



(12) **BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ**

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) 
1-0022698

(51)⁷ **C07D 471/04, A61P 35/00**

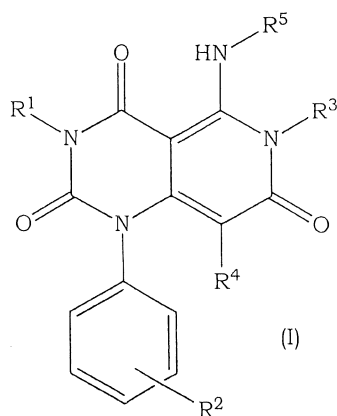
(13) **B**

-
- (21) 1-2014-03049 (22) 11.03.2013
(86) PCT/IB2013/051915 11.03.2013 (87) WO2013/136254 19.09.2013
(30) 288/KOL/2012 14.03.2012 IN
(45) 27.01.2020 382 (43) 25.02.2015 323
(73) LUPIN LIMITED (IN)
Kalpataru Inspire, 3rd Floor, Off Western Express Highway, Santacruz (East),
Mumbai 400 055, State of Maharashtra, India
(72) DAVE, Bhavesh (IN), BANERJEE, Rakesh, Kumar (IN), PHUKAN, Samiron (IN),
KHOJE, Abhijit, Datta (IN), HANGARGE, Rajkumar (IN), JADHAV, Jitendra,
Sambhaji (IN), PALLE, Venkata, P. (US), KAMBOJ, Rajender, Kumar (CA)
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)
-

(54) **HỢP CHẤT HETEROXYCLYL LÀM CHẤT ỨC CHẾ MEK VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất heteroaryl hữu dụng để làm chất ức chế MEK.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất heteroaryl có công thức I, chất hồ biến và muối được dụng của chúng, hỗn hợp với thuốc thích hợp và dược phẩm chứa chúng. Sáng chế cũng đề xuất quy trình điều chế hợp chất này và hợp chất này được sử dụng để điều trị bệnh.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất chống ung thư, muối được dụng của chúng, các hỗn hợp với thuốc thích hợp và dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất này, hữu dụng để điều trị các bệnh ung thư khác nhau.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các tế bào ung thư có các đặc tính nhất định mà cho phép chúng sinh trưởng thuận lợi. Các đặc tính này bao gồm sáu thay đổi chính trong sinh lý học tế bào như sự tự sản sinh tín hiệu sinh trưởng, tính không nhạy với tín hiệu ức chế sinh trưởng, lẩn tránh sự chết tế bào theo chương trình, khả năng tăng sinh vô hạn, sự hình thành mạch được duy trì liên tục, khả năng xâm lấn mô và di căn (Hanahan and Weinberg, Cell, 2000, Vol. 100, 57–70). Các thay đổi này được khởi phát bởi tính không ổn định trong bộ gen và chứng viêm mà tạo ra vi môi trường có lợi cho sự sinh trưởng khối u. Ngoài các đặc tính được đề cập ở trên, việc lập trình lại cơ chế chuyển hóa năng lượng tế bào và lẩn tránh sự tiêu diệt của hệ miễn dịch đã được quan sát thấy ở nhiều loại bệnh ung thư.

Sự sống sót gia tăng của các tế bào ung thư còn được thúc đẩy bởi sự có mặt của con đường truyền tín hiệu được hoạt hóa bất thường. Phần lớn các bệnh ung thư đã được biết đến là có các đột biến trong thác truyền tín hiệu yếu tố sinh trưởng mà dẫn tới sự hoạt hóa cơ định các con đường này. Sự hoạt hóa cơ định này được quan sát thấy ở các thụ thể yếu tố sinh trưởng mà bao gồm nhưng không bị giới hạn ở, thụ thể yếu tố sinh trưởng biểu bì – EGFR, thụ thể yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi – FGFR, thụ thể yếu tố sinh trưởng tế bào gan – HGF, v.v.. Ngoài ra, các đột biến hoạt hóa đã được báo cáo trong thụ thể này cũng như các tyrosin kinaza không phải thụ thể mà bao gồm nhưng không bị giới hạn ở, tyrosin kinaza thụ thể MET, EGFR-tyrosin kinaza, Bcr-Abl tyrosin kinaza, Src tyrosin kinaza v.v.. Sự kích hoạt Ser-Thr kinaza như Ras và lipid kinaza như PI3-kinaza cũng dẫn đến sự phát sinh ung thư. Sự kích hoạt mạn tính quá trình truyền tín hiệu liên kết với yếu tố sinh trưởng/xytokin/hormon dẫn đến sự hoạt hóa thành phần xuôi dòng ngay sau như Src, Ras, PI3-kinaza, v.v.. Các kinaza cũng hoạt hóa các yếu tố như MEK, ERK, AKT, cuối cùng dẫn đến sự hoạt hóa yếu tố phiên mã làm cho các tế

bào có khả năng tăng sinh cao, sự sống sót được cải thiện, phá vỡ các con đường chuyển hóa và ức chế sự chết tế bào theo chương trình (Hanahan and Weinberg, Cell, 2000, Vol. 100, 57–70; Hanahan and Weinberg Cell 2011, Vol. 144, 646-674)

MEK kinaza (kinaza kinaza protein được hoạt hóa bởi tác nhân phân bào-MAPKK)) là thành phần quan trọng của con đường sống sót tế bào Ras-RAF-MEK-ERK. Con đường Ras được hoạt hóa bằng sự gắn kết của các yếu tố sinh trưởng, xytokin, và hormon với các thụ thể cùng nguồn gốc của chúng. Tuy nhiên, trong các tế bào ung thư, con đường này được hoạt hóa cơ định và dẫn đến sự sống sót của tế bào ung thư, sự tăng sinh tế bào, sự hình thành mạch và di căn được tăng lên. Các khối u mà thể hiện sự kích hoạt cơ định của Ras hoặc MEK kinaza bao gồm nhưng không bị giới hạn ở các khối u của ruột kết, tuyến tụy, vú, não, buồng trứng, phổi và da (Sebolt-Leopold and Herrera, Nat. Rev. Cancer 2004, 4 937-947; Fukazawa et al., Mol. Cancer Ther. 2002, Vol. 1, 303-309). Sự kích hoạt Ras (do quá trình truyền tín hiệu ngược dòng hoặc là kết quả của sự kích hoạt các đột biến điểm trong gen gây ung thư Ras) dẫn đến sự phosphoryl hóa và sự hoạt hóa Raf kinaza mà đến lượt chúng lại phosphoryl hóa và kích hoạt MEK kinaza. MEK1/2 kinaza phosphoryl hóa và hoạt hóa ERK1/2 kinaza (còn được gọi là MAP kinaza) mà tiếp tục phosphoryl hóa và điều hòa chức năng của protein như Mcl-1, Bim và Bad mà có liên quan đến sự sống sót và sự chết tế bào theo chương trình. Vì thế, sự kích hoạt thác do phosphoryl hóa này dẫn đến sự tăng sinh tế bào, sự sống sót tế bào được tăng cường, sự chết tế bào được giảm xuống mà cần thiết cho sự kích hoạt và duy trì kiểu hình tạo khối u (Curr. Opin. Invest. Drugs, 2008, 9, 614).

Thác Ras-Raf-MEK-ERK đóng vai trò quan trọng trong sự sống sót và tăng sinh của các tế bào ung thư. Do đó, sự ức chế con đường này ở mức độ bất kỳ sẽ dẫn đến ức chế sự sinh trưởng, sự tăng sinh và sự sống sót của tế bào ung thư. Thực sự, đã có báo cáo rằng sự ức chế Ras hoặc Raf dẫn đến sự ức chế sinh trưởng khối u ở các mẫu động vật cũng như ở các bệnh nhân ung thư. Tuy nhiên, sự thành công với các chất ức chế này chỉ giới hạn ở một số loại ung thư nhất định (ví dụ Sorafenib mà ức chế Raf kinaza đã được chấp nhận để điều trị ung thư biểu mô tế bào thận). Do đó, việc ức chế MEK là biện pháp mới nhằm kiểm soát con đường này trong các tế bào ung thư. Hơn nữa, khả năng tìm kiếm chất ức chế dị lập thể cũng cho phép cải thiện tính chọn lọc, là yếu tố quyết định để giảm các tác dụng gây độc liên quan đến chất ức chế kinaza.

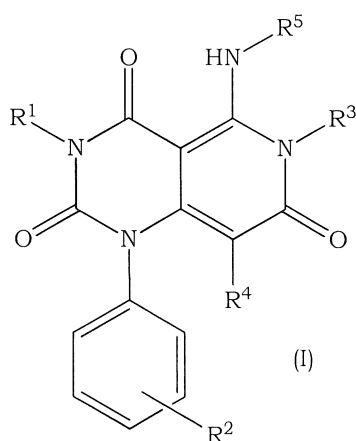
Con đường MEK-ERK được hoạt hóa trong nhiều tình trạng viêm (Kyriakis và Avruch, 1996, Vol. 271, No. 40, pp. 24313-24316; Hammaker et al., J. Immunol. 2004, 172, 1612-1618), bao gồm viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm ruột và COPD. MEK điều hòa sự sinh tổng hợp xytokin gây viêm TNF, IL-6 và IL-1. Đã được chỉ ra là chất ức chế MEK gây trở ngại cho quá trình sản xuất/ tiết các xytokin này. Array BioPharma đã phát triển chất ức chế MEK thế hệ đầu tiên (ARRY 438162) và các thử nghiệm lâm sàng được bắt đầu ở các bệnh nhân viêm khớp dạng thấp (RA).

Các công bố đơn Quốc tế WO/2003/053960, WO/2005/023251, WO/2005/121142, WO/2005/051906, WO/2010/121646 đều đề cập đến chất ức chế MEK.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất chống ung thư mới khắc phục được các vấn đề tồn tại nêu trên.

Để đạt được mục đích nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức chung (I), muối dược dụng của chúng, các hỗn hợp với thuốc thích hợp và dược phẩm chứa chúng để điều trị các bệnh ung thư khác nhau,



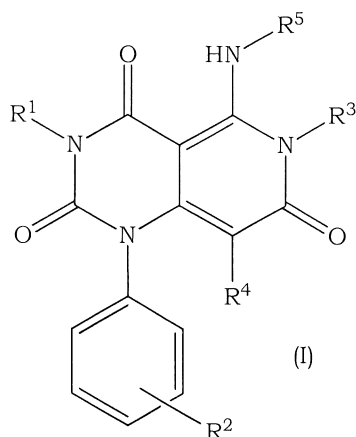
trong đó, R¹-R⁵ được mô tả chi tiết dưới đây.

Hợp chất theo sáng chế là chất ức chế hiệu quả đối với MEK và thể hiện tác dụng kìm hãm khối u với tác dụng phụ ít hơn.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến hợp chất heteroaryl có công thức chung I, muối dược dụng của chúng, các hỗn hợp của chúng với thuốc thích hợp và dược phẩm của chúng. Sáng

chế còn bao gồm quy trình điều chế hợp chất và sử dụng chúng trong các phương pháp điều trị. Các hợp chất này có công thức (I) dưới đây:



trong đó,

R¹ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, và heteroxyclyl được thế hoặc không được thế;

R² được chọn từ nhóm bao gồm -R⁶-E, -SO₂R⁷, và -C(=O)R⁸;

R³ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, và xycloalkyl được thế hoặc không được thế;

R⁴ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, alkyl được thế hoặc không được thế, và xycloalkyl được thế hoặc không được thế;

R⁵ là aryl được thế hoặc không được thế, trong đó các nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm R^a và R^b;

mỗi R^a và R^b độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen và haloalkyl;

R⁶ được chọn từ nhóm bao gồm liên kết trực tiếp, -[C(R^c)R^d]_nNR⁹-, -[C(R^c)R^d]_nO-, -NHC(=O)[C(R^c)R^d]_p-, -S(O)₂NH-, -NHC(=O)[C(R^c)R^d]_nNR⁹-, -NHC(=O)[C(R^c)R^d]_nO-, và -NHS(O)₂-;

mỗi R^c và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl được thế hoặc không được thế;

E là nhân dị vòng bốn cạnh được thế hoặc không được thế bằng alkyl, oxo, halogen, -C(=O)OR^e và -OR^e;

R^e được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl đã được thế hoặc không được thế và xycloalkyl được thế hoặc không được thế;

R⁷ được chọn từ nhóm bao gồm xycloalkyl được thế hoặc không được thế, và xycloalkenyl được thế hoặc không được thế;

R⁸ được chọn từ nhóm bao gồm alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, và xycloalkenyl được thế hoặc không được thế;

R⁹ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế và xycloalkenyl được thế hoặc không được thế;

n là số nguyên được chọn từ nhóm bao gồm 0, 1 và 2;

p là số nguyên được chọn từ 0 và 1;

nếu nhóm alkyl và nhóm alkenyl được thế, thì nhóm alkyl và nhóm alkenyl này được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm oxo, halogen, nitro, xyano, perhaloalkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, -OR^{10b}, -SO₂R^{10a}, -C(=O)OR^{10a}, -OC(=O)R^{10a}, -C(=O)N(H)R¹⁰, -OR^{10a}, -C(=O)N(alkyl)R¹⁰, -N(H)C(=O)R^{10a}, -N(H)R¹⁰, -N(alkyl)R¹⁰, -N(H)C(=O)N(H)R¹⁰, -N(H)C(=O)N(alkyl)R¹⁰, -NH-SO₂-alkyl, và -NH-SO₂-xycloalkyl;

nếu nhóm xycloalkyl và nhóm xycloalkenyl được thế, thì nhóm xycloalkyl và nhóm xycloalkenyl này được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm oxo, halogen, nitro, xyano, alkyl, alkenyl, perhaloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, -OR^{10b}, -SO₂R^{10a}, -C(=O)R^{10a}, -C(=O)OR^{10a}, -OC(=O)R^{10a}, -C(=O)N(H)R¹⁰, -C(=O)N(alkyl)R¹⁰, -N(H)C(=O)R^{10a}, -N(H)R¹⁰, -N(alkyl)R¹⁰, -N(H)C(=O)N(H)R¹⁰, và -N(H)C(=O)N(alkyl)R¹⁰, -NH-SO₂-alkyl, và -NH-SO₂-xycloalkyl;

nếu nhóm aryl được thế, thì nhóm aryl này được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, nitro, xyano, hydroxy, alkyl, alkenyl, perhaloalkyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, dị vòng, -O-alkyl, -O-perhaloalkyl, -N(alkyl)alkyl, -N(H)alkyl, -NH₂, -SO₂-alkyl, -SO₂-perhaloalkyl, -N(alkyl)C(=O)alkyl, -

N(H)C(=O)alkyl , $-\text{C(=O)N(alkyl)alkyl}$, $-\text{C(=O)N(H)alkyl}$, $-\text{C(=O)NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{N(alkyl)alkyl}$, $-\text{SO}_2\text{N(H)alkyl}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NH-SO}_2\text{-alkyl}$, và $-\text{NH-SO}_2\text{-xycloalkyl}$;

nếu nhóm heteroaryl được thế, thì nhóm heteroaryl này được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, nitro, xyano, hydroxy, alkyl, alkenyl, perhaloalkyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, dị vòng, $-\text{O-alkyl}$, O-perhaloalkyl , $-\text{N(alkyl)alkyl}$, $-\text{N(H)alkyl}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{-alkyl}$, $-\text{SO}_2\text{-perhaloalkyl}$, $-\text{N(alkyl)C(=O)alkyl}$, $-\text{N(H)C(=O)alkyl}$, $-\text{C(=O)N(alkyl)alkyl}$, $-\text{C(=O)N(H)alkyl}$, $-\text{C(=O)NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{N(alkyl)alkyl}$, $-\text{SO}_2\text{N(H)alkyl}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NH-SO}_2\text{-alkyl}$, và $-\text{NH-SO}_2\text{-xycloalkyl}$;

nếu nhóm heteroxyclyl được thế, thì nhóm heteroxyclyl này được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế. Nếu các nhóm thế nằm trên nguyên tử cacbon vòng của “dị vòng”, thì các nhóm thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, nitro, xyano, oxo, alkyl, alkenyl, perhaloalkyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, $-\text{OR}^{10b}$, $-\text{C(=O)OR}^{10a}$, $-\text{OC(=O)R}^{10a}$, $-\text{C(=O)N(H)R}^{10}$, $-\text{C(=O)N(alkyl)R}^{10}$, $-\text{N(H)C(=O)R}^{10a}$, $-\text{N(H)R}^{10}$, $-\text{N(alkyl)R}^{10}$, $-\text{N(H)C(=O)N(H)R}^{10}$, $-\text{N(H)C(=O)N(alkyl)R}^{10}$. Nếu nhóm dị vòng này được thế trên nguyên tử nitơ vòng của “dị vòng”, thì các nhóm thế này được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroaryl, $-\text{SO}_2\text{R}^{10a}$, $-\text{C(=O)R}^{10a}$, C(=O)OR^{10a} , $-\text{C(=O)N(H)R}^{10}$, $-\text{C(=O)N(alkyl)R}^{10}$, $-\text{NH-SO}_2\text{-alkyl}$, và $-\text{NH-SO}_2\text{-xycloalkyl}$;

R^{10} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, alkenyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroaryl, và heteroxyclyl;

R^{10a} được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, perhaloalkyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroaryl, và heteroxyclyl;

R^{10b} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, alkenyl, perhaloalkyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroaryl, và heteroxyclyl;

Theo các phương án nhất định, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, và xycloalkyl được thế hoặc không được thế.

Theo các phương án khác, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl và xyclopropyl.

Theo các phương án nhất định, R^3 là alkyl được thế hoặc không được thế.

Theo các phương án khác, R^3 là metyl.

Theo các phương án nhất định, R^4 là alkyl được thế hoặc không được thế.

Theo các phương án khác, R^4 là methyl.

Theo các phương án nhất định, R^5 là phenyl được thế hoặc không được thế, trong đó các nhóm thế độc lập được chọn từ R^a và R^b .

Theo các phương án nhất định, R^a và R^b đặc biệt được chọn từ hydro, halogen và haloalkyl.

Theo các phương án khác, R^a và R^b độc lập là flo hoặc iot.

Theo các phương án nhất định, R^6 được chọn từ nhóm bao gồm liên kết trực tiếp, $-[C(R^c)R^d]_nNR^9-$, $-[C(R^c)R^d]_nO-$, và $-NHC(=O)[C(R^c)R^d]_p-$.

Theo các phương án khác, R^6 được chọn từ nhóm bao gồm liên kết trực tiếp, $-NH-$, $-O-$, $-CH_2O-$, và $-NHC(=O)-$.

Theo các phương án nhất định, E được chọn từ nhóm bao gồm 3-oxetan, 1-azetidin, 1-azetidin-2-on và 3-azetidin được thế hoặc không được thế; trong đó các nhóm thế độc lập được chọn từ methyl, flo, $-C(=O)OR^e$, và $-OR^e$.

Theo các phương án nhất định, R^e được chọn từ hydro và alkyl được thế hoặc không được thế.

Theo các phương án khác, R^e được chọn từ hydro, tert-butyl, và $-CH_2C(=O)NH_2$.

Theo các phương án nhất định, R^7 là xycloalkyl được thế hoặc không được thế.

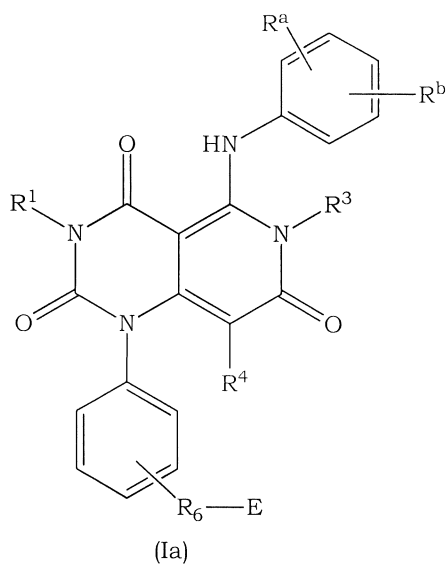
Theo các phương án khác, R^7 là xyclopropyl.

Theo các phương án nhất định, R^8 là xycloalkyl được thế hoặc không được thế.

Theo các phương án khác, R^8 là xyclopropyl.

Theo các phương án nhất định, R^9 là hydro.

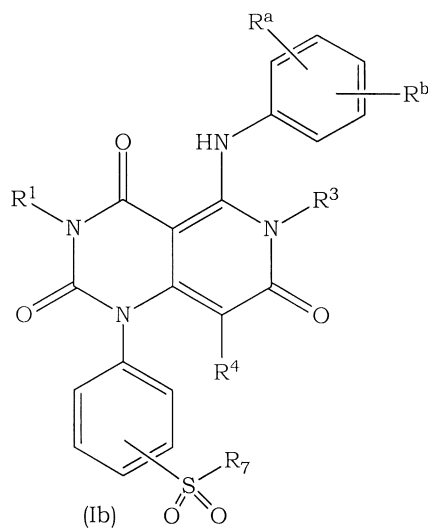
Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức Ia:



trong đó,

R^1 , R^3 , R^4 , R^6 , E , R^a và R^b là như được xác định trong công thức (I).

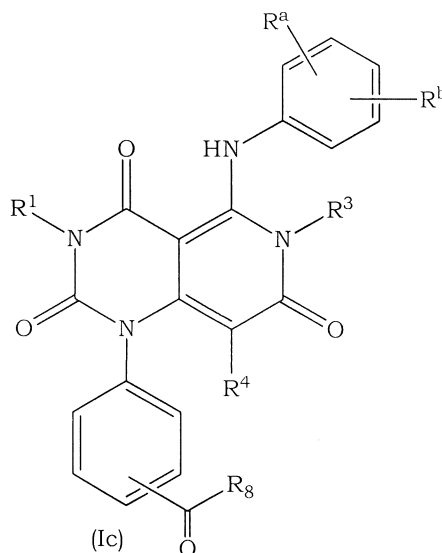
Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Ib):



trong đó;

R^1 , R^3 , R^4 , R^7 , R^a và R^b là như được xác định trong công thức (I);

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Ic):



trong đó:

R^1 , R^3 , R^4 , R^8 , R^a và R^b là như được xác định trong công thức (I).

Các thuật ngữ chung được sử dụng trong công thức bất kỳ trong bản mô tả có thể được xác định như sau; tuy nhiên, nghĩa được chỉ ra không được hiểu là nhằm để giới hạn phạm vi của chính thuật ngữ đó.

Thuật ngữ “alkyl”, trong bản mô tả, nghĩa là hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon. Tốt hơn là chuỗi alkyl có thể chứa từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon. Tốt hơn nữa là mạch alkyl có thể chứa đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ điển hình về alkyl bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, iso-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, và n-hexyl.

Thuật ngữ “alkenyl” trong bản mô tả, nghĩa là nhóm “alkyl” như được xác định trong bản mô tả chứa từ 2 đến 20 nguyên tử cacbon và chứa ít nhất một liên kết đôi. Ví dụ điển hình về alkenyl bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, pent-2-enyl, hex-3-enyl, alyl, vinyl, và dạng tương tự.

“Alkyl”, “alkenyl” như được xác định trong bản mô tả có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm oxo, halogen, nitro, xyano, haloalkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, $-OR^{10b}$, $-SO_2R^{10a}$, $-C(=O)R^{10a}$, $-C(=O)OR^{10a}$, $-OC(=O)R^{10a}$, $-C(=O)N(H)R^{10}$, $-C(=O)N(alkyl)R^{10}$, $-N(H)C(=O)R^{10a}$, $-N(H)R^{10}$, $-N(alkyl)R^{10}$, $-N(H)C(=O)N(H)R^{10}$, $-N(H)C(=O)N(alkyl)R^{10}$, $-NH-SO_2-alkyl$ và $-NH-SO_2-xycloalkyl$; trong đó, R^{10} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl,

alkenyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroaryl, và heteroxycyl; R^{10a} được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, haloalkyl, perhaloalkyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heteroxycyl; R^{10b} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, alkenyl, haloalkyl, perhaloalkyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroaryl, và heteroxycyl.

Thuật ngữ “haloalkyl” nghĩa là alkyl, trường hợp có thể là, được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, trong đó các nhóm alkyl là như được xác định ở trên. Thuật ngữ “halo” được sử dụng ở đây có thể được sử dụng thay thế cho thuật ngữ “halogen” và nghĩa là F, Cl, Br hoặc I. Ví dụ về “haloalkyl” bao gồm nhưng không bị giới hạn ở triflometyl, diflometyl, 2,2,2-trifloetyl, pentafloretyl, pentacloetyl, 4,4, 4-triflobutyl, 4,4-difloxyclohexyl, clometyl, diclometyl, triclometyl, 1-brometyl và dạng tương tự. Thuật ngữ nhóm “perhaloalkyl” như được xác định ở trên trong đó tất cả nguyên tử hydro của nhóm alkyl được thế bằng halogen, được lấy làm ví dụ là triflometyl, pentafloretyl và dạng tương tự.

Thuật ngữ “xycloalkyl” như được sử dụng trong bản mô tả, nghĩa là hệ vòng không thom một vòng, hai vòng, hoặc ba vòng chứa từ 3 đến 14 nguyên tử cacbon, tốt hơn là vòng xycloalkyl một vòng chứa từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ về hệ vòng một vòng bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, và xyclooctyl. Ví dụ về hệ vòng hai vòng là hệ vòng một vòng được tạo cầu nối trong đó hai nguyên tử cacbon không liền kề của vòng một vòng được nối với nhau bằng cầu nối alkylen. Ví dụ điển hình về hệ vòng hai vòng bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, bixyclo[3,1,1]heptan, bixyclo[2,2,1]heptan, bixyclo[2,2,2]octan, bixyclo[3,2,2]nonan, bixyclo[3,3,1]nonan, và bixyclo[4,2,1]nonan, bixyclo[3,3,2]decan, bixyclo[3,1,0]hexan, bixyclo[4,1,0]heptan, bixyclo[3,2,0]heptan, octahydro-1H-inden. Ví dụ về hệ vòng ba vòng là hệ vòng hai vòng trong đó hai nguyên tử cacbon không liền kề của vòng hai vòng được liên kết bằng liên kết hoặc cầu nối alkylen. Ví dụ điển hình về hệ vòng ba vòng bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, trixyclo[3,3,1,0^{3,7}]nonan và trixyclo[3,3,1,1^{3,7}]decan (adamantan). Thuật ngữ xycloalkyl cũng bao gồm hệ vòng xoắn trong đó các vòng được tạo vòng trên một nguyên tử cacbon duy nhất, ví dụ về các hệ vòng xoắn là spiro[2,5]octan, spiro[4,5]decan, spiro[bixyclo[4,1,0]heptan-2,1'-xyclopentan], hexahydro-2'H-spiro[xyclopropan-1,1'-pentalen].

Thuật ngữ “xycloalkenyl” trong bản mô tả, nghĩa là nhóm xycloalkyl như được

xác định ở trên chứa ít nhất một liên kết đôi.

“Xycloalkyl” và “xycloalkenyl” như được xác định ở trên có thể được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm oxo, halogen, nitro, xyano, hydroxyl, hydroxyalkyl, alkyl, alkenyl, perhaloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, $-OR^{10b}$, $-SO_2R^{10a}$, $-C(=O)R^{10a}$, $-C(=O)OR^{10a}$, $-OC(=O)R^{10a}$, $-C(=O)N(H)R^{10}$, $-C(=O)N(alkyl)R^{10}$, $-N(H)C(=O)R^{10a}$, $-N(H)R^{10}$, $-N(alkyl)R^{10}$, $-N(H)C(=O)N(H)R^{10}$, $-N(H)C(=O)N(alkyl)R^{10}$, $-NH-SO_2-alkyl$ và $-NH-SO_2-xycloalkyl$; trong đó, R^{10} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, alkenyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroaryl, và heteroxyclyl; R^{10a} được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, perhaloalkyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl; R^{10b} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, alkenyl, perhaloalkyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroaryl, và heteroxyclyl.

Thuật ngữ “aryl” dùng để chỉ hệ vòng hydrocacbon thơm một vòng, hai vòng hoặc ba vòng hoá trị một. Ví dụ về các nhóm aryl bao gồm phenyl, naphtyl, anthracenyl, florenyl, indenyl, azulenyl, và dạng tương tự. Nhóm aryl cũng bao gồm các hydrocacbon thơm hai vòng và ba vòng no một phần như tetrahydro-naphtalen. Nhóm aryl còn bao gồm vòng aryl được ngưng tụ với vòng heteroaryl hoặc dị vòng như 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl; 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl; 2,3-dihydro-benzofuran-5-yl; 2,3-dihydro-benzofuran-4-yl; 2,3-dihydro-benzofuran-6-yl; 2,3-dihydro-benzofuran-6-yl; 2,3-dihydro-1H-indol-5-yl; 2,3-dihydro-1H-indol-4-yl; 2,3-dihydro-1H-indol-6-yl; 2,3-dihydro-1H-indol-7-yl; benzo[1,3]dioxol-4-yl; benzo[1,3]dioxol-5-yl; 1,2,3,4-tetrahydroquinoliny; 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoliny; 2,3-dihydrobenzothien-4-yl, 2-oxoindolin-5-yl.

Aryl như được xác định trong bản mô tả có thể được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, nitro, xyano, hydroxy, alkyl, alkenyl, perhaloalkyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, dị vòng, -O-alkyl, -O-perhaloalkyl, -N(alkyl)alkyl, -N(H)alkyl, $-NH_2$, $-SO_2-alkyl$, $-SO_2-perhaloalkyl$, $-N(alkyl)C(=O)alkyl$, $-N(H)C(=O)alkyl$, $-C(=O)N(alkyl)alkyl$, $-C(=O)N(H)alkyl$, $-C(=O)NH_2$, $-SO_2N(alkyl)alkyl$, $-SO_2N(H)alkyl$, $-SO_2NH_2$, $-NH-SO_2-alkyl$ và $-NH-SO_2-xycloalkyl$;

Thuật ngữ “heteroaryl” dùng để chỉ hệ vòng một vòng, hai vòng, hoặc ba vòng 5

đến 14 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại trên vòng được chọn từ O, N, hoặc S, và các nguyên tử trên vòng còn lại là cacbon (với nguyên tử hydro thích hợp trừ khi có quy định khác), trong đó ít nhất một vòng trong hệ vòng này là vòng thơm. Các nhóm heteroaryl có thể được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế. Theo một phương án, 0, 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử của mỗi vòng của nhóm heteroaryl có thể được thế bằng nhóm thế. Ví dụ về các nhóm heteroaryl bao gồm pyridyl, 1-oxo-pyridyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, imidazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, quinolinyl, pyrazolyl, isothiazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, triazolyl, thiadiazolyl, isoquinolinyl, benzoxazolyl, benzofuranyl, indoliziny, imidazopyridyl, tetrazolyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzothiadiazolyl, benzoxadiazolyl, indolyl, azaindolyl, imidazopyridyl, quinazolinyl, purinyl, pyrolo[2,3]pyrimidinyl, pyrazolo[3,4]pyrimidinyl, và benzo(b)thienyl, 2,3-thiadiazolyl, 1H-pyrazolo[5,1-c]-1,2,4-triazolyl, pyrolo[3,4-d]-1,2,3-triazolyl, xyclopentatriazolyl, 3H-pyrolo[3,4-c] isoxazolyl và dạng tương tự.

Heteroaryl như được xác định trong bản mô tả có thể được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, nitro, xyano, hydroxy, alkyl, alkenyl, perhaloalkyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, dị vòng, -O-alkyl, O-perhaloalkyl, -N(alkyl)alkyl, -N(H)alkyl, -NH₂, -SO₂-alkyl, -SO₂-perhaloalkyl, -N(alkyl)C(=O)alkyl, -N(H)C(=O)alkyl, -C(=O)N(alkyl)alkyl, -C(=O)N(H)alkyl, -C(=O)NH₂, -SO₂N(alkyl)alkyl, -SO₂N(H)alkyl, -SO₂NH₂, -NH-SO₂-alkyl và -NH-SO₂-xycloalkyl.

Thuật ngữ “dị vòng” hoặc “mạch dị vòng” trong bản mô tả, nghĩa là nhóm “xycloalkyl” trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon được thay thế bằng -O-, -S-, -S(O₂)-, -S(O)-, -N(R^m)-, -Si(R^m)Rⁿ-, trong đó, R^m và Rⁿ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, và heteroxyclyl. Dị vòng này có thể được nối với gốc phân tử mẹ qua nguyên tử cacbon bất kỳ hoặc nguyên tử nitơ bất kỳ được chứa trong dị vòng. Ví dụ điển hình về dị vòng một vòng bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, azetidiny, azepanyl, aziridiny, diazepanyl, 1,3-dioxanyl, 1,3-dioxolanyl, 1,3-dithiolanyl, 1,3-dithianyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, isothiazolinyl, isothiazolidinyl, isoxazolinyl, isoxazolidinyl, morpholinyl, oxadiazolinyl, oxadiazolidinyl, oxazolinyl, oxazolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, pyranyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl,

tetrahydrothienyl, thiadiazolynyl, thiadiazolidynyl, thiazolynyl, thiazolidynyl, thiomorpholynyl, 1,1-dioxidothiomorpholynyl (thiomorpholin sulfon), thiopyranyl, và trithianyl. Ví dụ điển hình về dị vòng hai vòng bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở 1,3-benzodioxolyl, 1,3-benzodithiolyl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl, 2,3-dihydro-1-benzofuranyl, 2,3-dihydro-1-benzothienyl, 2,3-dihydro-1 H-indolyl và 1,2,3,4-tetrahydroquinolynyl. Thuật ngữ dị vòng cũng bao gồm hệ dị vòng có cầu nối như azabixyclo[3,2,1]octan, azabixyclo[3,3,1]nonan và dạng tương tự.

Nhóm heteroxyclyl có thể được thế hoặc không được thế trên nguyên tử cacbon vòng bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, nitro, xyano, oxo, alkyl, alkenyl, perhaloalkyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, $-OR^{10b}$, $-C(=O)OR^{10a}$, $-OC(=O)R^{10a}$, $-C(=O)N(H)R^{10}$, $-C(=O)N(alkyl)R^{10}$, $-N(H)C(=O)R^{10a}$, $-N(H)R^{10}$, $-N(alkyl)R^{10}$, $-N(H)C(=O)N(H)R^{10}$, $-N(H)C(=O)N(alkyl)R^{10}$; các nhóm thế trên nguyên tử nitơ vòng của “dị vòng” được chọn từ alkyl, alkenyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroaryl, $-SO_2R^{10a}$, $-C(=O)R^{10a}$, $C(=O)OR^{10a}$, $-C(=O)N(H)R^{10}$, $-C(=O)N(alkyl)R^{10}$, $-NH-SO_2-alkyl$ và $-NH-SO_2-xycloalkyl$; R^{10a} được chọn từ alkyl, alkenyl, perhaloalkyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl; R^{10b} được chọn từ hydro, alkyl, alkenyl, perhaloalkyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroaryl, và heteroxyclyl.

Thuật ngữ “oxo” có nghĩa là oxy hóa trị hai ($=O$) được gắn vào nhóm mẹ. Ví dụ oxo được gắn vào cacbon tạo thành cacbonyl, oxo được thế trên xyclohexan tạo thành xyclohexanon, và dạng tương tự.

Thuật ngữ “được tạo vòng” nghĩa là hệ vòng được tạo vòng với vòng khác ở nguyên tử cacbon của hệ vòng hoặc ngang qua liên kết của hệ vòng này như trong trường hợp hệ vòng ngưng tụ hoặc hệ vòng xoắn.

Thuật ngữ “có cầu nối” nghĩa là hệ vòng chứa cầu nối alkylen có từ 1 đến 4 đơn vị metylen nối hai nguyên tử vòng không liền kề.

Cần hiểu rằng các hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib) và (Ic) về mặt cấu trúc bao gồm tất cả các chất hồ biến và muối được dụng mà có thể được dự tính từ cấu trúc hóa học của loại được mô tả ở đây.

Hợp chất mà raxemat, chất hồ biến của nó và muối được dụng của chúng như

được mô tả trên đây trong đó hợp chất có công thức tổng quát I, (Ia), (Ib) và (Ic) được chọn từ nhóm bao gồm:

1-(3-(xyclopropylsulfonyl)phenyl)-5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-6,8-dimetyl pyrido [4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (hợp chất 1);

3-xyclopropyl-5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-1-(3-(3-hydroxyazetidin-1-yl) phenyl)-6,8-dimetylpyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (Hợp chất 2);

3-xyclopropyl-1-(3-(xyclopropylsulfonyl)phenyl)-5-((2-flo-4-iodophenyl) amino)-6,8-dimetylpyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (Hợp chất 3);

3-xyclopropyl-5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-6,8-dimetyl-1-(3-(2-oxoazetidin-1-yl)phenyl)pyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (Hợp chất 4)

3-xyclopropyl-5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-6,8-dimetyl-1-(3-(oxetan-3-y lamino)phenyl)pyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (Hợp chất 5)

tert-butyl 3-((3-(3-xyclopropyl-5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-6,8-dimetyl-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)phenyl)carbamoyl) azetidin-1-cacboxylat (Hợp chất 6)

3-xyclopropyl-5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-6,8-dimetyl-1-(3-(oxetan-3-yloxy) phenyl)pyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (Hợp chất 7)

1-(3-(azetidin-1-yl)phenyl)-3-xyclopropyl-5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-6,8-dimetyl pyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (Hợp chất 8)

3-xyclopropyl-5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-1-(3-(3-hydroxyoxetan-3-yl) phenyl)-6,8-dimetylpyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (Hợp chất 9)

N-(3-(3-xyclopropyl-5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-6,8-dimetyl-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)phenyl)-3-metyloxetan-3-carboxamit (Hợp chất 10)

1-(3-(xyclopropanacabonyl)phenyl)-3-xyclopropyl-5-((2-flo-4-iodophenyl) amino)-6,8-dimetylpyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (Hợp chất 11)

1-(3-(xyclopropylsulfonyl)phenyl)-5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-3,6,8-trimetylpyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (Hợp chất 12)

5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-3,6,8-trimetyl-1-(3-((oxetan-3-yloxy)metyl)phenyl)pyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (Hợp chất 13)

5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-1-(3-(3-hydroxyoxetan-3-yl)phenyl)-3,6,8-trimetylpyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (Hợp chất 14)

5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-3,6,8-trimetyl-1-(3-(oxetan-3-yloxy)phenyl)pyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (Hợp chất 15)

1-(3-(azetidin-1-yl)phenyl)-5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-3,6,8-trimetylpyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (Hợp chất 16)

5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-3,6,8-trimetyl-1-(3-(oxetan-3-ylamino)phenyl)pyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (Hợp chất 17)

N-(3-(5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-3,6,8-trimetyl-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)phenyl)-3-metyloxetan-3-carboxamit (Hợp chất 18)

2-((1-(3-(5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-3,6,8-trimetyl-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)phenyl)azetidin-3-yl)oxy)axetamit (Hợp chất 19)

5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-1-(3-(3-flooxetan-3-yl)phenyl)-3,6,8-trimetylpyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (Hợp chất 20)

N-(3-(3-xyclopropyl-5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-6,8-dimetyl-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)phenyl)azetidin-3-carboxamit (Hợp chất 21)

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp ức chế enzym MEK bao gồm bước cho enzym MEK này tiếp xúc với chế phẩm chứa hợp chất có công thức I, Ia, Ib, Ic, dạng hồ biến của chúng hoặc muối được dụng của chúng, đủ để ức chế enzym này, trong đó MEK kinaza bị ức chế bởi enzym đã nêu, mà xảy ra trong tế bào.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị rối loạn do MEK gây ra ở đối tượng bị mắc rối loạn này, bao gồm cho đối tượng này sử dụng lượng hữu hiệu chế phẩm chứa hợp chất có công thức I, Ia, Ib, Ic, dạng hồ biến của chúng hoặc muối được dụng của

chúng. Phương pháp điều trị này cũng có thể được kết hợp với liệu pháp bổ sung như xạ trị, hóa trị, hoặc tổ hợp của chúng.

Các rối loạn do MEK gây ra như nêu trên bao gồm bệnh viêm, nhiễm khuẩn, rối loạn do tự miễn, đột quy, thiếu máu cục bộ, rối loạn tim, các rối loạn thần kinh, các rối loạn xơ hóa, rối loạn tăng sinh, rối loạn tăng sinh quá mức, khối u, bệnh bạch cầu, u bướu, ung thư, ung thư biểu mô, các bệnh chuyển hóa và bệnh ác tính.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh tăng sinh ở đối tượng bao gồm cho đối tượng này sử dụng lượng hữu hiệu chế phẩm chứa hợp chất có công thức I, Ia, Ib, Ic, dạng hồ biến của chúng hoặc muối dược dụng của chúng. Bệnh tăng sinh này bao gồm bệnh ung thư, bệnh vẩy nến, chứng tái phát hẹp (van tim), bệnh tự miễn, hoặc bệnh xơ vữa động mạch.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh viêm ở đối tượng bao gồm cho đối tượng này sử dụng lượng hữu hiệu chế phẩm chứa hợp chất có công thức I, Ia, Ib, Ic, dạng hồ biến của chúng hoặc muối dược dụng của chúng. Bệnh viêm này bao gồm viêm khớp dạng thấp hoặc bệnh xơ cứng rải rác.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp làm thoái hóa, ức chế sự sinh trưởng hoặc tiêu diệt các tế bào ung thư bao gồm cho các tế bào tiếp xúc với lượng hữu hiệu chế phẩm để làm thoái hóa, ức chế sự sinh trưởng hoặc tiêu diệt các tế bào ung thư, chế phẩm này chứa hợp chất có công thức I, Ia, Ib, Ic, dạng hồ biến của chúng hoặc muối dược dụng của chúng.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp ức chế sự tăng kích thước khối u, làm giảm kích thước khối u, giảm quá trình tăng sinh khối u hoặc ngăn ngừa quá trình tăng sinh khối u ở đối tượng cần điều trị bao gồm cho đối tượng này sử dụng lượng hữu hiệu chế phẩm để ức chế sự gia tăng kích thước khối u, làm giảm kích thước khối u, giảm quá trình tăng sinh khối u hoặc ngăn ngừa quá trình tăng sinh khối u, chế phẩm này chứa hợp chất có công thức I, Ia, Ib, Ic, dạng hồ biến của chúng hoặc muối dược dụng của chúng.

Con đường MEK-ERK được hoạt hóa trong nhiều tình trạng viêm (Kyriakis và Avruch 1996, Vol. 271, No. 40, pp. 24313–24316; Hammaker et al., J Immunol 2004;172:1612-1618), bao gồm viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm ruột và COPD. MEK

điều hòa quá trình sinh tổng hợp xytokin gây viêm TNF, IL-6 và IL-1. Đã có báo cáo rằng chất ức chế MEK gây cản trở quá trình sản xuất/ tiết các xytokin này.

Sáng chế đề cập đến chất ức chế MEK kinaza để điều trị các rối loạn gây ra bởi sự hoạt hóa quá mức, sự hoạt hóa bất thường, sự hoạt hóa cơ định, đột biến chức năng có lợi của MEK kinaza và/hoặc kinaza cơ chất của nó mà bao gồm nhưng không bị giới hạn ở, ERK. Các rối loạn này bao gồm rối loạn tăng sinh quá mức mà bao gồm nhưng không bị giới hạn ở, bệnh vẩy nến, sẹo lồi, chứng tăng sản của da, tăng sản lành tính tuyến tiền liệt (BPH), các khối u rắn như ung thư đường hô hấp (bao gồm nhưng không bị giới hạn ở, ung thư biểu mô phổi tế bào nhỏ và không tế bào nhỏ), ung thư não (bao gồm nhưng không bị giới hạn ở, u thần kinh đệm, u nguyên bào tủy, u màng não thất, u ngoại bì thần kinh và khối u tuyến tủy), ung thư vú (bao gồm nhưng không bị giới hạn ở, ung thư biểu mô ống dẫn sữa, ung thư biểu mô tiểu thùy xâm lấn, ung thư biểu mô ống dẫn sữa và tiểu thùy tại chỗ), ung thư cơ quan sinh sản (bao gồm nhưng không bị giới hạn ở, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tinh hoàn, ung thư buồng trứng, ung thư nội mạc tử cung, ung thư cổ tử cung, ung thư âm đạo, ung thư âm hộ, và sarcom của tử cung), ung thư đường tiêu hóa (bao gồm nhưng không bị giới hạn ở, ung thư thực quản, ung thư ruột kết, ung thư trực kết tràng, ung thư dạ dày, ung thư túi mật, ung thư tụy, ung thư trực tràng, ung thư hậu môn, ung thư ruột non và ung thư tuyến nước bọt), ung thư đường tiết niệu (bao gồm nhưng không bị giới hạn ở, ung thư bàng quang, ung thư niệu quản, ung thư thận, ung thư tuyến thận, ung thư niệu đạo và nhú thận), ung thư mắt (bao gồm nhưng không bị giới hạn ở, u melanin trong mắt, và u nguyên bào võng mạc), ung thư gan (bao gồm nhưng không bị giới hạn ở, ung thư biểu mô tế bào gan, và ung thư biểu mô đường mật), ung thư da (bao gồm nhưng không bị giới hạn ở, u melanin, ung thư biểu mô tế bào vảy, sacôm Kaposi, ung thư da tế bào Merkel, ung thư da không melanin), ung thư đầu và cổ (bao gồm nhưng không bị giới hạn ở, ung thư thanh quản, ung thư mũi họng, ung thư hạ họng, ung thư miệng-hầu, ung thư môi và ung thư khoang miệng và ung thư tế bào vảy), ung thư tuyến giáp, ung thư tuyến cận giáp, và các di căn của chúng. Rối loạn tăng sinh mạnh cũng bao gồm, bệnh bạch cầu (bao gồm nhưng không bị giới hạn ở, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, bệnh bạch cầu tủy xương mãn tính, bệnh bạch cầu lympho bào mãn tính, và bệnh bạch cầu tế bào lông), sacôm (bao gồm nhưng không bị giới hạn ở, sacôm mô mềm, sacôm xương, sacôm lympho, sacôm cơ vân), và u bạch huyết (bao gồm nhưng

không bị giới hạn ở, u bạch huyết không phải dạng Hodgkin, u bạch huyết liên quan đến AIDS, u bạch huyết tế bào T ở da, u bạch huyết Burkitt, bệnh Hodgkin, và u bạch huyết hệ thần kinh trung ương).

Sáng chế đề cập đến chất ức chế MEK kinaza dùng để điều trị các rối loạn liên quan đến sự điều hòa bất thường hoạt tính kinaza ngoại bào gây nguyên phân bao gồm nhưng không bị giới hạn ở, chứng gan to, bệnh suy tim, tim to, bệnh đái đường, đột quỵ, bệnh Alzheimer, bệnh xơ nang, sốc nhiễm trùng hoặc bệnh hen.

Sáng chế đề cập đến chất ức chế MEK kinaza dùng để điều trị các bệnh và các rối loạn liên quan đến sự tạo mạch bất thường, không bình thường và/hoặc quá mức. Các rối loạn liên quan đến sự tạo mạch này bao gồm nhưng không bị giới hạn ở, sự sinh trưởng và di căn khối u, tắc tĩnh mạch võng mạc thiếu máu cục bộ, bệnh võng mạc do đái tháo đường, sự thoái hoá điểm vàng, chứng tăng nhãn áp tạo mạch mới, bệnh vẩy nến, chứng viêm, viêm khớp dạng thấp, chứng tái phát hẹp ống ghép động mạch (van tim), chứng tái phát hẹp (van tim) và chứng tái phát hẹp trong stent.

Hợp chất được đề cập trong sáng chế có thể được sử dụng làm tác nhân trị liệu đơn (duy nhất) hoặc trong tổ hợp với hoạt chất khác, bao gồm các chất hóa trị liệu và chất kháng viêm. Các tổ hợp này bao gồm nhưng không bị giới hạn ở, sự kết hợp chất ức chế MEK kinaza với chất chống nguyên phân, chất chống tạo mạch, chất alkyl hóa, chất chống tăng sinh quá mức, chất chống chuyển hoá, chất cài xen ADN, chất ức chế chu kỳ tế bào, chất ức chế kinaza, chất ức chế yếu tố sinh trưởng, chất ức chế enzyme, chất ức chế topoisomeraza, chất điều biến đáp ứng sinh học hoặc các chất kháng hormon.

Thuật ngữ “nhiệt độ phòng” biểu thị nhiệt độ bất kỳ nằm trong khoảng từ 20°C đến khoảng 40°C, ngoại trừ và theo cách khác nó được đề cập cụ thể trong phần mô tả.

Các sản phẩm trung gian và hợp chất theo sáng chế có thể thu được ở dạng tinh khiết theo cách đã biết trong lĩnh vực này, ví dụ, bằng cách chưng cất hết dung môi trong chân không và tái kết tinh phần cặn thu được từ dung môi thích hợp, như pentan, dietyl ete, isopropyl ete, cloroform, diclometan, etyl axetat, axeton hoặc các dạng kết hợp của chúng hoặc thực hiện một trong số các phương pháp tinh chế, như sắc ký cột (ví dụ, sắc ký cột nhanh) trên nguyên liệu hỗ trợ thích hợp như nhôm oxit hoặc silicagel bằng cách sử dụng dung môi rửa giải như diclometan, etyl axetat, hexan, metanol, axeton và các

dạng kết hợp của chúng. Phương pháp LC-MS điều chế cũng được sử dụng để tinh chế các phân tử được mô tả ở đây.

Các muối của hợp chất có công thức I có thể thu được bằng cách hòa tan hợp chất này trong dung môi thích hợp, ví dụ trong hydrocacbon được clo hóa, như metyl clorua hoặc cloroform hoặc rượu béo có khối lượng phân tử thấp, ví dụ, etanol hoặc isopropanol, mà sau đó được xử lý bằng axit hoặc bazơ mong muốn như được nêu trong Berge S.M. et al. "Pharmaceutical Salts, review article in Journal of Pharmaceutical sciences Vol. 66, pages 1-19 (1977)" và trong cẩm nang về các tính chất của muối được dụng, chọn lọc, và sử dụng của P.H.Einrich Stahland Camille G.wermuth, Wiley- VCH (2002). Danh sách muối thích hợp cũng có thể được tìm thấy trong Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, p. 1445, và Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977). Ví dụ, muối này có thể là muối của kim loại kiềm (ví dụ, natri hoặc kali), kim loại kiềm thổ (ví dụ, canxi), hoặc amoni.

Hợp chất theo sáng chế hoặc chế phẩm của chúng có khả năng được sử dụng làm muối cộng axit, muối cộng hoặc được trung hoà bazơ được dụng, được tạo thành bằng phản ứng với axit vô cơ, như axit clohydric, axit bromhydric, axit percloric, axit nitric, axit thioxyanic, axit sulfuric, và axit phosphoric, và axit hữu cơ như axit formic, axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit lactic, axit pyruvic, axit oxalic, axit malonic, axit succinic, axit maleic, và axit fumaric, hoặc bằng phản ứng với bazơ vô cơ, như natri hydroxit, kali hydroxit. Việc chuyển hóa thành muối được thực hiện bằng cách xử lý hợp chất bazơ với ít nhất lượng tỷ lệ của axit thích hợp. Thông thường, bazơ tự do được hòa tan trong dung môi hữu cơ trơ như dietyl ete, etyl axetat, cloroform, etanol, metanol, và dạng tương tự, và axit được bổ sung trong dung môi tương tự. Hỗn hợp này được giữ ở nhiệt độ thích hợp (ví dụ, nằm trong khoảng từ 0°C đến 50°C). Muối tạo thành tự kết tủa hoặc có thể được lấy ra khỏi dung dịch với dung môi ít phân cực.

Hợp chất có công thức I theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng hỗn biến, như chất hỗn biến keto-enol. Các dạng hỗn biến này đều thuộc mục đích của sáng chế và các chất hỗn biến này có thể ở dạng cân bằng nhau hoặc có dạng chiếm ưu thế hơn các dạng còn lại.

Tiền dược chất có thể được bào chế tại chỗ trong quá trình phân lập và tinh chế hợp chất, hoặc bằng cách cho hợp chất đã được tinh chế phản ứng riêng rẽ với chất tạo

dẫn xuất thích hợp. Ví dụ, nhóm hydroxy có thể được chuyển hóa thành este qua quá trình xử lý bằng axit carboxylic trong điều kiện có mặt chất xúc tác. Ví dụ về các gốc tiền dược chất rượu dễ phân cắt bao gồm gốc este alkyl mạch ngắn được thế hoặc không được thế, phân nhánh hoặc không phân nhánh, ví dụ, etyl este, este alkenyl mạch ngắn, este di-alkylamino mạch ngắn alkyl mạch ngắn, ví dụ, dimethylaminoethyl este, este axylamino alkyl mạch ngắn, este axyloxy alkyl mạch ngắn (ví dụ, pivaloyloxymethyl este), aryl este, ví dụ, phenyl este, este aryl-alkyl mạch ngắn, ví dụ, benzyl este, được thế hoặc không được thế, ví dụ, bằng các nhóm thế methyl, halo, hoặc metoxy, aryl và este aryl-alkyl mạch ngắn, amit, amit alkyl mạch ngắn, amit di-alkyl mạch ngắn, và hydroxy amit.

Thuật ngữ “tiền dược chất” dùng để chỉ dẫn xuất của hợp chất, mà dẫn xuất này, khi được dùng cho động vật máu nóng, ví dụ người, được chuyển hóa thành hợp chất (thuốc). Sự phân cắt kiểu enzym và/hoặc thủy phân hóa học của hợp chất theo sáng chế diễn ra theo cách mà dạng thuốc được cấp phép (thuốc axit carboxylic ban đầu) được giải phóng, và gốc hoặc các gốc tách ra vẫn không độc hoặc được chuyển hoá sao cho sản phẩm chuyển hóa không độc được tạo ra. Ví dụ, nhóm axit carboxylic có thể được este hóa, ví dụ, bằng nhóm methyl hoặc nhóm ethyl để tạo ra este. Khi este được sử dụng cho bệnh nhân, este này là bị phân cắt, bằng enzym hoặc không bằng enzym, theo kiểu khử, theo kiểu oxy hóa, hoặc thủy phân, để lộ ra nhóm anion. Nhóm anion có thể được este hóa với gốc (ví dụ, axyloxymethyl este) mà bị phân cắt để lộ ra hợp chất trung gian mà sau đó phân ly để tạo ra hoạt chất.

Chất ức chế được đề cập trong sáng chế có thể được kết hợp với chất chống viêm hoặc chất mà có lợi ích điều trị các tình trạng bệnh bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, chứng gan to, bệnh suy tim, tim to, bệnh đái tháo đường, đột quỵ, bệnh Alzheimer, bệnh xơ nang, sốc nhiễm trùng hoặc bệnh hen, bệnh vồng mạc do đái tháo đường, tắc tĩnh mạch vồng mạc do thiếu máu cục bộ, sự thoái hoá điểm vàng, chứng tăng nhãn áp tạo mạch mới, bệnh vẩy nến, chứng viêm, viêm khớp dạng thấp, chứng tái phát hẹp (van tim), chứng tái phát hẹp trong stent, và chứng tái phát hẹp ống ghép động mạch (van tim).

Thuật ngữ “hoạt tính kinaza bất thường” dùng để chỉ bất kỳ biểu hiện hoặc hoạt tính không bình thường của gen mã hóa kinaza hoặc của polypeptit nó mã hoá. Ví dụ về

hoạt tính kinaza bất thường này, bao gồm nhưng không bị giới hạn ở, sự biểu hiện quá mức của gen hoặc polypeptit, sự khuếch đại gen, các đột biến mà tạo ra hoạt tính hoạt động cơ định hoặc hoạt tính kinaza hoạt động mạnh, các đột biến gen, đột biến mất đoạn, đột biến thế, đột biến thêm đoạn, và dạng tương tự.

Vì thế sáng chế cũng đề xuất được phẩm, chứa hợp chất có công thức chung (I) như được xác định ở trên, dạng hồ biến của nó, muối được dụng của nó kết hợp với các chất mang, chất pha loãng, tá được dụng thông thường và dạng tương tự.

Chất mang (hoặc tá được) được dụng tốt hơn là chất mà trợ về mặt hóa học với hợp chất theo sáng chế và là chất không có tác dụng phụ có hại hoặc độc tính trong các điều kiện sử dụng. Các chất mang hoặc tá được dụng này bao gồm nước muối (ví dụ, nước muối 0,9%), Cremophor EL (là dẫn xuất của dầu thầu dầu và etylen oxit mua được từ Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) (ví dụ, 5% Cremophor EL/5% etanol/90% nước muối, 10% Cremophor EL/90% nước muối, hoặc 50% Cremophor EL/50% etanol), propylen glycol (ví dụ, 40% propylen glycol/10% etanol/50% nước), polyetylen glycol (ví dụ, 40% PEG 400/60% nước muối), và rượu (ví dụ, 40% etanol/60% nước). Chất mang được dụng được ưu tiên là polyetylen glycol, như PEG 400, và đặc biệt là chế phẩm chứa 40% PEG 400 và 60% nước hoặc nước muối. Việc lựa chọn chất mang sẽ phụ thuộc một phần vào hợp chất cụ thể được chọn, cũng như phương pháp cụ thể được sử dụng để cung cấp chế phẩm. Do đó, có nhiều loại chế phẩm thích hợp của được phẩm theo sáng chế.

Được lấy làm ví dụ và không nhằm hạn chế phạm vi sáng chế là các chế phẩm sau đây, ví dụ chế phẩm để sử dụng qua đường miệng, khí dung, ngoài đường tiêu hóa, dưới da, trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong cơ, trong màng bụng, trực tràng, và âm đạo.

Được phẩm có thể được sử dụng ngoài đường tiêu hóa, ví dụ, trong tĩnh mạch, trong động mạch, dưới da, trong da, trong não thất, hoặc trong cơ. Do vậy, sáng chế đề xuất chế phẩm để sử dụng ngoài đường tiêu hóa mà bao gồm dung dịch chứa hợp chất theo sáng chế được hòa tan hoặc được tạo huyền phù trong chất mang được chấp nhận để sử dụng ngoài đường tiêu hóa, bao gồm dung dịch tiêm đẳng trương vô trùng chứa nước và không chứa nước.

Nói chung, yêu cầu về chất mang được dụng cho chế phẩm dùng ngoài đường

tiêu hóa là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Xem *Pharmaceutics and Pharmacy Practice*, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, PA, Banker and Chalmers, eds., pages 238-250 (1982), và *ASHP Handbook on Injectable Drugs*, Toissel, 4th ed., pages 622-630 (1986). Các chế phẩm này bao gồm dung dịch chứa chất chống oxy hóa, chất đệm, chất kìm hãm vi khuẩn, và chất hòa tan mà tạo cho chế phẩm đẳng trương với máu của người nhận dự kiến, và các huyền phù vô trùng dạng nước và không phải dạng nước mà có thể chứa chất tạo huyền phù, chất hòa tan, chất làm đặc, các chất ổn định, và chất bảo quản. Hợp chất này có thể được sử dụng trong chất pha loãng có thể chấp nhận được về mặt sinh lý trong chất mang được dụng, như chất lỏng vô trùng hoặc hỗn hợp của các chất lỏng, bao gồm nước, nước muối, dung dịch dextroza nước và dung dịch đường liên quan, rượu, như etanol, isopropanol (ví dụ, trong cách dùng khu trú), hoặc rượu hexadexyl, glycol, như propylen glycol hoặc polyetylen glycol, dimetylsulfoxit, glyxerol ketal, như 2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-metanol, etc, như poly(etylenglycol) 400, dầu, axit béo, este axit béo hoặc glyxerit, hoặc axit béo glyxerit được axetyl hóa, có hoặc không có sự bổ sung chất hoạt động bề mặt được dụng, như xà phòng hoặc chất tẩy rửa, chất tạo huyền phù, như pectin, các cacbome, metylxenluloza, hydroxypropylmetyl xenluloza, hoặc carboxymetyl xenluloza, hoặc chất nhũ hóa và tá dược được dụng khác.

Dầu có thể sử dụng trong chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa gồm có dầu mỡ, mỡ động vật, dầu thực vật, và dầu tổng hợp. Ví dụ cụ thể về dầu có thể sử dụng trong chế phẩm này bao gồm dầu lạc, dầu đậu tương, dầu vừng, dầu hạt bông, dầu ngô, dầu oliu, dầu vazolin, và dầu khoáng. Axit béo thích hợp để sử dụng trong chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm có axit oleic, axit stearic, và axit isostearic. Etyl oleat và isopropyl myristat là những ví dụ về este của axit béo thích hợp.

Các xà phòng thích hợp để sử dụng trong chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm muối kim loại kiềm béo, muối amoni, và muối trietanolamin, và chất tẩy rửa thích hợp bao gồm (a) chất tẩy rửa cation như, ví dụ, dimetyl dialkyl amoni halogenua, và alkyl pyridini halogenua, (b) chất tẩy rửa anion như, ví dụ, alkyl, aryl, và olefin sulfonat, alkyl, olefin, etc, và monoglyxerit sulfat, và sulfosuccinat, (c) chất tẩy rửa không ion như, ví dụ, oxit amin béo, alkanolamit của axit béo, và polyoxyetylen polypropylen copolyme, (d) chất tẩy rửa lưỡng tính như, ví dụ, alkyl- β -aminopropionat, và muối 2-alkyl-imidazolin amoni bậc bốn, và (e) hỗn hợp của chúng.

Chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa thường chứa hợp chất theo sáng chế với lượng từ 0,5% hoặc nhỏ hơn đến khoảng 25% khối lượng hoặc lớn hơn trong dung dịch. Chất bảo quản và chất đệm có thể được sử dụng. Để làm giảm đến mức tối thiểu hoặc loại bỏ sự kích ứng ở vị trí tiêm, chế phẩm này có thể chứa một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt không ion có sự cân bằng ưa nước-ưa béo (HLB) nằm trong khoảng từ 12 đến 17. Lượng chất hoạt động bề mặt trong các chế phẩm này thường nằm trong khoảng từ 5% đến 15% khối lượng. Chất hoạt động bề mặt thích hợp bao gồm este polyetylen sorbitan của axit béo, như sorbitan monooleat và sản phẩm cộng khối lượng phân tử lớn của etylen oxit với bazơ kỵ nước, được tạo thành bằng cách ngưng tụ propylen oxit với propylen glycol. Chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa có thể được đặt trong vật chứa được bịt kín ở dạng liều đơn hoặc đa liều, như ống thuốc tiêm và lọ nhỏ, và có thể được bảo quản trong điều kiện được làm đông khô chỉ cần bổ sung tá dược lỏng vô trùng, ví dụ, nước để tiêm, ngay trước khi sử dụng. Dung dịch và huyền phù tiêm được lấy làm ví dụ có thể được bào chế từ bột, hạt, và viên nén vô trùng.

Chế phẩm dùng khu trú, bao gồm các chế phẩm hữu dụng để giải phóng thuốc qua da, đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật và thích hợp trong ngữ cảnh của sáng chế để sử dụng cho da.

Chế phẩm thích hợp để sử dụng qua đường miệng có thể bao gồm (a) dung dịch lỏng, như lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế được hòa tan trong chất pha loãng, như nước, nước muối, hoặc nước cam ép; (b) viên nang, gói nhỏ, viên nén, viên ngậm, và thuốc viên, mỗi loại chứa lượng đã được định trước của hợp chất theo sáng chế, dưới dạng rắn hoặc hạt; (c) bột; (d) huyền phù trong chất lỏng thích hợp; và (e) nhũ tương thích hợp. Chế phẩm lỏng có thể chứa chất pha loãng, như nước và rượu, ví dụ, etanol, rượu benzyl, và rượu polyetylen, có hoặc không có sự bổ sung chất hoạt động bề mặt, chất tạo huyền phù, hoặc chất nhũ hóa được dùng. Các dạng viên nang có thể thuộc loại gelatin có vỏ cứng hay mềm thông thường chứa, ví dụ, chất hoạt động bề mặt, chất làm trơn, và chất độn trợ, như lactoza, sucroza, canxi phosphat, và tinh bột ngô. Dạng viên nén có thể chứa một hoặc nhiều loại trong số lactoza, sucroza, manitol, tinh bột ngũ cốc, tinh bột khoai tây, axit alginic, xenluloza dạng vi tinh thể, acaxia, gelatin, gôm guar, silic dioxit keo, croscarmeloza natri, bột talc, magie stearat, canxi stearat, kẽm stearat, axit stearic, và tá dược khác, chất tạo màu, chất pha loãng, chất đệm, chất phân rã, chất tạo ẩm, chất bảo quản, chất tạo hương, và tá dược tương thích về dược lý. Dạng viên

ngậm có thể chứa thành phần hợp chất trong hương vị, thường là sucroza và acaxia hoặc tragacan, cũng như viên ngậm bọc đường chứa hợp chất theo sáng chế trong bazơ trợ, như gelatin và glyxerin, hoặc sucroza và acaxia, nhũ tương, gel, và dạng tương tự chứa, ngoài hợp chất theo sáng chế, các tá dược đã biết trong lĩnh vực này.

Hợp chất theo sáng chế, một mình hoặc kết hợp với thành phần thích hợp khác, có thể được tạo thành chế phẩm sol khí để được sử dụng bằng cách hít. Hợp chất hoặc epime theo sáng chế tốt hơn là được sử dụng dưới dạng hạt nghiền mịn cùng với chất hoạt động bề mặt và chất đẩy. Tỷ lệ % thông thường của hợp chất theo sáng chế có thể nằm trong khoảng từ 0,01% đến 20% khối lượng, tốt hơn là từ 1% đến 10% khối lượng. Chất hoạt động bề mặt phải, tất nhiên, là không độc, và tốt hơn là tan được trong chất đẩy. Đại diện cho chất hoạt động bề mặt này là este hoặc este một phần của axit béo chứa từ 6 đến 22 nguyên tử cacbon, như axit caproic, axit octanoic, axit lauric, axit palmitic, axit stearic, axit linoleic, axit linolenic, axit olesteric và axit oleic với rượu béo đa chức hoặc anhydrit mạch vòng của nó. Este hỗn hợp, như glyxerit hỗn hợp hoặc tự nhiên có thể được sử dụng. Chất hoạt động bề mặt có thể chiếm từ 0,1% đến 20% khối lượng chế phẩm, tốt hơn là từ 0,25% đến 5%. Phần còn lại của chế phẩm là chất đẩy thông thường. Chất mang cũng có thể được bao gồm nếu muốn, ví dụ, lexitin, để cấp qua đường mũi. Các chế phẩm sol khí có thể được đặt trong các chất đẩy được tạo áp có thể chấp nhận được, như diclodiflometan, propan, nitơ, và dạng tương tự. Chúng cũng có thể được bào chế thành dược phẩm dùng cho các chế phẩm không được tạo áp, như trong máy phun mù hoặc máy tán. Các chế phẩm phun này có thể được sử dụng để phun niêm mạc.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được tạo thành các thuốc đạn bằng cách trộn với nhiều loại bazơ, như bazơ tạo nhũ hoặc bazơ tan trong nước. Chế phẩm thích hợp để dùng trong âm đạo có thể ở dạng thuốc đạn phụ khoa, băng vệ sinh dạng ống, dạng kem, dạng gel, bột nhồi, dạng bột, hoặc chế phẩm phun chứa, ngoài thành phần hợp chất, các chất mang thích hợp đã biết trong lĩnh vực.

Nồng độ hợp chất trong dược phẩm có thể khác nhau, ví dụ, từ ít hơn khoảng 1% đến khoảng 10% khối lượng, đến mức nhiều bằng từ 20% đến 50% khối lượng hoặc hơn, và có thể được chọn chủ yếu theo thể tích lỏng, và độ nhớt, theo chế độ sử dụng cụ thể được chọn.

Ví dụ, dược phẩm thông thường để dùng qua đường truyền tĩnh mạch có thể được bào chế để chứa 250 ml dung dịch Ringer vô trùng, và 100 mg của ít nhất một hợp chất theo sáng chế. Các phương pháp thực tế để bào chế các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ngoài đường tiêu hóa là đã biết hoặc hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật và được mô tả chi tiết hơn trong, ví dụ, Remington's Pharmaceutical Science (17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985).

Sẽ là hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật rằng, ngoài dược phẩm được mô tả ở trên, hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế thành dạng phức hệ bao thể như, như phức hệ bao thể cyclodextrin, hoặc liposom. Liposom có thể đóng vai trò hướng đích hợp chất theo sáng chế đến mô cụ thể, như mô lymphoite hoặc các tế bào gan ung thư. Liposom cũng có thể được sử dụng để tăng thời gian bán thải của hợp chất theo sáng chế. Nhiều phương pháp là sẵn có để điều chế liposom, như được nêu trong, ví dụ, Szoka et al., Ann. Rev. Biophys. Bioeng., 9, 467 (1980) và các patent Mỹ số 4,235,871, 4,501,728, 4,837,028, và 5,019,369.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng với liều đủ để điều trị bệnh, tình trạng hoặc rối loạn. Các liều này là đã biết trong lĩnh vực (xem, ví dụ, Physicians' Desk Reference (2004)). Hợp chất có thể được dùng bằng cách sử dụng các kỹ thuật như được bộc lộ trong, ví dụ, Wasserman et al., Cancer, 36, pp. 1258-1268 (1975) và Physicians' Desk Reference, 58th ed., Thomson PDR (2004).

Liều và phác đồ liều thích hợp có thể được xác định bằng kỹ thuật xác định liều thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Thông thường, việc điều trị được bắt đầu với liều lượng nhỏ hơn mà ít hơn liều lượng tối ưu của hợp chất theo sáng chế. Sau đó, liều lượng này được tăng lên bằng cách tăng liều dần cho đến khi đạt được hiệu quả tối ưu trong trường hợp cụ thể. Phương pháp này có thể bao gồm việc sử dụng hợp chất theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 µg đến 50 mg ít nhất một hợp chất theo sáng chế cho mỗi kg thể trọng của đối tượng. Ở người bệnh 70 kg, liều lượng từ khoảng 10 µg đến khoảng 200 mg hợp chất theo sáng chế sẽ thường được sử dụng hơn, phụ thuộc vào sự đáp ứng sinh lý của người bệnh.

Để làm ví dụ và không nhằm mục đích giới hạn sáng chế, liều (các) dược chất được mô tả ở đây cho các phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh như được nêu trên đây có thể nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1 mg/kg thể trọng

của đối tượng mỗi ngày, ví dụ, khoảng 0,001 mg, 0,002 mg, 0,005 mg, 0,010 mg, 0,015 mg, 0,020 mg, 0,025 mg, 0,050 mg, 0,075 mg, 0,1 mg, 0,15 mg, 0,2 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 0,75 mg, hoặc 1 mg/kg thể trọng mỗi ngày. Liều được chất được mô tả ở đây cho các phương pháp đã mô tả trên có thể nằm trong khoảng từ 1 đến 1000 mg/kg thể trọng của đối tượng được điều trị mỗi ngày, ví dụ, khoảng 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 0,020 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg, hoặc 1000 mg/kg thể trọng mỗi ngày.

Thuật ngữ “điều trị,” “ngăn ngừa,” “cải thiện,” và “ức chế,” cũng như các từ phát sinh từ đó, trong bản mô tả này, không nhất thiết ngụ ý chỉ việc điều trị, ngăn ngừa, cải thiện, hoặc ức chế 100% hoặc hoàn toàn. Hơn nữa, có nhiều mức độ khác nhau trong việc điều trị, ngăn ngừa, cải thiện, và ức chế mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực nhận biết được là có lợi ích tiềm năng hoặc có tác dụng điều trị. Theo khía cạnh này, các phương pháp đã được bộc lộ có thể cung cấp lượng bất kỳ của mức độ bất kỳ trong việc điều trị, ngăn ngừa, cải thiện, hoặc ức chế các rối loạn ở động vật có vú. Ví dụ, rối loạn, bao gồm các triệu chứng hoặc các tình trạng bệnh của chúng, có thể được làm giảm bằng, ví dụ, 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, hoặc 10%. Ngoài ra, việc điều trị, ngăn ngừa, cải thiện, hoặc ức chế được đề xuất bởi phương pháp theo sáng chế có thể bao gồm điều trị, ngăn ngừa, cải thiện, hoặc ức chế một hoặc nhiều tình trạng bệnh hoặc triệu chứng của rối loạn, ví dụ, bệnh ung thư. Ngoài ra, đối với mục đích trong bản mô tả, “điều trị”, “ngăn ngừa”, “cải thiện”, hoặc “ức chế” có thể bao gồm việc làm trễ sự khởi phát của rối loạn, hoặc triệu chứng hoặc tình trạng của chúng.

Theo sáng chế, thuật ngữ đối tượng bao gồm “động vật” mà theo thứ tự bao gồm động vật có vú như, nhưng không bị giới hạn ở, bộ gặm nhấm, như chuột nhắt, và bộ thỏ, như thỏ. Theo một khía cạnh, động vật có vú là thuộc bộ ăn thịt, bao gồm bộ mèo (mèo) và bộ chó (chó). Theo khía cạnh khác, động vật có vú thuộc bộ guốc chẵn, bao gồm bộ bò (bò) và bộ lợn (lợn) hoặc của bộ guốc lẻ, bao gồm bộ ngựa (ngựa). Theo khía cạnh khác, động vật có vú là thuộc bộ linh trưởng, ceboids, hoặc simoids (khỉ) hoặc của bộ vượn người (người và vượn). Theo khía cạnh khác, động vật có vú là người.

Phương pháp điều chế

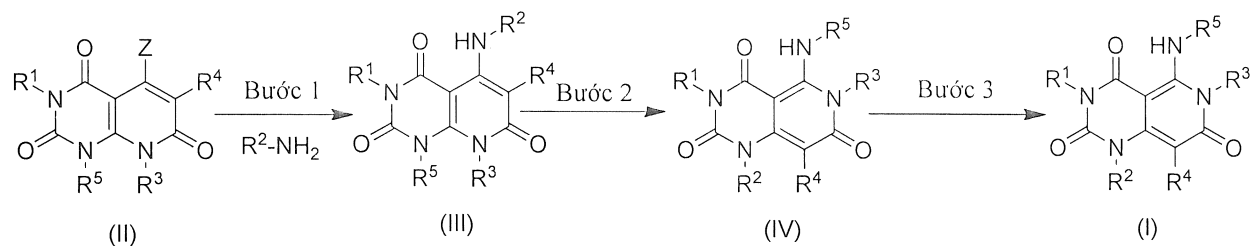
Hợp chất có công thức tổng quát (I) trong đó tất cả các kí hiệu như được xác định

ở trên có thể được điều chế bằng các phương pháp được nêu trong sơ đồ dưới đây hoặc ví dụ được minh họa dưới đây.

Tuy nhiên, phần mô tả không nên được hiểu là giới hạn phạm vi của sáng chế đối với hợp chất có công thức (I) được mô tả ở trên đây.

Sơ đồ 1 (R^1 là H)

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là H, có thể được điều chế như được biểu thị trong sơ đồ 1, được nêu chi tiết dưới đây.



Sơ đồ 1

Bước 1

Hợp chất có công thức (II) trong đó R^1 là nhóm bảo vệ N, có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (III) bằng cách cho hợp chất có công thức II (Z là nhóm rời chuyển bất kỳ thích hợp như Cl, Br, I, $-O(SO)_2(4-MePh)$, $-O(SO)_2CH_3$, $-O(SO)_2CF_3$ v.v.) phản ứng với R^2NH_2 với sự có mặt của bazơ thích hợp như 2,6-Lutidin, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en (DBU), K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaH, KH, n-BuLi, lithi bis(trimetylsilyl)amit (LiHMDS) v.v., trong dung môi như THF, DMF, DMSO v.v., ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $-78^\circ C$ đến khoảng $150^\circ C$.

Bước 2

Hợp chất có công thức (III) trong đó R^1 là nhóm bảo vệ N, có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (IV) bằng cách cho hợp chất có công thức (III) phản ứng với bazơ thích hợp như NaOMe, K_2CO_3 , v.v. trong dung môi như metanol, etanol, THF, DMF, v.v. ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $-78^\circ C$ đến khoảng $150^\circ C$.

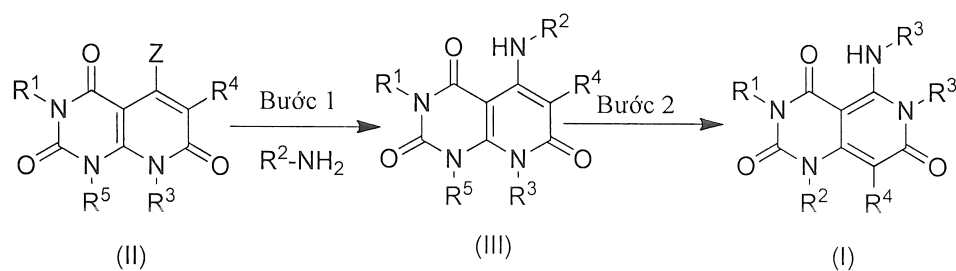
Bước 3

Hợp chất có công thức (IV) trong đó R^1 là nhóm bảo vệ N, có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (I) bằng cách cho hợp chất có công thức (IV) phản ứng với tác nhân khử bảo vệ nitơ thích hợp như $AlCl_3$, Pd-C/ H_2 v.v. trong dung môi như

Anisol, Toluen, Xylen, THF, DMF, DMSO v.v. ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến khoảng 150°C .

Sơ đồ 2:

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 được chọn từ nhóm bao gồm alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, và heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, có thể được điều chế như được biểu thị trong sơ đồ 2, được nêu chi tiết dưới đây.



Sơ đồ 2

Bước 1

Hợp chất có công thức (II) trong đó R^1 được chọn từ alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, và heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (III) bằng cách cho hợp chất có công thức II (Z là nhóm rời chuyển bất kỳ thích hợp như Cl, Br, I, $-\text{O}(\text{SO})_2(4\text{-MePh})$, $-\text{O}(\text{SO})_2\text{CH}_3$, $-\text{O}(\text{SO})_2\text{CF}_3$, v.v.) phản ứng với R^2NH_2 với sự có mặt của bazơ thích hợp như 2,6-Lutidin, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en (DBU), K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaH, KH, n-BuLi, lithi bis(trimetylsilyl)amit (LiHMDS) v.v., trong dung môi như THF, DMF, DMSO v.v., ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến khoảng 150°C .

Bước 2

Hợp chất có công thức (III) trong đó R^1 được chọn từ alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl được thế hoặc không được thế,

xycloalkyl được thể hoặc không được thể, xycloalkenyl được thể hoặc không được thể, aryl được thể hoặc không được thể, heteroaryl được thể hoặc không được thể, và heteroxycyl được thể hoặc không được thể, có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (I) bằng cách cho hợp chất có công thức (III) phản ứng với bazơ thích hợp như NaOMe, K₂CO₃ v.v. trong dung môi như metanol, etanol, THF, DMF, v.v. ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến khoảng 150°C.

Các sản phẩm trung gian và hợp chất theo sáng chế đều thu được ở dạng tinh khiết theo cách đã biết trong lĩnh vực này, ví dụ bằng cách cất dung môi trong chân không và tái kết tinh phần cặn thu được từ dung môi thích hợp, như pentan, dietyl ete, isopropyl ete, cloroform, diclometan, etyl axetat, axeton hoặc các hỗn hợp của chúng hoặc tiến hành một trong các phương pháp tinh chế, như sắc ký cột (ví dụ sắc ký cột nhanh) trên nguyên liệu hỗ trợ thích hợp như nhôm oxit hoặc silicagel sử dụng dung môi rửa giải như diclometan, etyl axetat, hexan, metanol, axeton và các dạng hỗn hợp của chúng. Phương pháp LC-MS điều chế cũng được sử dụng để tinh chế phân tử được mô tả ở đây.

Muối của hợp chất có công thức I thu được bằng cách hòa tan hợp chất trong dung môi thích hợp, ví dụ trong hydrocacbon được clo hóa, như metyl clorua hoặc cloroform hoặc rượu béo phân tử lượng thấp, ví dụ, etanol hoặc isopropanol, và sau đó được xử lý bằng axit hoặc bazơ mong muốn như được nêu trong Berge S. M. et al. "Pharmaceutical Salts, review article in Journal of Pharmaceutical sciences volume 66, page 1-19 (1977)" và trong "Handbook of pharmaceutical salts properties, selection, and use" của P.H.Einrich Stahland Camille G.wermuth, Wiley-VCH (2002).

Ví dụ thực hiện sáng chế

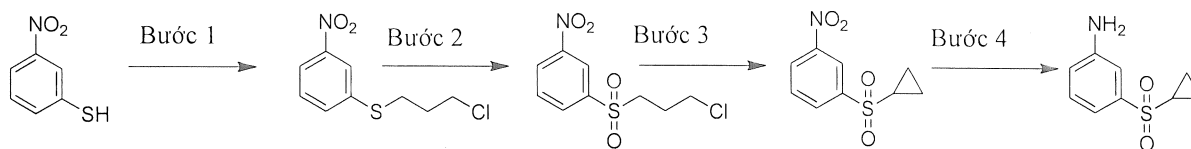
Các ví dụ sau đây được cung cấp nhằm mục đích minh họa sáng chế và do đó không nên được hiểu theo cách bất kỳ là để giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế. Tất cả phổ ¹HNMR được xác định trong dung môi chỉ định và sự dịch chuyển hóa học được báo cáo theo đơn vị δ trường lùi từ tetrametylsilan (TMS) nội chuẩn và hằng số liên kết giữa các proton được báo cáo theo đơn vị Hertz (Hz).

Trừ khi có quy định khác, việc xử lý bao gồm bước phân bố hỗn hợp phản ứng giữa pha hữu cơ và pha nước được chỉ ra trong dấu ngoặc đơn, bước tách lớp và làm khô lớp hữu cơ trên natri sulphat, bước lọc và làm bay hơi dung môi. Quá trình tinh chế,

trừ khi có quy định khác, bao gồm quá trình tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký silicagel, thường sử dụng pha động với độ phân cực thích hợp. Các chữ viết tắt dưới đây được sử dụng trong bản mô tả: DMSO-d₆: Hexadeuterodimetyl sulfoxit; DMSO: dimethylsulfoxit, DMF: N,N-dimetyl formamit, DMA: dimetylaxetamit, THF: tetrahydrofuran, TFA: axit trifloaxetic, DAST: dietylaminosulfua triflorua; DCM: diclometan, m-CPBA: *meta*-Cloperoxyaxit benzoic, EDC: 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimitt, J: Hằng số tương tác theo đơn vị Hz, RT hoặc rt: nhiệt độ phòng (22-26°C), Aq.: nước, AcOEt: etyl axetat, equiv. hoặc eq.: đương lượng và hr. hoặc h: giờ

Các sản phẩm trung gian:

Sản phẩm trung gian i: Tổng hợp 3-(xyclopropylsulfonyl)anilin



Bước 1: Tổng hợp 3-(3-clopropyl)(3-nitrophenyl)sulfan

Huyền phù chứa 3-nitrobenzenethiol (2,3 g, 14,82 mmol) và NaOH (1,186 g, 29,6 mmol) trong etanol (40,0 ml) được bổ sung 1-brom-3-clopropan (1,75 ml, 17,79 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong môi trường khí trơ trong 18 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong chân không và phần cặn được phân bố giữa DCM (200 ml) và nước (100 ml). Lớp hữu cơ được tách ra và rửa bằng nước muối (100 ml), làm khô trên natri sulphat khan và được làm bay hơi trong chân không. Dầu còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel, sử dụng EtOAc 15% trong hexan làm dung môi rửa giải để thu được (3-clopropyl)(3-nitrophenyl)sulfan (2,92 g, 12,60mmol, hiệu suất 85%).

¹H NMR(400 MHz,CDCl₃) δ 8,14-8,16 (m, 1H), 8,05-8,00 (m, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,49-7,43 (m, 1H), 3,70 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,2 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,18-2,12 (m, 2H). GCMS: 231,04 [M⁺]

Bước 2: Tổng hợp 1-((3-clopropyl)sulfonyl)-3-nitrobenzen

m-CPBA (7,45 g, 32,4 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (3-clopropyl)(3-nitrophenyl)sulfan (3 g, 12,95 mmol) trong CHCl₃ (50mL). Hỗn hợp thu được được

khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ và được lọc để loại hầu hết axit benzoic. Phần dịch lọc được pha loãng bằng CHCl_3 (100 ml) và rửa bằng dung dịch NaOH 10% (100 ml). Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulphat khan và được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel rửa giải bằng EtOAc 30%: hexan để thu được 1-((3-clopropyl)sulfonyl)-3-nitrobenzen (2,75 g).

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 8,79 (brs, 1H), 8,55 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,88-7,84(m, 1H), 3,68 (t, $J=6,0$ Hz, 2H), 3,37 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 2,32-2,25 (m, 2H). GCMS: 262,96 $[\text{M}^+]$

Bước 3: Tổng hợp 1-(xyclopropylsulfonyl)-3-nitrobenzen

Kali tert-butoxit (2,13 g, 18,96 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-((3-clopropyl)sulfonyl)-3-nitrobenzen (2 g, 7,58 mmol) trong t-BuOH (10 ml) ở nhiệt độ phòng. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được tách phần giữa EtOAc (150 ml) và nước (150 ml). Pha hữu cơ được loại bỏ và làm khô trên natri sulphat. Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được 1-(xyclopropylsulfonyl)-3-nitrobenzen (1,206 g, 5,31 mmol, hiệu suất 70%), sản phẩm này được dùng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

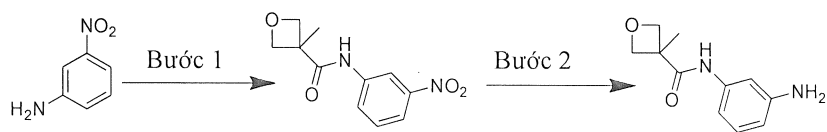
^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 8,78 (brs, 1H), 8,52 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,84-7,80 (m, 1H), 2,55-2,52 (m, 1H), 1,45-1,38 (m, 2H), 1,15-1,13 (m, 2H). GCMS: 227,01 $[\text{M}^+]$

Bước 4: Tổng hợp 3-(xyclopropylsulfonyl)anilin

Triethylsilan (14 ml, 88 mmol) được bổ sung từng giọt vào huyền phù chứa 1-(xyclopropylsulfonyl)-3-nitrobenzen (2 g, 8,80 mmol) và Pd/C (10%, 250 mg) trong MeOH (25 ml). Huyền phù thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút và được lọc qua xelit. Phần dịch lọc được làm bay hơi trong chân không và được nghiền mịn trong hexan để thu được các tinh thể và tinh thể này được thu gom bằng cách lọc để thu được 3-(xyclopropylsulfonyl)anilin (1,44 gm).

^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,24 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,03-7,02 (m, 1H), 6,95-6,92 (m, 1H), 6,84-6,81 (m, 1H), 5,66 (s, 2H), 2,74-2,70 (m, 1H), 1,05-0,95 (m, 4H). GCMS: 197,03 $[\text{M}^+]$.

Sản phẩm trung gian ii: Tổng hợp N-(3-aminophenyl)-3-metyloxetan-3-carboxamit



Bước 1: Tổng hợp 3-metyl-N-(3-nitrophenyl) oxetan-3-carboxamit

Dung dịch đang khuấy chứa 3-nitroanilin (0,297 g, 2,153 mmol) trong pyridin (1 ml), được bổ sung axit 3-metyloxetan-3-carboxylic (0,250 g, 2,153 mmol) và EDC.HCl (0,619 g, 3,23 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ và sau đó được cô trong chân không, phần cặn được pha loãng bằng nước (10 ml) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 7ml). Lớp hữu cơ được gom lại được rửa bằng nước muối và nước, làm khô trên natri sulfat và được cô trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (400 mg).

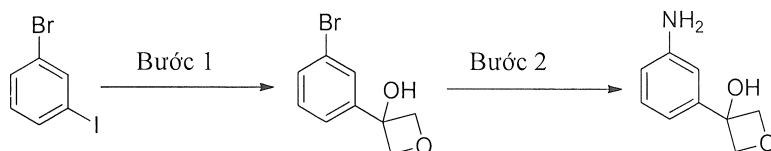
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,45 (t, 1H, $J=2\text{Hz}$), 8,06 (bs, 1H), 8,02-7,99 (m, 2H), 7,54 (t, 1H, $J=4\text{ Hz}$), 4,95 (d, 2H, $J=6,4\text{Hz}$), 4,65 (d, 2H, $J=6,4\text{Hz}$), 1,68 (s, 3H). GCMS: 236 (M^+)

Bước 2: Tổng hợp N-(3-aminophenyl)-3-metyloxetan-3-carboxamit

Bổ sung 10% Pd/C (0,225 g) vào dung dịch đang khuấy chứa 3-metyl-N-(3-nitrophenyl) oxetan-3-carboxamit (0,5 g, 2,117 mmol) trong etyl axetat (5 ml), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 giờ trong môi trường hydro. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và được cô trong chân không để thu được sản phẩm như tiêu đề (0,400 g).

GCMS: 206 (M^+).

Sản phẩm trung gian iii: Tổng hợp 3-(3-aminophenyl) oxetan-3-ol



Bước 1: Tổng hợp 3-(3-bromophenyl) oxetan-3-ol

Dung dịch được khuấy chứa 1-brom-3-iodobenzen (0,500 g, 1,767 mmol) trong THF (5 ml), ở 78°C được bổ sung n-butyllithi (1,1 ml, 1,767 mmol). Hỗn hợp phản ứng

được khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ, sau đó oxetan-3-on (0,127 g, 1,767 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -40°C trong một giờ và dung dịch amoni clorua bão hòa được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat (3 x 5 ml). Lớp hữu cơ sau khi đã được gom lại được làm khô trên natri sulfat và được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô và sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel sử dụng etyl axetat 30% trong hexan làm dung môi rửa giải để thu được sản phẩm như tiêu đề (80 mg).

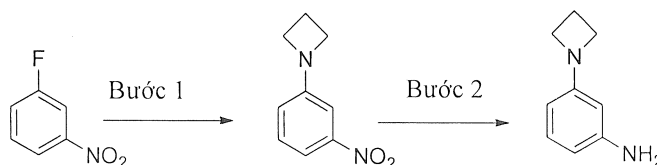
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,80 (t, 1H, $J=2$ Hz), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,32 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 5,60-5,57 (m, 1H), 4,93-4,87 (m, 4H), 2,52 (s, 1H).

Bước 2: Tổng hợp 3-(3-aminophenyl) oxetan-3-ol

Bổ sung đồng(II) oxit (0,069 g, 0,873 mmol) vào hỗn hợp được khuấy gồm 3-(3-bromophenyl)oxetan-3-ol (0,2 g, 0,873 mmol) trong dung dịch amoniac (1 ml), và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 90°C trong 24 giờ trong ống được bịt kín. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng và etyl axetat (10 ml) được bổ sung, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và phần dịch lọc được cô trong chân không để thu được sản phẩm như tiêu đề (0,1 g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,21 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,0-6,97 (m, 1H), 6,93-6,92 (m, 1H), 6,67-6,65 (m, 1H), 4,90 (s, 4H), 3,79 (bs, 2H), 3,02 (bs, 1H). GCMS: 165 (M^+).

Sản phẩm trung gian iv: Tổng hợp 3-(azetidin-1-yl) anilin



Bước 1: Tổng hợp 1-(3-nitrophenyl) azetidin

Hỗn hợp được khuấy gồm 1-fluoro-3-nitrobenzen (0,305 g, 2,161 mmol), azetidin HCl (0,2 g, 2,161 mmol) và K_2CO_3 (0,747 g, 5,40 mmol) trong DMSO (5 ml) được gia nhiệt đến 86°C trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội xuống nhiệt độ phòng và nước được bổ sung (25 ml), hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (3X10 ml). Lớp hữu cơ sau khi đã được gom lại được làm khô trên natri sulfat và được cô trong chân không để thu được hợp chất thô, và hợp chất này sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột (40 mg).

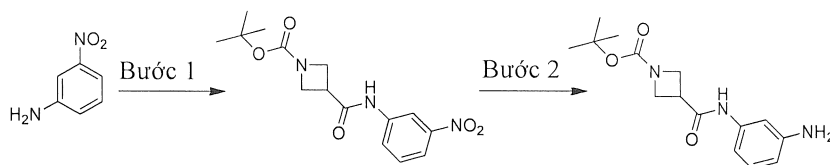
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7,55-7,52 (m, 1H), 7,31 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 7,20 (t, 1H, $J = 2,4$ Hz), 6,70-6,67 (m, 1H), 3,97 (t, 4H, $J = 7,6$ Hz), 2,48-2,41 (m, 2H). GCMS: 178 (M^+).

Bước 2: Tổng hợp 3-(azetidin-1-yl) anilin

Dung dịch được khuấy chứa 1-(3-nitrophenyl)azetidin (0,040 g, 0,224 mmol) trong etyl axetat (2 ml) được bổ sung Pd/C (10%, 0,01 mg) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 55°C trong 12 giờ trong môi trường hydro. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng và được pha loãng bằng etyl axetat (10 ml) và hỗn hợp này được lọc qua xelit, và phần dịch lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất như tiêu đề (30 mg, 90 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7,02 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 6,12-6,10 (m, 1H), 5,93-5,90 (m, 1H), 5,80-5,79 (m, 1H), 3,85 (t, 4H, $J = 7,2$ Hz), 3,59 (bs, 2H), 2,37-2,30 (m, 2H). GCMS: 148 (M^+)

Sản phẩm trung gian v: Tổng hợp tert-butyl 3-((3-aminophenyl)carbamoyl)azetidin-1-carboxylat



Bước 1: Tổng hợp tert-butyl 3-((3-nitrophenyl)carbamoyl)azetidin-1-carboxylat

Hỗn hợp gồm 3-nitroanilin (0,137 g, 0,994 mmol) trong pyridin (6 ml) được bổ sung axit 1-(tert-butoxycarbonyl)azetidin-3-carboxylic (0,5 g, 2,485 mmol) và EDC.HCl (0,715 g, 3,73 mmol). Sau khi được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này với nước (10ml) được chiết bằng 3X7ml cloroform: IPA (3:1). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối và nước, làm khô trên natri sulfat và cô để thu được hợp chất như tiêu đề (300 mg, 38 %).

ESI-MS m/z : 322 ($\text{M}+1$).

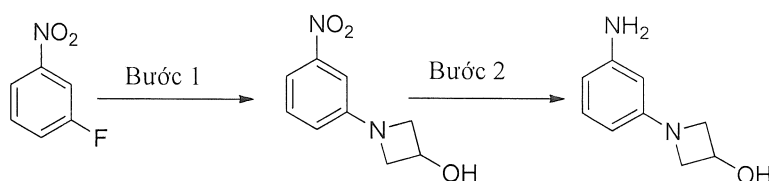
Bước 2: Tổng hợp tert-butyl 3-((3-aminophenyl)carbamoyl)azetidin-1-carboxylat

Dung dịch được khuấy chứa tert-butyl 3-((3-nitrophenyl)carbamoyl)azetidin-1-

cacboxylat (0,3 g, 0,934 mmol) trong metanol (10 ml) được bổ sung amoni format (0,3 g, 4,76 mmol) và Pd/C (10%, 0,05 g) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 giờ, do phản ứng chưa hoàn thành nên, Pd/C (0,05 g) và amoni format (0,3 g, 4,76mmol) lại được bổ sung và tiếp tục khuấy trong 6 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và phần dịch lọc được cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel sử dụng etyl axetat trong hexan làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất như tiêu đề (200 mg).

ESI-MS m/z: 292 (M+1)

Sản phẩm trung gian vi: Tổng hợp 1-(3-aminophenyl) azetidin-3-ol



Bước 1: Tổng hợp 1-(3-nitrophenyl)azetidin-3-ol

Azetidin-3-ol hydroclorua (1,0 g, 9,13 mmol) được cho vào DMSO và 1-fluoro-3-nitrobenzen (1,0 g, 7,09 mmol) được bổ sung vào sau đó bổ sung K₂CO₃ (2,449 g, 17,72 mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 100°C trong 16 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội và được rót vào nước mà sau đó được chiết bằng etyl axetat (3 x 8ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat, và được cô trong chân không. Sản phẩm thô tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất như tiêu đề 1-(3-nitrophenyl)azetidin-3-ol (0,73 g).

¹H NMR(400 MHz,CDCl₃) δ 7,58 (dd, 1H, J= 1,6 và 8 Hz), 7,33 (t, 1H, 8 Hz), 7,24 (t, 1H, J= 2 Hz), 6,73-6,71 (m,1H), 4,86-4,84 (m, 1H), 4,28-4,26 (m, 2H), 3,80-3,77 (m, 2H), 2,18 (d, 1H, J=6,4 Hz). ESI-MS [m/z = 194 [M+1]].

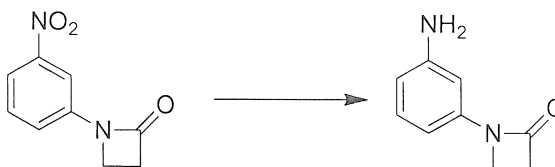
Bước 2: Tổng hợp 1-(3-aminophenyl) azetidin-3-ol

Hòa tan 1-(3-nitrophenyl)azetidin-3-ol (0,43 g, 2,214 mmol) trong etyl axetat (10 ml), sau đó Pd/C (10%, 0,04 g) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường hydro ở nhiệt độ phòng trong 10 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp

phản ứng được lọc qua xelit, phần cặn được rửa bằng etyl axetat (3X5 ml). Phần dịch lọc được gom lại, được cô trong chân không để thu được hợp chất như tiêu đề (0,35 g).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,01 (t, 1H, $J=8$ Hz), 6,15-6,12 (m, 1H), 5,95-5,92 (m, 1H), 5,81 (t, 1H, $J=2,4$ Hz), 4,73-4,69 (m, 1H), 4,16-4,12 (m, 2H), 3,66-3,62 (m, 4H), 1,73 (brs, 1H). ESI-MS [$m/z = 164$ [$M+1$]].

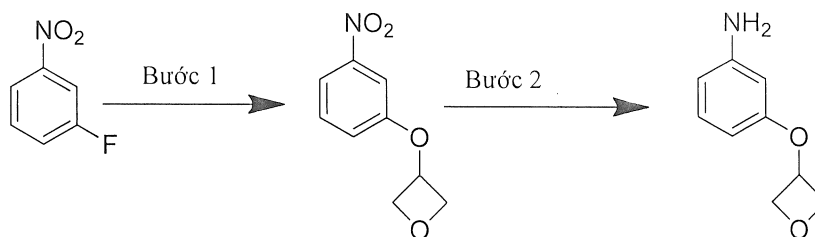
Sản phẩm trung gian vii: Tổng hợp 1-(3-aminophenyl)azetidin-2-on



Hỗn hợp gồm 1-(3-nitrophenyl)azetidin-2-on (600 mg, 3,12 mmol), amoni format (591 mg, 9,37 mmol) và metanol (40 ml) ở 0°C , được bổ sung Pd/C (10%, 0,17 g) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 50°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng và được lọc qua xelit, phần dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được đổ vào etyl axetat và được lọc qua xelit và được cô trong chân không để thu được sản phẩm rắn màu vàng (230 mg).

$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,11 (t, 1H, $J=8$ Hz), 6,92-6,91 (m, 1H), 6,59-6,57 (m, 1H), 6,44-6,41 (m, 1H), 3,75 (bs, 2H), 3,60 (t, 2H, $J=4,4$ Hz), 3,09 (t, 2H, $J=4,4$ Hz).

Sản phẩm trung gian viii: Tổng hợp 3-(oxetan-3-yloxy)anilin



Bước 1: Tổng hợp 3-(3-nitrophenoxy)oxetan

Oxetan-3-ol (578 mg, 7,80 mmol) được cho vào THF (8 ml) trong môi trường khí nitơ, được làm nguội xuống nhiệt độ 0°C , KOtBu (962 mg, 8,58 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ này trong 30 phút, 1-fluoro-3-nitrobenzen (0,41 ml, 3,90 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và nước (50 ml) được bổ sung, hỗn

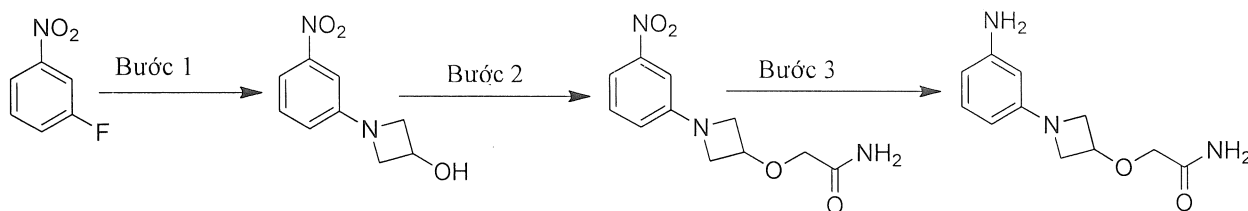
hợp được chiết bằng etyl axetat (3X 20 ml). Lớp hữu cơ được gom lại, được làm khô trên natri sulfat và hỗn hợp được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô, và sản phẩm này được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được sản phẩm rắn màu vàng (350 mg).

GCMS: 195 (M⁺)

Bước 2: Tổng hợp 3-(oxetan-3-yloxy)anilin

Hỗn hợp gồm 3-(3-nitrophenoxy)oxetan (0,350 g, 1,793 mmol), amoni format (339 mg, 5,38 mmol) và metanol (40 ml) ở 0°C, được bổ sung Pd/C (10%, 0,17 g) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng và được lọc qua xelit, phần dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong etyl axetat và được lọc qua xelit và được cô trong chân không để thu được sản phẩm rắn màu vàng (260 mg).

Sản phẩm trung gian ix: Tổng hợp 2-((1-(3-aminophenyl)azetidin-3-yl)oxy)axetamit



Bước 1: Tổng hợp 1-(3-nitrophenyl)azetidin-3-ol

Azetidin-3-ol hydroclorua (1,863 g, 17,01 mmol), 1-fluor-3-nitrobenzen (2. g, 14,17 mmol) được hòa tan trong DMSO (20 ml) và K₂CO₃ (4,90 g, 35,4mmol) được bổ sung vào hỗn hợp và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 110°C trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, nước được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (3X 75ml). Lớp hữu cơ được gom lại, được làm khô trên natri sulphat và được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô và sản phẩm này được tinh chế bằng sắc ký cột rửa giải với 0%- 20% etyl axetat trong hexan để thu được sản phẩm như tiêu đề (1,1 g).

Bước 2: Tổng hợp 2-((1-(3-nitrophenyl)azetidin-3-yl)oxy)axetamit

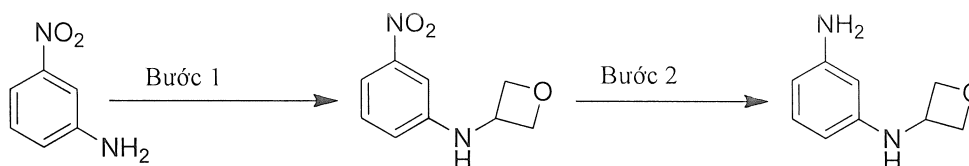
1-(3-nitrophenyl)azetidin-3-ol (1,2 g, 6,18 mmol), 2-bromoaxetamit (1,023 g, 7,42 mmol) được hòa tan trong DMF (20 ml) và NaH 60% (0,741 g, 18,5 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp và hỗn hợp được gia nhiệt đến 40°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản

ứng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, nước được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (3X 75ml). Lớp hữu cơ được gom lại, được làm khô trên natri sulphat và được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô và sản phẩm này được tinh chế bằng sắc ký cột rửa giải với 0%- 20% etyl axetat trong hexan để thu được sản phẩm được nêu ở đề mục này (0,8 g).

Bước 3: Tổng hợp 2-((1-(3-aminophenyl)azetidin-3-yl)oxy)axetamit

2-((1-(3-nitrophenyl)azetidin-3-yl)oxy)axetamit (0,8 g, 3,18 mmol) được cho vào trong metanol (20 ml) và ở 0°C, Pd-C (10%, 0,07 g) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường hydro ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và dịch lọc được cô trong chân không để thu được sản phẩm như tiêu đề (0,42 gm).

Sản phẩm trung gian x: Tổng hợp N1-(oxetan-3-yl)benzen-1,3-diamin



Bước 1: Tổng hợp N-(3-nitrophenyl)oxetan-3-amin

Dung dịch 3-nitroanilin (2 g, 14,48 mmol) trong metanol (30 ml), được bổ sung oxetan-3-on (1,565 g, 21,72 mmol) và kẽm clorua (7,89 g, 57,9 mmol) và hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng bể nước đá. Natri xyanoborohydrit (2,73 g, 43,4mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước lạnh và được chiết bằng etyl axetat (3X75ml). Lớp hữu cơ được gom lại, được làm khô trên natri sulfat và được cô trong chân không. Phần cặn thô được được tinh chế hấp phụ bằng sắc ký cột bằng cách sử dụng 0%- 50% etyl axetat trong hexan làm dung môi rửa giải để thu được sản phẩm được nêu ở đề mục này (1,2 g).

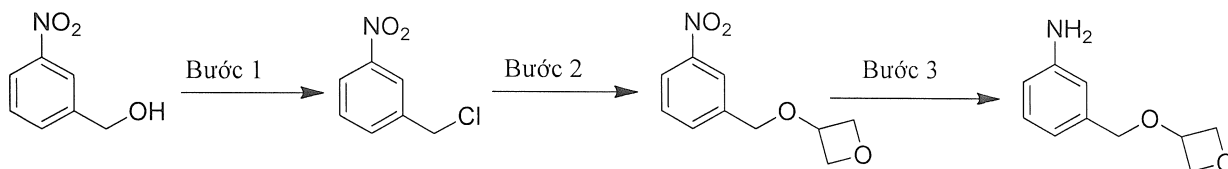
Bước 2: Tổng hợp N1-(oxetan-3-yl)benzen-1,3-diamin

N-(3-nitrophenyl)oxetan-3-amin (0,55g, 2,83 mmol) được cho vào trong metanol (10 ml) và ở 0°C, Pd-C (10%, 0,1 g) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường hydro ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit

và phân dịch lọc được cô trong chân không để thu được sản phẩm được nêu ở đề mục này (0,4 gm).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6,98 (t, 1H, $J=8\text{Hz}$), 6,16-6,13 (m, 1H), 5,98-5,95 (m, 1H), 5,84 (t, 1H, $J=2,4\text{ Hz}$), 4,99 (t, 2H, $J=6,4\text{ Hz}$), 4,65-4,57 (m, 1H), 5,27 (t, 2H, $J=6\text{ Hz}$), 4,05 (d, 1H, $J=6,4\text{ Hz}$), 3,50 (bs, 2H).

Sản phẩm trung gian xi: Tổng hợp 3-((oxetan-3-yloxy)metyl)anilin



Bước 1: Tổng hợp 1-(clometyl)-3-nitrobenzen

(3-nitrophenyl)metanol (1 g, 6,53 mmol) được hòa tan trong DCM (8 ml) và được làm lạnh xuống 0°C sau đó bổ sung thionyl clorua (2,15 ml, 19,59 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng và được cô trong chân không, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào phần cặn. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (3X 75ml), Lốp hữu cơ được gom lại, được làm khô trên natri sulfat và được cô trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (0,9 gm).

Bước 2: Tổng hợp 3-((3-nitrobenzyl)oxy)oxetan

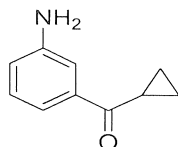
Hỗn hợp gồm oxetan-3-ol (0,432 g, 5,83 mmol), K_2CO_3 (1,611 g, 11,66 mmol) và 1-(clometyl)-3-nitrobenzen (1 g, 5,83 mmol) trong DMF (10 ml) được gia nhiệt ở 80°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, nước được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (3X 75 ml). Lốp hữu cơ được gom lại, được làm khô trên natri sulphat và được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô và sản phẩm này được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được sản phẩm được nêu ở đề mục này (0,8 g).

Bước 3: Tổng hợp 3-((oxetan-3-yloxy)metyl)anilin

3-((3-Nitrobenzyl)oxy)oxetan (0,3g, 1,434 mmol) được cho vào trong metanol (10 ml) và ở 0°C , Pd-C (10%, 0,07 g) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường hydro ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và phân dịch lọc được cô trong chân không để thu được sản phẩm được nêu ở đề mục này (0,2 gm).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,12 (t, 1H, J = 8 Hz) 6,70-6,52 (m, 3H), 4,60 (bs, 2H), 4,37-4,12 (m, 5H), 3,73 (brs, 2H).

Sản phẩm trung gian xii: (3-aminophenyl)(xyclopropyl)metanon

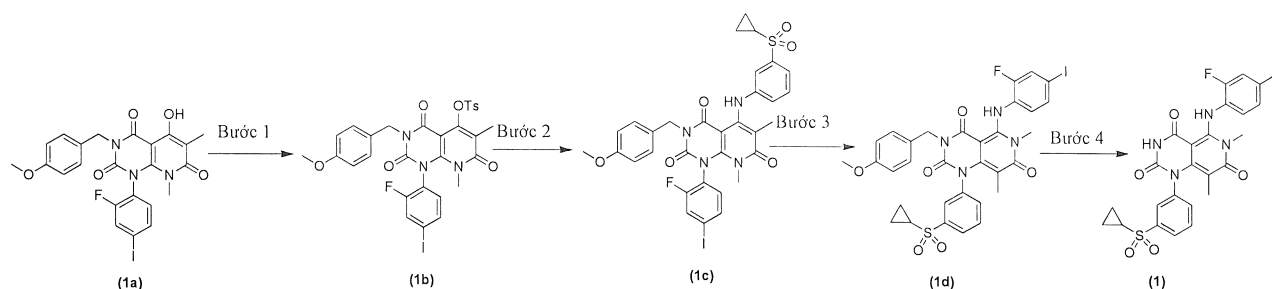


Sản phẩm trung gian xiv được điều chế bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong tài liệu tham khảo “Journal of Medicinal Chemical, 1995, Vol. 38, #18, page 3624-3637”.

Ví dụ

Ví dụ sau đây mô tả quy trình điều chế một vài hợp chất điển hình có công thức (I), tuy nhiên, không nên hiểu rằng nó làm giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Ví dụ 1: Tổng hợp 1-(3-(xyclopropylsulfonyl)phenyl)-5-((2-flo-4-iodo phenyl)amino)-6,8-dimetylpyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (Hợp chất 1)



Bước 1: Tổng hợp 1-(2-flo-4-iodophenyl)-3-(4-metoxibenzyl)-6,8-dimetyl-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-5-yl 4-metylbenzensulfonat(1b)

Trong môi trường khí nitơ, dung dịch 1-(2-flo-4-iodophenyl)-5-hydroxy-3-(4-metoxibenzyl)-6,8-dimetylpyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,8H)-trion (1a) (41g, 72,8 mmol) (được điều chế theo quy trình được bộc lộ trong WO2005121142) trong axetonitril (300 ml), trietylamin (30,4 ml, 218 mmol) và trimetylamin hydroclorua (3,48 g, 36,4mmol) được bổ sung từng giọt p-toluensulfonylclorua (27,8 g, 146mmol) trong axetonitril (300 ml) ở 0°C, và hỗn hợp được khuấy dưới điều kiện làm lạnh bằng nước đá trong 1 giờ, và ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung thêm metanol (220 ml), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Các tinh thể kết

tủa được thu gom bằng cách lọc, được làm khô trong chân không để thu được hợp chất như tiêu đề (40,5 g, 78%)

^1H NMR(400 MHz,DMSO- d_6) δ : 7,95 (dd, $J = 1,6$ và $9,6$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,72 (dd, $J = 1,2$ và $8,4$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,35 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,86 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,92 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4,77 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,53 (s, 3H).

MS: m/z : 717,9

Bước 2: Tổng hợp 5-((3-(xyclopropylsulfonyl)phenyl)amino)-1-(2-flo-4-iodophenyl)-3-(4-metoxibenzyl)-6,8-dimethylpyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,8H)-trion (1c)

Hỗn hợp gồm 1-(2-flo-4-iodophenyl)-3-(4-metoxibenzyl)-6,8-dimethyl-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-5-yl 4-methylbenzensulfonat (1b) (1,0 g, 1,394mmol), 3-(xyclopropylsulfonyl)anilin (sản phẩm trung gian-i) (1,237 g, 6,27mmol) và 2,6-LUTIDIN (0,487 ml, 4,18 mmol) trong N,N-dimethylacetamid (0,5 ml) được gia nhiệt ở 140°C trong 18 giờ trong lọ nhỏ được bịt kín. Sau khi được để nguội tới nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước (100 ml) và chất rắn thu được được lọc. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên thiết bị Combiflash để thu được sản phẩm.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (phần triệu): 10,22 (s, 1H), 7,97 (dd, $J = 9,2$ và $1,6$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 8$ và $1,2$ Hz, 1H), 7,56 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,38 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,27-7,33 (m, 4H), 6,83-6,87 (m, 2H), 4,94-5,04 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,84 - 2,87 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,02-1,04 (m, 2H), 1,05-1,09 (m, 2H)

MS: m/z : 743,1[M+1]

Bước 3: Tổng hợp 1-(3-(xyclopropylsulfonyl)phenyl)-5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-3-(4-metoxibenzyl)-6,8-dimethylpyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (1d)

Natri metoxit (25% dung dịch trong MeOH) (0,2 ml) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-((3-(xyclopropylsulfonyl)phenyl)amino)-1-(2-flo-4-iodophenyl)-3-(4-metoxibenzyl)-6,8-dimethylpyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,8H)-trion (1c) (0,4 g, 0,539 mmol) trong THF (3,5 ml). Dung dịch thu được được khuấy trong môi trường khí nitơ trong 1 giờ, và được làm nguội bằng cách bổ sung HCl loãng. Dung môi được làm bay

hơi trong chân không. Và phần cặn được nghiền nhỏ trong nước. Sản phẩm rắn được lọc và được làm khô trong chân không và được sử dụng nguyên dạng cho bước tiếp theo.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (phần triệu): 11,09 (s, 1H), 7,88 (brs, 2H), 7,71 (brs, 3H), 7,15 (brs, 3H), 6,81 đến 6,83 (d, $J=7,2\text{Hz}$, 3H), 4,87 (brs, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,32 (brs, 3H), 2,88-2,89 (m, 1H), 1,14 (s, 3H), 1,10-1,11 (m, 2H), 1,03-1,05 (d, $J=7,4\text{Hz}$, 2H)

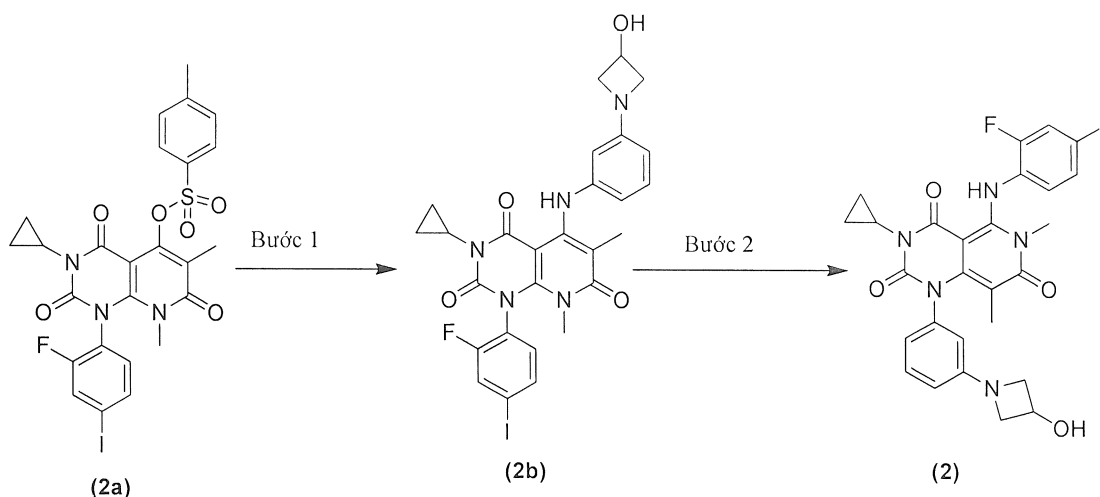
MS: m/z : 743,1 [M+1].

Bước 4: Tổng hợp 1-(3-(xyclopropylsulfonyl)phenyl)-5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-6,8-dimethylpyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (1)

Nhôm clorua (0,628 g, 4,71 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-(3-(xyclopropylsulfonyl)phenyl)-5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-3-(4-metoxymethyl)-6,8-dimethylpyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (1d) (0,350 g, 0,471 mmol) trong Anisol (2 ml). Hỗn hợp thu được được khuấy trong môi trường nitơ trong 18 giờ ở nhiệt độ phòng. Phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung MeOH. Dung môi được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được axit hóa sử dụng HCl loãng. Chất rắn thu được được lọc và được gia nhiệt đến hồi lưu trong 2-propanol (20 ml) trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nhiệt độ tăng dần đến nhiệt độ phòng và được lọc. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh để thu được sản phẩm tinh khiết.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ 11,66 (s, 1H), 11,20 (s, 1H), 7,93-7,83 (m, 2H), 7,83-7,73 (m, 3H), 7,56 (dd, $J = 1,2$ và $8,4$ Hz, 1H), 6,97 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,91-2,87 (m, 1H), 1,16 (s, 3H), 1,15-1,11 (m, 2H), 1,06-1,04 (m, 2H).

Ví dụ 2: Tổng hợp 3-xyclopropyl-5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-1-(3-(3-hydroxyazetidin-1-yl)phenyl)-6,8-dimethylpyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion. (Hợp chất 2)



Bước 1: Tổng hợp 3-xyclopropyl-1-(2-flo-4-iodophenyl)-5-((3-(3-hydroxyazetidin-1-yl)phenyl)amino)-6,8-dimetylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4,7(1*H*,3*H*,8*H*)-trion (2b)

Bổ sung 2,6-Lutidin (0,33 ml, 2,86 mmol) vào hỗn hợp gồm 3-xyclopropyl-1-(2-flo-4-iodophenyl)-6,8-dimetyl-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl 4-metylbenzensulfonat (2a) (0,5 g, 0,78 mmol), 1-(3-aminophenyl)azetidin-3-ol (vi) (0,13 g, 0,784 mmol) trong DMA (1,5 ml), trong ống được bịt kín và được làm nóng đến 130°C trong 10 giờ trong môi trường khí nitơ. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá lạnh và được chiết bằng etyl axetat (2 x 10 ml). Các lớp hữu cơ được gom lại, rửa bằng amoni clorua bão hòa, nước và làm khô trên natri sulfat. Lớp hữu cơ sau đó được cô trong áp suất giảm để thu được sản phẩm thô và sản phẩm này được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất như tiêu đề (2b) dưới dạng chất rắn màu trắng (0,09 g, 18 %) [MS: m/z = 630 (M+1)].

Bước 2: Tổng hợp 3-xyclopropyl-5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-1-(3-(3-hydroxyazetidin-1-yl)phenyl)-6,8-dimetylpyrido[4,3-*d*]pyrimidin-2,4,7(1*H*,3*H*,6*H*)-trion (2)

3-xyclopropyl-1-(2-flo-4-iodophenyl)-5-((3-(3-hydroxyazetidin-1-yl)phenyl)amino)-6,8-dimetylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4,7(1*H*,3*H*,8*H*)-trion (2b) (0,03 g, 0,048 mmol) được cho vào trong tetrahydrofuran (1 ml) ở nhiệt độ phòng, natri metoxit (30% trong MeOH, 23 μ L) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ này trong 2 giờ trong môi trường khí nitơ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi trên HPLC. Sau khi tiêu thụ hết chất phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô và được đưa nguyên dạng lên LCMS và HPLC điều chế để thu được hợp chất (2) như tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,013 g).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ 11,09 (s, 1H), 7,75 (bs, 1H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,20 (t, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,64 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 6,43 (d, 2H, $J=2\text{Hz}$), 5,63 (d, 1H, $J=6,4\text{Hz}$), 4,56 (bs, 1H), 4,07-4,04 (m, 2H), 3,50-3,47 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,09 (t, 1H, $J=6,8\text{Hz}$), 1,0-0,9 (m, 2H), 0,64-0,62 (m, 2H). MS: $m/z = 630$ (M+1)].

Hợp chất được nêu trong bảng 1 dưới đây: được điều chế theo quy trình tương tự với một trong số các quy trình được nêu trên đây trong ví dụ 2 với các sản phẩm trung gian nêu trên với sự thay đổi phù hợp về các chất phản ứng, các điều kiện phản ứng và lượng chất phản ứng.

Bảng 1

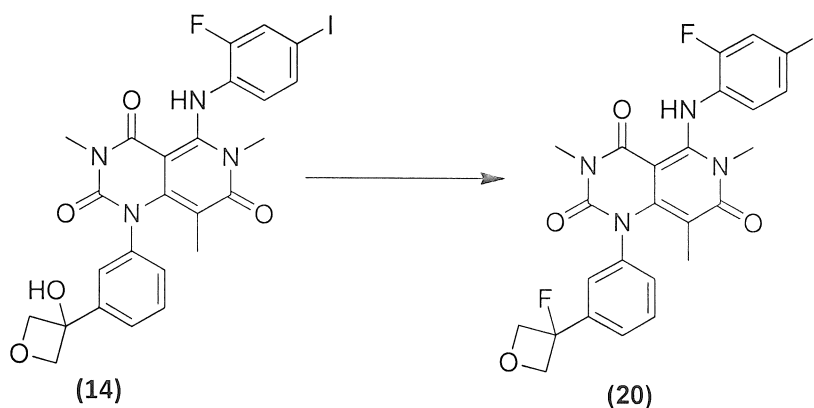
Hợp chất số	Sản phẩm trung gian số	Tên IUPAC	Số liệu phân tích
3	i	3-xyclopropyl-1-(3-(xyclopropylsulfonyl)phenyl)-5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-6,8-dimethylpyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ 11,06 (s, 1H), 7,91-7,90 (m, 2H), 7,81-7,73 (m, 3H), 7,57-7,54 (m, 1H), 6,96 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,91-2,87 (m, 1H), 2,64-2,60 (m, 1H), 1,16 (s, 3H), 1,13-0,86 (m, 6H), 0,69-0,67 (m, 2H). MS: m/z 662,9 (M+1).
4	vii	3-xyclopropyl-5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-6,8-dimethyl-1-(3-(2-oxoazetidin-1-yl)phenyl)pyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ 11,10(s, 1H), 7,9 (dd, 1H, $J = 2$ và 8,4 Hz), 7,50 (dd, 1H, $J = 2$ và 8,4 Hz), 7,43-7,41 (m, 2H), 7,33 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz), 7,07 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz), 6,92 (t, 1H, $J = 8,6$ Hz), 3,65 (t, 2H, $J = 4,4$ Hz), 3,10-3,07 (m, 5H), 2,63-2,59 (m, 1H), 1,25 (s, 3H), 0,96-0,94 (m, 2H), 0,68-0,66 (m, 2H). MS: m/z 628 (M+1).
5	x	3-xyclopropyl-5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-6,8-dimethyl-1-(3-(oxetan-3-ylamino)phenyl)pyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ 11,09 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, $J = 10,4$ Hz), 7,55 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,24 (m, 1H), 6,90 (t, 1H, $J = 8,8$ Hz), 6,58-6,56 (m, 2H), 6,51-6,50 (m, 1H), 6,47-6,45 (m, 1H), 4,82 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 4,55-4,50 (m, 1H), 4,38 (bs, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,63-2,55 (m, 1H), 1,3 (s, 3H), 0,95-0,94 (m, 2H), 0,66-0,64 (bs, 2H). MS: m/z 630 (M+1).

6	v	tert-butyl 3-((3-(3-cyclopropyl-5-((2-fluoro-4-iodophenyl)amino)-6,8-dimethyl-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)phenyl)carbonyl)azetidin-1-carboxylate	MS: m/z 757 (M+1).
7	viii	3-cyclopropyl-5-((2-fluoro-4-iodophenyl)amino)-6,8-dimethyl-1-(3-(oxetan-3-yloxy)phenyl)pyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trione	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ 11,06 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 7,54 (d, 1H, J =8,0 Hz), 7,36 (t, 1H, J =8,0 Hz), 7,99 (d, 1H, J =8,0 Hz), 6,95-6,87 (m, 2H), 6,80 (dd, 1H, J = 2,4 và 6,0 Hz), 5,30-5,27 (m, 1H), 4,91 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 4,52 (t, 2H, J =5,8 Hz), 3,08 (s, 3H), 2,61 (bs, 1H), 1,23 (s, 3H), 0,96-0,94 (m, 2H), 0,67-0,65 (m, 2H). MS: m/z 631 (M+1).
8	iv	1-(3-(azetidin-1-yl)phenyl)-3-cyclopropyl-5-((2-fluoro-4-iodophenyl)amino)-6,8-dimethylpyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trione	MS: m/z 614 (M+1).
9	iii	3-cyclopropyl-5-((2-fluoro-4-iodophenyl)amino)-1-(3-(3-hydroxyoxetan-3-yl)phenyl)-6,8-dimethylpyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trione	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ 11,33 (s, 1H), 7,70 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,55-7,46 (m, 3H), 7,31-7,30 (m, 1H), 6,74-6,60 (m, 2H), 4,94-4,86 (m, 4H), 3,21 (s, 3H), 2,78-2,72 (m, 2H), 1,36 (s, 3H), 1,15-1,13 (m, 2H), 0,83-0,81 (m, 2H). MS: m/z 631 (M+1).
10	ii	N-(3-(3-cyclopropyl-5-((2-fluoro-4-iodophenyl)amino)-6,8-dimethyl-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)phenyl)-3-	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ 11,05 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, J =9,6Hz), 7,67 (d, 1H, J =8Hz), 7,61 (s, 1H), 7,54 (d, 1H, J =8,4Hz), 7,38 (t, 1H, J =7,2Hz), 7,07 (d, 1H, J =7,2Hz), 6,91 (t, 1H, J =8,4Hz), 4,82 (d, 2H, J =6Hz), 4,33 (d, 2H, J =6Hz), 3,07 (s, 3H), 2,60 (m, 1H),

		metiloxetan-3-carboxamit	1,60 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 0,97-0,94 (m, 2H), 0,66-0,64 (s, 2H). MS: m/z 672 (M+1).
11	xii	1-(3-(xyclopropanacarbonyl)phenyl)-3-xyclopropyl-5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-6,8-dimetylpyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ 11,08 (s, 1H), 8,12-8,09 (m, 1H), 8,01 (bs, 1H), 7,79 (dd, 1H, $J=2$ Hz $J=10,4$ Hz), 7,69-7,62 (m, 2H), 7,56-7,54 (m, 1H), 6,94 (t, 1H $J=8,4$ Hz), 0,68 (bs, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,61-2,60 (m, 1H), 1,18 (s, 3H), 1,06-1,08 (m, 4H), 0,96-0,95 (m, 2H). MS: m/z 627,1 (M+1).
12	i	1-(3-(xyclopropylsulfonyl)phenyl)-5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-3,6,8-trimetylpyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ 11,18 (s, 1H), 7,94-7,92 (m, 2H), 7,84-7,45 (m, 3H), 6,96 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 1,78-1,74 (m, 1H), 1,18 (s, 3H), 1,13-1,12 (m, 2H), 1,07-1,05 (m, 2H). MS: m/z 637 (M+1).
13	xi	5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-3,6,8-trimetyl-1-(3-((oxetan-3-yloxy)metyl)phenyl)pyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ 11,20 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H, $J = 2$ và 8 Hz), 7,55 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,39-7,33 (m, 3H), 6,93 (t, 1H, $J=8,4$ Hz), 4,63-4,60 (m, 3H), 4,69 (s, 2H), 4,42-4,41 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,19 (s, 3H). MS: m/z 619 (M+1).
14	iii	5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-1-(3-(3-hydroxyoxetan-3-yl)phenyl)-3,6,8-trimetylpyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ 11,22 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H, $J = 10$ và 1,6 Hz), 7,66 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,58-7,48 (m, 3H), 7,36 (dd, 1H, $J = 8,8$ và 1,2 Hz), 6,93 (t, 1H, $J = 8,8$ Hz), 4,78 (d, 2H, $J = 6,4$ Hz), 4,65 (bs, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,60 (bs, 1H), 3,08 (s, 3H), 1,19 (s, 3H). MS: m/z 605 (M+1).
15	viii	5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-3,6,8-trimetyl-1-(3-(oxetan-3-yloxy)phenyl)pyrido[	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ 11,19 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H, $J = 2$ và 8,4 Hz), 7,55 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,37 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,02 (dd, 1H, $J = 1,2$ và 6,8 Hz), 6,96-6,91 (m,

		4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion	2H), 6,86 (dd, 1H, $J=2$ và 8,4 Hz), 5,32-5,27 (m, 1H), 4,91 (t, 2H, $J=6,8$ Hz), 4,52 (t, 2H, $J=6,0$ Hz), 3,21 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,24 (s, 3H). MS: m/z 604 (M+1).
16	iv	1-(3-(azetidin-1-yl)phenyl)-5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-3,6,8-trimetylpyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ 11,45 (s, 1H), 7,53 (dd, 1H, $J=2$ và 10 Hz), 7,45 (d, 1H, $J=8,4$), 7,22 (t, 1H, $J=8$ Hz), 6,70-6,63 (m, 3H), 6,56-6,55 (m, 1H), 3,66 (t, 2H, $J=6,4$ Hz), 3,39 (s, 3H), 3,34 (t, 2H, $J=6,8$ Hz), 3,23 (s, 3H), 2,10-2,04 (m, 2H), 1,5 (s, 3H). MS: m/z 588 (M+1).
17	x	5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-3,6,8-trimetyl-1-(3-(oxetan-3-ylamino)phenyl)pyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ 11,22 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H, $J=2$ và 12 Hz), 7,55 (d, 1H, $J=8,4$), 7,15 (t, 1H, $J=8$ Hz), 6,91 (t, 1H, $J=8,8$ Hz), 6,59 (d, 2H, $J=6,8$), 6,49 (d, 2H, $J=8$ Hz), 4,82 (t, 2H, $J=6,4$), 4,54-4,50 (m, 1H), 4,40-4,37 (m, 2H), 3,2 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 1,32 (s, 3H). MS: m/z 604 (M+1).
18	ii	N-(3-(5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-3,6,8-trimetyl-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)phenyl)-3-metyloxetan-3-carboxamit	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ 11,18 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, $J=8,8$ Hz), 7,67 (s, 1H), 7,64 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7,54 (d, 1H, $J=8,8$ Hz), 7,40 (t, 1H, $J=8$ Hz), 7,11 (dd, 1H, $J=1,2$ và 8 Hz), 6,93 (t, 1H, $J=8,8$ Hz), 4,82 (d, 2H, $J=6$ Hz), 4,33 (d, 2H, $J=6$ Hz), 3,2 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,28 (s, 3H). MS: m/z 646 (M+1).
19	ix	2-((1-(3-(5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-3,6,8-trimetyl-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)phenyl)azetidin-3-yl)oxy)axetamit	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ 11,24 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, $J=9,6$ Hz), 7,53 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7,33 (s, 1H), 7,26-7,21 (m, 2H), 6,91 (t, 1H, $J=8,4$ Hz), 6,68 (d, 1H, $J=8,4$), 6,48-6,46 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 4,06-4,02 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,68-3,65 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,31 (s, 3H). MS: m/z 661 (M+1).

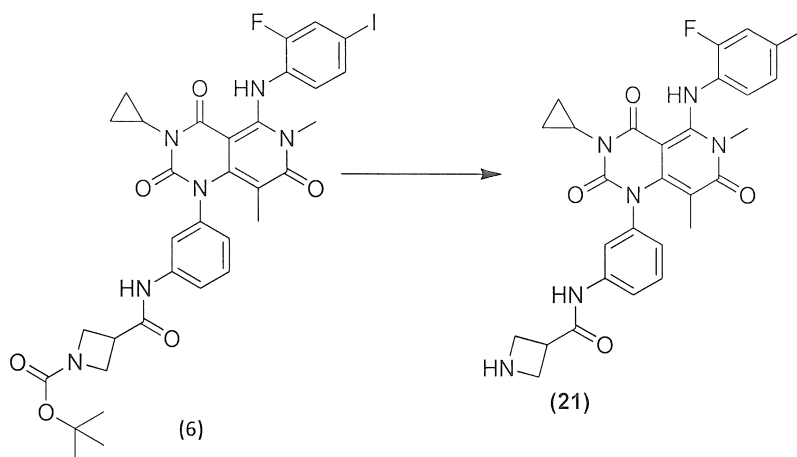
Ví dụ 3: Tổng hợp 5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-1-(3-(3-flooxetan-3-yl)phenyl)-3,6,8-trimetylpyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (Hợp chất 20).



Dung dịch chứa 5-((2-fluoro-4-iodophenyl)amino)-1-(3-(3-hydroxyoxetan-3-yl)phenyl)-3,6,8-trimethylpyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (hợp chất 14) (0,02 g, 0,033 mmol) trong DCM (7 ml), được bổ sung DAST (0,017ml, 0,132 mmol) ở nhiệt độ -78°C , hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng ethyl axetat (40%) trong hexan làm dung môi rửa giải. Chất rắn thu được được nghiền mịn trong diethyl ete để thu được hợp chất như tiêu đề (0,012 g).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ 11,21 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H, $J = 2,0$ và $8,4$ Hz), 7,63-7,59 (m, 3H), 7,55 (d, 1H, $J = 10$) 7,49 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 6,94 (t, 1H, $J = 8,8$ Hz), 5,02-4,87 (m, 4H), 3,21 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,19 (s, 3H). ESI-MS: $[m/z = 607 (M+1)]$.

Ví dụ 4: Tổng hợp N-(3-(3-xyclopropyl-5-((2-fluoro-4-iodophenyl)amino)-6,8-dimethyl-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)phenyl)azetidin-3-carboxamit (21).



Dung dịch tert-butyl 3-((3-(3-xyclopropyl-5-((2-fluoro-4-iodophenyl)amino)-6,8-dimethyl-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)phenyl)carbamoyl)azetidin-1-cacboxylat (Hợp chất 6) (0,075 g, 0,099mmol) trong DCM (5,0

ml), được bổ sung TFA (0,038 ml, 0,496mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ, được xử lý bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa và hỗn hợp thu được được chiết bằng DCM (3 x 10 ml). Các Lớp hữu cơ được gom lại được rửa bằng nước, nước muối và làm khô trên natri sulfat. Lớp hữu cơ được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô và sản phẩm này được nghiền trong diethyl ete để thu được hợp chất như tiêu đề (0,03 g).

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ 11,07 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 8,67 (bs, 1H), 7,81-7,80 (dd, 1H, *J* = 10,4 và 1,6 Hz), 7,65-7,63 (m, 1H), 7,57-7,55 (d, 1H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,09-7,07 (d, 1H, *J* = 6,4 Hz), 6,94-6,90 (t, 1H, *J* = 8,8 Hz), 4,81-4,79 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 4,10-4,09 (m, 1H), 3,76-3,72 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,67-2,60 (m, 2H), 2,33-2,27 (m, 2H), 1,25 (s, 3H), 0,66 (bs, 2H), 0,96-0,94 (m, 2H). ESI-MS: [*m/z* = 657 (*M*+1)]

Hoạt tính dược lý

Quy trình thử nghiệm in vitro

Ví dụ A: Xác định hợp chất ức chế hoạt tính MEK kinaza

Trong 25 µL hỗn hợp phản ứng, enzym MEK (nồng độ cuối cùng 2-4 µg/ml), và cơ chất ERK (nồng độ cuối cùng 50-100 µg/ml), được ủ với các nồng độ khác nhau của hợp chất thử nghiệm (được pha loãng sao cho phản ứng có 1% DMSO), ở nhiệt độ 25°C đến 30°C trong thời gian 20 đến 120 phút trên máy ủ lắc. Phản ứng được khơi mào bằng cách bổ sung ATP. Phản ứng được kết thúc bằng cách bổ sung lượng thể tích tương đương của chất phản ứng KinaseGlo (Promega), theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Các đĩa được đọc trên phát quang kế. Việc tính toán IC₅₀ được thực hiện bằng cách sử dụng GraphPad Prism 5.

Hợp chất theo sáng chế có các giá trị IC₅₀ nằm trong khoảng từ 1 nM đến 600nM trong thử nghiệm ức chế MEK.

Các hợp chất số 1, 5, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18 và 19 thể hiện các giá trị IC₅₀ trong khoảng từ 1 đến 600 nM.

Ví dụ B: Phân tích sự phosphoryl hóa ERK

Thử nghiệm này được tiến hành với các tế bào u melanin người, các tế bào ung thư ruột kết người và chuột nhắt. Các tế bào được xử lý trong thời gian 1 giờ với các nồng độ khác nhau của hợp chất thử nghiệm. Phân tích sự phosphoryl hóa ERK được

tiến hành bằng cách sử dụng kit Alphascreen SureFire Phospho-ERK 1/2 (Perkin Elmer), theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Tỷ lệ % ức chế của quá trình phosphoryl hóa ERK được xác định như sau:

$$100 - \{(\text{chất thử RFU} - \text{đối chứng đậm tách RFU}) / (\text{đối chứng được xử lý bằng tá dược RFU} - \text{đối chứng đậm tách RFU})\} \times 100.$$

Hợp chất đã điều chế được thử nghiệm bằng cách sử dụng quy trình thử nghiệm trên đây và kết quả thu được được trình bày trong Bảng 2. Tỷ lệ % ức chế ở các nồng độ pERK bằng 100nM, 10nM, 1nM đối với các ví dụ đã nêu được trình bày ở đây. Tỷ lệ % ức chế của các nồng độ cụ thể nêu trên đối với các hợp chất đã nêu được trình bày theo nhóm sau đây.

Nhóm A: Hợp chất có sự ức chế 50-100% ở 1nM.

Nhóm B: Hợp chất có sự ức chế 50-100% ở 10nM

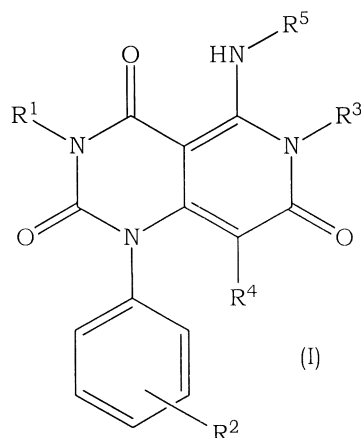
Nhóm C: Hợp chất có sự ức chế 50-100% ở 100nM.

Bảng 2

Nhóm	Hợp chất
A	1, 8, 11, 12, 14, 15, và 17
B	2, 4, 5, 10, 13, 18, 19 và 20
C	3, 7, 9, 16 và 21

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức chung I, dạng hồ biến của nó, hoặc muối được dụng của nó,



trong đó,

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, và heteroxyclyl được thế hoặc không được thế;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm $-R^6-E$, $-SO_2R^7$, và $-C(O)R^8$;

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, và xycloalkyl được thế hoặc không được thế;

R^4 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, alkyl được thế hoặc không được thế, và xycloalkyl được thế hoặc không được thế;

R^5 là aryl được thế hoặc không được thế, trong đó các nhóm thế được chọn từ R^a và R^b ;

R^a và R^b được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen và haloalkyl;

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm liên kết trực tiếp, $-[C(R^c)R^d]_nNR^9-$, $-[C(R^c)R^d]_nO-$, $-NHC(=O)[C(R^c)R^d]_p-$, $-S(O)_2NH-$, $-NHC(=O)[C(R^c)R^d]NR^9-$, $-NHC(=O)[C(R^c)R^d]O-$, và $-NHS(O)_2-$;

mỗi R^c và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl được thế hoặc không được thế;

E là nhân dị vòng bốn cạnh được thế hoặc không được thế, trong đó các nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, oxo, halogen, $-C(=O)OR^e$, và $-OR^e$;

R^e được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, và xycloalkyl được thế hoặc không được thế;

R^7 được chọn từ nhóm bao gồm xycloalkyl được thế hoặc không được thế, và xycloalkenyl được thế hoặc không được thế;

R^8 được chọn từ nhóm bao gồm alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, và xycloalkenyl được thế hoặc không được thế;

R^9 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế và xycloalkenyl được thế hoặc không được thế;

n là số nguyên được chọn từ nhóm bao gồm 0, 1 và 2;

p là số nguyên được chọn từ nhóm bao gồm 0 và 1;

nếu nhóm alkyl và nhóm alkenyl được thế, thì nhóm alkyl và nhóm alkenyl này được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm oxo, halogen, nitro, xyano, perhaloalkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, $-OR^{10b}$, $-SO_2R^{10a}$, $-C(=O)OR^{10a}$, $-OC(=O)R^{10a}$, $-C(=O)N(H)R^{10}$, $-OR^{10a}$, $-C(=O)N(alkyl)R^{10}$, $-N(H)C(=O)R^{10a}$, $-N(H)R^{10}$, $-N(alkyl)R^{10}$, $-N(H)C(=O)N(H)R^{10}$, $-N(H)C(=O)N(alkyl)R^{10}$, $-NH-SO_2-alkyl$ và $-NH-SO_2-xycloalkyl$;

nếu nhóm xycloalkyl và nhóm xycloalkenyl được thế, thì nhóm xycloalkyl và nhóm xycloalkenyl này được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm oxo, halogen, nitro, xyano, alkyl, alkenyl, perhaloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, $-OR^{10b}$, $-SO_2R^{10a}$, $-C(=O)R^{10a}$, $-C(=O)OR^{10a}$, $-OC(=O)R^{10a}$, $-C(=O)N(H)R^{10}$, $-C(=O)N(alkyl)R^{10}$, $-N(H)C(=O)R^{10a}$, $-N(H)R^{10}$, $-N(alkyl)R^{10}$, $-N(H)C(=O)N(H)R^{10}$, và $-N(H)C(=O)N(alkyl)R^{10}$, $-NH-SO_2-alkyl$ và $-NH-SO_2-xycloalkyl$;

nếu nhóm aryl được thế, thì nhóm aryl này được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, nitro, xyano, hydroxy, alkyl, alkenyl, perhaloalkyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, dị vòng, $-O-alkyl$, $-O-perhaloalkyl$, $-N(alkyl)alkyl$, $-N(H)alkyl$, $-NH_2$, $-SO_2-alkyl$, $-SO_2-perhaloalkyl$, $-N(alkyl)C(=O)alkyl$,

-N(H)C(=O)alkyl, -C(=O)N(alkyl)alkyl, -C(=O)N(H)alkyl, -C(=O)NH₂, -SO₂N(alkyl)alkyl, -SO₂N(H)alkyl, -SO₂NH₂, -NH-SO₂-alkyl và -NH-SO₂-xycloalkyl;

nếu nhóm heteroaryl được thế, thì nhóm heteroaryl này được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, nitro, xyano, hydroxy, alkyl, alkenyl, perhaloalkyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, dị vòng, -O-alkyl, O-perhaloalkyl, -N(alkyl)alkyl, -N(H)alkyl, -NH₂, -SO₂-alkyl, -SO₂-perhaloalkyl, -N(alkyl)C(=O)alkyl, -N(H)C(=O)alkyl, -C(=O)N(alkyl)alkyl, -C(=O)N(H)alkyl, -C(=O)NH₂, -SO₂N(alkyl)alkyl, -SO₂N(H)alkyl, -SO₂NH₂, -NH-SO₂-alkyl và -NH-SO₂-xycloalkyl;

nếu nhóm heteroxyclyl được thế, thì nhóm heteroxyclyl này được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế, nếu nhóm dị vòng này được thế trên nguyên tử cacbon vòng của “dị vòng”, thì các nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, nitro, xyano, oxo, alkyl, alkenyl, perhaloalkyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, -OR^{10b}, -C(=O)OR^{10a}, -OC(=O)R^{10a}, -C(=O)N(H)R¹⁰, -C(=O)N(alkyl)R¹⁰, -N(H)C(=O)R^{10a}, -N(H)R¹⁰, -N(alkyl)R¹⁰, -N(H)C(=O)N(H)R¹⁰, -N(H)C(=O)N(alkyl)R¹⁰; nếu nhóm thế trên nguyên tử nitơ vòng của “dị vòng”; thì các nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroaryl, -SO₂R^{10a}, -C(=O)R^{10a}, C(=O)OR^{10a}, -C(=O)N(H)R¹⁰, -C(=O)N(alkyl)R¹⁰, -NH-SO₂-alkyl và -NH-SO₂-xycloalkyl;

R¹⁰ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, alkenyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroaryl, và heteroxyclyl;

R^{10a} được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, perhaloalkyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroaryl, và heteroxyclyl; và

R^{10b} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, alkenyl, perhaloalkyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroaryl, và heteroxyclyl.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R¹ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, và xycloalkyl.
3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó R¹ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl và xyclopropyl.
4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó R³ là metyl.
5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R⁴ được chọn là

metyl.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó R^a và R^b là halogen.
7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó R^a và R^b độc lập là flo và iot.
8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó R^6 được chọn từ nhóm bao gồm liên kết trực tiếp, $-[C(R^c)R^d]_nNR^9-$, $-[C(R^c)R^d]_nO-$, và $-NHC(=O)[C(R^c)R^d]_p-$.
9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó R^6 được chọn từ nhóm bao gồm liên kết trực tiếp, $-NH-$, $-O-$, $-CH_2O-$, và $-NHC(=O)-$.
10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó E là nhân dị vòng bốn cạnh được thế hoặc không được thế.
11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó E được chọn từ nhóm bao gồm 3-oxetan, 1-azetidin, 1-azetidin-2-on và 3-azetidin được thế hoặc không được thế bằng metyl, flo, $-C(=O)OR^e$ và $-OR^e$; trong đó R^e là hydro, tert-butyl, và $-CH_2C(=O)NH_2$.
12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó R^7 là xyclopropyl.
13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó R^8 là xyclopropyl.
14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, trong đó R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, xycloalkyl; R^3 là alkyl; R^4 là alkyl; R^a và R^b là halogen; R^6 được chọn từ nhóm bao gồm liên kết trực tiếp, $-[C(R^c)R^d]_nNR^9-$, $-[C(R^c)R^d]_nO-$ và $-NHC(=O)[C(R^c)R^d]_p-$; E là nhân dị vòng bốn cạnh được thế hoặc không được thế; R^7 là xycloalkyl được thế hoặc không được thế; R^8 là xycloalkyl được thế hoặc không được thế.
15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, trong đó R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl, xyclopropyl; R^3 là metyl; R^4 là metyl; R^a và R^b là flo và iodo; R^6 là liên kết trực tiếp, $-NH-$, $-O-$, $-CH_2O-$ và $-NHC(=O)-$; E là 3-oxetan, 1-azetidin, 1-azetidin-2-on và 3-azetidin được thế hoặc không được thế bằng metyl, flo, tert-butoxy cacbonyl, $-OH$ và $-OCH_2C(=O)NH_2$; R^7 là xyclopropyl và R^8 là xyclopropyl.

16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

1-(3-(xyclopropylsulfonyl)phenyl)-5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-6,8-dimetyl pyrido [4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (Hợp chất 1);

3-xyclopropyl-5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-1-(3-(3-hydroxyazetidin-1-yl)phenyl)-6,8-dimetylpyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (Hợp chất 2);

3-xyclopropyl-1-(3-(xyclopropylsulfonyl)phenyl)-5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-6,8-dimetylpyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (Hợp chất 3);

3-xyclopropyl-5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-6,8-dimetyl-1-(3-(2-oxoazetidin-1-yl)phenyl)pyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (Hợp chất 4);

3-xyclopropyl-5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-6,8-dimetyl-1-(3-(oxetan-3-yl amino)phenyl)pyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (Hợp chất 5);

3-xyclopropyl-5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-6,8-dimetyl-1-(3-(oxetan-3-yl oxy)phenyl)pyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (Hợp chất 7);

1-(3-(azetidin-1-yl)phenyl)-3-xyclopropyl-5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-6,8-dimetylpyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (Hợp chất 8);

3-xyclopropyl-5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-1-(3-(3-hydroxyoxetan-3-yl)phenyl)-6,8-dimetylpyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (Hợp chất 9);

N-(3-(3-xyclopropyl-5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-6,8-dimetyl-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)phenyl)-3-metyloxetan-3-carboxamit (Hợp chất 10);

1-(3-(xyclopropanacarbonyl)phenyl)-3-xyclopropyl-5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-6,8-dimetylpyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (Hợp chất 11);

1-(3-(xyclopropylsulfonyl)phenyl)-5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-3,6,8-trimetyl pyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (Hợp chất 12);

5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-3,6,8-trimetyl-1-(3-((oxetan-3-yloxy)metyl)phenyl)pyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (Hợp chất 13);

5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-1-(3-(3-hydroxyoxetan-3-yl)phenyl)-3,6,8-trimetylpyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (Hợp chất 14) ;

5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-3,6,8-trimetyl-1-(3-(oxetan-3-yloxy)phenyl)pyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (Hợp chất 15);

1-(3-(azetidin-1-yl)phenyl)-5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-3,6,8-trimetylpyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (Hợp chất 16);

5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-3,6,8-trimetyl-1-(3-(oxetan-3-ylamino)phenyl)pyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (Hợp chất 17);

N-(3-(5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-3,6,8-trimetyl-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)phenyl)-3-metyloxetan-3-carboxamit (Hợp chất 18);

2-((1-(3-(5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-3,6,8-trimetyl-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)phenyl)azetidin-3-yl)oxy)axetamit (Hợp chất 19);

5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-1-(3-(3-flooxetan-3-yl)phenyl)-3,6,8-trimetylpyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (Hợp chất 20);

N-(3-(3-xyclopropyl-5-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-6,8-dimetyl-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)phenyl)azetidin-3-carboxamit (Hợp chất 21).

17. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16 và một hoặc nhiều chất mang, chất pha loãng, hoặc tá dược dược dụng.