7,84 (1H, d), 8,13 (1H, d), 8,24 (1H, dd), 8,40 (1H, s), 8,90 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 480.

Ví dụ 23: Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,71 (4H, p), 1,78 (2H, d), 1,95 (2H, p), 2,14 (1H, d), 2,53-2,74 (6H, m), 3,38 (2H, td), 3,49 (3H, s), 3,91 (1H, d), 4,12 (1H, dd), 4,21 (1H, t), 4,40 (2H, t), 4,91 (1H, t), 7,01 (1H, d), 7,94 (1H, d), 8,06 (1H, dt), 8,26 (1H, d), 8,51 (1H, s), 8,92 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 506.

Ví dụ 24: Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,64-1,74 (4H, m), 1,78 (2H, d), 1,94 (2H, p), 2,14 (1H, d), 2,46 (4H, d), 2,54-2,6 (1H, m), 2,61-2,73 (1H, m), 3,34-3,43 (2H, m), 3,49 (3H, s), 3,91 (1H, d), 4,07-4,17 (1H, m), 4,21 (1H, t), 4,40 (2H, t), 4,84 - 4,98 (1H, m), 6,98 - 7,04 (1H, m), 7,93 (1H, d), 8,06 (1H, dt), 8,26 (1H, d), 8,51 (1H, s), 8,92 (1H, s); Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 506.

Việc điều chế các hợp chất trung gian brom dùng để tổng hợp các hợp chất theo các ví dụ 3-24 là như đã được mô tả hoặc được tiến hành theo cách sau đây bằng cách methyl hóa hợp chất trung gian 3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on tương ứng.

Hợp chất trung gian C1: 8-brom-7-flu-1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3-methylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on

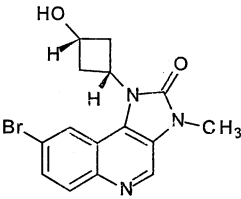
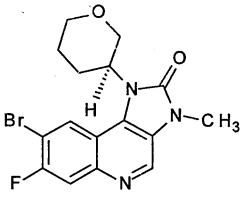
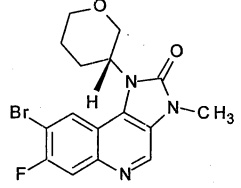


Dung dịch natri hydroxit (4g, 100mmol) trong nước (240mL) được bổ sung vào dung dịch gồm 8-brom-7-flu-1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on (23g, 62,81mmol), methyl iodua (13,41g, 94,48mmol) và tetrabutylamoni bromua (2g, 6,21mmol) trong DCM (400mL) và dung dịch thu được này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được cô trong chân không và các chất rắn được thu gom bằng cách lọc. Sản phẩm thô này được tái kết tinh từ DCM:EtOAc với tỷ lệ 1:2 và chất rắn được làm khô trong lò dưới áp

suất giảm để cho chất liệu được mong muốn (18g, 75%) là chất rắn màu trắng nhờ. Phổ NMR: ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 2,70-2,85(2H, m), 2,93-3,07(2H, m), 3,22(3H, s), 3,48(3H, s), 3,73-4,00(1H, m), 4,86-5,15(1H, m), 7,75-8,07(1H, d), 8,52-8,73(1H, d), 8,93(1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 380.

Các hợp chất trung gian dưới đây được điều chế theo cách thức tương tự từ hợp chất trung gian 3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on:

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên
Hợp chất trung gian D1		8-brom-3-metyl-1-[(3S)-oxan-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on
Hợp chất trung gian E1 *		8-brom-3-metyl-1-[(3R)-oxan-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on
Hợp chất trung gian F1		8-brom-7-flo-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on
Hợp chất trung gian G1		8-brom-7-flo-3-metyl-1-(oxetan-3-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on
Hợp chất trung gian H1 *		8-brom-3-metyl-1-(oxetan-3-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on
Hợp chất trung gian I1		8-brom-7-flo-3-metyl-1-(4-metyloxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên
Hợp chất trung gian J1		8-brom-1-(cis-3-hydroxyxyclobutyl)-3-methylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on
Hợp chất trung gian K1 **		8-brom-7-flu-3-metyl-1-[(3S)-oxan-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on
Hợp chất trung gian L1		8-brom-7-flu-3-metyl-1-[(3R)-oxan-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on

* Phản ứng không hoàn toàn, vì vậy metyl iodua, natri hydroxit và tetrabutylamoni bromua được bổ sung vào và phản ứng này được khuấy trong 16-18 giờ nữa.

** Phản ứng được khuấy trong 72 giờ ở nhiệt độ môi trường.

Hợp chất trung gian D1: Phổ NMR: ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,82-1,88 (2H, m), 2,09-2,15 (1H, m), 2,55 -2,78 (1H, m), 3,30 - 3,47 (1H, m) 3,48 (3H, s), 3,92 (1H,d), 4,02 - 4,22 (2H, m), 4,68-4,88 (1H, m), 7,75 (1H, d), 7,99 (1H, d), 8,35 (1H, s), 8,92 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 362,2.

Hợp chất trung gian E1: Phổ NMR: ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,80-1,86 (2H, m), 2,07-2,12 (1H, m), 2,61-2,75 (1H, m), 3,32-3,46 (1H, m), 3,47 (3H, s), 3,92-3,98 (1H, m), 4,01-4,20 (2H,m), 4,72-4,83 (1H,m), 7,76 (1H,dd), 8,00 (1H,d), 8,34 (1H,d), 8,92 (1H,s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 362, 364.

Hợp chất trung gian F1: Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , 100°C) δ 1,88 (2H, d), 2,59-2,84 (2H, m), 3,50 (3H, s), 3,60 (2H, t), 4,06 (2H, d), 4,95 (1H, s), 7,90 (1H, d), 8,56 (1H, d), 8,89 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 381,96.

Hợp chất trung gian G1: Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 352.

Hợp chất trung gian H1: Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 3,53 (3H, s), 5,01 (2H, dd), 5,22 (2H, t), 6 - 6,18 (1H, m), 7,77 (1H, dd), 8,00 (1H, d), 8,51 (1H, d), 8,97 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 334, 336.

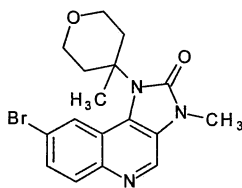
Hợp chất trung gian H: Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , 100°C) δ 1,99 (3H, s), 2,00- 2,04 (2H, m), 2,98 (1H, d), 3,13-3,16 (1H, m), 3,32 -3,38 (2H, m), 3,53 (3H, s), 3,66-3,70 (2H, m), 7,99 (1H, d), 8,63 (1H, d), 9,00 (1H, s) Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 394, 396.

Hợp chất trung gian J1: Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 2,65-2,72 (2H, m), 2,85-2,93 (2H, m), 3,51 (3H, s), 4,02-4,09 (1H, m), 4,78 (1H, m), 5,26 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 7,97 (1H, d), 8,45 (1H, d), 8,92 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 348.

Hợp chất trung gian K1: Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,88-190 (2H, m), 2,09 (1H, d), 2,70 (1H, ddd), 3,36-3,44 (1H, m), 3,47 (3H, s), 3,94 (1H, d), 4,07 (1H, dd), 4,15 (1H, t), 4,79 (1H, ddd), 7,97 (1H, d), 8,48 (1H, d), 8,93 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 380, 382.

Hợp chất trung gian L1: Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,86 (2H, dd), 2,11 (1H, d), 2,69 (1H, ddd), 3,37-3,45 (1H, m), 3,48 (3H, s), 3,95 (1H, d), 4,08 (1H, dd), 4,18 (1H, t), 4,80 (1H, ddd), 7,98 (1H, d), 8,50 (1H, d), 8,94 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 380, 382.

Hợp chất trung gian M1, 8-brom-3-metyl-1-(4-metyloxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on, được điều chế theo cách sau đây:

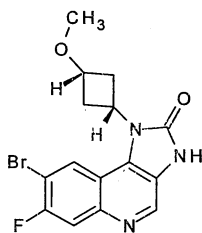


1,1-đimetoxy-N,N-đimetylmetanamin (1,663mL, 12,42mmol) được bổ sung vào huyền phù có khuấy của 8-brom-1-(4-metyloxan-4-yl)-3H-imidazo[4,5-

c]quinolin-2-on (0,9g, 2,48mmol) trong DMF (8,28mL) trong môi trường khí trơ và hỗn hợp phản ứng được đun nóng qua đêm ở 80°C. Hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi tới khan và sản phẩm thô được nạp khô vào silic oxit và được tinh chế bằng FCC, rửa giải gradien 2 tới 10% MeOH trong DCM, để cho chất liệu được mong muốn (0,591g, 63,2%) là chất rắn màu vàng. Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,92 (3H, s), 2,02 (2H, ddd), 2,95-3,03 (2H, m), 3,36 (2H, td), 3,50 (3H, s), 3,68 (2H, dt), 7,72 (1H, dd), 8,00 (1H, d), 8,49 (1H, d), 8,98 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 376,4.

Các hợp chất trung gian 3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on cần thiết được điều chế bằng cách tạo vòng hợp chất trung gian axit thích hợp như sau:

Hợp chất trung gian C2: 8-brom-7-flo-1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on



Dung dịch gồm axit 6-brom-7-flo-4-[(cis-3-metoxycyclobutyl)amino]quinolin-3-carboxylic (5,90g, 15,98mmol), và triethylamin (9,72g, 96,06mmol) trong DMF (100mL) được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ, sau đó diphenyl phosphorazidat (11,02g, 40,04mmol) được bổ sung vào. Dung dịch thu được này được khuấy ở 60°C trong 2 giờ trước khi cô đặc trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng nước (80mL) và các chất rắn được thu gom bằng cách lọc và được làm khô trong lò dưới áp suất giảm để cho chất liệu được mong muốn (4,5g, 77%) là chất rắn màu trắng. Phổ NMR: ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 2,75 (2H, m), 2,95 (2H, m), 3,25 (3H, s), 3,85 (1H, m), 4,75 (1H, m), 8,00 (1H, d), 8,62-8,58 (2H, t). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 366.

Các hợp chất trung gian 3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on dưới đây được điều chế theo cách tương tự từ các hợp chất trung gian axit carboxylic thích hợp:

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên
Hợp chất trung gian D2 *		8-brom-1-[(3S)-oxan-3-yl]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on
Hợp chất trung gian E2 *		8-brom-1-[(3R)-oxan-3-yl]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on
Hợp chất trung gian F2		8-brom-7-flu-1-(oxan-4-yl)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on
Hợp chất trung gian G2 *		8-brom-7-flu-1-(oxetan-3-yl)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on
Hợp chất trung gian J2 *		8-brom-1-(cis-3-hydroxyxyclobutyl)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on

* Phản ứng được khuấy ở 60°C trong 1 giờ.

Hợp chất trung gian D2: Phổ NMR: ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,84-2,11 (3H, m), 2,62-2,76 (1H, m), 3,35-3,44 (1H, m), 3,92-4,22 (3H, m), 4,71-4,80 (1H,m), 7,76 (1H, dd), 7,98 (2H,d), 8,32 (1H, dd), 8,71 (1H, s), 11,85 (1H, bs).
Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 350.

Hợp chất trung gian E2: Phổ NMR: ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,82-2,11 (3H, m), 2,61-2,75 (1H, m), 3,34-3,43 (1H, m), 3,91-4,21 (3H, m), 4,69-4,78 (1H,m), 7,75 (1H, dd), 7,99 (2H,d), 8,33 (1H, dd), 8,69 (1H, s), 11,70 (1H, bs).
Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 350.

Hợp chất trung gian F2: Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , 100°C) δ 1,88

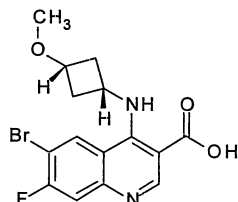
(2H, dd), 2,71 (2H, qd), 3,59 (2H, td), 4,06 (2H, dd), 4,92 (1H, tt), 7,92 (1H, d), 8,57 (1H, d), 8,72 (1H, s), 11,43 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 367,92.

Hợp chất trung gian G2: Phổ NMR: ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 5,01 (2H, t), 5,20 (2H, t), 6,08 (1H, m), 7,96 (1H, d), 8,70-8,73 (1H, m), 8,74 (1H, s), 11,80 (1H, bs). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 338.

Hợp chất trung gian J2: Phổ NMR: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2,70- 2,76 (2H, m), 2,81-2,90 (2H, m), 4,04-4,08 (1H, m), 4,75 (1H, p), 7,74 (1H, dd), 7,95 (1H, d), 8,45 (1H, d), 8,68 (1H, s), 11,62 (1H, bs). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 334, 336.

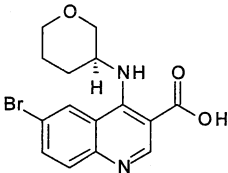
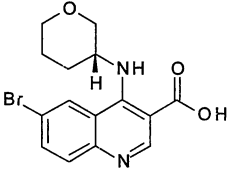
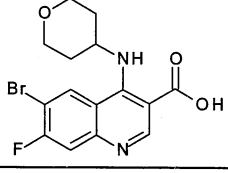
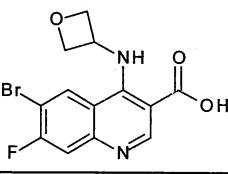
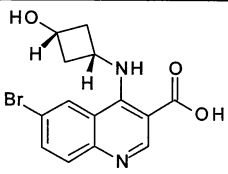
Các hợp chất trung gian axit nêu trên được điều chế từ hợp chất trung gian este tương ứng như sau:

Hợp chất trung gian C3: axit 6-brom-7-flo-4-[(cis-3-metoxycyclobutyl)amino]quinolin-3-carboxylic



Dung dịch hydroxit natri (8g, 200mmol) trong nước (100mL) được bổ sung vào dung dịch etyl 6-brom-7-flo-4-[(cis-3-metoxycyclobutyl)amino]quinolin-3-carboxylat (6,0g, 15,10mmol) trong MeOH (300mL) và dung dịch thu được này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Nhiệt độ được nâng lên 40°C trong 2 giờ tiếp theo. Trị số độ pH của dung dịch được điều chỉnh tới 5 bằng axit clohydric 1,5M và các chất rắn được thu gom bằng cách lọc và được làm khô trong lò dưới áp suất giảm để cho chất liệu được mong muốn (5,6g) là chất rắn màu trắng mà được dùng luôn không cần tinh chế thêm. Phổ NMR: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,98-1,91 (2H, m), 2,88-2,84 (2H, m), 3,17 (1H, s), 3,77-3,70 (1H, t), 4,22-4,19 (1H, t), 7,73 (1H, d), 8,44 (1H, d), 8,88 (1H, s), 13,27 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 369.

Các hợp chất trung gian axit carboxylic dưới đây được điều chế theo cách tương tự từ tiền chất este thích hợp:

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên
Hợp chất trung gian D3 *		axit 6-brom-4-[[(3S)-oxan-3-yl]amino]quinolin-3-carboxylic
Hợp chất trung gian E3 *		axit 6-brom-4-[[(3R)-oxan-3-yl]amino]quinolin-3-carboxylic
Hợp chất trung gian F3 **		axit 6-brom-7-flo-4-(oxan-4-ylamino)quinolin-3-carboxylic
Hợp chất trung gian G3 ***		axit 6-brom-7-flo-4-(oxetan-3-ylamino)quinolin-3-carboxylic
Hợp chất trung gian J3 *		axit 6-brom-4-[(cis-3-hydroxycyclobutyl)amino]quinolin-3-carboxylic

* Phản ứng được khuấy trong khoảng nhiệt độ 60-70°C trong 1-3 giờ.

** Phản ứng này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường.

*** Phản ứng được thực hiện bằng cách sử dụng hỗn hợp gồm THF và nước làm dung môi và được đun nóng ở 65°C trong 3 giờ.

Hợp chất trung gian D3: Phổ NMR: ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,50-1,57 (1H, m), 1,61-1,82 (2H, m), 1,98- 2,13 (1H, m), 3,48-3,72 (3H, m), 3,89 (1H, d), 4,15 -4,26 (1H, m), 7,77 (1H, dd), 7,95 (1H, d), 8,31(1H, d), 8,90 (1H,s), 13,38 (1H, bs). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 351.

Hợp chất trung gian E3: Phổ NMR: ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,50-1,56

(1H, m), 1,62-1,83 (2H, m), 1,99- 2,12 (1H, m), 3,50-3,71 (3H, m), 3,89 (1H, d), 4,16 -4,28 (1H, m), 7,78 (1H, dd), 7,94 (1H, d), 8,30(1H, d), 8,94 (1H,s), 13,50 (1H, bs). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 351.

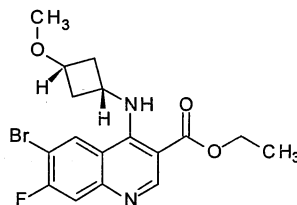
Hợp chất trung gian F3: Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 369.

Hợp chất trung gian G3: Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 341.

Hợp chất trung gian J3: Phổ NMR: ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 2,03-2,07 (2H, m), 2,85-2,93 (2H, m), 4,00-4,04 (1H, t), 4,21-4,35 (2H, m), 7,95 (1H, d), 8,16 (1H, dd), 8,58 (1H, s), 8,99 (1H, s), 11,02 (1H, bs). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 337, 339.

Các hợp chất trung gian este nêu trên được điều chế từ các hợp chất trung gian ethyl 4-cloroquinolin-3-carboxylat thích hợp như sau:

Hợp chất trung gian C4: ethyl 6-brom-7-floro-4-[(cis-3-metoxycyclobutyl)amino]quinolin-3-carboxylat



Dung dịch gồm ethyl 6-brom-4-clo-7-floroquinolin-3-carboxylat (7,5g, 22,55mmol), 3-metoxycyclobutan-1-aminhydroclorua (3,41g, 24,78mmol) và DIPEA (14,61g, 113,04mmol) trong DMA (25mL) được khuấy ở 85°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội và các chất rắn được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước (3 x 20mL) và được làm khô trong lò dưới áp suất giảm để cho chất liệu được mong muốn (6,9g, 77%) là chất rắn màu trắng mà được dùng luôn không cần tinh chế thêm. Phổ NMR: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1,44-1,41 (3H, t), 2,21-2,14 (2H, m), 3,05-2,98 (2H, m), 3,30 (3H, s), 3,94-3,75 (1H, m), 4,11-4,06 (1H, m), 4,43-4,37 (2H, d), 7,70 (1H, d), 8,29 (1H, d), 9,07 (1H, d), 9,69 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 397.

Các hợp chất trung gian este dưới đây được điều chế theo cách thức tương tự từ amin thích hợp và từ ethyl 6-brom-4-clo-7-floroquinolin-3-carboxylat hoặc từ ethyl 6-brom-4-cloroquinolin-3-carboxylat:

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên
Hợp chất trung gian D4 *		ethyl 6-brom-4-[[(3S)-oxan-3-yl]amino]quinolin-3-carboxylat
Hợp chất trung gian E4 *		ethyl 6-brom-4-[[(3R)-oxan-3-yl]amino]quinolin-3-carboxylat
Hợp chất trung gian F4 **		ethyl 6-brom-7-flo-4-(oxan-4-ylamino)quinolin-3-carboxylat
Hợp chất trung gian G4 **		ethyl 6-brom-7-flo-4-(oxetan-3-ylamino)quinolin-3-carboxylat
Hợp chất trung gian J4 **		ethyl 6-brom-4-[(cis-3-hydroxyxyclobutyl)amino]quinolin-3-carboxylat

* Phản ứng này được khuấy ở 80°C trong 16 giờ.

** Phản ứng này được khuấy ở 90°C trong 1-3 giờ.

Hợp chất trung gian D4: Phổ NMR: ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,36 (3H, t), 1,70-1,74 (1H, m), 1,75-1,77 (2H, m), 2,03-2,05 (1H, m), 3,58-3,61 (3H, m), 3,80-3,85 (1H, m), 4,01-4,03 (1H, m), 4,35 (2H, q), 7,80 (1H, d), 7,89 (1H, dd), 8,58 (1H, s), 8,67 (1H, d), 8,93 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 380,8.

Hợp chất trung gian E4: Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,50-1,56(1H, m), 1,62-1,84 (2H, m), 1,99-2,13 (1H, m), 3,51-3,73 (3H, m), 3,89 (1H,

d), 4,12-4,22 (1H, m), 7,77 (1H, d), 7,90 (1H, d), 8,31 (1H, s), 8,94 (1H, s), 13,41 (1H, bs). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 379.

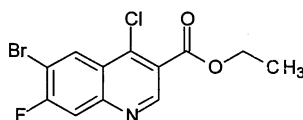
Hợp chất trung gian F4: Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 397.

Hợp chất trung gian G4: Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 369.

Hợp chất trung gian J4: Phổ NMR: ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1,35 (3H, t), 1,91-1,95 (2H, m), 2,77-2,81 (2H, m), 3,91-3,95 (2H, m), 4,35 (2H, q), 5,28 (1H, d), 7,78 (1H, d), 7,85 (1H, dd), 8,37 (1H, d), 8,85 (1H, s), 8,89 (1H, d). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 365, 367.

Việc điều chế ethyl 6-brom-4-cloroquinolin-3-carboxylat đã được mô tả ở trên. Việc điều chế ethyl 6-brom-4-clo-7-floroquinolin-3-carboxylat được mô tả ở dưới:

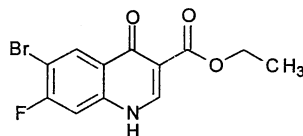
Hợp chất trung gian C5: ethyl 6-brom-4-clo-7-floroquinolin-3-carboxylat



Thionyl clorua (150mL, 2,08 mol) được bổ sung vào dung dịch ethyl 6-brom-7-flo-4-oxo-1H-quinolin-3-carboxylat (25g, 79,59mmol) trong DMF (50mL) và dung dịch này được khuấy ở 80°C trong 4 giờ. Hỗn hợp này được cô trong chân không và được làm mát bằng cách bổ sung đá/nước. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng DCM (8 x 100mL), các phân chiết hữu cơ được gộp lại và hỗn hợp này được điều chỉnh tới độ pH = 7 bằng cách bổ sung amoni hydro cacbonat 1,5M vào. Hỗn hợp thu được này được rửa bằng nước (3 x 100mL), các chất hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô trong chân không để cho chất liệu được mong muốn (20g, 76%) là chất rắn màu vàng sáng mà được dùng luôn không cần tinh chế thêm.

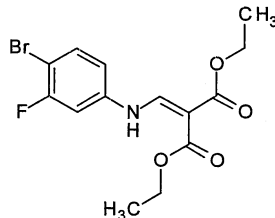
Phổ NMR: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1,49-1,42 (3H, m), 4,54-4,82 (2H, q), 7,86 (1H, d), 8,69 (1H, d), 9,23 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 334.

Hợp chất trung gian C6: ethyl 6-brom-7-fluor-4-oxo-1H-quinolin-3-carboxylat



Dung dịch diethyl 2-[[[4-brom-3-fluorophenyl)amino]metylidèn]propandioat (90g, 249,88mmol) trong diphenyl ete (600mL, 3,79 mol) được khuấy ở 240°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp này được để nguội xuống 70°C, các chất rắn được thu gom bằng cách lọc và được làm khô trong lò chân không để cho chất liệu được mong muốn (50g, 64%) là chất rắn màu trắng mà được dùng luôn không cần tinh chế thêm. Phổ NMR: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6 , (100°C)) δ 1,26-1,33 (3H, m), 4,25 (2H, q), 7,52 (1H, d), 8,37 (1H, d), 8,48 (1H, s), 12,05 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 314.

Hợp chất trung gian C7: diethyl 2-[[[4-brom-3-fluorophenyl)amino]metylidèn]propandioat

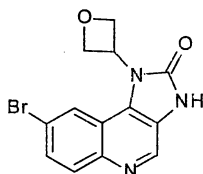


Dung dịch 4-brom-3-fluoranilin (56,6g, 297,87mmol) và 1,3-diethyl 2-(etoxymetylidèn)propandioat (72,45g, 335,06mmol) trong EtOH (560mL) được khuấy ở 80°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội, các chất rắn được thu gom bằng cách lọc và được làm khô trong lò để cho chất liệu được mong muốn (90g, 84%) là chất rắn màu trắng nhờ mà được dùng luôn không cần tinh chế thêm. Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,26 (6H, q), 4,14 (2H, q), 4,22 (2H, q), 7,18-7,25 (1H, m), 7,57 (1H, dd), 7,64-7,7 (1H, m), 8,33 (1H, d), 10,62 (1H, d). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 360.

Các hợp chất trung gian 3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on cần thiết được điều chế bằng cách tạo vòng các hợp chất trung gian carboxamit thích hợp như

sau:

Hợp chất trung gian H2: 8-brom-1-(oxetan-3-yl)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on



DBU (2,34mL, 15,64mmol) được bổ sung vào 6-brom-4-(oxetan-3-ylamino)quinolin-3-carboxamit (2,52g, 7,82mmol) và 1,3,5-triclo-1,3,5-triazinan-2,4,6-trion (0,727g, 3,13mmol) trong MeOH (35mL) và hỗn hợp thu được này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được làm bay hơi tới khan và phần cặn được tinh chế bằng FCC, gradien rửa giải: 0 tới 20% MeOH trong DCM, để cho chất liệu được mong muốn (0,485g, 19,37%) là chất rắn màu kem. Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 5,00 (2H, dd), 5,21 (2H, t), 5,87 - 6,15 (1H, m), 7,75 (1H, dd), 7,97 (1H, d), 8,51 (1H, d), 8,72 (1H, s), 11,73 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 320, 322.

Các hợp chất trung gian 3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on dưới đây được điều chế theo cách thức tương tự:

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên
Hợp chất trung gian K2 *		8-brom-7-fluoro-1-[(3S)-oxan-3-yl]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on
Hợp chất trung gian L2		8-brom-7-fluoro-1-[(3R)-oxan-3-yl]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on

* Phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 70 giờ nhưng vẫn chưa hoàn toàn và vì vậy bổ sung DBU và 1,3,5-triclo-1,3,5-triazinan-2,4,6-trion và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 3 giờ.

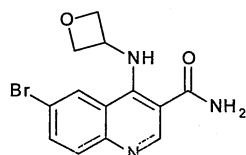
Hợp chất trung gian K2: Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,77-1,93

(2H, m), 2,10 (1H, d), 2,68 (1H, qd), 3,34-3,44 (1H, m), 3,94 (1H, d), 4,08 (1H, dd), 4,18 (1H, t), 4,75 (1H, ddd), 7,94 (1H, d), 8,48 (1H, d), 8,69 (1H, s), 11,63 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 366, 368.

Hợp chất trung gian L2: Phổ NMR: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,7-1,93 (2H, m), 2,10 (1H, d), 2,63-2,75 (1H, m), 3,49-3,61 (1H, m), 3,84-4,03 (1H, m), 4,08 (1H, dd), 4,19 (1H, t), 4,76 (1H, t), 7,95 (1H, d), 8,49 (1H, d), 8,70 (1H, s), 11,66 (1H, s). m/z : ES+ [M+H]⁺ 366, 368; Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 366, 368.

Các hợp chất trung gian carboxamit thích hợp được điều chế như sau:

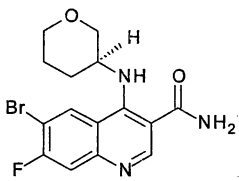
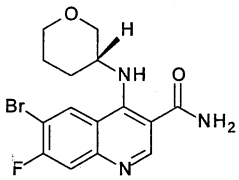
Hợp chất trung gian H3: 6-brom-4-(oxetan-3-ylamino)quinolin-3-carboxamit



Oxetan-3-amin (0,614g, 8,41mmol) được bổ sung vào 6-brom-4-cloroquinolin-3-carboxamit (2g, 7,00mmol) và DIPEA (2,440mL, 14,01mmol) trong DMA (24mL) và hỗn hợp thu được này được khuấy ở 100°C trong 18 giờ. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách sắc ký trao đổi ion, sử dụng cột SCX và rửa giải bằng 7M NH₃/MeOH, để cho chất liệu được mong muốn (2,52g, 112%) là chất rắn màu nâu sẫm mà được dùng luôn không cần tinh chế thêm. Phổ NMR: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 4,06 - 4,15 (2H, m), 4,16 - 4,20 (2H, m), 5,63 - 5,96 (1H, m), 7,16-7,2 (3H, m), 7,22-7,26 (2H, m), 7,32 (1H, d), 7,93 (1H, d). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 322, 324.

Các hợp chất trung gian dưới đây được điều chế theo cách thức tương tự từ 6-brom-4-clo-7-floroquinolin-3-carboxamit:

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên
---------------------	----------	-----

Hợp chất trung gian K3 *		6-brom-7-fluoro-4-[[[(3S)-oxan-3-yl]amino]quinolin-3-carboxamid
Hợp chất trung gian L3		6-brom-7-fluoro-4-[[[(3R)-oxan-3-yl]amino]quinolin-3-carboxamid

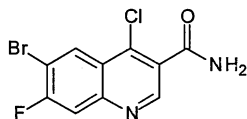
* Phản ứng này được khuấy qua đêm ở 80°C.

Hợp chất trung gian K3: Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,52 (1H, td), 1,59-1,79 (2H, m), 2,02 (1H, d), 3,32-3,48 (2H, m), 3,68 (1H, dd), 3,87 (1H, dd), 3,9 - 4,01 (1H, m), 7,56 (1H, s), 7,71 (1H, d), 8,10 (1H, s), 8,20 (1H, d), 8,62 (2H, d). Phổ khối: m/z (ES-)[M-H] $^-$ = 366.

Hợp chất trung gian L3: Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,52 (1H, td), 1,67 (2H, ddd), 2,02 (1H, d), 3,32-3,5 (2H, m), 3,68 (1H, dd), 3,87 (1H, dd), 3,91 - 4,02 (1H, m), 7,56 (1H, s), 7,71 (1H, d), 8,10 (1H, s), 8,20 (1H, d), 8,62 (2H, d). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 368, 370.

Việc điều chế 6-brom-4-cloroquinolin-3-carboxamid đã được mô tả ở trên.
Việc điều chế 6-brom-4-clo-7-floroquinolin-3-carboxamid được mô tả ở dưới.

Hợp chất trung gian K4: 6-brom-4-clo-7-floroquinolin-3-carboxamid

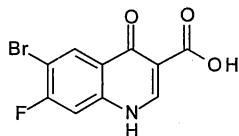


DMF (0,5mL) được bổ sung vào huyền phù có khuấy của axit 6-brom-7-fluoro-4-oxo-1H-quinolin-3-carboxylic (22,5g, 78,66mmol) trong thionyl clorua (140g, 1179,85mmol) và hỗn hợp này được đun nóng để hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội, được cô trong chân không và phần cặn được chưng cất đồng sôi hai lần cùng với toluen để cho chất rắn màu vàng. Chất rắn này được bổ sung từng phần một vào dung dịch amoni hydroxit (147mL,

1179,85mmol) ở 0°C. Huyền phù màu trắng này được khuấy trong 15 phút, tiếp đó chất rắn này được lọc, được rửa bằng nước và được làm khô trong chân không để cho chất liệu được mong muốn (23,80g, 100%) là bột màu trắng.

Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,92 (1H, s), 8,59 (1H, d), 8,21 (1H, s), 8,09 (1H, d), 7,98 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 304,8.

Hợp chất trung gian K5: axit 6-brom-7-flo-4-oxo-1H-quinolin-3-carboxylic

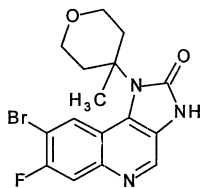


Dung dịch hydroxit natri (18,34g, 458,44mmol) trong nước (100mL) được bổ sung vào huyền phù có khuấy của ethyl 6-brom-7-flo-4-oxo-1H-quinolin-3-carboxylat (28,8g, 91,69mmol) trong EtOH (500mL) ở nhiệt độ môi trường. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 75°C trong 2 giờ, để nguội và độ pH được điều chỉnh tới 4 bằng cách sử dụng axit clohydric 2N. Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước và được làm khô trong chân không để cho chất liệu được mong muốn (23,30g, 89%) là bột màu trắng. Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 14,78 (1H, s), 13,45 (1H, s), 8,93 (1H, s), 8,46 (1H, d), 7,70 (1H, d). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 287,8.

Việc điều chế ethyl 6-brom-7-flo-4-oxo-1H-quinolin-3-carboxylat đã được mô tả ở trên.

Các hợp chất trung gian 3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on cần thiết được điều chế bằng cách tạo vòng các hợp chất trung gian amino thích hợp như sau:

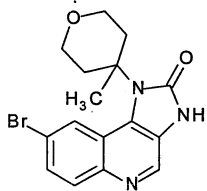
Hợp chất trung gian I2: 8-brom-7-flo-1-(4-metyloxan-4-yl)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on



6-brom-7-flo-N'-(4-metyloxan-4-yl)quinolin-3,4-điamin (1,1g, 3,11mmol) được bổ sung vào bis(triclometyl)cacbonat (0,553g, 1,86mmol) trong DCM

(20mL) và hỗn hợp thu được này được khuấy ở 30°C trong 2 giờ. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng FCC, rửa giải gradient 0 tới 5% MeOH trong DCM, để cho chất liệu được mong muốn (0,950g, 80%) là chất rắn màu nâu mà được dùng luôn không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian dưới đây được điều chế theo cách thức tương tự từ tiền chất thích hợp:

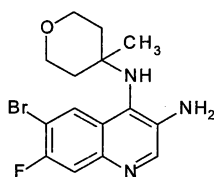
Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên
Hợp chất trung gian M2 *		8-brom-1-(4-metyloxan-4-yl)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on

* Trietylamin (1,2 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này và phản ứng này thực hiện ở nhiệt độ môi trường trên 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế nhờ sử dụng cột SCX với chất liệu được mong muốn được rửa giải bằng amoniac 7M trong MeOH.

Hợp chất trung gian M2: Phổ khối: m/z (ES-)[M-H]⁻ = 362,39.

Việc điều chế các hợp chất trung gian amino thích hợp được mô tả ở dưới:

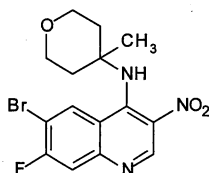
Hợp chất trung gian I3: 6-brom-7-flo-N'-(4-metyloxan-4-yl)quinolin-3,4-điamin



6-brom-7-flo-N-(4-metyloxan-4-yl)-3-nitroquinolin-4-amin (1,215g, 3,16mmol) được bổ sung vào bột sắt (1,8g) trong axit axetic (15mL). Hỗn hợp này được khuấy và được đun nóng nhẹ bằng súng không khí nóng (khoảng 60°C) để khơi mào phản ứng. Nguồn cấp nhiệt được bỏ ra và hỗn hợp thu được này được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và các chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và được bỏ đi. Phần dịch lọc được cô trong chân không, được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các chất hữu cơ

được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô trong chân không để cho chất liệu được mong muốn (1,10g, 98%) là chất rắn màu nâu mà được dùng luôn không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian I4: 6-brom-7-flo-N-(4-metyloxan-4-yl)-3-nitroquinolin-4-amin



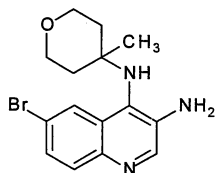
6-brom-4-clo-7-flo-3-nitroquinolin (1g, 3,27mmol) được bổ sung vào dung dịch của 4-metyltetrahydro-2H-pyran-4-amin hydroclorua (0,596g, 3,93mmol) và DIPEA (1,715mL, 9,82mmol) trong DMA (10mL) và hỗn hợp thu được này được khuấy ở 100°C trong 4 giờ.

Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và vật liệu rắn được thu gom bằng cách lọc và được làm khô để cho chất liệu được mong muốn (1,215g, 97%) là chất rắn màu nâu mà được dùng luôn không cần tinh chế thêm.

Việc tổng hợp 6-brom-4-clo-7-flo-3-nitroquinolin đã được công bố trong ấn phẩm chuyên ngành (ví dụ, Garcia-Echeverria, C. et al., WO2006122806) và có sẵn dưới dạng chất phản ứng thương phẩm (ví dụ, Aces Pharma, Inc - số thứ tự 74244).

6-brom- N' -(4-metyloxan-4-yl)quinolin-3,4-điamin được điều chế như sau:

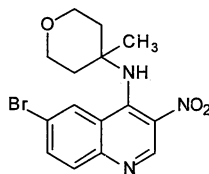
Hợp chất trung gian M3: 6-brom- N' -(4-metyloxan-4-yl)quinolin-3,4-điamin



Nước (8,35mL) được bổ sung vào hỗn hợp có khuấy gồm 6-brom- N' -(4-metyloxan-4-yl)-3-nitroquinolin-4-amin (1,07g, 2,92mmol), sắt (0,979g, 17,53mmol) và amoniac hydroclorua (0,109g, 2,05mmol) trong EtOH (50,1mL) và huyền phù đặc thu được được đun nóng lên 105°C trong 2 giờ. Phản ứng được lọc ẩm qua đệm xelit, rửa bằng MeOH, và phần dịch lọc được làm bay hơi tới

khan. Chất rắn thô này được hòa tan trong DCM (10mL) và được rửa bằng dung dịch nước đã bão hòa của NaHCO_3 (10mL) và nước muối bão hòa (10mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 , được lọc và được làm bay hơi để cho chất liệu được mong muốn (0,850g, 87%) là chất liệu rắn màu da cam nhạt. Nó được dùng luôn mà không cần tinh chế thêm. Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 1,19 (3H, s), 1,51 (2H, d), 1,76 (2H, td), 3,43 (2H, td), 3,73 (2H, dt), 4,15 (1H, s), 5,45 (2H, s), 7,39 (1H, dd), 7,67 (1H, d), 8,22 (1H, d), 8,51 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 336, 338.

Hợp chất trung gian M4: 6-brom-N-(4-metyloxan-4-yl)-3-nitroquinolin-4-amin

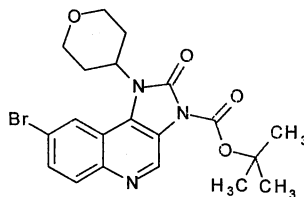


Dung dịch gồm 6-brom-4-clo-3-nitroquinolin (1g, 3,48mmol), 4-metyltetrahydro-2H-pyran-4-amin hydroclorua (1,055g, 6,96mmol) và trietylamin (1,939mL, 13,91mmol) trong DMF (10mL) được đun nóng tới 100°C trong 1 giờ trong ống kín trong thiết bị phản ứng vi sóng. Hỗn hợp này được để nguội, sau đó được rót vào nước có khuấy (50mL) và chất kết tủa màu vàng thu được được thu gom bằng cách lọc và được làm khô trong chân không để cho chất liệu được mong muốn (1,070g, 84%) là chất rắn màu vàng. Nó được dùng luôn mà không cần tinh chế thêm. Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 1,40 (3H, s), 1,78 (2H, dt), 1,89 (2H, ddd), 3,51-3,64 (4H, m), 7,80 (1H, s), 7,91 (1H, d), 8,01 (1H, dd), 8,48 (1H, d), 9,18 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 366, 368.

Việc tổng hợp 6-brom-4-clo-3-nitroquinolin đã được công bố trong ấn phẩm chuyên ngành (ví dụ, Garcia-Echeverria, C. et al., WO2005054238) và có sẵn dưới dạng chất phản ứng thương phẩm (ví dụ, Aces Pharma, Inc - số thứ tự 74381).

Hợp chất trung gian N1, tert-butyl 8-brom-1-(oxan-4-yl)-2-oxoimidazo[5,4-c]quinolin-3-carboxylat, được sử dụng để điều chế hợp chất ở Ví dụ 13 được điều chế được mô tả ở dưới:

Hợp chất trung gian N1: tert-butyl 8-brom-1-(oxan-4-yl)-2-oxoimidazo[5,4-c]quinolin-3-carboxylat

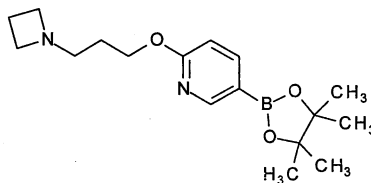


Di-tert-butyl dicacbonat (376mg, 1,72mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 8-brom-1-(oxan-4-yl)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on (300mg, 0,86mmol) và triethylamin (0,240mL, 1,72mmol) trong DCM (20mL). Dung dịch thu được này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 4 giờ, sau đó được cô trong chân không. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng FCC, gradien rửa giải: 0 tới 60% MeOH trong DCM, để cho chất liệu được mong muốn (310mg, 80%) là chất rắn màu trắng.

Phổ NMR: ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1,72 (9H, s), 1,81-1,95 (2H, m), 2,92-3,03 (2H, m), 3,57-3,65 (2H, m), 4,26 (2H, dd), 4,89-4,94 (1H, m), 7,82 (1H d), 8,32- 8,35 (1H, m), 8,39 (1H, s), 9,49 (1H, m). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 448.

2-[3-(azetidin-1-yl)propoxy]-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin, 2-(3-pyrolidin-1-ylpropoxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin và 3-[6-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]oxy-N,N-dimetylpropan-1-amin được điều chế như sau:

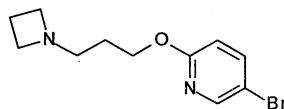
2-[3-(azetidin-1-yl)propoxy]-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin



n-butyl lithi (4,65mL, 11,62mmol) được bổ sung vào 2-[3-(azetidin-1-yl)propoxy]-5-brompyridin (2,1g, 7,74mmol) và 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-

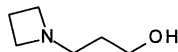
1,3,2-dioxaborolan (2,161g, 11,62mmol) trong THF (50mL) ở -78°C trong thời gian 10 phút và dung dịch thu được này được khuấy ở -78°C trong 1 giờ. Phản ứng được làm mát bằng dung dịch Na_2SO_4 bão hòa (10mL) và dung môi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong DCM (100mL), được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi để cho chất liệu được mong muốn (2,00g, 81%) là chất rắn màu trắng. Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^{+}$ = 319.

2-[3-(azetidin-1-yl)propoxy]-5-bromopyridin



Natri hydrua (1,364g, 56,82mmol) được bổ sung vào 3-(azetidin-1-yl)propan-1-ol (2,62g, 22,73mmol) trong THF (20mL) ở nhiệt độ môi trường trong môi trường khí trơ và phản ứng được khuấy trong 10 phút. 5-brom-2-flopyridin (2,0g, 11,36mmol) được bổ sung vào và dung dịch thu được này được khuấy trong 1 giờ trước khi được làm mát bằng nước (20mL) và được chiết bằng EtOAc (5 x 50mL). Các chất hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô trong chân không để cho chất liệu được mong muốn (3,75g, 122%) là chất rắn màu trắng. Phổ NMR: ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1,80 (2H, m), 2,11 (2H, m), 2,55 (2H, t), 3,18 (4H, t), 4,328 (2H, t), 6,64 (1H, d), 7,62 (1H, dd), 8,16 (1H, d). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^{+}$ = 271.

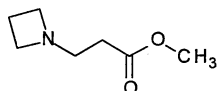
3-(azetidin-1-yl)propan-1-ol



Dung dịch lithi nhôm hydrua (2,0M trong THF) (8,38mL, 16,76mmol) được pha loãng trong THF khác (20mL) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp gồm methyl 3-(azetidin-1-yl)propanoat (2g, 13,97mmol) trong THF (5mL) ở 0°C trong môi trường khí trơ. Dung dịch thu được này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, sau đó hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng natri sulphat decahydrat và được khuấy trong 30 phút. Chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và được bỏ đi và phần dịch lọc được làm bay hơi để cho chất liệu được mong muốn (1,240g, 77%) ở dạng dầu không màu.

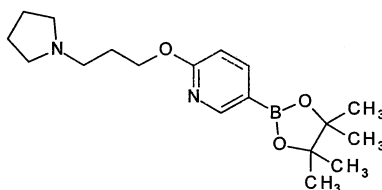
Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,51-1,57 (2H, m), 2,2,07 (2H, m), 2,6-2,66 (2H, m), 3,20 (4H, t), 3,7-3,76 (2H, m).

Metyl 3-(azetidin-1-yl)propanoat



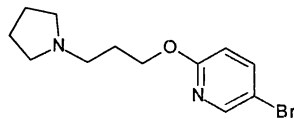
Metyl acrylat (2,082mL, 23,12mmol) được bổ sung vào dung dịch azetidin (1,2g, 21,02mmol) trong DCM và dung dịch thu được này được khuấy ở nhiệt độ môi trường, trong môi trường khí trơ trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi và sản phẩm thô này được tinh chế bằng FCC, được rửa giải bằng 25% EtOAc trong DCM, để cho chất liệu được mong muốn (2,0g, 66,5%) ở dạng dầu không màu. Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,97-2,1 (2H, m), 2,33 (2H, d), 2,67 (2H, d), 3,18 (4H, t), 3,67 (3H, s).

2-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin



n-butyllithi (5,68mL, 14,20mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp gồm 5-brom-2-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)pyridin (2,7g, 9,47mmol) và 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (2,64g, 14,20mmol) trong THF (20mL) ở -78°C trong thời gian 10 phút trong môi trường khí trơ. Hỗn hợp thu được này được để ấm lên tới nhiệt độ môi trường và được khuấy trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát bằng cách bổ sung dung dịch nước đã bão hòa của amoni clorua, được chiết bằng EtOAc (2 x 50mL) và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi để cho chất liệu được mong muốn (3,10g, 99%) là dầu màu vàng. Sản phẩm này được dùng luôn trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,26-1,41(12H, m), 1,77-1,80 (4H, m), 1,95-2,04(2H, m), 2,50-2,58 (4H, m), 2,62 (2H, t), 4,37 (2H, t), 6,69 (1H, d), 7,91 (1H, d), 8,52 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 251.

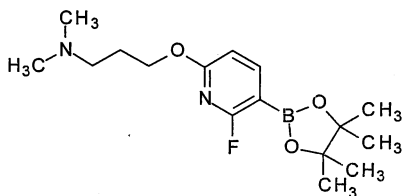
5-brom-2-(3-pyrolidin-1-ylpropoxy)pyridin



Natri hydrua (0,591g, 14,77mmol) được bổ sung từng phần một vào dung dịch 3-(pyrolidin-1-yl)propan-1-ol (1,615g, 12,50mmol) trong THF (20mL) ở nhiệt độ 0°C, sau đó nó được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút. 5-brom-2-flopyridin (2g, 11,36mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ trước khi được làm mát bằng cách bổ sung dung dịch nước đã bão hòa của amoni clorua. Hơi ẩm được chiết bằng EtOAc (2 x 100mL), lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi để cho chất rắn màu vàng nhạt. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng FCC, gradien rửa giải: 0 tới 10% MeOH trong DCM, để cho chất liệu được mong muốn (2,70g, 83%) là chất rắn màu vàng.

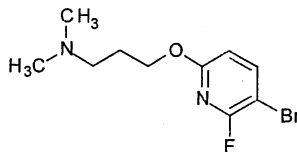
Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 285.

3-[6-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-di oxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]oxy-N,N-dimetylpropan-1-amin



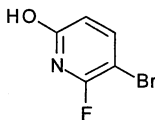
Dung dịch n-butyllithi (0,693g, 10,83mmol) trong n-hexan (4,33mL) được bổ sung vào hỗn hợp có khuấy gồm 3-(5-brom-6-flopyridin-2-yl)oxy-N,N-dimetylpropan-1-amin (2g, 7,22mmol) và 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-di oxaborolan (2,014g, 10,83mmol) trong THF (20mL) ở -78°C trong thời gian 20 phút trong môi trường khí trơ. Hỗn hợp thu được được để ấm lên tới nhiệt độ môi trường và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa và được cô trong chân không. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng FCC, gradien rửa giải: 0 tới 10% MeOH trong DCM, để cho chất liệu được mong muốn (2,50g, 107%). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 325.

3-(5-brom-6-flopyridin-2-yl)oxy-N,N-dimetylpropan-1-amin



(E)-điisopropyl điazơ-1,2-đicarboxylat (15,80g, 78,13mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào 3-(đimetylamin)propan-1-ol (8,06g, 78,13mmol), 5-brom-6-flopyridin-2-ol (10g, 52,09mmol) và triphenylphosphin (20,49g, 78,13mmol) trong DCM (150mL) được làm mát tới 0-5°C trong môi trường khí trơ. Dung dịch thu được này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ, sau đó dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng bằng EtOAc (50mL) và chất liệu rắn được loại bỏ bằng cách lọc và được loại ra. Phần dịch lọc được axit hóa bằng hydro clorua trong dioxan. Chất liệu rắn được thu gom bằng cách lọc. Sau đó được hòa tan trong dung dịch nước đã bão hòa của Na₂CO₃ (200mL) và được chiết bằng EtOAc (3 x 100mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô trong chân không để cho chất liệu được mong muốn (9,00g, 62,3%). Phổ NMR: ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1,89-1,98 (2H, m), 2,26 (6H, s), 2,34 (2H, t), 4,30 (2H, t), 6,53 (1H, d), 7,74 (1H, t). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 277.

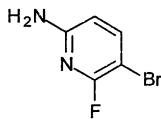
5-brom-6-flopyridin-2-ol



Dung dịch natri nitrit (21,67g, 314,13mmol) trong nước (150mL) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp có khuấy gồm 5-brom-6-flopyridin-2-amin (50g, 261,78mmol) và axit sulphuric (1,2mL, 22,51mmol) trong nước (750mL) ở 0-5°C. Huyền phù thu được được khuấy trong 48 giờ ở nhiệt độ môi trường, sau đó chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước (200mL) và được làm khô trong chân không để cho chất liệu được mong muốn (40,0g, 80%) là chất rắn màu vàng nhạt, nó được dùng luôn mà không cần tinh chế thêm. Phổ NMR: ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 6,55 (1H, d), 8,00 (1H, t), 11,71 (1H, bs). Phổ

khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 192.

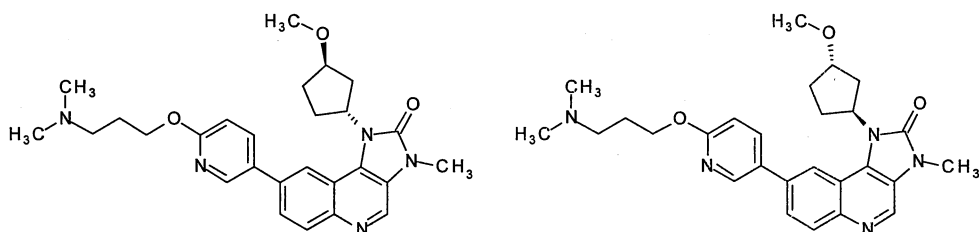
5-brom-6-flopyridin-2-amin



NBS (50,0g, 280,99mmol) đã được bổ sung chậm vào 6-flopyridin-2-amin (30g, 267,61mmol) trong MeCN (300mL) được làm nguội nhiệt độ nằm trong khoảng 10-20°C trong thời gian 30 phút. Dung dịch thu được này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 60 phút. Sau đó, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng bằng nước, chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước (200mL) và được làm khô trong chân không để cho chất liệu được mong muốn (50,0g, 98%) là chất rắn màu trắng, nó được dùng luôn mà không cần tinh chế thêm. Phổ NMR: ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 6,29 (1H, d), 6,57 (2H, bs), 7,65 (1H, t). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 191.

Các ví dụ 25 & 26

8-[6-(3-đimetylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-1-[(1R,3R)-3-metoxycyclopentyl]-3-metylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on và 8-[6-(3-đimetylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-1-[(1S,3S)-3-metoxycyclopentyl]-3-metylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on



Clo(2-điisopropylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) (26,1mg, 0,03mmol) được bổ sung vào 8-brom-1-[(1R,3R)-3-metoxycyclopentyl]-3-metylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on:8-brom-1-[(1S,3S)-3-metoxycyclopentyl]-3-metylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on (hỗn hợp tỷ lệ 1:1) (250mg, 0,66mmol), N,N-đimetyl-3-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]oxypropan-1-amin (244mg, 0,80mmol) và Cs₂CO₃ (433mg, 1,33mmol) trong 1,4-dioxan (20mL) và nước (5mL) và hỗn hợp thu được này được khuấy ở 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước

(25mL), được chiết bằng DCM (2 x 50mL), lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi để cho cặn màu vàng. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột XSelect CSH Prep C18 OBD, silic oxit 5μ , đường kính 19mm, độ dài 150mm), bằng cách sử dụng các hỗn hợp phân cực giảm dần gồm nước (chứa 0,1% axit formic) và MeCN làm các dung môi rửa giải. Các phana đoạn chứa hợp chất được mong muốn được làm bay hơi tới khan để cho chất liệu được mong muốn dưới dạng hỗn hợp triệt quang (175mg, 53,3%) là chất rắn màu trắng. Việc tối ưu hóa trên cột Agilent 1100, AD, (silic oxit $20\mu\text{m}$, đường kính 4,6mm, độ dài 250mm) cho thấy rằng MeCN/MeOH/TEA, tỷ lệ 95/05/0,1 có thể cho sự phân tách tốt nhất. Phương pháp này được sử dụng để tinh chế HPLC điều chế. Hỗn hợp triệt quang này (130mg, 0,27mmol) được hòa tan trong EtOH (10mL) và tách bằng cách áp dụng HPLC điều chế trên cột AD (silic oxit $20\mu\text{m}$, đường kính 50mm, độ dài 250mm), hai lần phun được đòi hỏi để chuẩn bị toàn bộ mẫu. Các phân đoạn đã trộn được tiến hành tách lần hai bằng cách áp dụng phương pháp nêu trên và các phân đoạn chứa các chất đồng phân đối ảnh mong muốn tinh khiết được làm bay hơi để cho các chất liệu được mong muốn. Phương pháp này cho các phân đoạn hỗn hợp mà nó được tinh chế lại nhờ sử dụng các điều kiện như nhau. Các phân đoạn chứa các chất đồng phân đã được tách được làm bay hơi tới khan:

Ví dụ 25: Chất đồng phân 1 (58mg)

Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,87-1,98 (1H, m), 2,04 (3H, dt), 2,33 (8H, s), 2,47-2,64 (3H, m), 2,72 (1H, ddd), 3,36 (3H, s), 3,59 (3H, s), 4,09 - 4,21 (1H, m), 4,43 (2H, t), 5,59 (1H, q), 6,88 (1H, d), 7,80 (1H, dd), 7,92 (1H, dd), 8,22 (1H, d), 8,33 (1H, d), 8,50 (1H, d), 8,70 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 476.

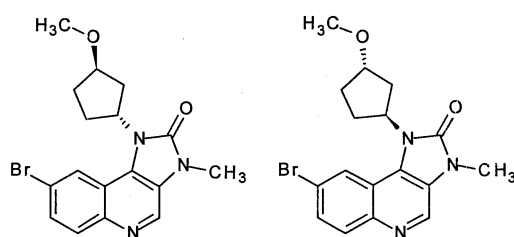
Ví dụ 26: Chất đồng phân 2 (58mg)

Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,94 (1H, m), 1,99-2,11 (3H, m), 2,32 (8H, s), 2,46-2,64 (3H, m), 2,66-2,83 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,59 (3H, s), 4,17 (1H, m), 4,43 (2H, t), 5,44 - 5,72 (1H, m), 6,88 (1H, d), 7,80 (1H, dd), 7,91 (1H,

dd), 8,22 (1H, d), 8,33 (1H, d), 8,50 (1H, d), 8,70 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 476.

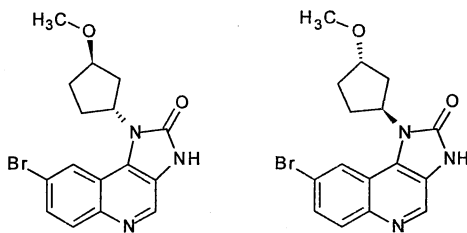
Việc điều chế 8-brom-1-[(1R,3R)-3-metoxycyclopentyl]-3-metylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on:8-brom-1-[(1S,3S)-3-metoxycyclopentyl]-3-metylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on (hỗn hợp tỷ lệ 1:1) được mô tả ở dưới:

Hợp chất trung gian O1: 8-brom-1-[(1R,3R)-3-metoxycyclopentyl]-3-metylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on:8-brom-1-[(1S,3S)-3-metoxycyclopentyl]-3-metylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on (hỗn hợp tỷ lệ 1:1)



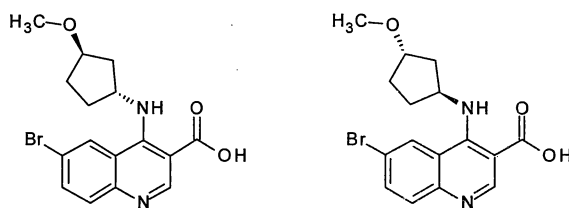
Hỗn hợp gồm axit 6-brom-4-[(1R,3R)-3-metoxycyclopentyl]amino]quinolin-3-carboxylic:axit 6-brom-4-[(1S,3S)-3-metoxycyclopentyl]amino]quinolin-3-carboxylic (hỗn hợp tỷ lệ 1:1) (13g, 35,8mmol), tetrabutylamoni bromua (1,16g, 3,60mmol), iốtometan (7,645g, 53,86mmol) và hydroxit natri (2,15g, 53,75mmol) trong DCM (600mL) và nước (380mL) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Dung dịch thu được được cô trong chân không để loại bỏ các chất hữu cơ và các chất rắn được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước (5x10mL) và được làm khô trong lò chân không để cho chất liệu được mong muốn (hỗn hợp triệt quang) (9,8g, 73%) là chất rắn màu trắng nhờ. Phổ NMR: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,81-1,87 (1H, m), 2,33-2,51 (4H, m), 2,45-2,51 (1H, m), 3,28 (3H, s), 3,49 (3H, s), 4,02-4,21 (1H, m), 5,40 (1H, p), 7,73 (1H, dd), 7,98 (1H, d), 8,35 (1H, d), 8,91 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 375,9.

Hợp chất trung gian O2: 8-brom-1-[(1R,3R)-3-metoxycyclopentyl]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on:8-brom-1-[(1S,3S)-3-metoxycyclopentyl]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on (hỗn hợp tỷ lệ 1:1)



Hỗn hợp gồm axit 6-brom-4-[[[(1R,3R)-3-metoxycyclopentyl]amino]quinolin-3-carboxylic:axit 6-brom-4-[[[(1S,3S)-3-metoxycyclopentyl]amino]quinolin-3-carboxylic (hỗn hợp tỷ lệ 1:1) (17g, 46,54mmol), triethylamin (14,1g, 139,34mmol) trong DMF (270mL) được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Diphenyl phosphorazidat (25,6g, 93,02mmol) được bổ sung nhỏ giọt cùng với khuấy và dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 20 phút nữa trước khi được đun nóng lên 60°C trong 1 giờ. Phản ứng được để nguội và được cô trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng nước (300mL), các chất rắn được thu gom bằng cách lọc và được làm khô trong lò dưới áp suất giảm để cho chất liệu được mong muốn (dưới dạng hỗn hợp triệt quang) (13g, 77%) là chất rắn màu trắng nhờ. Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 362,2.

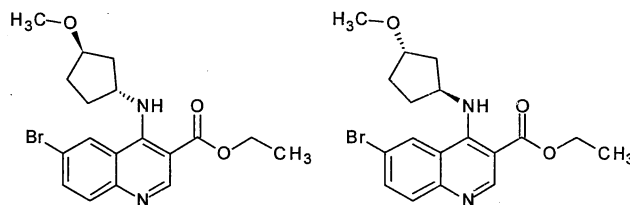
Hợp chất trung gian O3: axit 6-brom-4-[[[(1R,3R)-3-metoxycyclopentyl]amino]quinolin-3-carboxylic:axit 6-brom-4-[[[(1S,3S)-3-metoxycyclopentyl]amino]quinolin-3-carboxylic (hỗn hợp tỷ lệ 1:1)



Hydroxit natri 2N (150mL) được bổ sung vào hỗn hợp của etyl 6-brom-4-[[[(1R,3R)-3-metoxycyclopentyl]amino]quinolin-3-carboxylat:etyl 6-brom-4-[[[(1S,3S)-3-metoxycyclopentyl]amino]quinolin-3-carboxylat (hỗn hợp tỷ lệ 1:1) (18,6g, 47,2mmol) trong MeOH (500mL) và nước (100mL) và dung dịch thu được này được khuấy trong 15 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được cô trong chân không và phần cặn được pha loãng bằng nước (300mL). Trị số độ pH của dung dịch này được điều chỉnh tới 5 bằng axit clohydric 2N, các chất rắn được thu

gom bằng cách lọc và được làm khô trong lò dưới áp suất giảm để cho chất liệu được mong muốn (dưới dạng hỗn hợp triệt quang) (17,1g) là chất rắn màu trắng nhờ. Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,60-1,71 (2H, m), 1,81-1,88 (1H, m), 1,96-2,02 (1H, m), 2,03- 2,10 (2H, m), 3,21 (3H, s), 3,91-3,96 (1H, m), 4,51-4,72 (1H, m), 7,77 (1H, d), 7,93 (1H, d), 8,45 (1H, d), 8,85 (1H, s), 13,30 (1H, bs). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 365,2.

Hợp chất trung gian O4: ethyl 6-brom-4-[(1R,3R)-3-metoxycyclopentyl]amino]quinolin-3-carboxylat:ethyl 6-brom-4-[(1S,3S)-3-metoxycyclopentyl]amino]quinolin-3-carboxylat (hỗn hợp tỷ lệ 1:1)

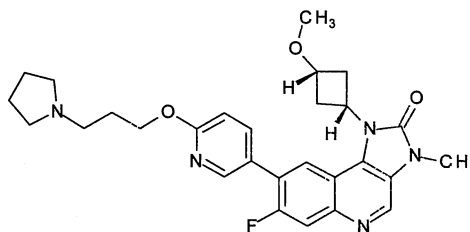


Hỗn hợp gồm ethyl 6-brom-4-cloroquinolin-3-carboxylat (15g, 47,69mmol), (trans)-3-metoxycyclopentan-1-amin (hỗn hợp triệt quang) (8,09g, 26,68mmol) và DIPEA (19,68g, 152,27mmol) trong DMA (100mL) được khuấy ở 80°C trong 4 giờ trong môi trường khí trơ. Phản ứng được làm mát bằng cách bổ sung nước (500mL), các chất rắn được thu gom bằng cách lọc và được làm khô trong lò dưới áp suất giảm để cho chất liệu được mong muốn (dưới dạng hỗn hợp triệt quang) (18,6 g) là chất rắn màu nâu nhạt. Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 393, 395.

Việc điều chế ethyl 6-brom-4-cloroquinolin-3-carboxylat đã được mô tả ở trên.

Ví dụ 27

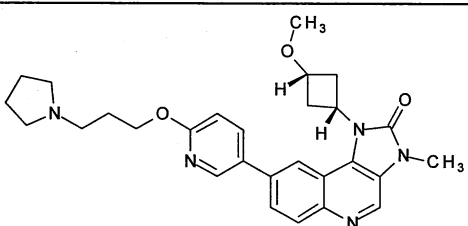
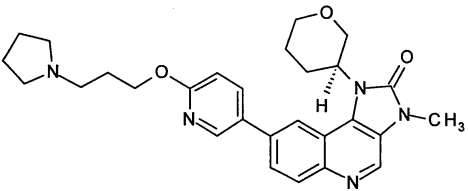
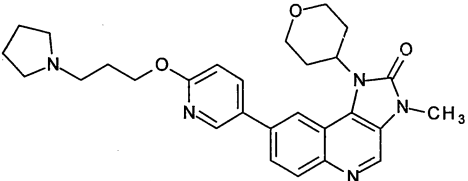
7-flo-1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3-metyl-8-[6-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)pyridin-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on



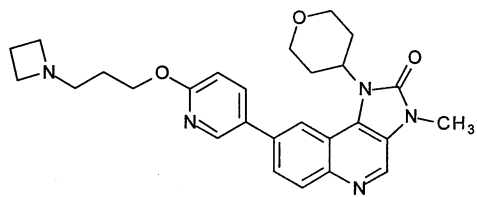
3-(pyrrolidin-1-yl)propan-1-ol (46,9mg, 0,36mmol) được bổ sung vào natri hydrua (29,1mg, 1,21mmol) trong THF (4mL) ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 20 phút. 7-flo-8-(6-flopyridin-3-yl)-1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3-metylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on (120mg, 0,30mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát bằng nước và sản phẩm thô này được tinh chế bằng FCC, gradien rửa giải: 0 tới 5% MeOH trong DCM. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột Waters XBridge Prep C18 OBD, silic oxit 5 μ , đường kính 19mm, độ dài 100mm), bằng cách sử dụng các hỗn hợp phân cực giảm dần gồm nước (chứa 0,1% axit formic) và MeCN làm các dung môi rửa giải. Các phân đoạn chứa hợp chất được mong muốn được làm bay hơi tới khan để cho chất liệu được mong muốn (60,0mg, 38,7%) là chất rắn màu trắng nhờ. Phổ NMR: ^1H NMR (300MHz, MeOD) δ 1,90-2,00 (4H, m), 2,10-2,20 (2H, m), 2,81-3,00 (8H, m), 3,04-3,17 (2H, m), 3,28 (3H, s), 3,6 (3H, s), 3,85-3,96 (1H, m), 4,48 (2H, t), 5,00-5,13 (1H, m), 6,88 (1H, d), 7,82 (1H, d), 8,05 (1H, d), 8,43-8,50 (2H, m), 8,83 (1H, s)

Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 506.

Các hợp chất dưới đây được điều chế theo cách thức tương tự bằng cách sử dụng rượu thích hợp và hợp chất trung gian pyridyl flo thích hợp.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên
28*		1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3-methyl-8-[6-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)pyridin-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on
29		3-methyl-1-[(3S)-oxan-3-yl]-8-[6-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)pyridin-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on
30		3-methyl-1-(oxan-4-yl)-8-[6-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)pyridin-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on

Ví dụ	Cấu trúc	Tên
31		3-metyl-1-[(3S)-oxan-3-yl]-8-[6-(3-piperidin-1-ylpropoxy)pyridin-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on
32		3-metyl-1-[(3R)-oxan-3-yl]-8-[6-(3-piperidin-1-ylpropoxy)pyridin-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on
33*		1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3-metyl-8-[6-(3-piperidin-1-ylpropoxy)pyridin-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on
34		8-[6-[3-(azetidin-1-yl)propoxy]pyridin-3-yl]-3-metyl-1-[(3R)-oxan-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on
35**		1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-8-[6-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)pyridin-3-yl]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on
36*		1-(oxan-4-yl)-8-[6-(3-piperidin-1-ylpropoxy)pyridin-3-yl]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on
37**		3-metyl-1-(oxan-4-yl)-8-[6-(3-piperidin-1-ylpropoxy)pyridin-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on
38**		8-[6-[3-(azetidin-1-yl)propoxy]pyridin-3-yl]-1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3-metylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on

Ví dụ	Cấu trúc	Tên
39*		8-[6-[3-(azetidin-1-yl)propoxy]pyridin-3-yl]-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on

* Phản ứng được thực hiện trong DMF trong khoảng nhiệt độ 0°C tới nhiệt độ môi trường.

** Phản ứng được thực hiện trong DMA ở 50°C.

Ví dụ 28: Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,67-1,96 (6H, m), 2,44-2,55 (6H, m), 2,78-3,03 (4H, m), 3,19 (3H, s), 3,50 (3H, s), 3,84-3,88 (1H, m), 4,38 (2H, t), 5,13 (1H, p), 6,97 (1H, d), 7,92 (1H, dd), 8,12 (1H, dd), 8,20 (1H, dd), 8,43 (1H, s), 8,67 (1H, d), 8,88 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 488.

Ví dụ 29: Phổ NMR: ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,68-1,86 (6H, m), 1,95 (2H, p), 2,10-2,19 (1H, d), 2,51-2,75 (7H, m), 3,35-3,49 (1H, m), 3,50 (3H, s), 3,92 (1H, d), 4,08-4,18 (1H, m), 4,22 (1H, t), 4,38 (2H, t), 4,90-5,03 (1H, m), 6,98 (1H, d), 7,92 (1H, dd), 8,15-8,20 (1H, m), 8,25 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,66 (1H, d), 8,90 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 488.

Ví dụ 30: Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,67-1,73 (4H, m), 1,90-1,98 (4H, m), 2,39-2,46 (4H, m), 2,54-2,61 (2H, m), 2,72 (2H, ddd), 3,52 (3H, s), 3,59 (2H, t), 4,06 (2H, dd), 4,38 (2H, t), 5,13-5,16 (1H, m), 6,98 (1H, d), 7,96 (1H, dd), 8,14 (1H, d), 8,20 (1H, dd), 8,45 (1H, s), 8,67 (1H, d), 8,91 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 488.

Ví dụ 31: Phổ NMR: ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,38-1,50 (6H, m), 1,83-1,95 (4H, m), 2,13-2,18 (1H, m), 2,35-2,43 (6H, m), 2,62-2,75 (1H, m), 3,38-3,44 (1H, m), 3,49 (3H, s), 3,94 (1H, d), 4,13-4,27 (2H, m), 4,35 (2H, t), 4,90-5,02 (1H, m), 6,99 (1H, d), 7,94 (1H, d), 8,13-8,18 (2H, m), 8,34 (1H, s), 8,48 (1H, d), 8,90 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 502.

Ví dụ 32: Phổ NMR: ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,35-1,58 (6H, m), 1,85-1,98 (4H, m), 2,12-2,21 (1H, m), 2,21-2,50 (6H, m), 2,60-2,80 (1H, m), 3,33-3,48 (1H, m), 3,48 (3H, s), 3,89-3,97 (1H, m), 4,10-4,28 (2H, m), 4,30-4,38 (2H, m), 4,90-5,08 (1H, m), 6,98 (1H, d), 7,93-8,0 (1H, m), 8,13-8,22 (2H, m), 8,35 (1H, s), 8,63 (1H, s), 8,94 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 502,3.

Ví dụ 33: Phổ NMR: ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,32-1,45 (2H, m), 1,45-1,51 (4H, m), 1,88-1,98 (2H, m), 2,31-2,51 (6H, m), 2,81-2,83 (2H, m), 2,97-3,11 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,50 (3H, s), 3,84-3,91 (1H, m), 4,36 (2H, t), 5,10-5,17 (1H, m), 6,97 (1H, d), 7,93 (1H, d), 8,12 (1H, d), 8,21 (1H, dd), 8,43 (1H, s), 8,68 (1H, d), 8,89 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 502.

Ví dụ 34: Phổ NMR: ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,78-1,85 (4H, m), 2,05-2,18 (3H, m), 2,66-2,80 (3H, m), 3,36-3,49 (8H, m), 3,94 (1H, d), 4,12-4,35 (2H, m), 4,38 (2H, t), 4,94-4,98 (1H, m), 7,00 (1H, d), 7,92 (1H, d), 8,13-8,20 (2H, m), 8,33 (1H, s), 8,63 (1H, s), 8,90 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 474,3.

Ví dụ 35: Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,64-1,75 (4H, m), 1,94 (2H, p), 2,45 (3H, d), 2,53-2,58 (3H, m), 2,75-2,88 (2H, m), 2,94-3,08 (2H, m), 3,21 (3H, s), 3,87 (1H, p), 4,39 (2H, t), 5,08 (1H, p), 6,97 (1H, d), 7,90 (1H, dd), 8,09 (1H, d), 8,19 (1H, dd), 8,43 (1H, d), 8,65 (1H, s), 8,67 (1H, d), 11,50 (1H, s). m/z : ES+ [M+H] $^+$ 474. Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 474.

Ví dụ 36: Phổ NMR: ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,38 (2H, d), 1,46-1,53 (4H, m), 1,85-1,92 (4H, m), 2,27-2,42 (6H, m), 2,67-2,80 (2H, m), 3,52 (2H, t), 4,08 (2H, dd), 4,33 (2H, t), 5,10 (1H, p), 6,97 (1H, d), 7,93 (1H, d), 8,09 (1H, d), 8,12 (1H, d), 8,20 (1H, dd), 8,42 (1H, s), 8,65 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 488.

Ví dụ 37: Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,40 (2H, d), 1,50 (4H, q), 1,92 (4H, dq), 2,3-2,45 (6H, m), 2,66-2,8 (2H, m), 3,52 (3H, s), 3,59 (2H, t), 4,07 (2H, dd), 4,37 (2H, t), 5,09-5,2 (1H, m), 6,96 - 6,99 (1H, d), 7,96 (1H, dd), 8,15

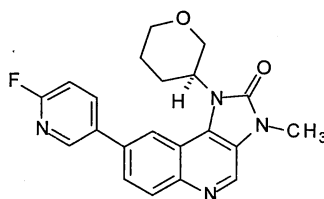
(1H, d), 8,18-8,21 (1H, m), 8,44 (1H, s), 8,66 (1H, d), 8,90 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 502,46.

Ví dụ 38: Phổ NMR: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,74 (2H, p), 1,96 (2H, p), 2,47 (2H, t), 2,78-2,87 (2H, m), 3,01 (2H, qd), 3,10 (4H, t), 3,21 (3H, s), 3,51 (3H, s), 3,87 (1H, p), 4,35 (2H, t), 5,08 - 5,18 (1H, m), 6,93 - 6,97 (1H, d), 7,92 (1H, dd), 8,12 (1H, d), 8,18 - 8,21 (1H, d), 8,43 (1H, d), 8,65 - 8,68 (1H, m), 8,88 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 474,43.

Ví dụ 39: Phổ NMR: ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1,74-1,78(2H, m), 1,81-1,93(2H, m), 2,00-2,09(2H, m), 2,65-2,77(4H, m), 3,31-3,36(4H, m), 3,51 (3H, s), 3,58(2H, t), 4,04-4,09(2H, m), 4,34(2H, t), 5,14 (1H, p), 6,97(1H, d), 7,94 (1H, dd), 8,13 (1H, d), 8,20(1H, dd), 8,22(1H, s), 8,66 (1H, d), 8,90(1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 474.

Các hợp chất trung gian flo cần thiết cho các ví dụ 27-39 là như đã được mô tả ở trên hoặc được điều chế từ các hợp chất trung gian brom thích hợp như được mô tả ở dưới:

Hợp chất trung gian P: 8-(6-flopyridin-3-yl)-3-metyl-1-[(3S)-oxan-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on



Pd(Ph₃P)₄ (0,160g, 0,14mmol) được bổ sung vào 8-brom-3-metyl-1-[(3S)-oxan-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on (1g, 2,76mmol), axit (6-flopyridin-3-yl)boronic (0,506g, 3,59mmol) và Cs₂CO₃ (1,799g, 5,52mmol) trong 1,4-đioxan (23mL) và nước (3mL) dưới khí nitơ. Hỗn hợp thu được này được khuấy ở 100°C trong 3 giờ, tiếp đó để nguội và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng FCC, gradient rửa giải: 0 tới 7% MeOH trong DCM để tạo ra chất liệu được mong muốn (0,905g, 87%) là chất rắn màu vàng. Phổ NMR: ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1,83-1,86 (2H, m), 2,15-2,19 (1H,

m), 2,49-2,64 (1H, m), 3,38-3,41 (1H, m), 3,49 (3H, s), 3,93 (1H, d), 4,15-4,26 (2H,m), 4,91-5,10 (1H,m), 7,42 (1H, dd), 7,96 (1H,dd), 8,13 (1H, d), 8,38 (1H,s), 8,44 (1H, td), 8,72 (1H,d), 8,96 (1H,s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 379,1.

Các hợp chất trung gian flo dưới đây được điều chế theo cách thức tương tự từ axit (6-flopyridin-3-yl)boronic và các hợp chất trung gian brom thích hợp, Việc tổng hợp đã được mô tả ở trên:

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên
Hợp chất trung gian Q		8-(6-flopyridin-3-yl)-3-metyl-1-[(3R)-oxan-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on
Hợp chất trung gian R *		7-flo-8-(6-flopyridin-3-yl)-1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3-metylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on
Hợp chất trung gian S **		8-(6-flopyridin-3-yl)-1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3-metylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on
Hợp chất trung gian T **		8-(6-flopyridin-3-yl)-1-(oxan-4-yl)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on
Hợp chất trung gian U ***		8-(6-flopyridin-3-yl)-1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on

* Phản ứng này được khuấy ở 80°C trong 2 giờ.

** Phản ứng được thực hiện sử dụng clo(2-đi-xyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) làm chất xúc tác và được khuấy ở 90°C trong 2 giờ.

*** Phản ứng được thực hiện với hỗn hợp theo tỷ lệ 1:2 giữa natri tetraclopalađat và axit 3-(đi-tert-butylphosphino)propan-1-sulfonic (0,05m trong nước) làm chất xúc tác và phối tử và K₂CO₃ làm bazơ. Phản ứng này được khuấy ở 80°C trong 3 giờ.

Hợp chất trung gian Q: Phổ NMR: ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1,80-1,83 (2H, m), 2,15-2,18 (1H, m), 2,49-2,73 (1H, m), 3,37-3,41 (1H, m), 3,49 (3H, s), 3,93 (1H, d), 4,16-4,26 (2H, m), 4,90-5,10 (1H, m), 7,42 (1H, dd), 7,97 (1H, dd), 8,14 (1H, d), 8,38 (1H, s), 8,45 (1H, td), 8,71 (1H, d), 8,95 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 379.

Hợp chất trung gian R: Phổ NMR: ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 2,76-2,81 (2H, m), 2,91-3,05 (2H, m), 3,13 (3H, s), 3,49 (3H, s), 3,78-3,82 (1H, m), 5,07-5,10 (1H, m), 7,40 (1H, dd), 7,94 (1H, d), 8,32 (1H, td), 8,45 (d), 8,59 (1H, s), 8,95 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 397.

Hợp chất trung gian S: Phổ NMR: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2,83 (2H, s), 3,01 (2H, d), 3,20 (3H, s), 3,51 (3H, s), 3,86 (1H, s), 5,07-5,18 (1H, m), 7,37 (1H, d), 7,96 (1H, d), 8,16 (1H, d), 8,49 (2H, d), 8,75 (1H, s), 8,92 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 379.

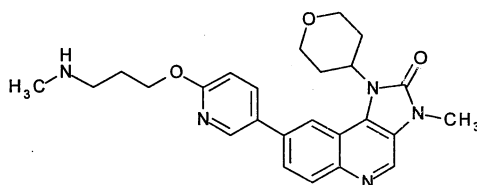
Hợp chất trung gian T: Phổ NMR: ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1,90-1,96 (2H, m), 2,65-2,79 (2H, s), 3,65 (2H, t), 4,01-4,11 (2H, m), 5,06-5,14 (1H, m), 7,40 (1H, dd), 8,02 (1H, dd), 8,15 (1H, d), 8,44-8,50 (2H, m), 8,71 (1H, s), 8,75 (1H, dd), 11,75 (1H, bs). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 365.

Hợp chất trung gian U: Phổ NMR: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2,71-2,84 (3H, m), 2,97-3,09 (2H, m), 3,20 (3H, s), 3,86 (1H, p), 5,09 (1H, ddd), 7,35 (1H,

dd), 7,83 (1H, dd), 8,07 (1H, d), 8,42-8,5 (2H, m), 8,63 (1H, s), 8,73 (1H, d). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 365, 367.

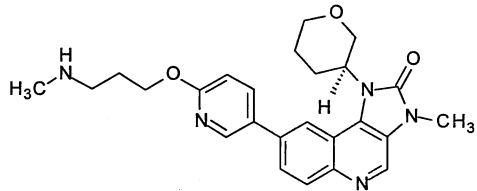
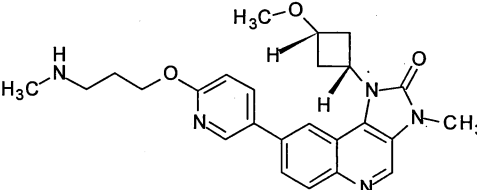
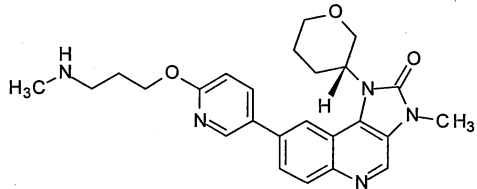
Ví dụ 40

3-metyl-8-[6-(3-metylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on



Natri hyđrua (50,7mg, 2,11mmol) được bổ sung vào tert-butyl (3-hydroxypropyl)(metyl)carbammat (200mg, 1,06mmol) trong DMF (5mL) ở nhiệt độ môi trường trong không khí. Dung dịch thu được này được khuấy trong 1 giờ, sau đó 8-(6-flopyridin-3-yl)-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on (200mg, 0,53mmol) được bổ sung vào và dung dịch thu được này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát bằng nước (20mL), được chiết bằng EtOAc (5 x 20mL), các lớp hữu cơ được gộp lại và được rửa bằng nước (3 x 50mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi để cho chất rắn màu trắng (262mg, 91%). Chất liệu này được hòa tan trong DCM (10mL) và TFA (5mL, 64,90mmol) được bổ sung vào. Phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ, sau đó dung môi được loại bỏ trong chân không. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột XSelect CSH Prep C18 OBD, silic oxit 5μm, đường kính 19mm, độ dài 150mm), bằng cách sử dụng các hỗn hợp phân cực giảm dần gồm nước (chứa 0,1% NH₄HCO₃) và MeCN làm các dung môi rửa giải. Các phân đoạn chứa hợp chất được mong muốn được làm bay hơi tới khan để cho chất liệu được mong muốn (60,0mg, 27,7%) là chất rắn màu trắng. Phổ NMR: ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1,86-1,94 (4H, m), 2,30 (3H, s), 3,08 (2H, t), 2,71 (2H, dd), 3,52 (3H, s), 3,58 (2H, t), 4,05 (2H, dd), 4,36 (2H, t), 5,15 (1H, p), 6,98 (1H, d), 7,94 (1H, dd), 8,12 (1H, d), 8,20 (1H, dd), 8,42 (1H, s), 8,65 (1H, d), 8,90 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 448.

Các hợp chất dưới đây được điều chế theo cách thức tương tự từ tert-butyl (3-hydroxypropyl)(metyl)carbamate và hợp chất trung gian flo thích hợp.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên
41		3-metyl-8-[6-(3-metylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-1-[(3S)-oxan-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on
42		1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3-metyl-8-[6-(3-metylaminopropoxy)pyridin-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on
43*		3-metyl-8-[6-[3-(metylamino)propoxy]-3-pyridyl]-1-[(3R)-tetrahydropyran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on

* Phản ứng khử proton ban đầu và phản ứng thế được thực hiện trong THF.

Ví dụ 41: Phổ NMR: ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,79-1,84 (2H, m), 2,06-2,21 (3H, m), 2,67 (3H, s), 2,68-2,80 (1H, m), 3,10 (2H, t), 3,40-3,60 (5H, m), 3,94 (1H, d), 4,12-4,25 (2H, m), 4,43 (2H, t), 5,20 (1H, p), 7,08 (1H, d), 8,10 (1H, d), 8,19-8,28 (1H, m), 8,40 (1H, s), 8,68 (1H, s), 9,06 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 448,2.

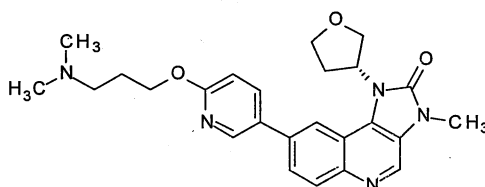
Ví dụ 42: Phổ NMR: ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,82-1,92 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,62 (2H, t), 2,77-2,88 (2H, m), 3,00 (2H, q), 3,21 (3H, s), 3,50 (3H, s), 3,87 (1H, p), 4,38 (2H, t), 5,10 (1H, p), 6,98 (1H, d), 7,91 (1H, d), 8,10 (1H, d), 8,21 (1H, dd), 8,42 (1H, s), 8,67 (1H, s), 8,89 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 448.

Ví dụ 43: Phổ NMR: ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,84 (2H, m), 2,10 (3H, m), 2,70 (4H, m), 3,10 (2H, m), 3,40 (1H, m), 3,50 (3H, s), 3,92 (1H, d), 4,18 (2H, m), 4,43 (2H, t), 5,02 (1H, bs), 7,03 (1H, d), 8,03 - 9,01 (6H, m). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 448,2.

Việc điều chế các hợp chất trung gian flo cần thiết cho các ví dụ 40-43 đã được mô tả.

Ví dụ 44

Muối axit 8-[6-[3-(đimethylamino)propoxy]-3-pyridyl]-3-metyl-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on metansulfonic



N,N-đimetyl-3-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]oxypropan-1-amin (106mg, 0,34mmol), 2M K₂CO₃ (0,718mL, 1,44mmol) và 8-brom-3-metyl-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on (100mg, 0,29mmol) được tạo huyền phù trong đioxan (3mL) và sau đó được loại khí bằng khí nito. Huyền phù này được bổ sung đicloro[1,1'-bis(đi-tert-butylphosphino)feroxen]paladi(II) (18,72mg, 0,03mmol) và huyền phù thu được được đun nóng lộ vi sóng kín ở 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố trong hai lớp nước và DCM và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng FCC, gradien rửa giải: 0 tới 10% metanol amoniac trong DCM, để cho hợp chất được mong muốn (90mg). Chất liệu được mong muốn có thể là được tách dưới dạng muối axit metansulfonic bằng cách hoà tan chất liệu đã được tách trong DCM (10mL), sau đó bổ sung axit metansulfonic 1M trong DCM (0,201mL, 0,20mmol) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và chất liệu rắn được nghiền trong Et₂O để cho muối axit metansulfonic là chất rắn màu be (64,0mg).
Phổ NMR (muối axit metansulfonic): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 2,08-2,24 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,33-2,46 (1H, m), 2,54 (1H, s), 2,83 (6H, s), 3,18-3,29 (2H, m), 3,55 (3H, s), 3,91 (1H, td), 4,09 - 4,23 (2H, m), 4,27 (1H, td), 4,42 (2H, t), 5,79-5,9 (1H, m), 7,00 (1H, dd), 7,98 (1H, dd), 8,16 (1H, d), 8,26 (1H, dd), 8,61 (1H, d), 8,71 (1H, dd), 8,94 (1H, s), 9,34 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 448.

Các hợp chất dưới đây được điều chế theo cách thức tương tự từ hợp chất trung gian brom thích hợp.

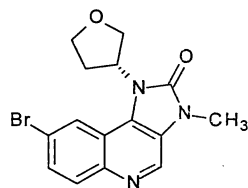
Ví dụ	Cấu trúc	Tên
45		8-[6-[3-(đimetylamin)propoxy]-3-pyridyl]-3-metyl-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on muối axit metansulfonic
46		1-xyclobutyl-8-[6-[3-(đimetylamin)propoxy]-3-pyridyl]-3-metyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on muối axit metansulfonic

Ví dụ 45: Phổ NMR (muối axit metansulfonic): ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 2,11-2,21 (2H, m), 2,29-2,33 (3H, m), 2,32-2,46 (1H, m), 2,52-2,6 (1H, m), 2,83 (6H, s), 3,21-3,28 (2H, m), 3,55 (3H, s), 3,91 (1H, td), 4,12-4,23 (2H, m), 4,27 (1H, td), 4,42 (2H, t), 5,79-5,9 (1H, m), 7,00 (1H, dd), 7,98 (1H, dd), 8,16 (1H, d), 8,27 (1H, dd), 8,61 (1H, d), 8,71 (1H, d), 8,94 (1H, s), 9,33 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 448.

Ví dụ 46: Phổ NMR (bazơ tự do): ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 1,39 (3H, d), 1,92-2,01 (1H, m), 2,01-2,11 (1H, m), 2,34 (6H, s), 2,43 (1H, dd), 2,51-2,61 (2H, m), 2,73 (1H, dd), 3,24 (2H, pd), 3,58 (3H, s), 5,31-5,41 (1H, m), 5,43 - 5,53 (1H, m), 6,89 (1H, dd), 7,78 (1H, dd), 7,89 (1H, dd), 8,18-8,22 (1H, m), 8,32 (1H, d), 8,51 (1H, dd), 8,69 (1H, s). Phổ NMR (muối axit metansulfonic): ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 1,76-2,01 (2H, m), 2,08-2,22 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,41-2,49 (2H, m), 2,83 (6H, s), 3,09 (2H, pd), 3,18-3,28 (2H, m), 3,51 (3H, s), 4,42 (2H, t), 5,51 (1H, p), 7,01 (1H, dd), 7,93 (1H, dd), 8,13 (1H, d), 8,24 (1H, dd), 8,42 (1H, d), 8,69 (1H, dd), 8,89 (1H, s), 9,34 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 432.

Các hợp chất trung gian brom cần thiết cho việc điều chế ở các ví dụ 44-46 được điều chế như được mô tả ở dưới:

Hợp chất trung gian V1: 8-brom-3-metyl-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on



Tetrabutylamoni bromua (0,222g, 0,69mmol) được bổ sung vào 8-brom-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on (2,3g, 6,88mmol), metyl iodua (1,291mL, 20,65mmol) và NaOH (0,551g, 13,77mmol) trong DCM (65mL) và nước (39mL) và hỗn hợp thu được này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và sản phẩm thô này được tinh chế bằng FCC, gradien rửa giải: 2 tới 5% MeOH trong DCM, để cho chất liệu được mong muốn là chất rắn màu vàng (1,80g, 75%). Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2,41-2,49 (1H, m), 2,59-2,65 (1H, m), 3,62 (3H, s), 4,00-4,06 (1H, m), 4,21-4,48 (2H, m), 4,49-4,52 (1H, m), 5,69-5,77 (1H, m), 7,69 (1H, d), 8,02 (1H, d), 8,64 (1H, s), 8,74 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 350.

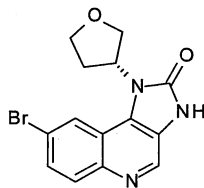
Các hợp chất dưới đây được điều chế theo cách thức tương tự từ hợp chất trung gian thích hợp:

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên
Hợp chất trung gian W1		8-brom-3-metyl-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on
Hợp chất trung gian X1		8-brom-1-xyclobutyl-3-metyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on

Hợp chất trung gian W1: Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,40-2,48 (1H, m), 2,58-2,67 (1H, m), 3,63 (3H, s), 3,98-4,05 (1H, m), 4,19 - 4,28 (2H, m), 4,46 - 4,51 (1H, td), 5,68 - 5,76 (1H, m), 7,72 (1H, d), 8,07 (1H, d), 8,67 (1H, d), 8,76 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 348.

Hợp chất trung gian X1: Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,95-2,12 (2H, m), 2,52-2,59 (2H, m), 3,17-3,28 (2H, m), 3,59 (3H, s), 5,18 - 5,27 (1H, m), 7,8 (1H, d), 8,02 (1H, d), 8,37 (1H, d), 8,70 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 332.

Hợp chất trung gian V2: 8-brom-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on



Triethylamin (2,60mL, 18,69mmol) được bổ sung vào axit 6-brom-4-[[[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]amino]quinolin-3-carboxylic (2,1g, 6,23mmol) trong DMF (30mL) và hỗn hợp thu được này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Diphenyl phosphorazidat (3,43g, 12,46mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được này được khuấy qua đêm ở 60°C. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (300mL) và các chất rắn được thu gom bằng cách lọc để cho chất liệu được mong muốn là chất rắn màu vàng (2,0g, 96%). Phổ NMR: ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 2,42-2,45 (2H, m), 3,85-3,90 (1H, m), 4,05-4,16 (2H, m), 4,16-4,25 (1H, m), 5,62-5,72 (1H, m), 7,16-7,18 (1H, m), 7,74 (1H, d), 7,97 (1H, d), 8,68 (1H, s), 8,73 (1H, s), 11,84 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 334.

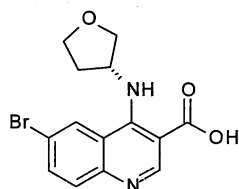
Các hợp chất dưới đây được điều chế theo cách thức tương tự từ hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên
Hợp chất trung gian W2		8-brom-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on
Hợp chất trung gian X2		8-brom-1-cyclobutyl-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on

Hợp chất trung gian W2: Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 334.

Hợp chất trung gian X2: Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 318.

Hợp chất trung gian V3: axit 6-brom-4-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]amino]quinolin-3-carboxylic



Hydroxit natri (0,657g, 16,43mmol) được bổ sung vào etyl 6-brom-4-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]amino]quinolin-3-carboxylat (3g, 8,21mmol) trong THF (60mL) và nước (30mL) và hỗn hợp thu được này được khuấy qua đêm ở 60°C. Thành phần nước được loại bỏ dưới áp suất giảm và dung dịch còn lại được điều chỉnh tới độ pH 6 bằng HCl 2M. Các chất rắn được thu gom bằng cách lọc và được làm khô trong lò để cho chất liệu được mong muốn là chất rắn màu trắng (2,1g, 76%). Phổ NMR: ¹H NMR (300MHz, MeOH-d₄) δ 2,05-2,08 (1H, m), 2,38-2,48 (1H, m), 3,72-3,93 (4H, m), 4,83-5,01 (1H, m) 7,09 (1H, d), 8,04 (1H, d), 8,55 (1H, s), 8,95 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 339.

Các hợp chất dưới đây được điều chế theo cách thức tương tự từ hợp chất trung gian thích hợp.

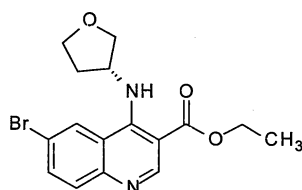
Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên
Hợp chất trung gian W3		axit 6-brom-4-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]amino]quinolin-3-carboxylic
Hợp chất trung gian X3		axit 6-brom-4-(cyclobutylamino)quinolin-3-carboxylic

Hợp chất trung gian W3: Phổ NMR: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,95-2,05 (1H, m), 2,31-2,41 (1H, m), 3,79-3,87 (2H, m), 3,89-3,95 (2H, m), 4,82-4,92 (1H,

m), 7,78 (1H, d), 7,92-7,94 (1H, m), 8,44 (1H, d), 8,90 (1H, s), 13,3 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 337.

Hợp chất trung gian X3: Phổ NMR: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,81-1,95 (3H, m), 2,01-2,15 (3H, m), 4,53-4,55 (1H, m), 7,74 (1H, d), 7,88 (1H, d), 8,25 (1H, s), 8,89 (1H, s), 13,27 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 321.

Hợp chất trung gian V4: ethyl 6-brom-4-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]amino]quinolin-3-carboxylat



DIPEA (7,77mL, 44,51mmol) được bổ sung vào ethyl 6-brom-4-chloroquinolin-3-carboxylat (3,5g, 11,13mmol) và (R)-tetrahydrofuran-3-amin (1,939g, 22,25mmol) trong DMF (40mL) và hỗn hợp thu được này được khuấy ở qua đêm 100°C. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh, được lọc và chất liệu rắn được làm khô trong lò để cho chất liệu được mong muốn là chất rắn màu trắng (3,00g, 73,8%). Phổ NMR: ¹H NMR (300MHz, MeOH-d₄) δ 1,35 (3H, t), 1,96-2,01 (1H, m), 2,33-2,38 (1H, m), 3,73 (2H, m), 3,94 (2H, m), 4,67 (1H, m), 7,77-7,89 (2H, m), 8,50 (1H, s), 8,75 (1H, d), 8,87 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 365.

Các hợp chất dưới đây được điều chế theo cách thức tương tự từ hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên
Hợp chất trung gian W4		ethyl 6-brom-4-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]amino]quinolin-3-carboxylat
Hợp chất trung gian X4 *		ethyl 6-brom-4-(cyclobutylamino)quinolin-3-carboxylat

* Phản ứng này được khuấy ở 60°C trong 16 giờ.

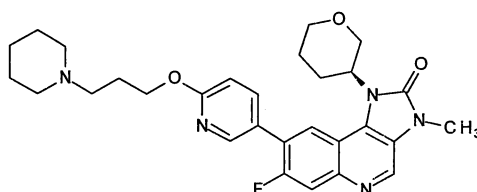
Hợp chất trung gian W4: Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,45 (3H, t), 2,12-2,19 (1H, m), 2,48-2,55 (1H, m), 3,87-4,04 (2H, m), 4,12 (2H, td), 4,43 (2H, q), 4,76 - 4,86 (1H, m), 7,80 (1H, dd), 7,95 (1H, d), 8,34 (1H, d), 9,14 (1H, s), 9,64 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 365.

Hợp chất trung gian X4: Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,45 (3H, t), 1,77-2,01 (2H, m), 2,16-2,31 (2H, m), 2,58-2,71 (2H, m), 4,45 (3H, m), 7,74 (1H, dd), 7,82 (1H, d), 8,23 (1H, d), 9,09 (1H, s), 9,57 (1H, d) Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 349.

Việc điều chế ethyl 6-brom-4-cloroquinolin-3-carboxylat đã được mô tả ở trên.

Ví dụ 47

Muối axit 7-flu-3-metyl-8-[6-[3-(1-piperidyl)propoxy]-3-pyridyl]-1-[(3S)-tetrahydropyran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on metansulfonic

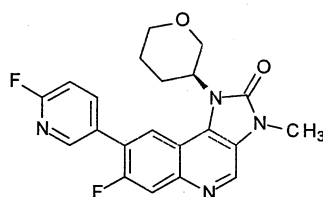


3-(piperidin-1-yl)propan-1-ol (43,4mg, 0,30mmol) trong THF (0,5mL) được bổ sung nhỏ giọt vào huyền phù có khuấy của natri hydrua (24,22mg, 0,61mmol) trong THF (0,5mL) ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù thu được này được khuấy trong 10 phút dưới khí nitơ, sau đó 7-flu-8-(6-flu-3-pyridyl)-3-metyl-1-[(3S)-tetrahydropyran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on (100mg, 0,25mmol) trong DMF (1,5mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (40mL), rửa hai lần bằng nước (20mL), lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 , được lọc và được làm bay hơi để cho sản phẩm thô này. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng FCC, gradien rửa giải: 0 tới 4% 2N metanol amoniac trong DCM, để cho chất liệu được mong muốn là chất rắn màu trắng (80mg, 61,0%). Chất liệu đã

tách (79mg) được hòa tan trong DCM (2mL) và axit metansulfonic (16,07mg, 0,17mmol) trong DCM được bổ sung vào. Dung dịch này được làm bay hơi tới khan để cho muối axit metansulfonic của chất liệu được mong muốn là chất rắn màu vàng nhạt (97mg). Phổ NMR (muối axit metansulfonic): ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 1,40 (1H, dd), 1,55-1,92 (6H, m), 2,06-2,26 (3H, m), 2,31 (3H, s), 2,59-2,77 (1H, m), 2,82-3,03 (2H, m), 3,19-3,29 (2H, m), 3,38 (2H, td), 3,49 (5H, s), 3,84-3,95 (1H, m), 4,12 (1H, dd), 4,19 (1H, t), 4,44 (2H, t), 4,76-5,07 (1H, m), 7,04 (1H, dd), 7,96 (1H, d), 8,11 (1H, dt), 8,26 (1H, d), 8,54 (1H, s), 8,95 (1H, s), 9,01 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 520,2

7-flo-8-(6-flo-3-pyridyl)-3-metyl-1-[(3S)-tetrahydropyran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on được điều chế như được mô tả ở dưới:

Hợp chất trung gian K4: 7-flo-8-(6-flo-3-pyridyl)-3-metyl-1-[(3S)-tetrahydropyran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on

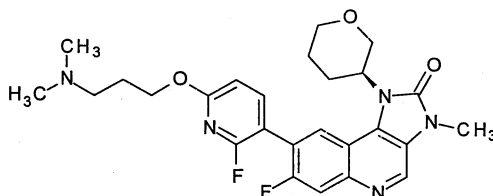


8-brom-7-flo-3-metyl-1-[(3S)-oxan-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on (250mg, 0,66mmol), axit (6-flopyridin-3-yl)boronic (120mg, 0,85mmol) và K_2CO_3 2M (1mL, 2,00mmol) được tạo huyền phù trong 1,4-đioxan (3mL), được loại khí, tiếp đó [Pd-118] (22mg, 0,03mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng tới 80°C trong 1 giờ dưới khí nitơ, sau đó để nguội. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (50mL), sau đó được rửa bằng nước (2 x 25mL), nước muối, pha hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 , được lọc và được cô trong chân không. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng FCC, gradient rửa giải: 0 tới 4% 2N metanol amoniac trong DCM, để cho chất liệu được mong muốn là chất rắn màu trắng nhờ (205mg, 79%). Phổ NMR: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 1,71-1,87 (2H, m), 2,14 (1H, d), 2,57-2,76 (1H, m), 3,32-3,42 (1H, m), 3,49 (3H, s), 3,90 (1H, d), 4,06 - 4,16 (1H, m), 4,21 (1H, t), 4,79-5,1 (1H, m), 7,36-7,54 (1H, m), 7,97 (1H, d), 8,32 (1H, d), 8,37 (1H, tt), 8,62 (1H, s), 8,95 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 397.

Việc điều chế 8-brom-7-flo-3-metyl-1-[(3S)-oxan-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on đã được mô tả ở trên.

Ví dụ 48

Muối axit 8-[6-[3-(dimethylamino)propoxy]-2-flo-3-pyridyl]-7-flo-3-metyl-1-[(3S)-tetrahydropyran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on metansulfonic



Clo(2-điisoclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) (103mg, 0,13mmol) được bổ sung vào 3-[6-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]oxy-N,N-đimetylpropan-1-amin (468mg, 1,44mmol), 8-brom-7-flo-3-metyl-1-[(3S)-oxan-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on (500mg, 1,32mmol) và xesi cacbonat (1285mg, 3,95mmol) trong 1,4-đioxan (5mL) và nước (2,5mL). Hỗn hợp thu được này được khuấy ở 80°C trong 3 giờ, sau đó để nguội. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (100mL), rửa hai lần bằng nước (50mL), lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄, được lọc và được làm bay hơi để cho sản phẩm thô này. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng FCC, gradien rửa giải: 0 tới 4% 2N metanol amoniac trong DCM, để cho chất liệu được mong muốn là chất rắn màu trắng (130mg, 19,87%). Chất liệu này cũng có thể được tách dưới dạng muối axit metansulfonic bằng cách hoà tan trong DCM và xử lý bằng 1-1,1 đương lượng axit metansulfonic, tiếp đó cô hỗn hợp này trong chân không và nghiền phân cận cùng với Et₂O. Phổ NMR (bazơ tự do): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1,77 (2H, t), 1,89 (2H, p), 2,11 (1H, d), 2,16 (6H, s), 2,37 (2H, t), 2,54-2,72 (1H, m), 3,33-3,42 (1H, m), 3,49 (3H, s), 3,89 (1H, d), 4,08 (1H, dd), 4,23 (1H, t), 4,33 (2H, t), 4,85 (1H, s), 6,98 (1H, dd), 7,93 (1H, d), 8,11-8,24 (1H, m), 8,30 (1H, d), 8,93 (1H, s). Phổ NMR (muối axit metansulfonic): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1,66-1,89 (2H, m), 2,04-2,26 (3H, m), 2,31 (3H, s), 2,59-2,7 (1H, m), 2,84 (6H, d), 3,22-3,43 (3H, m), 3,50 (3H, s), 3,88 (1H, d), 4,03-4,15 (1H, m), 4,22 (1H, t), 4,39

(2H, t), 4,85 (1H, t), 7,01 (1H, d), 7,96 (1H, d), 8,17-8,26 (1H, m), 8,30 (1H, d), 8,96 (1H, s), 9,35 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 498.

Các hợp chất dưới đây được điều chế theo cách thức tương tự từ các hợp chất trung gian thích hợp.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên
49		muối axít 8-[6-[3-(đimetylaminopropoxy)-2-fluoro-3-pyridyl]-3-metyl-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on metansulfonic
50		muối axít 8-[6-[3-(đimetylaminopropoxy)-2-fluoro-3-pyridyl]-3-metyl-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on metansulfonic
51		muối axít 1-xyclobutyl-8-[6-[3-(đimetylaminopropoxy)-2-fluoro-3-pyridyl]-3-metyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on metansulfonic
52		muối axít 8-[6-[3-(đimetylaminopropoxy)-2-fluoro-3-pyridyl]-3-metyl-1-(oxetan-3-yl)imidazo[4,5-c]quinolin-2-on metansulfonic

Ví dụ 49: Phổ NMR (bazơ tự do): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1,82-1,95 (2H, m), 2,16 (6H, s), 2,36 (3H, t), 2,52-2,59 (1H, m), 3,54 (3H, s), 3,87 (1H, d), 4,11 (2H, dd), 4,21 (1H, d), 4,31 (2H, t), 5,76 (1H, s), 6,94 (1H, dd), 7,81 (1H, dt), 8,13 (1H, d), 8,20 (1H, dd), 8,57 (1H, d), 8,94 (1H, s). Phổ NMR (muối axít metansulfonic): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 2,08-2,25 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,32-2,42 (1H, m), 2,52-2,59 (1H, m), 2,84 (6H, s), 3,2-3,28 (2H, m), 3,54 (3H, s), 3,8-3,97 (1H, m), 4,03-4,17 (2H, m), 4,22 (1H, td), 4,38 (2H, t), 5,64 - 5,97 (1H, m), 6,97 (1H, d), 7,82 (1H, d), 8,15 (1H, d), 8,25 (1H, dd), 8,59 (1H, s), 8,96 (1H, s), 9,35 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 466.

Ví dụ 50: Phổ NMR (bazơ tự do): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1,89 (2H, p), 2,16 (6H, s), 2,36 (3H, t), 2,52-2,6 (1H, m), 3,54 (3H, s), 3,79-3,98 (1H, m), 4,04-4,18 (2H, m), 4,21 (1H, td), 4,31 (2H, t), 5,76 (1H, d), 6,94 (1H, dd), 7,81 (1H,

dt), 8,13 (1H, d), 8,20 (1H, dd), 8,57 (1H, d), 8,94 (1H, s). Phổ NMR (muối axít metansulfonic): ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 2,1-2,25 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,35-2,44 (1H, m), 2,53-2,61 (1H, m), 2,85 (6H, d), 3,26 (2H, s), 3,57 (3H, s), 3,81-3,98 (1H, m), 4,07-4,17 (2H, m), 4,19 - 4,29 (1H, m), 4,39 (2H, t), 5,71-5,9 (1H, m), 6,99 (1H, d), 7,91 (1H, d), 8,20 (1H, d), 8,27 (1H, dd), 8,65 (1H, s), 9,06 (1H, s), 9,40 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 466.

Ví dụ 51: Phổ NMR (bazơ tự do): ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 1,79-1,95 (4H, m), 2,16 (6H, s), 2,37 (2H, t), 2,4-2,49 (2H, m), 3,07 (2H, td), 3,50 (3H, s), 4,32 (2H, t), 5,40 (1H, p), 6,95 (1H, d), 7,80 (1H, d), 8,11 (1H, d), 8,22 (1H, dd), 8,44 (1H, s), 8,90 (1H, s). Phổ NMR (muối axít metansulfonic): ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 1,78-1,99 (2H, m), 2,08-2,23 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,38-2,48 (2H, m), 2,84 (6H, s), 3,01-3,14 (2H, m), 3,2-3,29 (2H, m), 3,51 (3H, s), 4,38 (2H, t), 5,28 - 5,58 (1H, m), 6,98 (1H, d), 7,83 (1H, d), 8,15 (1H, d), 8,23-8,39 (1H, m), 8,46 (1H, s), 8,94 (1H, s), 9,38 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 450.

Ví dụ 52: Phổ NMR (bazơ tự do): ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 1,83-1,96 (2H, m), 2,16 (6H, s), 2,36 (2H, t), 3,53 (3H, s), 4,32 (2H, t), 5,01 (2H, dd), 5,25 (2H, t), 5,95 - 6,24 (1H, m), 6,94 (1H, dd), 7,82 (1H, dt), 8,13 (1H, d), 8,19 (1H, dd), 8,39 (1H, s), 8,95 (1H, s). Phổ NMR (muối axít metansulfonic): ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 2,09-2,25 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,85 (6H, s), 3,22-3,29 (2H, m), 3,55 (3H, s), 4,39 (2H, t), 4,95-5,14 (2H, m), 5,26 (2H, t), 6,10 (1H, p), 6,98 (1H, d), 7,85 (1H, d), 8,17 (1H, d), 8,25 (1H, dd), 8,45 (1H, s), 9,01 (1H, s), 9,36 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 452.

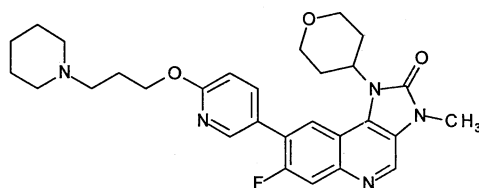
3-[6-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]oxy-N,N-đimetylpropan-1-amin được sử dụng cho các ví dụ này được điều chế ngay trước khi sử dụng bằng cách xử lý 3-(5-brom-6-flopyridin-2-yl)oxy-N,N-đimetylpropan-1-amin (1 đương lượng) bằng 4,4,4',4'-5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-đioxaborolan) (2 đương lượng), kali axetat (3 đương lượng) và phức chất [1,1-bis(điphenylphosphino)feroxen]điclopalađi (II) cùng với DCM (1:1) (0,1

đương lượng) trong 1,4-dioxan ở 100°C trong 6 giờ. Hỗn hợp này được để nguội, sau đó được sử dụng luôn trong phản ứng tiếp sau.

Việc điều chế 3-(5-brom-6-flopyridin-2-yl)oxy-N,N-đimetylpropan-1-amin và các hợp chất trung gian brom cần thiết đã được mô tả ở trên.

Ví dụ 53

7-flo-3-metyl-8-[6-[3-(1-piperidyl)propoxy]-3-pyridyl]-1-tetrahydropyran-4-yl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on



3-(piperidin-1-yl)propan-1-ol (0,053mL, 0,35mmol) được bổ sung chậm vào huyền phù đặc của natri hydrua (31,5mg, 0,79mmol) trong THF (7mL) và dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút. 7-flo-8-(6-flo-3-pyridyl)-3-metyl-1-tetrahydropyran-4-yl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on (125mg, 0,32mmol) trong THF (3mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này qua bơm tiêm trong thời gian 1 phút và phản ứng này được khuấy trong 24 giờ. Phản ứng được làm mát bằng nước, tiếp đó được chiết vào DCM, pha hữu cơ tách ra và được cô trong chân không. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng FCC, gradien rửa giải: 0 tới 10% 1M metanol amoniac trong DCM, và dầu thu được được nghiền thành bột cùng với Et₂O để cho chất liệu được mong muốn là chất rắn màu trắng (92mg, 56%). Phổ NMR: ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 1,38-1,52 (2H, m), 1,61 (4H, p), 1,92 (2H, dd), 2,03 (2H, dt), 2,43 (4H, s), 2,47-2,58 (2H, m), 2,94 (2H, d), 3,53-3,63 (5H, m), 4,22 (2H, dd), 4,42 (2H, t), 5,01 (1H, s), 6,89 (1H, dd), 7,85 - 7,96 (2H, m), 8,26 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,71 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES⁺)[M+H]⁺ = 520.

Các hợp chất dưới đây được điều chế theo cách thức tương tự từ các hợp chất trung gian thích hợp.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên
54 *		muối axít 3-metyl-8-[6-[3-(1-piperidyl)propoxy]-3-pyridyl]-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on metan sulfonic
55 **		3-metyl-8-[6-[3-(1-piperidyl)propoxy]-3-pyridyl]-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on
56 ***		muối axít 3-metyl-1-(oxetan-3-yl)-8-[6-[3-(1-piperidyl)propoxy]-3-pyridyl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on trifloaxetic
57 ***		muối axít 1-xyclobutyl-3-metyl-8-[6-[3-(1-piperidyl)propoxy]-3-pyridyl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on trifloaxetic
58 ****		1-xyclobutyl-3-metyl-8-[6-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-3-pyridyl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on
59 *****		3-metyl-8-[6-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-3-pyridyl]-1-[(3R)-tetrahydropyran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on
60 *****		8-[6-[3-(azetidin-1-yl)propoxy]-3-pyridyl]-3-metyl-1-[(3S)-tetrahydropyran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on

* Phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 4 giờ, tiếp đó ở 45°C trong 2 giờ. Chất liệu này cũng có thể được tách dưới dạng muối axít metansulfonic bằng cách hoà tan trong DCM, xử lý bằng axít metansulfonic (khoảng 1 đương lượng) và cô trong chân không, sau đó nghiền phân cận cùng với Et₂O.

** Phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 4 giờ, tiếp đó ở 45°C trong 2 giờ.

*** Phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, tiếp đó ở 45°C trong 2 giờ. Chất liệu này cũng có thể được tách dưới dạng muối axit trifloaxetic bằng cách hoà tan trong DCM, xử lý bằng axit trifloaxetic (khoảng 1 đương lượng) và cô trong chân không, sau đó nghiền phân cặn cùng với Et₂O.

**** Phản ứng được khuấy qua đêm ở 50°C. Chất liệu này cũng có thể được tách dưới dạng muối axit metansulfonic bằng cách hoà tan trong DCM, xử lý bằng axit metansulfonic (khoảng 1 đương lượng) và cô trong chân không.

***** Phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày.

***** Phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ.

Ví dụ 54: Phổ NMR (muối axit metansulfonic): ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 1,5-1,63 (2H, m), 1,7-1,98 (7H, m), 2,2-2,3 (2H, m), 2,45 (2H, dtd), 2,59-2,72 (2H, m), 2,82 (3H, s), 3,63 (3H, s), 3,79-3,87 (1H, m), 3,97 (1H, td), 4,19 - 4,33 (2H, m), 4,37-4,45 (1H, m), 4,46 (2H, t), 5,81-5,93 (1H, m), 6,87 (1H, dd), 7,84 (1H, dd), 8,05 (1H, dd), 8,23 (1H, d), 8,56 (1H, dd), 8,58 (1H, d), 8,74 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 488.

Ví dụ 55: Phổ NMR: ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 1,36-1,51 (2H, m), 1,61 (4H, p), 2,02 (2H, dt), 2,44 (5H, dtd), 2,48-2,55 (2H, m), 2,59-2,71 (1H, m), 3,63 (3H, s), 3,98 (1H, td), 4,21 - 4,33 (2H, m), 4,41 (3H, t), 5,86 (1H, qd), 6,87 (1H, dd), 7,85 (1H, dd), 8,03 (1H, dd), 8,17-8,25 (1H, m), 8,5 - 8,59 (2H, m), 8,73 (1H, s).. Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 488.

Ví dụ 56: Phổ NMR (bazơ tự do): ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 0,07 (1H, s), 1,45 (2H, s), 1,57-1,64 (3H, m), 1,99-2,06 (2H, m), 2,42 (4H, s), 2,47-2,54 (2H, m), 3,62 (3H, s), 4,41 (2H, t), 5,18 - 5,25 (2H, m), 5,37 (2H, t), 6,08-6,18 (1H, m), 6,87 (1H, dd), 7,87 (1H, dd), 7,97 (1H, dd), 8,24 (1H, d), 8,52-8,58 (2H, m), 8,75 (1H, s). Phổ NMR (muối axit trifloaxetic): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1,6-1,78 (4H, m), 1,85 (2H, d), 2,14-2,23 (2H, m), 2,94 (1H, s), 3,2-3,28 (2H, m), 3,51 (2H, d), 3,58 (3H, s), 4,44 (2H, t), 5,05-5,12 (2H, m), 5,28 (2H, t), 6,23 -

6,31 (1H, m), 7,02 (1H, d), 8,05 - 8,37 (4H, m), 8,60 (1H, s), 8,74 (1H, d), 9,17 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 474.

Ví dụ 57: Phổ NMR (bazơ tự do): ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 1,45 (2H, d), 1,60 (4H, p), 1,86-2,12 (4H, m), 2,43 (4H, s), 2,47-2,63 (4H, m), 3,24 (2H, pd), 3,58 (3H, s), 4,42 (2H, t), 5,36 (1H, p), 6,89 (1H, dd), 7,77 (1H, dd), 7,90 (1H, dd), 8,21 (1H, d), 8,32 (1H, d), 8,51 (1H, dd), 8,69 (1H, s). Phổ NMR (muối axit trifloaxetic): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1,42 (2H, s), 1,58-1,76 (4H, m), 1,82-1,97 (4H, m), 2,14-2,28 (2H, m), 2,93 (2H, d), 3,06-3,14 (2H, m), 3,21-3,29 (2H, m), 3,53 (3H, s), 4,44 (2H, t), 5,51-5,58 (1H, m), 6,99-7,05 (1H, m), 8,00 (1H, d), 8,17 (1H, d), 8,26 (1H, d), 8,27 (1H, d), 8,46 (1H, s), 8,71 (1H, d), 8,97 (2H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 472.

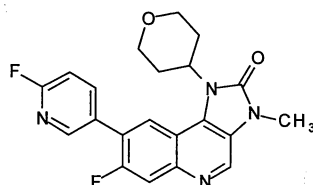
Ví dụ 58: Phổ NMR (bazơ tự do): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1,67-1,73 (4H, m), 1,86-1,99 (4H, m), 2,45-2,5 (6H, m), 2,57 (2H, t), 3,09 (2H, pd), 3,51 (3H, s), 4,39 (2H, t), 5,52 (1H, p), 6,99 (1H, dd), 7,92 (1H, dd), 8,12 (1H, d), 8,20 (1H, dd), 8,41 (1H, d), 8,67 (1H, dd), 8,88 (1H, s). Phổ NMR (muối axit metansulfonic): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1,84-1,98 (4H, m), 2,01-2,1 (2H, m), 2,13-2,23 (2H, m), 2,32 (3H, s), 3,03-3,14 (4H, m), 3,28-3,36 (4H, m), 3,54 (3H, s), 3,58-3,67 (2H, m), 4,45 (2H, t), 5,52-5,63 (1H, m), 7,04 (1H, dd), 8,06 (1H, d), 8,19 (1H, d), 8,27 (1H, dd), 8,49 (1H, s), 8,71-8,74 (1H, m), 9,03 (1H, s), 9,50 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 458.

Ví dụ 59: Phổ NMR: ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1,68-1,86 (6H, m), 1,95 (2H, m), 2,15 (1H, m), 2,51-2,75 (7H, m), 3,40 (1H, m), 3,49 (3H, s), 3,92 (1H, m), 4,15 (2H, m), 4,38 (2H, m), 4,97 (1H, m), 6,98 (1H, m), 7,91-8,89 (6,82H, m). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 488,3.

Ví dụ 60: Phổ NMR: ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1,80 (4H, m), 2,10 (3H, m), 2,68 (3H, m), 3,35 (5H, m), 3,49 (3H, m), 3,92 (1H, m), 4,15 (2H, m), 4,33 (2H, m), 4,93 (1H, m), 6,98 (1H, m), 7,91-8,89 (6,92H, m).. Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 474,2.

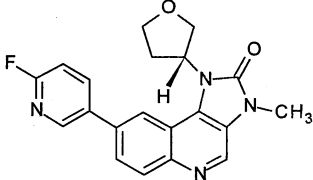
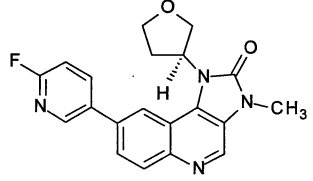
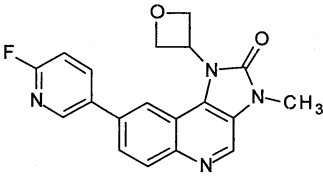
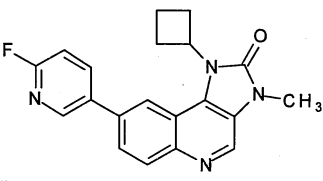
Các hợp chất trung gian flo cần thiết cho các ví dụ 53 - 60 đã được mô tả ở trên hoặc được điều chế từ các hợp chất trung gian brom thích hợp như được mô tả ở dưới:

Hợp chất trung gian F5: 7-flo-8-(6-flo-3-pyridyl)-3-metyl-1-tetrahydropyran-4-yl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on



Axit (6-flopyridin-3-yl)boronic (0,445g, 3,16mmol), 8-brom-7-flo-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on (1g, 2,63mmol) và 2M K₂CO₃ (3,95mL, 7,89mmol) được tạo huyền phù trong đioxan (3mL) và nước (0,75mL). Phản ứng này được loại khí bằng khí nitơ và sau đó dicloro[1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)feroxen]paladi(II) (0,086g, 0,13mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được đun nóng lên 80°C trong 1 giờ trong thiết bị phản ứng vi sóng. Hỗn hợp này được để nguội, được pha loãng bằng nước, sau đó được chiết bằng DCM (2 x 100mL). Các pha hữu cơ đã gộp lại được tách và được cô trong chân không. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng FCC, gradien rửa giải: 0 tới 10% metanol amoniac trong DCM, để cho chất liệu được mong muốn là chất rắn màu be (0,92g, 88%). Phổ NMR: ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1,90 (2H, dd), 2,69 (2H, qt), 3,49-3,59 (5H, m), 3,97-4,06 (2H, m), 5,08 (1H, tt), 7,38-7,45 (1H, m), 7,96 (1H, d), 8,34 - 8,42 (2H, m), 8,61-8,65 (1H, m), 8,95 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES⁺)[M+H]⁺ = 397

Các hợp chất trung gian flo dưới đây được điều chế theo cách thức tương tự:

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên
Hợp chất trung gian V5		8-(6-flo-3-pyridyl)-3-metyl-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on
Hợp chất trung gian W5		8-(6-flo-3-pyridyl)-3-metyl-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on
Hợp chất trung gian G5		8-(6-flo-3-pyridyl)-3-metyl-1-(oxetan-3-yl)imidazo[4,5-c]quinolin-2-on
Hợp chất trung gian X5		1-xyclobutyl-8-(6-flo-3-pyridyl)-3-metyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on

Hợp chất trung gian V5: Phổ NMR: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 2,34-2,45 (1H, m), 2,52-2,67 (1H, m), 3,55 (3H, s), 3,91 (1H, td), 4,13-4,23 (2H, m), 4,27 (1H, td), 5,76-5,92 (1H, m), 7,38 (1H, dd), 8,02 (1H, dd), 8,18 (1H, d), 8,49 (1H, ddd), 8,68 (1H, d), 8,77 (1H, d), 8,96 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES $^+$)[M+H] $^+$ = 365.

Hợp chất trung gian W5: Phổ NMR: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 2,33-2,44 (1H, m), 2,53-2,67 (1H, m), 3,55 (3H, s), 3,91 (1H, td), 4,13-4,22 (2H, m), 4,27 (1H, td), 5,79-5,9 (1H, m), 7,3-7,41 (1H, m), 8,02 (1H, dd), 8,18 (1H, d), 8,49 (1H, ddd), 8,68 (1H, d), 8,77 (1H, d), 8,96 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES $^+$)[M+H] $^+$ = 365.

Hợp chất trung gian G5: Phổ NMR: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 3,55 (3H, s), 5,07 (2H, dd), 5,28 (2H, t), 6,09-6,31 (1H, m), 7,29-7,43 (1H, m), 8,02 (1H,

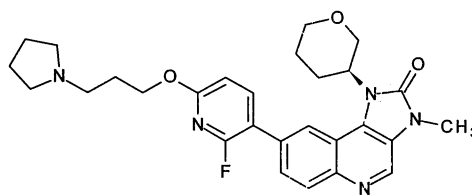
dd), 8,18 (1H, d), 8,49 (1H, ddd), 8,56 (1H, d), 8,77 (1H, d), 8,97 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 351

Hợp chất trung gian X5: Phổ NMR: ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1,77-2,01 (2H, m), 2,46 (2H, ddt), 3,09 (2H, pd), 3,51 (3H, s), 5,53 (1H, p), 7,32-7,44 (1H, m), 7,96 (1H, dd), 8,15 (1H, d), 8,43-8,54 (2H, m), 8,75 (1H, d), 8,91 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 349.

Việc điều chế các hợp chất trung gian brom cần thiết cho các phản ứng nêu trên đã được mô tả ở trên.

Ví dụ 61

8-[2-flo-6-(3-pyrolidin-1-ylpropoxy)-3-pyridyl]-3-metyl-1-[(3S)-tetrahydropyran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on

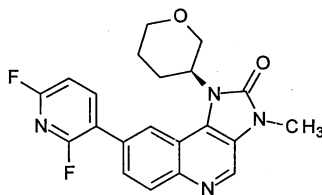


Dung dịch 3-(pyrolidin-1-yl)propan-1-ol (0,047g, 0,36mmol) trong THF (2mL) được bổ sung chậm vào huyền phù có khuấy của natri hydrua (0,038g, 0,96mmol) trong THF (2,0mL) và huyền phù thu được này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung dịch 8-(2,6-đifloro-3-pyridyl)-3-metyl-1-[(3S)-tetrahydropyran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on (0,12g, 0,34mmol) trong DMF (2mL) được bổ sung chậm vào và phản ứng này được khuấy qua đêm. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút trước khi được chiết bằng EtOAc (50mL). Các chất hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (25mL), được làm khô và được làm bay hơi để tạo ra sản phẩm thô này. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng FCC, gradient rửa giải: 0 tới 10% (1% NH₃ trong MeOH) trong DCM, để cho chất liệu được mong muốn là chất rắn màu trắng (0,005g, 4%). Phổ NMR: ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 0,8 - 0,92 (1H, m), 1,21-1,29 (1H, m), 1,88-1,97 (2H, m), 1,99-2,1 (4H, m), 2,23 (1H, d), 2,26-2,36 (2H, m), 2,77 (1H, qd), 2,9-3,16 (4H, m), 3,53-3,56 (1H, m), 3,57 (3H, s), 3,98-4,09 (1H, m), 4,12-4,21 (1H, m), 4,45 (2H, t), 4,53 (1H, t), 4,9-5,01 (1H, m), 6,80 (1H, dd), 7,75 (1H, d),

7,93 (1H, dd), 8,22 (1H, d), 8,42 (1H, s), 8,71 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 506.

Việc điều chế 8-(2,6-đifloro-3-pyridyl)-3-metyl-1-[(3S)-tetrahydropyran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on được mô tả ở dưới:

Hợp chất trung gian D5: 8-(2,6-đifloro-3-pyridyl)-3-metyl-1-[(3S)-tetrahydropyran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on



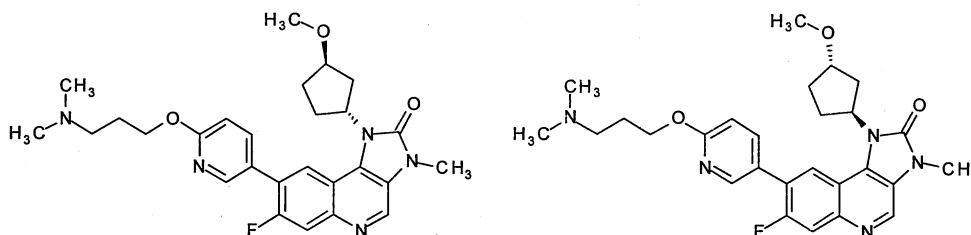
Axit (2,6-điflopyridin-3-yl)boronic (158mg, 0,99mmol) và 8-brom-3-metyl-1-[(3S)-oxan-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on (300mg, 0,83mmol) được tạo huyền phù trong dioxan (8mL) và K₂CO₃ 2M (2,071mL, 4,14mmol). Hỗn hợp này được loại khí bằng khí nitơ và đicloro[1,1'-bis(đi-tert-butylphosphino)feroxen]paladi(II) (27,0mg, 0,04mmol) được bổ sung vào. Huyền phù thu được này được đun nóng ở 80°C trong 1 giờ trong thiết bị phản ứng vi sóng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, sau đó được rửa bằng nước (20mL), nước muối và pha hữu cơ được làm khô trên MgSO₄, được lọc và được cô trong chân không. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng FCC, gradien rửa giải: 0 tới 10% MeOH trong DCM, để cho chất liệu được mong muốn là chất rắn màu nâu (196mg, 60%). Phổ NMR: ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1,82 (2H, hept), 2,15 (1H, d), 2,55-2,67 (1H, m), 3,36-3,44 (1H, m), 3,51 (3H, s), 3,92 (1H, d), 4,06 - 4,14 (1H, m), 4,29 (1H, t), 4,91 (1H, ddd), 7,42 (1H, dd), 7,85 - 7,91 (1H, m), 8,19 (1H, d), 8,47 (1H, s), 8,56 (1H, dt), 8,95 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 397.

Việc điều chế 8-brom-3-metyl-1-[(3S)-oxan-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on đã được mô tả ở trên.

Các ví dụ 62 & 63

8-[6-[3-(đimetylaminopropoxy)-3-pyridyl]-7-flo-1-[(1R,3R)-3-metoxycyclopentyl]-3-metyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on và 8-[6-[3-

(dimethylamino)propoxy]-3-pyridyl]-7-fluoro-1-[(1S,3S)-3-methoxycyclopentyl]-3-methyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-one



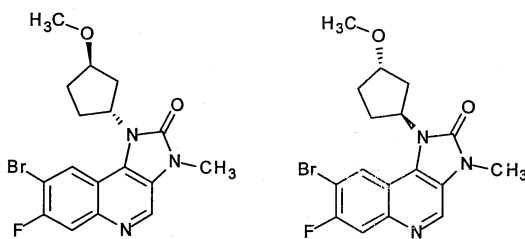
8-bromo-7-fluoro-1-[(1R,3R)-3-methoxycyclopentyl]-3-methyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-one: 8-bromo-7-fluoro-1-[(1S,3S)-3-methoxycyclopentyl]-3-methyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-one (hỗn hợp tỷ lệ 1:1) (400mg, 1,01mmol), N,N-dimethyl-3-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]oxypropan-1-amin (227mg, 1,01mmol) và clo(2-điisopropylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) (160mg, 0,20mmol) được tạo huyền phù trong hỗn hợp gồm dioxan (5mL) và nước (0,5mL) và Cs₂CO₃ (661mg, 2,03mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng tới 120°C trong 1 giờ trong thiết bị phản ứng vi sóng, sau đó để nguội. Hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi tới khan và được tái hòa tan trong EtOAc (100mL), rửa lần lượt bằng nước (2 x 20mL), lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi để cho sản phẩm thô này. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng HPLC điều chế, bằng cách sử dụng các hỗn hợp phân cực giảm dần gồm nước (chứa 0,03% NH₃) và MeCN làm các dung môi rửa giải, để cho chất liệu được mong muốn dưới dạng hỗn hợp triet quang. Hỗn hợp này được tinh chế bằng HPLC bất đối xứng điều chế trên cột Chiralpak, rửa giải đẳng dòng bằng 10% rượu isopropylic trong heptan (được cải biến bằng 0,2% diethylamin) làm dung môi rửa giải để để tách riêng hai chất đồng phân tách biệt.

Ví dụ 62: Chất đồng phân 1 (12mg). Phổ NMR: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,73-1,85 (1H, m), 1,84-1,96 (2H, m), 2,09-2,26 (9H, s), 2,35-2,50 (4H, m), 3,21-3,26 (3H, s), 3,45-3,58 (3H, s), 4,05-4,14 (1H, m), 4,33-4,42 (2H, m), 5,45-5,56 (1H, m), 6,97-7,04 (1H, m), 7,90-7,98 (1H, m), 8,01-8,09 (1H, m), 8,26-8,33 (1H, m), 8,48-8,54 (1H, m), 8,91-8,96 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES⁺)[M+H]⁺ = 494.

Ví dụ 63: Chất đồng phân 2 (12mg). Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,75-1,82 (1H, m), 1,85-1,97 (2H, m), 2,11-2,26 (9H, s), 2,37-2,50 (4H, m), 3,21-3,26 (3H, s), 3,46-3,56 (3H, s), 4,07-4,13 (1H, m), 4,33-4,42 (2H, m), 5,47-5,58 (1H, m), 6,97-7,04 (1H, m), 7,90-7,98 (1H, m), 8,01-8,09 (1H, m), 8,27-8,34 (1H, m), 8,49-8,54 (1H, s), 8,91-8,96 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 494.

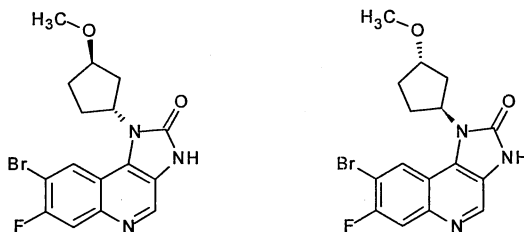
Việc điều chế 8-brom-7-flo-1-[(1R,3R)-3-metoxycyclopentyl]-3-metyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on: 8-brom-7-flo-1-[(1S,3S)-3-metoxycyclopentyl]-3-metyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on (hỗn hợp tỷ lệ 1:1) được mô tả ở dưới:

Hợp chất trung gian Y1: 8-brom-7-flo-1-[(1R,3R)-3-metoxycyclopentyl]-3-metyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on và 8-brom-7-flo-1-[(1S,3S)-3-metoxycyclopentyl]-3-metyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on (hỗn hợp tỷ lệ 1:1)



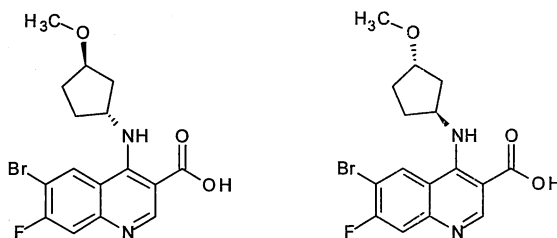
Hỗn hợp gồm 8-brom-7-flo-1-[(1R,3R)-3-metoxycyclopentyl]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on: 8-brom-7-flo-1-[(1S,3S)-3-metoxycyclopentyl]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on (hỗn hợp tỷ lệ 1:1) (2,8g, 7,33mmol), hydroxit natri (440mg, 11,00mmol), tetrabutylamoni bromua (240mg, 0,75mmol) và metyl iodua (1,6g, 11,27mmol) trong DCM (150mL) và nước (100mL) được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được này được cô trong chân không và phần cặn được nghiền thành bột cùng với nước. Các chất rắn được thu gom bằng cách lọc và được làm khô để cho chất liệu được mong muốn là chất rắn màu trắng (2,5g, 86%). Phổ NMR: ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,76-1,86 (1H, m), 2,11-2,32 (4H, m), 2,41-2,44 (1H, m), 3,27 (3H, s), 3,30 (3H, s), 4,12-4,15 (1H, m), 5,38 - 5,45 (1H, m), 7,96 (1H, d), 8,53 (1H, d), 8,94 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 394.

Hợp chất trung gian Y2: 8-brom-7-flo-1-[(1R,3R)-3-metoxycyclopentyl]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on và 8-brom-7-flo-1-[(1S,3S)-3-metoxycyclopentyl]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on (hỗn hợp tỷ lệ 1:1)



Hỗn hợp gồm axit 6-brom-7-flo-4-[[[(1R,3R)-3-metoxycyclopentyl]amino]quinolin-3-carboxylic:axit 6-brom-7-flo-4-[[[(1S,3S)-3-metoxycyclopentyl]amino]quinolin-3-carboxylic (hỗn hợp tỷ lệ 1:1) (2,9g, 7,53mmol) và triethylamin (2,3g, 22,73mmol) trong DMA (20mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Diphenyl phosphorazidat (2,5g, 9,09mmol) được bổ sung vào và dung dịch thu được này được khuấy trong 2 giờ ở 60°C. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội và các chất rắn được thu gom bằng cách lọc. Chất liệu rắn được làm khô trong lò dưới áp suất giảm để cho chất liệu được mong muốn là chất rắn màu trắng (2,8g, 97%). Phổ NMR: ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,78-1,88 (1H, m), 2,11-2,31 (4H, m), 2,41-2,45 (1H, m), 3,27 (3H, s), 4,08-4,15 (1H, m), 5,34 - 5,39 (1H, m), 7,92 (1H, d), 8,51 (1H, d), 8,68 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 380.

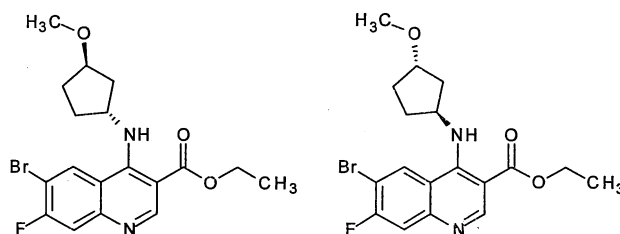
Hợp chất trung gian Y3: axit 6-brom-7-flo-4-[[[(1R,3R)-3-metoxycyclopentyl]amino]quinolin-3-carboxylic và axit 6-brom-7-flo-4-[[[(1S,3S)-3-metoxycyclopentyl]amino]quinolin-3-carboxylic (hỗn hợp tỷ lệ 1:1)



Hỗn hợp gồm etyl 6-brom-7-flo-4-[[[(1R,3R)-3-metoxycyclopentyl]amino]quinolin-3-carboxylat:etyl 6-brom-7-flo-4-[[[(1S,3S)-3-metoxycyclopentyl]amino]quinolin-3-carboxylat (hỗn hợp tỷ lệ 1:1) (3,4g, 8,23mmol) và hydroxit natri 2N (12mL) trong MeOH (15mL) và THF (15mL)

được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Độ pH của dung dịch được điều chỉnh tới 3 bằng 1M HCl và chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc và được làm khô để cho chất liệu được mong muốn là chất rắn màu trắng (2,9g, 91%). Phổ NMR: ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,61-1,71 (2H, m), 1,76-1,86 (1H, m), 1,92-2,03 (1H, m), 2,11-2,26 (2H, m), 3,21 (3H, s), 3,86-3,96 (1H, m), 4,56 - 4,64 (1H, m), 7,70 (1H, d), 8,56 (1H, d), 8,88 (1H, s), 13,31 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 383.

Hợp chất trung gian Y4: ethyl 6-brom-7-flu-4-[[[(1R,3R)-3-metoxycyclopentyl]amino]quinolin-3-carboxylat và Ethyl 6-brom-7-flu-4-[[[(1S,3S)-3-metoxycyclopentyl]amino]quinolin-3-carboxylat (hỗn hợp tỷ lệ 1:1)

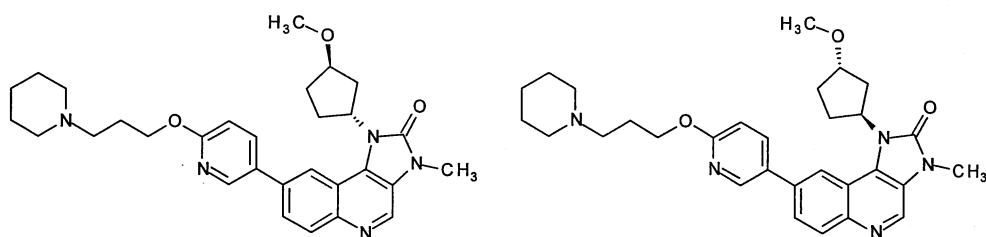


Hỗn hợp gồm ethyl 6-brom-4-clo-7-floroquinolin-3-carboxylat (2g, 6,01mmol), (1R,3R)-3-metoxycyclopentanamin hydroclorua và (1S,3S)-3-metoxycyclopentanamin hydroclorua (hỗn hợp tỷ lệ 1:1) (1,4g, 9,21mmol) và DIPEA (1,6g, 12,38mmol) trong DMA (10mL) được khuấy trong 2 giờ ở 80°C. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội và phần cạn được nghiền thành bột cùng với nước. Các chất rắn được thu gom bằng cách lọc và được làm khô để cho chất liệu được mong muốn là chất rắn màu trắng (2,4g, 97%). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 411.

Việc điều chế ethyl 6-brom-4-clo-7-floroquinolin-3-carboxylat đã được mô tả ở trên.

Các ví dụ 64 & 65

1-[(1R,3R)-3-metoxycyclopentyl]-3-metyl-8-[6-[3-(1-piperidyl)propoxy]-3-pyridyl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on và 1-[(1S,3S)-3-metoxycyclopentyl]-3-metyl-8-[6-[3-(1-piperidyl)propoxy]-3-pyridyl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on



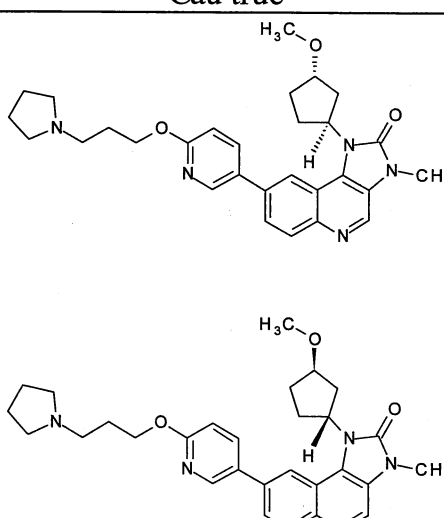
Hỗn hợp gồm 3-(piperidin-1-yl)propan-1-ol (175mg, 1,22mmol) và NaH (122mg, 3,06mmol) trong THF (10mL) được khuấy dưới khí nitơ ở 0°C trong 30 phút, sau đó 8-(6-flo-3-pyridyl)-1-[(1R,3R)-3-metoxycyclopentyl]-3-methyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on:8-(6-flo-3-pyridyl)-1-[(1S,3S)-3-metoxycyclopentyl]-3-methyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on (hỗn hợp tỷ lệ 1:1) (400mg, 1,02mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó được làm mát bằng nước (50mL), được chiết bằng EtOAc (3 x 50mL), lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi để cho dầu màu vàng. Chất lỏng thô này được nghiền thành bột cùng với heptan để tạo ra chất liệu được mong muốn là hỗn hợp của các chất đồng phân (350mg, 66,6%) là chất rắn màu vàng. Hỗn hợp triệt quang này được tinh chế bằng HPLC bất đối xứng điều chế trên cột AD, rửa giải bằng 10% rượu isopropyl trong hexan (được cải biến bằng 0,1% dietylamín) làm dung môi rửa giải, và các phân đoạn chứa các chất đồng phân đã tách được làm bay hơi tới khan.

Ví dụ 64: Chất đồng phân 1 (120mg). Phổ NMR: ¹H NMR (300MHz, MeOH-d₄) δ 1,61-1,71 (2H, m), 1,76-1,86 (1H, m), 1,92-2,03 (1H, m), 2,11-2,26 (2H, m), 3,21 (3H, s), 3,86-3,96 (1H, m), 4,56 - 4,64 (1H, m), 7,70 (1H, d), 8,56 (1H, d), 8,88 (1H, s), 13,31 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES⁺)[M+H]⁺ = 516.

Ví dụ 65: Chất đồng phân 2 (120mg). Phổ NMR: ¹H NMR (300MHz, MeOH-d₄) δ 1,53 (2H, q), 1,67 (4H, p), 1,89-2,14 (3H, m), 2,23-2,41 (3H, m), 2,47-2,71 (8H, m), 3,40 (3H, s), 3,58 (3H, s), 4,17-4,18 (1H, m), 4,41 (2H, t), 5,62 (1H, p), 6,94 (1H, d), 7,88 (1H, d), 8,02-8,17 (2H, m), 8,38 (1H, d), 8,51 (1H, d), 8,76 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES⁺)[M+H]⁺ = 516.

Các hợp chất dưới đây được điều chế theo cách thức tương tự từ 8-(6-flo-3-pyridyl)-1-[(1R,3R)-3-metoxycyclopentyl]-3-methyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-

on:8-(6-flo-3-pyridyl)-1-[(1S,3S)-3-metoxycyclopentyl]-3-metyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on (hỗn hợp tỷ lệ 1:1) và rượu thích hợp.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên
66 & 67 *		1-[(1S,3S)-3-metoxycyclopentyl]-3-metyl-8-[6-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-3-pyridyl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on và 1-[(1R,3R)-3-metoxycyclopentyl]-3-metyl-8-[6-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-3-pyridyl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on

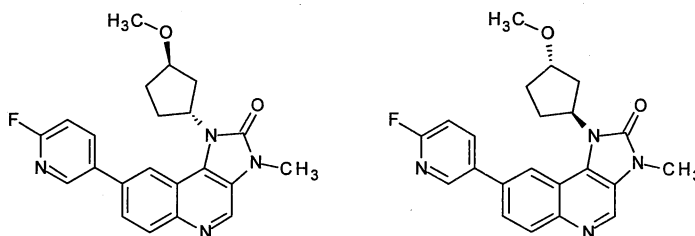
* Phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Các chất đồng phân được phân tách bằng HPLC bất đối xứng điều chế trên cột AD, rửa giải bằng 10% rượu isopropylic trong hexan (được cải biến bằng 0,1% dietylamín) làm dung môi rửa giải.

Ví dụ 66: Chất đồng phân 1 (105mg). Phổ NMR: ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1,91-2,05 (5H, m), 2,14-2,18 (2H, m), 2,22-2,46 (3H, m), 2,52-2,83 (8H, m), 3,39 (3H, s), 3,62 (3H, s), 4,20 (1H, p), 4,47 (2H, t), 5,62 (1H, q), 6,91 (1H, d), 7,83 (1H, d), 7,94 (1H, d), 8,24 (1H, d), 8,36 (1H, d), 8,53 (1H, d), 8,73 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 502.

Ví dụ 67: Chất đồng phân 2 (105mg). Phổ NMR: ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1,80-2,00 (5H, m), 2,12-2,18 (2H, m), 2,35-2,55 (3H, m), 2,63-2,83 (8H, m), 3,40 (3H, s), 3,62 (3H, s), 4,20 (1H, t), 4,47 (2H, t), 5,61 (1H, p), 6,91 (1H, d), 7,83 (1H, d), 7,94 (1H, d), 8,25 (1H, d), 8,36 (1H, d), 8,53 (1H, d), 8,73 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 502

Việc điều chế 8-(6-flo-3-pyridyl)-1-[(1R,3R)-3-metoxycyclopentyl]-3-metyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on:8-(6-flo-3-pyridyl)-1-[(1S,3S)-3-metoxycyclopentyl]-3-metyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on (hỗn hợp tỷ lệ 1:1) được mô tả ở dưới.

Hợp chất trung gian O5: 8-(6-flo-3-pyridyl)-1-[(1R,3R)-3-metoxycyclopentyl]-3-methyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on và 8-(6-flo-3-pyridyl)-1-[(1S,3S)-3-metoxycyclopentyl]-3-methyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on (hỗn hợp tỷ lệ 1:1)

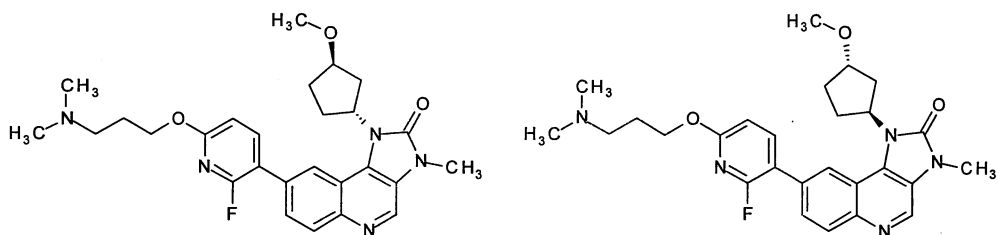


Hỗn hợp gồm 8-brom-1-[(1R,3R)-3-metoxycyclopentyl]-3-methylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on:8-brom-1-[(1S,3S)-3-metoxycyclopentyl]-3-methylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on (hỗn hợp tỷ lệ 1:1) (1,5g, 3,99mmol), axit (6-flopyridin-3-yl)boronic (0,674g, 4,78mmol) và clo(2-điisopropylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) (0,314g, 0,40mmol) trong đioxan:nước (hỗn hợp tỷ lệ 10:1) (16,5mL) được đun nóng tới 120°C trong 45 phút trong thiết bị phản ứng vi sóng, sau đó để nguội và được cô trong chân không. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng FCC, gradien rửa giải: 0 tới 10% MeOH trong DCM, để cho chất liệu được mong muốn là chất rắn màu vàng (1,20g, 77%). Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,91-1,99 (1H, m), 2,21- 2,36 (3H, m), 2,58-2,78 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,62 (3H, s), 4,15-4,17 (1H, m), 5,52-5,65 (1H, m), 7,12 (1H, dd), 7,83 (1H, dd), 8,13 (1H, td), 8,31 (1H, d), 8,40 (1H, d), 8,59 (1H, d), 8,76 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 393.

Việc điều chế 8-brom-1-[(1R,3R)-3-metoxycyclopentyl]-3-methylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on:8-brom-1-[(1S,3S)-3-metoxycyclopentyl]-3-methylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on (hỗn hợp tỷ lệ 1:1) đã được mô tả ở trên.

Các ví dụ 68 & 69

8-[6-[3-(đimethylamino)propoxy]-2-flo-3-pyridyl]-1-[(1R,3R)-3-metoxycyclopentyl]-3-methyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on và 8-[6-[3-(đimethylamino)propoxy]-2-flo-3-pyridyl]-1-[(1S,3S)-3-metoxycyclopentyl]-3-methyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on



Clo(2-điisopropylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) (107mg, 0,13mmol) được bổ sung vào 3-[6-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]oxy-N,N-đimetylpropan-1-amin (474mg, 1,46mmol), 8-brom-1-[(1R,3R)-3-metoxyxyclopentyl]-3-metylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on:8-brom-1-[(1S,3S)-3-metoxyxyclopentyl]-3-metylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on (hỗn hợp tỷ lệ 1:1) (500mg, 1,33mmol) và xesi cacbonat (1299mg, 3,99mmol) trong 1,4-đioxan (10mL) và nước (2,5mL). Hỗn hợp thu được này được khuấy ở 80°C trong 5 giờ, sau đó để nguội. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng C18-FCC, gradien rửa giải: 5 tới 50% MeOH trong nước, để cho chất liệu được mong muốn là hỗn hợp của các chất đồng phân (350mg, 53,4%). Hỗn hợp triệt quang này được tinh chế bằng HPLC bất đối xứng điều chế trên cột Chiral cel IC, rửa giải bằng rượu isopropylic, và các phân đoạn chứa các chất đồng phân đã tách được làm bay hơi tới khan.

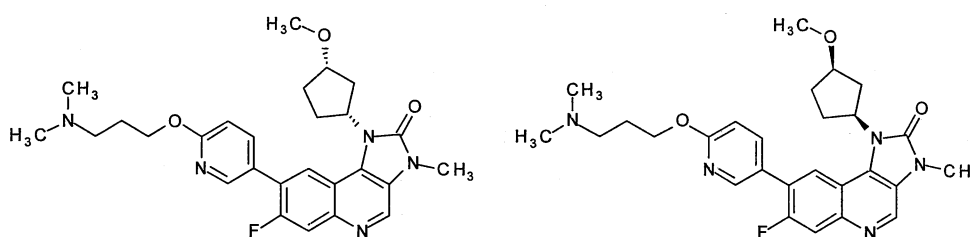
Ví dụ 68: Chất đồng phân 1 (50mg). Phổ NMR: ^1H NMR (300MHz, MeOH- d_4) δ 1,90- 1,96 (1H, m), 2,12-2,13 (2H, m), 2,20-2,31 (3H, m), 2,47-2,50 (1H, m), 2,54 (6H, s), 2,68-2,70 (1H, m), 2,78-2,90 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,60 (3H, s), 4,17-4,18 (1H, m), 4,43 (2H, t), 5,55-5,67 (1H, m), 6,89 (1H, d), 7,80-7,91 (1H, m), 8,07-8,20 (2H, m), 8,48 (1H, s), 8,82 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 494.

Ví dụ 69: Chất đồng phân 2 (45mg) (có mặt cùng với 0,38 đương lượng dietylamin). Phổ NMR: ^1H NMR (300MHz, MeOH- d_4) δ 1,93-1,95 (1H, m), 2,29-2,51 (6H, m), 2,60-2,77 (2H, m), 2,95 (6H, s), 3,36 -3,38(4H, s), 3,60 (3H, s), 4,17-4,18 (1H, m), 4,48 (2H, t), 5,62-5,63 (1H, m), 6,92 (1H, d), 7,85 (1H, d), 8,15-8,20 (2H, m), 8,48 (1H, s), 8,82 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 494.

Việc điều chế 8-brom-1-[(1R,3R)-3-metoxycyclopentyl]-3-methylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on: 8-brom-1-[(1S,3S)-3-metoxycyclopentyl]-3-methylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on (hỗn hợp tỷ lệ 1:1) đã được mô tả ở trên.

Các ví dụ 70 & 71

8-[6-[3-(dimethylamino)propoxy]-3-pyridyl]-7-fluoro-1-[(1R,3S)-3-metoxycyclopentyl]-3-methylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on và 8-[6-[3-(dimethylamino)propoxy]-3-pyridyl]-7-fluoro-1-[(1S,3R)-3-metoxycyclopentyl]-3-methylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on



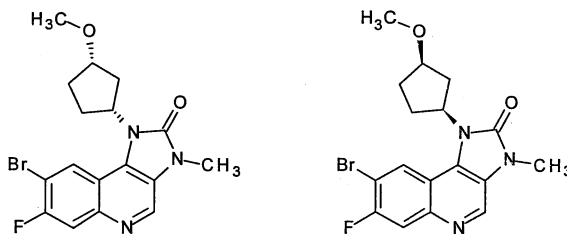
8-brom-7-fluoro-1-[(1R,3S)-3-metoxycyclopentyl]-3-methylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on: 8-brom-7-fluoro-1-[(1S,3R)-3-metoxycyclopentyl]-3-methylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on (hỗn hợp tỷ lệ 1:1) (500mg, 1,27mmol), N,N-dimethyl-3-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]oxypropan-1-amin (284mg, 1,27mmol) và clo(2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) (200mg, 0,25mmol) được tạo huyền phù trong hỗn hợp gồm đioxan: nước (hỗn hợp tỷ lệ 10:1, 20mL) và Cs₂CO₃ (826mg, 2,54mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng tới 120°C trong 1 giờ trong thiết bị phản ứng vi sóng, sau đó để nguội. Hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi tới khan và được tái hòa tan trong EtOAc (100mL), rửa lần lượt bằng nước (2 x 20mL), lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi để cho sản phẩm thô này. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng HPLC điều chế, bằng cách sử dụng các hỗn hợp phân cực giảm dần gồm nước (chứa 0,03% NH₃) và MeCN làm các dung môi rửa giải, để cho chất liệu được mong muốn dưới dạng hỗn hợp triệt quang. Hỗn hợp này được tinh chế bằng HPLC bất đối xứng điều chế trên cột Chiralpak, rửa giải đẳng dòng bằng 10% IPA trong heptan (được cải biến bằng 0,2% diethylamin) làm dung môi rửa giải để tách riêng hai chất đồng phân tách biệt.

Ví dụ 70: Chất đồng phân 1 (250mg). Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,83-2,06 (5 H, m), 2,14-2,19 (6 H, s), 2,26-2,51 (5 H, m), 3,02-3,07 (3H, s), 3,47-3,64 (3H, s), 3,86-3,96 (1H, m), 4,33-4,41 (2H, m), 5,26-5,40 (1H, m), 6,94-7,01 (1H, d), 7,89-7,97 (1H, d), 7,98-8,06 (1H, m), 8,39-8,49 (2H, m), 8,92-8,97 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 494.

Ví dụ 71: Chất đồng phân 2 (250mg). Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,83-2,08 (5 H, m), 2,13-2,18 (5 H, s), 2,24-2,56 (4H, m), 3,02-3,07 (3H, s), 3,50-3,55 (3H, s), 3,85-3,96 (1H, m), 4,33-4,41 (2H, m), 5,25-5,39 (1H, m), 6,94-7,01 (1H, m), 7,87-7,95 (1H, m), 7,97-8,05 (1H, m), 8,35 - 8,50 (2H, m), 8,91-8,96 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 494.

Việc điều chế 8-brom-7-flo-1-[(1R,3S)-3-metoxycyclopentyl]-3-metyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on và 8-brom-7-flo-1-[(1S,3R)-3-metoxycyclopentyl]-3-metyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on (hỗn hợp tỷ lệ 1:1) được mô tả ở dưới:

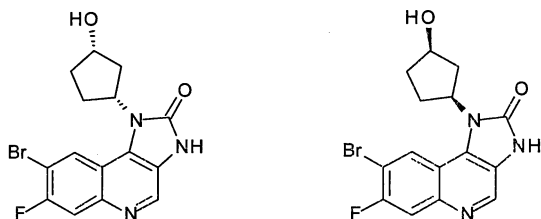
Hợp chất trung gian Z1: 8-brom-7-flo-1-[(1R,3S)-3-metoxycyclopentyl]-3-metyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on và 8-brom-7-flo-1-[(1S,3R)-3-metoxycyclopentyl]-3-metyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on (hỗn hợp tỷ lệ 1:1)



NaH (0,213g, 8,88mmol) được bổ sung từng phần một vào 8-brom-7-flo-1-[(1R,3S)-3-hydroxycyclopentyl]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on:8-brom-7-flo-1-[(1S,3R)-3-hydroxycyclopentyl]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on (hỗn hợp tỷ lệ 1:1) (1,3g, 3,55mmol) trong DMF (10mL) ở -20°C dưới khí nitơ và hỗn hợp thu được này được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Metyl iodua (0,444mL, 7,10mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp này ở -20°C dưới khí nitơ và hỗn hợp thu được này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước (20mL), chất liệu rắn này được lọc và được làm khô để cho chất liệu được mong muốn là chất rắn màu nâu (1,30g, 93%). Phổ NMR: ^1H NMR

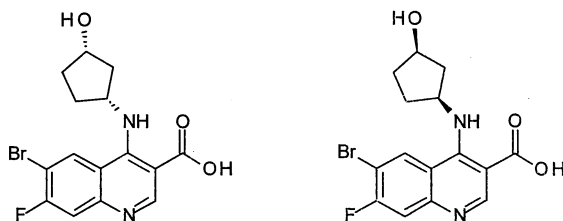
(400MHz, DMSO-d₆) δ 1,96-2,02 (3H, t), 2,22-2,51 (3H, m), 3,30-3,32 (3H, s), 3,97 (1H, m), 5,26-5,31 (1H, m), 7,89-7,52 (1H, d), 8,74 (1H, d), 8,93 (1H, s).
Phổ khối: m/z (ES⁺)[M+H]⁺ = 396.

Hợp chất trung gian Z2: 8-brom-7-flo-1-[(1R,3S)-3-hydroxyxyclopentyl]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on và 8-brom-7-flo-1-[(1S,3R)-3-hydroxyxyclopentyl]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on (hỗn hợp tỷ lệ 1:1)



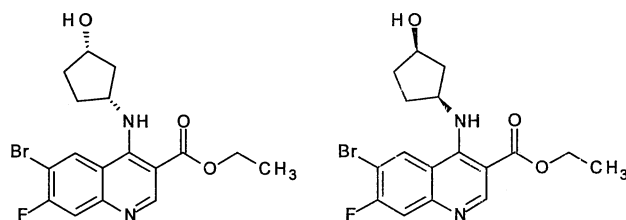
Hỗn hợp gồm triethylamin (2,105mL, 15,10mmol) và axit 6-brom-7-flo-4-[[[(1R,3S)-3-hydroxyxyclopentyl]amino]quinolin-3-carboxylic:axit 6-brom-7-flo-4-[[[(1S,3R)-3-hydroxyxyclopentyl]amino]quinolin-3-carboxylic (hỗn hợp tỷ lệ 1:1) (2g, 5,03mmol) trong DMF (10mL) được khuấy trong 1 giờ. Diphenyl phosphorazidat (1,663g, 6,04mmol) được bổ sung vào và dung dịch thu được này được khuấy qua đêm ở 60°C. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước, các chất rắn được thu gom bằng cách lọc và được làm khô để cho chất liệu được mong muốn là chất rắn màu vàng (1,3g, 71%). Phổ NMR: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,88 (2H, dt), 1,97-2,10 (1H, m), 2,17 (1H, m), 2,38 (2H, m), 4,23-4,30 (1H, m), 5,27 (1H, m), 7,88 (1H, m), 8,69 (1H, s), 8,80 (1H, d), 11,77 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES⁺)[M+H]⁺ = 366.

Hợp chất trung gian Z3: axit 6-brom-7-flo-4-[[[(1R,3S)-3-hydroxyxyclopentyl]amino]quinolin-3-carboxylic và axit 6-brom-7-flo-4-[[[(1S,3R)-3-hydroxyxyclopentyl]amino]quinolin-3-carboxylic (hỗn hợp tỷ lệ 1:1)



Hỗn hợp gồm ethyl 6-brom-7-flo-4-[[(1R,3S)-3-hydroxyxyclopentyl]amino]quinolin-3-carboxylat:ethyl 6-brom-7-flo-4-[[(1S,3R)-3-hydroxyxyclopentyl]amino]quinolin-3-carboxylat (hỗn hợp tỷ lệ 1:1) (3g, 7,55mmol) và hydroxit natri (0,604g, 15,10mmol) trong THF (10mL) và nước (5mL) được khuấy trong 16 giờ ở 60°C. Các chất hữu cơ được loại bỏ trong chân không và trị số độ pH của hỗn hợp thu được được điều chỉnh tới 6-7 bằng HCl 2M. Chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc và được làm khô để cho chất liệu được mong muốn là chất rắn màu xám (2,0g, 72%). Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,68-1,82 (3H, m), 1,90-1,98 (1H, m), 2,26 (2H, m), 2,51 (4H, s), 4,26 (1H, s), 4,68 (1H, s), 7,86 (1H, d), 8,62 (1H, d), 8,93 (1H, s), 10,95 (1H, s). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 369.

Hợp chất trung gian Z4: ethyl 6-brom-7-flo-4-[[(1R,3S)-3-hydroxyxyclopentyl]amino]quinolin-3-carboxylat và ethyl 6-brom-7-flo-4-[[(1S,3R)-3-hydroxyxyclopentyl]amino]quinolin-3-carboxylat (hỗn hợp tỷ lệ 1:1)



DIPEA (3,94mL, 22,55mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm cis-3-aminoxyclopentanol hydroclorua (1,49g, 10,83mmol) và ethyl 6-brom-4-clo-7-floroquinolin-3-carboxylat (3g, 9,02mmol) trong DMA (20mL) dưới khí nitơ và hỗn hợp thu được này được khuấy ở 100°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước (50mL) và chất liệu rắn được lọc và được làm khô để cho chất liệu được mong muốn là dầu màu nâu (3,0g, 84%). Phổ NMR: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,35 (3H, t), 1,67 (1H, d), 1,72-1,79 (2H, m), 1,81-1,92 (1H, m), 1,96 (3H, s), 2,19 (2H, ddt), 2,79 (3H, s), 2,95 (3H, s), 3,08 (1H, d), 4,23 (1H, s), 4,33 (2H, q), 4,45 (1H, s), 4,83 (1H, s), 7,69 (1H, dd), 8,52 (1H, d), 8,85 (1H, s), 9,25 (1H, d). Phổ khối: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 397.

Việc điều chế ethyl 6-brom-4-clo-7-floroquinolin-3-carboxylat đã được mô tả ở trên.

Thử nghiệm sinh học

Các thử nghiệm dưới đây được sử dụng để đánh giá hiệu quả của các hợp chất theo sáng chế: a) thử nghiệm khả năng của tế bào ATM; b) thử nghiệm khả năng của tế bào PI3K; c) thử nghiệm khả năng của tế bào mTOR; d) thử nghiệm khả năng của tế bào ATR; e) mô hình ghép dị loài trên chuột. Nói chung, trong phần mô tả:

- i. Các chữ viết tắt sau đây được sử dụng: 4NQO = 4-nitroquinolin N-oxit; Ab = Kháng thể; BSA = albumin huyết thanh bò; CO₂ = Cacbon đioxit; DMEM = Môi trường nuôi cấy Eagle do Dulbecco cải biến; DMSO = dimethyl sulphoxit; EDTA = Axit etylenđiamintetraaxetic; EGTA = Axit etylen glycol tetraaxetic; ELISA = Thử nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết với enzym; EMEM = môi trường chủ yếu tối thiểu để cấy tế bào của Eagle; FBS = Huyết thanh bào thai bê; h = giờ; HRP = Peroxidaza củ cải ngựa; i.p. = trong màng bụng (IP); PBS = nước muối đệm phosphat; PBST = nước muối đệm phosphat/Tween; TRIS = Tris(hydroxymetyl)aminometan; chất phản ứng MTS: [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymetoxypheyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazoli, muối trơ, và chất phản ứng ngẫu hợp điện tử (phenazin metosulfat) PMS; s.c.: dưới da (sub-cutaneously).
- ii. Các trị số IC₅₀ được tính toán bằng cách sử dụng mô hình lắp khối thông minh trong ngân hàng gen. Trị số IC₅₀ là nồng độ của hợp chất thử nghiệm ức chế 50% hoạt tính sinh học.

Thử nghiệm a): Khả năng của tế bào ATM

Cơ sở:

Việc chiếu xạ tế bào tạo ra các đứt gãy sợi xoắn kép của ADN và sự tự phosphoryl hóa nội phân tử nhanh chóng của serin 1981 gây ra sự phân ly đime khởi động hoạt tính kinaza ATM của tế bào. Hầu hết các phân tử ATM trong tế bào bị phosphoryl hoá nhanh ở vị trí này sau các liều chiếu xạ thấp tới 0,5 Gy, và gắn kết kháng thể đặc thù phospho có thể phát hiện được sau khi đưa vào duy nhất các đứt gãy xoắn kép của ADN trong tế bào.

Cơ sở của thử nghiệm pATM này là để nhận diện các chất ức chế ATM trong các tế bào. Các tế bào HT29 được ủ cùng với các hợp chất thử nghiệm trong 1 giờ trước khi chiếu tia X. 1 giờ sau đó, các tế bào được cố định và được nhuộm pATM (Ser1981). Mức phát huỳnh quang được đọc trên nền ảnh quét mảng.

Phương pháp:

Các tế bào HT29 (ECACC #85061109) được gieo vào các đĩa thử nghiệm 384 lỗ (Costar #3712) với mật độ 3500 tế bào/lỗ trong 40µl môi trường EMEM chứa 1% L glutamin và 10% FBS và để bám dính qua đêm. Các hợp chất thu được vào sáng hôm sau có công thức (I) trong 100% DMSO được bổ sung vào các đĩa thử nghiệm bằng cách phân tán bằng sóng âm. Sau khi ủ trong 1 giờ ở 37°C và 5% CO₂, các đĩa (lên tới 6 lần) được chiếu sáng bằng cách sử dụng thiết bị X-RAD 320 (PXi) tương đương với khoảng 600cGy. Các đĩa được đưa trở lại tủ ủ trong 1 giờ nữa. Sau đó, các tế bào được cố định bằng cách bổ sung 20µl dung dịch 3,7% formaldehyt trong PBS và ủ trong 20 phút ở nhiệt độ trong phòng trước khi được rửa bằng 50µl PBS/lỗ, bằng cách sử dụng máy rửa đĩa Biotek EL405. Sau đó, 20µl dung dịch 0,1% Triton X100 trong PBS được bổ sung vào và được ủ trong 20 phút ở nhiệt độ trong phòng, để thấm các tế bào. Sau đó, các đĩa này được rửa một lần bằng 50µl PBS/lỗ, bằng cách sử dụng máy rửa đĩa Biotek EL405.

Kháng thể phospho-ATM Ser1981 (Milipore #MAB3806) được pha loãng 10000 lần trong dung dịch PBS chứa 0,05% polysorbat/Tween và 3% BSA và 20µl được bổ sung vào từng lỗ và được ủ qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Các đĩa thu được vào sáng hôm sau được rửa ba lần bằng 50µl PBS/lỗ, bằng cách sử dụng máy rửa đĩa Biotek EL405, và sau đó 20µl dung dịch Ab thứ hai, chứa Alexa Fluor® 488 Goat anti-rabbit IgG đã được pha loãng 500 lần (Life Technologies, A11001) và 0,002mg/ml thuốc nhuộm Hoeschst (Life technologies #H-3570), trong PBS chứa 0,05% polysorbat/Tween và 3% BSA, được bổ sung vào. Sau khi ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, các đĩa này được rửa ba lần bằng 50µl PBS/lỗ, bằng cách sử dụng máy rửa đĩa Biotek EL405, và các đĩa được đậy kín và giữ trong PBS ở 4°C cho đến khi đọc. Các đĩa này được đọc bằng cách sử dụng thiết bị ArrayScan VTI, sử dụng bộ lọc XF53 với 10 lần lặp lại. Chế độ hai tia laze được

sử dụng để phân tích vết nhuộm nhân bằng Hoeschst (405nm) và vết nhuộm kháng thể thứ cấp pSer1981 (488nm).

Thử nghiệm b): Khả năng của tế bào ATR

Cơ sở:

ATR là kinaza liên quan tới PI 3-kinaza mà nó phosphoryl hóa nhiều cơ chất trên các gốc serin hoặc threonin đáp ứng các khối sao chép hoặc tổn thương ADN. Chk1, nằm sau protein kinaza của ATR, đóng vai trò chính trong việc kiểm soát điểm khống chế tổn thương ADN. Sự hoạt hóa Chk1 bao gồm quá trình phosphoryl hóa Ser317 và Ser345 (Ser345 coi là đích ưu tiên đối với quá trình phosphoryl hóa/hoạt hóa bởi ATR). Thử nghiệm trên cơ sở tế bào này để đánh giá mức độ ức chế kinaza ATR, bằng cách đo mức giảm về mức độ phosphoryl hóa Chk1 (Ser 345) trong các tế bào HT29, sau khi xử lý bằng hợp chất có công thức (I) và UV mimetic 4NQO (Sigma #N8141).

Phương pháp:

Các tế bào HT29 (ECACC #85061109) được gieo vào các đĩa thử nghiệm 384 lỗ (Costar #3712) với mật độ 6000 tế bào/lỗ trong 40µl môi trường EMEM chứa 1% L glutamin và 10% FBS và để bám dính qua đêm. Hợp chất thu được vào sáng hôm sau có công thức (I) trong 100% DMSO được bổ sung vào các đĩa thử nghiệm bằng cách phân tán bằng sóng âm. Sau khi ủ trong 1 giờ ở 37°C và 5% CO₂, 40nl dung dịch 3mM 4NQO trong 100% DMSO được bổ sung vào tất cả các lỗ bằng cách phân tán bằng sóng âm, trừ các lỗ đối chứng tối thiểu được để nguyên không xử lý bằng 4NQO để tạo ra đối chứng đáp ứng vô hiệu. Các đĩa được đưa trở lại tủ ủ trong 1 giờ nữa. Sau đó, các tế bào được cố định bằng cách bổ sung 20µl dung dịch 3,7% formaldehyt trong PBS và ủ trong 20 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, 20µl dung dịch 0,1% Triton X100 trong PBS được bổ sung vào và được ủ trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng, để thấm các tế bào. Sau đó, các đĩa này được rửa một lần bằng 50µl PBS/lỗ, bằng cách sử dụng máy rửa đĩa Biotek EL405.

Kháng thể phospho-Chk1 Ser 345 (Cell Signalling Technology #2348) được pha loãng 150 lần trong PBS chứa 0,05% polysorbat/Tween và 15µl được bổ sung

vào từng lỗ và được ủ qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Các đĩa thu được vào sáng hôm sau được rửa ba lần bằng 50µl PBS/lỗ, bằng cách sử dụng máy rửa đĩa Biotek EL405, và sau đó 20µl dung dịch Ab thứ hai, chứa Alexa Fluor® 488 Goat anti-rabbit IgG đã được pha loãng 500 lần (Molecular Probes #A-11008) và 0,002mg/ml thuốc nhuộm Hoeschst (Molecular Probes #H-3570), trong PBST, được bổ sung vào. Sau khi ủ trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, các đĩa này được rửa ba lần bằng 50µl PBS/lỗ, bằng cách sử dụng máy rửa đĩa Biotek EL405, và các đĩa này sau đó được bịt kín bằng nắp đáy đĩa màu đen cho đến khi đọc. Các đĩa này được đọc bằng cách sử dụng thiết bị ArrayScan VTI, sử dụng bộ lọc XF53 với 10 lần lặp lại. Chế độ hai tia laze được sử dụng để phân tích vết nhuộm nhân bằng Hoeschst (405nm) và vết nhuộm kháng thể thứ cấp pChk1 (488nm).

Thử nghiệm c): Khả năng của tế bào PI3K

Cơ sở:

Thử nghiệm này được sử dụng để đánh giá mức độ ức chế PI3K- α trong các tế bào. PDK1 đã được nhận diện là kinaza vòng hoạt hóa trước của protein kinaza B (Akt1), nó đóng vai trò chủ yếu đối với sự hoạt hóa PKB. Sự hoạt hóa kinaza phosphoinositit 3 kinaza của lipid (PI3K) là quan trọng đối với sự hoạt hóa PKB bởi PDK1.

Sau khi kích thích phối tử của tyrosin kinaza của thụ thể, PI3K được hoạt hóa, chuyển hóa PIP2 thành PIP3, nó được gắn kết bởi vùng PH của PDK1 dẫn đến sự bổ sung PDK1 vào màng huyết tương nơi nó phosphoryl hóa AKT ở Thr308 trong vòng hoạt hóa.

Mục đích của thử nghiệm trên cơ sở tế bào này là để nhận diện các hợp chất có khả năng ức chế hoạt tính PDK hoặc bổ sung PDK1 vào màng bởi việc ức chế hoạt tính PI3K. Mức độ phosphoryl hóa của phospho-Akt (T308) trong các tế bào BT474c sau khi xử lý bằng các hợp chất trong 2 giờ là một số đo trực tiếp PDK1 và số đo gián tiếp hoạt tính PI3K.

Phương pháp:

Các tế bào BT474 (carcinom ống ngực ở người, ATCC HTB-20) được gieo vào các đĩa 384 lỗ đen (Costar, #3712) với mật độ 5600 tế bào/lỗ trong DMEM chứa 10% FBS và 1% glutamin và để bám dính qua đêm.

Các hợp chất thu được vào sáng hôm sau trong 100% DMSO được bổ sung vào các đĩa thử nghiệm bằng cách phân tán bằng sóng âm. Sau khi ủ trong 2 giờ ở 37°C và 5% CO₂, môi trường được hút ra và các tế bào được phân giải bằng chất đệm chứa 25mM Tris, 3mM EDTA, 3mM EGTA, 50mM natrifloua, 2mM natri orthovanadat, 0,27M sucroza, 10mM β -glyxerophosphat, 5mM natri pyrophosphat, 0,5% Triton X-100 và các viên nén cố định chất ức chế proteaza hoàn tất (Roche #04 693 116 001, sử dụng 1 viên cho 50ml chất đệm phân giải).

Sau 20 phút, các sản phẩm thủy phân tế bào được chuyển vào các đĩa ELISA (Greiner # 781077) đã được phủ trước bằng kháng thể kháng toàn bộ AKT trong chất đệm PBS và gắn kết không đặc thù được phong bế bằng 1% BSA trong PBS chứa 0,05% Tween 20. Các đĩa này được ủ qua đêm ở 4°C. Ngày tiếp theo, các đĩa này được rửa bằng chất đệm PBS chứa 0,05% Tween 20 và được ủ tiếp bằng AKT T308 kháng phospho đơn dòng của chuột nhất trong 2 giờ. Các đĩa này được rửa một lần nữa như trên trước khi bổ sung kháng thể thứ cấp liên hợp kháng-chuột nhất-HRP ở ngựa. Sau khi ủ trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, các đĩa này được rửa và dung dịch xử lý cơ chất QuantaBlu (Thermo Scientific #15169, được điều chế theo các chỉ dẫn của nhà sản xuất) được bổ sung vào từng lỗ. Việc phát triển sản phẩm phát huỳnh quang được dừng lại sau 60 phút bằng cách bổ sung dung dịch dừng vào các lỗ. Các đĩa này được đọc bằng cách sử dụng máy đọc đĩa Tecan Safire bằng cách sử dụng các bước sóng kích thích 325nm và bước sóng phát xạ 420nm. Trừ khi được đặc tả, các chất phản ứng có trong bộ kit ELISA Path Scan Phospho AKT (Thr308) của Cell Signalling (#7144) được sử dụng trong thử nghiệm ELISA này.

Thử nghiệm d): khả năng của tế bào mTOR

Cơ sở:

Thử nghiệm này được sử dụng để đánh giá mức độ ức chế mTOR trong các tế bào. Cơ chế tác động của thử nghiệm trên cơ sở tế bào phospho-AKT này nhờ sử dụng Acumen Explorer là để nhận diện các chất ức chế PI3K α hoặc mTOR-

Rictor (đối tác không nhạy rapamycin của mTOR). Nó được đánh giá bằng sự giảm về mức độ phosphoryl hóa protein Akt ở Ser473 (AKT nằm sau PI3K α trên đường dẫn truyền tín hiệu) trong các tế bào MDA-MB-468 sau khi xử lý bằng hợp chất theo sáng chế.

Phương pháp:

Các tế bào MDA-MB-468 (adenocarcinom ngực của người #ATCC HTB 132) được gieo với mật độ 1500 tế bào/lỗ trong 40 μ l DMEM chứa 10% FBS và 1% glutamin vào các đĩa đáy phẳng đen 384 lỗ của Greiner. Các đĩa tế bào này được ủ trong 18 giờ trong tủ ủ ở 37°C trước khi dùng liều các hợp chất có công thức (I) trong 100% DMSO bằng cách áp dụng sự phân tán bằng sóng âm. Các hợp chất được cho dùng liều với khoảng nồng độ 12 điểm với sơ đồ đĩa ngẫu nhiên. Các lỗ đối chứng được tạo ra hoặc là bằng cách dùng liều 100% DMSO (tín hiệu lớn nhất) hoặc bổ sung hợp chất tham chiếu (chất ức chế PI3K-b) loại trừ hoàn toàn tín hiệu pAKT (đối chứng nhỏ nhất). Các đĩa này được ủ ở 37°C trong 2 giờ, các tế bào này tiếp đó được cố định bằng cách bổ sung 10 μ l dung dịch 3,7% formaldehyt. Sau 30 phút, các đĩa này được rửa bằng PBS nhờ sử dụng máy rửa đĩa Tecan PW384. Các lỗ này được phong bế và các tế bào được thấm bằng cách bổ sung 40 μ l PBS chứa 0,5% Tween20 và 1% Marvel $\square$ (bột sữa khô) và được ủ trong 60 phút ở nhiệt độ trong phòng. Các đĩa này được rửa bằng PBS chứa 0,5% (thể tích/thể tích) Tween20 và 20 μ l kháng-phospho của thỏ AKT Ser473 (Cell Signalling Technologies, #3787) cùng trong PBS-Tween + 1% Marvel $\square$ được bổ sung vào và được ủ qua đêm ở 4°C.

Các đĩa này được rửa 3 lần bằng PBS + 0,05% Tween 20 nhờ sử dụng máy rửa Tecan PW384. 20 μ l kháng thể thứ hai Alexa Fluor 488 kháng thỏ (Molecular Probes, #A11008) được pha loãng trong PBS + 0,05% Tween20 chứa 1% Marvel $\square$ được bổ sung vào từng lỗ và được ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Các đĩa này được rửa ba lần như trên, sau đó 20 μ l PBS được bổ sung vào từng lỗ và các đĩa được bịt kín bằng nắp đáy đĩa đen.

Các đĩa này được đọc trên máy đọc đĩa Acumen nếu có thể, đánh giá mức độ phát huỳnh quang xanh lá cây sau khi kích thích bằng laze 488nm. Nhờ sử

dụng hệ thống này, các trị số IC_{50} được tạo ra và chất lượng của các đĩa được xác định theo các lỗ đối chứng. Các hợp chất tham chiếu được chạy mỗi lần để theo dõi việc thực hiện thử nghiệm.

Thử nghiệm e): Mô hình ghép dị loài trên chuột

Sử dụng kết hợp với irinotecan

Chuột nhắt cái trụi lông được cấy ghép dưới da bằng các tế bào SW620 (ATCC - CCL-227) để xác định hoạt tính kháng khối u in-vivo của các chất ức chế ATM. 1×10^6 tế bào trong 50% matrigel (BD Bioscience) được tiêm dưới da trên sườn trái của chuột. Các con chuột này được phân ngẫu nhiên vào các nhóm gồm 10-15 con khi các khối u đạt thể tích khoảng $200-300\text{mm}^3$ và bắt đầu xử lý. Các con chuột này được tiếp nhận các chu kỳ xử lý bằng hợp chất mỗi 3 tuần. Các con chuột này đã được cho dùng liều irinotecan trong một tuần bằng cách tiêm qua đường tĩnh mạch, và 24 giờ sau bằng các con chuột đã dùng irinotecan được cho tiếp nhận liều lượng hàng ngày trong 3 ngày liên tiếp qua đường miệng hợp chất có công thức (I). Các khối u được đo hàng tuần hai lần bằng thước kẹp và thể tích của các khối u được tính toán bằng cách sử dụng công thức eliptic ($\pi/6 \times \text{độ rộng} \times \text{độ rộng} \times \text{độ dài}$). Irinotecan được bào chế trong dung dịch 7,5% DMSO/92,5% nước cho dung dịch tiêm. Các hợp chất có công thức (I) được bào chế trong dung dịch 10% DMSO/90% Captisol (30% khối lượng/thể tích). Captisol được cấp từ hãng Cydex Pharmaceuticals (Tradermarked) β -xyclođextrin thích hợp cho các chế phẩm và để dùng in vivo.

Sử dụng kết hợp với olaparib

Chuột nhắt cái trụi lông được cấy ghép dưới da bệnh phẩm HBCx-10 lấy từ phân khối u để xác định hoạt tính kháng u in-vivo của các chất ức chế ATM. Các mẫu khối khối u ở người từ các nguồn gốc mô học khác nhau được lấy từ bệnh nhân và được ghép dị hợp trên chuột nhắt bị suy giảm miễn dịch.

Các khối u cùng một nguồn gốc được cấy ghép dưới da vào 5-10 con chuột nhắt. Khi các khối u này đạt kích thước 1000 tới 2000mm^3 , các con chuột cho bị giết chết bằng cách bóp cổ, các khối u được cắt tách vô trùng và được phẫu tích và cắt thành các mẫu có kích cỡ khoảng 20mm^3 và chuyển vào môi trường nuôi cấy

trước khi cấy ghép. Chuột nhất bị gây mê và da bị rạch ở mức độ vùng giữa vò, và mẫu khối u 20mm³ được đặt vào mô dưới da.

Các con chuột được phân ngẫu nhiên vào các nhóm 10-12 con khi các khối u đạt thể tích 62,5-196mm³ và việc bắt đầu xử lý. Các con chuột này được cho tiếp nhận các chu kỳ xử lý bằng hợp chất mỗi 8 tuần. Các con chuột này đã được cho dùng liều 7 ngày, một tuần bằng Olaparib per qua đường miệng, và sau đó 1 giờ trước khi các con chuột đã dùng liều Olaparib được tiếp nhận liều lượng hằng ngày trong 3 ngày liên tiếp qua đường miệng hợp chất có công thức (I). Các khối u được đo hằng tuần hai lần bằng thước kẹp và thể tích của các khối u được tính toán bằng cách sử dụng công thức $[\text{độ dài} \times \text{độ rộng}^2]/2$, trong đó độ dài và độ rộng lần lượt là các đường kính dài nhất và ngắn nhất của khối u. Olaparib được bào chế trong dung dịch 10% (khối lượng/thể tích) DMSO/10% (khối lượng/thể tích) HP- β -CD (Kleptose), 80% nước đối với dung dịch tiêm truyền. Các hợp chất có công thức (I) được bào chế trong dung dịch 10% DMSO/90% Captisol (30%khối lượng/thể tích). Captisol được cấp từ hãng Cydex Pharmaceuticals (Tradermarked) β -xyclođextrin thích hợp cho các chế phẩm và để dùng in vivo.

Các kết quả thử nghiệm các hợp chất theo các ví dụ 1 và 2 trong thử nghiệm e) được thể hiện trên Fig.3, Fig.4 và Fig.5. “Q7D” chỉ liều dùng một lần mỗi tuần. “Q1D” chỉ liều dùng một lần hằng ngày.

Bảng 2 thể hiện các kết quả thử nghiệm các hợp chất nêu trong các ví dụ trong các thử nghiệm a), b), c) và d). Khi các thử nghiệm được lặp lại nhiều lần với một hợp chất nhất định, kết quả được đưa ra theo trị số trung bình nhân.

Bảng 2: Dữ liệu hiệu lực cho các ví dụ 1-71 trong các thử nghiệm a)-d)

Ví dụ	Thử nghiệm a) tế bào ATM IC ₅₀ (μM)	Thử nghiệm b) tế bào ATR IC ₅₀ (μM)	Thử nghiệm c) tế bào PI3Kα IC ₅₀ (μM)	Thử nghiệm d) tế bào mTOR IC ₅₀ (μM)
1	0,000575	6,16	1,41	0,61
2	0,000249	>29	1,77	1,17
3	0,00203	>30	22,4	4,93
4	0,00146	>30	6,84	3,46
5	0,00024	>30	1,08	1,36
6	0,00105	>30	>30	>16,9
7	0,00096	10,8	0,541	0,266
8	0,000782	>30	18,1	14
9	0,0038	>30	>29,1	>21,3
10	0,001	>30	10	5,9
11	0,00114	>29,6	>20,2	9,29
12	0,00103	>25,2	0,769	0,54
13	0,00322	>30	1,52	0,248
14	0,00105	>30	0,616	1,04
15	0,000447	>30	2,39	2,58
16	0,000935	>22,8	0,311	0,714
17	0,000329	>30	0,968	1,47
18	0,000765	>30	2,73	3,78
19	0,00262	>30	>28	13,7
20	0,000365	>30	1,03	0,529
21	0,000301	>30	0,68	0,797
22	0,000552	>30	0,849	1,37
23	0,000563	>30	>30	18,2
24	0,00069	>18,8	7,29	>9,43
25	0,000315	>20,7	1,05	1,19
26	0,000152	>21,8	0,331	0,36
27	0,000418	>23,3	>29,8	>17,5
28	0,000176	>22,8	2,03	2,77
29	0,000238	19	1,65	0,605
30	0,00112	19	2,33	1,57
31	0,00109	>30	>10,9	19,5
32	0,00178	>30	2,94	6,1
33	0,0002	>24,7	12,4	2,87
34	0,00084	>16,9	0,402	0,505
35	0,000589	17,8	3	0,579
36	0,00301	>30	>25	10,6
37	0,0012	>29,4	20,7	12,4
38	0,000292	>24,4	0,729	2,24
39	0,00133	10,7	0,828	1,27

Ví dụ	Thử nghiệm a) tế bào ATM IC ₅₀ (μM)	Thử nghiệm b) tế bào ATR IC ₅₀ (μM)	Thử nghiệm c) tế bào PI3Kα IC ₅₀ (μM)	Thử nghiệm d) tế bào mTOR IC ₅₀ (μM)
40	0,000567	1,33	0,184	0,191
41	0,000555	3,94	0,267	0,395
42	0,000249	4,37	0,321	0,214
43	0,000592	2,69	0,167	0,262
44	0,00107	>19,2	0,56	2,37
45	<0,000534	9,6	0,26	1,19
46	0,00315	>26	0,794	
47	0,000799	>30	>23,5	>30
48	0,00102	>30	>9,4	23
49	0,00134	>30	2,03	3,76
50	0,00144	>30	1,1	4,48
51	0,000722	>30	3,2	5,38
52	0,00476	>30	7,2	12,1
54	0,0011	>27,1	>16,7	>29,3
54	0,000715	>22,4	3,47	8,12
55	0,000493	>16,1	>9,13	3,38
56	0,00302	>30	>26,3	12,4
57	0,000434	>30	>14,3	5,77
58	0,00031	>28,1	>9,56	7,29
59	0,000233	>19,1	0,264	0,61
60	0,000765	>24	0,499	1,36
61	0,000554	>30	>16,2	
62	0,000507			>30
63	0,00031	>30	3,28	10,8
64	0,000741	>24,1	>30	12
65	0,00022	>26,6	1,84	6,34
66	0,000334	7,85	1,49	3,32
67	<0,0000525	15,2	>2,85	0,996
68	0,000208	>29	0,644	3,18
69	0,000324	>30	>2,77	
70	0,00243	>24,9	>30	>30
71	0,00145	>30	>11,4	15,2

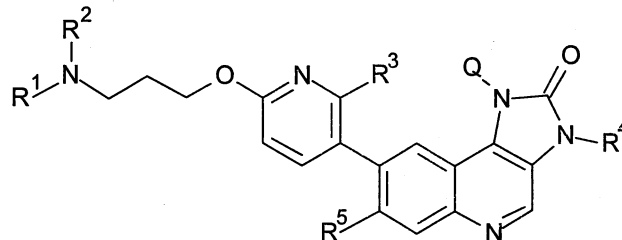
Bảng 3 thể hiện dữ liệu so sánh cho một vài hợp chất theo CN102399218A và CN102372711A trong các thử nghiệm a), b), c) và d). Khi các thử nghiệm được lặp lại nhiều lần với một hợp chất nhất định, kết quả được đưa ra theo trị số trung bình nhân.

Bảng 3: Dữ liệu hiệu lực cho các ví dụ theo CN102399218A và CN102372711A trong các thử nghiệm a)-)

Hợp chất tham chiếu	Thử nghiệm a) tế bào ATM IC ₅₀ (μM)	Thử nghiệm b) tế bào ATR IC ₅₀ (μM)	Thử nghiệm c) tế bào PI3Kα IC ₅₀ (μM)	Thử nghiệm d) tế bào mTOR IC ₅₀ (μM)
CN102372711 A Hợp chất 1	0,125	0,281	0,188	0,237
CN102372711 A Hợp chất 4	0,0112	0,0686	0,102	0,0729
CN102372711 A Hợp chất 5	0,0265	0,0644	0,153	0,113
CN102399218 A Hợp chất 60	1,76	0,418	4,67	2,31
CN102399218 A Hợp chất 61	3,46	1,48	1,73	0,177
CN102399218 A Hợp chất 62	0,135	0,0553	0,149	0,0155
CN102399218 A Hợp chất 64	0,216	0,162	0,247	0,287
CN102399218 A Hợp chất 94	0,494	0,0129	0,0804	0,0414
CN102399218 A Hợp chất 114	0,0741	0,0686	0,0131	0,0469

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có công thức (I):



(I)

hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

Q là vòng xyclobutyl hoặc xyclopentyl, mỗi vòng này tùy ý được thế bởi một nhóm hydroxy hoặc metoxy, hoặc Q là vòng oxetanyl, tetrahydrofuranlyl hoặc oxanlyl, mỗi vòng này tùy ý được thế bởi một nhóm methyl;

R¹ là methyl;

R² là hydro hoặc methyl; hoặc R¹ và R² cùng nhau tạo ra vòng azetidinylyl, pyrrolidinyl hoặc piperidinyl;

R³ là hydro hoặc flo;

R⁴ là hydro hoặc methyl; và

R⁵ là hydro hoặc flo.

2. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Q là xyclobutyl, 1-metoxi-xyclobut-3-yl, 1-hydroxy-xyclobut-3-yl, 3-metoxixyclopent-1-yl, oxetan-3-yl, tetrahydrofuran-3-yl, oxan-3-yl, oxan-4-yl hoặc 4-metyloxan-4-yl.
3. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Q là 1-metoxi-xyclobut-3-yl, 1-hydroxy-xyclobut-3-yl hoặc oxan-4-yl.
4. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1 hoặc 2, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R¹ là methyl và R² là hydro hoặc methyl.

5. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 và R^5 đều là hydro.
6. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^4 là methyl.
7. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

Q là 1-metoxycyclobut-3-yl, 1-hydroxycyclobut-3-yl, 3-metoxycyclopent-1-yl, oxetan-3-yl, oxan-3-yl, oxan-4-yl hoặc 4-metyloxan-4-yl;

R^1 là methyl;

R^2 là hydro hoặc methyl; hoặc R^1 và R^2 cùng nhau tạo ra vòng azetidinyl, pyrrolidinyl hoặc piperidinyl;

R^3 là hydro hoặc flo;

R^4 là hydro hoặc methyl; và

R^5 là hydro hoặc flo.
8. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-methyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3-methylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-7-flo-3-methyl-1-(4-metyloxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-methyl-1-(oxetan-3-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-1-(cis-3-hydroxycyclobutyl)-3-methylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-7-flo-1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3-methylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-methyl-1-(4-methyloxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;
 8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-7-flo-3-methyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;
 8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-7-flo-3-methyl-1-(oxetan-3-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;
 8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-7-flo-3-methyl-1-[(3R)-oxan-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;
 8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-7-flo-3-methyl-1-[(3S)-oxan-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;
 8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-1-(cis-3-methoxyxyclobutyl)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;
 8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-1-(oxan-4-yl)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;
 8-[6-[3-(azetidin-1-yl)propoxy]pyridin-3-yl]-1-(cis-3-hydroxyxyclobutyl)-3-methylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on;
 1-(3-cis-hydroxyxyclobutyl)-3-methyl-8-[6-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)pyridin-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;
 8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-methyl-1-[(3R)-oxan-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;
 8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-methyl-1-[(3S)-oxan-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;
 8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)-2-flopyridin-3-yl]-1-(cis-3-methoxyxyclobutyl)-3-methylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on;
 8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)-2-flopyridin-3-yl]-7-flo-1-(cis-3-methoxyxyclobutyl)-3-methylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on;
 8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)-2-flopyridin-3-yl]-3-methyl-1-[(3S)-oxan-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;
 8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)-2-flopyridin-3-yl]-3-methyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;
 8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)-2-flopyridin-3-yl]-3-methyl-1-[(3R)-oxan-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;

7-flo-3-metyl-8-[6-(3-pyrolidin-1-ylpropoxy)-3-pyridyl]-1-[(3S)-
 tetrahydropyran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;
 7-flo-3-metyl-8-[6-(3-pyrolidin-1-ylpropoxy)-3-pyridyl]-1-[(3S)-
 tetrahydropyran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;
 8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-1-[(1R,3R)-3-
 metoxyxyclopentyl]-3-metylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on;
 8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-1-[(1S,3S)-3-
 metoxyxyclopentyl]-3-metylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on;
 7-flo-1-(cis-3-metoxyxyclobutyl)-3-metyl-8-[6-(3-pyrolidin-1-
 ylpropoxy)pyridin-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;
 1-(cis-3-metoxyxyclobutyl)-3-metyl-8-[6-(3-pyrolidin-1-ylpropoxy)pyridin-3-
 yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;
 3-metyl-1-[(3S)-oxan-3-yl]-8-[6-(3-pyrolidin-1-ylpropoxy)pyridin-3-
 yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;
 3-metyl-1-(oxan-4-yl)-8-[6-(3-pyrolidin-1-ylpropoxy)pyridin-3-
 yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;
 3-metyl-1-[(3S)-oxan-3-yl]-8-[6-(3-piperidin-1-ylpropoxy)pyridin-3-
 yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;
 3-metyl-1-[(3R)-oxan-3-yl]-8-[6-(3-piperidin-1-ylpropoxy)pyridin-3-
 yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;
 1-(cis-3-metoxyxyclobutyl)-3-metyl-8-[6-(3-piperidin-1-ylpropoxy)pyridin-3-
 yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;
 8-[6-[3-(azetidin-1-yl)propoxy]pyridin-3-yl]-3-metyl-1-[(3R)-oxan-3-
 yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;
 1-(cis-3-metoxyxyclobutyl)-8-[6-(3-pyrolidin-1-ylpropoxy)pyridin-3-yl]-3H-
 imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;
 1-(oxan-4-yl)-8-[6-(3-piperidin-1-ylpropoxy)pyridin-3-yl]-3H-imidazo[4,5-
 c]quinolin-2-on;
 3-metyl-1-(oxan-4-yl)-8-[6-(3-piperidin-1-ylpropoxy)pyridin-3-
 yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;
 8-[6-[3-(azetidin-1-yl)propoxy]pyridin-3-yl]-1-(cis-3-metoxyxyclobutyl)-3-
 metylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

8-[6-[3-(azetidin-1-yl)propoxy]pyridin-3-yl]-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;
 3-metyl-8-[6-(3-metylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on;
 3-metyl-8-[6-(3-metylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-1-[(3S)-oxan-3-yl]imidazo[5,4-c]quinolin-2-on; và
 1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3-metyl-8-[6-(3-metylaminopropoxy)pyridin-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;
 3-metyl-8-[6-[3-(metylamino)propoxy]-3-pyridyl]-1-[(3R)-tetrahydropyran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;
 8-[6-[3-(dimetylamino)propoxy]-3-pyridyl]-3-metyl-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;
 8-[6-[3-(dimetylamino)propoxy]-3-pyridyl]-3-metyl-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;
 1-xyclobutyl-8-[6-[3-(dimetylamino)propoxy]-3-pyridyl]-3-metyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;
 7-flo-3-metyl-8-[6-[3-(1-piperidyl)propoxy]-3-pyridyl]-1-[(3S)-tetrahydropyran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;
 8-[6-[3-(dimetylamino)propoxy]-2-flo-3-pyridyl]-7-flo-3-metyl-1-[(3S)-tetrahydropyran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;
 8-[6-[3-(dimetylamino)propoxy]-2-flo-3-pyridyl]-3-metyl-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;
 8-[6-[3-(dimetylamino)propoxy]-2-flo-3-pyridyl]-3-metyl-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;
 1-xyclobutyl-8-[6-[3-(dimetylamino)propoxy]-2-flo-3-pyridyl]-3-metyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;
 8-[6-[3-(dimetylamino)propoxy]-2-flo-3-pyridyl]-3-metyl-1-(oxetan-3-yl)imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;
 7-flo-3-metyl-8-[6-[3-(1-piperidyl)propoxy]-3-pyridyl]-1-tetrahydropyran-4-yl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on
 3-metyl-8-[6-[3-(1-piperidyl)propoxy]-3-pyridyl]-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;

3-metyl-8-[6-[3-(1-piperidyl)propoxy]-3-pyridyl]-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;
 3-metyl-1-(oxetan-3-yl)-8-[6-[3-(1-piperidyl)propoxy]-3-pyridyl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;
 1-xyclobutyl-3-metyl-8-[6-[3-(1-piperidyl)propoxy]-3-pyridyl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;
 1-xyclobutyl-3-metyl-8-[6-(3-pyrolidin-1-ylpropoxy)-3-pyridyl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;
 3-metyl-8-[6-(3-pyrolidin-1-ylpropoxy)-3-pyridyl]-1-[(3R)-tetrahydropyran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;
 8-[6-[3-(azetid-1-yl)propoxy]-3-pyridyl]-3-metyl-1-[(3S)-tetrahydropyran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;
 8-[2-flo-6-(3-pyrolidin-1-ylpropoxy)-3-pyridyl]-3-metyl-1-[(3S)-tetrahydropyran-3-yl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;
 8-[6-[3-(dimethylamino)propoxy]-3-pyridyl]-7-flo-1-[(1R,3R)-3-metoxycyclopentyl]-3-metyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;
 8-[6-[3-(dimethylamino)propoxy]-3-pyridyl]-7-flo-1-[(1S,3S)-3-metoxycyclopentyl]-3-metyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;
 1-[(1R,3R)-3-metoxycyclopentyl]-3-metyl-8-[6-[3-(1-piperidyl)propoxy]-3-pyridyl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;
 1-[(1S,3S)-3-metoxycyclopentyl]-3-metyl-8-[6-[3-(1-piperidyl)propoxy]-3-pyridyl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;
 1-[(1S,3S)-3-metoxycyclopentyl]-3-metyl-8-[6-(3-pyrolidin-1-ylpropoxy)-3-pyridyl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;
 1-[(1R,3R)-3-metoxycyclopentyl]-3-metyl-8-[6-(3-pyrolidin-1-ylpropoxy)-3-pyridyl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;
 8-[6-[3-(dimethylamino)propoxy]-2-flo-3-pyridyl]-1-[(1R,3R)-3-metoxycyclopentyl]-3-metyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;
 8-[6-[3-(dimethylamino)propoxy]-2-flo-3-pyridyl]-1-[(1S,3S)-3-metoxycyclopentyl]-3-metyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on;
 8-[6-[3-(dimethylamino)propoxy]-3-pyridyl]-7-flo-1-[(1R,3S)-3-metoxycyclopentyl]-3-metyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on; và

8-[6-[3-(đimetylaminopropoxy)-3-pyridyl]-7-flo-1-[(1S,3R)-3-metoxycyclopentyl]-3-metyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on.

9. Hợp chất có công thức (I), trong đó hợp chất này là 8-[6-(3-đimetylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on hoặc muối được dụng của nó.
10. Hợp chất có công thức (I), trong đó hợp chất này là 8-[6-(3-đimetylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on.
11. Hợp chất có công thức (I), trong đó hợp chất này là muối được dụng của 8-[6-(3-đimetylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on.
12. Hợp chất ở dạng tinh thể A của 8-[6-(3-đimetylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on, trong đó nó có mẫu nhiễu xạ tia X trên mẫu bột có ít nhất hai đỉnh đặc trưng với góc 2-theta lần lượt là 3,9° và 11,6° (cộng trừ 0,2° 2-theta).
13. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 tới 12, hoặc muối được dụng của nó, và ít nhất một chất mang hoặc chất pha loãng được dụng.

Fig.1: Mẫu nhiễu xạ tia X trên mẫu bột dạng A của hợp chất 8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on.

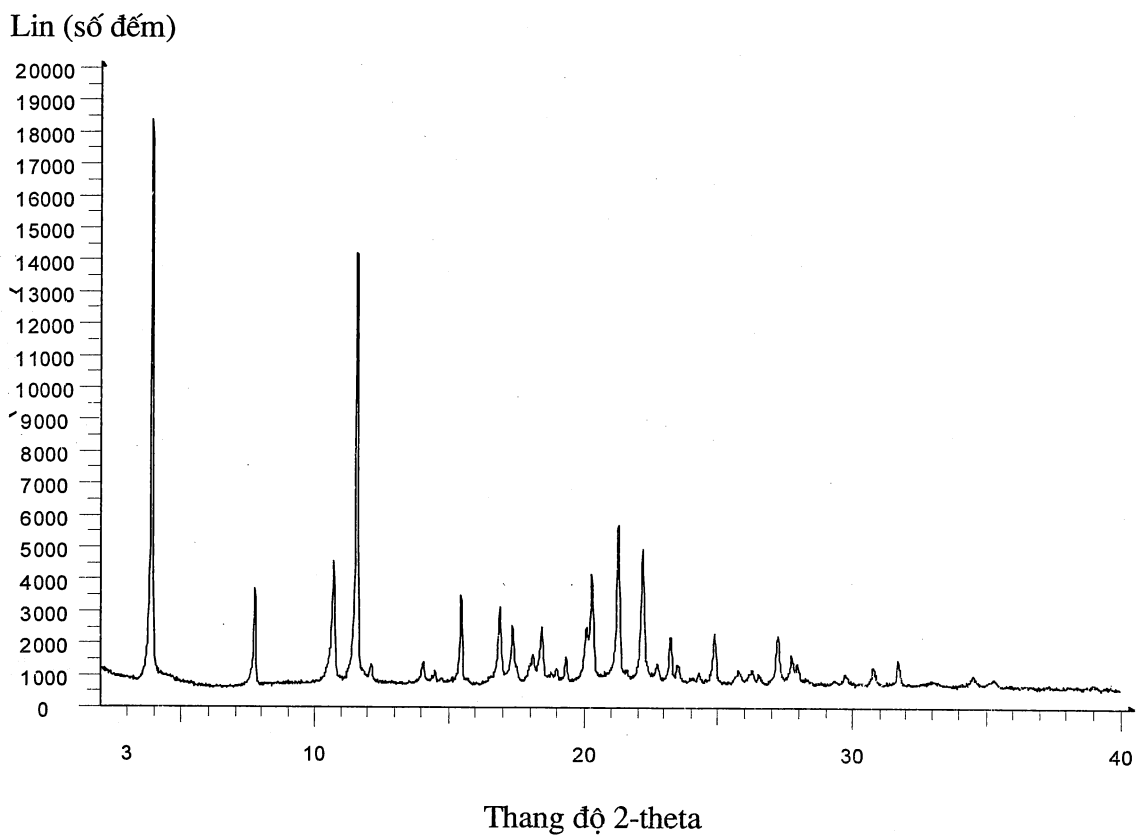


Fig.2: Biểu đồ nhiệt DSC dạng A của 8-[6-(3-đimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on.

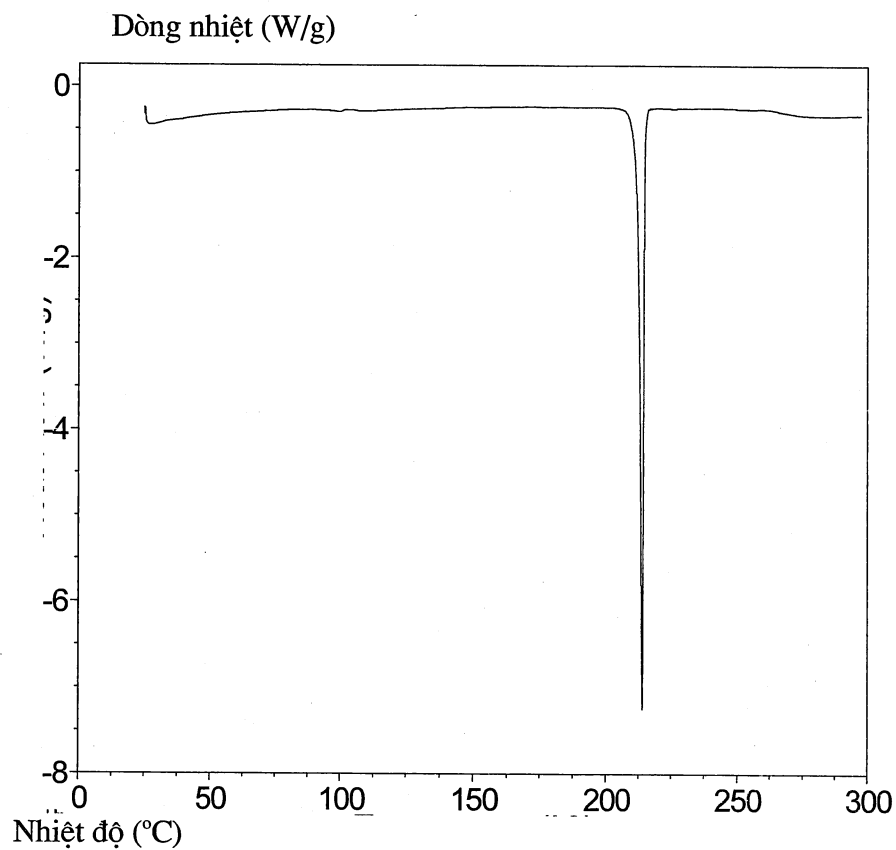
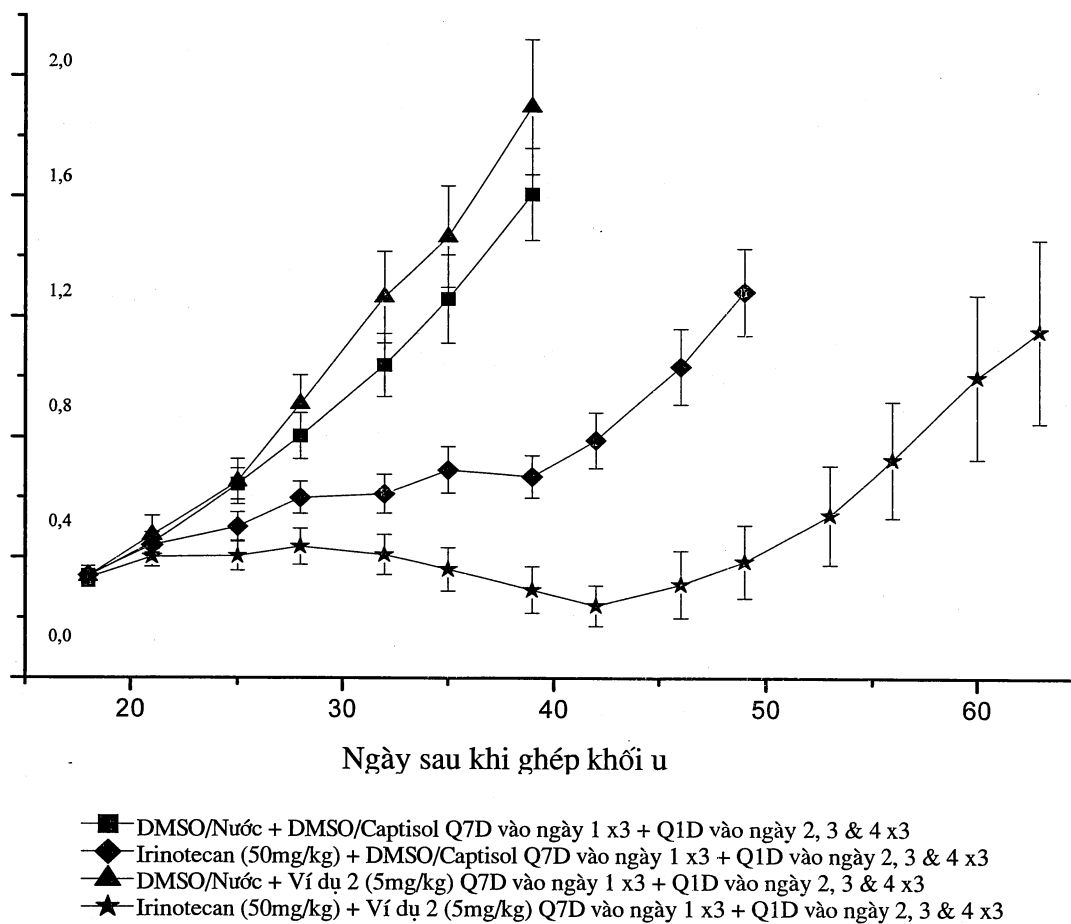


Fig.3: Mức độ ức chế sự phát triển khối u trên mô hình chuột nhắt ghép ngoại lai bởi 8-[6-(3-đimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-1-(cis-3-metoxycyclobutyl)-3-metylimidazo[4,5-c]quinolin-2-on (Ví dụ 2) kết hợp với Irinotecan.

Thể tích khối u trung bình (cm³)



“Q7D”: liều dùng một lần mỗi tuần

“Q1D”: liều dùng một lần hằng ngày

Fig.4: Mức độ ức chế sự phát triển khối u trên mô hình chuột nhắt ghép ngoại lai bởi 8-[6-(3-đimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on (Ví dụ 1) kết hợp với Irinotecan.

Thể tích khối u trung bình (cm³)

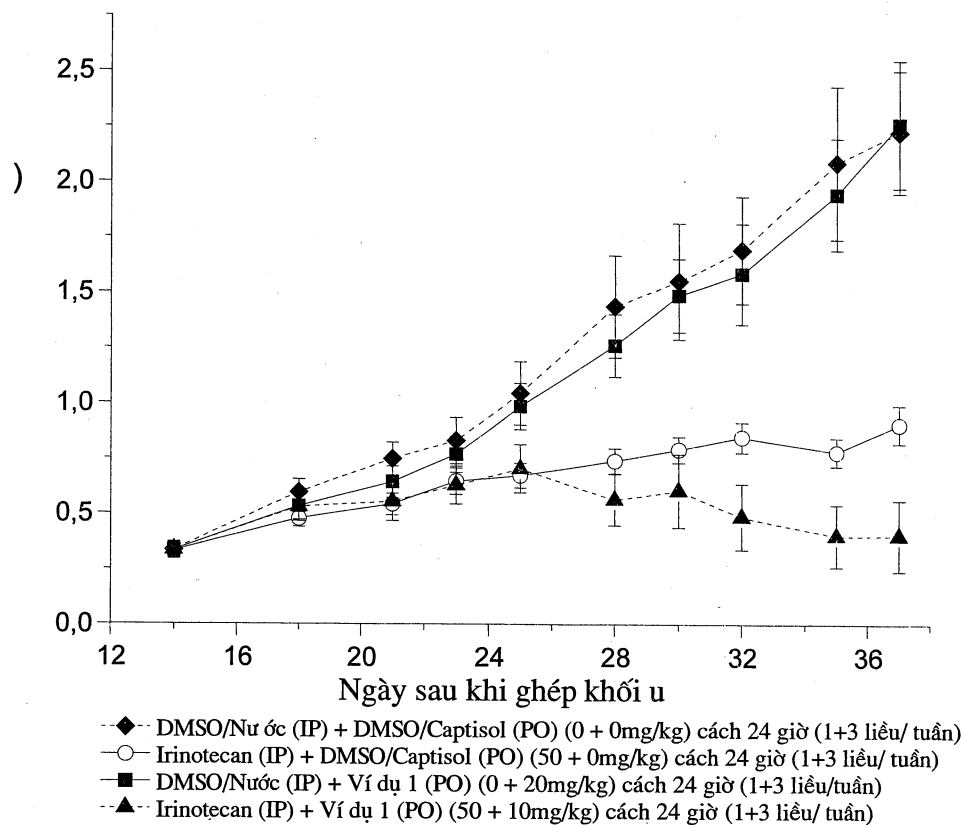


Fig.5: Mức độ ức chế sự phát triển khối u trên mô hình chuột nhắt ghép ngoại lai bởi 8-[6-(3-đimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-metyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-on (ví dụ 1) kết hợp với Olaparib.

