



(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)



1-0025530

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

(13) B

(21) 1-2016-02153

(22) 19/12/2014

(86) PCT/GB2014/053778 19/12/2014

(87) WO 2015/092420 25/06/2015

(30) 1322755.8 20/12/2013 GB; 1406986.8 17/04/2014 GB

(45) 25/09/2020 390

(43) 25/11/2016 344A

(73) Astex Therapeutics Limited (GB)

436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge, Cambridgeshire, CB4 0QA,
United Kingdom

(72) CHESSARI, Gianni (IT); JOHNSON, Christopher Norbert (GB); HOWARD, Steven
(GB); DAY, James Edward Harvey (GB); BUCK, Ildiko Maria (GB); GRIFFITHS-
JONES, Charlotte Mary (GB); SAXTY, Gordon (GB); TAMANINI, Emiliano (IT);
Nicola Elizabeth Wilsher (GB).

(74) Văn phòng Luật sư Ân Nam (ANNAM IP & LAW)

(54) HỢP CHẤT DỊ VÒNG HAI VÒNG, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ VÀ DƯỢC PHẨM
CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất dị vòng hai vòng, quy trình điều chế, dược phẩm chứa
hợp chất này và hợp chất này được sử dụng trong điều trị bệnh, ví dụ, bệnh ung thư.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất dị vòng hai vòng, quy trình điều chế và được phẩm chứa hợp chất này và hợp chất này được sử dụng để điều trị bệnh, ví dụ, bệnh ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Họ protein ức chế sự chết tế bào theo chương trình (Inhibitor of Apoptosis Protein - IAP) bao gồm 8 protein thành viên là XIAP, cIAP1, cIAP2, NAIP, ILP2, ML-IAP, survivin và BRUCE (còn được gọi là apollon). Thành viên của họ IAP có hoạt tính ức chế sự chết tế bào theo chương trình nhờ khả năng ức chế một cách trực tiếp các thành viên của họ enzym gây chết tế bào theo chương trình caspaza, mặc dù vai trò chính xác của tất cả 8 thành viên này vẫn chưa được xác định một cách đầy đủ. Đặc trưng chung về mặt cấu trúc của tất cả các thành viên họ IAP là cấu trúc gấp cuộn gắn với kẽm chứa khoảng 70 axit amin được gọi là vùng lặp lại IAP của virus Baculovirus (Baculovirus IAP Repeat - BIR), mà được sao chép từ một đến ba lần.

Các tương tác giữa IAP và các protein khác xảy ra qua trung gian rãnh bề mặt trên vùng BIR. Vùng BIR có thể được phân loại theo tính đặc hiệu gắn kết với peptit của chúng. Có ba loại vùng BIR; vùng loại III (có khả năng gắn kết peptit caspaza (và peptit giống caspaza) đặc hiệu với prolin ở vị trí số 3 (P3) (ví dụ, XIAP BIR3), vùng loại II (giống vùng loại III nhưng ít đặc hiệu với prolin, ví dụ, XIAP BIR2) và vùng loại I (mà không gắn kết với caspaza hoặc peptit tương tự, ví dụ, XIAP BIR1) (Eckelman et al. Cell Death and Differentiation 2008; 15: 920-928). Vùng BIR là vùng được phối trí với Zn nhỏ (khoảng 70 axit amin) và các protein sử dụng đầu cuối N của chúng để tương tác với các rãnh bề mặt của vùng BIR. Chất đối kháng BIR ngăn không cho caspaza gắn kết với BIR và nhờ đó làm tăng hoạt tính của caspaza, vì vậy gây ra quá trình tự ubiquitin hóa và thoái biến proteasom của IAP.

IAP được biểu hiện quá mức trong các bệnh ung thư bao gồm bệnh ung thư thận, bệnh ung thư tế bào hắc tố, bệnh ung thư ruột già, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư buồng trứng và bệnh ung thư tuyến tiền liệt (Tamm et al., Clin.

Cancer Research 2000; 6(5): 1796-803), và được cho là tham gia vào sự phát triển của khối u, sinh bệnh học và khả năng kháng lại liệu pháp trị liệu hóa và xạ trị (Tamm 2000).

XIAP là protein có khối lượng 57kDa với ba vùng BIR, vùng hai và vùng ba của nó gắn kết với caspaza và cấu trúc có hình dạng ngón tay chứa kẽm của gen mới đáng quan tâm (Ligaza E3). Ngoài caspaza, XIAP còn gắn kết với một số protein, bao gồm cơ chất để thất như TAK1 và chất cộng tác TAB1, MURR1 tham gia vào quá trình nội cân bằng đồng (Burstein et al., EMBO 2004; 23: 244-254), chất ức chế nội sinh như chất hoạt hóa thứ hai bắt nguồn từ ti thể của caspaza (Second Mitochondria-Derived Activator - SMAC), và các chất có ít chức năng như MAGE-D1, NRAGE (Jordan et al., J. Biol. Chem. 2001; 276: 39985-39989).

Vùng BIR3 gắn kết và ức chế caspaza-9, caspaza đỉnh sụn phễu trong con đường hoạt hóa caspaza qua ti thể. Rãnh trên bề mặt của vùng BIR3 tương tác với đầu cuối N của tiểu đơn vị nhỏ của caspaza-9, giữ caspaza-9 ở dạng monome bất hoạt của nó bằng vị trí xúc tác kém (Shiozaki et al., Mol. Cell 2003; 11: 519-527).

Bên cạnh việc gắn kết với caspaza, XIAP cũng ức chế sự chết tế bào theo chương trình thông qua các cơ chế khác. XIAP tạo phức với kinaza TAK1 và chất cộng tác TAB1 của nó mà hoạt hóa con đường truyền tín hiệu JNK và MAPK, sau đó hoạt hóa NF- κ B (Sanna et al., Mol Cell Biol 2002; 22: 1754-1766). XIAP cũng hoạt hóa NF- κ B bằng cách đẩy mạnh quá trình chuyển NF- κ B vào nhân và làm thoái biến I κ B (Hofer-Warbinek et al., J. Biol. Chem. 2000; 275: 22064-22068, Levkau et al., Circ. Res. 2001; 88: 282-290).

Tế bào được truyền nhiễm bằng XIAP có thể ngăn ngừa sự chết tế bào theo chương trình trong đáp ứng với các tác nhân kích thích sự chết tế bào theo chương trình (Duckett et al., EMBO 1996; 15: 2685-2694, Duckett et al., MCB 1998; 18: 608-615, Bratton, Lewis, Butterworth, Duckett and Cohen, Cell Death and Differentiation 2002; 9: 881-892).

XIAP được biểu hiện phổ biến trong tất cả các mô bình thường, nhưng nó được tăng sinh một cách bệnh lý trong bệnh ung thư bạch cầu cấp tính và mạn tính, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi, thận, và các loại khối u khác (Byrd et al., 2002; Ferreira et al., 2001; Hofmann et al., 2002; Krajewska et al., 2003; Schimmer et

al., 2003; Tamm et al., 2000). Trong bệnh ung thư bạch cầu nguyên bào tủy cấp tính ngầu phát (Acute Myeloid Leukemia - AML), sự biểu hiện của XIAP có liên quan đến các tiểu loại đặc trưng bởi tủy bào và bạch cầu đơn nhân theo Tiêu chuẩn phân loại của Pháp-Mỹ-Anh M4/M5 ($P < 0,05$) và sự biểu hiện của chất đánh dấu bạch cầu đơn nhân trong các tế bào blast của AML. Ngoài ra, XIAP được xác định là được biểu hiện quá mức trong bạch cầu đơn nhân bình thường nhưng không thể phát hiện được trong bạch cầu hạt. Trong bệnh AML, sự biểu hiện của XIAP là thấp hơn đáng kể trong bệnh nhân với di truyền học tế bào tốt mà không phải là trung bình hoặc kém ($n = 74$; $P < 0,05$) (Tamm et al., Hematol. J. 2004; 5(6): 489-95).

Sự biểu hiện quá mức làm cho tế bào có khả năng kháng lại việc trị liệu kết hợp nhiều thuốc và tạo ra hiệu quả lâm sàng kém trong các bệnh bao gồm bệnh AML, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư tế bào hắc tố (Tamm et al., Clin. Cancer Research 2000; 6: 1796-1803) và bệnh ung thư phổi (Hofmann et al., J. Cancer Res. Clin. Oncology 2002; 128(10): 554-60).

XIAP được dịch mã bằng cơ chế khởi phát dịch mã không phụ thuộc vào mũ mà xảy ra qua trung gian vị trí đi vào bên trong ribosom dị thường (Internal ribosome entry site - IRES), yếu tố trình tự nằm trong vùng không được dịch mã 5' của nó. Điều này cho phép mARN của XIAP được dịch mã một cách hiệu quả dưới các điều kiện stress trong tế bào khi phần lớn quá trình tổng hợp protein trong tế bào bị ức chế. Việc điều hòa tăng phiên mã của XIAP trong đáp ứng với stress làm tăng khả năng kháng lại sự chết tế bào do sự chiếu xạ (Holcik et al., Oncogene 2000; 19: 4174-4177).

Việc ức chế XIAP đã được nghiên cứu *in vitro* bằng một số kỹ thuật bao gồm kỹ thuật làm câm ARN, bất hoạt gen, chất tương đồng phối tử dạng peptit và chất đối kháng phân tử nhỏ, và được xác định làm thúc đẩy sự chết tế bào theo chương trình dùng làm liệu pháp đơn trị liệu và làm cho các loại khối u nhạy với liệu pháp hóa trị liệu, bao gồm bằng quang (Kunze et al., 2008; 28(4B): 2259-63). Chuột bất hoạt gen XIAP được sinh ra ở tần số kiểu Mendel mong muốn, không có bất kỳ khiếm khuyết nào về mô và thể trạng, và trải qua cuộc sống bình thường (Harlin et al., Mol. Cell Biol. 2001; 21(10): 3604-3608). Điều này chỉ ra rằng việc thiếu hụt hoạt tính XIAP không gây độc cho mô bình thường và đưa ra gợi ý về hướng trị liệu mới đối với khối u tế bào. Các nghiên cứu tiếp theo cho thấy rằng XIAP là yếu tố phân biệt quan trọng

giữa sự chết tế bào theo chương trình trong tế bào loại 1 và loại 2 bao gồm tế bào gan và do đó nên được sử dụng làm cảnh báo đối với bệnh nhân có các tình trạng bệnh lý về gan này (Jost et al., Nature, 2009, 460, 1035-1041). Cần lưu ý rằng mức của cIAP1 và cIAP2 được điều hòa tăng trong chuột bất hoạt gen XIAP và có thể bảo vệ tránh khỏi bệnh thông qua cơ chế bù trừ, điều này đưa ra gợi ý rằng việc ức chế có thể cần thiết để làm bất hoạt gen chức năng. Tương tự, chuột bất hoạt gen cIAP1 và cIAP2 cũng không có triệu chứng bị bệnh (Conze et al., Mol. Biol. Cell 2005; 25(8): 3348-56). Mặc dù việc thiếu bất kỳ một trong số các IAP không tạo ra kiểu hình rõ ràng trong chuột, tuy nhiên việc mất cIAP1 do cIAP2 hoặc XIAP có thể làm chết phôi (Moulin, EMBO J., 2012).

Chất đối kháng IAP nội sinh như SMAC đã được sử dụng để xác định hiệu quả thành viên của họ này làm đích điều trị đối với các chất trị liệu. Peptit SMAC làm tế bào ung thư trở lên nhạy với hóa chất, và kết hợp với platin và sự chết tế bào theo chương trình liên quan đến yếu tố hoại tử khối u bao gồm phối tử (Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand - TRAIL) trong ghép ngoại lai, làm trì hoãn sự phát triển của khối u (Fulda et al., Nat. Med. 2002; 808-815; Yang et al., Cancer Res. 2003; 63: 831-837).

Sản phẩm tự nhiên, embellin, được xác định ở dạng gắn kết tại rãnh bề mặt của vùng BIR3 của XIAP có ái lực tương tự với peptit SMAC tự nhiên. Embellin gây ra sự chết tế bào theo chương trình trong dòng tế bào *in vitro* và làm trì hoãn sự phát triển của khối u trong ghép ngoại lai (Nikolovska-Coleska et al., J. Med. Chem. 2004; 47(10): 2430-2440; Chitra et al., Chemotherapy 1994; 40: 109-113).

Oligonucleotit ngược của XIAP đã được phát triển để dùng làm chất trị liệu đối với khối u rắn và bệnh ung thư máu ác tính. Các oligonucleotit ngược *in vitro* được xác định làm giảm mức biểu hiện của protein khoảng 70%, gây ra sự chết tế bào theo chương trình và làm nhạy tế bào đối với liệu pháp hóa trị liệu và trì hoãn sự phát triển của khối u *in vivo*. Một trong số các chất này, AEG351156, đã được nghiên cứu trong thử nghiệm lâm sàng (Hu et al., Clin. Cancer Res. 2003; 9: 2826-2836; Cummings et al., Br. J. Cancer 2005; 92: 532-538).

Chất đối kháng phân tử nhỏ của XIAP được phát triển bao gồm các chuỗi giống protein (“peptidomimetic”) cũng như các chất tổng hợp. Các chuỗi giống protein

hướng đích vùng BIR3, mô phỏng việc đứt gãy SMAC của caspaza-9 gắn kết với XIAP, được xác định là gây ra sự chết tế bào theo chương trình trong các dòng tế bào khối u dưới dạng chất riêng rẽ, cũng như chất làm nhạy với hóa chất và đang được tiếp tục nghiên cứu lâm sàng (Oost et al., J. Med. Chem. 2004; 47: 4417-4426; Sun et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005; 15: 793-797).

Chất đối kháng phân tử nhỏ tổng hợp của vùng BIR3 và BIR2 cũng cho thấy hoạt tính chống khối u trong một số mẫu thử nghiệm khác nhau, bao gồm việc gây ra sự chết tế bào theo chương trình bằng chùng annexin-V và IC50 là $<10\mu\text{M}$ đối với một phần ba của dòng tế bào NCI60, Chất đối kháng XIAP cũng gây ra sự chết tế bào phụ thuộc vào liều của tế bào ung thư bạch cầu được nuôi cấy sơ cấp đối với 5 trong số 5 dòng tế bào ung thư bạch cầu mạn tính và 4 trong số 5 dòng tế bào ung thư bạch cầu nguyên bào tủy cấp tính (Schimmer et al., Cancer Cell 2004; 5: 25-35; Berezovskaya et al., Cancer Res. 2005; 65(6): 2378-86).

Lượng cao của protein XIAP trong dòng tế bào khối u có quan hệ tỷ lệ nghịch với mức độ nhạy của một số thuốc kháng bệnh ung thư, cụ thể là xytarabin và nucleosit khác (Tamm et al., Clin. Cancer Research 2000; 6: 1796-1803). Việc ức chế XIAP có khả năng tạo ra hoạt tính kháng khối u bằng TRAIL trong hai mẫu thử nghiệm tiền lâm sàng của bệnh ung thư tuyến tụy *in vivo* (Vogler 2008). Sự biểu hiện gen và các nghiên cứu về truyền nhiễm gợi ý rằng tăng mức biểu hiện của chất kìm hãm sự chết tế bào theo chương trình XIAP đóng vai trò quan trọng đối với khả năng gây chết tế bào theo chương trình dạng anoikis và sự sống sót của tế bào ung thư biểu mô tuyến tiền liệt tuần hoàn ở người, nhờ đó thúc đẩy sự di căn. Chất đối kháng phân tử nhỏ được xác định là chống lại bệnh ung thư di căn trong các mẫu thử nghiệm này (Berezovskaya et al., Cancer Res. 2005; 65(6): 2378-86).

XIAP cũng được xác định là tham gia vào các con đường khác liên quan đến bệnh ung thư và các bệnh khác và chúng cũng có thể có lợi từ chất hướng đích XIAP. Hoạt tính của ligaza E3 của vùng có cấu trúc hình dạng ngón tay của gen mới đáng quan tâm (really interesting new gene - RING) của XIAP có khả năng gắn kết với cả TAB1 và thụ thể BMP trước đó (loại 1), điều này đưa ra gợi ý rằng XIAP có thể chuyển tín hiệu trong con đường qua trung gian TGF- β (Yamaguchi et al., EMBO 1999; 179-187). Sự biểu hiện quá mức của kinaza bám dính tập trung (Focal adhesion kinase - FAK) được xác định là tạo ra sự biểu hiện của XIAP được điều hòa tăng

(Sonoda et al., J. Biol. Chem. 2000; 275: 16309-16315). Ligaza E3 là đích trị liệu hấp dẫn và các phân tử mà hướng đích hoạt tính này trong các protein khác như MDM2 đang được phát triển (Vassilev et al., Science 2004; 303: 844-848). Việc ức chế trực tiếp hoặc gián tiếp của hoạt tính của ligaza XIAP cũng có thể hữu dụng trong điều trị bệnh ung thư và các bệnh khác. Việc truyền tín hiệu gây chết tế bào theo chương trình bị rối loạn điều hòa, mà sẽ làm ức chế chức năng của IAP trong việc kiểm soát sự chết tế bào theo chương trình, cũng liên quan đến các bệnh, bao gồm các rối loạn liên quan đến sự tích tụ tế bào (ví dụ, bệnh ung thư, tính tự miễn dịch, chứng viêm và sự tái hẹp van tim) hoặc các rối loạn trong đó sự chết quá nhiều tế bào theo chương trình gây ra sự tổn thất tế bào (ví dụ, đột quỵ, chứng suy tim, bệnh thoái hóa tế bào thần kinh như bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, AIDS, bệnh thiếu máu cục bộ (đột quỵ, bệnh nhồi máu cơ tim) và chứng loãng xương).

XIAP là chất điều hòa sự chết tế bào theo chương trình quan trọng trong bệnh viêm não dây và cột sống tự miễn dịch thử nghiệm và đích được lý tiềm năng đối với việc điều trị bệnh tự miễn dịch như bệnh đa xơ cứng (multiple sclerosis - MS) (Moore et al., 2004; 203(1): 79-93). Việc làm giảm qua trung gian ngược của XIAP đảo ngược sự tê liệt trong mẫu động vật thử nghiệm mang bệnh MS, điều này gợi ý về việc điều trị hướng đích XIAP, và có thể bao gồm các IAP khác, có thể hữu dụng trong việc điều trị bệnh MS (Hebb et al., Curr. Drug Disc. Tech. 2008; 5(1): 75-7).

cIAP1, cIAP-2, XIAP và survivin được biểu hiện quá mức trong bệnh u trung biểu mô màng phổi ác tính và là nguyên nhân gây ra sự kháng thuốc của tế bào u trung biểu mô được nuôi cấy đối với xisplatin. Lượng TNF- α tuần hoàn cao hơn đáng kể trong bệnh nhân mắc bệnh u trung biểu mô trước khi loại bỏ một phần khối u bằng phẫu thuật so với bệnh nhân sau phẫu thuật. TNF- α làm tăng lượng mRNA và protein của IAP-1, IAP-2 và XIAP (Gordon et al., 2007). Sự điều hòa tăng NF- κ B đóng vai trò quan trọng trong bệnh u trung biểu mô trong đáp ứng với tác dụng viêm của việc phơi nhiễm với sợi amian (Sartore-Bianchi et al., 2007). Chất đối kháng IAP có khả năng đảo ngược tác dụng thúc đẩy sự sống của TNF- α .

Khả năng của dòng tế bào điều hòa tăng sự biểu hiện của TNF-alpha một cách hiệu quả để hoạt động theo kiểu tự tiết và tiêu diệt tế bào, khi cIAP1 và 2 bị thiếu hụt, được cho là quan trọng đối với hoạt tính của IAP (Nature Reviews Cancer (2010), 10(8), 561-74, Gryd-Hansen, M). Tuy nhiên, một số loại khối u *in vivo* được bao

quanh bằng mạng xytokin gây viêm và do đó tế bào ung thư mà, khi sự thiếu hụt cIAP1/2 được chuyển sang sự tiêu diệt tế bào bằng sự chết tế bào theo chương trình, có thể được khởi phát để làm chết tế bào theo chương trình bằng TNF-alpha (hoặc chất chủ vận xytokin của thụ thể chết khác) cũng được tạo ra bằng tế bào bao quanh trong vi môi trường của khối u, như đại thực bào liên quan đến khối u, hoặc bằng chính tế bào ung thư. Một số loại bệnh ung thư như bệnh ung thư vú, bệnh ung thư buồng trứng và bệnh ung thư tế bào hắc tố có “kiểu hình viêm” này mà có khả năng được hướng đích bằng chất đối kháng IAP.

cIAP1 và cIAP2

IAP trong tế bào (Cellular IAP - cIAP) 1 và 2 là các thành viên có liên quan mật thiết của họ IAP với ba vùng BIR, vùng RING và vùng tuyển chọn caspaza (caspase-recruitment domain - CARD). Tín hiệu chức năng rời nhân bên trong vùng CARD của cIAP1 mà được cho là quan trọng đối với sự biệt hóa tế bào (Plenchette et al., Blood 2004; 104: 2035-2043). Sự có mặt của vùng CARD này là khác thường đối với cIAP1 và cIAP2 bên trong họ protein IAP. Hai gen này nằm trong vùng lặp lại trên nhiễm sắc thể 11q22 và tính tương đồng cao của chúng được cho là được làm gia tăng thông qua sự sao chép gen.

cIAP1, giống như XIAP và survivin, được biểu hiện phổ biến trong dòng tế bào ung thư, và cụ thể, được xác định là được biểu hiện với lượng cao trong bệnh ung thư đại trực tràng, cũng như bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thận, CNS và bệnh ung thư vú (Tamm et al., Clin. Cancer Res. 2000; 6: 1796-1803). Sự biểu hiện của cIAP2 thường bị hạn chế nhiều hơn và được cho là được điều hòa chủ yếu thông qua sự ubiquitin hóa và thoái biến bằng cIAP1 (Conze et al., Mol. Biol. Cell 2005; 25(8): 3348-56; Mahoney et al., PNAS 2008; 105: 11778-11783). Kỹ thuật hóa mô miễn dịch và kỹ thuật phân tích Western Blot đã xác định rằng cIAP1 và cIAP2 có thể là gen đột biến gây bệnh ung thư vì cả hai gen này được biểu hiện quá mức trong các bệnh ung thư phổi có hoặc không có số lượng sao chép cao hơn (Dia et al., Human Mol. Genetics 2003; 12(7): 791-801). Mức biểu hiện của cIAP1 thường được cho là đóng vai trò quan trọng trong bệnh ung thư tuyến giai đoạn phát triển chậm (Hofmann et al., J. Cancer Res. Clin. Oncology 2002; 128(10): 554-60).

Lượng tăng của cIAP1 và cIAP2 và lượng giảm của chất ức chế nội sinh liên

quan đến khả năng kháng thuốc trị liệu như quan sát được đối với XIAP. Sự biểu hiện quá mức của cIAP được xác định là liên quan *in vitro* đến khả năng kháng lại tác nhân alkyl hóa ADN như carboplatin, xisplatin và topoisomeraza chất ức chế VP-16 (Tamm et al., Clin. Cancer Res. 2000; 6: 1796-1803). Lượng của cIAP1 và survivin được xác định là cao trong tế bào ung thư tuyến giáp sau việc điều trị bằng xisplatin và doxorubicin. Tế bào có khả năng kháng lại liệu pháp hóa trị liệu như taxol có sự biểu hiện giảm của SMAC và lượng tối thiểu được giải phóng ra của protein này từ ti thể. Việc điều hòa giảm của cIAP1 và survivin được xác định làm tăng khả năng gây độc tế bào của xisplatin và doxorubicin, trái lại sự biểu hiện quá mức của SMAC làm tăng hiệu quả của taxol. Tuy nhiên, việc làm câm cIAP1 và survivin bằng cơ chế can thiệp ARN làm phục hồi mức độ nhạy của doxorubicin và xisplatin (Tirrò et al.; Cancer Res. 2006; 66(8): 4263-72).

Chất mô phỏng SMAC như LBW242 đã được cho là chủ yếu hướng đích XIAP. Tuy nhiên các nghiên cứu cho thấy rằng cIAP1 được hướng đích để thoái biến bằng sự tự ubiquitin hóa trong tế bào (Yang et al., J. Biol. Chem. 2004; 279(17): 16963-16970) và có thể góp phần tạo ra tác dụng làm chết tế bào theo chương trình. SiRNA của cIAP1 và sự cảm ứng (hoặc sự kích thích) yếu tố hoại tử khối u (TNF)-alpha được xác định là kết hợp một cách hiệp đồng và làm cho dòng tế bào nhạy hơn (Gaither et al. Cancer Res. 2007; 67 (24): 11493-11498).

cIAP1 và cIAP2 được xác định là chất điều hòa quan trọng của con đường tín hiệu NF- κ B mà tham gia vào các quá trình sinh lý khác nhau, cụ thể là trong miễn dịch bẩm sinh và thích ứng cũng như trong sự tăng sinh và sự sống sót. Việc điều hòa giảm con đường NF- κ B liên quan đến chứng viêm và bệnh ung thư bao gồm bệnh viêm gan và viêm loét đại tràng, viêm đại tràng, bệnh ung thư biểu mô tế bào gan, bệnh ung thư đại trực tràng và bệnh ung thư dạ dày, cũng như sự tạo mạch và sự di căn (Shen et al., Apoptosis 2009; 14: 348-363).

Khi gắn kết với phối tử, thụ thể TNF (TNF Receptor - TNF-R) tuyển chọn vùng gây chết liên quan đến TNFR (TNFR-associated Death Domain - TRADD) và protein tương tác với thụ thể (Receptor-tương tác protein - RIP) 1, Sau đó, TRAF2 và cIAP1/cIAP2 được tuyển chọn để tạo ra phức hợp màng lớn. RIP1 được ubiquitin hóa và các mạch polyubiquitin này có chức năng như là vị trí nối với các kinaza sau đó, tạo

ra tác dụng chuyển tín hiệu con đường NF- κ B (Ea et al., Mol. Cell 2006; 22: 245-257; Wu et al., Nat. Cell Biol. 2006; 8: 398-406). Vai trò này là phức tạp và vẫn chưa được xác định một cách đầy đủ nhưng cIAP1 và cIAP2 được xác định là thành phần quan trọng của sự điều hòa tín hiệu NF- κ B qua trung gian TNF-alpha cũng như truyền tín hiệu NF- κ B (cổ điển/không phụ thuộc vào phối tử) (Varfolomeev et al., Cell 2007; 131(4): 669-81). cIAP1 và cIAP2 được xác định là gắn kết với TRAF2, protein thích ứng mà có chức năng trong cả hai con đường NF- κ B cổ điển và khác cũng như con đường tín hiệu MAPK (Roet al., Cell 2005; 83: 1243-1252). cIAP1 và cIAP2 hướng đích trực tiếp đến RIP1 để ubiquitin hóa *in vitro* (Betrand et al., Mol. Cell 2008; 30: 689-700).

TNF-alpha điều hòa các chức năng của tế bào, bao gồm sự chết tế bào theo chương trình, chứng viêm, đáp ứng miễn dịch, và sự phát triển và sự biệt hóa của tế bào (Trace et al., Annu. Rev. Med. 1994; 45: 491-503) và chất đối kháng IAP trị liệu có thể có lợi trong tình trạng bệnh lý trong đó các chức năng này bị tác động.

Quá trình sản xuất TNF-alpha được quan sát thấy trong các ác tính khối u, và là một trong số các yếu tố tác động chính của chứng viêm liên quan đến bệnh ung thư mà tác động đến sự phát triển và/hoặc tiến trình phát triển của khối u. cIAP bảo vệ tế bào ung thư tránh khỏi tác động gây chết của TNF-alpha.

NAIP

NAIP là IAP đầu tiên được phát hiện (Roy et al., Cell 1995; 80: 167-178). NAIP là khác biệt trong số các IAP ở chỗ nó có vùng gắn kết với nucleotit và oligome hóa, cũng như vùng lặp lại giàu leuxin mà tương tự với các protein trong số các protein thường tham gia vào miễn dịch bẩm sinh. Các bệnh mà NAIP cũng có thể được biểu hiện quá mức trong một số bệnh ung thư bao gồm bệnh ung thư vú và bệnh ung thư thực quản (Nemoto et al., Exp. Mol. Pathol. 2004; 76(3): 253-9) cũng như bệnh MS (Choi et al., J. Korean Med. 2007; 22 Suppl: S17-23; Hebb et al., Mult. Sclerosis 2008; 14(5): 577-94).

ML-IAP

Protein ức chế của sự chết tế bào theo chương trình của tế bào ung thư hắc tố (Melanoma inhibitor of apoptosis - ML-IAP) chỉ chứa cấu trúc motif có hình dạng giống như ngón tay BIR và RING. ML-IAP là chất ức chế sự chết tế bào theo chương

trình rất mạnh gây ra bởi thụ thể chết và hóa chất trị liệu khác, có thể có chức năng làm chất ức chế trực tiếp của caspaza tác động sau đó (Vucic et al., Curr. Biol. 2000; 10(21): 1359-66). ML-IAP còn được gọi là protein chứa vùng lặp lại IAP của virus Baculovirus 7 (Baculoviral IAP repeat-containing protein - BIRC7), protein ức chế của sự chết tế bào theo chương trình ở thận (Kidney inhibitor of apoptosis protein - KIAP), protein với cấu trúc có hình dạng ngón tay RING 50 (RING finger protein 50 - RNF50) và Livin. Vùng BIR của ML-IAP có cấu trúc gấp nếp được bảo tồn một cách tiến hóa mà cần thiết đối với hoạt tính chống lại sự chết tế bào theo chương trình. Phần lớn dòng tế bào ung thư hắc tố được xác định là được biểu hiện với lượng cao của ML-IAP trái ngược với tế bào hắc tố sơ cấp, mà được biểu hiện với lượng không thể phát hiện được. Tế bào ung thư hắc tố này có khả năng kháng lại sự chết tế bào theo chương trình do thuốc gây ra cao hơn một cách đáng kể. Sự biểu hiện gia tăng của ML-IAP làm cho tế bào ung thư hắc tố có khả năng kháng lại tác nhân kích thích sự chết tế bào theo chương trình và nhờ đó có thể góp phần vào sinh bệnh học của bệnh lý ác tính này.

ILP-2

ILP-2, còn được gọi là BIRC8, chỉ có duy nhất vùng BIR và vùng RING. ILP-2 chỉ được biểu hiện trong tinh hoàn trong tế bào bình thường, và gắn kết với caspaza 9 (Richter et al, Mol. Cell. Biol. 2001; 21: 4292-301).

Survivin

Survivin, còn được gọi là BIRC5, ức chế cả hai caspaza 3 và caspaza 7, nhưng chức năng chủ yếu của nó là điều hòa tiến trình phát triển nguyên phân, mà không phải là điều hòa sự chết tế bào theo chương trình. Survivin thúc đẩy sự tạo thành của vi cấu trúc hình ống trong thoi vô sắc, làm mất tác dụng của sự chết tế bào theo chương trình trong chu trình tế bào. Việc ức chế sự chết tế bào theo chương trình bằng survivin có hiệu quả trị liệu kém đối với bệnh ung thư đại trực tràng (Kawasaki et al., Cancer Res. 1998; 58(22): 5071-5074) và bệnh ung thư dạ dày giai đoạn III (Song et al., Japanese J. Clin. Oncol. 2009; 39(5): 290-296).

BRUCE

BRUCE (BIR repeat-containing ubiquitin-conjugating enzyme – Enzym tạo phức với ubiquitin chứa vùng lặp lại BIR) là protein màng ngoài trong mạng lưới trans

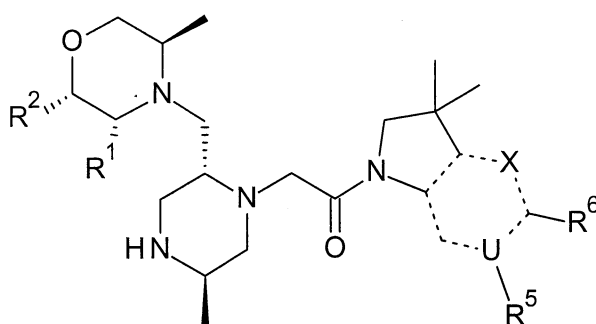
Golgi chỉ với duy nhất vùng BIR, rất giống với vùng của survivin. BRUCE bị ức chế thông qua ba cơ chế: (i) gắn kết với SMAC, (ii) proteaza HtrA2 và (iii) phân cắt qua trung gian caspaza. Ngoài ra, BRUCE có chức năng như ubiquitin ligaza E2/E3 thông qua tạo vùng phức với ubiquitin (Ubiquitin-conjugating - UBC).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có hiệu quả trong điều trị bệnh, ví dụ trong việc điều trị bệnh ung thư.

Cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I). Hợp chất có công thức (I) theo sáng chế có thể chất đối kháng của họ protein IAP (IAP), và đặc biệt là XIAP, và/hoặc cIAP (như cIAP1 và/hoặc cIAP2) và có thể hữu dụng trong việc điều trị tình trạng bệnh lý qua trung gian IAP.

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



(I)

hoặc tautome hoặc chất đồng phân hóa học lập thể, muối dược dụng hoặc solvat của chúng;

trong đó:

X là CR⁴, N hoặc NR³;

trong đó:

nếu X là CR⁴, thì U là nitơ và R⁶ là oxo; hoặc

nếu X là N, thì U là cacbon và R⁶ là hydroxymetyl hoặc -CH(OR^x)CH₂OR^z; hoặc

nếu X là NR³, thì U là cacbon và R⁶ là oxo;

liên kết dạng nét đứt (-----) là liên kết đơn hoặc liên kết đôi trong đó ít nhất hai trong số các liên kết dạng nét đứt này là liên kết đôi;

R^1 và R^2 độc lập với nhau là hydro hoặc methyl;

R^3 là hydro, methyl hoặc $-NH_2$;

R^4 là hydro, methyl, hydroxymethyl, $-NH_2$ hoặc flo;

R^5 là n-butyl không được thế hoặc benzyl được thế trên nhóm phenyl bằng một hoặc hai flo; và

R^x và R^z độc lập với nhau là hydro hoặc methyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) để sử dụng trong việc phòng hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý như được mô tả trong bản mô tả này, được phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (I).

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1: Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (1H NMR) của Ví dụ 39, Mẫu thu được trong DMSO- D_6 và được hiệu chỉnh đến phần dung môi còn lại không được dơteri hóa của DMSO với $\delta = 2,50$ ppm, chứa mẫu chuẩn bên trong (Internal reference standard - TCNB) có mặt ở dạng vạch đơn với $\delta = 8,5$ ppm.

Fig.2: Phổ nhiễu xạ tia X (XRPD) của Ví dụ 39,

Fig.3: Phân tích nhiệt quét vi sai (DSC) của Ví dụ 39,

Fig.4: 1H NMR của Ví dụ 40, Mẫu thu được trong DMSO- D_6 và được hiệu chỉnh đến phần dung môi còn lại không được dơteri hóa của DMSO với $\delta = 2,50$ ppm, chứa mẫu chuẩn bên trong (TCNB) có mặt ở dạng vạch đơn với $\delta = 8,5$ ppm.

Fig.5: XRPD của Ví dụ 40,

Fig.6: DSC của Ví dụ 40,

Fig.7: 1H NMR của Ví dụ 41, Mẫu thu được trong DMSO- D_6 và được hiệu chỉnh đến phần dung môi còn lại không được dơteri hóa của DMSO với 2,50 ppm.

Fig.8: XRPD của Ví dụ 41,

Fig.9: DSC của Ví dụ 41,

Fig.10: ^1H NMR của Ví dụ 42, Mẫu thu được trong DMSO- D_6 và được hiệu chỉnh đến phần dung môi còn lại không được dơteri hóa của DMSO với 2,50 ppm.

Fig.11: XRPD của Ví dụ 42,

Fig.12: DSC của Ví dụ 42,

Fig.13: XRPD của sản phẩm L-(+)-lactat dạng B (biểu đồ nhiễu xạ được ký hiệu là 1) của Ví dụ 40, hỗn hợp phản ứng với $t=0\text{h}$ (biểu đồ nhiễu xạ được ký hiệu là 2), sau 4 ngày (biểu đồ nhiễu xạ được ký hiệu là 3) so với L-(+)-lactat dạng C (biểu đồ nhiễu xạ được ký hiệu là 4) Ví dụ 43.

Fig.14: XRPD của Ví dụ 43, đẳng cấu với dạng B với $t=0\text{h}$ (biểu đồ nhiễu xạ được ký hiệu là 1), tiến trình của hỗn hợp phản ứng (biểu đồ nhiễu xạ được ký hiệu là 2-6), sự chuyển hóa qua lại kết thúc sau khi gia nhiệt trong $t=5$ ngày để tạo ra dạng C (biểu đồ nhiễu xạ được ký hiệu là 7).

Fig.15: ^1H NMR của Ví dụ 43, Mẫu thu được trong DMSO- D_6 và được hiệu chỉnh đến phần dung môi còn lại không được dơteri hóa của DMSO với $\delta = 2,50$ ppm, chứa mẫu chuẩn bên trong (TCNB) có mặt ở dạng vạch đơn với $\delta = 8,5$ ppm.

Fig.16: XRPD của Ví dụ 43, (biểu đồ nhiễu xạ được ký hiệu là 1) bị che phủ bằng axit L-(+)-Lactic khan (biểu đồ nhiễu xạ được ký hiệu là 2).

Fig.17: DSC của Ví dụ 43, (biểu đồ nhiệt được ký hiệu là 1) bị che phủ bằng axit L-(+)-Lactic khan (biểu đồ nhiệt được ký hiệu là 2).

Mô tả chi tiết sáng chế

Trừ khi phần mô tả chỉ ra theo cách cụ thể khác, nội dung phần mô tả đối với công thức (I) trong tất cả các phần của bản mô tả này (bao gồm việc sử dụng, phương pháp và các khía cạnh khác của sáng chế) bao gồm phần mô tả đối với tất cả các công thức phụ, nhóm phụ, phương án, phương án ưu tiên và ví dụ như được xác định trong bản mô tả này.

Thuật ngữ “IAP” được dùng để chỉ thành viên bất kỳ trong số các thành viên họ IAP là XIAP, cIAP (cIAP1 và/hoặc cIAP2), NAIP, ILP2, ML-IAP, survivin và/hoặc BRUCE, đặc biệt là XIAP, cIAP1, cIAP2, ML-IAP, đặc biệt hơn là XIAP, cIAP1 và/hoặc cIAP2, đặc biệt nhất là XIAP và/hoặc cIAP1, Đặc biệt được dùng để chỉ vùng

BIR của IAP, đặc biệt là vùng BIR của XIAP, cIAP1, hoặc cIAP2,

Thuật ngữ “một hoặc nhiều thành viên họ IAP” được dùng để chỉ thành viên bất kỳ trong số các thành viên họ IAP đặc biệt là XIAP, cIAP1 và/hoặc cIAP2, đặc biệt hơn là XIAP và/hoặc cIAP1,

“Hiệu quả” là thước đo cho hoạt tính của thuốc được thể hiện dưới dạng của lượng cần thiết để tạo ra ảnh hưởng có cường độ xác định. Thuốc có hiệu quả cao tạo ra đáp ứng lớn hơn ở nồng độ thấp. Hiệu quả là tỷ lệ của ái lực và hiệu lực. Ái lực khả năng của thuốc gắn kết với thụ thể. Hiệu lực là mối quan hệ giữa việc chiếm giữ thụ thể và khả năng khởi phát đáp ứng ở mức độ phân tử, tế bào, mô hoặc hệ thống.

Thuật ngữ “chất đối kháng” được dùng để chỉ loại phối tử của thụ thể hoặc thuốc mà phong bế hoặc làm giảm đáp ứng sinh học qua trung gian là chất chủ vận. Chất đối kháng có ái lực nhưng không có tác dụng chủ vận đối với thụ thể cùng họ của chúng, và việc gắn kết sẽ làm gián đoạn sự tương tác và ức chế chức năng của phối tử bất kỳ (ví dụ, phối tử hoặc cơ chất nội sinh, chất chủ vận hoặc chất chủ vận ngược) với thụ thể. Sự đối kháng có thể phát sinh trực tiếp hoặc gián tiếp, và có thể xảy ra qua trung gian cơ chế bất kỳ và với mức độ sinh lý học bất kỳ. Ví dụ về sự đối kháng gián tiếp, sẽ là sự đối kháng gián tiếp của cIAP như là kết quả của sự ubiquitin hóa của cIAP tạo ra sự thoái biến của nó. Kết quả là, sự đối kháng của phối tử có thể dưới các điều kiện khác nhau thể hiện bản thân nó trong các cách khác nhau về mặt chức năng. Chất đối kháng tạo ra tác dụng của chúng bằng gắn kết với vị trí hoạt tính hoặc vị trí dị lập thể trên thụ thể, hoặc chúng có thể tương tác với vị trí gắn kết khác thường mà thường không tham gia vào sự điều hòa sinh học của hoạt tính của thụ thể. Hoạt tính của chất đối kháng có thể bị đảo ngược hoặc không thể đảo ngược phụ thuộc vào tuổi thọ của phức hợp chất đối kháng-thụ thể, nói cách khác, phụ thuộc vào bản chất của sự liên kết giữa chất đối kháng với thụ thể.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "việc điều trị" được dùng để chỉ việc điều trị tình trạng bệnh lý, cụ thể là, tình trạng, rối loạn hoặc bệnh, thường liên quan đến việc điều trị và trị liệu, có thể cho người hoặc động vật (ví dụ, trong việc điều trị thú y), trong đó một số tác dụng trị liệu mong muốn thu được, ví dụ, sự ức chế tiến trình phát triển của tình trạng bệnh lý, và bao gồm việc làm giảm tốc độ tiến triển, làm dừng tốc độ tiến triển, cải thiện tình trạng bệnh lý, làm thuyên giảm hoặc giảm ít nhất một triệu

chúng đi kèm hoặc được tạo ra bởi tình trạng bệnh lý đang được điều trị và chữa khỏi tình trạng bệnh lý. Ví dụ, việc điều trị có thể làm thuyên giảm của một hoặc một số triệu chứng rối loạn hoặc loại trừ hoàn toàn rối loạn.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “việc phòng bệnh” (cụ thể là, sử dụng của hợp chất như là biện pháp để phòng ngừa) được dùng để chỉ việc điều trị tình trạng bệnh lý, cụ thể là, tình trạng, rối loạn hoặc bệnh, thường liên quan đến việc phòng bệnh hoặc ngăn ngừa bệnh, có thể cho người hoặc động vật (ví dụ, trong việc điều trị thú y), trong đó một số tác dụng ngăn ngừa mong muốn thu được, ví dụ, trong việc ngăn ngừa mắc bệnh hoặc bảo vệ tránh khỏi bệnh. Việc phòng bệnh bao gồm việc phong bế hoàn toàn và tất cả các triệu chứng rối loạn trong một khoảng thời gian không xác định, làm chậm sự khởi phát của một hoặc một số triệu chứng của bệnh, hoặc làm cho bệnh ít xảy ra hơn.

Phần mô tả đối với việc phòng hoặc điều trị tình trạng bệnh hoặc tình trạng bệnh lý như bệnh ung thư bao gồm việc làm thuyên giảm hoặc làm giảm tỷ lệ mắc phải bệnh ung thư.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “xảy ra qua trung gian”, ví dụ, liên quan đến IAP như được mô tả trong bản mô tả này (và được sử dụng, ví dụ, cho các quá trình sinh lý học khác nhau, bệnh, tình trạng, tình trạng bệnh lý, liệu pháp điều trị, việc điều trị hoặc việc can thiệp) được dùng để chỉ quá trình khác nhau, bệnh, tình trạng, tình trạng bệnh lý, việc điều trị và việc can thiệp trong đó thuật ngữ này được dùng để chỉ các quá trình khác nhau, bệnh, tình trạng, tình trạng bệnh lý, việc điều trị và việc can thiệp trong đó protein đóng vai trò sinh học. Đối với trường hợp trong đó thuật ngữ này được dùng để chỉ bệnh, tình trạng bệnh hoặc tình trạng bệnh lý, vai trò sinh học của protein có thể trực tiếp hoặc gián tiếp và có thể cần thiết và/hoặc hữu hiệu đối với sự xuất hiện của triệu chứng của bệnh, tình trạng bệnh hoặc tình trạng bệnh lý (hoặc nguyên nhân gây bệnh hoặc tiến trình phát triển của nó). Do đó, chức năng của protein này (và đặc biệt là mức độ khác thường về chức năng, ví dụ, được biểu hiện quá mức hoặc ít được biểu hiện) không phải là nguyên nhân cơ bản gây ra bệnh, tình trạng bệnh hoặc tình trạng bệnh lý: trái lại, bệnh, tình trạng bệnh hoặc tình trạng bệnh lý được cho là xảy ra qua trung gian bao gồm bệnh, tình trạng bệnh hoặc tình trạng bệnh lý có nhiều yếu tố gây ra bệnh và tiến trình phát triển của bệnh phức tạp trong đó protein này chỉ liên quan một phần. Đối với trường hợp trong đó thuật ngữ được dùng để chỉ

việc điều trị, việc phòng bệnh hoặc việc can thiệp, vai trò của protein có thể trực tiếp hoặc gián tiếp và có thể cần thiết và/hoặc hữu hiệu đối với tác dụng của việc điều trị, việc phòng bệnh hoặc hiệu quả của việc can thiệp. Do đó, tình trạng bệnh hoặc tình trạng bệnh lý xảy ra qua trung gian protein bao gồm sự phát triển về khả năng kháng thuốc trị bệnh ung thư hoặc việc điều trị cụ thể bất kỳ.

Dược phẩm kết hợp theo sáng chế có thể tạo ra tác dụng trị liệu hiệu quả so với tác dụng trị liệu của hợp chất/tác nhân ở dạng riêng rẽ khi được sử dụng một cách riêng rẽ.

Thuật ngữ “hiệu quả” bao gồm hiệu quả có lợi như hiệu quả bổ sung, hiệu quả hiệp đồng, giảm tác dụng phụ, giảm độc tính, kéo dài thời gian đối với tiến trình phát triển của bệnh, làm tăng thời gian sống sót, làm nhạy hoặc tái làm nhạy một tác nhân với tác nhân khác, hoặc làm tăng khả năng đáp ứng. Thuận lợi là, hiệu quả mang lại có thể cho phép sử dụng liều thấp hơn một hoặc các thành phần khác được sử dụng cho bệnh nhân, nhờ đó làm giảm độc tính của liệu pháp hóa trị liệu, đồng thời tạo ra và/hoặc duy trì tác dụng trị liệu giống nhau. Tác dụng “hiệp đồng” theo sáng chế được dùng để chỉ tác dụng trị liệu được tạo ra bởi dược phẩm kết hợp mà cao hơn so với tổng tác dụng trị liệu của từng tác nhân của dược phẩm kết hợp khi có mặt ở dạng riêng rẽ. Tác dụng “bổ sung” theo sáng chế được dùng để chỉ tác dụng trị liệu được tạo ra bởi dược phẩm kết hợp mà cao hơn so với tác dụng trị liệu của tác nhân bất kỳ của dược phẩm kết hợp khi có mặt ở dạng riêng rẽ. Thuật ngữ “khả năng đáp ứng” theo sáng chế được dùng để chỉ trường hợp của khối u rắn, trong đó mức độ của việc làm giảm kích thước của khối u tại thời điểm nhất định, ví dụ, 12 tuần. Do đó, ví dụ, 50% khả năng đáp ứng nghĩa là việc làm giảm khối u kích thước là 50%. Trong bản mô tả này, “đáp ứng lâm sàng” được dùng để chỉ khả năng đáp ứng là 50% hoặc lớn hơn. “Đáp ứng một phần” là khả năng đáp ứng ít hơn 50%.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “dược phẩm kết hợp”, mà được dùng để chỉ hai hoặc nhiều hơn hai hợp chất và/hoặc tác nhân, đề cập đến hỗn hợp chất có hai hợp chất hoặc nhiều hơn. Thuật ngữ “được kết hợp” và “kết hợp” theo sáng chế được hiểu theo cách tương ứng.

Việc kết hợp sử dụng hai hoặc nhiều hơn hai hợp chất/tác nhân trong dược phẩm kết hợp có thể theo cách tự nhiên hoặc không theo cách tự nhiên. Ví dụ về hợp

chất/tác nhân được kết hợp sử dụng theo cách tự nhiên bao gồm:

được phẩm (ví dụ, được phẩm đồng nhất) chứa hai hoặc nhiều hơn hai hợp chất/tác nhân trong hỗn hợp (ví dụ bên trong một liều đơn vị);

được phẩm chứa hỗn hợp chất trong đó hai hoặc nhiều hơn hai hợp chất/tác nhân được liên kết hóa học/hóa lý (ví dụ bằng liên kết ngang, kết tụ với nhau ở mức phân tử hoặc gắn kết với tá dược lỏng thông dụng);

được phẩm chứa hỗn hợp chất trong đó hai hoặc nhiều hơn hai hợp chất/tác nhân được bao gói hóa học/hóa lý cùng nhau (ví dụ, được bố trí trong hoặc bên trong nang lipit, hạt (ví dụ, vi hạt hoặc hạt nano) hoặc giọt nhũ tương);

kit được phẩm, bao gói được phẩm hoặc bao gói trị liệu trong đó hai hoặc nhiều hơn hai hợp chất/tác nhân cùng được bao gói hoặc cùng có mặt (ví dụ, dưới dạng thành phần của các liều đơn vị).

Ví dụ về hợp chất/tác nhân được kết hợp sử dụng không theo cách tự nhiên bao gồm:

hỗn hợp chất (ví dụ, được phẩm không đồng nhất) chứa ít nhất một trong số hai hoặc nhiều hơn hai hợp chất/tác nhân cùng với hướng dẫn đối với việc kết hợp sử dụng ngay lúc dùng của ít nhất một hợp chất để tạo ra việc kết hợp sử dụng theo cách tự nhiên của hai hoặc nhiều hơn hai hợp chất/tác nhân;

hỗn hợp chất (ví dụ, được phẩm không đồng nhất) chứa ít nhất một trong số hai hoặc nhiều hơn hai hợp chất/tác nhân cùng với hướng dẫn đối với liệu pháp trị liệu kết hợp bằng hai hoặc nhiều hơn hai hợp chất/tác nhân;

hỗn hợp chất chứa ít nhất một trong số hai hoặc nhiều hơn hai hợp chất/tác nhân cùng với hướng dẫn đối với việc sử dụng cho các bệnh nhân trong đó (các) chất khác của hai hoặc nhiều hơn hai hợp chất/tác nhân đã (hoặc đang) được sử dụng;

hỗn hợp chất chứa ít nhất một trong số hai hoặc nhiều hơn hai hợp chất/tác nhân với lượng hoặc ở dạng mà đặc biệt thích hợp để sử dụng kết hợp với (các) chất khác của hai hoặc nhiều hơn hai hợp chất/tác nhân.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “liệu pháp trị liệu kết hợp” được dùng để chỉ liệu pháp điều trị mà bao gồm bước sử dụng được phẩm kết hợp chứa hai hoặc nhiều hơn hai hợp chất/tác nhân (như được xác định trên đây). Do đó, phần mô tả đối với

“liệu pháp trị liệu kết hợp”, “dược phẩm kết hợp” và sử dụng hợp chất/tác nhân “trong dược phẩm kết hợp” theo sáng chế có thể được dùng để chỉ hợp chất/tác nhân mà được sử dụng dưới dạng thành phần của cùng một chế độ trị liệu chung. Do đó, liều lượng của mỗi trong số hai hoặc nhiều hơn hai hợp chất/tác nhân có thể khác nhau: mỗi hợp chất có thể được sử dụng tại cùng một thời điểm hoặc tại các thời điểm khác nhau. Do đó, cần phải hiểu rằng hợp chất/tác nhân của dược phẩm kết hợp có thể được sử dụng một cách liên tục (ví dụ, trước hoặc sau) hoặc một cách đồng thời, trong cùng một dược phẩm (cụ thể là, cùng nhau), hoặc trong các dược phẩm khác nhau (cụ thể là, một cách riêng rẽ). Một cách đồng thời trong cùng một dược phẩm là ở dạng dược phẩm đồng nhất, trái lại một cách đồng thời trong các dược phẩm khác nhau là ở dạng không đồng nhất. Liều lượng của mỗi trong số hai hoặc nhiều hơn hai hợp chất/tác nhân trong liệu pháp trị liệu kết hợp cũng có thể khác nhau tương ứng với con đường sử dụng.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “kit dược phẩm” được dùng để chỉ một hoặc nhiều liều đơn vị của dược phẩm cùng với thiết bị định liều (ví dụ, thiết bị đo) và/hoặc thiết bị phân phối (ví dụ, thiết bị xông hít hoặc bơm tiêm), tùy ý được chứa bên trong bao gói bên ngoài thông dụng. Trong kit dược phẩm chứa dược phẩm kết hợp chứa hai hoặc nhiều hơn hai hợp chất/tác nhân, hợp chất/tác nhân ở dạng riêng rẽ có thể là dược phẩm đồng nhất hoặc không đồng nhất. (Các)liều đơn vị có thể chứa bên trong bao gói xếp. Kit dược phẩm có thể tùy ý còn bao gồm hướng dẫn sử dụng.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “bao gói dược phẩm” được dùng để chỉ một hoặc nhiều liều đơn vị của dược phẩm, tùy ý chứa bên trong bao gói bên ngoài thông dụng. Trong bao gói dược phẩm chứa dược phẩm kết hợp chứa hai hoặc nhiều hơn hai hợp chất/tác nhân, hợp chất/tác nhân ở dạng riêng rẽ có thể là dược phẩm đồng nhất hoặc không đồng nhất. (Các)liều đơn vị có thể chứa bên trong bao gói xếp. Bao gói dược phẩm có thể tùy ý còn bao gồm hướng dẫn sử dụng.

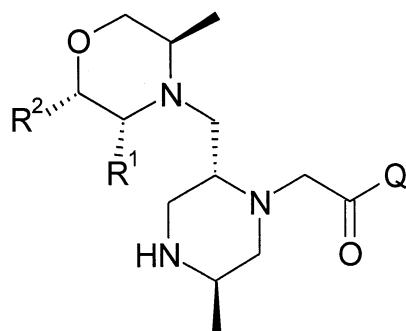
Thuật ngữ “n-butyl” trong bản mô tả này được dùng để chỉ nhóm alkyl mạch thẳng chứa 4 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ “oxo” trong bản mô tả này được dùng để chỉ nhóm =O.

Liên kết dạng nét đứt (-----) là liên kết đơn hoặc liên kết đôi cần để làm đủ các hóa trị của các nguyên tử được nối với nhau bằng liên kết. Cần phải hiểu rằng trong một số trường hợp liên kết có đặc tính thơm. Liên kết dạng nét đứt (-----) là liên kết

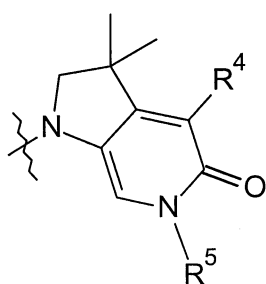
đơn hoặc liên kết đôi sao cho vòng chứa X và U chứa ít nhất hai liên kết đôi.

Cần phải hiểu rằng hợp chất theo sáng chế công thức (I) có thể là như sau:

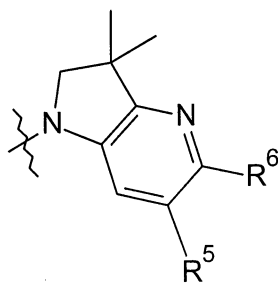


(I)

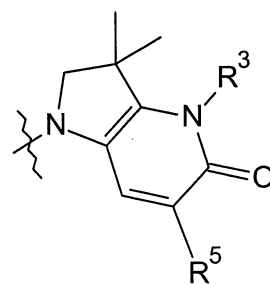
trong đó Q là nhóm bất kỳ trong số A, B hoặc C sau đây:



A



B



C

Theo một phương án, Q là A. Theo một phương án, Q là B. Theo một phương án, Q là C.

Theo một phương án, X là CR^4 hoặc N. Theo phương án khác, X là CR^4 hoặc NR^3 . Theo phương án khác, X là N hoặc NR^3 . Theo phương án khác, X là CR^4 . Theo phương án khác nữa, X là N. Theo phương án khác nữa, X là NR^3 .

Theo một phương án, một trong số các nhóm R^1 và R^2 là hydro và nhóm còn lại là methyl, hoặc R^1 và R^2 đều là hydro. Theo một phương án, một trong số các nhóm R^1 và R^2 là hydro và nhóm còn lại là methyl. Theo phương án khác, R^1 là methyl và R^2 là hydro. Theo phương án khác, R^1 là hydro và R^2 là methyl. Theo phương án khác nữa, R^1 và R^2 đều là hydro.

Theo một phương án, R^3 là hydro hoặc methyl. Theo phương án khác, R^3 là hydro hoặc $-NH_2$, theo phương án khác nữa, R^3 là methyl hoặc $-NH_2$, theo phương án

khác, R^3 là hydro. Theo phương án khác nữa, R^3 là metyl. Theo phương án khác nữa, R^3 là $-NH_2$,

Theo một phương án, R^4 là hydro hoặc metyl. Theo phương án khác, R^4 là hydro. Theo phương án khác, R^4 là metyl.

Theo một phương án, R^5 là n-butyl không được thế hoặc benzyl được thế bằng một hoặc hai flo trên các vị trí số 2, 3 và/hoặc 4 của nhóm phenyl. Theo một phương án, R^5 là n-butyl không được thế. Theo phương án khác, R^5 là benzyl được thế trên nhóm phenyl bằng một hoặc hai flo. Theo phương án khác, R^5 là benzyl được thế bằng một hoặc hai flo trên các vị trí số 2, 3 và/hoặc 4 của nhóm phenyl. Theo phương án khác, R^5 là benzyl được thế bằng một flo trên vị trí số 2, 3 hoặc 4 của nhóm phenyl (cụ thể hơn, R^5 là 2-flobenzyl, 3-flobenzyl hoặc 4-flobenzyl). Theo phương án khác, R^5 là benzyl được thế bằng một flo trên vị trí số 4 của nhóm phenyl (cụ thể hơn, R^5 là 4-flobenzyl). Theo phương án khác, R^5 là benzyl được thế bằng hai flo trên các vị trí số 2,3, 3,4 hoặc 2,4 của nhóm phenyl (cụ thể hơn, R^5 là 2,3-diflobenzyl, 3,4-diflobenzyl hoặc 2,4-diflobenzyl). Theo một phương án khác nữa, R^5 là benzyl được thế bằng hai flo trên các vị trí số 2,4 của nhóm phenyl (cụ thể hơn, R^5 là 2,4-diflobenzyl).

Theo một phương án khác, R^5 là n-butyl không được thế, 4-flophenyl hoặc 2,4-diflophenyl. Theo một phương án khác nữa, R^5 là 4-flophenyl.

Theo một phương án, R^6 là hydroxymetyl hoặc $-CH(OR^x)CH_2OR^z$. Theo một phương án, R^6 là hydroxymetyl.

Theo một phương án, R^6 là $-CH(OR^x)CH_2OR^z$. Theo một phương án, một trong số các nhóm R^x và R^z là hydro và nhóm còn lại là metyl hoặc R^x và R^z đều là hydro. Theo phương án khác, R^x là metyl và R^z là hydro. Theo phương án khác, R^x là hydro và R^z là metyl. Theo phương án khác nữa, R^x và R^z đều là hydro. Theo phương án khác, R^x là hydro hoặc metyl và R^z là hydro. Theo phương án khác nữa, R^x và R^z đều là metyl.

Theo một phương án, R^6 là hydroxymetyl, $-CH(OH)CH_2OH$, $-CH(OMe)CH_2OH$ hoặc $-CH(OH)CH_2OMe$. Theo phương án khác, R^6 là hydroxymetyl, $-CH(OH)CH_2OH$ hoặc $-CH(OMe)CH_2OH$. Theo một phương án khác nữa, R^6 là hydroxymetyl.

Theo một phương án, R^6 là oxo (cụ thể hơn, là $=O$).

Công thức phụ

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

X là CR^4 , N hoặc NR^3 ;

trong đó

nếu X là CR^4 , thì U là nitơ và R^6 là oxo; hoặc

nếu X là N, thì U là cacbon và R^6 là hydroxymetyl hoặc $-CH(OR^x)CH_2OR^z$; hoặc

nếu X là NR^3 , thì U là cacbon và R^6 là oxo;

liên kết dạng nét đứt (-----) là liên kết đơn hoặc liên kết đôi trong đó ít nhất hai trong số các liên kết dạng nét đứt này là liên kết đôi;

một nhóm trong số các nhóm R^1 và R^2 là hydro và nhóm còn lại là metyl hoặc R^1 và R^2 đều là hydro;

R^3 là hydro, metyl hoặc $-NH_2$;

R^4 là hydro hoặc metyl;

R^5 là n-butyl không được thế hoặc benzyl được thế bằng một hoặc hai flo trên các vị trí số 2, 3 và/hoặc 4 của nhóm phenyl; và

một nhóm trong số các nhóm R^x và R^z là hydro và nhóm còn lại là metyl hoặc R^x và R^z đều là hydro.

Theo một phương án khác, hợp chất có công thức (I) trong đó:

X CR^4 , N hoặc NR^3 ;

trong đó

nếu X là CR^4 , thì U là nitơ và R^6 là oxo; hoặc

nếu X là N, thì U là cacbon và R^6 là hydroxymetyl hoặc $-CH(OR^x)CH_2OR^z$; hoặc

nếu X là NR^3 , thì U là cacbon và R^6 là oxo;

liên kết dạng nét đứt (-----) là liên kết đơn hoặc liên kết đôi trong đó ít nhất hai trong số các liên kết dạng nét đứt này là liên kết đôi;

một nhóm trong số các nhóm R^1 và R^2 là hydro và nhóm còn lại là metyl hoặc R^1 và R^2 đều là hydro;

R^3 là hydro, metyl hoặc $-NH_2$;

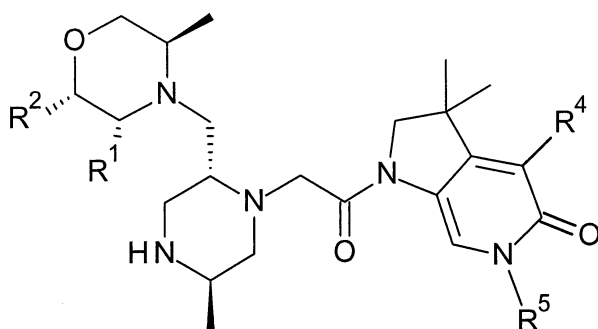
R^4 là hydro hoặc metyl;

R^5 là n-butyl không được thế, 4-flobenzyl hoặc 2,4-flobenzyl;

R^x là hydro hoặc metyl; và

R^z là hydro.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Ia):



(Ia)

hoặc tautome hoặc chất đồng phân hóa học lập thể, muối được dụng hoặc solvat của chúng; trong đó R^1 , R^2 , R^4 và R^5 là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (Ia), một trong số các nhóm R^1 và R^2 là hydro và nhóm còn lại là metyl hoặc R^1 và R^2 đều là hydro. Theo phương án khác, của hợp chất có công thức (Ia), R^1 là hydro và R^2 là metyl hoặc R^1 và R^2 đều là hydro.

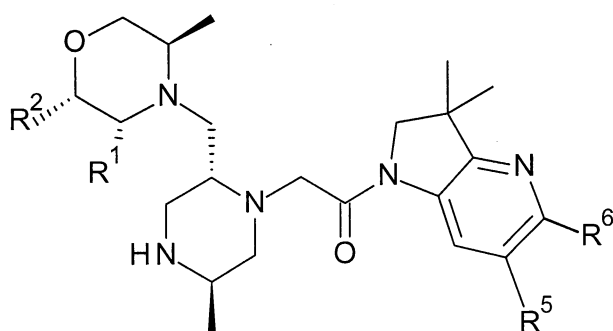
Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (Ia), R^1 là metyl và R^2 là hydro. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (Ia), R^1 là hydro và R^2 là metyl.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (Ia), R^4 là hydro hoặc metyl.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (Ia), R^5 là n-butyl không được thế hoặc benzyl được thế bằng một hoặc hai flo trên các vị trí số 2, 3 và/hoặc 4 của

nhóm phenyl. Theo một phương án của hợp chất có công thức (Ia), R^5 là n-butyl không được thế. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (Ia), R^5 là benzyl được thế trên nhóm phenyl bằng một hoặc hai flo. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (Ia), R^5 là benzyl được thế bằng một hoặc hai flo trên các vị trí số 2, 3 và/hoặc 4 của nhóm phenyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (Ia), R^5 là benzyl được thế bằng một flo trên vị trí số 4 của nhóm phenyl (cụ thể hơn, R^5 là 4-flobenzyl). Theo phương án khác của hợp chất có công thức (Ia), R^5 là benzyl được thế bằng hai flo trên các vị trí số 2,4 của nhóm phenyl (cụ thể hơn, R^5 là 2,4-diflobenzyl).

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Ib):



(Ib)

hoặc tautome hoặc chất đồng phân hóa học lập thể, muối được dụng hoặc solvat của chúng; trong đó R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^x và R^z là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây. Theo một phương án, R^6 là hydroxymetyl hoặc $-CH(OR^x)CH_2OR^z$.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (Ib), R^1 là metyl và R^2 là hydro hoặc R^1 và R^2 đều là hydro.

Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (Ib), R^1 và R^2 đều là hydro.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (Ib), R^5 là n-butyl không được thế hoặc benzyl được thế bằng một hoặc hai flo trên các vị trí số 2, 3 và/hoặc 4 của nhóm phenyl. Theo một phương án của hợp chất có công thức (Ib), R^5 là n-butyl không được thế. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (Ib), R^5 là benzyl được thế trên nhóm phenyl bằng một hoặc hai flo. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (Ib), R^5 là benzyl được thế bằng một hoặc hai flo trên các vị trí số 2, 3

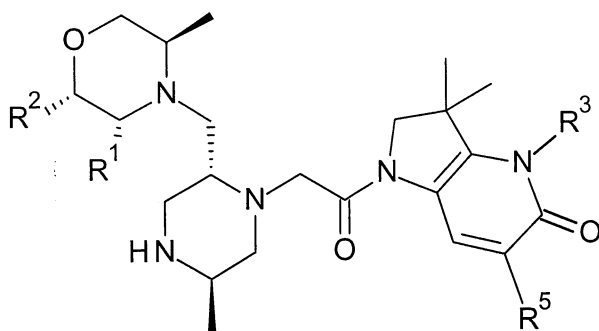
và/hoặc 4 của nhóm phenyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (Ib), R^5 là benzyl được thế bằng một flo trên vị trí số 2, 3 hoặc 4 của nhóm phenyl (cụ thể hơn, R^5 là 2-flobenzyl, 3-flobenzyl hoặc 4-flobenzyl). Theo phương án khác của hợp chất có công thức (Ib), R^5 là benzyl được thế bằng hai flo trên các vị trí số 2,4 của nhóm phenyl (cụ thể hơn, R^5 là 2,4-diflobenzyl). Theo một phương án khác, nữa của hợp chất có công thức (Ib), R^5 là benzyl được thế bằng một flo trên vị trí số 4 của nhóm phenyl (cụ thể hơn, R^5 là 4-flobenzyl).

Theo một phương án của hợp chất có công thức (Ib), R^6 là hydroxymetyl, -CH(OH)CH₂OH, -CH(OMe)CH₂OH hoặc -CH(OH)CH₂OMe.

Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (Ib), R^6 là hydroxymetyl, -CH(OH)CH₂OH hoặc -CH(OMe)CH₂OH.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức (Ib), R^6 là hydroxymetyl.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Ic):



(Ic)

hoặc tautome hoặc chất đồng phân hóa học lập thể, muối được dụng hoặc solvat của chúng; trong đó R^1 , R^2 , R^3 và R^5 là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây.

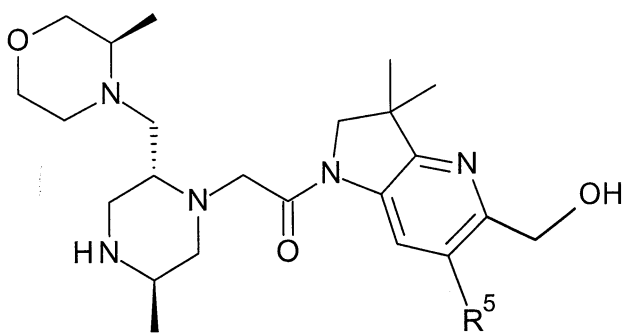
Theo một phương án của hợp chất có công thức (Ic), một trong số các nhóm R^1 và R^2 là hydro và nhóm còn lại là metyl hoặc R^1 và R^2 đều là hydro. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (Ic), R^1 là metyl và R^2 là hydro hoặc R^1 và R^2 đều là hydro.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (Ic), R^3 là hydro hoặc metyl.

Theo phương án khác của hợp chất có công thức (Ic), R^3 là hydro hoặc $-NH_2$, theo phương án khác nữa của hợp chất có công thức (Ic), R^3 là metyl hoặc $-NH_2$, theo phương án khác của hợp chất có công thức (Ic), R^3 là hydro. Theo phương án khác nữa của hợp chất có công thức (Ic), R^3 là metyl. Theo phương án khác nữa của hợp chất có công thức (Ic), R^3 là $-NH_2$,

Theo một phương án của hợp chất có công thức (Ic), R^5 là n-butyl không được thế hoặc benzyl được thế bằng một hoặc hai flo trên các vị trí số 2, 3 và/hoặc 4 của nhóm phenyl. Theo một phương án của hợp chất có công thức (Ic), R^5 là n-butyl không được thế. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (Ic), R^5 là benzyl được thế trên nhóm phenyl bằng một hoặc hai flo. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (Ic), R^5 là benzyl được thế bằng một hoặc hai flo trên các vị trí số 2, 3 và/hoặc 4 của nhóm phenyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (Ic), R^5 là benzyl được thế bằng một flo trên 2 hoặc vị trí số 4 của nhóm phenyl (cụ thể hơn, R^5 là 2-flobenzyl hoặc 4-flobenzyl). Theo phương án khác của hợp chất có công thức (Ic), R^5 là benzyl được thế bằng một flo trên vị trí số 4 của nhóm phenyl (cụ thể hơn, R^5 là 4-flobenzyl). Theo phương án khác của hợp chất có công thức (Ic), R^5 là benzyl được thế bằng hai flo trên các vị trí số 2,4 của nhóm phenyl (cụ thể hơn, R^5 là 2,4-diflobenzyl).

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Id):



(Id)

hoặc tautome hoặc chất đồng phân hóa học lập thể, muối được dụng hoặc solvat của chúng; trong đó R^5 là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (Id), R^5 là n-butyl không được

thế hoặc benzyl được thế bằng một hoặc hai flo trên các vị trí số 2, 3 và/hoặc 4 của nhóm phenyl. Theo một phương án của hợp chất có công thức (Id), R^5 là n-butyl không được thế. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (Id), R^5 là benzyl được thế trên nhóm phenyl bằng một hoặc hai flo. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (Id), R^5 là benzyl được thế bằng một hoặc hai flo trên các vị trí số 2, 3 và/hoặc 4 của nhóm phenyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (Id), R^5 là benzyl được thế bằng một flo trên vị trí số 2, 3 hoặc 4 của nhóm phenyl (cụ thể hơn, R^5 là 2-flobenzyl, 3-flobenzyl hoặc 4-flobenzyl). Theo phương án khác của hợp chất có công thức (Id), R^5 là benzyl được thế bằng hai flo trên các vị trí số 2,4 của nhóm phenyl (cụ thể hơn, R^5 là 2,4-diflobenzyl). Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức (Id), R^5 là benzyl được thế bằng một flo trên vị trí số 4 của nhóm phenyl (cụ thể hơn, R^5 là 4-flobenzyl).

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib) hoặc (Ic) trong đó R^1 là metyl và R^2 là hydro.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib) hoặc (Ic) trong đó R^1 và R^2 đều là hydro.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib) hoặc (Ic) trong đó R^1 là hydro và R^2 là metyl.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic) hoặc (Id) trong đó R^5 là n-butyl không được thế.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic) hoặc (Id) trong đó R^5 là benzyl được thế bằng một hoặc hai flo trên các vị trí số 2, 3 và/hoặc 4 của nhóm phenyl.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic) hoặc (Id) trong đó R^5 là benzyl được thế trên nhóm phenyl bằng một hoặc hai flo.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic) hoặc (Id) trong đó R^5 là benzyl được thế trên nhóm phenyl bằng hai flo, ví dụ, được thế tại hai vị trí 2,3, được thế tại hai vị trí 2,4, được thế tại hai vị trí 2,5, được thế tại hai vị trí 3,5, được thế tại hai vị trí 2,6 hoặc được thế tại hai vị trí 3,4,

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic) hoặc (Id) trong đó R^5 là benzyl được thế bằng một hoặc hai flo trên các vị trí số 2, 3 và/hoặc 4 của nhóm phenyl.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic) hoặc (Id) trong đó R^5 là benzyl được thế bằng một flo trên vị trí số 2, 3 hoặc 4 của nhóm phenyl (cụ thể hơn, R^5 là 2-flobenzyl, 3-flobenzyl hoặc 4-flobenzyl).

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic) hoặc (Id) trong đó R^5 là benzyl được thế bằng hai flo trên các vị trí số 2,3, 3,4 hoặc 2,4 của nhóm phenyl (cụ thể hơn, R^5 là 2,3-diflobenzyl, 3,4-diflobenzyl hoặc 2,4-diflobenzyl).

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic) hoặc (Id) trong đó R^5 là benzyl được thế bằng hai flo trên các vị trí số 2,4 của nhóm phenyl (cụ thể hơn, R^5 là 2,4-diflobenzyl).

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic) hoặc (Id) trong đó R^5 là 2,4-diflobenzyl hoặc 4-flobenzyl.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) mà bao gồm dạng bazơ tự do của hợp chất của Ví dụ từ 1 đến 37 hoặc tautome hoặc chất đồng phân hóa học lập thể, muối được dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) mà là dạng bazơ tự do hợp chất của Ví dụ từ 1 đến 37 hoặc tautome hoặc chất đồng phân hóa học lập thể, muối được dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) mà bao gồm hợp chất của Ví dụ từ 1 đến 37 hoặc tautome hoặc chất đồng phân hóa học lập thể hoặc solvat của chúng.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế được chọn từ dạng bazơ tự do của Ví dụ từ 1 đến 34 hoặc tautome hoặc chất đồng phân hóa học lập thể, muối được dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) mà bao gồm hợp chất được chọn từ:

1-{6-[(4-Flophenyl)methyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-

b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl]etan-1-on;

6-[(4-Flophenyl)metyl]-3,3,4-trimetyl-1-{2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl]axetyl}-1H,2H,3H,4H,5H-pyrololo[3,2-b]pyridin-5-on;

6-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-3,3-dimetyl-1-{2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl]axetyl}-1H,2H,3H,4H,5H-pyrololo[3,2-b]pyridin-5-on;

6-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-3,3,4-trimetyl-1-{2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl]axetyl}-1H,2H,3H,4H,5H-pyrololo[3,2-b]pyridin-5-on;

1-[5-((R hoặc S)-1,2-Dihydroxyethyl)-6-[(4-flophenyl)metyl]-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-yl]-2-[(2R,5R)-2-{[(3R,5R)-3,5-dimetylmorpholin-4-yl]metyl}-5-metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on;

6-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-1-{2-[(2R,5R)-2-{(2S,5R)-2,5-dimetylmorpholin-4-yl]metyl}-5-metyl]piperazin-1-yl]axetyl}-3,3-dimetyl-1H,2H,3H,5H,6H-pyrololo[2,3-c]pyridin-5-on;

4-Amino-6-[(4-flophenyl)metyl]-3,3-dimetyl-1-{2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl]axetyl}-1H,2H,3H,4H,5H-pyrololo[3,2-b]pyridin-5-on;

1-{6-[(4-Flophenyl)metyl]-5-((R hoặc S)-2-hydroxy-1-metoxylethyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl]etan-1-on;

4-Amino-6-butyl-1-{2-[(2R,5R)-2-{[(3R,5R)-3,5-dimetylmorpholin-4-yl]metyl}-5-metyl]piperazin-1-yl]axetyl}-3,3-dimetyl-1H,2H,3H,4H,5H-pyrololo[3,2-b]pyridin-5-on;

6-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-3,3,4-trimetyl-1-{2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl]axetyl}-1H,2H,3H,5H,6H-pyrololo[2,3-c]pyridin-5-on;

6-Butyl-1-{2-[(2R,5R)-2-{[(3R,5R)-3,5-dimetylmorpholin-4-yl]metyl}-5-metyl]piperazin-1-yl]axetyl}-3,3-dimetyl-1H,2H,3H,4H,5H-pyrololo[3,2-b]pyridin-5-on;

và

6-Butyl-1-{2-[(2R,5R)-2-{[(2S,5R)-2,5-dimethylmorpholin-4-yl]methyl}-5-methylpiperazin-1-yl]axetyl}-3,3-dimethyl-1H,2H,3H,4H,5H-pyrido[3,2-b]pyridin-5-on; hoặc tautome hoặc chất đồng phân hóa học lập thể, muối được dùng hoặc solvat của chúng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất được chọn từ:

1-{6-[(4-Flophenyl)methyl]-5-(hydroxymethyl)-3,3-dimethyl-1H,2H,3H-pyrido[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-methyl-2-{[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl}piperazin-1-yl]etan-1-on dihydroclorua (E2);

6-[(4-Flophenyl)methyl]-3,3,4-trimethyl-1-{2-[(2R,5R)-5-methyl-2-{[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl}piperazin-1-yl]axetyl}-1H,2H,3H,4H,5H-pyrido[3,2-b]pyridin-5-on dihydroclorua (E6);

6-[(2,4-Diflophenyl)methyl]-3,3-dimethyl-1-{2-[(2R,5R)-5-methyl-2-{[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl}piperazin-1-yl]axetyl}-1H,2H,3H,4H,5H-pyrido[3,2-b]pyridin-5-on dihydroclorua (E8);

6-[(2,4-Diflophenyl)methyl]-3,3,4-trimethyl-1-{2-[(2R,5R)-5-methyl-2-{[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl}piperazin-1-yl]axetyl}-1H,2H,3H,4H,5H-pyrido[3,2-b]pyridin-5-on dihydroclorua (E19);

1-[5-((R hoặc S)-1,2-Dihydroxyethyl)-6-[(4-flophenyl)methyl]-3,3-dimethyl-1H,2H,3H-pyrido[3,2-b]pyridin-1-yl]-2-[(2R,5R)-2-{[(3R,5R)-3,5-dimethylmorpholin-4-yl]methyl}-5-methylpiperazin-1-yl]etan-1-on dihydroclorua (E21);

6-[(2,4-Diflophenyl)methyl]-1-{2-[(2R,5R)-2-{[(2S,5R)-2,5-dimethylmorpholin-4-yl]methyl}-5-methylpiperazin-1-yl]axetyl}-3,3-dimethyl-1H,2H,3H,5H,6H-pyrido[2,3-c]pyridin-5-on dihydroclorua (E22);

4-Amino-6-[(4-flophenyl)methyl]-3,3-dimethyl-1-{2-[(2R,5R)-5-methyl-2-{[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl}piperazin-1-yl]axetyl}-1H,2H,3H,4H,5H-pyrido[3,2-b]pyridin-5-on dihydroclorua (E24);

1-{6-[(4-Flophenyl)methyl]-5-((R hoặc S)-2-hydroxy-1-metoxylethyl)-3,3-dimethyl-1H,2H,3H-pyrido[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-methyl-2-{[(3R)-3-

methylmorpholin-4-yl)methyl}piperazin-1-yl]etan-1-on trihydroclorua (E27);

4-Amino-6-butyl-1-{2-[(2R,5R)-2-{[(3R,5R)-3,5-dimethylmorpholin-4-yl)methyl}-5-methylpiperazin-1-yl]axetyl}-3,3-dimethyl-1H,2H,3H,4H,5H-pyrido[3,2-b]pyridin-5-on dihydroclorua (E30);

6-[(2,4-Diflophenyl)methyl]-3,3,4-trimethyl-1-{2-[(2R,5R)-5-methyl-2-{[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl)methyl}piperazin-1-yl]axetyl}-1H,2H,3H,5H,6H-pyrido[2,3-c]pyridin-5-on dihydroclorua (E31);

6-Butyl-1-{2-[(2R,5R)-2-{[(3R,5R)-3,5-dimethylmorpholin-4-yl)methyl}-5-methylpiperazin-1-yl]axetyl}-3,3-dimethyl-1H,2H,3H,4H,5H-pyrido[3,2-b]pyridin-5-on dihydroclorua (E32) and

6-Butyl-1-{2-[(2R,5R)-2-{[(2S,5R)-2,5-dimethylmorpholin-4-yl)methyl}-5-methylpiperazin-1-yl]axetyl}-3,3-dimethyl-1H,2H,3H,4H,5H-pyrido[3,2-b]pyridin-5-on dihydroclorua (E37)

hoặc tautome hoặc chất đồng phân hóa học lập thể, hoặc solvat của chúng.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế được chọn từ dạng bazơ tự do của Ví dụ 2, 6, 19, 21, 22, 24, 27, 30, 31 và 32, hoặc tautome hoặc chất đồng phân hóa học lập thể, muối được dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) mà bao gồm 1-{6-[(4-Flophenyl)methyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimethyl-1H,2H,3H-pyrido[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-methyl-2-{[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl)methyl}piperazin-1-yl]etan-1-on hoặc tautome hoặc chất đồng phân hóa học lập thể, muối được dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) mà bao gồm muối hydroclorua 1-{6-[(4-Flophenyl)methyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimethyl-1H,2H,3H-pyrido[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-methyl-2-{[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl)methyl}piperazin-1-yl]etan-1-on hoặc tautome hoặc chất đồng phân hóa học lập thể, hoặc solvat của chúng.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến 1-{6-[(4-Flophenyl)methyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimethyl-1H,2H,3H-pyrido[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-methyl-2-{[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl)methyl}piperazin-1-yl]etan-1-on dihydroclorua

(E2).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến muối lactat của 1-{6-[(4-Flophenyl)methyl]-5-(hydroxymethyl)-3,3-dimethyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-methyl-2-{[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl}piperazin-1-yl]etan-1-on hoặc tautome hoặc chất đồng phân hóa học lập thể, hoặc solvat của chúng.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến muối L-(+)-lactat của 1-{6-[(4-Flophenyl)methyl]-5-(hydroxymethyl)-3,3-dimethyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-methyl-2-{[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl}piperazin-1-yl]etan-1-on hoặc tautome hoặc chất đồng phân hóa học lập thể, hoặc solvat của chúng.

Theo một phương án khác nữa, hợp chất theo sáng chế được chọn từ Ví dụ từ 38 đến 42,

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến L-(+)-lactat của 1-{6-[(4-Flophenyl)methyl]-5-(hydroxymethyl)-3,3-dimethyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-methyl-2-{[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl}piperazin-1-yl]etan-1-on (dạng A) (E39).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến L-(+)-lactat của 1-{6-[(4-Flophenyl)methyl]-5-(hydroxymethyl)-3,3-dimethyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-methyl-2-{[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl}piperazin-1-yl]etan-1-on (dạng B) (E40).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến L-(+)-lactat của 1-{6-[(4-Flophenyl)methyl]-5-(hydroxymethyl)-3,3-dimethyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-methyl-2-{[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl}piperazin-1-yl]etan-1-on (dạng C) (E43).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến muối sulfat của 1-{6-[(4-Flophenyl)methyl]-5-(hydroxymethyl)-3,3-dimethyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-methyl-2-{[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl}piperazin-1-yl]etan-1-on hoặc tautome hoặc chất đồng phân hóa học lập thể, hoặc solvat của chúng.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến 1-{6-[(4-Flophenyl)methyl]-5-(hydroxymethyl)-3,3-dimethyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-methyl-2-{[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl}piperazin-1-yl]etan-1-on sulfat (dạng F)

(E41).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến muối mesylat của 1-{6-[(4-Flophenyl)methyl]-5-(hydroxymethyl)-3,3-dimethyl-1H,2H,3H-pyrido[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-methyl-2-[[[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl]piperazin-1-yl]etan-1-on hoặc tautome hoặc chất đồng phân hóa học lập thể, hoặc solvat của chúng.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến mesylat của 1-{6-[(4-Flophenyl)methyl]-5-(hydroxymethyl)-3,3-dimethyl-1H,2H,3H-pyrido[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-methyl-2-[[[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl]piperazin-1-yl]etan-1-on (dạng B) (E42).

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế được chọn là hợp chất khác hợp chất của Ví dụ 35, hoặc tautome hoặc chất đồng phân hóa học lập thể, muối được dùng hoặc solvat của chúng.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế được chọn là hợp chất khác hợp chất của Ví dụ 2, hoặc tautome hoặc chất đồng phân hóa học lập thể, muối được dùng hoặc solvat của chúng.

Để tránh nhầm lẫn, cần phải hiểu rằng mỗi phương án ưu tiên cụ thể và chung, phương án khác và ví dụ về một phần tử thể có thể được kết hợp với mỗi phương án ưu tiên cụ thể và chung, phương án khác và ví dụ về một hoặc nhiều phần tử thể khác, đặc biệt là, tất cả các phần tử thể khác như được xác định trong bản mô tả này và tất cả các phương án này đều nằm trong phạm vi của sáng chế.

Muối, solvat, tautome, chất đồng phân, N-oxit, este, tiền chất và chất đồng vị

Phần mô tả hợp chất có công thức (I) và nhóm phụ của chúng cũng bao gồm dạng ion, muối, solvat, chất đồng phân (bao gồm chất đồng phân hình học và lập thể), tautome, N-oxit, este, tiền chất, chất đồng vị và dạng được bảo vệ của chúng, ví dụ, như được mô tả sau đây; đặc biệt là, muối hoặc tautome hoặc chất đồng phân hoặc N-oxit hoặc solvat của chúng; và đặc biệt hơn là, muối hoặc tautome hoặc N-oxit hoặc solvat của chúng, thậm chí đặc biệt hơn là muối hoặc tautome hoặc solvat của chúng.

Muối

Các hợp chất có công thức (I) có thể tồn tại ở dạng của muối, ví dụ, muối cộng axit hoặc, trong một số trường hợp muối của bazơ hữu cơ và vô cơ như muối

carboxylat, sulfonat và phosphat. Tất cả các muối này đều nằm trong phạm vi của sáng chế, và phần mô tả đối với hợp chất có công thức (I) bao gồm các dạng muối của hợp chất này.

Muối theo sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất ban đầu mà chứa nhóm axit hoặc bazơ bằng phương pháp chuyển hóa hóa học thông thường như phương pháp được mô tả trong tài liệu *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 trang, tháng tám, 2002, Các muối này thường có thể được điều chế bằng cách cho dạng axit hoặc bazơ tự do của hợp chất này phản ứng với bazơ hoặc axit thích hợp trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ, hoặc trong hỗn hợp của hai chất này; môi trường không chứa nước như ete, etyl axetat, etanol, isopropanol, hoặc axetonitril thường được sử dụng.

Muối cộng axit (muối mono- hoặc di-) có thể được tạo ra bằng các axit, cả axit vô cơ và hữu cơ. Ví dụ về muối cộng axit bao gồm muối mono- hoặc di- được tạo ra bằng axit được chọn từ nhóm bao gồm axit axetic, 2,2-dicloaxetic, adipic, alginic, ascorbic (ví dụ, L-ascorbic), L-aspartic, benzensulfonic, benzoic, 4-axetamidobenzoic, butanoic, (+) camphoric, camphor-sulfonic, (+)-(1S)-camphor-10-sulfonic, capric, caproic, caprylic, xinamic, xitric, xyclamic, dodexylsulfuric, etan-1,2-disulfonic, etansulfonic, 2-hydroxyetansulfonic, formic, fumaric, galactaric, gentisic, glucoheptonic, D-gluconic, glucuronic (ví dụ, D-glucuronic), glutamic (ví dụ, L-glutamic), α -oxoglutaric, glycolic, hipuric, hydrohalic (ví dụ, bromhydric, clohydric, iodhydric), isethionic, lactic (ví dụ, (+)-L-lactic, ($\pm$)-DL-lactic), lactobionic, maleic, malic, (-)-L-malic, malonic, ($\pm$)-DL-mandelic, metansulfonic, naphtalen-2-sulfonic, naphtalen-1,5-disulfonic, 1-hydroxy-2-naphtoic, nicotinic, nitric, oleic, orotic, oxalic, palmitic, pamoic, phosphoric, propionic, pyruvic, L-pyroglutamic, salicylic, 4-amino-salicylic, sebacic, stearic, succinic, sulfuric, tannic, (+)-L-tartaric, thioxyanic, p-toluensulfonic, undexylenic và axit valeric, cũng như axit amin được axyl hóa và nhựa trao đổi cation.

Một nhóm cụ thể về muối bao gồm muối được tạo ra từ axit axetic, clohydric, iodhydric, phosphoric, nitric, sulfuric, xitric, lactic, succinic, maleic, malic, isethionic, fumaric, benzensulfonic, toluensulfonic, metansulfonic (mesylat), etansulfonic, naphtalensulfonic, valeric, axetic, propanoic, butanoic, malonic, glucuronic và axit

lactobionic. Một nhóm phụ cụ thể về muối bao gồm muối được tạo ra từ axit clohydric, lactic (ví dụ, (+)-L-lactic, (-)-D-lactic hoặc ($\pm$)-DL-lactic), sulfuric và axit metansulfonic (mesylat). Một nhóm phụ cụ thể khác về muối bao gồm muối được tạo ra từ axit lactic (ví dụ, (+)-L-lactic, (-)-D-lactic hoặc ($\pm$)-DL-lactic), sulfuric và metansulfonic (mesylat). Một nhóm phụ cụ thể khác về muối bao gồm muối được tạo ra từ axit lactic (ví dụ, (+)-L-lactic, (-)-D-lactic hoặc ($\pm$)-DL-lactic) và axit sulfuric. Một muối cụ thể là muối hydroclorua. Một muối cụ thể khác là muối lactat (như hợp chất của Ví dụ 39, 40 và 43). Một muối cụ thể khác là muối sulfat (như hợp chất của Ví dụ 41). Một muối cụ thể khác là muối mesylat (như hợp chất của Ví dụ 42). Một muối cụ thể là muối lactat (như hợp chất của Ví dụ 39, 40 và 43, đặc biệt là hợp chất của Ví dụ 43), ví dụ, muối L-(+)-lactat.

Nếu hợp chất là anion, hoặc có nhóm chức mà có thể là anion (ví dụ, $-\text{COOH}$ có thể là $-\text{COO}^-$), thì muối có thể được tạo ra bằng bazơ hữu cơ hoặc vô cơ, mà tạo ra cation thích hợp. Ví dụ về cation vô cơ thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ion kim loại kiềm như Li^+ , Na^+ và K^+ , cation kim loại kiềm thổ như Ca^{2+} và Mg^{2+} , và cation khác như Al^{3+} hoặc Zn^{2+} . Ví dụ về cation hữu cơ thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ion amoni (cụ thể là, NH_4^+) và ion amoni được thế (ví dụ, NH_3R^+ , NH_2R_2^+ , NHR_3^+ , NR_4^+). Ví dụ về một số ion amoni được thế thích hợp là các ion được tạo ra từ: metylamin, etylamin, diethylamin, propylamin, dicyclohexylamin, triethylamin, butylamin, etylendiamin, etanolamin, dietanolamin, piperazin, benzylamin, phenylbenzylamin, cholin, meglumin, và trometamin, cũng như axit amin, như lysin và arginin. Ví dụ về ion amoni bậc bốn thông dụng là $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.

Nếu hợp chất có công thức (I) chứa nhóm chức amin, các nhóm này có thể tạo ra muối amoni bậc bốn, ví dụ, bằng phản ứng với tác nhân alkyl hóa theo phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Hợp chất amoni bậc bốn này nằm trong phạm vi của công thức (I).

Hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng muối mono-, di- hoặc tri-, đặc biệt là muối mono- hoặc di-, phụ thuộc vào giá trị pKa của axit mà từ đó muối được tạo ra.

Các dạng muối của hợp chất theo sáng chế thường là các muối được dụng, và ví dụ về muối được dụng được mô tả trong tài liệu Berge et al., 1977, "Pharmaceutically acceptable salts" J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1-19, Tuy nhiên, muối mà không phải là

muối được dụng cũng có thể được điều chế dưới dạng trung gian mà sau đó có thể được chuyển hóa thành muối được dụng. Muối không phải muối được dụng này, mà có thể hữu dụng, ví dụ, trong quá trình tinh chế hoặc tách hợp chất theo sáng chế, cũng nằm trong phạm vi của sáng chế.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa dung dịch (ví dụ, dung dịch nước) chứa hợp chất có công thức (I) và nhóm phụ và ví dụ về chúng như được mô tả trong bản mô tả này ở dạng của muối với nồng độ lớn hơn 10 mg/mL, thường là lớn hơn 15 mg/mL và đặc biệt là lớn hơn 20 mg/mL.

N-Oxit

Hợp chất có công thức (I) chứa nhóm chức amin cũng có thể tạo ra N-oxit. Trong bản mô tả này, phần mô tả hợp chất có công thức (I) mà chứa nhóm chức amin cũng bao gồm N-oxit.

Nếu hợp chất chứa một số nhóm chức amin, một hoặc nhiều hơn một nguyên tử nitơ có thể được oxy hóa để tạo ra N-oxit. Ví dụ cụ thể về N-oxit là N-oxit của amin bậc ba hoặc nguyên tử nitơ của dị vòng chứa nitơ.

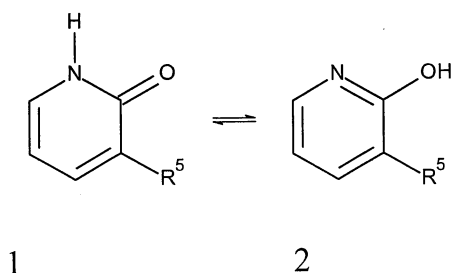
N-oxit có thể được tạo ra bằng cách xử lý amin tương ứng bằng tác nhân oxy hóa như hydro peroxit hoặc per-axit (ví dụ, axit peroxycarboxylic), xem ví dụ tài liệu *Advanced Organic Chemistry*, 4th Edition, Wiley Interscience, của tác giả Jerry March. Đặc biệt hơn là, N-oxit có thể được tạo ra bằng quá trình của L. W. Deady (*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514) trong đó hợp chất amin được cho phản ứng với m-cloperoxybenzoic axit (MCPBA), ví dụ, trong dung môi trơ như diclometan.

Chất đồng phân hình học và tautome

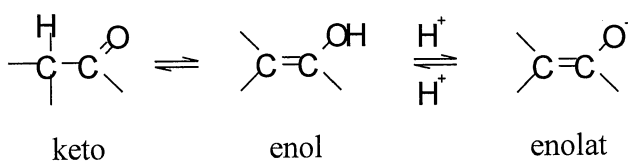
Hợp chất có công thức (I) có thể tồn tại ở các dạng đồng phân hình học và tautome khác nhau và phần mô tả đối với hợp chất có công thức (I) bao gồm tất cả các dạng này. Để tránh nhầm lẫn, nếu hợp chất có thể tồn tại trong một trong số các dạng đồng phân hình học và tautome và chỉ một dạng được mô tả hoặc được thể hiện một cách cụ thể, tất cả các dạng khác cũng nằm trong phạm vi của công thức (I).

Ví dụ, trong hợp chất có công thức (I), vòng phenyl của hợp chất khi X là NH và U là cacbon có thể tồn tại ở dạng tautome như được minh họa sau đây. Để đơn giản hơn, công thức chung (I) minh họa một dạng 1 nhưng công thức này được cho là bao

gồm cả hai dạng tautome (1 và 2).



Ví dụ khác về dạng tautome bao gồm, ví dụ, dạng keto, enol, và enolat, như trong, ví dụ, các cặp taumome sau đây: keto/enol (được minh họa sau đây), imin/enamin, amit/imino rượu, amidin/endiamin, nitroso/oxim, thioketon/enthiol, và nitro/axit-nitro.



Chất đồng phân lập thể

Trừ khi được đề cập hoặc chỉ ra theo cách khác, ký hiệu hóa học của các hợp chất được dùng để chỉ hỗn hợp của tất cả các chất đồng phân hóa học lập thể có thể có.

Trung tâm lập thể được minh họa trong kiểu hình bình thường, bằng cách sử dụng các đường ‘dạng nét đứt’ hoặc ‘dạng hình nêm’. Ví dụ,



Boc-N-Metyl alanin

axit (S)-(+)-2-hydroxy-2-phenylpropionic

Nếu hợp chất được mô tả ở dạng hỗn hợp của hai chất đồng phân không đối quang/epime, cấu hình của trung tâm lập thể không được xác định cụ thể và được thể hiện bằng đường thẳng.

Trừ khi được đề cập hoặc chỉ ra theo cách khác, nếu hợp chất có công thức (I) chứa một hoặc nhiều trung tâm không đối xứng, và có thể tồn tại ở dạng của hai hoặc nhiều hơn hai chất đồng phân quang học, phần mô tả đối với hợp chất có công thức (I)

bao gồm tất cả các dạng đồng phân quang học của chúng (ví dụ, chất đồng phân đối ảnh, epime và chất đồng phân không đối quang), ở dạng chất đồng phân quang học riêng rẽ, hoặc hỗn hợp (ví dụ, hỗn hợp racemic) hoặc hai hoặc nhiều hơn hai chất đồng phân quang học, trừ khi được chỉ ra một cách cụ thể theo cách khác.

Chất đồng phân quang học có thể được đặc trưng và được xác định bằng hoạt tính quang học của chúng (cụ thể hơn, ở dạng chất đồng phân (+) và (-), hoặc chất đồng phân d và l) hoặc chúng có thể được đặc trưng theo hóa học lập thể tuyệt đối của chúng bằng cách sử dụng danh pháp “R và S” được phát triển bằng Cahn, Ingold và Prelog, xem *Advanced Organic Chemistry*, 4th Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992, trang 109-114, của Jerry March và xem Cahn, Ingold & Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1966, 5, 385-415,

Chất đồng phân quang học có thể được tách bằng các kỹ thuật bao gồm sắc ký bất đối (sắc ký trên cột bất đối) và kỹ thuật này đã biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Ngoài sắc ký bất đối, chất đồng phân quang học có thể được tách bằng cách tạo ra muối không đối quang bằng axit bất đối như axit (+)-tartaric, axit (-)-pyroglutamic, axit (-)-di-toluoyl-L-tartaric, axit (+)-mandelic, axit (-)-malic, và axit (-)-camphorsulfonic, tách chất đồng phân không đối quang bằng cách kết tinh chọn lọc, và sau đó phân ly muối để tạo ra chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ của bazơ tự do.

Ngoài ra, quá trình tách chất đồng phân đối ảnh có thể được thực hiện bằng cách tạo liên kết cộng hóa trị chất phụ trợ bất đối tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh lên trên hợp chất mong muốn và sau đó thực hiện quá trình tách chất đồng phân đối quang bằng cách sử dụng phương pháp như sắc ký thông dụng. Sau đó phân cắt liên kết cộng hóa trị trên đây để tạo ra sản phẩm tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh thích hợp.

Nếu hợp chất có công thức (I) tồn tại ở dạng hai hoặc nhiều hơn hai dạng đồng phân quang học, một chất đồng phân đối ảnh trong hai chất đồng phân đối ảnh có thể có ưu điểm hơn chất đồng phân đối ảnh còn lại, ví dụ, về hoạt tính sinh học. Do đó, trong một số trường hợp, tốt hơn là chỉ sử dụng ở dạng tác nhân trị liệu một trong hai chất đồng phân đối ảnh, hoặc chỉ một trong số các chất đồng phân không đối quang. Do đó, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) có một hoặc

nhieu trung tâm không đối xứng (bất đối), trong đó ít nhất 55% (ví dụ, ít nhất 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% hoặc 95%) của hợp chất có công thức (I) có mặt ở dạng chất đồng phân quang học duy nhất (ví dụ, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân đối quang). Theo một phương án chung, 99% hoặc nhiều hơn (ví dụ, hầu như tất cả) của tổng lượng hợp chất có công thức (I) có thể có mặt ở dạng chất đồng phân quang học duy nhất (ví dụ, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân đối quang).

Hợp chất mà chứa liên kết đôi có thể có hóa học lập thể E (khác phía) hoặc Z (cùng phía) đối với liên kết đôi này. Phần tử thế trên gốc có vòng hóa trị hai hoặc gốc bão hòa (một phần) có thể có cấu hình cis hoặc trans. Trong bản mô tả này, thuật ngữ cis và trans được sử dụng theo danh pháp Tóm tắt Hóa chất (Chemical Abstracts) (J. Org. Chem. 1970, 35 (9), 2849-2867), và được dùng để chỉ vị trí của phần tử thế trên gốc có vòng.

Đặc biệt ưu tiên là các hợp chất có công thức (I) mà tinh khiết về mặt lập thể. Nếu hợp chất có công thức (I), ví dụ, được xác định cụ thể ở dạng R, điều này nghĩa là hợp chất hầu như không chứa chất đồng phân S. Nếu hợp chất có công thức (I) ví dụ được xác định cụ thể ở dạng E, điều này nghĩa là hợp chất hầu như không chứa chất đồng phân Z. Thuật ngữ cis, trans, R, S, E và Z đã biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Biến thể đồng vị

Sáng chế bao gồm tất cả các dạng hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị, cụ thể hơn, hợp chất có công thức (I), trong đó một hoặc nhiều nguyên tử được thế bằng nguyên tử có cùng số nguyên tử, nhưng khác nhau về khối lượng nguyên tử hoặc số khối thường được tìm thấy trong tự nhiên.

Ví dụ về chất đồng vị thích hợp bao gồm hợp chất chứa đồng vị của hydro, như ^2H (D) và ^3H (T), cacbon, như ^{11}C , ^{13}C và ^{14}C , clo, như ^{36}Cl , flo, như ^{18}F , iot, như ^{123}I , ^{125}I và ^{131}I , nitơ, như ^{13}N và ^{15}N , oxy, như ^{15}O , ^{17}O và ^{18}O , phospho, như ^{32}P , và lưu huỳnh, như ^{35}S .

Một số hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị có công thức (I), ví dụ, các hợp chất chứa đồng vị phóng xạ, hữu dụng trong thuốc và/hoặc nghiên cứu sự phân bố mô

cơ chất. Hợp chất có công thức (I) cũng có thể có các đặc tính trong chuẩn đoán có giá trị trong đó chúng có thể được sử dụng để phát hiện hoặc xác định sự tạo thành phức chất giữa hợp chất được đánh dấu và các phân tử khác, peptit, protein, enzym hoặc thụ thể. Phương pháp phát hiện và xác định có thể sử dụng hợp chất mà được đánh dấu bằng tác nhân đánh dấu như đồng vị phóng xạ, enzym, chất huỳnh quang, chất phát quang (ví dụ, luminol, dẫn xuất luminol, luxiferin, aequorin và luxiferaza), v.v., chất đồng vị phóng xạ triti, cụ thể hơn, ^3H (T), và cacbon-14, cụ thể hơn, ^{14}C , là đặc biệt hữu dụng cho mục đích này xét theo quan điểm về việc dễ sử dụng và dễ phát hiện của chúng.

Việc thế bằng chất đồng vị nặng hơn như deuteri, cụ thể hơn, ^2H (D), có thể tạo ra một số ưu điểm trị liệu do độ ổn định chuyển hóa lớn hơn, ví dụ, làm tăng thời gian bán thải *in vivo* hoặc làm giảm yêu cầu về liều dùng, và do đó có thể được sử dụng trong một số trường hợp.

Việc thế bằng chất đồng vị phát xạ hạt cơ bản (positron), như ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O và ^{13}N , có thể hữu dụng trong các nghiên cứu chụp xạ hình cắt lớp (Positron Emission Topography - PET) để nghiên cứu việc chiếm giữ hướng đích.

Hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị có công thức (I) có thể thường được điều chế bằng kỹ thuật thông dụng đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này hoặc bằng quá trình tương tự với quá trình được mô tả trong Ví dụ và quá trình điều chế sau đây bằng cách sử dụng thích hợp chất phản ứng được đánh dấu bằng đồng vị thay cho chất phản ứng không được đánh dấu được sử dụng trước đó.

Este

Este như este của axit carboxylic, axyloxy este và phosphat este của hợp chất có công thức (I) chứa nhóm axit carboxylic hoặc nhóm hydroxyl cũng nằm trong phạm vi của công thức (I). Ví dụ về hợp chất este chứa nhóm $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$, trong đó R là phân tử thế este, ví dụ, nhóm C_{1-7} alkyl, nhóm C_{3-12} heterocyclyl, hoặc nhóm C_{5-12} aryl, đặc biệt là nhóm C_{1-6} alkyl. Ví dụ cụ thể về nhóm este bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, và $-\text{C}(=\text{O})\text{OPh}$. Ví dụ về nhóm axyloxy (este thuận nghịch) được thể hiện bằng $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$, trong đó R là phân tử thế axyloxy, ví dụ, nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{3-12} heterocyclyl, hoặc nhóm C_{5-12} aryl, đặc biệt là nhóm C_{1-6} alkyl. Ví dụ cụ thể về nhóm axyloxy bao gồm, nhưng không chỉ giới

hạn ở, $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$ (axetox), $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{Ph}$, và $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{Ph}$. Ví dụ về phosphat este là các hợp chất được tạo ra từ axit phosphoric.

Theo một phương án của sáng chế, hợp chất có công thức (I) bao gồm este của hợp chất có công thức (I) chứa nhóm axit carboxylic hoặc nhóm hydroxyl. Theo phương án khác của sáng chế, hợp chất có công thức (I) không bao gồm este của hợp chất có công thức (I) chứa nhóm axit carboxylic hoặc nhóm hydroxyl.

Solvat và dạng tinh thể

Hợp chất có công thức (I) còn bao gồm dạng đa hình bất kỳ của hợp chất này và solvat như hydrat, alcolat và dạng tương tự.

Hợp chất theo sáng chế có thể tạo ra solvat, ví dụ, bằng nước (cụ thể là, hydrat) hoặc dung môi hữu cơ thông dụng. Trong bản mô tả này, thuật ngữ “solvat” được dùng để chỉ việc kết hợp sử dụng theo cách tự nhiên của hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều phân tử dung môi. Việc kết hợp sử dụng này bao gồm việc tạo ra các liên kết cộng hóa trị và ion khác nhau, bao gồm liên kết hydro. Trong một số trường hợp solvat sẽ có khả năng tách được, ví dụ, khi một hoặc nhiều các phân tử dung môi được kết hợp trong mạng tinh thể của tinh thể rắn. Thuật ngữ “solvat” còn được dùng để chỉ cả hai pha dung dịch và solvat có thể tách được. Ví dụ về solvat thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hợp chất theo sáng chế kết hợp với nước, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, etyl axetat, axit axetic hoặc etanolamin và dung môi khác. Hợp chất theo sáng chế có thể thể hiện tác dụng về mặt sinh học của chúng khi chúng ở dạng dung dịch.

Solvat đã biết trong ngành hóa dược. Chúng có thể quan trọng đối với quá trình điều chế các chất (ví dụ, trong quá trình tinh chế của chúng, lưu trữ bảo quản các chất này (ví dụ, độ ổn định) và để xử lý các chất và thường được tạo ra dưới dạng thành phần của quá trình tách hoặc các giai đoạn tinh chế của quá trình tổng hợp hóa học. Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể xác định bằng các tiêu chuẩn và kỹ thuật đã sử dụng từ lâu rằng liệu hydrat hoặc solvat khác có được tạo ra bằng điều kiện quá trình tách hoặc điều kiện quá trình tinh chế được sử dụng để điều chế hợp chất cụ thể. Ví dụ về kỹ thuật này bao gồm phân tích nhiệt trọng (Thermogravimetric analysis - TGA), phân tích nhiệt vi sai (Differential scanning

calorimetry - DSC), tinh thể học tia X (ví dụ, tinh thể học tia X đơn tinh thể hoặc nhiễu xạ bột tia X) và phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) dạng rắn (SS-NMR, còn được gọi là NMR góc quay tối ưu hoặc MAS-NMR). Kỹ thuật này là một phần của bộ dụng cụ phân tích chuẩn của nhà hóa học có kỹ năng về NMR, IR, HPLC và MS.

Ngoài ra, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể tạo ra solvat bằng cách sử dụng điều kiện kết tinh mà bao gồm lượng dung môi cần thiết đối với solvat cụ thể. Sau đó, phương pháp tiêu chuẩn được mô tả trên đây, có thể được sử dụng để xác định liệu sự tạo ra của solvat.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến muối của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl]etan-1-on với <10% solvat có mặt (như không nhiều hơn lượng bất kỳ trong số các lượng sau 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0,5, 0,1, 0,05 hoặc 0,01%), ví dụ, hydrat, alcolat, isopropylaxetat, metyl axetat hoặc alkan, như heptan.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến muối của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl]etan-1-on dạng khan. Theo phương án khác, muối khan của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl]etan-1-on chứa không nhiều hơn 5% (như không nhiều hơn lượng bất kỳ trong số các lượng sau 4, 3, 2, 1, 0,5, 0,1, 0,05 hoặc 0,01%) khối lượng nước.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến muối của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl]etan-1-on chứa dạng đơn tinh thể và không nhiều hơn 5% (như không nhiều hơn lượng bất kỳ trong số các lượng sau 4, 3, 2, 1, 0,5, 0,1, 0,05 hoặc 0,01%) khối lượng tinh thể khác.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến muối của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl]etan-1-on ở dạng tinh thể.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến muối của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl]etan-1-on ở dạng vô định hình.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể có một hoặc nhiều dạng đa hình hoặc dạng tinh thể vô định hình và do đó cũng nằm trong phạm vi của sáng chế.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “dạng đa hình” được dùng để chỉ sự tồn tại của nhiều hơn một cấu trúc tinh thể của hợp chất có công thức (I). Khả năng của hợp chất hóa học kết tinh trong nhiều hơn một biến thể dạng tinh thể có thể có ảnh hưởng đến đặc tính của hợp chất này, như đặc tính hóa lý, khả năng bảo quản, độ hòa tan, đặc tính bào chế, độc tính, độ sinh khả dụng, độ hút ẩm và đặc tính xử lý. Ngoài ra, tác dụng trị liệu của dược chất có thể bị tác động bằng hiện tượng đa hình của phân tử dược chất.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) chứa dạng đa hình của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl]etan-1-on hoặc muối của chúng.

Theo một phương án khác, hợp chất có công thức (I) chứa dạng đa hình của muối của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl]etan-1-on.

Theo một phương án khác, hợp chất có công thức (I) chứa dạng đa hình của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat. Hợp chất này có thể được điều chế như được xác định trong bản mô tả này trong Ví dụ 39,

Theo một phương án khác nữa, 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat được đặc trưng bằng phổ ^1H NMR được mô tả trong Fig.1,

Ảnh nhiễu xạ bột tia X của hợp chất được đặc trưng bằng các thông số về góc

nhiều xạ (2θ) và khoảng cách liên mặt phẳng (d) của phổ nhiễu xạ tia X. Các thông số này có quan hệ theo phương trình Bragg, $n\lambda = 2d \sin \theta$, (trong đó $n=1$; λ =chiều dài bước sóng của catot được sử dụng; d =khoảng cách liên mặt phẳng; và θ =góc nhiễu xạ). Trong bản mô tả này, khoảng cách liên mặt phẳng, góc nhiễu xạ và biểu đồ chung quan trọng để xác định tinh thể trong nhiễu xạ bột tia X, nhờ các đặc trưng về dữ liệu. Cường độ tương đối không nên được hiểu là bị giới hạn vì nó có thể thay đổi phụ thuộc vào hướng phát triển của tinh thể, cỡ hạt và điều kiện đo. Ngoài ra, góc nhiễu xạ thường là giá trị trung bình mà trùng khớp trong phạm vi $2\theta \pm 0,2^\circ$. Định nghĩa đỉnh chính và bao gồm đỉnh không cao hơn so với giá trị trung bình với góc nhiễu xạ mà không phải đỉnh được mô tả trên đây.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}]piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat được đặc trưng bằng biểu đồ XRPD có đỉnh tại $6,5 \pm 0,5^\circ$, $7,1 \pm 0,5^\circ$, $7,9 \pm 0,5^\circ$, $9,3 \pm 0,5^\circ$, $10,2 \pm 0,5^\circ$, $11,0 \pm 0,5^\circ$, $11,6 \pm 0,5^\circ$, $13,3 \pm 0,5^\circ$, $14,4 \pm 0,5^\circ$, $15,0 \pm 0,5^\circ$, $16,7 \pm 0,5^\circ$, $18,0 \pm 0,5^\circ$, $18,4 \pm 0,5^\circ$, $20,0 \pm 0,5^\circ$, $21,0 \pm 0,5^\circ$, $23,4 \pm 0,5^\circ$, $25,2 \pm 0,5^\circ$ và $26,1 \pm 0,5^\circ$ (2θ , 1d.p).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}]piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat được đặc trưng bằng biểu đồ XRPD có đỉnh tại $6,5 \pm 0,2^\circ$, $7,1 \pm 0,2^\circ$, $7,9 \pm 0,2^\circ$, $9,3 \pm 0,2^\circ$, $10,2 \pm 0,2^\circ$, $11,0 \pm 0,2^\circ$, $11,6 \pm 0,2^\circ$, $13,3 \pm 0,2^\circ$, $14,4 \pm 0,2^\circ$, $15,0 \pm 0,2^\circ$, $16,7 \pm 0,2^\circ$, $18,0 \pm 0,2^\circ$, $18,4 \pm 0,2^\circ$, $20,0 \pm 0,2^\circ$, $21,0 \pm 0,2^\circ$, $23,4 \pm 0,2^\circ$, $25,2 \pm 0,2^\circ$ và $26,1 \pm 0,2^\circ$ (2θ , 1d.p).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}]piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat được đặc trưng bằng biểu đồ XRPD có đỉnh tại $6,5 \pm 0,1^\circ$, $7,1 \pm 0,1^\circ$, $7,9 \pm 0,1^\circ$, $9,3 \pm 0,1^\circ$, $10,2 \pm 0,1^\circ$, $11,0 \pm 0,1^\circ$, $11,6 \pm 0,1^\circ$, $13,3 \pm 0,1^\circ$, $14,4 \pm 0,1^\circ$, $15,0 \pm 0,1^\circ$, $16,7 \pm 0,1^\circ$, $18,0 \pm 0,1^\circ$, $18,4 \pm 0,1^\circ$, $20,0 \pm 0,1^\circ$, $21,0 \pm 0,1^\circ$, $23,4 \pm 0,1^\circ$, $25,2 \pm 0,1^\circ$ và $26,1 \pm 0,1^\circ$ (2θ , 1d.p).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl)metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat được đặc trưng bằng biểu đồ XRPD có đỉnh tại $6,5^\circ$, $7,1^\circ$, $7,9^\circ$, $9,3^\circ$, $10,2^\circ$, $11,0^\circ$, $11,6^\circ$, $13,3^\circ$, $14,4^\circ$, $15,0^\circ$, $16,7^\circ$, $18,0^\circ$, $18,4^\circ$, $20,0^\circ$, $21,0^\circ$, $23,4^\circ$, $25,2^\circ$ và $26,1^\circ$ (2θ , 1d.p).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl)metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat được đặc trưng bằng biểu đồ XRPD về cơ bản như được thể hiện trong Fig.2.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl)metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat được đặc trưng là có đỉnh tại cùng góc nhiễu xạ (2θ) của biểu đồ XRPD được thể hiện trong Fig.2 và tùy ý trong đó đỉnh có cùng cường độ tương đối như với đỉnh được thể hiện trong Fig.2.

Cần phải hiểu rằng, đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, phần mô tả liên quan đến thuật ngữ “cường độ” của đỉnh tương ứng tương ứng với XRPD được dùng để chỉ cường độ tương đối mà đã được chuẩn hóa tạp chất và các thông số khác.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl)metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat được đặc trưng là có đỉnh chính với góc nhiễu xạ (2θ) và cường độ như cường độ được thể hiện trong biểu đồ XRPD trong Fig.2.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl)metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat được đặc trưng bằng giá trị khoảng cách liên mặt phẳng (d) là $13,59 \pm 0,5\text{\AA}$, $12,44 \pm 0,5\text{\AA}$, $11,19 \pm 0,5\text{\AA}$, $9,50 \pm 0,5\text{\AA}$, $8,67 \pm 0,5\text{\AA}$, $8,04 \pm 0,5\text{\AA}$, $7,62 \pm$

0,5Å, $6,65 \pm 0,5\text{Å}$, $6,15 \pm 0,5\text{Å}$, $5,90 \pm 0,5\text{Å}$, $5,31 \pm 0,5\text{Å}$, $4,93 \pm 0,5\text{Å}$, $4,82 \pm 0,5\text{Å}$, $4,44 \pm 0,5\text{Å}$, $4,23 \pm 0,5\text{Å}$, $3,80 \pm 0,5\text{Å}$, $3,53 \pm 0,5\text{Å}$ và $3,41 \pm 0,5\text{Å}$ (d, 2d.p.).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl)metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat được đặc trưng bằng giá trị khoảng cách liên mặt phẳng (d) là $13,59 \pm 0,2\text{Å}$, $12,44 \pm 0,2\text{Å}$, $11,19 \pm 0,2\text{Å}$, $9,50 \pm 0,2\text{Å}$, $8,67 \pm 0,2\text{Å}$, $8,04 \pm 0,2\text{Å}$, $7,62 \pm 0,2\text{Å}$, $6,65 \pm 0,2\text{Å}$, $6,15 \pm 0,2\text{Å}$, $5,90 \pm 0,2\text{Å}$, $5,31 \pm 0,2\text{Å}$, $4,93 \pm 0,2\text{Å}$, $4,82 \pm 0,2\text{Å}$, $4,44 \pm 0,2\text{Å}$, $4,23 \pm 0,2\text{Å}$, $3,80 \pm 0,2\text{Å}$, $3,53 \pm 0,2\text{Å}$ và $3,41 \pm 0,2\text{Å}$ (d, 2d.p.).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl)metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat được đặc trưng bằng giá trị khoảng cách liên mặt phẳng (d) là $13,59 \pm 0,1\text{Å}$, $12,44 \pm 0,1\text{Å}$, $11,19 \pm 0,1\text{Å}$, $9,50 \pm 0,1\text{Å}$, $8,67 \pm 0,1\text{Å}$, $8,04 \pm 0,1\text{Å}$, $7,62 \pm 0,1\text{Å}$, $6,65 \pm 0,1\text{Å}$, $6,15 \pm 0,1\text{Å}$, $5,90 \pm 0,1\text{Å}$, $5,31 \pm 0,1\text{Å}$, $4,93 \pm 0,1\text{Å}$, $4,82 \pm 0,1\text{Å}$, $4,44 \pm 0,1\text{Å}$, $4,23 \pm 0,1\text{Å}$, $3,80 \pm 0,1\text{Å}$, $3,53 \pm 0,1\text{Å}$ và $3,41 \pm 0,1\text{Å}$ (d, 2d.p.).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl)metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat được đặc trưng bằng giá trị khoảng cách liên mặt phẳng (d) là $13,59\text{Å}$, $12,44\text{Å}$, $11,19\text{Å}$, $9,50\text{Å}$, $8,67\text{Å}$, $8,04\text{Å}$, $7,62\text{Å}$, $6,65\text{Å}$, $6,15\text{Å}$, $5,90\text{Å}$, $5,31\text{Å}$, $4,93\text{Å}$, $4,82\text{Å}$, $4,44\text{Å}$, $4,23\text{Å}$, $3,80\text{Å}$, $3,53\text{Å}$ và $3,41\text{Å}$ (d, 2d.p.).

Theo một phương án khác, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl)metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat được đặc trưng bằng nhiệt độ đỉnh DSC là $78,69^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$ và/hoặc $113,91^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$ (như $78,69^\circ\text{C} \pm 0,2^\circ\text{C}$ và/hoặc $113,91^\circ\text{C} \pm 0,2^\circ\text{C}$, đặc biệt là $78,69^\circ\text{C} \pm 0,1^\circ\text{C}$ và/hoặc $113,91^\circ\text{C} \pm 0,1^\circ\text{C}$, đặc biệt hơn là $78,69^\circ\text{C}$ và/hoặc $113,91^\circ\text{C}$).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl)metyl]piperazin-1-yl]etan-

1-on L-(+)-lactat được đặc trưng bằng nhiệt độ bắt đầu DSC là $72,3^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ (thu nhiệt, rộng) và/hoặc $102^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ (thu nhiệt, rộng) (như $72,3^{\circ}\text{C} \pm 0,2^{\circ}\text{C}$ và/hoặc $102^{\circ}\text{C} \pm 0,2^{\circ}\text{C}$, đặc biệt là $72,3^{\circ}\text{C} \pm 0,1^{\circ}\text{C}$ và/hoặc $102^{\circ}\text{C} \pm 0,1^{\circ}\text{C}$, đặc biệt hơn là $72,3^{\circ}\text{C}$ và/hoặc 102°C).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl)metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat được đặc trưng bằng biểu đồ nhiệt DSC như được mô tả trong Fig.3.

Theo một phương án khác, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình B của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl)metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat. Hợp chất này có thể được điều chế như được xác định trong bản mô tả này trong Ví dụ 40.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl)metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat được đặc trưng bằng phổ ^1H NMR được mô tả trong Fig.4.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình B của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl)metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat được đặc trưng bằng biểu đồ XRPD có đỉnh tại $6,6 \pm 0,5^{\circ}$, $9,4 \pm 0,5^{\circ}$, $11,0 \pm 0,5^{\circ}$, $13,2 \pm 0,5^{\circ}$, $14,3 \pm 0,5^{\circ}$, $15,8 \pm 0,5^{\circ}$, $17,4 \pm 0,5^{\circ}$, $18,4 \pm 0,5^{\circ}$, $19,1 \pm 0,5^{\circ}$, $20,9 \pm 0,5^{\circ}$, $21,8 \pm 0,5^{\circ}$, $23,1 \pm 0,5^{\circ}$, $24,9 \pm 0,5^{\circ}$, $26,7 \pm 0,5^{\circ}$ và $27,8 \pm 0,5^{\circ}$ (2 θ , 1d.p).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình B của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl)metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat được đặc trưng bằng biểu đồ XRPD có đỉnh tại $6,6 \pm 0,2^{\circ}$, $9,4 \pm 0,2^{\circ}$, $11,0 \pm 0,2^{\circ}$, $13,2 \pm 0,2^{\circ}$, $14,3 \pm 0,2^{\circ}$, $15,8 \pm 0,2^{\circ}$, $17,4 \pm 0,2^{\circ}$, $18,4 \pm 0,2^{\circ}$, $19,1 \pm 0,2^{\circ}$, $20,9 \pm 0,2^{\circ}$, $21,8 \pm 0,2^{\circ}$, $23,1 \pm 0,2^{\circ}$, $24,9 \pm 0,2^{\circ}$, $26,7 \pm 0,2^{\circ}$ và $27,8 \pm 0,2^{\circ}$ (2 θ , 1d.p).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình B của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrololo[3,2-b]pyridin-

1-yl}-2-[(2R,5R)-5-methyl-2-([(3R)-3-methylmorpholin-4-yl)methyl]piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat được đặc trưng bằng biểu đồ XRPD có đỉnh tại $6,6 \pm 0,1^\circ$, $9,4 \pm 0,1^\circ$, $11,0 \pm 0,1^\circ$, $13,2 \pm 0,1^\circ$, $14,3 \pm 0,1^\circ$, $15,8 \pm 0,1^\circ$, $17,4 \pm 0,1^\circ$, $18,4 \pm 0,1^\circ$, $19,1 \pm 0,1^\circ$, $20,9 \pm 0,1^\circ$, $21,8 \pm 0,1^\circ$, $23,1 \pm 0,1^\circ$, $24,9 \pm 0,1^\circ$, $26,7 \pm 0,1^\circ$ và $27,8 \pm 0,1^\circ$ (2θ , 1d.p).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình B của 1-{6-[(4-flophenyl)methyl]-5-(hydroxymethyl)-3,3-dimethyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-methyl-2-([(3R)-3-methylmorpholin-4-yl)methyl]piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat được đặc trưng bằng biểu đồ XRPD có đỉnh tại $6,6^\circ$, $9,4^\circ$, $11,0^\circ$, $13,2^\circ$, $14,3^\circ$, $15,8^\circ$, $17,4^\circ$, $18,4^\circ$, $19,1^\circ$, $20,9^\circ$, $21,8^\circ$, $23,1^\circ$, $24,9^\circ$, $26,7^\circ$ và $27,8^\circ$ (2θ , 1d.p).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình B của 1-{6-[(4-flophenyl)methyl]-5-(hydroxymethyl)-3,3-dimethyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-methyl-2-([(3R)-3-methylmorpholin-4-yl)methyl]piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat được đặc trưng bằng biểu đồ XRPD về cơ bản như được thể hiện trong Fig.5.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình B của 1-{6-[(4-flophenyl)methyl]-5-(hydroxymethyl)-3,3-dimethyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-methyl-2-([(3R)-3-methylmorpholin-4-yl)methyl]piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat được đặc trưng là có đỉnh tại cùng góc nhiễu xạ (2θ) của biểu đồ XRPD được thể hiện trong Fig.5 và tùy ý trong đó đỉnh có cùng cường độ tương đối như với đỉnh được thể hiện trong Fig.5.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình B của 1-{6-[(4-flophenyl)methyl]-5-(hydroxymethyl)-3,3-dimethyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-methyl-2-([(3R)-3-methylmorpholin-4-yl)methyl]piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat được đặc trưng là có đỉnh chính với góc nhiễu xạ (2θ) và cường độ như cường độ được thể hiện trong biểu đồ XRPD trong Fig.5.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình B của 1-{6-[(4-flophenyl)methyl]-5-(hydroxymethyl)-3,3-dimethyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-methyl-2-([(3R)-3-methylmorpholin-4-yl)methyl]piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat được đặc trưng bằng giá trị khoảng cách liên mặt phẳng (d) là $13,39 \pm 0,5\text{\AA}$, $9,40 \pm 0,5\text{\AA}$, $8,04 \pm 0,5\text{\AA}$, $6,70 \pm 0,5\text{\AA}$, $6,19 \pm 0,5\text{\AA}$, $5,61 \pm 0,5\text{\AA}$, $5,09 \pm 0,5\text{\AA}$,

4,82 ± 0,5Å, 4,64 ± 0,5Å, 4,25 ± 0,5Å, 4,07 ± 0,5Å, 3,85 ± 0,5Å, 3,57 ± 0,5Å, 3,34 ± 0,5Å và 3,21 ± 0,5Å (d, 2d.p.).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình B của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat được đặc trưng bằng giá trị khoảng cách liên mặt phẳng (d) là 13,39 ± 0,2Å, 9,40 ± 0,2Å, 8,04 ± 0,2Å, 6,70 ± 0,2Å, 6,19 ± 0,2Å, 5,61 ± 0,2Å, 5,09 ± 0,2Å, 4,82 ± 0,2Å, 4,64 ± 0,2Å, 4,25 ± 0,2Å, 4,07 ± 0,2Å, 3,85 ± 0,2Å, 3,57 ± 0,2Å, 3,34 ± 0,2Å và 3,21 ± 0,2Å (d, 2d.p.).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình B của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat được đặc trưng bằng giá trị khoảng cách liên mặt phẳng (d) là 13,39 ± 0,1Å, 9,40 ± 0,1Å, 8,04 ± 0,1Å, 6,70 ± 0,1Å, 6,19 ± 0,1Å, 5,61 ± 0,1Å, 5,09 ± 0,1Å, 4,82 ± 0,1Å, 4,64 ± 0,1Å, 4,25 ± 0,1Å, 4,07 ± 0,1Å, 3,85 ± 0,1Å, 3,57 ± 0,1Å, 3,34 ± 0,1Å và 3,21 ± 0,1Å (d, 2d.p.).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình B của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat được đặc trưng bằng giá trị khoảng cách liên mặt phẳng (d) là 13,39Å, 9,40Å, 8,04Å, 6,70Å, 6,19Å, 5,61Å, 5,09Å, 4,82Å, 4,64Å, 4,25Å, 4,07Å, 3,85Å, 3,57Å, 3,34Å và 3,21Å (d, 2d.p.).

Theo một phương án khác, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình B của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat được đặc trưng bằng nhiệt độ đỉnh DSC là 85,25°C ± 0,5°C và/hoặc 106,72°C ± 0,5°C (như 85,25°C ± 0,2°C và/hoặc 106,72°C ± 0,2°C, đặc biệt là 85,25°C ± 0,1°C và/hoặc 106,72°C ± 0,1°C, đặc biệt hơn là 85,25°C và/hoặc 106,72°C).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình B của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl]piperazin-1-yl]etan-

1-on L-(+)-lactat được đặc trưng bằng nhiệt độ bắt đầu DSC $68^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ (large thu nhiệt, rộng) và/hoặc $102^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ (very nhỏ thu nhiệt, rộng) (như $68^{\circ}\text{C} \pm 0,2^{\circ}\text{C}$ và/hoặc $102^{\circ}\text{C} \pm 0,2^{\circ}\text{C}$, đặc biệt là $68^{\circ}\text{C} \pm 0,1^{\circ}\text{C}$ và/hoặc $102^{\circ}\text{C} \pm 0,1^{\circ}\text{C}$, đặc biệt hơn là 68°C và/hoặc 102°C).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình B của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrol[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat được đặc trưng bằng biểu đồ nhiệt DSC như được mô tả trong Fig.6.

Theo một phương án khác, hợp chất có công thức (I) bao gồm dạng đa hình F của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrol[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl]etan-1-on sulfat. Hợp chất dạng đa hình này có thể được điều chế như được xác định trong bản mô tả này trong Ví dụ 41.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn đề cập đến hợp chất 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrol[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl]etan-1-on sulfat được đặc trưng bằng phổ ^1H NMR được mô tả trong Fig.7.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình F của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrol[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl]etan-1-on sulfat được đặc trưng bằng biểu đồ XRPD có đỉnh tại $8,5 \pm 0,5^{\circ}$, $13,5 \pm 0,5^{\circ}$, $13,9 \pm 0,5^{\circ}$, $14,3 \pm 0,5^{\circ}$, $16,2 \pm 0,5^{\circ}$, $17,3 \pm 0,5^{\circ}$, $20,1 \pm 0,5^{\circ}$, $21,3 \pm 0,5^{\circ}$, $23,3 \pm 0,5^{\circ}$, $24,4 \pm 0,5^{\circ}$ và $27,9 \pm 0,5^{\circ}$ (2θ , 1d.p).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình F của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrol[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl]etan-1-on sulfat được đặc trưng bằng biểu đồ XRPD có đỉnh tại $8,5 \pm 0,2^{\circ}$, $13,5 \pm 0,2^{\circ}$, $13,9 \pm 0,2^{\circ}$, $14,3 \pm 0,2^{\circ}$, $16,2 \pm 0,2^{\circ}$, $17,3 \pm 0,2^{\circ}$, $20,1 \pm 0,2^{\circ}$, $21,3 \pm 0,2^{\circ}$, $23,3 \pm 0,2^{\circ}$, $24,4 \pm 0,2^{\circ}$ và $27,9 \pm 0,2^{\circ}$ (2θ , 1d.p).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình F của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrol[3,2-b]pyridin-

1-yl}-2-[(2R,5R)-5-methyl-2-{[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl}piperazin-1-yl]etan-1-on sulfat được đặc trưng bằng biểu đồ XRPD có đỉnh tại $8,5 \pm 0,1^\circ$, $13,5 \pm 0,1^\circ$, $13,9 \pm 0,1^\circ$, $14,3 \pm 0,1^\circ$, $16,2 \pm 0,1^\circ$, $17,3 \pm 0,1^\circ$, $20,1 \pm 0,1^\circ$, $21,3 \pm 0,1^\circ$, $23,3 \pm 0,1^\circ$, $24,4 \pm 0,1^\circ$ và $27,9 \pm 0,1^\circ$ (2θ , 1d.p).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình F của 1-{6-[(4-flophenyl)methyl]-5-(hydroxymethyl)-3,3-dimethyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-methyl-2-{[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl}piperazin-1-yl]etan-1-on sulfat được đặc trưng bằng biểu đồ XRPD có đỉnh tại $8,5^\circ$, $13,5^\circ$, $13,9^\circ$, $14,3^\circ$, $16,2^\circ$, $17,3^\circ$, $20,1^\circ$, $21,3^\circ$, $23,3^\circ$, $24,4^\circ$ và $27,9^\circ$ (2θ , 1d.p).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình F của 1-{6-[(4-flophenyl)methyl]-5-(hydroxymethyl)-3,3-dimethyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-methyl-2-{[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl}piperazin-1-yl]etan-1-on sulfat được đặc trưng bằng biểu đồ XRPD về cơ bản như được thể hiện trong Fig.8.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình F của 1-{6-[(4-flophenyl)methyl]-5-(hydroxymethyl)-3,3-dimethyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-methyl-2-{[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl}piperazin-1-yl]etan-1-on sulfat được đặc trưng là có đỉnh tại cùng góc nhiễu xạ (2θ) của biểu đồ XRPD được thể hiện trong Fig.8 và tùy ý trong đó đỉnh có cùng cường độ tương đối như với đỉnh được thể hiện trong Fig.8.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình F của 1-{6-[(4-flophenyl)methyl]-5-(hydroxymethyl)-3,3-dimethyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-methyl-2-{[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl}piperazin-1-yl]etan-1-on sulfat được đặc trưng là có đỉnh chính với góc nhiễu xạ (2θ) và cường độ như cường độ được thể hiện trong biểu đồ XRPD trong Fig.8.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình F của 1-{6-[(4-flophenyl)methyl]-5-(hydroxymethyl)-3,3-dimethyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-methyl-2-{[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl}piperazin-1-yl]etan-1-on sulfat được đặc trưng bằng giá trị khoảng cách liên mặt phẳng (d) là $10,40 \pm 0,5\text{\AA}$, $6,56 \pm 0,5\text{\AA}$, $6,37 \pm 0,5\text{\AA}$, $6,19 \pm 0,5\text{\AA}$, $5,47 \pm 0,5\text{\AA}$, $5,12 \pm 0,5\text{\AA}$, $4,42 \pm 0,5\text{\AA}$, $4,17 \pm 0,5\text{\AA}$, $3,82 \pm 0,5\text{\AA}$, $3,65 \pm 0,5\text{\AA}$ và $3,20 \pm 0,5\text{\AA}$ (d, 2d.p.).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình F của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl)metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on sulfat được đặc trưng bằng giá trị khoảng cách liên mặt phẳng (d) là $10,40 \pm 0,2\text{\AA}$, $6,56 \pm 0,2\text{\AA}$, $6,37 \pm 0,2\text{\AA}$, $6,19 \pm 0,2\text{\AA}$, $5,47 \pm 0,2\text{\AA}$, $5,12 \pm 0,2\text{\AA}$, $4,42 \pm 0,2\text{\AA}$, $4,17 \pm 0,2\text{\AA}$, $3,82 \pm 0,2\text{\AA}$, $3,65 \pm 0,2\text{\AA}$ và $3,20 \pm 0,2\text{\AA}$ (d, 2d.p.).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình F của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl)metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on sulfat được đặc trưng bằng giá trị khoảng cách liên mặt phẳng (d) là $10,40 \pm 0,1\text{\AA}$, $6,56 \pm 0,1\text{\AA}$, $6,37 \pm 0,1\text{\AA}$, $6,19 \pm 0,1\text{\AA}$, $5,47 \pm 0,1\text{\AA}$, $5,12 \pm 0,1\text{\AA}$, $4,42 \pm 0,1\text{\AA}$, $4,17 \pm 0,1\text{\AA}$, $3,82 \pm 0,1\text{\AA}$, $3,65 \pm 0,1\text{\AA}$ và $3,20 \pm 0,1\text{\AA}$ (d, 2d.p.).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình F của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl)metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on sulfat được đặc trưng bằng giá trị khoảng cách liên mặt phẳng (d) là $10,40\text{\AA}$, $6,56\text{\AA}$, $6,37\text{\AA}$, $6,19\text{\AA}$, $5,47\text{\AA}$, $5,12\text{\AA}$, $4,42\text{\AA}$, $4,17\text{\AA}$, $3,82\text{\AA}$, $3,65\text{\AA}$ và $3,20\text{\AA}$ (d, 2d.p.).

Theo một phương án khác, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình F của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl)metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on sulfat được đặc trưng bằng nhiệt độ đỉnh DSC là $80,31^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ và/hoặc $149,07^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ (như $80,31^{\circ}\text{C} \pm 0,2^{\circ}\text{C}$ và/hoặc $149,07^{\circ}\text{C} \pm 0,2^{\circ}\text{C}$, đặc biệt là $80,31^{\circ}\text{C} \pm 0,1^{\circ}\text{C}$ và/hoặc $149,07^{\circ}\text{C} \pm 0,1^{\circ}\text{C}$, đặc biệt hơn là $80,31^{\circ}\text{C}$ và/hoặc $149,07^{\circ}\text{C}$).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình F của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl)metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on sulfat được đặc trưng bằng nhiệt độ bắt đầu DSC là $51,2^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ (thu nhiệt, rộng) và/hoặc $136^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ (thu nhiệt, rộng) (như $51,2^{\circ}\text{C} \pm 0,2^{\circ}\text{C}$ và/hoặc $136^{\circ}\text{C} \pm 0,2^{\circ}\text{C}$, đặc biệt là $51,2^{\circ}\text{C} \pm 0,1^{\circ}\text{C}$ và/hoặc $136^{\circ}\text{C} \pm 0,1^{\circ}\text{C}$, đặc biệt hơn là $51,2^{\circ}\text{C}$ và/hoặc 136°C).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình F của 1-{6-

[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrol[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on sulfat được đặc trưng bằng biểu đồ nhiệt DSC như được mô tả trong Fig.9.

Theo một phương án khác, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình B của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrol[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on mesylat. Hợp chất này có thể được điều chế như được xác định trong bản mô tả này trong Ví dụ 42.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn đề cập đến hợp chất 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrol[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on mesylat được đặc trưng bằng phổ ^1H NMR được mô tả trong Fig. 10.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình B của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrol[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on mesylat được đặc trưng bằng biểu đồ XRPD có đỉnh tại $6,6 \pm 0,5^\circ$, $8,0 \pm 0,5^\circ$, $11,8 \pm 0,5^\circ$, $13,2 \pm 0,5^\circ$, $14,3 \pm 0,5^\circ$, $15,0 \pm 0,5^\circ$, $15,6 \pm 0,5^\circ$, $17,1 \pm 0,5^\circ$, $17,4 \pm 0,5^\circ$, $17,7 \pm 0,5^\circ$, $19,2 \pm 0,5^\circ$, $20,3 \pm 0,5^\circ$, $21,2 \pm 0,5^\circ$, $22,3 \pm 0,5^\circ$, $23,0 \pm 0,5^\circ$, $24,0 \pm 0,5^\circ$, $25,8 \pm 0,5^\circ$, $26,8 \pm 0,5^\circ$ và $28,9 \pm 0,5^\circ$ (2 θ , 1d.p).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình B của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrol[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on mesylat được đặc trưng bằng biểu đồ XRPD có đỉnh tại $6,6 \pm 0,2^\circ$, $8,0 \pm 0,2^\circ$, $11,8 \pm 0,2^\circ$, $13,2 \pm 0,2^\circ$, $14,3 \pm 0,2^\circ$, $15,0 \pm 0,2^\circ$, $15,6 \pm 0,2^\circ$, $17,1 \pm 0,2^\circ$, $17,4 \pm 0,2^\circ$, $17,7 \pm 0,2^\circ$, $19,2 \pm 0,2^\circ$, $20,3 \pm 0,2^\circ$, $21,2 \pm 0,2^\circ$, $22,3 \pm 0,2^\circ$, $23,0 \pm 0,2^\circ$, $24,0 \pm 0,2^\circ$, $25,8 \pm 0,2^\circ$, $26,8 \pm 0,2^\circ$ và $28,9 \pm 0,2^\circ$ (2 θ , 1d.p).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình B của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrol[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on mesylat được đặc trưng bằng biểu đồ XRPD có đỉnh tại $6,6 \pm 0,1^\circ$, $8,0 \pm 0,1^\circ$, $11,8 \pm 0,1^\circ$, $13,2 \pm 0,1^\circ$, $14,3 \pm 0,1^\circ$, $15,0 \pm 0,1^\circ$, $15,6 \pm 0,1^\circ$, $17,1 \pm 0,1^\circ$, $17,4 \pm 0,1^\circ$,

$17,7 \pm 0,1^\circ$, $19,2 \pm 0,1^\circ$, $20,3 \pm 0,1^\circ$, $21,2 \pm 0,1^\circ$, $22,3 \pm 0,1^\circ$, $23,0 \pm 0,1^\circ$, $24,0 \pm 0,1^\circ$, $25,8 \pm 0,1^\circ$, $26,8 \pm 0,1^\circ$ và $28,9 \pm 0,1^\circ$ (2θ , 1d.p).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình B của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}]piperazin-1-yl]etan-1-on mesylat được đặc trưng bằng biểu đồ XRPD có đỉnh tại $6,6^\circ$, $8,0^\circ$, $11,8^\circ$, $13,2^\circ$, $14,3^\circ$, $15,0^\circ$, $15,6^\circ$, $17,1^\circ$, $17,4^\circ$, $17,7^\circ$, $19,2^\circ$, $20,3^\circ$, $21,2^\circ$, $22,3^\circ$, $23,0^\circ$, $24,0^\circ$, $25,8^\circ$, $26,8^\circ$ và $28,9^\circ$ (2θ , 1d.p).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình B của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}]piperazin-1-yl]etan-1-on mesylat được đặc trưng bằng biểu đồ XRPD về cơ bản như được thể hiện trong Fig.11.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình B của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}]piperazin-1-yl]etan-1-on mesylat được đặc trưng là có đỉnh tại cùng góc nhiễu xạ (2θ) của biểu đồ XRPD được thể hiện trong Fig.11 và tùy ý trong đó đỉnh có cùng cường độ tương đối như với đỉnh được thể hiện trong Fig.11.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình B của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}]piperazin-1-yl]etan-1-on mesylat được đặc trưng là có đỉnh chính với góc nhiễu xạ (2θ) và cường độ như cường độ được thể hiện trong biểu đồ XRPD trong Fig.11.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình B của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}]piperazin-1-yl]etan-1-on mesylat được đặc trưng bằng giá trị khoảng cách liên mặt phẳng (d) là $13,39 \pm 0,5\text{\AA}$, $11,05 \pm 0,5\text{\AA}$, $7,50 \pm 0,5\text{\AA}$, $6,70 \pm 0,5\text{\AA}$, $6,19 \pm 0,5\text{\AA}$, $5,90 \pm 0,5\text{\AA}$, $5,68 \pm 0,5\text{\AA}$, $5,18 \pm 0,5\text{\AA}$, $5,09 \pm 0,5\text{\AA}$, $5,01 \pm 0,5\text{\AA}$, $4,62 \pm 0,5\text{\AA}$, $4,37 \pm 0,5\text{\AA}$, $4,19 \pm 0,5\text{\AA}$, $3,98 \pm 0,5\text{\AA}$, $3,86 \pm 0,5\text{\AA}$, $3,71 \pm 0,5\text{\AA}$, $3,45 \pm 0,5\text{\AA}$, $3,32 \pm 0,5\text{\AA}$ và $3,09 \pm 0,5\text{\AA}$ (d, 2d.p.).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình B của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on mesylat được đặc trưng bằng giá trị khoảng cách liên mặt phẳng (d) là $13,39 \pm 0,2\text{\AA}$, $11,05 \pm 0,2\text{\AA}$, $7,50 \pm 0,2\text{\AA}$, $6,70 \pm 0,2\text{\AA}$, $6,19 \pm 0,2\text{\AA}$, $5,90 \pm 0,2\text{\AA}$, $5,68 \pm 0,2\text{\AA}$, $5,18 \pm 0,2\text{\AA}$, $5,09 \pm 0,2\text{\AA}$, $5,01 \pm 0,2\text{\AA}$, $4,62 \pm 0,2\text{\AA}$, $4,37 \pm 0,2\text{\AA}$, $4,19 \pm 0,2\text{\AA}$, $3,98 \pm 0,2\text{\AA}$, $3,86 \pm 0,2\text{\AA}$, $3,71 \pm 0,2\text{\AA}$, $3,45 \pm 0,2\text{\AA}$, $3,32 \pm 0,2\text{\AA}$ và $3,09 \pm 0,2\text{\AA}$ (d, 2d.p.).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình B của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on mesylat được đặc trưng bằng giá trị khoảng cách liên mặt phẳng (d) là $13,39 \pm 0,1\text{\AA}$, $11,05 \pm 0,1\text{\AA}$, $7,50 \pm 0,1\text{\AA}$, $6,70 \pm 0,1\text{\AA}$, $6,19 \pm 0,1\text{\AA}$, $5,90 \pm 0,1\text{\AA}$, $5,68 \pm 0,1\text{\AA}$, $5,18 \pm 0,1\text{\AA}$, $5,09 \pm 0,1\text{\AA}$, $5,01 \pm 0,1\text{\AA}$, $4,62 \pm 0,1\text{\AA}$, $4,37 \pm 0,1\text{\AA}$, $4,19 \pm 0,1\text{\AA}$, $3,98 \pm 0,1\text{\AA}$, $3,86 \pm 0,1\text{\AA}$, $3,71 \pm 0,1\text{\AA}$, $3,45 \pm 0,1\text{\AA}$, $3,32 \pm 0,1\text{\AA}$ và $3,09 \pm 0,1\text{\AA}$ (d, 2d.p.).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình B của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on mesylat được đặc trưng bằng giá trị khoảng cách liên mặt phẳng (d) là $13,39\text{\AA}$, $11,05\text{\AA}$, $7,50\text{\AA}$, $6,70\text{\AA}$, $6,19\text{\AA}$, $5,90\text{\AA}$, $5,68\text{\AA}$, $5,18\text{\AA}$, $5,09\text{\AA}$, $5,01\text{\AA}$, $4,62\text{\AA}$, $4,37\text{\AA}$, $4,19\text{\AA}$, $3,98\text{\AA}$, $3,86\text{\AA}$, $3,71\text{\AA}$, $3,45\text{\AA}$, $3,32\text{\AA}$ và $3,09\text{\AA}$ (d, 2d.p.).

Theo một phương án khác, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình B của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on mesylat được đặc trưng bằng nhiệt độ đỉnh DSC là $98,63^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ và/hoặc $177,11^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ (như $98,63^{\circ}\text{C} \pm 0,2^{\circ}\text{C}$ và/hoặc $177,11^{\circ}\text{C} \pm 0,2^{\circ}\text{C}$, đặc biệt là $98,63^{\circ}\text{C} \pm 0,1^{\circ}\text{C}$ và/hoặc $177,11^{\circ}\text{C} \pm 0,1^{\circ}\text{C}$, đặc biệt hơn là $98,63^{\circ}\text{C}$ và/hoặc $177,11^{\circ}\text{C}$).

Theo một phương án khác, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình B của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on mesylat được đặc trưng bằng nhiệt độ bắt đầu DSC là $73,3^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ (thu nhiệt,

rộng) và/hoặc $160,8^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ (thu nhiệt, rộng) (như $73,3^{\circ}\text{C} \pm 0,2^{\circ}\text{C}$ và/hoặc $160,8^{\circ}\text{C} \pm 0,2^{\circ}\text{C}$, đặc biệt là $73,3^{\circ}\text{C} \pm 0,1^{\circ}\text{C}$ và/hoặc $160,8^{\circ}\text{C} \pm 0,1^{\circ}\text{C}$, đặc biệt hơn là $73,3^{\circ}\text{C}$ và/hoặc $160,8^{\circ}\text{C}$).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình B của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on mesylat được đặc trưng bằng biểu đồ nhiệt DSC như được mô tả trong Fig.12.

Theo một phương án khác, hợp chất có công thức (I) bao gồm dạng đa hình C của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat. Hợp chất này có thể được điều chế như được xác định trong bản mô tả này trong Ví dụ 43.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn đề cập đến hợp chất 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat được đặc trưng bằng phổ ^1H NMR được mô tả trong Fig.15.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình C của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat được đặc trưng bằng biểu đồ XRPD có đỉnh tại $7,4 \pm 0,5^{\circ}$, $7,9 \pm 0,5^{\circ}$, $8,3 \pm 0,5^{\circ}$, $8,7 \pm 0,5^{\circ}$, $9,0 \pm 0,5^{\circ}$, $10,4 \pm 0,5^{\circ}$, $11,2 \pm 0,5^{\circ}$, $11,6 \pm 0,5^{\circ}$, $12,3 \pm 0,5^{\circ}$, $13,1 \pm 0,5^{\circ}$, $13,9 \pm 0,5^{\circ}$, $14,7 \pm 0,5^{\circ}$, $15,8 \pm 0,5^{\circ}$, $16,5 \pm 0,5^{\circ}$, $17,1 \pm 0,5^{\circ}$, $17,9 \pm 0,5^{\circ}$, $18,4 \pm 0,5^{\circ}$, $18,9 \pm 0,5^{\circ}$, $19,6 \pm 0,5^{\circ}$, $20,4 \pm 0,5^{\circ}$, $21,0 \pm 0,5^{\circ}$, $21,8 \pm 0,5^{\circ}$, $22,9 \pm 0,5^{\circ}$, $23,3 \pm 0,5^{\circ}$, $23,6 \pm 0,5^{\circ}$, $24,0 \pm 0,5^{\circ}$, $24,9 \pm 0,5^{\circ}$ và $26,4 \pm 0,5^{\circ}$ (2θ , 1d.p).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình C của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat được đặc trưng bằng biểu đồ XRPD có đỉnh tại $7,4 \pm 0,2^{\circ}$, $7,9 \pm 0,2^{\circ}$, $8,3 \pm 0,2^{\circ}$, $8,7 \pm 0,2^{\circ}$, $9,0 \pm 0,2^{\circ}$, $10,4 \pm 0,2^{\circ}$, $11,2 \pm 0,2^{\circ}$, $11,6 \pm 0,2^{\circ}$, $12,3 \pm 0,2^{\circ}$, $13,1 \pm 0,2^{\circ}$, $13,9 \pm 0,2^{\circ}$, $14,7 \pm 0,2^{\circ}$, $15,8 \pm 0,2^{\circ}$, $16,5 \pm 0,2^{\circ}$, $17,1 \pm 0,2^{\circ}$, $17,9 \pm 0,2^{\circ}$, $18,4 \pm 0,2^{\circ}$, $18,9 \pm 0,2^{\circ}$, $19,6 \pm 0,2^{\circ}$, $20,4 \pm 0,2^{\circ}$, $21,0 \pm 0,2^{\circ}$, $21,8 \pm 0,2^{\circ}$, $22,9 \pm 0,2^{\circ}$,

$23,3 \pm 0,2^\circ$, $23,6 \pm 0,2^\circ$, $24,0 \pm 0,2^\circ$, $24,9 \pm 0,2^\circ$ và $26,4 \pm 0,2^\circ$ (2θ , 1d.p).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình C của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat được đặc trưng bằng biểu đồ XRPD có đỉnh tại $7,4 \pm 0,1^\circ$, $7,9 \pm 0,1^\circ$, $8,3 \pm 0,1^\circ$, $8,7 \pm 0,1^\circ$, $9,0 \pm 0,1^\circ$, $10,4 \pm 0,1^\circ$, $11,2 \pm 0,1^\circ$, $11,6 \pm 0,1^\circ$, $12,3 \pm 0,1^\circ$, $13,1 \pm 0,1^\circ$, $13,9 \pm 0,1^\circ$, $14,7 \pm 0,1^\circ$, $15,8 \pm 0,1^\circ$, $16,5 \pm 0,1^\circ$, $17,1 \pm 0,1^\circ$, $17,9 \pm 0,1^\circ$, $18,4 \pm 0,1^\circ$, $18,9 \pm 0,1^\circ$, $19,6 \pm 0,1^\circ$, $20,4 \pm 0,1^\circ$, $21,0 \pm 0,1^\circ$, $21,8 \pm 0,1^\circ$, $22,9 \pm 0,1^\circ$, $23,3 \pm 0,1^\circ$, $23,6 \pm 0,1^\circ$, $24,0 \pm 0,1^\circ$, $24,9 \pm 0,1^\circ$ và $26,4 \pm 0,1^\circ$ (2θ , 1d.p).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình C của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat được đặc trưng bằng biểu đồ XRPD có đỉnh tại $7,4^\circ$, $7,9^\circ$, $8,3^\circ$, $8,7^\circ$, $9,0^\circ$, $10,4^\circ$, $11,2^\circ$, $11,6^\circ$, $12,3^\circ$, $13,1^\circ$, $13,9^\circ$, $14,7^\circ$, $15,8^\circ$, $16,5^\circ$, $17,1^\circ$, $17,9^\circ$, $18,4^\circ$, $18,9^\circ$, $19,6^\circ$, $20,4^\circ$, $21,0^\circ$, $21,8^\circ$, $22,9^\circ$, $23,3^\circ$, $23,6^\circ$, $24,0^\circ$, $24,9^\circ$ và $26,4^\circ$ (2θ , 1d.p).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình C của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat được đặc trưng bằng biểu đồ XRPD về cơ bản như được thể hiện trong Fig.16 được ký hiệu là 1.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình C của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat được đặc trưng là có đỉnh tại cùng góc nhiễu xạ (2θ) của biểu đồ XRPD được thể hiện trong Fig.16 được ký hiệu là 1 và tùy ý trong đó đỉnh có cùng cường độ tương đối như với đỉnh được thể hiện trong Fig.16 được ký hiệu là 1.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình C của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat được đặc trưng là có đỉnh chính với góc nhiễu xạ (2θ) và cường độ như cường độ được thể hiện trong biểu đồ XRPD trong Fig.16 được ký hiệu là 1.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình C của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat được đặc trưng là có đỉnh chính như được xác định bằng biểu đồ XRPD với $8,7 \pm 0,5^\circ$, $17,1 \pm 0,5^\circ$, $17,9 \pm 0,5^\circ$ và $18,9 \pm 0,5^\circ$ (2θ , 1d.p).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình C của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat được đặc trưng là có đỉnh chính như được xác định bằng biểu đồ XRPD với $8,7 \pm 0,2^\circ$, $17,1 \pm 0,2^\circ$, $17,9 \pm 0,2^\circ$ và $18,9 \pm 0,2^\circ$ (2θ , 1d.p).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình C của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat được đặc trưng là có đỉnh chính như được xác định bằng biểu đồ XRPD với $8,7 \pm 0,1^\circ$, $17,1 \pm 0,1^\circ$, $17,9 \pm 0,1^\circ$ và $18,9 \pm 0,1^\circ$ (2θ , 1d.p).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình C của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat được đặc trưng là có đỉnh chính như được xác định bằng biểu đồ XRPD với $8,7^\circ$, $17,1^\circ$, $17,9^\circ$ và $18,9^\circ$ (2θ , 1d.p).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình C của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat được đặc trưng bằng giá trị khoảng cách liên mặt phẳng (d) là $11,94 \pm 0,5\text{\AA}$, $11,19 \pm 0,5\text{\AA}$, $10,65 \pm 0,5\text{\AA}$, $10,16 \pm 0,5\text{\AA}$, $9,82 \pm 0,5\text{\AA}$, $8,50 \pm 0,5\text{\AA}$, $7,90 \pm 0,5\text{\AA}$, $7,62 \pm 0,5\text{\AA}$, $7,19 \pm 0,5\text{\AA}$, $6,75 \pm 0,5\text{\AA}$, $6,37 \pm 0,5\text{\AA}$, $6,02 \pm 0,5\text{\AA}$, $5,61 \pm 0,5\text{\AA}$, $5,37 \pm 0,5\text{\AA}$, $5,18 \pm 0,5\text{\AA}$, $4,95 \pm 0,5\text{\AA}$, $4,82 \pm 0,5\text{\AA}$, $4,69 \pm 0,5\text{\AA}$, $4,53 \pm 0,5\text{\AA}$, $4,35 \pm 0,5\text{\AA}$, $4,23 \pm 0,5\text{\AA}$, $4,07 \pm 0,5\text{\AA}$, $3,88 \pm 0,5\text{\AA}$, $3,82 \pm 0,5\text{\AA}$, $3,77 \pm 0,5\text{\AA}$, $3,71 \pm 0,5\text{\AA}$, $3,57 \pm 0,5\text{\AA}$ và $3,37 \pm 0,5\text{\AA}$ (d, 2d.p.).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình C của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-

1-yl}-2-[(2R,5R)-5-methyl-2-{[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl}piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat được đặc trưng bằng giá trị khoảng cách liên mặt phẳng (d) là $11,94 \pm 0,2\text{\AA}$, $11,19 \pm 0,2\text{\AA}$, $10,65 \pm 0,2\text{\AA}$, $10,16 \pm 0,2\text{\AA}$, $9,82 \pm 0,2\text{\AA}$, $8,50 \pm 0,2\text{\AA}$, $7,90 \pm 0,2\text{\AA}$, $7,62 \pm 0,2\text{\AA}$, $7,19 \pm 0,2\text{\AA}$, $6,75 \pm 0,2\text{\AA}$, $6,37 \pm 0,2\text{\AA}$, $6,02 \pm 0,2\text{\AA}$, $5,61 \pm 0,2\text{\AA}$, $5,37 \pm 0,2\text{\AA}$, $5,18 \pm 0,2\text{\AA}$, $4,95 \pm 0,2\text{\AA}$, $4,82 \pm 0,2\text{\AA}$, $4,69 \pm 0,2\text{\AA}$, $4,53 \pm 0,2\text{\AA}$, $4,35 \pm 0,2\text{\AA}$, $4,23 \pm 0,2\text{\AA}$, $4,07 \pm 0,2\text{\AA}$, $3,88 \pm 0,2\text{\AA}$, $3,82 \pm 0,2\text{\AA}$, $3,77 \pm 0,2\text{\AA}$, $3,71 \pm 0,2\text{\AA}$, $3,57 \pm 0,2\text{\AA}$ và $3,37 \pm 0,2\text{\AA}$ (d, 2d.p.).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình C của 1-{6-[(4-flophenyl)methyl]-5-(hydroxymethyl)-3,3-dimethyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-methyl-2-{[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl}piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat được đặc trưng bằng giá trị khoảng cách liên mặt phẳng (d) là $11,94 \pm 0,1\text{\AA}$, $11,19 \pm 0,1\text{\AA}$, $10,65 \pm 0,1\text{\AA}$, $10,16 \pm 0,1\text{\AA}$, $9,82 \pm 0,1\text{\AA}$, $8,50 \pm 0,1\text{\AA}$, $7,90 \pm 0,1\text{\AA}$, $7,62 \pm 0,1\text{\AA}$, $7,19 \pm 0,1\text{\AA}$, $6,75 \pm 0,1\text{\AA}$, $6,37 \pm 0,1\text{\AA}$, $6,02 \pm 0,1\text{\AA}$, $5,61 \pm 0,1\text{\AA}$, $5,37 \pm 0,1\text{\AA}$, $5,18 \pm 0,1\text{\AA}$, $4,95 \pm 0,1\text{\AA}$, $4,82 \pm 0,1\text{\AA}$, $4,69 \pm 0,1\text{\AA}$, $4,53 \pm 0,1\text{\AA}$, $4,35 \pm 0,1\text{\AA}$, $4,23 \pm 0,1\text{\AA}$, $4,07 \pm 0,1\text{\AA}$, $3,88 \pm 0,1\text{\AA}$, $3,82 \pm 0,1\text{\AA}$, $3,77 \pm 0,1\text{\AA}$, $3,71 \pm 0,1\text{\AA}$, $3,57 \pm 0,1\text{\AA}$ và $3,37 \pm 0,1\text{\AA}$ (d, 2d.p.).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình C của 1-{6-[(4-flophenyl)methyl]-5-(hydroxymethyl)-3,3-dimethyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-methyl-2-{[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl}piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat được đặc trưng bằng giá trị khoảng cách liên mặt phẳng (d) là $11,94\text{\AA}$, $11,19\text{\AA}$, $10,65\text{\AA}$, $10,16\text{\AA}$, $9,82\text{\AA}$, $8,50\text{\AA}$, $7,90\text{\AA}$, $7,62\text{\AA}$, $7,19\text{\AA}$, $6,75\text{\AA}$, $6,37\text{\AA}$, $6,02\text{\AA}$, $5,61\text{\AA}$, $5,37\text{\AA}$, $5,18\text{\AA}$, $4,95\text{\AA}$, $4,82\text{\AA}$, $4,69\text{\AA}$, $4,53\text{\AA}$, $4,35\text{\AA}$, $4,23\text{\AA}$, $4,07\text{\AA}$, $3,88\text{\AA}$, $3,82\text{\AA}$, $3,77\text{\AA}$, $3,71\text{\AA}$, $3,57\text{\AA}$ và $3,37\text{\AA}$ (d, 2d.p.).

Theo một phương án khác, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình C của 1-{6-[(4-flophenyl)methyl]-5-(hydroxymethyl)-3,3-dimethyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-methyl-2-{[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl}piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat được đặc trưng bằng nhiệt độ đỉnh DSC là $174,37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ (như $174,37^{\circ}\text{C} \pm 0,2^{\circ}\text{C}$, đặc biệt là $174,37^{\circ}\text{C} \pm 0,1^{\circ}\text{C}$, đặc biệt hơn là $174,37^{\circ}\text{C}$).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình C của 1-{6-[(4-flophenyl)methyl]-5-(hydroxymethyl)-3,3-dimethyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-methyl-2-{[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl}piperazin-1-yl]etan-

1-on L-(+)-lactat được đặc trưng bằng nhiệt độ bắt đầu DSC là $171,6^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ (thu nhiệt, nhọn) (như $171,6^{\circ}\text{C} \pm 0,2^{\circ}\text{C}$, đặc biệt là $171,6^{\circ}\text{C} \pm 0,1^{\circ}\text{C}$, đặc biệt hơn là $171,6^{\circ}\text{C}$).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn bao gồm dạng đa hình C của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[[3-(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat được đặc trưng bằng biểu đồ nhiệt DSC như được mô tả trong Fig.17 được ký hiệu là 1.

Theo một phương án, muối lactat (ví dụ, L-(+)-lactat) của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[[3-(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on mà là tinh thể và được đặc trưng bằng một hoặc nhiều (ở dạng kết hợp bất kỳ) hoặc tất cả các thông số sau:

- (a) phổ ^1H NMR được mô tả trong Fig.15; và/hoặc
- (b) biểu đồ XRPD có đỉnh tại $7,4 \pm 0,5^{\circ}$, $7,9 \pm 0,5^{\circ}$, $8,3 \pm 0,5^{\circ}$, $8,7 \pm 0,5^{\circ}$, $9,0 \pm 0,5^{\circ}$, $10,4 \pm 0,5^{\circ}$, $11,2 \pm 0,5^{\circ}$, $11,6 \pm 0,5^{\circ}$, $12,3 \pm 0,5^{\circ}$, $13,1 \pm 0,5^{\circ}$, $13,9 \pm 0,5^{\circ}$, $14,7 \pm 0,5^{\circ}$, $15,8 \pm 0,5^{\circ}$, $16,5 \pm 0,5^{\circ}$, $17,1 \pm 0,5^{\circ}$, $17,9 \pm 0,5^{\circ}$, $18,4 \pm 0,5^{\circ}$, $18,9 \pm 0,5^{\circ}$, $19,6 \pm 0,5^{\circ}$, $20,4 \pm 0,5^{\circ}$, $21,0 \pm 0,5^{\circ}$, $21,8 \pm 0,5^{\circ}$, $22,9 \pm 0,5^{\circ}$, $23,3 \pm 0,5^{\circ}$, $23,6 \pm 0,5^{\circ}$, $24,0 \pm 0,5^{\circ}$, $24,9 \pm 0,5^{\circ}$ và $26,4 \pm 0,5^{\circ}$ (2θ , 1d.p); và/hoặc
- (c) biểu đồ XRPD về cơ bản như được thể hiện trong Fig.16 được ký hiệu là 1; và/hoặc
- (d) có đỉnh tại cùng góc nhiễu xạ (2θ) của biểu đồ XRPD được thể hiện trong Fig.16 được ký hiệu là 1 và tùy ý trong đó đỉnh có cùng cường độ tương đối như với đỉnh được thể hiện trong Fig.16 được ký hiệu là 1; và/hoặc
- (e) có đỉnh chính với góc nhiễu xạ (2θ) và cường độ như cường độ được thể hiện trong biểu đồ XRPD trong Fig.16 được ký hiệu là 1; và/hoặc
- (f) có đỉnh chính như được xác định bằng biểu đồ XRPD với $8,7 \pm 0,5^{\circ}$, $17,1 \pm 0,5^{\circ}$, $17,9 \pm 0,5^{\circ}$ và $18,9 \pm 0,5^{\circ}$ (2θ , 1d.p); và/hoặc
- (g) giá trị khoảng cách liên mặt phẳng (d) $11,94 \pm 0,5 \text{ \AA}$, $11,19 \pm 0,5 \text{ \AA}$, $10,65 \pm 0,5 \text{ \AA}$, $10,16 \pm 0,5 \text{ \AA}$, $9,82 \pm 0,5 \text{ \AA}$, $8,50 \pm 0,5 \text{ \AA}$, $7,90 \pm 0,5 \text{ \AA}$, $7,62 \pm 0,5 \text{ \AA}$, $7,19 \pm 0,5 \text{ \AA}$,

6,75 ± 0,5 Å, 6,37 ± 0,5 Å, 6,02 ± 0,5 Å, 5,61 ± 0,5 Å, 5,37 ± 0,5 Å, 5,18 ± 0,5 Å, 4,95 ± 0,5 Å, 4,82 ± 0,5 Å, 4,69 ± 0,5 Å, 4,53 ± 0,5 Å, 4,35 ± 0,5 Å, 4,23 ± 0,5 Å, 4,07 ± 0,5 Å, 3,88 ± 0,5 Å, 3,82 ± 0,5 Å, 3,77 ± 0,5 Å, 3,71 ± 0,5 Å, 3,57 ± 0,5 Å và 3,37 ± 0,5 Å (d, 2d.p.); và/hoặc

(h) nhiệt độ đỉnh DSC là 174,37°C ± 0,5°C (như 174,37°C ± 0,2°C, đặc biệt là 174,37°C ± 0,1°C, đặc biệt hơn là 174,37°C); và/hoặc

(i) nhiệt độ bắt đầu DSC là 171,6°C ± 0,5°C (thu nhiệt, nhọn) (như 171,6°C ± 0,2°C, đặc biệt là 171,6°C ± 0,1°C, đặc biệt hơn là 171,6°C); và/hoặc

(j) biểu đồ nhiệt DSC như được mô tả trong Fig.17 được ký hiệu là 1.

Cụ thể hơn, dạng đa hình C của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat tạo ra các ưu điểm về độ ổn định và độ kết tinh.

Phức chất

Hợp chất có công thức (I) còn bao gồm phức chất (ví dụ, bao gồm phức chất hoặc clathrat với hợp chất như cyclodextrin, hoặc phức chất với kim loại) của hợp chất này. Các phức chất, clathrat và phức chất với kim loại có thể được tạo ra bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Tiền chất

Hợp chất có công thức (I) còn bao gồm tiền chất bất kỳ của hợp chất có công thức (I) này. Thuật ngữ “tiền chất” được dùng để chỉ, ví dụ, hợp chất bất kỳ mà được chuyển hóa *in vivo* thành hợp chất có công thức (I) có hoạt tính sinh học.

Ví dụ, một số tiền chất este của hợp chất có hoạt tính này (ví dụ, este sinh lý dụng không bền dễ bị chuyển hóa). Trong quá trình trao đổi chất, nhóm este (-C(=O)OR) bị phân cắt để tạo ra hoạt chất. Este này có thể được tạo ra bằng cách este hóa, ví dụ, của nhóm bất kỳ trong số nhóm axit carboxylic (-C(=O)OH) trong hợp chất ban đầu, bằng, nếu cần, bảo vệ trước nhóm dễ phản ứng khác bất kỳ có mặt trong hợp chất ban đầu, sau đó khử bảo vệ nếu cần.

Ví dụ về este không bền dễ bị chuyển hóa này bao gồm các este có công thức -

$C(=O)OR$ trong đó R là:

$C_{1-7}alkyl$ (ví dụ, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, -iBu, -tBu);

$C_{1-7}aminoalkyl$ (ví dụ, aminoethyl; 2-(N,N-diethylamino)ethyl; 2-(4-morpholino)ethyl); và
 $axyloxy-C_{1-7}alkyl$ (ví dụ, axyloxymethyl; axyloxyethyl; pivaloyloxymethyl; axetoxymethyl;
 1-axetoxylethyl; 1-(1-methoxy-1-methyl)ethyl-cacbonxyloxyethyl; 1-(benzoyloxy)ethyl;
 isopropoxy-cacbonxyloxyethyl; 1-isopropoxy-cacbonxyloxyethyl; xyclohexyl-
 cacbonxyloxyethyl; 1-xyclohexyl-cacbonxyloxyethyl; xyclohexyloxy-cacbonxyloxyethyl;
 1-xyclohexyloxy-cacbonxyloxyethyl; (4-tetrahydropyranyloxy) cacbonxyloxyethyl; 1-(4-
 tetrahydropyranyloxy)cacbonxyloxyethyl; (4-tetrahydropyranyl)cacbonxyloxyethyl; và
 1-(4-tetrahydropyranyl)cacbonxyloxyethyl).

Ngoài ra, một số tiền chất được hoạt hóa bằng enzym để tạo ra hoạt chất, hoặc hợp chất mà, nhờ phản ứng hóa học tiếp theo, tạo ra hoạt chất (ví dụ, dùng trong liệu pháp trị liệu bằng tiền chất enzym hướng đích kháng nguyên (Antibody-directed enzyme prodrug therapy - ADEPT), liệu pháp trị liệu bằng tiền chất enzym hướng đích gen (gene directed enzyme prodrug therapy - GDEPT), và liệu pháp trị liệu bằng tiền chất enzym hướng đích phối tử (ligand directed enzyme prodrug therapy - LIDEPT), v.v.). Ví dụ, tiền chất có thể dẫn xuất đường hoặc phức hợp glucosid khác, hoặc có thể dẫn xuất este của axit amin. Theo một phương án, công thức (I) không bao gồm tiền chất của hợp chất có công thức (I).

Ưu điểm của hợp chất theo sáng chế

Hợp chất có công thức (I) có thể có các ưu điểm so với các hợp chất đã biết.

Hợp chất theo sáng chế có thể có ưu điểm cụ thể trong một hoặc nhiều khía cạnh sau:

- (i) Độ chọn lọc tốt hơn so với kênh ion trong tim IKr (hERG);
- (ii) Khả năng chuyển hóa tốt;
- (iii) Khả năng ức chế P450 thấp hơn;
- (iv) Độ sinh khả dụng đường miệng tốt; và/hoặc
- (v) Hiệu quả *in vivo* rất tốt.

Độ chọn lọc tốt hơn so với IKr (hERG) kênh ion trong tim

Trong những năm cuối 1990, các thuốc, được phê duyệt bởi cơ quan US FDA, đã bị thu hồi không được phép bán ở Mỹ khi chúng được phát hiện ra là có liên quan đến cái chết do hỏng chức năng tim gây ra. Tác dụng phụ của các thuốc này được xác định làm tăng chứng loạn nhịp tim do sự phong bế kênh hERG trong tế bào tim gây ra. Kênh HERG là một kênh trong số các kênh ion kali mà thành viên đầu tiên của họ kênh này được xác định trong những năm cuối 1980 trong ruồi dấm *Drosophila melanogaster* đột biến (xem tài liệu của Jan, L.Y. và Jan, Y.N. (1990). Superfamily Ion Channels. *Nature*, 345(6277):672). Đặc tính sinh lý của kênh ion kali hERG được mô tả trong tài liệu của Sanguinetti, M.C., Jiang, C., Curran, M.E., và Keating, M.T. (1995). Mechanistic Link Between Inherited and Acquired Cardiac Arrhythmia: HERG encodes Ikr potassium channel. *Cell*, 81:299-307, và tài liệu của Trudeau, M.C., Warmke, J.W., Ganetzky, B., và Robertson, G.A. (1995). HERG, a Human Inward Rectifier in Voltage-Gated Potassium Channel Family. *Science*, 269:92-95. Do đó, việc loại trừ hoạt tính phong bế hERG có vai trò quan trọng trong sự phát triển của thuốc mới bất kỳ.

Các hợp chất có công thức (I) được xác định làm giảm hoạt tính hERG và/hoặc hoạt tính của IAP và hoạt tính hERG ít liên quan với nhau (“hướng trị liệu mới” tốt hơn). Một phương pháp xác định hoạt tính hERG là phương pháp điện sinh lý kẹp rập nối. Phương pháp khác xác định hoạt tính chức năng hERG bao gồm thử nghiệm gắn kết với hERG, mà có thể sử dụng màng có bán trên thị trường được tách từ tế bào biểu hiện một cách ổn định kênh HERG hoặc dòng tế bào có bán trên thị trường biểu hiện kênh hERG.

Các hợp chất có công thức (I) nâng cao chỉ số an toàn trong tim (Cardiac Safety Index - CSI) [$CSI = \text{hERG IC}_{50} / C_{\text{max}}(\text{không gắn kết})$] (Shultz et al, *J. Med. Chem.*, 2011; Redfern et al, *Cardiovasc. Res.*, 2003). Điều này có thể là do sự tăng về hERG IC_{50} hoặc sự giảm về C_{max} cần cho hiệu quả (do hiệu quả IAP và/hoặc PK tốt hơn).

Các hợp chất cụ thể có công thức (I) làm giảm hoạt tính phong bế kênh ion hERG. Các hợp chất cụ thể có công thức (I) có giá trị IC_{50} trung bình đối với hERG mà lớn hơn 30 lần, hoặc lớn hơn 40 lần, hoặc lớn hơn 50 lần giá trị IC_{50} của hợp chất trong thử nghiệm tăng sinh tế bào. Các hợp chất cụ thể có công thức (I) có giá trị IC_{50}

trung bình đối với hERG mà lớn hơn 10 μM , đặc biệt hơn là lớn hơn 20 μM , và tốt hơn nữa là lớn hơn 30 μM . Một số hợp chất theo sáng chế có giá trị IC_{50} trung bình đối với hERG mà lớn hơn 40 μM hoặc có % mức độ ức chế của hợp chất này IC_{50} ở nồng độ là 10, 30 hoặc 300 μM . Một số hợp chất theo sáng chế có CSI trung bình cao hơn giá trị tối thiểu khuyến cáo (30 lần).

Từ Bảng 1, có thể thấy rằng, tất cả các hợp chất của Ví dụ 1-34 có khả năng phong bế hERG thấp hơn so với hợp chất Ví dụ 259 (cũng 262 và 263) trong WO 2012/143726. Đặc biệt là hợp chất của Ví dụ 1-2, 11 và 34 của sáng chế có IC_{50} là $\geq 40\mu\text{M}$ đối với hERG trái lại hợp chất của Ví dụ 259 (cũng 262 và 263) của WO 2012/143726 ức chế 42% hERG tại 10 μM . Do đó, độ chọn lọc tốt hơn đối với hERG là ưu điểm chính của hợp chất theo sáng chế so với các hợp chất đối kháng IAP đã bộc lộ trong các giải pháp đã biết, đặc biệt là các hợp chất bộc lộ trong WO 2012/143726.

Khả năng chuyển hóa tốt

Hợp chất có công thức (I) có thể có đặc tính ADMET có lợi ví dụ khả năng chuyển hóa tốt hơn (ví dụ như được xác định bằng vi lập thể gan của chuột), profin P450 tốt hơn và/hoặc sự thanh thải tốt (ví dụ, sự thanh thải thấp). Các đặc tính này có thể tạo ra ưu điểm là tạo ra nhiều thuốc hơn có mặt trong quá trình tuần hoàn hệ thống để đến được vị trí tác động thích hợp để thể hiện tác dụng trị liệu của nó. Nồng độ của thuốc tăng để thể hiện tác động được lý trong khối u có thể làm tăng hiệu quả mà nhờ đó giúp làm giảm liều lượng cần phải sử dụng. Do đó, hợp chất có công thức (I) giúp làm giảm yêu cầu về liều dùng và dễ bào chế và sử dụng hơn. Ngoài ra hợp chất có thể làm giảm chuyển hóa P450 (ví dụ, 3A4).

Khả năng ức chế P450 thấp hơn

Các hợp chất có công thức (I) có ưu điểm ở chỗ chúng có độ nhạy khác nhau đối với enzyme P450. Ví dụ, các hợp chất cụ thể có công thức (I) có giá trị IC_{50} là lớn hơn 10 μM đối với mỗi trong số enzyme sắc tố tế bào P450 là 1A2, 2C9, 2C19, 3A4 và 2D6 (đặc biệt là 3A4). Ngoài ra các hợp chất này không phải là chất ức chế P450.

Độ sinh khả dụng đường miệng tốt

Hợp chất theo sáng chế có thể có đặc tính hóa lý thích hợp đối với sự tiếp xúc theo đường miệng (sự tiếp xúc theo đường miệng hoặc AUC). Cụ thể hơn, hợp chất có

công thức (I) có thể có độ sinh khả dụng theo đường miệng cải thiện. Độ sinh khả dụng theo đường miệng có thể được xác định theo tỷ lệ (F) giữa sự tiếp xúc với hợp chất trong huyết tương khi được định lượng theo đường miệng so với việc tiếp xúc của hợp chất trong huyết tương khi được định lượng theo đường tĩnh mạch (intravenous - i.v.), được thể hiện theo giá trị phần trăm (%).

Hợp chất có độ sinh khả dụng theo đường miệng (giá trị F, F%) là lớn hơn 30%, đặc biệt hơn là lớn hơn 40%, đặc biệt có lợi ở chỗ chúng có thể được sử dụng theo đường miệng mà không phải là, hoặc cũng như, bằng việc sử dụng ngoài đường tiêu hóa.

Hiệu quả *in vivo* rất tốt

Nhờ khả năng làm tăng hiệu quả đối với XIAP và/hoặc cIAP, hợp chất theo sáng chế có thể có làm tăng *in vivo* hiệu quả đối với dòng tế bào ung thư và các mẫu thử nghiệm *in vivo*.

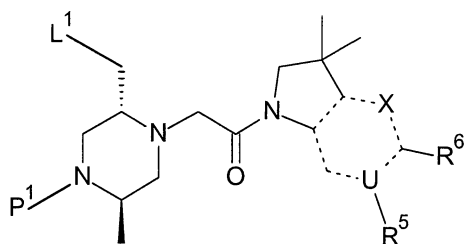
Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I)

Trừ khi phần mô tả chỉ ra theo cách cụ thể khác, trong phần này cũng như trong tất cả các phần khác của bản mô tả này, nội dung mô tả cho công thức (I) cũng bao gồm tất cả các nhóm phụ khác và ví dụ về chúng như được xác định trong bản mô tả này.

Hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế theo phương pháp tổng hợp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

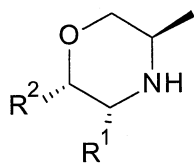
Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) như được xác định trên đây, phương pháp này bao gồm các bước:

(a) (i) cho hợp chất có công thức (II):



(II)

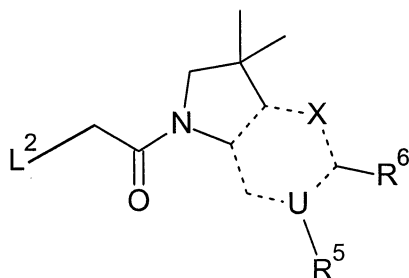
trong đó R^5 , R^6 , U và X là như được xác định trên đây cho hợp chất có công thức (I), L^1 là nhóm rời chuyển thích hợp, như nguyên tử halogen (ví dụ, clo) và P^1 là hydro hoặc nhóm bảo vệ thích hợp như nhóm tert-butyloxycarbonyl (tBoc), phản ứng với hợp chất có công thức (III):



(III)

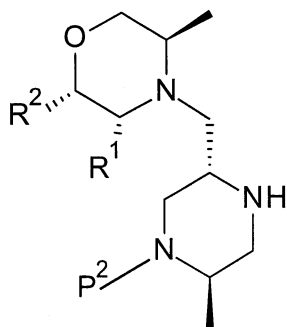
hoặc tùy ý dẫn xuất được bảo vệ của chúng; trong đó R^1 và R^2 là như được xác định trên đây cho hợp chất có công thức (I), sau đó thực hiện phản ứng khử nhóm bảo vệ thích hợp để loại bỏ nhóm bảo vệ P^1 và nhóm bảo vệ bất kỳ khác nếu cần; hoặc

(ii) cho hợp chất có công thức (IV):



(IV)

trong đó R^5 , R^6 , X và U là như được xác định trên đây cho hợp chất có công thức (I), và L^2 là nhóm rời chuyển thích hợp như halogen (ví dụ, clo), phản ứng với hợp chất có công thức (V):



(V)

hoặc tùy ý dẫn xuất được bảo vệ của chúng; trong đó R^1 và R^2 là như được xác định trên đây cho hợp chất có công thức (I) và P^2 là hydro hoặc nhóm bảo vệ thích hợp như nhóm tert-butyloxycarbonyl (tBoc), sau đó thực hiện phản ứng khử nhóm bảo vệ thích hợp để loại bỏ nhóm bảo vệ P^2 và nhóm bảo vệ bất kỳ khác nếu cần; và/hoặc

(b) khử nhóm bảo vệ của dẫn xuất được bảo vệ của hợp chất có công thức (I); và/hoặc

(c) chuyển hóa lẫn nhau hợp chất có công thức (I) hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng thành hợp chất có công thức (I) hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng; và

(d) tùy ý tạo ra ủa muối được dụng của hợp chất có công thức (I).

Bước (a)(i) thường bao gồm bước cho hợp chất có công thức (II) phản ứng với hợp chất có công thức (III), tùy ý với sự có mặt của chất bổ sung thích hợp như kali iodua và bazơ thích hợp như kali cacbonat trong dung môi thích hợp như axetonitril. Bước này có thể được thực hiện tại nhiệt độ môi trường hoặc ở nhiệt độ cao hơn, ví dụ, 70°C.

Bước (a)(ii) thường bao gồm bước cho hợp chất có công thức (IV) phản ứng với hợp chất có công thức (V), tùy ý với sự có mặt của chất bổ sung thích hợp như kali iodua và bazơ thích hợp như kali cacbonat trong dung môi thích hợp như axetonitril.

Bước (b) thường bao gồm bước thực hiện phản ứng khử nhóm bảo vệ thích hợp bất kỳ, điều kiện của bước này sẽ phụ thuộc vào bản chất của nhóm bảo vệ. Khi nhóm bảo vệ là tBoc, phản ứng khử nhóm bảo vệ này sẽ thường là bao gồm bước sử dụng axit thích hợp trong dung môi thích hợp. Ví dụ, axit có thể bao gồm axit trifloaxetic hoặc hydro clorua và dung môi có thể bao gồm diclometan etyl axetat, 1,4-dioxan, metanol hoặc nước. Tùy ý hỗn hợp của các dung môi có thể được sử dụng, ví dụ, metanol trong nước hoặc etyl axetat/1,4-dioxan.

Cần phải hiểu rằng, khi nhóm bảo vệ là tBoc, việc khử nhóm bảo vệ bằng cách sử dụng axit thích hợp như được mô tả trên đây có thể tạo ra hợp chất có công thức (I) ở dạng muối được dụng, mà có thể được tách một cách trực tiếp. Ngoài ra, hợp chất có công thức (I) có thể được tách ở dạng bazơ tự do bằng cách sử dụng phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và sau đó tùy ý được chuyển hóa thành muối được dụng theo bước (d).

Bước (c) thường bao gồm bước chuyển hóa lẫn nhau đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, trong hợp chất có công thức (I), phân tử thể thứ nhất có thể được chuyển hóa bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này thành phân tử thể thứ hai khác. Các sự chuyển hóa lẫn nhau giữa các nhóm chức đã biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này để chuyển hóa tiền chất thành hợp chất có công thức I và được mô tả trong *Advanced Organic Chemistry*, 4th Edition, John Wiley and Sons, 1992, của tác giả Jerry March. Ví dụ quá trình tạo chức bằng xúc tác kim loại có thể sử dụng như bằng cách sử dụng chất phản ứng cơ thiếc (phản ứng Stille), chất phản ứng Grignard và phản ứng với tác nhân nucleophilin chứa nitơ được mô tả trong 'Palladium Reagents and Catalysts' [Jiro Tsuji, Wiley, ISBN 0-470-85032-9] và *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* [Volume 1, Edited bằng Ei-ichi Negishi, Wiley, ISBN 0-471-31506-0].

Bước (d) có thể được thực hiện bằng cách xử lý hợp chất có công thức (I) ở dạng bazơ tự do, được hòa tan trong dung môi thích hợp, với lượng tỷ lệ hoặc dư của axit hữu cơ hoặc vô cơ được dùng, sau đó tách muối tạo ra bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, làm bay hơi dung môi hoặc kết tinh.

Nếu cần, các phản ứng được mô tả trên đây trong bước (a), (b) và (c) được thực hiện sau hoặc trước một hoặc nhiều phản ứng đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và được thực hiện theo thứ tự thích hợp để thực hiện việc thế cần thiết trên R¹, R², R⁵ và R⁶ được xác định trên đây để tạo ra hợp chất có công thức (I) khác. Ví dụ về các phản ứng này mà điều kiện thực hiện có thể được mô tả trong tài liệu đã biết bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở:

bảo vệ nhóm chức dễ phản ứng,

khử nhóm bảo vệ của nhóm chức dễ phản ứng,

halogen hóa,

dehalogen hóa (khử halogen),

dealkyl hóa,

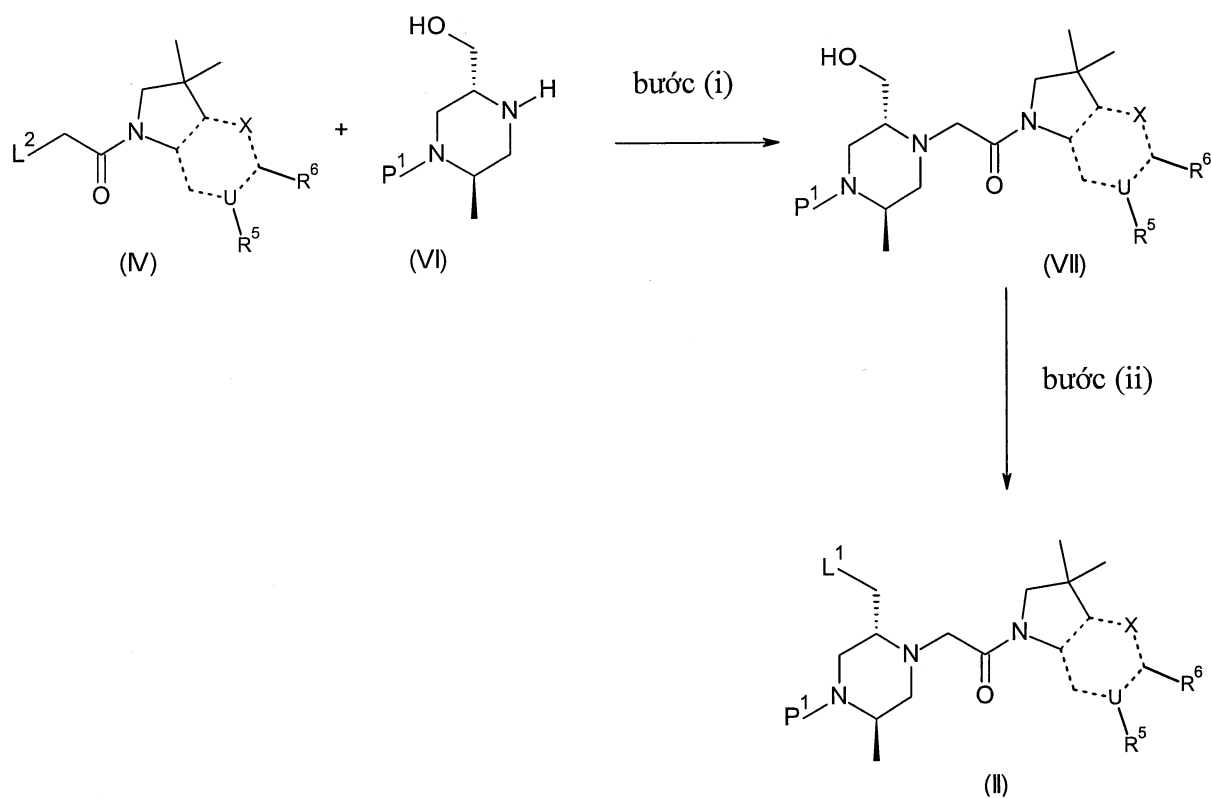
alkyl hóa và aryl hóa amin, anilin, rượu và phenol,

phản ứng Mitsunobu trên nhóm hydroxyl,

phản ứng thêm vòng trên thích hợp nhóm,
khử nitro, este, xyano, aldehyt,
phản ứng ghép nối xúc tác bằng kim loại chuyển tiếp,
axyl hóa,
sulfonyl hóa/bổ sung nhóm sulfonyl,
xà phòng hóa/thủy phân nhóm este,
amit hóa hoặc chuyển hóa este nhóm este,
este hóa hoặc amit hóa nhóm carboxylic,
trao đổi halogen,
thế nucleophin bằng amin, thiol hoặc rượu,
amin hóa khử,
tạo oxim trên nhóm cacbonyl và hydroxylamin nhóm,
S-oxit hóa,
N-oxit hóa,
sự tạo muối.

Hợp chất có công thức (II) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (IV) theo Sơ đồ 1 sau đây:

Sơ đồ 1



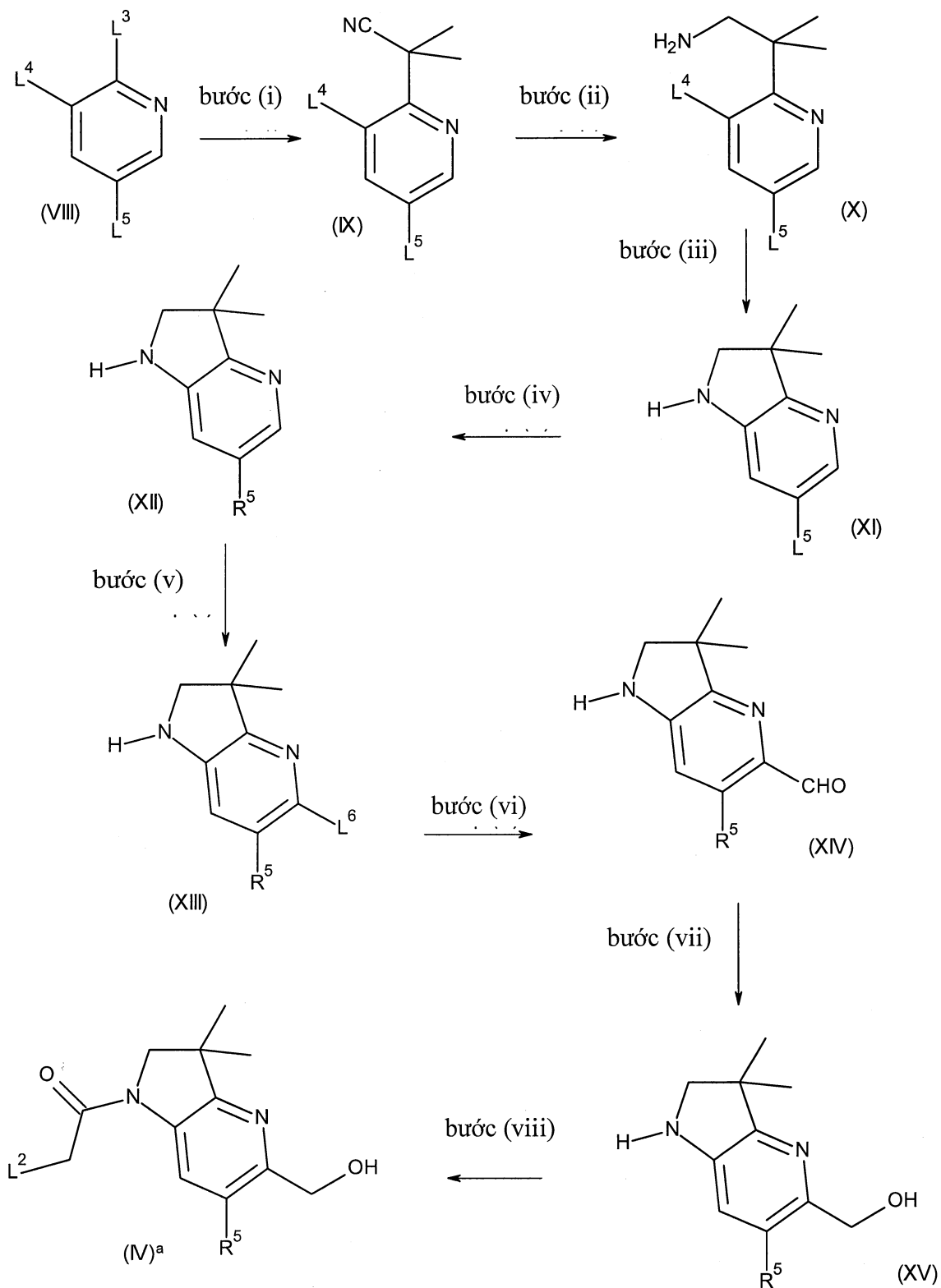
trong đó X , U , R^5 , R^6 , L^1 , L^2 và P^1 như được xác định trên đây.

Bước (i) của Sơ đồ 1 thường bao gồm bước thực hiện phản ứng giữa hợp chất có công thức (IV) và (VI), tùy ý với sự có mặt của chất bổ sung thích hợp như kali iodua và bazơ thích hợp như kali cacbonat trong dung môi thích hợp như axetonitril.

Nếu L^1 là clo, bước (ii) của Sơ đồ 1 thường bao gồm bước cho hợp chất có công thức (VII) phản ứng với chất phản ứng có khả năng chuyển hóa nhóm hydroxyl thành nhóm dễ rời chuyển, ví dụ, metylsulfonyl clorua, với sự có mặt của bazơ như triethylamin.

Hợp chất có công thức (IV) trong đó X là N, U là cacbon và R^6 là hydroxymetyl có thể được điều chế theo Sơ đồ 2 sau đây:

Sơ đồ 2



trong đó L^3 , L^4 , L^5 và L^6 là nhóm rời chuyển thích hợp, như nguyên tử halogen (cụ thể là flo, brom hoặc clo) và R^5 và L^2 như được xác định trên đây.

Nếu L^3 và L^4 đều là flo, bước (i) của Sơ đồ 2 thường bao gồm bước cho hợp chất có công thức (VIII) phản ứng với bazơ như natri bis(trimetylsilyl)amit với sự có mặt của tetrahydrofuran và isobutronitril trong dung môi thích hợp như toluen. Ví dụ về phản ứng này được mô tả trong bản mô tả này trong Quá trình điều chế 11.

Bước (ii) của Sơ đồ 2 bao gồm bước thực hiện phản ứng với tác nhân (chất) khử thích hợp và thường bao gồm bước cho hợp chất có công thức (IX) phản ứng với phức chất boran-tetrahydrofuran với sự có mặt của dung môi thích hợp như tetrahydrofuran. Ví dụ về phản ứng này được mô tả trong bản mô tả này trong Quá trình điều chế 12. Bước (ii) của Sơ đồ 2 cũng có thể thường bao gồm bước cho hợp chất có công thức (IX) phản ứng với niken(II) clorua hexahydrat sau đó bổ sung natri bohydrua. Ví dụ về phản ứng này được mô tả trong bản mô tả này trong Quá trình điều chế 12, quá trình điều chế khác.

Bước (iii) của Sơ đồ 2 thường bao gồm bước tạo vòng cho hợp chất có công thức (X) bằng cách sử dụng bazơ thích hợp, ví dụ, kali cacbonat và dung môi thích hợp như NMP. Ví dụ về phản ứng này được mô tả trong bản mô tả này trong Quá trình điều chế 13.

Bước (iv) của Sơ đồ 2 thường bao gồm bước cho hợp chất có công thức (XI) phản ứng với hợp chất có công thức R^5 -M, trong đó R^5 như được xác định trên đây và M là phần của nhóm cơ kim sao cho R^5 -M là chất phản ứng cơ kim nucleophin như hợp chất cơ kẽm halogenua. Ngoài ra, bước (iv) thường bao gồm bước sử dụng lithi bromua, chất xúc tác, như [1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-yliden](3-clopyridyl)paladi(II) diclorua, trong hệ dung môi thích hợp, ví dụ, tetrahydrofuran và NMP. Ví dụ về phản ứng này được mô tả trong bản mô tả này trong Quá trình điều chế 15.

Bước (v) của Sơ đồ 2 thường bao gồm bước halogen hóa hợp chất có công thức (XII), ví dụ, bằng cách sử dụng *N*-bromosuccinimit trong dimetylformamit. Ví dụ về phản ứng này được mô tả trong bản mô tả này trong Quá trình điều chế 16.

Bước (vi) của Sơ đồ 2 bao gồm bước lithi hóa và thực hiện phản ứng với tác nhân electrophin thích hợp để bổ sung nhóm formyl, và thường bao gồm bước cho hợp chất có công thức (XIII) phản ứng với MeLi trong THF, tiếp theo bổ sung tBuLi trong hexan, sau đó bổ sung dimetylformamit. Ví dụ về phản ứng này được mô tả trong bản

mô tả này trong Quá trình điều chế 17.

Bước (vii) của Sơ đồ 2 bao gồm bước khử nhóm formyl bằng tác nhân khử thích hợp và thường bao gồm bước cho hợp chất có công thức (XIV) phản ứng với natri bohydrua trong metanol. Ví dụ về phản ứng này được mô tả trong bản mô tả này trong Quá trình điều chế 17.

Nếu L^2 là halogen như clo, bước (viii) của Sơ đồ 2 thường bao gồm bước cho hợp chất có công thức (XV) phản ứng với haloaxetyl halogenua như cloaxetyl clorua trong MeCN, sau đó bổ sung kali cacbonat trong metanol. Ví dụ về phản ứng này được mô tả trong bản mô tả này trong Quá trình điều chế 18. Ngoài ra, hợp chất có công thức (XIII) có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (XV) bằng cách chuyển hóa tương tự như cách chuyển hóa được mô tả trong Quá trình điều chế từ 25 đến 29.

Cần phải hiểu rằng hợp chất có công thức (XV) trong đó R^6 là $CH(OR^x)CH_2OR^z$ có thể được điều chế theo cách tương tự như Sơ đồ 2 trên đây bằng cách thay đổi các bước (v) trên Sơ đồ 2. Ví dụ về các phản ứng thích hợp được mô tả trong bản mô tả này trong Quá trình điều chế từ 38 đến 42.

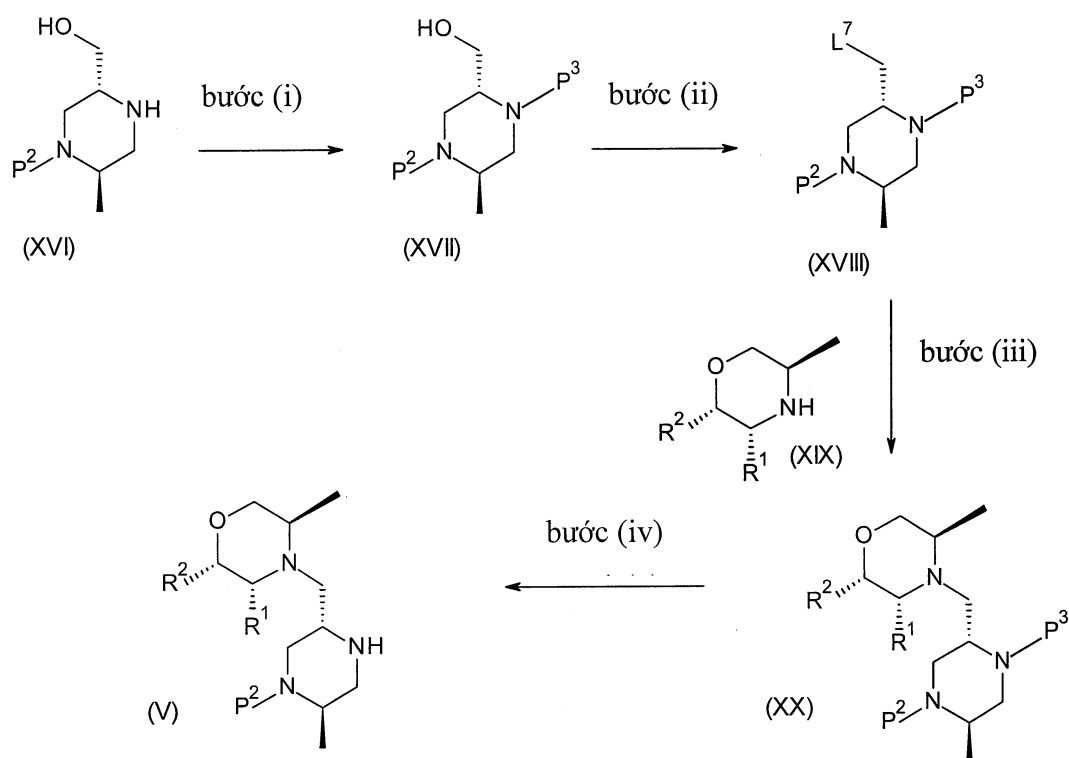
Hợp chất trong đó X là NR^3 , U là cacbon và $R^6 = O$ có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng sự chuyển hóa lẫn nhau giữa nhóm chức qua chất trung gian thích hợp của Sơ đồ 2 hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng, ví dụ, như được minh họa trong Quá trình điều chế từ 22 đến 24, 30 đến 35 và 50.

Cũng cần phải hiểu rằng hợp chất có công thức (IV) trong đó R^5 là n-butyl không được thể hoặc, theo phương án khác, các nhóm benzyl được thể có thể được điều chế theo cách tương tự như Sơ đồ 2 trên đây bằng cách thay đổi chất phản ứng cơ kim được sử dụng trong bước (iv) của Sơ đồ 2. Ví dụ về phản ứng này được mô tả trong bản mô tả này trong Quá trình điều chế 15A, 15B và 15C.

Hợp chất trong đó X là CR^4 , U là nitơ và R^6 là oxo có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng các chuyển hóa tương tự như các chuyển hóa được mô tả trong quá trình điều chế từ 43 đến 49 và 51 đến 58.

Hợp chất có công thức (V), hoặc tùy ý dẫn xuất được bảo vệ của chúng, có thể được điều chế theo Sơ đồ 3 sau:

Sơ đồ 3



trong đó R¹, R² và P² là như được xác định trên đây cho hợp chất có công thức (V), L⁷ là nhóm rời chuyển thích hợp như nguyên tử halogen (ví dụ, clo) và P³ là nhóm bảo vệ thích hợp, như benzyl.

Nếu P³ là benzyl, bước (i) của Sơ đồ 3 thường bao gồm bước cho hợp chất có công thức (XVI) phản ứng với benzaldehyt với sự có mặt của tác nhân khử thích hợp như natri triaxetoxybohýdrua và 1,2-dicloetan. Ví dụ về phản ứng này được mô tả trong bản mô tả này trong Quá trình điều chế 5.

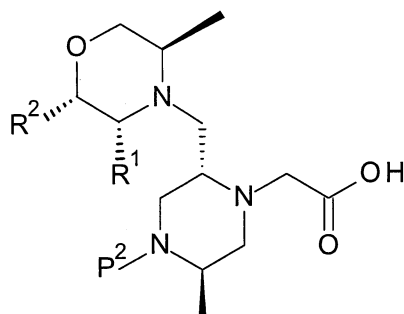
Nếu L⁷ là clo, bước (ii) của Sơ đồ 3 thường bao gồm bước cho hợp chất có công thức (XVII) phản ứng với metansulfonyl clorua với sự có mặt của trietylamin và diclometan. Ví dụ về phản ứng này được mô tả trong bản mô tả này trong Quá trình điều chế 6.

Bước (iii) của Sơ đồ 3 thường bao gồm bước thực hiện phản ứng giữa hợp chất có công thức (XVIII) với (XIX) với sự có mặt của bazơ như kali cacbonat, chất bổ sung như kali iodua trong dung môi thích hợp như axetonitril. Ví dụ về phản ứng này được mô tả trong bản mô tả này trong Quá trình điều chế 7.

Bước (iv) của Sơ đồ 3 thường bao gồm bước khử nhóm bảo vệ phản ứng. Ví

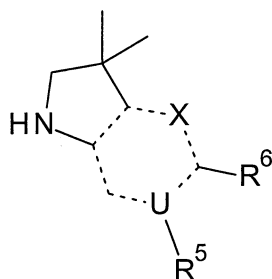
dụ, nếu P^3 là benzyl, bước (iv) thường bao gồm bước hydro hóa hợp chất có công thức (XX) với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp như paladi trên cacbon trong hệ dung môi thích hợp như etanol hoặc hỗn hợp của axetic axit và etanol. Ví dụ về phản ứng này được mô tả trong bản mô tả này trong Quá trình điều chế 8.

Ngoài ra hợp chất có công thức (I) có thể được tổng hợp bằng cách cho hợp chất có công thức (XXI):



(XXI)

hoặc tùy ý dẫn xuất được bảo vệ của chúng, trong đó R^1 và R^2 là như được xác định trên đây cho hợp chất có công thức (I) và P^2 là nhóm bảo vệ thích hợp như nhóm tert-butyloxycarbonyl (tBoc), phản ứng với hợp chất có công thức (XXII):



(XXII)

trong đó X, U, R^5 và R^6 như được xác định trên đây, sau đó thực hiện phản ứng khử nhóm bảo vệ thích hợp để loại bỏ nhóm bảo vệ P^2 và nhóm bảo vệ khác bất kỳ.

Một ví dụ về thích hợp hợp chất có công thức (XXII) bao gồm hợp chất có công thức (XV) như được xác định trên đây.

Phản ứng này thường bao gồm bước cho hợp chất có công thức (XXI) phản ứng với hợp chất có công thức (XXII), như hợp chất có công thức (XV), trong dung môi thích hợp và với nhiệt độ thích hợp, ví dụ, nhiệt độ môi trường, với sự có mặt của bazơ

thích hợp và chất phản ứng có thể hoạt hóa nhóm axit carboxylic có mặt trong hợp chất có công thức (XXI). Dung môi thích hợp tốt hơn là trơ đối với chất phản ứng được sử dụng, ví dụ, diclometan. Ví dụ về thích hợp bazơ là trietylamin và *N,N*-diisopropyletylamin (DIPEA). Ví dụ về thích hợp chất phản ứng hoạt hóa là bromo-tris-pyrolidino-phosphoni hexaflophosphat (PyBrop), *O*-benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametyl-uroni-hexaflo-phosphat (HBTU), 1,1'-cacbonyldiimidazol, 1-etyl-3-(3'-dimetylaminopropyl)-carbodiimit hydroclorua (EDC) và 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU). Bước này có thể tùy ý được thực hiện với sự có mặt của lượng chất xúc tác hoặc lượng tỷ lệ thích hợp chất phản ứng hoạt hóa khác như 1-hydroxybenzotriazol (HOBt) hoặc 1-hydroxyazabenzotriazol (HOAt).

Hợp chất có công thức (XXI) hoặc tùy ý dẫn xuất được bảo vệ của chúng có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (V) hoặc tùy ý dẫn xuất được bảo vệ của chúng như được xác định trên đây bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, bằng phản ứng với este của axit monohaloaxetic như benzyl bromoaxetat với sự có mặt của bazơ thích hợp như kali cacbonat trong dung môi thích hợp như axetonitril; và sau đó thủy phân este (hoặc tùy ý hydro phân đối với trường hợp benzyl este). Hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế theo cách tương tự cách được mô tả trong Quá trình điều chế từ 1 đến 5.

Hợp chất có công thức (XXII) có thể được điều chế bằng cách sử dụng các chuyển hóa tương tự như các chuyển hóa được mô tả trong Sơ đồ 2 hoặc quá trình điều chế từ 38 đến 42; 22 đến 24, 30 đến 35 và 50; hoặc 43 đến 49 và 51 đến 58 sau.,

Cần phải hiểu rằng một số hợp chất, ví dụ, hợp chất có công thức (I), (II), (III), (V), (VI), (VII), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), (XX), (XXI) và (XXII) có thể tồn tại ở dạng chất đồng phân không đối quang và/hoặc chất đồng phân đối ảnh khác nhau và mà quá trình điều chế của chúng có thể cho phép sử dụng tiền chất tổng hợp tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh.

Theo phương án khác, tiền chất raxemic có thể được sử dụng và hỗn hợp của chất đồng phân không đối quang được tạo ra trong các bước này có thể được tách bằng phương pháp đã biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, bằng cách sử dụng sắc ký điều chế bất đối hoặc không bất đối hoặc phân giải

bằng cách sử dụng dẫn xuất đồng phân không đối quang: ví dụ quá trình kết tinh của muối được tạo ra với axit tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh như axit L-tartaric; hoặc quá trình tách chất đồng phân đối ảnh từ dẫn xuất đồng phân không đối quang được tạo ra bằng cách tạo liên kết cộng hóa trị chất phụ trợ bất đối tinh khiết về mặt đối ảnh lên trên hợp chất này, sau đó tách bằng cách sử dụng phương pháp như sắc ký bất đối thông dụng. Sau đó, liên kết cộng hóa trị trên đây bị phân cắt để tạo ra sản phẩm tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh thích hợp.

Chất trung gian cần thiết, ví dụ, hợp chất có công thức (III), (VI), (VIII), R^5 -M, (XVI) và (XIX) có bán trên thị trường, là đã biết trong tài liệu trong lĩnh vực kỹ thuật này, được điều chế bằng phương pháp tương tự với các phương pháp trong tài liệu trong lĩnh vực kỹ thuật này hoặc được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong ví dụ quá trình thực nghiệm sau đây. Các hợp chất khác có thể được điều chế bằng cách chuyển hóa lẫn nhau giữa nhóm chức của nhóm R^1 , R^2 , R^5 và R^6 bằng cách sử dụng phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất trung gian mới. Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất trung gian mới có công thức (II) hoặc (IV) hoặc (V) hoặc (VII) hoặc (XX). Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất trung gian mới có công thức (XXI) hoặc (XXII).

Nhóm bảo vệ

Trong các của phản ứng được mô tả trên đây, cần phải bảo vệ một hoặc nhiều nhóm để ngăn ngừa phản ứng xảy ra tại vị trí không mong muốn trong phân tử. Ví dụ về nhóm bảo vệ, và phương pháp bảo vệ và khử nhóm bảo vệ nhóm chức, có thể được mô tả trong tài liệu *Protective Groups in Organic Synthesis* (của tác giả T. Green và P. Wuts; 3rd Edition; John Wiley and Sons, 1999).

Cụ thể nhóm R^1 và R^2 có thể được tổng hợp ở dạng được bảo vệ và nhóm bảo vệ được loại bỏ để tạo ra hợp chất có công thức (I).

Nhóm hydroxy có thể được bảo vệ, ví dụ, ở dạng ete (-OR) hoặc este (-OC(=O)R), ví dụ: t-butyl ete; tetrahydropyranyl (THP) ete; benzyl, benzhydryl (diphenylmetyl), hoặc trityl (triphenylmetyl) ete; trimetylsilyl hoặc t-butyldimetylsilyl ete; hoặc axetyl este (-OC(=O)CH₃).

Nhóm aldehyt hoặc keton có thể được bảo vệ, ví dụ, lần lượt ở dạng axetal (R-CH(OR)_2) hoặc ketal ($\text{R}_2\text{C(OR)}_2$), trong đó nhóm cacbonyl ($>\text{C=O}$) được xử lý bằng, ví dụ, rượu bậc nhất. Nhóm aldehyt hoặc keton được tái tạo lại một cách dễ dàng bằng cách thủy phân bằng cách sử dụng lượng dư của nước với sự có mặt của axit.

Nhóm amin có thể được bảo vệ, ví dụ, ở dạng amit ($-\text{NRCO-R}$) hoặc carbamat ($-\text{NRCO-OR}$), ví dụ: metyl amit ($-\text{NHCO-CH}_3$); benzyl carbamat ($-\text{NHCO-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{NH-Cbz}$ hoặc NH-Z); ở dạng t-butyl carbamat ($-\text{NHCO-OC(CH}_3)_3$, $-\text{NH-Boc}$); 2-biphenyl-2-propyl carbamat ($-\text{NHCO-OC(CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{NH-Bpoc}$), ở dạng 9-fluorenylmetyl carbamat ($-\text{NH-Fmoc}$), ở dạng 6-nitroveratryl carbamat ($-\text{NH-Nvoc}$), ở dạng 2-trimetylsilyletyl carbamat ($-\text{NH-Teoc}$), ở dạng 2,2,2-tricloetyl carbamat ($-\text{NH-Troc}$), ở dạng alyl carbamat ($-\text{NH-Alloc}$), hoặc ở dạng 2(-phenylsulfonyl)etyl carbamat ($-\text{NH-Psec}$).

Ví dụ, trong hợp chất có công thức II chứa amino nhóm, amino nhóm này có thể được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ như được xác định trên đây, một nhóm bảo vệ cụ thể là nhóm *tert*-butyloxycarbonyl (Boc) đồng thời thực hiện quá trình tạo chức bổ sung. Nếu không phải biến đổi nhóm amino, thì nhóm bảo vệ có thể được cho tham gia các phản ứng tiếp theo để tạo ra dạng được bảo vệ tại nguyên tử N của hợp chất có công thức (I) mà sau đó có thể được khử bảo vệ bằng phương pháp tiêu chuẩn (ví dụ, bằng cách xử lý với axit đối với trường hợp nhóm Boc) để tạo ra hợp chất có công thức (I).

Các nhóm bảo vệ khác đối với amin, như amin vòng và nhóm N-H dị vòng, bao gồm nhóm toluensulfonyl (tosyl) và metansulfonyl (mesyl), nhóm benzyl như nhóm *para*-metoxybenzyl (PMB) và nhóm tetrahydropyranyl (THP).

Nhóm axit carboxylic có thể được bảo vệ ở dạng este, ví dụ: C_{1-7} alkyl este (ví dụ, metyl este; t-butyl este); C_{1-7} haloalkyl este (ví dụ, C_{1-7} trihaloalkyl este); tri C_{1-7} alkylsilyl- C_{1-7} alkyl este; hoặc C_{5-20} aryl- C_{1-7} alkyl este (ví dụ, benzyl este; nitrobenzyl este; *para*-metoxybenzyl este. Nhóm thiol có thể được bảo vệ, ví dụ, ở dạng thioete ($-\text{SR}$), ví dụ: benzyl thioete; axetamidometyl ete ($-\text{S-CH}_2\text{NHC(=O)CH}_3$).

Quá trình tách và quá trình tinh chế của hợp chất theo sáng chế

Hợp chất theo sáng chế có thể được tách và được tinh chế theo phương pháp chuẩn đã biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và ví dụ

về phương pháp này bao gồm kỹ thuật sắc ký như sắc ký cột (ví dụ, sắc ký nhanh) và HPLC. Một kỹ thuật đặc biệt hữu dụng để tinh chế hợp chất là sắc ký lỏng điều chế bằng cách sử dụng phương pháp khối phổ để phát hiện hợp chất được tinh chế từ cột sắc ký.

LC-MS điều chế là phương pháp tiêu chuẩn và hiệu quả được sử dụng để tinh chế các phân tử hữu cơ nhỏ như hợp chất được mô tả trong bản mô tả này. Phương pháp dùng cho sắc ký lỏng (Liquid Chromatography - LC) và phương pháp khối phổ (Mass Spectrometry - MS) có thể được biến đổi để tách tốt hơn hỗn hợp chất thô và nâng cao khả năng phát hiện của mẫu bằng MS. Việc làm tối ưu hóa phương pháp LC gradien điều chế sẽ bao gồm việc thay đổi cột, dung môi rửa giải dễ bay hơi và chất biến tính, và gradien. Các phương pháp là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này để tối ưu hóa phương pháp LC-MS điều chế và sau đó sử dụng chúng để tinh chế hợp chất. Các phương pháp này được mô tả trong Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC/MS; *J Comb Chem.*; 2004; 6(2), 159-64 và Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for preparative purification and analytical analysis of compound libraries; *J Comb Chem.*; 2003; 5(3); 322-9. Ví dụ, về hệ thống này để tinh chế hợp chất bằng LC-MS điều chế được mô tả sau đây trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế (dưới tiêu đề “Hệ thống LC-MS để tinh chế chất trực tiếp”).

Phương pháp tái kết tinh hợp chất có công thức (I) và muối của chúng có thể được thực hiện bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này – xem ví dụ (P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, Chương 8, Nhà xuất bản Wiley-VCH). Sản phẩm thu được từ phản ứng hữu cơ là ít khi tinh khiết khi được tách một cách trực tiếp từ hỗn hợp phản ứng. Nếu hợp chất (hoặc muối của chúng) ở dạng rắn, nó có thể được tinh chế và/hoặc được kết tinh bằng tái kết tinh từ dung môi thích hợp. Tốt hơn nếu dung môi tốt dùng cho quá trình tái kết tinh hòa tan lượng vừa phải các chất cần được tinh chế ở nhiệt độ cao nhưng chỉ hòa tan lượng nhỏ các chất ở nhiệt độ thấp hơn. Tốt hơn là hòa tan tạp chất một cách dễ dàng ở nhiệt độ thấp hoặc không hòa tan. Cuối cùng, tốt hơn là dung môi được loại bỏ một cách dễ dàng ra khỏi sản phẩm được tinh chế. Điều này nghĩa là nó thường có

hiệt độ sôi tương đối thấp và người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ chọn ra được dung môi dùng để tái kết tinh đối với hợp chất cụ thể, hoặc nếu không có thông tin về dung môi này, thì sẽ thực hiện thử nghiệm cho một số dung môi. Để thu được hiệu suất cao đối với chất được tinh chế, lượng tối thiểu của dung môi nóng để hòa tan tất cả các chất không tinh khiết được sử dụng. Trên thực tế, lượng nhiều hơn từ 3 đến 5% nhiều hơn so với lượng dung môi cần thiết được sử dụng để dung dịch không bão hòa. Nếu hợp chất không tinh khiết chứa tạp chất mà không hòa tan trong dung môi, thì tạp chất có thể được loại bỏ bằng cách lọc và sau đó kết tinh dung dịch. Ngoài ra, nếu hợp chất không tinh khiết chứa vết của hợp chất có màu mà không thuộc về bản chất của hợp chất này, thì nó có thể được loại bỏ bằng cách bổ sung nhỏ lượng chất khử màu, ví dụ, than hoạt tính vào dung dịch nóng, lọc bỏ và sau đó kết tinh. Quá trình kết tinh thường tự xảy ra do việc làm lạnh dung dịch. Nếu quá trình kết tinh không tự xảy ra, nó có thể thực hiện bằng cách làm lạnh dung dịch này ở nhiệt độ phòng hoặc bổ sung đơn tinh thể của hợp chất tinh khiết (mầm tinh thể). Quá trình tái kết tinh cũng có thể được thực hiện và/hoặc được làm tối ưu bằng sử dụng dung môi ít tan hoặc đồng dung môi. Đối với trường hợp này, hợp chất được hòa tan trong dung môi thích hợp ở nhiệt độ cao hơn, được lọc và sau đó dung môi bổ sung trong đó hợp chất cần thiết có độ hòa tan thấp được bổ sung để hỗ trợ quá trình kết tinh. Sau đó, tinh thể thường là được tách bằng lọc chân không, được rửa và sau đó được làm khô, ví dụ, trong lò sấy hoặc bằng cách hút ẩm.

Ví dụ khác về phương pháp để tinh chế bao gồm phương pháp thăng hoa, mà bao gồm bước gia nhiệt bước dưới chân không ví dụ bằng cách sử dụng ống làm lạnh, và quá trình kết tinh từ hỗn hợp nóng chảy (Crystallization Technology Handbook 2nd Edition, được biên tập bởi A. Mersmann, 2001).

Tác dụng sinh học

Hợp chất theo sáng chế, nhóm phụ và ví dụ của chúng, là các chất đối kháng của protein ức chế sự chết tế bào theo chương trình (IAP), và mà có thể hữu dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị tình trạng bệnh hoặc tình trạng bệnh lý được mô tả trong bản mô tả này. Ngoài ra hợp chất theo sáng chế, và nhóm phụ của chúng, hữu dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý xảy ra qua trung gian IAP. Phần mô tả đối với việc ngăn ngừa hoặc việc phòng hoặc điều trị tình trạng bệnh hoặc tình trạng bệnh lý như bệnh ung thư bao gồm việc làm thuyên giảm hoặc làm giảm tỷ lệ

mắc phải bệnh ung thư.

Do đó, ví dụ, cần phải hiểu rằng hợp chất theo sáng chế hữu dụng trong việc làm thuyên giảm hoặc làm giảm tỷ lệ mắc phải bệnh ung thư.

Hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng đối với việc điều trị cho người trưởng thành. Hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng đối với việc điều trị cho trẻ em.

Đặc biệt hơn là, hợp chất có công thức (I) và nhóm phụ của chúng là chất đối kháng của IAP. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có ái lực đối với XIAP, cIAP1 và/hoặc cIAP2, và đặc biệt là IAP được chọn từ XIAP và cIAP1.

Các hợp chất cụ thể là hợp chất mà có ái lực đối với một hoặc nhiều IAP được chọn từ XIAP, cIAP1 và cIAP2. Các hợp chất cụ thể theo sáng chế là các hợp chất có giá trị IC_{50} nhỏ hơn 0,1 μM .

Chất đối kháng hợp chất có công thức (I) có khả năng gắn kết với IAP và có hiệu quả đối với IAP. Theo một phương án, chất đối kháng là hợp chất có công thức (I) có độ chọn lọc đối với một hoặc nhiều IAP trong số các thành viên họ IAP, và có thể gắn kết với và/hoặc có ái lực đối với XIAP và/hoặc cIAP, tốt hơn là gắn kết với và/hoặc có ái lực đối với thành viên khác trong số các thành viên họ IAP.

Ngoài ra, nhiều hợp chất trong số các hợp chất theo sáng chế có độ chọn lọc đối với XIAP so với cIAP hoặc ngược lại, độ chọn lọc đối với cIAP so với XIAP (cụ thể là cIAP1), và hợp chất này là một phương án của sáng chế. Đặc biệt là hợp chất theo sáng chế có thể có ái lực lớn hơn ít nhất 10 lần đối với một hoặc nhiều thành viên họ IAP, đặc biệt là XIAP, cIAP1 và/hoặc cIAP2 hơn các thành viên của họ IAP. Điều này có thể được xác định bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong bản mô tả này. Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có thể có ái lực tương đương đối với XIAP, cIAP1 và/hoặc cIAP2, đặc biệt là ái lực tương đương (cụ thể hơn, ái lực nhỏ hơn 10 lần) đối với XIAP và cIAP1.

Hoạt tính đối với XIAP và cIAP1 có thể đặc biệt có lợi. Việc đối kháng XIAP và cIAP1 với hiệu quả tương đương có thể làm khởi phát sự chết tế bào theo chương trình bằng cách hoạt hóa caspaza-8 và chuyển từ sự truyền tín hiệu NF- κ B thúc đẩy sự sống hướng về sự chết tế bào theo chương trình; và sự đối kháng hiệu quả XIAP sẽ tạo ra sự chết tế bào theo chương trình trước cơ chế tự chống lại bất kỳ được điều hòa tăng

để ngăn ngừa quá trình này. Khi thiếu hụt cIAP1 do sự tự ubiquitin hóa và thoái biến proteasom, xuất hiện sự điều hòa tăng tạm thời đối với sự truyền tín hiệu NF- κ B mà chịu trách nhiệm cho sự biểu hiện của TNF-alpha trong dòng tế bào nhạy – điều này cũng chịu trách nhiệm cho sự điều hòa tăng của các yếu tố chống lại sự tự chết tế bào theo chương trình như cIAP2 và c-FLIP. Do đó, có nhu cầu đối với sự đối kháng XIAP hiệu quả để có thể làm hoạt hóa caspaza tác động và gây chết tế bào, hơn là tạo ra khả năng kháng lại qua trung gian cIAP2. Độc tính mà tạo ra do việc định liều hợp chất này *in vivo* thường được cho là sẽ phát sinh từ việc gây ra sự truyền tín hiệu NF- κ B hiệu tạm thời và sự điều hòa tăng đối với xytokin gây viêm, mà xảy ra chỉ qua trung gian bằng sự đối kháng cIAP1/2. Do đó, hiệu quả kép có thể tạo ra hướng trị liệu mới trước khi gặp phải vấn đề về độc tính làm hạn chế liều dùng.

Chức năng của IAP trong việc kiểm soát sự chết tế bào theo chương trình cũng liên quan đến các bệnh, bao gồm các rối loạn liên quan đến sự tích tụ tế bào (ví dụ, bệnh ung thư, các rối loạn tự miễn dịch, chứng viêm và sự tái hẹp van tim), các rối loạn trong đó sự chết quá nhiều tế bào theo chương trình gây ra sự tổn thất tế bào (ví dụ, đột quỵ, chứng suy tim, bệnh thoái hóa tế bào thần kinh như bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, AIDS, chứng thiếu máu cục bộ (đột quỵ, bệnh nhồi máu cơ tim) và chứng loãng xương, hoặc việc điều trị bệnh tự miễn dịch như bệnh đa xơ cứng (MS).

Do đó, cần phải hiểu rằng hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng trong việc điều trị tình trạng bệnh lý khác như chứng viêm (ví dụ chứng viêm khớp bao gồm viêm khớp dạng thấp), bệnh viêm gan, viêm loét đại tràng, viêm đại tràng, tính tự miễn dịch, sự tái hẹp van tim, đột quỵ, chứng suy tim, tình trạng bệnh lý thoái hóa thần kinh như bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, bệnh loạn trương lực cơ teo, và bệnh xơ cứng teo cơ một bên, AIDS, chứng thiếu máu cục bộ như chấn thương sọ não, tổn thương tủy sống, chứng thiếu máu cục bộ ở não, chứng thiếu máu cục bộ ở não/tổn thương tái tưới máu (reperfusion (I/R) injury), chứng thiếu máu cục bộ do tổn thương hệ thần kinh trung ương (Central nervous system - CNS) cấp tính và mạn tính, đột quỵ hoặc bệnh nhồi máu cơ tim, bệnh thoái hóa về hệ cơ xương như chứng loãng xương, bệnh tự miễn dịch như bệnh đa xơ cứng (MS) và bệnh tiểu đường typ I, và bệnh về mắt như bệnh thoái hóa võng mạc mà do việc mất kiểm soát đối với sự chết tế bào theo chương trình. Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng

trong việc điều trị bệnh do nhiễm virus như virus herpes, virus pox, virus Epstein-Barr, virus Sindbis, adenovirus, HIV, HPV, bệnh viêm gan ví dụ bệnh viêm gan B (HBV) hoặc bệnh viêm gan C (HCV) và HCMV hoặc trong việc điều trị bệnh do vi khuẩn lao như bệnh lao (tuberculosis - TB).

Nhờ ái lực đối với IAP, hợp chất theo sáng chế hữu dụng để việc kiểm soát sự chết tế bào theo chương trình. Do đó, cần phải hiểu rằng, hợp chất này có thể hữu dụng trong việc điều trị hoặc việc ngăn ngừa các rối loạn tăng sinh như bệnh ung thư. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng để điều trị bệnh trong đó có rối loạn liên quan đến sự tích tụ tế bào hoặc trong đó sự chết quá nhiều tế bào theo chương trình gây ra sự tổn thất tế bào.

Ví dụ về bệnh ung thư (và các dạng lành tính của chúng) mà có thể được điều trị (hoặc bị ức chế) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, khối u từ biểu mô (u tuyến và ung thư biểu mô bao gồm các dạng khác nhau bệnh ung thư tuyến, ung thư biểu mô có vảy, ung thư biểu mô tế bào chuyển tiếp và các bệnh ung thư biểu mô khác) như ung thư biểu mô bàng quang và đường niệu, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư đường dạ dày-ruột (bao gồm thực quản, dạ dày (thuộc dạ dày), ruột non, ruột già, trực tràng và hậu môn), gan (bệnh ung thư biểu mô tế bào gan), túi mật và hệ mật, tuyến tụy ngoại tiết, thận, bệnh ung thư phổi (ví dụ bệnh ung thư tuyến, bệnh ung thư biểu mô phổi tế bào nhỏ, bệnh ung thư biểu mô phổi không tế bào nhỏ, ung thư biểu mô phế quản-phế nang và bệnh u trung biểu mô), đầu và cổ (ví dụ bệnh ung thư lưỡi, khoang miệng, thanh quản, họng, vòm mũi họng, amidan, tuyến nước bọt, khoang mũi và các xoang cánh mũi), buồng trứng, ống dẫn trứng, màng bụng, tử cung, âm hộ, dương vật, cổ tử cung, cơ tử cung, màng trong dạ con, tuyến giáp (ví dụ bệnh ung thư tế bào dạng nang tuyến giáp), thượng thận, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, da và các bộ phận phụ (ví dụ bệnh ung thư hắc tố, bệnh ung thư tế bào biểu mô đáy, bệnh ung thư tế bào vảy, u gai sừng, các vết chàm bất thường); bệnh ung thư máu ác tính (cụ thể hơn, bệnh bạch cầu, u lymphô) và các rối loạn máu tiền ác tính và các rối loạn ác tính thấp bao gồm bệnh ung thư máu ác tính và tình trạng bệnh lý liên quan đến tế bào dòng bạch huyết (ví dụ bệnh bạch cầu thể lymphô cấp tính (acute lymphocytic leukemia - ALL), bệnh bạch cầu thể lymphô mạn tính (chronic lymphocytic leukemia - CLL), u lymphô tế bào B như u lymphô tế bào B lớn khuếch tán (diffuse large B-cell lymphoma - DLBCL), u lymphô thể nang, u lymphô Burkitt, u lymphô tế bào vỏ, u lymphô tế bào T và bệnh

ung thư bạch cầu, u lymphô tế bào diệt tự nhiên (natural killer - NK), u lymphô Hodgkin, bệnh ung thư bạch cầu tế bào tủy, bệnh lý gamma đơn dòng chưa xác định, u tương bào, đau tủy, và rối loạn tăng sinh mô bạch huyết sau cấy ghép), và bệnh ung thư máu ác tính và tình trạng bệnh lý liên quan đến các tế bào dòng hồng cầu (ví dụ bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (acute myelogenous leukemia - AML), bệnh bạch cầu dòng tủy mạn tính (chronic myelogenous leukemia - CML), bệnh bạch cầu tủy đơn nhân mạn tính (chronic myelomonocytic leukemia - CMML), hội chứng tăng bạch cầu ái toan, rối loạn tăng sinh tủy xương như bệnh tăng hồng cầu vô căn, bệnh tăng tiểu cầu nguyên phát và bệnh xơ tủy vô căn, hội chứng tăng sinh tủy xương, hội chứng loạn sản tủy, và bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính); khối u có nguồn gốc từ trung mô, ví dụ, bệnh ung thư mô liên kết (sacrom) của mô mềm, xương hoặc sụn như sacrom xương, sacrom sợi, sacrom sụn, sacrom mô mềm, sacrom cơ trơn, sacrom mỡ, sacrom mạch, sacrom Kaposi, sacrom Ewing, sacrom hoạt dịch, sacrom dạng biểu mô, khối u cơ chất dạ dày-ruột non, u mô bào ác tính và lành tính, và sacrom bì xơ lồi; khối u của hệ thần kinh trung tâm và ngoại biên (ví dụ u bào hình sao, u thần kinh đệm và u nguyên bào đệm, u màng não, u màng não thất, khối u tuyến tủy và u bào sợi thần kinh); khối u tuyến nội tiết (ví dụ khối u tuyến yên, khối u thượng thận, khối u tế bào đảo, khối u tuyến cận giáp, khối u thể ung thư bất thường và ung thư biểu mô dạng tủy của tuyến giáp); khối u ở mắt và bộ phận phụ (ví dụ u nguyên bào võng mạc); tế bào mầm và khối u lá nuôi phôi (ví dụ u quái, u tinh, u tế bào mầm chưa biệt hóa, chửa trứng và ung thư dạ con); và khối u ở phôi và trẻ em (ví dụ u nguyên bào tủy, u nguyên bào thần kinh, khối u Wilms, và khối u ngoại bì thần kinh nguyên thủy); hoặc các hội chứng, bẩm sinh hoặc dạng khác, mà làm cho bệnh nhân dễ mắc bệnh ác tính (ví dụ, Xeroderma Pigmentosum).

Sự phát triển của tế bào là chức năng được kiểm soát chặt chẽ. Bệnh ung thư, tình trạng bệnh lý của sự phát triển bất thường của tế bào, là kết quả khi tế bào sao chép theo cách không được kiểm soát (tăng về số lượng), phát triển không thể kiểm soát (ngày càng lớn hơn) và/hoặc giảm số lượng tế bào bị chết bởi sự gây chết tế bào theo chương trình (sự chết tế bào theo chương trình), sự hoại tử, hoặc sự tự hủy tế bào. Theo một phương án, sự phát triển bất thường của tế bào được chọn từ sự tăng sinh tế bào không được kiểm soát, sự phát triển dư thừa của tế bào hoặc sự chết tế bào theo chương trình giảm. Đặc biệt là, tình trạng bệnh lý hoặc bệnh do sự phát triển bất

thường của tế bào bệnh ung thư. Do đó, trong dược phẩm, hợp chất theo sáng chế được sử dụng để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý bao gồm sự phát triển bất thường của tế bào (cụ thể hơn, sự phát triển của tế bào không được kiểm soát và/hoặc nhanh), bệnh hoặc tình trạng bệnh lý bao gồm sự phát triển bất thường của tế bào theo một phương án là bệnh ung thư.

Theo một phương án, bệnh ung thư máu là bệnh ung thư bạch cầu ác tính. Trong một phương án khác, bệnh ung thư máu ác tính là u lymphô.

Theo một phương án, bệnh cần được điều trị là bệnh ung thư bạch cầu, như bệnh ung thư bạch cầu cấp tính và mạn tính, bệnh ung thư bạch cầu nguyên bào tủy cấp tính (AML), và bệnh bạch cầu thể lymphô mạn tính (CLL). Theo một phương án, bệnh ung thư bạch cầu là bệnh DLBCL kháng thuốc.

Theo một phương án, u lymphô là u lymphô thuộc niêm mạc dạ dày (Mucosa Associated Lymphoid Tissue - MALT). Theo một phương án, bệnh bạch cầu là bệnh AML.

Theo một phương án, bệnh ung thư máu ác tính là bệnh đau tủy xương.

Các bệnh được đặc trưng bằng sự tạo mạch liên tục và không điều hòa. Bệnh tăng sinh mạn tính thường đi kèm với bằng sự tạo mạch sâu, mà có thể góp phần vào hoặc duy trì tình trạng tăng sinh và/hoặc dễ bị viêm, hoặc mà làm phá hủy mô thông qua sự tăng sinh xâm lấn của mạch máu. Sự phát triển của khối u và sự di căn được xác định là phụ thuộc vào sự tạo mạch. Do đó, hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng để ngăn ngừa và làm gián đoạn sự khởi phát quá trình tạo mạch ở khối u. Đặc biệt là, hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng trong việc điều trị sự di căn và bệnh ung thư di căn.

Sự di căn hoặc bệnh di căn là sự phát triển bệnh từ một bộ phận hoặc phần đến bộ phận hoặc phần ở xa khác. Bệnh ung thư mà có thể được điều trị bằng hợp chất theo sáng chế bao gồm khối u sơ cấp (cụ thể hơn, tế bào ung thư tại vị trí khởi phát), xâm lấn cục bộ (tế bào ung thư mà thâm nhập và xâm nhiễm các mô bình thường xung quanh vùng cục bộ), và khối u di căn (hoặc thứ cấp), cụ thể là, khối u mà được tạo ra từ tế bào ác tính mà được tuần hoàn theo dòng máu (sự phát triển huyết sinh) hoặc thông qua mạch bạch huyết hoặc xuyên qua các khoang cơ thể (trans-coelomic) tới các vị trí và mô khác trong cơ thể.

Bệnh ung thư cụ thể bao gồm bệnh ung thư biểu mô tế bào gan, bệnh ung thư tế bào hắc tố, thực quản, thận, ruột già, đại trực tràng, phổi, ví dụ, bệnh u trung biểu mô hoặc bệnh ung thư tuyến phổi, vú, bàng quang, dạ dày-ruột non, bệnh ung thư buồng trứng và bệnh ung thư tuyến tiền liệt.

Bệnh ung thư bao gồm bệnh ung thư thận, bệnh ung thư tế bào hắc tố, bệnh ung thư ruột già, phổi, vú, buồng trứng và bệnh ung thư tuyến tiền liệt. Theo một phương án, bệnh ung thư được chọn từ bệnh ung thư tế bào hắc tố, bệnh ung thư ruột già, bệnh ung thư vú và bệnh ung thư buồng trứng. Theo một phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư tế bào hắc tố. Theo một phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư vú dễ viêm nhiễm.

Theo một phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư phổi, ví dụ, bệnh u trung biểu mô bao gồm bệnh u trung biểu mô màng bụng ác tính hoặc bệnh u trung biểu mô màng phổi ác tính.

Theo một phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư vú, đặc biệt là bệnh ung thư vú thể bộ ba âm tính (triple -ve).

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

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất được mô tả trong bản mô tả này để sử dụng trong việc phòng hoặc điều trị bệnh ung thư cho bệnh nhân được chọn từ nhóm đối tượng mắc bệnh ung thư với thành phần dễ viêm. Bệnh ung thư này còn được gọi là "kiểu hình viêm" và bao gồm khối u bằng sự truyền tín hiệu xytokin tăng (ví dụ, TNF). Theo một phương án, bệnh ung thư là khối u dễ viêm, ví dụ, bệnh ung thư tế bào hắc tố, bệnh ung thư ruột già, bệnh ung thư vú và bệnh ung thư buồng trứng, đặc biệt là, ung thư tế bào hắc tố.

Theo một phương án, ung thư tế bào hắc tố là ung thư tế bào hắc tố đột biến gen sinh khối u RAS.

Một số bệnh ung thư có khả năng kháng lại việc điều trị bằng thuốc cụ thể. Điều này có thể do loại khối u (bệnh lý biểu mô ác tính thông dụng nhất tự có khả năng kháng lại hóa chất) hoặc sự kháng lại có thể tự phát sinh khi bệnh tiến triển hoặc kết quả là của việc điều trị. Về vấn đề này, phần mô tả đối với bệnh u trung biểu mô bao gồm bệnh u trung biểu mô với khả năng kháng lại chất độc topoisomeraza, chất

alkyl hóa, antitubulin, antifolat, hợp chất platin và xạ trị, đặc biệt là bệnh u trung biểu mô kháng lại xisplatin. Tương tự, phần mô tả đối với bệnh đau tủy xương bao gồm bệnh đau tủy xương nhạy với bortezomib hoặc bệnh đau tủy xương kháng thuốc và phần mô tả đối với bệnh bạch cầu dòng tủy mạn tính bao gồm bệnh bạch cầu dòng tủy mạn tính nhạy với imitanib và bệnh bạch cầu dòng tủy mạn tính kháng thuốc.

Bệnh ung thư có thể bệnh ung thư mà nhạy với sự đối kháng của bất kỳ một hoặc nhiều IAP được chọn từ XIAP, cIAP1, cIAP2, NAIP, ILP2, ML-IAP, survivin và BRUCE, đặc biệt hơn là XIAP, cIAP1, cIAP2, ML-IAP, đặc biệt nhất là XIAP.

Cũng cần phải hiểu rằng hợp chất theo sáng chế, và đặc biệt là hợp chất có ái lực với IAP sẽ đặc biệt hữu dụng trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa loại bệnh ung thư liên quan đến hoặc được đặc trưng bằng sự có mặt của lượng IAP cao hoặc sự khuếch đại 11q22, ví dụ, bệnh ung thư được mô tả theo sáng chế trong đoạn mở đầu của bản mô tả này.

Lượng IAP cao do sự biểu hiện quá mức của IAP được tìm thấy trong các bệnh ung thư và rất khó dự đoán. Ngoài ra, bệnh ung thư bằng sự khuếch đại 11q22 cũng có thể nhạy với chất đối kháng IAP. Lượng IAP cao và sự khuếch đại 11q22 có thể được xác định bằng kỹ thuật đã được mô tả vắn tắt trong bản mô tả này. Bệnh ung thư cụ thể là bệnh mà nhạy với chức năng của IAP, có thể được xác định bằng phương pháp như được mô tả trong đoạn với tiêu đề “Phương pháp chuẩn đoán”.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất để sản xuất thuốc để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý như được mô tả trong bản mô tả này, đặc biệt là bệnh ung thư.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể hữu dụng trong điều trị sự phát triển của khối u, sinh bệnh học, khả năng kháng lại liệu pháp trị liệu hóa và xạ trị bằng cách làm nhạy tế bào đối với liệu pháp hóa trị liệu và làm tác nhân chống lại bệnh ung thư di căn.

Việc can thiệp trị liệu để chống các loại bệnh ung thư cần phải làm tăng tình trạng stress đối với tế bào ung thư hướng đích. Để làm giảm tác động có hại của tình trạng stress này, các IAP được cho tham gia trực tiếp để chống lại ảnh hưởng của thuốc trị bệnh ung thư và chế độ điều trị. Do đó, các chất đối kháng của IAP là nhóm hóa chất trị liệu với khả năng: (i) làm nhạy tế bào ác tính đối với thuốc chống ung thư

và/hoặc việc điều trị; (ii) ảm thuyên giảm hoặc làm giảm khả năng kháng thuốc chống ung thư và/hoặc việc điều trị; (iii) đảo ngược khả năng kháng thuốc chống ung thư và/hoặc việc điều trị; (iv) tạo ra hiệu quả của thuốc chống ung thư và/hoặc việc điều trị; (v) trì hoãn hoặc ngăn ngừa sự khởi phát về khả năng kháng thuốc chống ung thư và/hoặc việc điều trị.

Nhờ ái lực đối với IAP, hợp chất theo sáng chế sẽ hữu dụng để kiểm soát sự chết tế bào theo chương trình. Do đó, cần phải hiểu rằng, hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng trong việc điều trị tình trạng bệnh lý khác như các rối loạn viêm như bệnh viêm gan, viêm loét đại tràng, và viêm đại tràng; tình trạng bệnh lý hóa thần kinh như bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, bệnh loạn trương lực cơ teo, và bệnh xơ cứng teo cơ một bên; AIDS, chứng thiếu máu cục bộ như sự tái hẹp van tim, chấn thương sọ não, tổn thương tủy sống, chứng thiếu máu cục bộ ở não, chứng thiếu máu cục bộ ở não/tổn thương tái tưới máu, chứng thiếu máu cục bộ do tổn thương hệ thần kinh trung ương (CNS) cấp tính và mạn tính, đột quy hoặc bệnh nhồi máu cơ tim; bệnh thoái hóa về hệ cơ xương như chứng loãng xương; bệnh tự miễn dịch như bệnh đa xơ cứng (MS) và bệnh tiểu đường typ I, và bệnh về mắt như bệnh thoái hóa võng mạc.

Ái lực của hợp chất theo sáng chế dùng làm chất đối kháng của IAP có thể được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm sinh học và sinh lý học được mô tả trong các ví dụ trong bản mô tả này và mức ái lực của hợp chất cụ thể có thể được xác định theo giá trị IC_{50} . Các hợp chất cụ thể theo sáng chế là hợp chất có giá trị IC_{50} nhỏ hơn $1\mu M$, đặc biệt hơn là nhỏ hơn $0,1\mu M$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý mà xảy ra qua trung gian IAP (ví dụ, XIAP và/hoặc cIAP, ví dụ, cIAP1). Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý mà biểu hiện quá mức IAP (ví dụ, XIAP và/hoặc cIAP, ví dụ, cIAP1).

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý mà xảy ra qua trung gian IAP, trong đó hợp chất là chất đối kháng của IAP có IC_{50} ít hơn $50\mu M$ trong ít nhất một thử nghiệm (ví dụ, gắn kết thay thế) đối với IAP. Đặc biệt là IAP XIAP, cIAP1 và/hoặc cIAP2, theo phương án

khác, bệnh hoặc tình trạng bệnh lý mà xảy ra qua trung gian IAP là bệnh ung thư mà được đặc trưng bằng sự biểu hiện quá mức của ít nhất một IAP và/hoặc sự khuếch đại nhiễm sắc thể 11q22.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý mà xảy ra qua trung gian IAP, trong đó hợp chất có IC_{50} nhỏ hơn $10 \mu M$ đối với ít nhất một IAP trong thử nghiệm (ví dụ, gắn kết thay thế) đối với IAP.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất để sản xuất thuốc để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý mà xảy ra qua trung gian IAP, trong đó hợp chất là chất đối kháng của IAP có IC_{50} nhỏ hơn $50 \mu M$ đối với ít nhất một IAP trong thử nghiệm (ví dụ, gắn kết thay thế).

Phương pháp chuẩn đoán

Trước khi sử dụng hợp chất có công thức (I), bệnh nhân có thể được kiểm tra để xác định liệu bệnh hoặc tình trạng bệnh lý mà bệnh nhân mắc hoặc có thể mắc phải mà sẽ nhạy với việc điều trị bằng hợp chất có ái lực đối với IAP. Thuật ngữ 'bệnh nhân' bao gồm người và động vật.

Ví dụ, mẫu sinh học được lấy từ bệnh nhân có thể được phân tích để xác định liệu tình trạng bệnh lý hoặc bệnh, như bệnh ung thư, mà bệnh nhân hoặc có thể mắc phải là một bệnh mà được đặc trưng bằng sự bất thường về gen hoặc sự biểu hiện protein bất thường mà làm tăng sự điều hòa đối với lượng của IAP hoặc làm nhạy đối với con đường về chức năng bình thường của IAP hoặc làm tăng sự điều hòa đối với con đường sinh hóa sau đó của quá trình hoạt hóa IAP.

Ví dụ về các sự bất thường này mà tạo ra sự hoạt hóa hoặc làm nhạy IAP, sự tổn thất, hoặc sự ức chế con đường gây chết tế bào theo chương trình, sự điều hòa tăng thụ thể hoặc phối tử, sự sai lệch về di truyền học tế bào hoặc sự có mặt của các thể đột biến của thụ thể hoặc phối tử. Khô u với sự điều hòa tăng của IAP, đặc biệt là sự biểu hiện quá mức của IAP, có thể đặc biệt nhạy với chất đối kháng IAP. Ví dụ, sự biểu hiện quá mức của XIAP và cIAP được xác định rằng trong các bệnh ung thư như được mô tả trong Phần tình trạng kỹ thuật của sáng chế.

Sự khuếch đại nhiễm sắc thể 11q22 được phát hiện trong dòng tế bào và khối u

sơ cấp từ tế bào ung thư biểu mô vảy của thực quản (Imoto et al., 2001) và cổ tử cung (Imoto et al., 2002) cũng như trong dòng tế bào/bệnh ung thư phổi nguyên phát (Dai et al., 2003). Kỹ thuật hóa mô miễn dịch và kỹ thuật phân tích Western Blot đã xác định rằng cIAP1 và cIAP2 có thể là gen đột biến gây bệnh ung thư vì cả hai được biểu hiện quá mức trong các bệnh ung thư trong đó sự khuếch đại rất hiếm xảy ra.

Thuật ngữ sự điều hòa tăng bao gồm sự biểu hiện gia tăng hoặc sự biểu hiện quá mức, bao gồm sự khuếch đại gen (cụ thể hơn, sao chép nhiều gen), sự sai lệch về di truyền học tế bào và tăng mức biểu hiện bằng tác dụng phiên mã. Do đó, bệnh nhân có thể phải làm thử nghiệm chuẩn đoán để phát hiện chất đánh dấu đặc trưng cho sự điều hòa tăng của IAP. Thuật ngữ chuẩn đoán bao gồm kiểm tra sàng lọc. Bằng chất đánh dấu bao gồm chất đánh dấu gen bao gồm, ví dụ, việc xác định thành phần AND để xác định sự có mặt của sự đột biến IAP hoặc sự khuếch đại 11q22. Thuật ngữ chất đánh dấu cũng bao gồm chất đánh dấu mà đặc trưng cho sự điều hòa tăng của IAP, bao gồm lượng protein, tình trạng protein và lượng mRNA của protein này.

Thử nghiệm chuẩn đoán và kiểm tra sàng lọc thường được thực hiện trên mẫu sinh học (cụ thể hơn, mô cơ thể hoặc dịch cơ thể) được chọn từ mẫu sinh thiết khối u, mẫu máu (tách và làm giàu tế bào ung thư), dịch tủy não, huyết tương, huyết thanh, nước bọt, sinh thiết từ chất thải rắn của cơ thể, dãi, phân tích nhiễm sắc thể, dịch màng phổi, dịch màng bụng, dịch đường miệng, sinh thiết da hoặc nước tiểu.

Phương pháp phân tích và xác định về sự sai lệch về di truyền học tế bào, sự phóng đại gen, sự đột biến và sự điều hòa tăng của protein đã biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Phương pháp kiểm tra sàng lọc có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phương pháp tiêu chuẩn như phản ứng khuếch đại gen nhờ enzym phiên mã ngược (Reverse-transcriptase polymerase chain reaction - RT-PCR) hoặc trong sự lai giống *in situ* như sự lai giống *in situ* huỳnh quang (Fluorescence *in situ* hybridization - FISH).

Trong kiểm tra sàng lọc bằng RT-PCR, lượng mRNA trong khối u được xác định bằng cách tạo ra bản sao cDNA của mRNA sau đó bằng cách khuếch đại cDNA bằng PCR. Phương pháp khuếch đại PCR, việc lựa chọn đoạn môi, và tình trạng bệnh lý để khuếch đại là đã biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Việc sử dụng axit nucleic và PCR được thực hiện bằng phương pháp tiêu chuẩn,

như được mô tả ví dụ trong Ausubel, F.M. *et al.*, eds. (2004) *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons Inc., hoặc Innis, M.A. *et al.*, eds. (1990) *PCR Protocols: a guide to methods và applications*, Academic Press, San Diego. Phản ứng và việc sử dụng bao gồm kỹ thuật đối với axit nucleic cũng được mô tả trong Sambrook *et al.*, (2001), 3rd Ed, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press. Ngoài ra, kit có bán trên thị trường đối với RT-PCR (ví dụ, Roche Molecular Biochemicals) có thể được sử dụng, hoặc phương pháp như được mô tả trong các patent Mỹ số US 4,666,828; 4,683,202; 4,801,531; 5,192,659, 5,272,057, 5,882,864, và 6,218,529 và được kết hợp trong bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Ví dụ về kỹ thuật lai giống *in situ* để xác định sự biểu hiện mRNA sẽ là sự lai giống *in situ* huỳnh quang (FISH) (xem, Angerer (1987) *Met. Enzymol.*, 152: 649).

Sự lai giống thường *in situ* bao gồm các bước chính sau: (1) cố định mô cần phân tích; (2) xử lý lai giống sơ bộ mẫu để tăng khả năng xác định axit nucleic hướng đích, và giảm sự gắn kết không đặc hiệu; (3) lai giống của hỗn hợp của axit nucleic thành axit nucleic trong cấu trúc sinh học hoặc mô; (4) sau lai giống, tiến hành rửa để loại bỏ mảnh axit nucleic không gắn kết trong sự lai giống, và (5) phát hiện mảnh axit nucleic được lai giống. Đoạn dò được sử dụng trong phương pháp này thường được đánh dấu, ví dụ, bằng đồng vị phóng xạ hoặc chỉ thị huỳnh quang. Đoạn dò cụ thể đủ dài nằm trong, ví dụ, từ khoảng 50, 100, hoặc 200 nucleotit đến khoảng 1000 nucleotit hoặc nhiều hơn, để cho phép lai giống đặc hiệu bằng (các) axit nucleic hướng đích dưới điều kiện nghiêm ngặt. Phương pháp tiêu chuẩn để thực hiện FISH được mô tả trong tài liệu Ausubel, F.M. *et al.*, eds. (2004) *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons Inc and *Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview* by John M. S. Bartlett *Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols*, 2nd ed.; ISBN: 1-59259-760-2; March 2004, pps. 077-088; Series: *Methods in Molecular Medicine*.

Phương pháp để xác định profin của sự biểu hiện gen được mô tả trong tài liệu DePrimo *et al.* (2003), *BMC Cancer*, 3:3. Phương pháp này bao gồm chủ yếu các bước sau:

cADN sợi kép được tổng hợp từ ARN tổng bằng cách sử dụng oligome (dT)₂₄

để tổng hợp đoạn mỗi sợi cADN thứ nhất, sau đó tổng hợp sợi cADN thứ hai bằng đoạn mỗi ngẫu nhiên. cADN sợi kép được sử dụng làm mẫu để phiên mã *in vitro* cARN bằng cách sử dụng ribonucleotit được biotinyl hóa. cARN bị phá vỡ hóa học theo phương pháp được mô tả bởi Affymetrix (Santa Clara, CA, USA), và sau đó được lai giống qua đêm trên các chuỗi của bản đồ gen người (Human Genome Arrays).

Ngoài ra, sản phẩm protein được biểu hiện từ mARN có thể được thử nghiệm bằng kỹ thuật hóa mô miễn dịch của khối u mẫu, thử nghiệm miễn dịch pha rắn bằng các khay giếng, phương pháp Westen blot, kỹ thuật điện di 2 chiều gel SDS-polyacrylamit, ELISA, phân tích tế bào theo dòng chảy và phương pháp khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này để phát hiện protein đặc hiệu. Phương pháp phát hiện sẽ bao gồm sử dụng kháng thể đặc hiệu vị trí. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu được rằng tất cả các kỹ thuật đã biết này để phát hiện sự điều hòa tăng của IAP, phát hiện các biến thể IAP hoặc đột biến, hoặc phát hiện sự khuếch đại 11q22 có thể được sử dụng trong trường hợp này.

Lượng bất thường của protein như IAP có thể được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm protein tiêu chuẩn, ví dụ, các thử nghiệm được mô tả trong bản mô tả này. Lượng tăng hoặc sự biểu hiện quá mức cũng có thể được phát hiện trong mẫu mô, ví dụ, mô khối u bằng cách xác định lượng protein bằng thử nghiệm như thử nghiệm từ Chemicon International. Protein liên quan sẽ được kết tủa miễn dịch từ dịch phân giải của mẫu và lượng của nó được xác định.

Phương pháp khác xác định sự biểu hiện quá mức hoặc tăng của IAP bao gồm các thể đồng dạng của chúng, bao gồm phương pháp xác định mật độ vi mạch. Mật độ này có thể, ví dụ, được xác định bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả bởi Orre và Rogers (Int J Cancer (1999), 84(2), 101-8). Phương pháp thử nghiệm cũng bao gồm bước sử dụng chất đánh dấu.

Do đó tất cả các kỹ thuật này cũng có thể được sử dụng để xác định khối u đặc biệt là thích hợp đối với việc điều trị bằng hợp chất theo sáng chế.

Do đó, theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất theo sáng chế dùng để sản xuất thuốc để điều trị hoặc phòng tình trạng bệnh hoặc tình trạng bệnh lý cho bệnh nhân người được kiểm tra sang lọc và được xác định là mắc phải, hoặc có nguy cơ mắc phải bệnh hoặc tình trạng bệnh lý mà sẽ nhạy với việc điều

trị bằng hợp chất có ái lực đối với IAP (cụ thể hơn, chất đối kháng IAP).

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) được sử dụng trong điều trị bệnh cho bệnh nhân mắc phải hoặc có nguy cơ mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh lý được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, bệnh ung thư).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong việc phòng hoặc điều trị bệnh ung thư cho bệnh nhân được chọn từ nhóm đối tượng có sự biểu hiện quá mức của một hoặc nhiều của thành viên họ IAP (ví dụ, cIAP và/hoặc XIAP).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong việc phòng hoặc điều trị bệnh ung thư cho bệnh nhân được chọn có sự sai lệch về di truyền học tế bào mà tạo ra sự biểu hiện quá mức của IAP, ví dụ, bệnh nhân được chọn có sự khuếch đại nhiễm sắc thể 11q22.

Phương pháp xác định bằng MRI đối với sự bình thường hóa mạch (ví dụ, bằng cách sử dụng xung tạo ảnh MRI, chuỗi xung, và việc tăng sự tương phản để xác định thể tích máu, kích thước mạch liên quan và khả năng thấp mạch) kết hợp với chất đánh dấu sinh học tuần hoàn cũng có thể được sử dụng để xác định cho việc điều trị bằng hợp chất theo sáng chế.

Do đó, theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến phương pháp để chuẩn đoán và điều trị tình trạng bệnh hoặc tình trạng bệnh lý xảy ra qua trung gian IAP, phương pháp này bao gồm các bước (i) kiểm tra sàng lọc bệnh nhân để xác định liệu bệnh hoặc tình trạng bệnh lý mà bệnh nhân mắc phải hoặc có thể mắc phải có phải là bệnh hoặc tình trạng bệnh lý mà sẽ nhạy với việc điều trị bằng hợp chất có ái lực đối với IAP; và (ii) nếu bệnh hoặc tình trạng bệnh lý mà bệnh nhân mắc có thể nhạy với việc điều trị bằng hợp chất có ái lực đối với IAP, thì sau đó sử dụng hợp chất có công thức (I) và nhóm phụ hoặc ví dụ về chúng như được xác định trong bản mô tả này.

Dược phẩm

Mặc dù hoạt chất có thể được sử dụng ở dạng riêng rẽ, tuy nhiên tốt hơn nếu nó có được bào chế ở dạng dược phẩm. Theo một phương án, dược phẩm là dược phẩm vô trùng.

Do đó, sáng chế còn đề cập đến dược phẩm, như được xác định trên đây, và

phương pháp bào chế dược phẩm bao gồm (ví dụ, trộn) ít nhất một hợp chất có công thức (I) (và nhóm phụ của nó như được xác định trong bản mô tả này), cùng với một hoặc nhiều tá dược được dụng và tùy ý chất phòng ngừa hoặc trị liệu khác, như được mô tả trong bản mô tả này.

(Các) tá dược được dụng có thể được chọn từ, ví dụ, chất mang (ví dụ, chất mang rắn, lỏng hoặc bán rắn), tá dược, chất pha loãng, chất làm đầy hoặc chất độn, chất tạo hạt, chất phủ, chất kiểm soát giải phóng, chất kết dính, chất gây phân rã, chất làm trơn, chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất đệm, chất phân tán, chất làm đặc, chất tạo vị, chất tạo ngọt, chất che dấu vị, chất làm ổn định hoặc tá dược bất kỳ khác thông dụng trong dược phẩm. Ví dụ về các loại tá dược khác nhau cho dược phẩm được mô tả chi tiết hơn sau đây.

Thuật ngữ “dược dụng” như được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ hợp chất, hỗn hợp chất, dược phẩm, và/hoặc dược phẩm dạng liều mà thích hợp để sử dụng tiếp xúc với mô của đối tượng (ví dụ, người) mà không tạo ra quá nhiều độc tính, sự kích ứng, đáp ứng dị ứng, hoặc vấn đề hoặc biến chứng khác, phù hợp với tỷ lệ giữa lợi ích/rủi ro hợp lý. Mỗi chất mang, tá dược, v.v., phải là “có thể chấp nhận được” theo nghĩa tương thích với các thành phần khác trong dược phẩm.

Dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) có thể được bào chế theo kỹ thuật đã biết, xem, ví dụ, tài liệu Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, USA.

Dược phẩm có thể ở dạng bất kỳ thích hợp dùng theo đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, cục bộ, trong mũi, trong phế quản, dưới lưỡi, trong mắt, tai, trực tràng, trong âm đạo, hoặc dưới da. Nếu dược phẩm được dùng ngoài đường tiêu hóa, chúng có thể được bào chế để dung theo đường tĩnh mạch, trong cơ, dưới màng bụng, dưới da hoặc để sử dụng trực tiếp vào trong bộ phận hoặc mô đích bằng cách tiêm, truyền hoặc bằng các phương pháp phân phối khác. Việc phân phối có thể bằng cách tiêm nhanh một liều thuốc, truyền nhanh hoặc truyền lâu hơn và có thể bằng cách phân phối thuốc bị động hoặc hoặc sử dụng bơm truyền hoặc bơm tiêm.

Dược phẩm thích hợp cho việc dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dung dịch tiêm vô trùng không chứa nước hoặc chứa nước mà có thể chứa chất chống oxy hóa, chất đệm, chất ức chế vi khuẩn, đồng dung môi (dung môi phụ trợ), chất hoạt động bề

mặt, hỗn hợp dung môi hữu cơ, chất tạo phức cyclodextrin, chất nhũ hóa (để tạo ra và làm ổn định được phẩm dạng nhũ tương), thành phần liposom để tạo ra liposom, polyme tạo gel để tạo ra gel polyme, chất bảo vệ đông khô và hỗn hợp của các chất để, cùng các chất khác, làm ổn định thành phần hoạt tính trong dạng hòa tan và làm cho được phẩm đẳng trương với máu của người nhận. Dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa cũng có thể sử dụng ở dạng hỗn dịch vô trùng không chứa nước hoặc chứa nước mà có thể chứa chất phân tán và chất làm đặc (R. G. Strickly, Solubilizing Excipients in oral và injectable formulations, Pharmaceutical Research, Vol 21(2) 2004, p 201-230).

Dược phẩm có thể được chứa trong vật chứa liều đơn hoặc đa liều, ví dụ, ống thuốc tiêm kín, lọ nhỏ và bơm tiêm đã được làm đầy trước, và có thể được lưu trữ bảo quản trong điều kiện khô lạnh (đông khô) mà chỉ cần bổ sung chất mang lỏng vô trùng ví dụ, nước để tiêm, trước khi sử dụng. Theo một phương án, dược phẩm được tạo ra ở dạng thành phần dược chất trong chai để tái cấu tạo bằng cách sử dụng chất pha loãng thích hợp.

Dược phẩm có thể được điều chế bằng cách làm đông khô hợp chất có công thức (I), hoặc nhóm phụ của chúng. Quá trình đông khô được dùng để chỉ quá trình làm đông lạnh dược phẩm. Do đó, đông lạnh và đông khô là các từ nghĩa trong bản mô tả này.

Dung dịch tiêm và hỗn dịch vô trùng có thể được điều chế từ vô trùng bột, hạt và viên nhỏ.

Dược phẩm theo sáng chế để tiêm ngoài đường tiêu hóa cũng có thể bao gồm dung dịch chứa nước hoặc không chứa nước vô trùng được dụng, thể phân tán, hỗn dịch hoặc nhũ tương cũng như bột vô trùng để tái cấu tạo thành dung dịch tiêm vô trùng g hoặc thể phân tán ngay trước khi sử dụng.

Ví dụ về chất mang chứa nước và không chứa nước thích hợp, chất pha loãng, các dung môi hoặc chất dẫn thuốc bao gồm nước, etanol, rượu polyhydric (như glyxerol, propylene glycol, polyetylen glycol, và rượu tương tự khác), carboxymetyl xenluloza và hỗn hợp thích hợp của chúng, dầu thực vật (như dầu hương dương, dầu cây rum, dầu ngũ cốc hoặc dầu oliu), và este hữu cơ thích hợp để tiêm như etyl oleat. Độ chảy lỏng thích hợp có thể được duy trì, ví dụ, bằng cách sử dụng hỗn hợp chất bao hoặc làm đặc như lexitin, bằng cách duy trì cỡ hạt cần thiết đối với

trường hợp thể phân tán, và bằng cách sử dụng chất hoạt động bề mặt.

Dược phẩm theo sáng chế cũng có thể chứa tá dược như chất bảo quản, chất tạo ẩm, chất tạo nhũ tương, và chất phân tán. Việc ngăn ngừa tác động của vi sinh vật có thể được thực hiện bằng cách bổ sung các chất chống vi khuẩn và chống nấm, ví dụ, paraben, clobutanol, phenol, axit sorbic, và chất tương tự. Dược phẩm cũng có thể chứa tác nhân để điều chỉnh trương lực như đường, natri clorua, và chất tương tự. Sự hấp thụ kéo dài của dạng dược phẩm để tiêm có thể được tạo ra bằng cách bổ sung tác nhân mà trì hoãn sự hấp thụ như nhôm monostearat và gelatin.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, dược phẩm ở dạng thích hợp cho việc sử dụng qua tĩnh mạch (i.v.), ví dụ, bằng cách tiêm hoặc truyền. Đối với việc sử dụng qua tĩnh mạch, dung dịch có thể được định lượng ở dạng, hoặc có thể, được tiêm trong túi truyền (chứa tá dược được dụng, như 0,9% nước muối hoặc 5% dextroza), trước khi việc sử dụng.

Theo một phương án khác, dược phẩm ở dạng thích hợp để sử dụng dưới da (sub-cutaneous - s.c.).

Dược phẩm dạng liều thích hợp để sử dụng theo đường miệng bao gồm viên nén (được bao hoặc không được bao), nang (vỏ cứng hoặc mềm), viên nén hình ovan được bao phẳng, viên thuốc, viên thuốc hình thoi, sirô, dung dịch, bột, hạt nhỏ, cốm ngọt và hỗn dịch, viên nén dưới lưỡi, viên nhện hoặc miếng dán như miếng dán miệng.

Do đó, dược phẩm dạng viên nén có thể chứa liều đơn của hoạt chất cùng với chất pha loãng trợ hoặc chất mang như đường hoặc đường rượu, ví dụ, lactoza, sucroza, sorbitol hoặc manitol; và/hoặc chất pha loãng không chứa đường như natri cacbonat, canxi phosphat, canxi cacbonat, hoặc xenluloza hoặc dẫn xuất của chúng như microcrystalline xenluloza vi tinh thể (microcrystalline cellulose - MCC), metyl xenluloza, etyl xenluloza, hydroxypropyl metyl xenluloza, và tinh bột như tinh bột ngũ cốc. Viên nén cũng có thể chứa thành phần chuẩn này như chất kết dính và chất tạo hạt như polyvinylpyrrolidon, chất gây phân rã (ví dụ, polyme chứa liên kết ngang có thể trương nở như carboxymethylxenluloza chứa liên kết ngang), chất làm trơn (ví dụ, stearat), chất bảo quản (ví dụ, paraben), chất chống oxy hóa (ví dụ, BHT), chất đệm (ví dụ phosphat hoặc chất đệm xitrat), và chất tạo bột như hỗn hợp xitrat/bicacbonat. Các tá dược nay là đã biết và do không cần thiết phải được mô tả chi tiết trong bản mô tả

này.

Viên nén có thể được tạo ra để giải phóng thuốc bằng cách tiếp xúc với dịch dạ dày (viên nén giải phóng nhanh) hoặc giải phóng theo cách được kiểm soát (viên nén giải phóng có kiểm soát) trong một khoảng thời gian dài hoặc với vùng cụ thể của đường dạ dày-ruột (gastro-intestinal - GI).

Viên nang dược phẩm có thể chứa các gelatin cứng hoặc mềm và có thể chứa thành phần hoạt chất trong dạng rắn, bán rắn, hoặc lỏng. Viên nang chứa gelatin có thể được tạo ra từ gelatin động vật hoặc tổng hợp hoặc chất tương tự có nguồn gốc từ thực vật của chúng.

Dược phẩm rắn dạng liều (ví dụ, viên nén, viên nang, v.v.) có thể được bao hoặc không được bao. Lớp bao có thể có chức năng như là lớp màng bảo vệ (ví dụ, polyme, sáp hoặc dầu bóng) hoặc cơ chế để kiểm soát sự giải phóng thuốc hoặc dùng để tạo ra dáng vẻ bề ngoài mong muốn hoặc để nhận dạng. Lớp bao (ví dụ, polyme loại Eudragit™) có thể được tạo ra để giải phóng thành phần hoạt chất tại vị trí mong muốn trong đường dạ dày-ruột. Do đó, lớp bao có thể được chọn để phân hủy dưới một số điều kiện về độ pH bên trong đường dạ dày-ruột, nhờ đó giải phóng chọn lọc hợp chất trong dạ dày hoặc trong ruột hồi, tá tràng, hỗng tràng hoặc ruột già.

Thay vì sử dụng, hoặc ngoài lớp bao, thuốc có thể có mặt trong chất nền rắn chứa chất kiểm soát giải phóng, ví dụ, chất trì hoãn giải phóng mà có thể thích hợp để giải phóng hợp chất theo cách được kiểm soát trong đường dạ dày-ruột. Ngoài ra thuốc có thể có mặt trong lớp bao polyme, ví dụ, lớp bao polyme polymetacrylat, mà có thể thích hợp để giải phóng chọn lọc hợp chất dưới các điều kiện axit và bazơ khác nhau trong đường dạ dày-ruột. Ngoài ra, chất nền hoặc lớp bao trì hoãn giải phóng có thể được tạo ra ở dạng chứa polyme dễ bị mài mòn (ví dụ, polyme anhydrit maleic) mà bị mài mòn chủ yếu và liên tục khi dạng liều này đi xuyên qua đường dạ dày-ruột. Theo một phương án khác, lớp bao có thể được tạo ra để phân rã dưới tác động của vi khuẩn trong ruột. Theo một phương án khác nữa, hoạt chất có thể được bào chế trong hệ phân phối mà kiểm soát sự giải phóng thẩm thấu của hợp chất này. Dược phẩm giải phóng thẩm thấu và giải phóng trì hoãn hoặc giải phóng kéo dài (ví dụ dược phẩm trên cơ sở nhựa trao đổi ion) có thể được bào chế theo phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Hợp chất có công thức (I) có thể được bào chế với chất mang và được sử dụng ở dạng vi hạt (hạt có kích cỡ nano), diện tích bề mặt vi hạt tăng sẽ hỗ trợ sự hấp thụ các hạt này. Ngoài ra, vi hạt còn có thể thẩm trực tiếp vào trong tế bào. Hệ phân phối thuốc dạng vi hạt được mô tả trong tài liệu “Nanoparticle Technology for Drug Delivery”, được biên tập với Ram B Gupta và Uday B. Kompella, Informa Healthcare, ISBN 9781574448573, xuất bản ngày 13 tháng 3 năm 2006. Hệ phân phối thuốc dạng vi hạt cũng được mô tả trong tài liệu J. Control. Release, 2003, 91 (1-2), 167-172, và trong tài liệu Sinha *et al.*, Mol. Cancer Ther. August 1, (2006) 5, 1909.

Dược phẩm thường chứa khoảng từ 1% (khối lượng/khối lượng - w/w) đến khoảng 95% (w/w) thành phần hoạt tính và từ 99% (w/w) đến 5% (w/w) tá dược được dụng hoặc hỗn hợp của tá dược. Đặc biệt là, dược phẩm chứa khoảng từ 20% (w/w) đến khoảng 90% (w/w) thành phần hoạt tính và từ 80% (w/w) đến 10% tá dược được dụng hoặc hỗn hợp của tá dược. Dược phẩm chứa khoảng từ 1% đến khoảng 95%, đặc biệt là khoảng từ 20% đến khoảng 90% thành phần hoạt tính. Dược phẩm theo sáng chế có thể, ví dụ, ở dạng liều đơn như ở dạng ống thuốc tiêm, lọ nhỏ, thuốc đạn, bơm tiêm đã được nạp đầy trước, viên bao đường, viên nén hoặc viên nang.

(Các)tá dược được dụng có thể được chọn theo dạng vật lý mong muốn của dược phẩm và có thể, ví dụ, được chọn từ chất pha loãng (ví dụ, chất pha loãng rắn như chất làm đầy hoặc chất độn; và chất pha loãng lỏng như các dung môi và đồng dung môi), chất gây phân rã, chất đệm, chất làm trơn, chất trợ giúp chảy, chất kiểm soát giải phóng (ví dụ, sáp hoặc polyme trì hoãn hoặc làm chậm sự giải phóng), chất kết dính, chất tạo hạt, chất màu, chất làm dẻo, chất chống oxy hóa, chất bảo quản, chất tạo vị, chất che dấu vị, chất điều chỉnh trương lực và chất phủ.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ có kiến thức để chọn lượng thích hợp của các thành phần để sử dụng trong dược phẩm. Ví dụ viên nén và viên nang thường chứa 0 đến 20% chất gây phân rã, 0 đến 5% chất làm trơn, 0 đến 5% chất trợ giúp chảy và/hoặc 0 đến 99% (w/w) chất làm đầy hoặc chất độn (phụ thuộc vào liều thuốc). Dược phẩm cũng có thể chứa 0 đến 10% (w/w) chất kết dính polyme, 0 đến 5% (w/w) chất chống oxy hóa, 0 đến 5% (w/w) chất màu. Viên nén giải phóng chậm còn chứa 0 đến 99% (w/w) polyme kiểm soát giải phóng (ví dụ, trì hoãn) polyme (phụ thuộc vào liều). Màng phủ của viên nén hoặc viên nang thường chứa 0 đến 10% (w/w) polyme, 0 đến 3% (w/w) chất màu, và/hoặc 0 đến 2% (w/w) chất làm dẻo.

Dược phẩm để sử dụng ngoài đường tiêu hóa thường chứa 0 đến 20% (w/w) chất đệm, 0 đến 50% (w/w) dung môi phụ trợ, và/hoặc 0 đến 99% (w/w) nước để tiêm (Water for Injection - WFI) (phụ thuộc vào liệu và nếu được làm đông khô). Dược phẩm để sử dụng trong cơ cũng có thể chứa 0 đến 99% (w/w) dầu.

Dược phẩm để sử dụng theo đường miệng có thể thu được bằng kết hợp thành phần hoạt tính với chất mang rắn, nếu cần, tạo hạt cho hỗn hợp tạo ra, và xử lý hỗn hợp này, nếu cần hoặc mong muốn, sau đó bổ sung tá dược thích hợp, thành viên nén, lõi viên bao đường hoặc viên nang. Cũng có thể kết hợp với polyme hoặc sáp nền mà giúp khuếch tán hoặc giải phóng thành phần hoạt tính với lượng xác định.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được bào chế ở dạng thể phân tán rắn. Thể phân tán rắn là hai hoặc nhiều pha rắn rất mịn phân tán đồng nhất. Dung dịch rắn (hệ phân tán mức độ phân tử), một loại thể phân tán rắn, là đã biết để sử dụng trong dược phẩm (xem, Chiou and Riegelman, J. Pharm. Sci., 60, 1281-1300 (1971)) và hữu dụng để làm tăng tốc độ hòa tan và độ sinh khả dụng của thuốc ít tan trong nước.

Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm rắn dạng liều chứa dung dịch rắn được mô tả trên đây. Dược phẩm rắn dạng liều bao gồm viên nén, viên nang, viên nén nhai được và viên nén phân tán được hoặc sủi bọt. Tá dược đã biết có thể được trộn với dung dịch rắn để tạo ra dược phẩm dạng liều mong muốn. Ví dụ, viên nang có thể chứa dung dịch rắn được trộn với (a) chất gây phân rã và chất làm trơn, hoặc (b) chất gây phân rã, chất làm trơn và chất hoạt động bề mặt. Ngoài ra, viên nang có thể chứa chất độn, như lactoza hoặc xenluloza vi tinh thể. Viên nén có thể chứa dung dịch rắn được trộn với ít nhất một chất gây phân rã, chất làm trơn, chất hoạt động bề mặt, chất độn và chất tạo trượt. Viên nén nhai được có thể chứa dung dịch rắn được trộn với chất độn, chất làm trơn, và nếu cần chất tạo ngọt bổ sung (như chất tạo ngọt nhân tạo), và chất tạo vị thích hợp. Dung dịch rắn cũng có thể được tạo ra bằng cách phun dung dịch chứa thuốc và polyme thích hợp lên trên bề mặt của chất mang trợ như hạt đường trợ. Sau đó, các hạt này có thể được nạp đầy vào viên nang hoặc nén thành viên nén.

Dược phẩm có thể có ở dạng “bao gói trị liệu” cho bệnh nhân chứa toàn bộ quá trình trị liệu trong bao gói duy nhất, thường là bao gói xấp. Bao gói trị liệu có ưu điểm hơn so với đơn thuốc truyền thống, trong đó dược sỹ xác định việc cấp thuốc cho người bệnh từ tổng lượng thuốc cần cung cấp, trong đó bệnh nhân dễ dàng tiếp cận với

tờ hướng dẫn sử dụng trong bao gói trị liệu, mà đơn thuốc truyền thống thiếu. Việc bao gồm tờ hướng dẫn sử dụng giúp nâng cao việc tuân thủ thuốc của bệnh nhân theo hướng dẫn của bác sĩ.

Dược phẩm để sử dụng cục bộ sử dụng và phân phối theo đường mũi bao gồm thuốc mỡ, kem, bình phun, miếng dán, gel, thuốc dạng nhỏ giọt và thuốc gài đặt (ví dụ thuốc gài đặt trong mắt). Dược phẩm này có thể được bào chế theo phương pháp đã biết.

Ví dụ có dược phẩm dùng trong trực tràng hoặc trong âm đạo bao gồm thuốc đặt âm đạo và thuốc đạn mà có thể, ví dụ, được tạo ra từ hỗn hợp chất dạng xấp hoặc có thể đúc tạo hình chứa hoạt chất. Dung dịch của hoạt chất cũng có thể được sử dụng trong trực tràng.

Dược phẩm để sử dụng bằng cách xông có thể được tạo ra ở dạng dược phẩm để xông dạng bột hoặc lỏng hoặc dược phẩm để phun dạng bột, và có thể được sử dụng ở dạng chuẩn bằng cách sử dụng thiết bị xông hít bột hoặc thiết bị định lượng sol khí. Các thiết bị này là đã biết. Để sử dụng bằng cách xông, dược phẩm dạng bột thường chứa hoạt chất cùng với chất pha loãng rắn dạng bột như lactoza.

Hợp chất có công thức (I) sẽ thường có mặt ở dạng liều đơn và, do đó, sẽ thường chứa hợp chất hữu hiệu để tạo ra lượng mong muốn có sinh học hoạt tính. Ví dụ, dược phẩm có thể chứa từ 1 nanogam đến 2 gam thành phần hoạt tính, ví dụ, từ 1 nanogam đến 2 miligam thành phần hoạt tính. Trong các khoảng giá trị này, các khoảng có giá trị cụ thể nhỏ hơn của hợp chất là 0,1 miligam đến 2 gam thành phần hoạt tính (thường là từ 10 miligam đến 1 gram, ví dụ, 50 miligam đến 500 miligam), hoặc 1 microgam đến 20 miligam (ví dụ 1 microgam đến 10 miligam, ví dụ, 0,1 miligam đến 2 miligam thành phần hoạt tính).

Đối với dược phẩm dùng theo đường miệng, dược phẩm dạng liều đơn có thể chứa từ 1 milligram đến 2 gam, thường là 10 miligam đến 1 gram, ví dụ, 50 miligam đến 1 gram, ví dụ, 100 miligam đến 1 gram hoạt chất

Hoạt chất sẽ được sử dụng cho bệnh nhân cần điều trị (ví dụ người hoặc động vật) với lượng hữu hiệu để thu được tác dụng trị liệu mong muốn.

Hợp chất được sử dụng

Hợp chất có công thức (I) và nhóm phụ như được xác định trong bản mô tả này có thể hữu dụng trong việc phòng hoặc điều trị các tình trạng bệnh hoặc tình trạng bệnh lý xảy ra qua trung gian IAP. Do đó, theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong tài liệu này trong điều trị tình trạng bệnh hoặc tình trạng bệnh lý xảy ra qua trung gian IAP, như XIAP và/hoặc cIAP (ví dụ, bệnh ung thư). Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong tài liệu này được sử dụng trong điều trị tình trạng bệnh hoặc tình trạng bệnh lý (ví dụ, bệnh ung thư). Ví dụ về tình trạng bệnh và tình trạng bệnh lý này là như được mô tả trên đây, và đặc biệt là bệnh ung thư.

Hợp chất thường được sử dụng cho đối tượng cần điều trị, ví dụ, người hoặc động vật, đặc biệt là người.

Hợp chất sẽ thường được sử dụng với lượng mà có tác dụng trị liệu hoặc phòng bệnh và thường không độc. Tuy nhiên, trong một số trường hợp (ví dụ đối với trường hợp bệnh gây nguy hiểm đến tính mạng), lợi ích của việc sử dụng hợp chất có công thức (I) có thể có nhiều ảnh hưởng hơn các nhược điểm do các tác dụng phụ hoặc gây độc bất kỳ, trong trường hợp này có thể xem xét khả năng sử dụng hợp chất với lượng mà có thể tạo ra độc tính.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong khoảng thời gian dài để duy trì tác dụng trị liệu có lợi hoặc có thể được sử dụng trong thời gian ngắn. Ngoài ra, chúng có thể được sử dụng theo cách liên tục hoặc theo cách mà tạo ra liều gián đoạn (ví dụ, theo cách ngắt quãng).

Liều hàng ngày cụ thể của hợp chất có công thức (I) có thể nằm trong khoảng từ 100 picogram đến 100 miligram mỗi kilogram thể trọng, thường là 5 nanogram đến 25 miligram mỗi kilogram thể trọng, và thường là 10 nanogram đến 15 miligram mỗi kilogram (ví dụ, 10 nanogram đến 10 miligram, và thường là 1 microgam đến 20 miligram mỗi kilogram thể trọng, ví dụ, 1 microgam đến 10 miligram mỗi kilogram thể trọng) mỗi kilogram thể trọng mặc dù liều cao hơn hoặc liều thấp hơn có thể được sử dụng nếu cần. Hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng trên hàng ngày hoặc được sử dụng lặp lại, ví dụ, mỗi 2, hoặc 3, hoặc 4, hoặc 5, hoặc 6, hoặc 7, hoặc 10 hoặc 14, hoặc 21, hoặc 28 ngày.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng theo đường miệng với khoảng liều

thích hợp, ví dụ, 1 đến 1500 mg, 2 đến 800 mg, hoặc 5 đến 500 mg, ví dụ, 2 đến 200 mg hoặc 10 đến 1000 mg, ví dụ cụ thể về liều bao gồm 10, 20, 50 và 80 mg. Hợp chất có thể được sử dụng một lần hoặc nhiều hơn mỗi ngày. Hợp chất có thể được sử dụng liên tục (cụ thể hơn, được sử dụng mỗi ngày mà không phải dừng lại trong suốt thời gian của chế độ điều trị). Ngoài ra, hợp chất có thể được sử dụng một cách gián đoạn (cụ thể hơn, được dùng liên tục trong một khoảng thời gian cụ thể như một tuần, sau đó dừng sử dụng trong khoảng thời gian như một tuần và sau đó lại được sử dụng liên tục trong một khoảng thời gian như một tuần và tiếp tục lặp lại trong toàn bộ thời gian của chế độ điều trị). Ví dụ về chế độ điều trị liên quan đến việc sử dụng gián đoạn bao gồm chế độ trong đó việc sử dụng theo chu trình sử dụng thuốc một tuần, dừng một tuần; hoặc sử dụng thuốc hai tuần, dừng một tuần; hoặc sử dụng thuốc ba tuần, dừng một tuần; hoặc sử dụng thuốc hai tuần on, dừng hai tuần; hoặc sử dụng thuốc bốn tuần, dừng hai tuần; hoặc sử dụng thuốc một tuần, dừng ba tuần - trong một hoặc nhiều chu trình, ví dụ, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 chu trình hoặc nhiều hơn.

Theo một chế độ định liều cụ thể, bệnh nhân sẽ được tiêm truyền hợp chất có công thức (I) trong khoảng thời gian một giờ mỗi ngày trong khoảng thời gian lên đến 9 ngày, đặc biệt là trong khoảng thời gian lên đến 5 ngày trong một tuần, và việc điều trị được lặp lại trong khoảng thời gian mong muốn như hai đến bốn tuần, đặc biệt là mỗi ba tuần.

Đặc biệt hơn là, bệnh nhân có thể được tiêm truyền của hợp chất có công thức (I) trong khoảng thời gian một giờ mỗi ngày trong 5 ngày và việc điều trị được lặp lại mỗi ba tuần.

Theo một chế độ định liều cụ thể khác, bệnh nhân được tiêm truyền trong 30 phút đến 1 giờ, sau đó duy trì việc tiêm truyền với các khoảng thời gian khác, ví dụ, 1 đến 5 giờ, ví dụ, 3 giờ.

Theo một chế độ định liều cụ thể khác, bệnh nhân được tiêm truyền trong khoảng thời gian 12 giờ đến 5 ngày, đặc biệt là tiêm truyền liên tục từ 24 giờ đến 72 giờ.

Theo một chế độ định liều cụ thể khác nữa, bệnh nhân được cho sử dụng hợp chất theo đường miệng một lần một tuần.

Theo một chế độ định liều cụ thể khác nữa, bệnh nhân được cho sử dụng hợp

chất theo đường miệng một lần một ngày trong khoảng thời gian giữa 7 và 28 ngày như 7, 14 hoặc 28 ngày.

Theo một chế độ định liều cụ thể khác nữa, bệnh nhân được cho sử dụng hợp chất theo đường miệng một lần một ngày trong 1 ngày, 2 ngày, 3 ngày, 5 ngày hoặc 1 tuần, sau đó dừng sử dụng trong khoảng thời gian cần thiết để hoàn thành chu trình một hoặc hai tuần.

Theo một chế độ định liều cụ thể khác nữa, bệnh nhân được cho sử dụng hợp chất theo đường miệng một lần một ngày trong 2 tuần sau đó dừng sử dụng trong 2 tuần.

Theo một chế độ định liều cụ thể khác nữa, bệnh nhân được cho sử dụng hợp chất theo đường miệng một lần một ngày trong 2 tuần sau đó dừng sử dụng trong 1 tuần.

Theo một chế độ định liều cụ thể khác nữa, bệnh nhân được cho sử dụng hợp chất theo đường miệng một lần một ngày trong 1 tuần sau đó dừng sử dụng trong 1 tuần.

Tuy nhiên, lượng của hợp chất được sử dụng và loại dược phẩm được sử dụng sẽ tương ứng với bản chất của bệnh hoặc tình trạng sinh bệnh lý đang được điều trị và sẽ theo hướng dẫn của bác sỹ.

Chất đối kháng IAP được phát hiện là có thể được sử dụng dưới dạng riêng rẽ hoặc kết hợp với chất chống ung thư khác. Ví dụ, có thể có lợi khi kết hợp chất đối kháng mà gây ra sự chết tế bào theo chương trình với chất khác mà tác động thông qua các cơ chế khác nhau để điều hòa sự phát triển của tế bào, do đó, điều trị hai của nhiều đặc điểm phát triển của bệnh ung thư. Thử nghiệm kết hợp có thể được thực hiện, ví dụ, như được mô tả trong tài liệu Chou TC, Talalay P. Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs hoặc enzyme inhibitors. *Adv Enzym Regulat* 1984;22: 27–55.

Hợp chất như được xác định trong bản mô tả này có thể được sử dụng ở dạng tác nhân trị liệu riêng rẽ hoặc chúng có thể được sử dụng trong liệu pháp trị liệu kết hợp với một trong số các nhóm nhiều hơn các hợp chất khác (hoặc các liệu pháp điều trị) để điều trị tình trạng bệnh cụ thể, ví dụ, bệnh liên quan đến khối u như bệnh ung

thư như được xác định trên đây. Để điều trị tình trạng bệnh lý trên đây, hợp chất theo sáng chế có thể thuận lợi là được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất trị liệu khác, đặc biệt hơn là, với chất chống ung thư khác hoặc tá dược (chất hỗ trợ trong trị liệu) trong điều trị bệnh ung thư. Ví dụ về các chất trị liệu hoặc việc điều trị khác mà có thể được sử dụng cùng nhau (một cách đồng thời hoặc với các khoảng thời gian khác nhau) với hợp chất có công thức (I) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở:

Chất ức chế topoisomeraza I;

Chất chống chuyển hóa;

Chất hướng đích tubulin;

Chất gắn kết ADN và chất ức chế topoisomeraza II;

Chất alkyl hóa;

Kháng thể đơn dòng;

Kháng hormone;

Chất ức chế chuyển đổi tín hiệu;

Chất ức chế proteasom;

Chất ức chế methyl transferaza ADN;

Xytokin và retinoit;

Trị liệu hướng đích cromatin;

Xạ trị; và

Chất phòng ngừa hoặc trị liệu khác.

Ví dụ cụ thể về chất chống ung thư hoặc tá dược (hoặc muối của chúng), bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất bất kỳ được chọn từ nhóm (i)-(xlvii), và tùy ý nhóm (xlviii), sau đây:

(i) Hợp chất platin, ví dụ, xisplatin (tùy ý được kết hợp với amifostin), carboplatin hoặc oxaliplatin;

(ii) Hợp chất taxan, ví dụ, paclitaxel, hạt liên kết protein paclitaxel (Abraxane™), docetaxel, cabazitaxel hoặc larotaxel;

(iii) Chất ức chế topoisomeraza I, ví dụ, hợp chất camptothecin, ví dụ, camptothecin,

irinotecan (CPT11), SN-38, hoặc topotecan;

(iv) Chất ức chế topoisomeraza II, ví dụ, epipodophyllotoxin kháng khối u hoặc dẫn xuất podophyllotoxin, ví dụ, etoposít, hoặc teniposít;

(v) Vinca alkaloit, ví dụ, vinblastin, vincristin, liposomal vincristin (Onco-TCS), vinorelbin, vindesin, vinflunin hoặc vinvesir;

(vi) Dẫn xuất nucleosit, ví dụ, 5-flouraxil (5-FU, tùy ý kết hợp với leucovorin), gemxitabin, capexitabin, tegafur, UFT, S1, cladribin, xytarabin (Ara-C, xytosin arabinosit), fludarabin, clofarabin, hoặc nelarabin;

(vii) Chất chống chuyển hóa, ví dụ, clofarabin, aminopterin, hoặc metotrexat, azaxitidin, xytarabin, floxuridin, pentostatin, thioguanin, thiopurin, 6-mercaptopurin, hoặc hydroxyurea (hydroxycarbamit);

(viii) Chất alkyl hóa, như mù tạc nitơ hoặc nitrosourea, ví dụ, xyclophosphamit, clorambucil, carmustin (BCNU), bendamustin, thiotepa, melphalan, treosulfan, lomustin (CCNU), altretamin, busulfan, dacarbazin, estramustin, fotemustin, ifosfamid (tùy ý kết hợp với mesna), pipobroman, procarbazin, streptozoxin, temozolomit, uraxil, mechlorethamin, metylxyclohexylcloetylnitrosurea, hoặc nimustin (ACNU);

(ix) Antraxyclin, anthracenedion và thuốc liên quan, ví dụ, daunorubixin, doxorubixin (tùy ý kết hợp với dexrazoxan), dược phẩm liposom của doxorubixin (eg. Caelyx™, Myocet™, Doxil™), idarubixin, mitoxantron, epirubixin, amsacrin, hoặc valrubixin;

(x) Epothilon, ví dụ, ixabepilon, patupilon, BMS-310705, KOS-862 và ZK-EPO, epothilon A, epothilon B, desoxyepothilon B (còn được gọi là epothilon D hoặc KOS-862), aza-epothilon B (còn được gọi là BMS-247550), aulimalua, isolaualimalua, hoặc luteobin;

(xi) Chất ức chế metyl transferaza ADN, ví dụ, temozolomid, azaxytidin hoặc dexitabin, hoặc SGI-110;

(xii) Antifolat, ví dụ, metotrexat, pemetrexed dinatri, hoặc raltitrexed;

(xiii) Kháng sinh gây độc tế bào, ví dụ, antinomycin D, bleomycin, mitomycin C, dactinomycin, carminomycin, daunomycin, levamisol, plicamycin, hoặc mithramycin;

(xiv) Chất gắn kết tubulin, ví dụ, combrestatin, colchixin hoặc nocodazol;

(xv) Chất ức chế chuyển đổi tín hiệu như chất ức chế kinaza (ví dụ, chất ức chế thụ thể yếu tố phát triển biểu mô (EGFR), chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng mạch máu nội mô (VEGFR), chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc từ tiểu cầu (PDGFR), chất ức chế kinaza hướng nhiều đích (MTKI), chất ức chế Raf, chất ức chế mTOR, ví dụ, imatinib mesylat, erlotinib, gefitinib, dasatinib, lapatinib, dovotinib, axitinib, nilotinib, vandetanib, vatalinib, pazopanib, sorafenib, sunitinib, temsirolimus, everolimus (RAD 001), vemurafenib (PLX4032/RG7204), dabrafenib, encorafenib hoặc chất ức chế kinaza I κ B như SAR-113945, bardoxolon, BMS-066, BMS-345541, IMD-0354, IMD-2560, hoặc IMD-1041, hoặc chất ức chế MEK như selumetinib (AZD6244) và trametinib (GSK121120212);

(xvi) Chất ức chế aurora kinaza ví dụ AT9283, barasertib (AZD1152), TAK-901, MK0457 (VX680), xenisertib (R-763), danusertib (PHA-739358), alisertib (MLN-8237), hoặc MP-470;

(xvii) Chất ức chế CDK ví dụ AT7519, roscovitin, seliciclib, alvoxidib (flavopiridol), dinaciclib (SCH-727965), 7-hydroxy-staurosporin (UCN-01), JNJ-7706621, BMS-387032 (a.k.a. SNS-032), PHA533533, PD332991, ZK-304709, hoặc AZD-5438;

(xviii) Chất ức chế PKA/B và chất ức chế con đường PKB (akt) ví dụ chất ức chế AKT như KRX-0401 (perifosin/NSC 639966), ipatasertib (GDC-0068; RG-7440), afuresertib (GSK-2110183; 2110183), MK-2206, MK-8156, AT13148, AZD-5363, triciribine phosphat (VQD-002; trixiribin phosphat monohydrat (API-2; TCN-P; TCN-PM; VD-0002), RX-0201, NL-71-101, SR-13668, PX-316, AT13148, AZ-5363, semaphore, SF1126, hoặc enzastaurin HCl (LY317615) hoặc chất ức chế MTOR như chất tương tự rapamycin như RAD 001 (everolimus), CCI 779 (temsirolimus), AP23573 và ridaforolimus, sirolimus (còn được gọi là rapamycin), AP23841 và AP23573, chất ức chế calmodulin, ví dụ, CBP-501 (chất ức chế chuyển vị đầu nhánh), enzastaurin HCl (LY317615) hoặc chất ức chế PI3K như dactolisib (BEZ235), buparlisib (BKM-120; NVP-BKM-120), BYL719, copanlisib (BAY-80-6946), ZSTK-474, CUDC-907, apitolisib (GDC-0980; RG-7422), pictilisib (pictrelisib, GDC-0941, RG-7321), GDC-0032, GDC-0068, GSK-2636771, idelalisib (còn gọi là CAL-101, GS 1101, GS-1101), MLN1117 (INK1117), MLN0128 (INK128), IPI-145 (INK1197), LY-3023414, ipatasertib, afuresertib, MK-2206, MK-8156, LY-3023414, LY294002, SF1126 hoặc PI-103, hoặc sonolisib (PX-866);

(xix) Chất ức chế Hsp90 ví dụ AT13387, herbimycin, geldanamycin (GA), 17-allylamino-17-desmethoxygeldanamycin (17-AAG), ví dụ, NSC-330507, Kos-953 và CNF-1010, 17-dimethylaminoethylamino-17-demethoxygeldanamycin hydrochlorua (17-DMAG), ví dụ, NSC-707545 và Kos-1022, NVP-AUY922 (VER-52296), NVP-BEP800, CNF-2024 (BIIB-021, purin dùng theo đường miệng), ganetespib (STA-9090), SNX-5422 (SC-102112) hoặc IPI-504;

(xx) Kháng thể đơn dòng (không được kết hợp hoặc được kết hợp với đồng vị phóng xạ, toxin hoặc chất khác), dẫn xuất kháng thể và chất liên quan, như kháng thể kháng CD, kháng VEGFR, kháng HER2, kháng CTLA4, kháng PD-1 hoặc kháng thể kháng EGFR, ví dụ, rituximab (CD20), ofatumumab (CD20), ibritumomab tiuxetan (CD20), GA101 (CD20), tositumomab (CD20), epratuzumab (CD22), lintuzumab (CD33), gemtuzumab ozogamixin (CD33), alemtuzumab (CD52), galiximab (CD80), trastuzumab (kháng thể HER2), pertuzumab (HER2), trastuzumab-DM1 (HER2), ertumaxomab (HER2 và CD3), xetuximab (EGFR), panitumumab (EGFR), nexitumumab (EGFR), nimotuzumab (EGFR), bevaxizumab (VEGF), catumaxumab (EpCAM và CD3), abagovomab (CA125), farletuzumab (thụ thể folat), elotuzumab (CS1), denosumab (phối tử RANK), figitumumab (IGF1R), CP751,871 (IGF1R), mapatumumab (thụ thể TRAIL), metMAB (met), mitumomab (gangliosit GD3), naptumomab estafenatox (5T4), siltuximab (IL6), hoặc chất điều biến miễn dịch như kháng thể phong bế CTLA-4 và/hoặc kháng thể kháng PD-1 và PD-L1 và/hoặc PD-L2 ví dụ ipilimumab (CTLA4), MK-3475 (pembrolizumab, còn được gọi là lambrolizumab, kháng thể kháng PD-1), nivolumab (kháng thể kháng PD-1), BMS-936559 (kháng thể kháng PD-L1), MPDL320A, AMP-514 hoặc MEDI4736 (kháng thể kháng PD-L1), hoặc tremelimumab (còn được gọi là tixilimumab, CP-675,206, kháng thể kháng CTLA-4);

(xxi) Chất đối kháng thụ thể estrogen hoặc các chất điều biến thụ thể estrogen chọn lọc (SERMs) hoặc chất ức chế tổng hợp estrogen, ví dụ, tamoxifen, fulvestrant, toremifen, droloxifen, faslodex, hoặc raloxifen;

(xxii) Chất ức chế aromataza và thuốc liên quan, như exemestan, anastrozol, letrozol, testolacton aminoglutethimit, mitotan hoặc vorozol;

(xxiii) Chất đối kháng androgen (cụ thể hơn, chất đối kháng thụ thể androgen) và chất

liên quan ví dụ bicalutamit, nilutamit, flutamit, xyproteron, hoặc ketoconazol;

(xxiv) Hocmon và chất tương tự của chúng như medroxyprogesteron, diethylstilbestrol (còn được gọi là diethylstilboestrol) hoặc octreotit;

(xxv) Steroit ví dụ dromostanolon propionat, megestrol axetat, nandrolon (decanoat, phenpropionat), fluoxymestron hoặc gossypol,

(xxvi) Chất ức chế 17alpha-hydroxylaza-17,20-lyaza xytocrom P450 steroid (CYP17), ví dụ, abirateron;

(xxvii) Chất chủ vận hoặc chất đối kháng hocmon giải phóng gonadotropin (GnRAs) ví dụ abarelix, goserelin axetat, histrelin axetat, leuprolid axetat, triptorelin, buserelin, hoặc deslorelin;

(xxviii) Glucocorticoid, ví dụ, prednison, prednisolon, dexametason;

(xxix) Chất biệt hóa, như retinoid, retinoid, vitamin D hoặc axit retinoic và chất ức chế quá trình trao đổi chất của axit retinoic (RAMBA) ví dụ accutan, alitretinoin, bexaroten, hoặc tretinoin;

(xxx) Chất ức chế farnesyltransferaza ví dụ tipifarnib;

(xxxi) Chất trị liệu hướng đích cromatin như chất ức chế histon deacetylaza (HDAC) ví dụ panobinostat, resminostat, abexinostat, vorinostat, romidepsin, belinostat, entinostat, quisinostat, praxinostat, tefinostat, moxetinostat, givinostat, CUDC-907, CUDC-101, ACY-1215, MGCD-290, EVP-0334, RG-2833, 4SC-202, romidepsin, AR-42 (Ohio State University), CG-200745, axit valproic, CKD-581, natri butyrat, axit suberoylanilua hydroxamit (SAHA), depsipeptit (FR 901228), daxinostat (NVP-LAQ824), R306465/ JNJ-16241199, JNJ-26481585, trichostatin A, chlamydoxin, A-173, JNJ-MGCD-0103, PXD-101, hoặc apixidin;

(xxxii) Chất ức chế proteasom ví dụ bortezomib, carfilzomib, delanzomib (CEP-18770), ixazomib (MLN-9708), oprozomib (ONX-0912) hoặc marizomib;

(xxxiii) Thuốc quang động ví dụ porfimer natri hoặc temoporfin;

(xxxiv) Chất chống ung thư có nguồn gốc từ sinh vật biển như trabectedin;

(xxxv) Thuốc được đánh dấu phóng xạ dùng trong xạ trị, ví dụ, bằng đồng vị phát xạ hạt beta (ví dụ, Iod-131, Ytri-90) hoặc đồng vị phát xạ hạt alpha (ví dụ, Bismut-213

hoặc Actini-225) ví dụ ibritumomab hoặc Iod tositumomab;

(xxxvi) Chất ức chế telomera ví dụ telomestatin;

(xxxvii) Chất ức chế metalloproteinaza gian bào ví dụ batimastat, marimastat, prinostat hoặc metastat;

(xxxviii) Interferon tái tổ hợp (như interferon- γ và interferon α) và interleukin (ví dụ, interleukin 2), ví dụ, aldesleukin, denileukin diflitox, interferon alfa 2a, interferon alfa 2b, hoặc peginterferon alfa 2b;

(xxxix) Chất điều biến đáp ứng miễn dịch chọn lọc ví dụ thalidomit, hoặc lenalidomit;

(xl) Vacxin trị liệu như sipuleucel-T (Provenge) hoặc OncoVex;

(xli) Chất hoạt hóa xytokin bao gồm pixibanil, romurtide, sizofiran, virulizin, hoặc thymosin;

(xlii) Arsen trioxit;

(xliii) Chất ức chế thụ thể liên kết với protein G (GPCR) ví dụ atrasentan;

(xliv) Enzym như L-asparaginaza, pegaspargaza, rasburicaza, hoặc pegademaza;

(xlv) Chất ức chế sửa chữa ADN như chất ức chế PARP, ví dụ, olaparib, velaparib, iniparib, INO-1001, AG-014699, hoặc ONO-2231;

(xlvi) Chất chủ vận thụ thể chết (ví dụ, thụ thể phối tử gây chết tế bào theo chương trình liên quan đến TNF (TRAIL)), như mapatumumab (còn được gọi là HGS-ETR1), conatumumab (còn được gọi là AMG 655), PRO95780, lexatumumab, dulanermin, CS-1008, apomab hoặc phối tử TRAIL tái tổ hợp như phối tử TRAIL/Apo2 ở người tái tổ hợp;

(xlvii) Chất phòng bệnh (chất phụ trợ); cụ thể hơn, chất mà làm giảm hoặc thuyên giảm một số của tác dụng phụ liên quan đến hóa chất trị liệu, ví dụ

chất chống gây nôn,

chất mà ngăn ngừa hoặc làm giảm thời gian làm giảm bạch cầu trung tính liên quan đến liệu pháp hóa trị liệu và ngăn ngừa biến chứng mà phát sinh do giảm lượng tiểu cầu, tế bào máu đỏ hoặc tế bào máu trắng, ví dụ, interleukin-11 (ví dụ, oprelvekin), erythropoietin (EPO) và chất tương tự của chúng (ví dụ, darbepoetin alfa),

chất tương tự yếu tố kích thích cụm khuẩn như yếu tố kích thích cụm khuẩn đại thực bào bạch cầu hạt (GM-CSF) (ví dụ, sargramostim), và yếu tố kích thích cụm khuẩn bạch cầu hạt (G-CSF) và chất tương tự của chúng (ví dụ, filgrastim, pegfilgrastim),

chất mà ức chế tái hấp thụ xương như denosumab hoặc bisphosphonat, ví dụ, zoledronat, axit zoledronic, pamidronat và ibandronat,

chất mà kìm hãm đáp ứng viêm như dexametason, prednison, và prednisolon,

chất được sử dụng để giảm lượng máu có hocmon phát triển và IGF-I (và hocmon khác) trong bệnh nhân với khối u tạo ra hocmon hiểm khác hoặc bệnh to cực chi, như dạng tổng hợp của hocmon somatostatin, ví dụ, octreotit axetat,

thuốc giải độc dùng cho thuốc mà giảm lượng của axit folic như leucovorin, hoặc axit folinic,

chất trị đau, ví dụ, opiat như morphin, diamorphin và fentanyl,

thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) như chất ức chế COX-2 ví dụ xelecoxib, etoricoxib và lumiracoxib,

chất trị viêm niêm mạc, ví dụ, palifermin,

chất điều trị tác dụng phụ bao gồm chứng chán ăn, hội chứng suy giảm sức khỏe, phù nề hoặc nghẽn mạch huyết khối, như megestrol axetat.

Theo một phương án, chất chống ung thư được chọn từ interferon tái tổ hợp (như interferon- γ và interferon α) và interleukin (ví dụ, interleukin 2), ví dụ, aldesleukin, denileukin diftitox, interferon alfa 2a, interferon alfa 2b, hoặc peginterferon alfa 2b; interferon- α 2 (500 μ /ml) đặc biệt là interferon- β ; và chất ức chế chuyển đổi tín hiệu như chất ức chế kinaza (ví dụ, chất ức chế thụ thể yếu tố phát triển biểu mô (EGFR), chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng mạch máu nội mô (VEGFR), chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc từ tiểu cầu (PDGFR), chất ức chế kinaza hướng nhiều đích (MTKI), chất ức chế Raf, mTOR chất ức chế ví dụ imatinib mesylat, erlotinib, gefitinib, dasatinib, lapatinib, dovotinib, axitinib, nilotinib, vandetanib, vatalinib, pazopanib, sorafenib, sunitinib, temsirolimus, everolimus (RAD 001), vemurafenib (PLX4032/RG7204), dabrafenib, encorafenib hoặc chất ức chế kinaza I κ B như SAR-113945, bardoxolon, BMS-066, BMS-345541, IMD-0354, IMD-2560, hoặc IMD-1041, hoặc chất ức chế MEK như selumetinib (AZD6244) và

trametinib (GSK121120212), đặc biệt là chất ức chế Raf (ví dụ, vemurafenib) hoặc chất ức chế MEK (ví dụ, trametinib).

Mỗi trong số hợp chất có mặt trong dược phẩm kết hợp theo sáng chế có thể ở trong chế độ liều thay đổi riêng rẽ và các đường sử dụng khác nhau. Do đó, liều lượng của mỗi trong số hai hoặc nhiều hơn hai chất có thể khác nhau: mỗi hợp chất có thể được sử dụng tại cùng một thời điểm hoặc tại các thời điểm khác nhau. Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ xác định được chế độ định liều và được liệu pháp điều trị kết hợp để sử dụng. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất khác mà được sử dụng theo chế độ trị liệu kết hợp hiện hành của chúng. Ví dụ về chế độ trị liệu kết hợp tiêu chuẩn được mô tả sau đây.

Thuận lợi là, hợp chất taxan được sử dụng với liều là 50 đến 400 mg mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ, 75 đến 250 mg/m^2 , đặc biệt là đối với paclitaxel với liều khoảng 175 đến 250 mg/m^2 và đối với doxorubicin trong khoảng 75 đến 150 mg/m^2 cho mỗi quá trình điều trị.

Thuận lợi là, camptothecin hợp chất được sử dụng với liều là 0,1 đến 400 mg mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ, 1 đến 300 mg/m^2 , đặc biệt là đối với irinotecan với liều khoảng 100 đến 350 mg/m^2 và đối với topotecan trong khoảng 1 đến 2 mg/m^2 cho mỗi quá trình điều trị.

Thuận lợi là, dẫn xuất podophyllotoxin kháng khối u được sử dụng với liều là 30 đến 300 mg mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ, 50 đến 250 mg/m^2 , đặc biệt là đối với etoposide với liều khoảng 35 đến 100 mg/m^2 và đối với teniposide trong khoảng 50 đến 250 mg/m^2 cho mỗi quá trình điều trị.

Thuận lợi là, vinca alkaloid kháng khối u được sử dụng với liều là 2 đến 30 mg mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, đặc biệt là đối với vinblastin với liều khoảng 3 đến 12 mg/m^2 , đối với vincristin với liều khoảng 1 đến 2 mg/m^2 , và đối với vinorelbine với liều khoảng 10 đến 30 mg/m^2 cho mỗi quá trình điều trị.

Thuận lợi là, dẫn xuất nucleoside kháng khối u được sử dụng với liều là 200 đến 2500 mg mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ, 700 đến 1500 mg/m^2 ,

đặc biệt là đối với 5-FU với liều là 200 đến 500mg/m², đối với gemxitabin với liều khoảng 800 đến 1200 mg/m² và đối với capexitabin trong khoảng 1000 đến 2500 mg/m² cho mỗi quá trình điều trị.

Thuận lợi là, chất alkyl hóa như mù tạc nitơ hoặc nitrosoourea được sử dụng với liều là 100 đến 500 mg mỗi mét vuông (mg/m²) diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ, 120 đến 200 mg/m², đặc biệt là đối với xyclophosphamit với liều khoảng 100 đến 500 mg/m², đối với clorambuxil với liều khoảng 0,1 đến 0,2 mg/kg, đối với carmustin với liều khoảng 150 đến 200 mg/m², và đối với lomustin với liều khoảng 100 đến 150 mg/m² cho mỗi quá trình điều trị.

Thuận lợi là, dẫn xuất antraxyclin kháng khối u được sử dụng với liều là 10 đến 75 mg mỗi mét vuông (mg/m²) diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ, 15 đến

60 mg/m², đặc biệt là đối với doxorubixin với liều khoảng 40 đến 75 mg/m², đối với daunorubixin với liều khoảng 25 đến 45mg/m², và đối với idarubixin với liều khoảng 10 đến 15 mg/m² cho mỗi quá trình điều trị.

Thuận lợi là, chất đối kháng estrogen được sử dụng với liều khoảng 1 đến 100 mg mỗi ngày phụ thuộc vào chất và tình trạng bệnh lý đang được điều trị. Thuận lợi là, tamoxifen được sử dụng theo đường miệng với liều là 5 đến 50 mg, đặc biệt là 10 đến 20 mg hai lần mỗi ngày, tiếp tục việc trị liệu trong khoảng thời gian hữu hiệu để thu được và duy trì tác dụng trị liệu. Thuận lợi là, toremifen được sử dụng theo đường miệng với liều khoảng 60mg một lần mỗi ngày, tiếp tục việc trị liệu trong khoảng thời gian hữu hiệu để thu được và duy trì tác dụng trị liệu. Thuận lợi là, anastrozol được sử dụng theo đường miệng với liều khoảng 1mg một lần mỗi ngày. Thuận lợi là, droloxifen được sử dụng theo đường miệng với liều khoảng 20 đến 100mg một lần mỗi ngày. Thuận lợi là, raloxifen được sử dụng theo đường miệng với liều khoảng 60mg một lần mỗi ngày. Thuận lợi là, exemestan được sử dụng theo đường miệng với liều khoảng 25mg một lần mỗi ngày.

Thuận lợi là, kháng thể được sử dụng với liều khoảng 1 đến 5 mg mỗi mét vuông (mg/m²) diện tích bề mặt cơ thể, hoặc ở dạng đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, nếu khác nhau. Trastuzumab thuận lợi là được sử dụng với liều là 1 đến 5 mg mỗi mét vuông (mg/m²) diện tích bề mặt cơ thể, đặc biệt là 2 đến 4mg/m² cho mỗi quá trình điều trị.

Nếu hợp chất có công thức (I) được sử dụng trong liệu pháp trị liệu kết hợp với một, hai, ba, bốn hoặc nhiều hơn các chất trị liệu khác (đặc biệt là một hoặc hai, đặc biệt hơn là một), hợp chất có thể được sử dụng một cách đồng thời hoặc một cách liên tục. Nếu được sử dụng liên tục, hai hoặc nhiều hơn hai hợp chất sẽ được sử dụng tại một thời điểm và với lượng và cách sử dụng mà hữu hiệu để tạo ra các tác dụng có lợi hoặc hiệp đồng. Khi được sử dụng một cách liên tục, chúng có thể được sử dụng với khoảng thời gian tương đối gần nhau (ví dụ trong khoảng 5 đến 10 phút) hoặc với khoảng thời gian dài hơn (ví dụ 1, 2, 3, 4 hoặc nhiều hơn giờ, hoặc thậm chí dài hơn nếu cần), chế độ liều chính xác được xác định bởi đặc tính của (các) chất trị liệu. Các liều này có thể được sử dụng ví dụ một lần, hai lần hoặc nhiều hơn cho mỗi quá trình điều trị, mà có thể được lặp lại ví dụ mỗi 7, 14, 21 hoặc 28 ngày.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) để sản xuất thuốc để sử dụng trong trị liệu trong đó hợp chất này được sử dụng kết hợp với một, hai, ba, hoặc bốn các chất trị liệu khác. Trong một phương án khác, sáng chế đề cập đến thuốc để điều trị bệnh ung thư mà chứa hợp chất có công thức (I) trong đó thuốc này được sử dụng kết hợp với một, hai, ba, hoặc bốn các chất trị liệu khác. Sáng chế còn đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức (I) để sản xuất thuốc để tăng cường hoặc làm tăng khả năng đáp ứng cho bệnh nhân mắc bệnh ung thư trong đó bệnh nhân đang được điều trị bằng một, hai, ba, hoặc bốn các chất trị liệu khác.

Cần phải hiểu rằng phương pháp và thứ tự sử dụng và liều lượng tương ứng và chế độ trị liệu cụ thể đối với mỗi thành phần của dược phẩm kết hợp sẽ phụ thuộc vào chất trị liệu cụ thể khác khác và hợp chất theo sáng chế được sử dụng, con đường sử dụng, khối u cụ thể và đối tượng cụ thể đang được điều trị. Phương pháp và thứ tự sử dụng và liều lượng và chế độ trị liệu tối ưu có thể được xác định một cách dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này bằng cách sử dụng phương pháp thông dụng và các thông tin được mô tả trong bản mô tả này.

Tỷ lệ khối lượng của hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều chất chống ung thư khác nếu ở dạng dược phẩm kết hợp có thể được xác định bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Tỷ lệ này và liều cụ thể và tần suất sử dụng phụ thuộc vào các hợp chất cụ thể theo sáng chế và (các) chất chống ung thư khác được sử dụng, tình trạng bệnh lý thể đang được điều trị, mức độ nghiêm trọng tình trạng bệnh lý đang được điều trị, tuổi, cân nặng, giới tính, chế độ ăn uống, thời gian sử dụng và

điều kiện vật lý của bệnh nhân cụ thể, chế độ của việc sử dụng cũng như các thuốc khác mà có thể sử dụng, như đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ngoài ra, rõ ràng là liều hàng ngày có thể thấp hơn hoặc cao hơn phụ thuộc vào đáp ứng của đối tượng được điều trị và/hoặc phụ thuộc vào đánh giá của bác sỹ kê liều cho hợp chất sáng chế theo sáng chế. Tỷ lệ khối lượng cụ thể đối với có mặt hợp chất có công thức (I) và chất chống ung thư khác có thể nằm trong khoảng từ 1/10 đến 10/1, đặc biệt hơn là từ 1/5 đến 5/1, thậm chí đặc biệt hơn là từ 1/3 đến 3/1.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng trong việc điều trị không sử dụng hóa chất như liệu pháp xạ trị, liệu pháp quang động, liệu pháp trị liệu gen; phẫu thuật và chế độ ăn uống có kiểm soát.

Hợp chất theo sáng chế cũng có ứng dụng trị liệu để làm nhạy tế bào ung thư với liệu pháp xạ trị và hóa trị. Do đó hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng làm "chất làm tăng độ nhạy xạ" và/hoặc "chất làm tăng độ nhạy với hóa chất" hoặc có thể kết hợp với "chất làm tăng độ nhạy xạ" và/hoặc "chất làm tăng độ nhạy với hóa chất" khác. Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế để sử dụng làm chất làm tăng độ nhạy với hóa chất.

Thuật ngữ "chất làm tăng độ nhạy xạ" được xác định là phân tử được sử dụng cho bệnh nhân với lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu để tăng độ nhạy của tế bào đối với bức xạ ion hóa và/hoặc để nâng cao việc điều trị bệnh mà có thể điều trị bằng bức xạ ion hóa.

Thuật ngữ "chất làm tăng độ nhạy với hóa chất" được xác định là phân tử được sử dụng cho bệnh nhân với lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu để tăng độ nhạy của tế bào đối với liệu pháp hóa trị liệu và/hoặc nâng cao việc điều trị bệnh mà có thể điều trị bằng hóa trị liệu.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được sử dụng với "chất làm tăng độ nhạy xạ" và/hoặc "chất làm tăng độ nhạy với hóa chất". Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được sử dụng với "chất làm nhạy miễn dịch".

Thuật ngữ "chất làm nhạy miễn dịch" được xác định là phân tử được sử dụng cho bệnh nhân với lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu để tăng độ nhạy của tế bào đối với chất đối kháng IAP, ví dụ, bằng cách thúc đẩy hoặc làm tăng đáp ứng miễn dịch, ví dụ, bằng cách khởi phát sự giải phóng TNF.

Các phương pháp điều trị bệnh ung thư hiện sử dụng chất làm tăng độ nhạy xạ đối với bức xạ tia X. Ví dụ về chất làm tăng độ nhạy xạ được hoạt hóa bằng tia X bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất sau: metronidazol, misonidazol, desmetylmisonidazol, pimonidazol, etanidazol, nimorazol, mitomycin C, RSU 1069, SR 4233, EO9, RB 6145, nicotinamit, 5-bromodeoxyuridin (BUdR), 5-iododeoxyuridin (IUdR), bromodeoxycytidin, flodeoxyuridin (FudR), hydroxyurea, xisplatin, và các chất tương tự hữu hiệu trong trị liệu và dẫn xuất của chúng.

Liệu pháp quang động (PDT) điều trị bệnh ung thư sử dụng ánh sáng khả kiến làm chất hoạt hóa bức xạ của chất làm nhạy. Ví dụ về chất làm tăng độ nhạy xạ quang động bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất sau: dẫn xuất hematoporphyrin, photofrin, dẫn xuất benzoporphyrin, thiếc etioporphyrin, pheoborbide-a, bacterioclophyll-a, naphthaloxyanin, phthaloxyanin, kẽm phthaloxyanin, và các chất tương tự hữu hiệu trong trị liệu và dẫn xuất của chúng.

Chất làm tăng độ nhạy xạ có thể được sử dụng với lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của một hoặc nhiều hợp chất khác, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: hợp chất theo sáng chế; hợp chất mà nâng cao sự kết hợp của chất làm tăng độ nhạy xạ đến tế bào đích; hợp chất mà kiểm soát dòng chảy của chất trị liệu, chất dinh dưỡng, và/hoặc oxy đến tế bào đích; hóa chất trị liệu khác mà tác động lên khối u có hoặc không có bức xạ bổ sung; hoặc các hợp chất hữu hiệu trong trị liệu khác để điều trị bệnh ung thư hoặc các bệnh khác.

Chất làm tăng độ nhạy với hóa chất có thể được sử dụng với lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của một hoặc nhiều hợp chất khác, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở: hợp chất theo sáng chế; hợp chất mà nâng cao sự kết hợp của chất làm tăng độ nhạy với hóa chất đến tế bào đích; hợp chất mà kiểm soát dòng chảy của chất trị liệu, chất dinh dưỡng, và/hoặc oxy đến tế bào đích; hóa chất trị liệu khác mà tác động lên khối u có hoặc không có bức xạ bổ sung; hoặc các hợp chất hữu hiệu trong trị liệu khác để điều trị bệnh ung thư hoặc các bệnh khác. Chất đối kháng canxi, ví dụ, verapamil, được xác định là hữu dụng để kết hợp với chất chống ung thư để xác định độ nhạy với hóa chất trong tế bào khối u có khả năng kháng lại hóa chất trị liệu khác và để tạo ra hiệu lực của hợp chất này đối với bệnh ác tính nhạy với thuốc.

Ví dụ về chất làm nhạy miễn dịch bao, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất

sau: chất điều biến miễn dịch, ví dụ, kháng thể đơn dòng như kháng thể ức chế miễn dịch (ví dụ, kháng thể phong bế CTLA-4 và/hoặc kháng thể kháng PD-1 và PD-L1 và/hoặc PD-L2 ví dụ ipilimumab (CTLA4), MK-3475 (pembrolizumab, còn được gọi là lambrolizumab, kháng thể kháng PD-1), nivolumab (kháng thể kháng PD-1), BMS-936559 (kháng thể kháng PD-L1), MPDL320A, AMP-514 hoặc MEDI4736 kháng thể (kháng PD-L1), hoặc tremelimumab (còn được gọi là tixilimumab, CP-675,206, kháng CTLA-4)); hoặc chất ức chế chuyển đổi tín hiệu; hoặc xytokin (như interferon tái tổ hợp); hoặc virus phân giải tế bào ung thư; hoặc tá dược miễn dịch (ví dụ, BCG).

Chất làm nhạy miễn dịch có thể được sử dụng liên quan với lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của một hoặc nhiều hợp chất khác, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: hợp chất theo sáng chế; hợp chất mà nâng cao sự kết hợp của chất làm nhạy miễn dịch đến tế bào đích; hợp chất mà kiểm soát dòng chảy của chất trị liệu, chất dinh dưỡng, và/hoặc oxy đến tế bào đích; hóa chất trị liệu khác mà tác động lên khối u có hoặc không có bức xạ bổ sung; hoặc các hợp chất hữu hiệu trong trị liệu khác để điều trị bệnh ung thư hoặc các bệnh khác.

Để sử dụng trong liệu pháp trị liệu kết hợp với hóa chất trị liệu khác, hợp chất có công thức (I) và một, hai, ba, bốn hoặc nhiều hơn các chất trị liệu khác có thể, ví dụ, được bào chế cùng nhau thành dược phẩm dạng liều chứa hai, ba, bốn hoặc nhiều các chất trị liệu, cụ thể hơn, trong dược phẩm đồng nhất chứa tất cả các chất. Theo phương án khác, mỗi trong số các chất trị liệu có thể được bào chế một cách riêng rẽ và có mặt cùng nhau ở dạng kit, tùy ý với hướng dẫn sử dụng của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến dược phẩm kết hợp chứa hợp chất có công thức (I) với một hoặc nhiều (ví dụ, 1 hoặc 2) chất trị liệu khác (ví dụ, chất chống ung thư như được mô tả trên đây). Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm kết hợp chứa chất đối kháng IAP như được mô tả trong bản mô tả này và chất ức chế con đường PI3K/AKT được chọn từ: apitolisib, buparlisib, copanlisib, pictilisib, ZSTK-474, CUDC-907, GSK-2636771, LY-3023414, ipatasertib, afuresertib, MK-2206, MK-8156, idelalisib, BEZ235 (dactolisib), BYL719, GDC-0980, GDC-0941, GDC-0032 và GDC-0068,

Trong một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) kết hợp với một hoặc nhiều (ví dụ, 1 hoặc 2) chất trị liệu khác (ví dụ, chất chống ung thư)

để sử dụng trong trị liệu, như phòng hoặc điều trị bệnh ung thư.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) cùng với chất mang dược dụng và tùy ý một hoặc nhiều chất trị liệu.

Trong một phương án khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hỗn hợp các chất theo sáng chế để bào chế dược phẩm để ức chế sự phát triển của tế bào ung thư.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến sản phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và một hoặc nhiều chất chống ung thư, ở dạng dược phẩm kết hợp để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc tuần tự trong việc điều trị cho bệnh nhân mắc bệnh ung thư.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được minh họa bằng các phương án cụ thể được mô tả trong các ví dụ sau, tuy nhiên sáng chế không bị giới hạn ở các phương án này. Hợp chất được gọi tên bằng cách sử dụng bộ phần mềm gọi tên tự động như AutoNom (MDL) hoặc như được gọi tên bởi nhà cung cấp hóa chất.

Quá trình tổng hợp sau đây được mô tả để minh họa cho phương pháp được sử dụng; đối với quá trình điều chế hoặc bước cụ thể, tiền chất được sử dụng có thể không thu được từ mỗi mẻ được tổng hợp theo bước được mô tả cụ thể. Trong các ví dụ, các cụm từ viết tắt sau được sử dụng.

Ac ₂ O	anhydrit axetic
AcOH	axit axetic
Boc	<i>tert</i> -butyloxycarbonyl
Boc-Abu-OH	axit (S)-2-(Boc-amino)butyric
BuLi	butyllithi
CDI	1,1-cacbonyl-diimidazol
mCPBA	axit m-cloperbenzoic
DCM	diclometan
DIPEA	<i>N</i> -etyl- <i>N</i> -(1-metyletyl)- 2-propylamin

DMC	dimetyl cacbonat
DMF	<i>N,N</i> -dimetylformamit
DMSO	dimetyl sulfoxit
EDC	1-etyl-3-(3'-dimetylaminopropyl)-carbodiimit hydroclorua
Et ₃ N	trietylamin
EtOAc	etyl axetat
EtOH	etanol
Et ₂ O	dietyl ete
HATU	2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat)
HBTU	<i>O</i> -benzotriazol- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametyl-uroni-hexaflo-phosphat
HCl	axit clohydric
HOAt	1-hydroxyazabenzotriazol
HOBt	1-hydroxybenzotriazol
HPLC	sắc ký lỏng hiệu năng cao
IPA	rượu isopropylic
KHMDS	kali hexametyldisilazit
LiHMDS	lithi bis(trimetylsilyl)amit
MeCN	axetonitril
MeOH	metanol
mins.	phút
MS	khối phổ
NaBH(OAc) ₃	natri triaxetoxibohydrua
NaOtBu	kali <i>tert</i> -butoxit
NMP	<i>N</i> -metyl-2-pyrolidinon

NMR	phổ cộng hưởng từ hạt nhân
oasfb	trên cơ sở khan không chứa dung môi
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	<i>tris</i> (dibenzyluanaxeton)dipaladi (0)
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	paladi (2) axetat
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0)
petrol	phân đoạn ete có nguồn gốc từ dầu mỏ với khoảng nhiệt độ sôi 40 - 60 °C
PyBrop	bromo-tris-pyrolidino-phosphoni hexaflophosphat
RT	nhiệt độ phòng
SiO_2	silica
TBABr	tetrabutylamoni bromua
TBAF	tetrabutylamoni florua
TBME	t-butylmetyl ete
TBTU	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametyl- <i>O</i> -(benzotriazol-1-yl)uroni tetraflorurat
TCNB	2,3,5,6-tetraclonitrobenzen
TEA	trietylamin
TFA	trifloaxit axetic
THF	tetrahydrofuran
TMEDA	<i>N,N,N,N</i> -tetrametyletylendiamin

Dữ liệu NMR: Trừ khi được chỉ ra một cách cụ thể, phổ ^1H NMR được ghi tại 25°C trên quang phổ kế Bruker Avance I vận hành ở 400 MHz. Dữ liệu được xử lý và được phân tích bằng cách sử dụng phần mềm Topspt trong 2.1. Đối với dữ liệu NMR, trong đó số proton được cho là nhỏ hơn số proton lý thuyết trong phân tử, với giả thiết rằng (các) tín hiệu gián đoạn (s) bị che khuất bằng đỉnh dung môi và/hoặc nước. Ngoài ra, nếu phổ thu được trong các dung môi NMR chứa proton, thì sự trao đổi giữa proton NH và/hoặc OH với dung môi xảy ra và do đó tín hiệu này thường không thu được.

Hệ thống LC-MS điều chế và phân tích

Mô tả phương pháp và hệ thống LC-MS phân tích

Trong các ví dụ sau, hợp chất được đặc trưng bằng phổ khối lượng bằng cách sử dụng hệ thống và điều kiện vận hành được mô tả sau đây. Trong đó nguyên tử với các chất đồng vị khác nhau có mặt và khối phổ đơn được ghi nhận, khối phổ được ghi nhận cho hợp chất là khối phổ đơn đồng vị (cụ thể hơn, ^{35}Cl ; ^{79}Br v.v.).

Hệ thống Waters Platform LC-MS:

Hệ thống HPLC:	Waters 2795
Đầu dò phổ khối:	Micromass Platform LC
Đầu dò PDA:	Waters 2996 PDA

Điều kiện vận hành hệ Platform MS:

Điện áp mao quản:	3,6 kV (3,40 kV đối với chế độ phun mù điện tử ion âm)
Điện áp hình nón:	30 V
Nhiệt độ nguồn:	120 °C
Phạm vi quét:	125-800 amu
Chế độ ion hóa:	Phun mù điện tử ion dương hoặc Phun mù điện tử ion âm hoặc Phun mù điện tử ion âm và dương

Hệ thống Waters Fractionlynx LC-MS:

Hệ thống HPLC:	thiết bị tự lấy mẫu 2767 – bơm gradien nhị phân 2525
Đầu dò phổ khối:	Waters ZQ
Đầu dò PDA:	Waters 2996 PDA

Điều kiện vận hành hệ Fractionlynx MS:

Điện áp mao quản:	3,5 kV (3,25 kV đối với chế độ phun mù điện tử ion âm)
Điện áp hình nón:	40 V (25 V đối với chế độ phun mù điện tử ion âm)
Nhiệt độ nguồn:	120 °C
Phạm vi quét:	125-800 amu
Chế độ ion hóa:	Phun mù điện tử ion dương hoặc Phun mù điện tử ion âm hoặc Phun mù điện tử ion âm và dương

Hệ thống Agilent 1200SL-6140 LC-MS - RAPID:

HPLC Hệ thống:	Agilent 1200 series SL
Đầu dò phổ khối:	Agilent 6140 tứ cực đơn
Đầu dò thứ hai:	Agilent 1200 MWD SL

Điều kiện cho hệ Agilent MS:

Điện áp mao quản:	4000V đối với phun mù điện tử ion dương (3500V đối với ion âm phun mù điện tử)
Điện thế phân mảnh/Số lượng tăng thêm:	100
Số lượng tăng thêm:	1
Vận tốc dòng khí làm khô:	7,0 L/min
Nhiệt độ khí:	345 °C
Áp suất Nebuliser:	35 psig (241,317 Kpa)
Phạm vi quét:	125-800 amu
Chế độ ion hóa:	Chuyển đổi giữa chế độ phun mù ion âm - dương

Phương pháp và hệ thống LC-MS điều chế

Phương pháp LC-MS điều chế tiêu chuẩn và phương pháp hiệu quả được sử

dụng để tinh chế các phân tử hữu cơ nhỏ như hợp chất được mô tả trong bản mô tả này. Phương pháp dung cho sắc ký lỏng (LC) và phương pháp khối phổ (MS) có thể được biến đổi để tách tốt hơn hỗn hợp chất thô và nâng cao khả năng phát hiện của mẫu bằng MS. Việc làm tối ưu hóa phương pháp LC gradien điều chế sẽ chứa thay đổi cột, dung môi rửa giải dễ bay hơi và chất biến tính, và gradien. Phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này để tối ưu hóa phương pháp LC-MS điều chế và sau đó bằng cách sử dụng chúng để tinh chế hợp chất. Phương pháp này được mô tả trong tài liệu Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC/MS; *J Comb Chem.*; 2004; 6(2), 159-64, và tài liệu Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; *J Comb Chem.*; 2003; 5(3); 322-9.

Một số hệ thống để tinh chế hợp chất bằng LC-MS điều chế được mô tả sau đây mặc dù người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu được rằng hệ thống và phương pháp khác để tinh chế được mô tả có thể được sử dụng. Từ phần mô tả trong bản mô tả này, hoặc bằng cách sử dụng hệ thống sắc ký khác, người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể tinh chế hợp chất được mô tả trong bản mô tả này bằng LC-MS điều chế.

Hệ thống Waters Fractionlynx:

Phản ứng:

Thiết bị tự lấy mẫu/Thiết bị thu hồi các phân đoạn 2767 Dual Loop

Bơm điều chế 2525

CFO (bộ điều chỉnh chất lỏng cột) cho việc chọn lựa cột

RMA (Bộ kiểm soát chất phản ứng Waters) làm bơm bổ sung

Quang phổ kế Waters ZQ

Đầu dò dây điốt quang Waters 2996

Quang phổ kế Waters ZQ

Điều kiện vận hành hệ Waters MS:

Điện áp mao quản:	3,5 kV (3,2 kV đối với chế độ phun mù điện tử ion âm)
Điện áp hình nón:	25 V
Nhiệt độ nguồn:	120 °C
Phạm vi quét:	125-800 amu
Chế độ ion hóa:	Phun mù điện tử ion dương hoặc Phun mù điện tử ion âm

Hệ thống Agilent 1100 LC-MS điều chế:

Phản ứng:

Thiết bị tự lấy mẫu: 1100 series “prepALS”

Bơm: 1100 Series “PrepPump” đối với gradien dòng điều chế và 1100 Series “QuatPump” đối với bộ biến đổi lưu lượng bơm trong dòng điều chế

Đầu dò UV: Đầu dò đa bước sóng 1100S “MWD”

Đầu dò MS: 1100 Series “LC-MSD VL”

Thiết bị thu hồi các phân đoạn: 2 x “Prep-FC”

Bơm bổ sung: “Waters RMA”

Bộ tách Agilent Active Splitter

Điều kiện vận hành hệ Agilent MS:

Điện áp mao quản:	4000 V (3500 V đối với chế độ ion âm phun mù điện tử)
Điện thế phân mảnh/Số lượng tăng thêm:	150/1
Vận tốc dòng khí làm khô:	12,0 L/min
Nhiệt độ khí:	350 °C
Áp suất Nebuliser:	50 psig (344,74 Kpa)
Phạm vi quét:	125-800 amu

Chế độ ion hóa:

Phun mù điện tử ion dương hoặc

Phun mù điện tử ion âm

Cột:

Các cột có bán trên thị trường cột - cả bất đối và không bất đối - có thể được sử dụng sao cho, liên quan đến sự thay đổi về pha động, bộ biến tính hữu cơ và độ pH, chúng giúp kiểm soát khoảng rộng về độ chọn lọc. Tất cả các cột được sử dụng theo điều kiện vận hành khuyến nghị từ nhà sản xuất. Cột với cỡ hạt 5 micron được sử dụng nếu có thể. Ví dụ, cột từ nhà sản xuất Waters (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, XBridge™ Prep OBD™ C18 và Phenyl, Atlantis® Prep T3 OBD™ và Sunfire™ Prep OBD C18 5µm 19 x 100mm), Phenomenex (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, Synergy MAX-RP và LUX™ Xenlulose-2), Astec (cột Chirobiotic™, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, V, V2 và T2) và Diacel® (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, Chiralpak® AD-H) có thể sử dụng để kiểm tra sàng lọc.

Dung môi rửa giải:

Dung môi rửa giải pha động được chọn theo các giới hạn về pha tĩnh được khuyến cáo từ nhà sản xuất để tối ưu hóa hiệu suất tách của cột.

Phương pháp:

Sắc ký điều chế không bất đối

Ví dụ về hợp chất được mô tả được tinh chế bằng HPLC, bằng cách sử dụng phương pháp được phát triển như được mô tả trong tài liệu Snyder L. R., Dolan J. W., High-Performance Gradient Elution The Practical Application of the Linear-Solvent-Strength Model, Wiley, Hoboken, 2007.

Sắc ký điều chế bất đối

Quá trình tách điều chế bằng cách sử dụng các pha tĩnh bất đối (Chiral Stationary Phases - CSPs) là kỹ thuật dung để phân giải hỗn hợp các chất đồng phân đối ảnh. Ngoài ra, nó có thể được dùng để tách các chất đồng phân không đối quang và các phân tử không đối xứng. Phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này để tối ưu

hóa quá trình tách điều chế bất đối trên CSPs và sau đó bằng cách sử dụng chúng để tinh chế hợp chất. Phương pháp này được mô tả trong tài liệu Beesley T. E., Scott R.P.W.; *Chiral Chromatography*; Wiley, Chichester, 1998.

Giá trị về hệ số tỷ lượng của muối hoặc lượng axit trong hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, là giá trị thu được từ thử nghiệm và có thể thay đổi phụ thuộc vào phương pháp phân tích được sử dụng. Đối với trường hợp không có dạng muối, hợp chất thu được ở dạng bazơ tự do.

Quá trình điều chế 1: methyl este của axit (R)-2-((S)-2-Benzyloxycarbonylamino-3-hydroxy-propionyl-amino)-propionic

Diisopropyletylamin (375 mL) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp được làm lạnh của methyl este của axit (R)-2-amino-propionic hydroclorua (100 g, 0,716 mol), EDC (165 g, 0,86 mol), carbobenzyloxy-L-serin (171,4 g, 0,716 mol) và DCM (3,6 L). Hỗn hợp tạo ra được khuấy dưới khí quyển nitơ tại nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Sau khi loại bỏ dung môi trong chân không tại 40 °C, phần còn lại được pha loãng bằng natri cacbonat bão hòa (1 L), nước (1 L) và được chiết bằng EtOAc (2 L, 2 x 1 L). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng axit clohydric 2 M (1 L), dung dịch nước muối bão hòa (1 L), được làm khô bằng magie sulfat và được cô trong chân không tại 40 °C, để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (172 g) ở dạng chất rắn không màu. ¹H NMR (Me-d₃-OD): 7,44-7,28 (6H, m), 5,13 (2H, s), 4,46 (1H, d), 4,43 (1H, d), 4,25 (1H, t), 3,82-3,68 (5H, m), 1,39 (3H, d).

Quá trình điều chế 2: (3S,6R)-3-Hydroxymethyl-6-methyl-piperazin-2,5-dion

Methyl este của axit (R)-2-((S)-2-benzyloxycarbonylamino-3-hydroxy-propionyl-amino)-propionic (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình điều chế 1) (172 g, 0,53 mol) được bổ sung thêm 10% paladi trên cacbon (8,6 g), MeOH (530 mL) và xyclohexen (344 mL) dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp được gia nhiệt đến hồi lưu trong 17 giờ. MeOH (500 mL) được bổ sung và quá trình hồi lưu được tiếp tục trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng nóng được lọc qua đệm xelit, bã lọc được rửa bằng MeOH nóng (2 x 500 mL). Phần nước lọc kết hợp được cô. Chất rắn tạo thành được tạo huyền phù trong 2-butanon (400 mL) và petrol (phân đoạn ete có nguồn gốc từ dầu mỏ với khoảng nhiệt độ sôi 40 – 60 °C) (400 mL) được bổ sung từ từ trong 10 phút. Sau khi

khuấy trong 30 phút, chất rắn được lọc, bã lọc được rửa bằng petrol / 2-butanon tỷ lệ 2:1 (300 mL). Bã lọc được làm khô trong chân không tại 40 °C, để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (68,3 g) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt. ¹H NMR (DMSO-d₆): 8,08 (1H, s), 7,90 (1H, s), 5,11 (1H, t), 3,92 (1H, q), 3,80-3,71 (1H, m), 3,71-3,60 (1H, m), 3,58-3,47 (1H, m), 1,24 (3H, d).

Quá trình điều chế 3: ((2R,5R)-5-Metyl-piperazin-2-yl)-metanol hydroclorua

(3*S*,6*R*)-3-hydroxymetyl-6-metyl-piperazin-2,5-dion (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình điều chế 2) (34 g, 0,215 mol) được bổ sung thêm dung dịch chứa boran trong THF (1 M, 1,6 L, 1,6 mol) và hỗn hợp được gia nhiệt đến 70 °C trong 18 giờ. Dung dịch được làm lạnh trong đá, sau đó MeOH (425 mL) được bổ sung từ từ, tiếp theo bằng axit clohydric 5 M (113 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 70 °C trong 2 giờ và sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ môi trường. Chất rắn tạo thành được lọc, bã lọc được rửa bằng THF (200 mL) và được làm khô trong chân không tại 40 °C, để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (39,3 g) ở dạng chất rắn không màu. ¹H NMR (DMSO-d₆): 9,79 (3H, s), 5,59 (1H, s), 3,76-3,40 (5H, m), 3,19-2,94 (2H, m), 1,28 (3H, d).

Quá trình điều chế 4: *tert*-butyl este của axit (2R,5R)-5-Hydroxymetyl-2-metyl-piperazin-1-carboxylic

((2R,5R)-5-metyl-piperazin-2-yl)-metanol hydroclorua (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình điều chế 3) (20 g, 119 mmol) trong MeOH (96 mL) với 0 °C (bể đá) được bổ sung thêm trietylamin (48,7 mL, 357 mmol). *tert*-Butyl dicacbonat (61 g, 280 mmol) trong MeOH (145 mL) được bổ sung trong 30 phút. Nhiệt độ phản ứng được duy trì tại <10 °C trong 1 giờ, được làm ấm đến nhiệt độ môi trường trong 1 giờ và sau đó được gia nhiệt đến 50 °C trong 18 giờ. Phản ứng được cô và phần còn lại được hòa tan trong etanol (397 mL). Dung dịch chứa NaOH (23,8 g, 595 mmol) trong nước (397 mL) được bổ sung và phản ứng được gia nhiệt đến 100 °C trong 18 giờ, sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng HCl 1 M (khoảng 300 mL) đến độ pH là 9 (bằng cách sử dụng thiết bị đo độ pH), sau đó được chiết bằng clorofom (3 x 700 mL), được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được cô. Phần còn lại được hòa tan lại trong MeOH và được cô, sau đó được làm khô trong chân không tại 40 °C, để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (21

g, 75%) ở dạng chất rắn không màu. ^1H NMR (Me-d₃-OD): 4,20-4,07 (1H, m), 3,79 (1H, dd), 3,71-3,58 (2H, m), 3,54 (1H, dd), 3,24 (1H, dd), 3,18-3,01 (1H, m), 3,01-2,89 (1H, m), 2,55 (1H, dd), 1,48 (9H, s), 1,25 (3H, s).

Quá trình điều chế 5: tert-butyl este của axit (2R,5R)-4-Benzyl-5-hydroxymetyl-2-metyl-piperazin-1-carboxylic

Hỗn hợp bao gồm tert-butyl este của axit (2R,5R)-5-hydroxymetyl-2-metyl-piperazin-1-carboxylic (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình điều chế 4) (3,48 g, 15,1 mmol), benzaldehyt (1,76 g, 16,6 mmol), natri triaxetoxybohđrua (3,84 g, 18,1 mmol) và 1,2-dicloetan (30 mL) được khuấy tại 20 °C trong 18 giờ, sau đó được phân bố giữa dung dịch nước bão hòa NaHCO₃ (150 mL) và DCM (3 x 50 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (Na₂SO₄) sau đó được làm bay hơi trong chân không để tạo ra dầu. Tiến hành sắc ký (SiO₂, 0 – 30% EtOAc trong petrol) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (4,588 g, 74%) ở dạng chất rắn không màu. MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 321$.

Quá trình điều chế 6: tert-butyl este của axit (2R,5R)-4-Benzyl-5-clometyl-2-metyl-piperazin-1-carboxylic

Metansulfonyl clorua (570 μL , 7,35 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl este của axit (2R,5R)-4-benzyl-5-hydroxymetyl-2-metyl-piperazin-1-carboxylic (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình điều chế 5) (1,9 g, 6,12 mmol) chứa TEA (2,6 mL, 18,4 mmol) trong DCM (30 mL) tại 0 °C. Dung dịch được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa dung dịch nước NH₄Cl và DCM. Pha hữu cơ được thu gom, được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và được cô trong chân không. Tiến hành sắc ký (30% EtOAc trong petrol) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (1,6 g) ở dạng chất rắn màu trắng. MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 339$.

Quá trình điều chế 7: tert-butyl este của axit (2R,5S)-4-Benzyl-2-metyl-5-((R)-3-metyl-morpholin-4-ylmetyl)-piperazin-1-carboxylic

K₂CO₃ (81,6 g, 591 mmol) và KI (73,6 g, 443 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl este của axit (2R,5R)-4-benzyl-5-clometyl-2-metyl-piperazin-1-carboxylic (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình điều chế 6) (50 g,

147,9 mmol) trong axetonitril (400 mL) tiếp theo bằng (R)-3-metyl-morpholin hydroclorua (26,4 g, 192 mmol). Phản ứng được khuấy tại 70 °C trong 18 giờ. Sau đó, chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và dung môi được loại bỏ trong chân không. Hỗn hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký bằng cách sử dụng đệm silica (20% EtOAc trong petrol) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (41,3 g) ở dạng chất rắn màu trắng. MS: $[M+H]^+ = 404$.

Quá trình điều chế 8: tert-butyl este của axit (2R,5S)-2-Metyl-5-((R)-3-metyl-morpholin-4-ylmetyl)-piperazin-1-carboxylic

Paladi trên cacbon (10%) (33 g) và axit axetic (220 mL) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl este của axit (2R,5S)-4-benzyl-2-metyl-5-((R)-3-metyl-morpholin-4-ylmetyl)-piperazin-1-carboxylic (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình điều chế 7) (41,3 g, 102 mmol) trong EtOH (300 mL). Hỗn hợp được khuấy dưới H_2 (1 atm, hay 101,325 Kpa) tại nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được lọc qua đệm xelit để loại bỏ chất xúc tác và dung môi được loại bỏ trong chân không. Hỗn hợp chất thô được phân bố giữa dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$ và DCM và sản phẩm được chiết bằng DCM (3x). Pha hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (30,5 g) ở dạng dầu màu vàng nhạt. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 4,43-3,87 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,73-3,55 (3H, m), 3,32 (1H, dd), 3,22 (1H, dd), 3,16-2,93 (3H, m), 2,93-2,72 (1H, m), 2,55-2,35 (2H, m), 2,35-2,15 (2H, m), 1,89 (1H, dd), 1,45 (9H, s), 1,26 (3H, d), 0,96 (3H, d).

Quá trình điều chế khác:

Bình thót cổ dung tích 10 L được bịt kín được lắp thanh khuấy được bổ sung tert-butyl este của axit (2R,5S)-4-benzyl-2-metyl-5-((R)-3-metyl-morpholin-4-ylmetyl)-piperazin-1-carboxylic (500g, 1,24 mol, 1,0 đương lượng) (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình điều chế 7) và etanol (nguyên liệu gốc, 5L). Bình thót cổ được đặt dưới khí quyển nitơ và 10% Pd/C (Aldrich, 50g, 0,124 mol, 0,1 đương lượng) được bổ sung ở dạng bột nhão trong etanol. Bình thót cổ được thổi sạch bằng khí một số lần bằng bơm màng ngăn DIVAC và được đặt dưới khí quyển hydro bằng cách sử dụng 4 khí cầu hydro. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 30°C qua

đêm, sau đó sử dụng NMR để xác định việc tiêu thụ hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và được lọc qua đệm xelit dưới khí quyển nitơ. Phần nước lọc được làm bay hơi đến khô để tạo ra sản phẩm nêu ở tiêu đề này ở dạng dầu không màu.

^1H NMR(MeOD): 1,00 (3H, d), 1,25 (3H, d), 1,48 (9H, s), 2,08-2,14 (1H, m), 2,28-2,35 (1H, m), 2,42-2,48 (1H, m), 2,49-2,55 (1H, dd), 2,80-3,06 (4H, m), 3,22-3,28 (2H, m), 3,61-3,78 (4H, m), 4,12-4,16 (1H, m).

^{13}C NMR(MeOD): 14,6, 15,7, 28,8, 40,8, 44,8, 48,3, 50,3, 53,2, 54,3, 57,5, 68,5, 73,9, 81,1, 157,0.

Quá trình điều chế 9: tert-butyl este của axit (2R,5S)-4-Benzyl-5-((3R,5R)-3,5-dimethyl-morpholin-4-ylmetyl)-2-metyl-piperazin-1-carboxylic

K_2CO_3 (2,7 g, 19,5 mmol) và KI (1,83 g, 11,05 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl este của axit (2R,5R)-4-benzyl-5-clometyl-2-metyl-piperazin-1-carboxylic (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình điều chế 6) (2,2 g, 6,5 mmol) trong axetonitril (30 mL) tiếp theo bằng (3R, 5R)-3,5-dimethyl-morpholin (0,80 g, 7,0mmol). Phản ứng được khuấy tại 70 °C trong 18 giờ. Sau đó, chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và dung môi được loại bỏ trong chân không. Phần còn lại được phân bố giữa nước và diclometan. Pha hữu cơ được làm khô, được lọc và dung môi được làm bay hơi. Hỗn hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký trên silica (0-40% EtOAc trong petrol) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (2,56 g, 94%) ở dạng chất rắn màu trắng. MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 418$.

Quá trình điều chế 10: tert-butyl este của axit (2R,5S)-5-((3R,5R)-3,5-Dimethyl-morpholin-4-ylmetyl)-2-metyl-piperazin-1-carboxylic

Paladi trên cacbon (10%) (1,6 g) và axit axetic (10 mL) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl este của axit (2R,5S)-4-benzyl-5-((3R,5R)-3,5-dimethyl-morpholin-4-ylmetyl)-2-metyl-piperazin-1-carboxylic (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình điều chế 9) (2,5 g, 6,0 mmol) trong EtOH (70 mL). Hỗn hợp được khuấy dưới H_2 (1 atm, (101,325 KPa)) tại nhiệt độ phòng đối với 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được lọc qua đệm xelit để loại bỏ chất xúc tác và dung môi được loại bỏ trong chân không. Hỗn hợp chất thô được phân bố giữa dung dịch nước bão hòa

NaHCO₃ và DCM và sản phẩm được chiết bằng DCM (ba lần (3x)). Pha hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (1,53 g, 78%) ở dạng dầu màu vàng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 4,16 (1H, s), 3,79-3,59 (3H, m), 3,44-3,19 (3H, m), 3,08 (1H, dd), 2,99-2,69 (4H, m), 2,52 (1H, dd), 2,29 (1H, dd), 1,47 (9H, s), 1,27 (3H, d), 1,00 (6H, d).

Hợp chất sau đây được tạo ra theo quá trình điều chế tương tự trong đó được mô tả trong Quá trình điều chế 9 và 10:

10A: tert-butyl este của axit (2R,5S)-5-((2S,5R)-2,5-Dimethyl-morpholin-4-ylmetyl)-2-metyl-piperazin-1-carboxylic, MS: [M + H]⁺ = 328.

Quá trình điều chế 11: 2-(5-Clo-3-flo-pyridin-2-yl)-2-metyl-propionitril

Dung dịch chứa natri bis(trimetylsilyl)amit (610 mL, 40% trong tetrahydrofuran, 1,326 mol) được bổ sung vào đá - được làm lạnh dung dịch chứa 5-clo-2,3-diflopyridin (198,2 g, 1,326 mol) và isobutyronitril (238 mL, 2,65 mol) trong toluen (2 L). Hỗn hợp được khuấy dưới khí quyển nitơ tại nhiệt độ phòng (RT) qua đêm trước khi bổ sung thêm dung dịch nước bão hòa amoni clorua (1 L). Các pha được tách riêng và pha nước được chiết bằng etyl axetat (2 lần, mỗi lần 1L (2 x 1 L)). Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (MgSO₄) và được cô trong chân không tại 40 °C để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (259,8 g, 95%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8,57 (1H, dd), 8,24 (1H, dd), 1,74 (6H, rộng).

Quá trình điều chế 12: 2-(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)-2-metylpropylamin

Phức chất boran-tetrahydrofuran (1 M, 1,37 L, 1,365 mol) được bổ sung vào dung dịch được làm lạnh chứa 2-(5-clo-3-flo-pyridin-2-yl)-2-metyl-propionitril (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình điều chế 11) (135,6 g, 0,683 mol) trong tetrahydrofuran (670 mL). Hỗn hợp được khuấy dưới khí quyển nitơ tại nhiệt độ phòng qua đêm trước khi được làm lạnh trong đá. Phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung axit clohydric 5 M (335 mL). Hỗn hợp tạo ra được bazơ bằng dung dịch nước kali hydroxit 40% (460 mL) và các pha được tách riêng. Pha nước có tính bazơ được chiết bằng etyl axetat (2 x 670 mL) và phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (670 mL), được làm khô (MgSO₄) và được cô trong chân không tại 40 °C

để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (102,9 g, 74%) ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8,44 (1H, t), 7,95 (1H, dd), 2,85 (2H, d), 1,29 (6H, d).

Quá trình điều chế 12, quá trình điều chế khác: 2-(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)-2-methylpropylamin

Bình thót cổ dung tích 10L được bổ sung 2-(5-clo-3-flo-pyridin-2-yl)-2-methylpropionitril (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình điều chế 11) (200 g, 1,00 mol), niken(II) clorua hexahydrat (239,4 g, 1,00 mol) và etanol (3,0 L). Dung dịch màu xanh tạo thành được làm lạnh đến 0 °C bằng cách sử dụng bồn axeton/đá khô dưới khí quyển nitơ. Natri bohýdrua (114,3 g, 3,02 mol) được bổ sung nhỏ giọt từng phần với tốc độ sao cho nhiệt độ phản ứng được duy trì nhỏ hơn 6 °C (thời gian bổ sung = 1 $\frac{3}{4}$ h) để tạo ra huyền phù màu đen. Khi hoàn thành việc bổ sung, bồn làm lạnh được thay bằng bồn nước/đá, sau đó hỗn hợp phản ứng được để ấm đến RT qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0–4 °C trong bồn đá. Dung dịch nước amoniác 25% (2680 mL) được bổ sung từ dropping funnel sao cho nhiệt độ phản ứng được duy trì nhỏ hơn 10 °C (thời gian bổ sung = 1 h). Khi hoàn thành việc bổ sung, quá trình khuấy được tiếp tục tại 0 °C trong 30 phút, sau đó hỗn hợp được lọc qua xelit, và phần còn lại được rửa bằng etanol (2 $\times$ 750 mL). (Cần lưu ý không để tấm lọc khô. Tổng thời gian lọc là 2 giờ) Phần nước lọc màu vàng nhạt/nâu được chuyển đến thiết bị làm bay hơi kiểu quay lớn và được cô cho đến khi tất cả các etanol được loại bỏ. Dầu màu xanh tạo thành được chuyển đến phễu tách dung tích 5 L và dung dịch nước amoniác 25% được bổ sung cho đến khi dầu chuyển màu vàng (200 mL). Dầu được tách và pha nước được chiết bằng toluen (2 $\times$ 300 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước amoniác 25%/nước muối tỷ lệ 1:1 (300 mL), được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay (nhiệt độ bồn lên đến 70 °C) để tạo ra sản phẩm thô ở dạng dầu màu vàng (161 g), dữ liệu phù hợp với dữ liệu được mô tả trên đây. Sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Quá trình điều chế 13: 6-Clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-pyrololo[3,2-b]pyridin

Hỗn hợp bao gồm 2-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-2-methylpropylamin (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình điều chế 12 và Quá trình điều chế 12,

quá trình điều chế khác) (33 g, 0,163 mole), kali cacbonat (122 g, 0,884 mol) và NMP (100 mL) được gia nhiệt đến 150 °C trong 4 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh được pha loãng bằng nước (330 mL) và được chiết bằng toluen (3 x 300 mL), phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (160 mL), được làm khô (MgSO_4) và được cô trong chân không tại 40 °C để tạo ra hỗn hợp chất thô (24,8 g). Tiến hành sắc ký trên silica bằng cách rửa giải với 5-30% etyl axetat / petrol để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (21 g, 71%) ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7,61 (1H, d), 6,75 (1H, d), 6,06 (1H, bs), 3,31 (2H, s), 1,21 (6H, s).

Quá trình điều chế 14: tert-butyl este của axit 6-Clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydropyrol[3,2-b]pyridin-1-carboxylic

Di-tertbutyldicacbonat (3,7 g, 17,1 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp bao gồm 6-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[3,2-b]pyridin (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình điều chế 13) (2,6 g, 14,2 mmol), tetrahydrofuran (26 mL) và natri hydroxit 2 M (11,4 mL, 22,8 mmol) kèm khuấy trong 2 ngày. Hỗn hợp hai pha được pha loãng bằng nước (20 mL) và được chiết bằng etyl axetat (2 x 20 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (MgSO_4) và được cô trong chân không tại 40 °C để tạo ra hỗn hợp chất thô (6,02 g). Tiến hành sắc ký trên silica bằng cách rửa giải với 5 - 30% etyl axetat / petrol để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (2,23g, 55%); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8,11 (1H, d), 7,85 (1H, bs), 3,77 (2H, s), 1,52 (9H, s), 1,28 (6H, s).

Quá trình điều chế 15: 6-(4-Flobenzyl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[3,2-b]pyridin

Dung dịch chứa 4-flobenzyl kẽm clorua (2 L dung dịch 0,5 M trong THF, 1 mol) được bổ sung vào hỗn hợp được khử khí bao gồm 6-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[3,2-b]pyridin (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình điều chế 13) (91,3 g, 0,5 mol), lithi bromua (130,3 g, 1,5 mol) và [1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-yluan](3-clopyridyl)paladi(II) diclorua (6,8 g, 0,01 mol) trong THF (685 mL) và NMP (910 mL) tại 20 °C có tỏa nhiệt. Hỗn hợp màu đen tạo thành được khuấy dưới khí quyển nitơ tại nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng dung dịch nước axit xitric 2,5% (900 mL) và được chiết bằng

toluen (2 x 900 mL). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (3 x 900 mL), nước muối (900 mL), được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc và được cô trong chân không. Chất rắn tạo thành được tạo huyền phù trong petrol (450 mL) và toluen (100 mL). Sau khi khuấy trong 30 phút, chất rắn được lọc, bã lọc được rửa bằng petrol (2 x 90 mL). Bã lọc được làm khô trong chân không tại 40 °C, để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (107,3 g) ở dạng chất rắn màu xám. ^1H NMR (DMSO-d_6): 7,60 (1H, d), 7,30-7,22 (2H, m), 7,15-7,06 (2H, m), 6,53 (1H, d), 5,64 (1H, s), 3,78 (2H, s), 3,22 (2H, d), 1,19 (6H, s).

Các hợp chất sau được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong Quá trình điều chế 15:

15A: tert-Butyl 6-[(4-flophenyl)metyl]-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-carboxylat, MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 357$.

15B: 6-(3-Flobenzyl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-pyrololo[3,2-b]pyridin, MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 257$.

15C: 6-Butyl-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-pyrololo[3,2-b]pyridin, MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 205$.

15D: 6-(2-Flobenzyl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-pyrololo[3,2-b]pyridin, MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 257$.

15E: 6-(2,4-Diflobenzyl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-pyrololo[3,2-b]pyridin.

Quá trình điều chế 16: 5-Bromo-6-(4-flobenzyl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-pyrololo[3,2-b]pyridin

Dung dịch chứa 6-(4-flobenzyl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-pyrololo[3,2-b]pyridin (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình điều chế 15) (88,5 g, 0,345 mol) trong DMF (1,67 L) được làm lạnh đến -5 °C. N-bromosuccinimit rắn (61,5 g, 0,345 mol) được bổ sung từng phần có kèm theo sự tỏa nhiệt. Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ và để ấm đến nhiệt độ phòng. Nước (2,66 L) được bổ sung có kèm theo sự tỏa nhiệt và hỗn hợp tạo ra được khuấy trong 18 giờ tại nhiệt độ phòng, chất rắn được lọc và bã lọc được rửa bằng nước (270 mL). Bã lọc được hòa tan trong THF (1,5 L), được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (109,7 g) ở dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (DMSO-d_6): 7,29-7,20 (2H,

m), 7,20-7,03 (2H, m), 6,64 (1H, s), 5,88 (1H, s), 3,89 (2H, s), 3,26 (2H, d), 1,20 (6H, s).

Các hợp chất sau được điều chế theo quá trình tương tự với Quá trình điều chế 16:

16A: 5-Bromo-6-(3-flobenzyl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-pyrololo[3,2-b]pyridin, MS: $[M + H]^+ = 335, 337$.

16B: 5-Bromo-6-(2-flobenzyl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-pyrololo[3,2-b]pyridin, MS: $[M + H]^+ = 335, 337$.

16C: 5-Bromo-6-Butyl-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-pyrololo[3,2-b]pyridin, MS: $[M+H]^+ = 283, 285$.

16D: 5-Bromo-6-(2,4-diflobenzyl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-pyrololo[3,2-b]pyridin.

Quá trình điều chế 17: [6-(4-Flo-benzyl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-pyrololo[3,2-b]pyridin-5-yl]-metanol

5-bromo-6-(4-flobenzyl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-pyrololo[3,2-b] pyridin (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình điều chế 16) (22,8 g, 68,2 mmol) trong THF (300 mL), được làm lạnh đến $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, được bổ sung MeLi (1,6 M trong Et₂O; 51,1 mL, 91,8 mmol) trong 15 phút. Sau đó, tert-Butyllithi (1,7 M trong hexan; 96 mL, 164 mmol) được bổ sung trong 30 phút. Sau 15 phút, DMF (26 mL) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy tại $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ thêm 50 phút. Dung dịch nước bão hòa NH₄Cl (450 mL) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút tại RT. Lớp hữu cơ được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 150 mL). Phân đoạn hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (200 mL), được làm khô (MgSO₄) và làm bay hơi để tạo ra 6-(4-flo-benzyl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-pyrololo[3,2-b]pyridin-5-carbaldehyt ở dạng chất rắn màu vàng mà được sử dụng mà không phải tinh chế thêm. MS: $m/z = 285 (M+H^+)^+$. Sản phẩm này (khoảng 68 mmol) được phân tán trong MeOH (250 mL) và được làm lạnh trong bể đá. NaBH₄ (3,4 g, 81,8 mmol) được bổ sung nhỏ giọt từng phần trong 5 phút. Quá trình làm lạnh được dừng lại và hỗn hợp được khuấy thêm 20 phút. Hỗn hợp được làm lạnh tiếp trong bể đá bằng cách bổ sung cẩn thận dung dịch nước KHSO₄ 10% trong 10 phút (cần lưu ý có thể sủi bọt rất

mạnh). Sau khi khuấy trong 5 phút tại nhiệt độ phòng (RT) hỗn hợp được làm lạnh tiếp bằng cách sử dụng bể đá. Hỗn hợp được bazơ bằng cách bổ sung dung dịch nước NaOH 50% (khoảng 18 mL) và sau đó được cô trong chân không đến khoảng một phần ba thể tích. Hỗn hợp nước tạo thành được chiết bằng CH_2Cl_2 (1 x 200 mL, 2 x 100 mL) và các lớp CH_2Cl_2 được kết hợp và được làm khô (MgSO_4). Dung dịch CH_2Cl_2 được cô trong chân không đến khoảng 30 mL và sau đó được pha loãng bằng toluen (70 mL) để kết tinh sản phẩm. Thu gom bằng cách lọc sản phẩm tạo ra ở dạng tinh thể rắn không màu (10,6 g). Mẻ thứ hai (2,1 g) được thu gom từ phần nước lọc. Phần nước lọc được cô và chất còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên SiO_2 (bằng cách rửa giải với 25-50% EtOAc/hexan) để tạo ra mẻ thứ ba của hợp chất (2,1 g); hợp chất nêu ở tiêu đề này được tạo ra với hiệu suất chung là 14,8 g (76% qua hai bước), MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 287$.

Quá trình điều chế khác bao gồm bước tái kết tinh từ rượu isopropyllic.

Các hợp chất sau được điều chế theo quá trình tương tự với Quá trình điều chế 17:

(6-Butyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,2-b]pyridin-5-yl)-metanol, MS:
 $[\text{M} + \text{H}]^+ = 235$.

Quá trình điều chế 18: 2-Clo-1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimethyl-1H,2H,3H-pyrido[3,2-b]pyridin-1-yl}etan-1-on

Huyền phù được làm lạnh (khoảng 5 °C) chứa [6-(4-flo-benzyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,2-b]pyridin-5-yl]-metanol (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình điều chế 17) (11,8 g, 41,3 mmol) trong MeCN (175 mL) được bổ sung cloaxetyl clorua (6,9 mL, 86,7 mmol). Quá trình làm lạnh được dừng lại và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút tại RT. Hỗn hợp sau đó được làm bay hơi trong chân không và được hòa tan trong MeOH (200 mL). Dung dịch K_2CO_3 (12 g trong 100 mL H_2O) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy tại RT trong 20 phút, sau đó hỗn hợp được cô trong chân không đến khoảng một phần tư thể tích. Hỗn hợp nước được chiết bằng CH_2Cl_2 (1 x 100 mL, 2 x 30 mL) và các lớp CH_2Cl_2 được kết hợp và được làm khô (MgSO_4). Tiến hành làm bay hơi trong chân không để sản phẩm tạo ra ở dạng tinh thể rắn không màu (12,1 g, khoảng 100%), MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 363$,

Các hợp chất sau được điều chế theo phương pháp giống hoặc tương tự với phương

pháp của Quá trình điều chế 18:

18A: 1-(2-Cloaxetyl)-6-[(4-flophenyl)metyl]-3,3-dimetyl-1H,2H,3H,4H,5H-pyrolo[3,2-b]pyridin-5-on, MS: $[M + H]^+ = 349$.

18B: 2-Clo-1-{6-[(2-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}etan-1-on, MS: $[M + H]^+ = 363$.

18C: 1-(2-Cloaxetyl)-6-[(4-flophenyl)metyl]-3,3,4-trimetyl-1H,2H,3H,4H,5H-pyrolo[3,2-b]pyridin-5-on, MS: $[M + H]^+ = 363$.

18D: 1-(2-Cloaxetyl)-6-[(2,4-flophenyl)metyl]-3,3-dimetyl-1H,2H,3H,4H,5H-pyrolo[3,2-b]pyridin-5-on, MS: $[M + H]^+ = 367$.

18E: 1-(2-Cloaxetyl)-6-[(2-flophenyl)metyl]-3,3,4-trimetyl-1H,2H,3H,4H,5H-pyrolo[3,2-b]pyridin-5-on, MS: $[M + H]^+ = 363$.

18F: 2-Clo-1-{6-[(2,4-diflophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}etan-1-on, MS: $[M + H]^+ = 381$.

18G: 2-Clo-1-[5-(1,2-dihydroxyetyl)-6-[(4-flophenyl)metyl]-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]etan-1-on, MS: $[M + H]^+ = 393$.

18H: 2-Clo-1-{6-[(3-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}etan-1-on, MS: $[M + H]^+ = 363$.

18I: 1-(2-Clo-axetyl)-6-(4-flo-benzyl)-3,3-dimetyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyrolo[2,3-c]pyridin-5-on, MS: $[M+H]^+ = 349$.

18J: 1-(2-Clo-axetyl)-6-(2,4-diflo-benzyl)-3,3-dimetyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyrolo[2,3-c]pyridin-5-on, MS: $[M + H]^+ = 367$.

18K: 2-Clo-1-[5-((R hoặc S)-1,2-dihydroxyetyl)-6-[(4-flophenyl)metyl]-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]etan-1-on, từ tiền chất rửa giải chậm hơn. MS: $[M+H]^+ = 393$.

18L: 1-(2-Cloaxetyl)-6-[(2,4-flophenyl)metyl]-3,3,4-trimetyl-1H,2H,3H,4H,5H-pyrolo[3,2-b]pyridin-5-on, MS: $[M+H]^+ = 381$.

18M: 2-Clo-1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(R hoặc S)-1-hydroxy-2-metoxetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}etan-1-on, tiền chất rửa giải nhanh hơn, MS: $[M+H]^+ = 407$.

18N: 2-Clo-1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(R hoặc S)-1-metoxi-2-hydroxyetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-yl}etan-1-on, tiền chất rửa giải nhanh hơn, MS: $[M+H]^+ = 407$.

18O: 2-Clo-1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(R hoặc S)-1-hydroxy-2-metoxietyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-yl}etan-1-on, từ tiền chất rửa giải chậm hơn, MS: $[M+H]^+ = 407$.

18P: 2-Clo-1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(R hoặc S)-1-metoxi-2-hydroxyetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-yl}etan-1-on, từ tiền chất rửa giải chậm hơn, MS: $[M+H]^+ = 407$.

18Q: 1-(2-Clo-axetyl)-6-(2,4-diflo-benzyl)-3,3,4-trimetyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyrololo[2,3-c]pyridin-5-on, MS: $[M + H]^+ = 381$.

18R: 6-Butyl-1-(2-clo-axetyl)-3,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrololo[3,2-b]pyridin-5-on, MS: $[M + H]^+ = 297$.

18S: 1-[6-Butyl-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-yl]-2-cloetan-1-on, MS: $[M + H]^+ = 311$.

18T: 6-Butyl-1-(2-clo-axetyl)-3,3-dimetyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyrololo[2,3-c]pyridin-5-on, MS: $[M + H]^+ = 297$.

Quá trình điều chế 19: tert-Butyl (2R,5S)-4-(2-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-oxoetyl)-2-metyl-5-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-carboxylat

Tert-butyl este của axit (2R,5S)-2-Metyl-5-((R)-3-metyl-morpholin-4-ylmetyl)-piperazin-1-carboxylic (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình điều chế 8) (15,5 g, 46,4 mmol), KI (12,8 g, 77,4 mmol) và K_2CO_3 (21,4 g, 155 mmol) được khuấy trong MeCN (70 mL) và được làm lạnh trong bể đá. Sau đó, 2-Clo-1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-yl}etan-1-on (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình điều chế 18) (14,0 g, 38,7 mmol) được bổ sung ở dạng dung dịch trong MeCN (100 mL). Hỗn hợp được khuấy tại RT trong 2 giờ và sau đó được cô trong chân không đến khoảng một phần tư thể tích. Hỗn hợp được phân bố giữa EtOAc (150 mL) và H_2O (150 mL) và sau đó lớp nước được chiết tiếp bằng EtOAc (1 x 75 mL). Các lớp EtOAc kết hợp

EtOAc được rửa bằng dung dịch nước KH_2PO_4 10% (4 x 100 mL) và sau đó nước muối (70 mL). Lớp hữu cơ được làm khô (MgSO_4) và được làm bay hơi để tạo ra sản phẩm ở dạng chất rắn không màu (25,8 g, 98%), MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 640$,

Các hợp chất sau được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Quá trình điều chế 19:

tert-Butyl (2R,5S)-5-{[(3R,5R)-3,5-dimethylmorpholin-4-yl]metyl}-4-(2-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrol[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-oxoetyl)-2-metyl piperazin-1-carboxylat, MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 654$.

tert-Butyl (2R,5S)-5-{[(3R,5R)-3,5-dimethylmorpholin-4-yl]metyl}-4-(2-{6-[(4-flophenyl)metyl]-3,3-dimetyl-5-oxo-1H,2H,3H,4H,5H-pyrol[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-oxoetyl)-2-metyl piperazin-1-carboxylat, MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 640$.

tert-Butyl (2R,5S)-4-(2-{6-[(2-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrol[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-oxoetyl)-2-metyl-5-{[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]metyl} piperazin-1-carboxylat, MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 640$.

tert-Butyl (2R,5S)-4-(2-{6-[(4-flophenyl)metyl]-3,3-dimetyl-5-oxo-1H,2H,3H,4H,5H-pyrol[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-oxoetyl)-2-metyl-5-{[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]metyl} piperazin-1-carboxylat, MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 626$.

tert-Butyl (2R,5S)-4-(2-{6-[(4-flophenyl)metyl]-3,3,4-trimetyl-5-oxo-1H,2H,3H,4H,5H-pyrol[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-oxoetyl)-2-metyl-5-{[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]metyl} piperazin-1-carboxylat, MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 640$.

tert-Butyl (2R,5S)-4-(2-{6-[(2,4-diflophenyl)metyl]-3,3-dimetyl-5-oxo-1H,2H,3H,4H,5H-pyrol[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-oxoetyl)-5-{[(3R,5R)-3,5-dimethylmorpholin-4-yl]metyl}-2-metyl piperazin-1-carboxylat, MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 658$.

tert-Butyl (2R,5S)-4-(2-{6-[(2,4-diflophenyl)metyl]-3,3-dimetyl-5-oxo-1H,2H,3H,4H,5H-pyrol[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-oxoetyl)-2-metyl-5-{[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]metyl} piperazin-1-carboxylat, MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 644$.

tert-Butyl (2R,5S)-4-(2-{6-[(2-flophenyl)metyl]-3,3,4-trimetyl-5-oxo-1H,2H,3H,4H,5H-pyrol[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-oxoetyl)-2-metyl-5-{[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]metyl} piperazin-1-carboxylat, MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 640$.

tert-Butyl (2R,5S)-5-{[(3R,5R)-3,5-dimethylmorpholin-4-yl]metyl}-4-(2-{6-[(4-

flophenyl)metyl]-3,3,4-trimetyl-5-oxo-1H,2H,3H,4H,5H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-oxoetyl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat, MS: $[M + H]^+ = 654$.

tert-Butyl (2R,5S)-4-(2-{6-[(2,4-diflophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-oxoetyl)-2-metyl-5-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-carboxylat, ¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8,12 (1H, s), 7,27-7,16 (1H, m), 7,06-6,86 (2H, m), 4,76 (2H, s), 4,17 (1H, s), 4,10-4,07 (2H, m), 3,99 (1H, d), 3,74-3,49 (5H, m), 3,30-3,22 (2H, m), 2,97-2,77 (4H, m), 2,59-2,43 (2H, m), 2,43-2,32 (1H, m), 2,32-2,21 (1H, m), 1,47 (9H, s), 1,43 (6H, s), 1,22 (3H, d), 1,00 (3H, d).

tert-Butyl (2R,5S)-4-{2-[5-(1,2-dihydroxyetyl)-6-[(4-flophenyl)metyl]-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-2-oxoetyl}-2-metyl-5-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-carboxylat MS: $[M+H]^+ = 670$; HPLC bắt đổi (heptan/etanol, 80:20, 0,2 % DEA, cột ChiralPAk-IC) tạo ra chất đồng phân đối quang A rửa giải nhanh hơn, MS: $[M + H]^+ = 670$ và chất đồng phân đối quang B rửa giải chậm hơn, MS: $[M + H]^+ = 670$,

tert-Butyl (2R,5S)-4-(2-{6-[(3-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-oxoetyl)-2-metyl-5-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-carboxylat, MS: $[M + H]^+ = 640$.

tert-Butyl (2R,5S)-5-[(3R,5R)-3,5-dimetylmorpholin-4-yl]metyl}-4-(2-{6-[(4-flophenyl)metyl]-3,3-dimetyl-5-oxo-1H,2H,3H,5H,6H-pyrolo[2,3-c]pyridin-1-yl}-2-oxoetyl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat, MS: $[M + H]^+ = 640$.

tert-Butyl (2R,5S)-4-(2-{6-[(4-flophenyl)metyl]-3,3-dimetyl-5-oxo-1H,2H,3H,5H,6H-pyrolo[2,3-c]pyridin-1-yl}-2-oxoetyl)-2-metyl-5-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-carboxylat, MS: $[M + H]^+ = 626$.

tert-Butyl (2R,5S)-5-[(2S,5R)-2,5-dimetylmorpholin-4-yl]metyl}-4-(2-{6-[(4-flophenyl)metyl]-3,3,4-trimetyl-5-oxo-1H,2H,3H,4H,5H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-oxoetyl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat, MS: $[M + H]^+ = 654$.

tert-Butyl (2R,5S)-4-(2-{6-[(2,4-diflophenyl)metyl]-3,3-dimetyl-5-oxo-1H,2H,3H,5H,6H-pyrolo[2,3-c]pyridin-1-yl}-2-oxoetyl)-5-[(3R,5R)-3,5-dimetylmorpholin-4-yl]metyl}-2-metylpiperazin-1-carboxylat, MS: $[M + H]^+ = 658$.

tert-Butyl (2R,5S)-4-{2-[5-((R hoặc S)-1,2-dihydroxyethyl)-6-[(4-flophenyl)metyl]-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-2-oxoetyl}-5-{[(3R,5R)-3,5-dimetylmorpholin-4-yl]metyl}-2-metylpiperazin-1-carboxylat, MS: $[M+H]^+ = 684$.

tert-Butyl (2R,5S)-4-(2-{6-[(2,4-diflophenyl)metyl]-3,3-dimetyl-5-oxo-1H,2H,3H,5H,6H-pyrolo[2,3-c]pyridin-1-yl}-2-oxoetyl)-5-{[(2S,5R)-2,5-dimetylmorpholin-4-yl]metyl}-2-metylpiperazin-1-carboxylat, MS: $[M + H]^+ = 658$.

tert-Butyl (2R,5S)-4-(2-{4-amino-6-[(2,4-diflophenyl)metyl]-3,3-dimetyl-5-oxo-1H,2H,3H,4H,5H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-oxoetyl)-2-metyl-5-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-carboxylat, MS: $[M + H]^+ = 659$.

tert-Butyl (2R,5S)-4-(2-{4-amino-6-[(4-flophenyl)metyl]-3,3-dimetyl-5-oxo-1H,2H,3H,4H,5H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-oxoetyl)-2-metyl-5-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-carboxylat, MS: $[M + H]^+ = 641$.

tert-Butyl (2R,5S)-4-(2-{6-[(2,4-diflophenyl)metyl]-3,3,4-trimetyl-5-oxo-1H,2H,3H,4H,5H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-oxoetyl)-5-{[(2S,5R)-2,5-dimetylmorpholin-4-yl]metyl}-2-metylpiperazin-1-carboxylat, MS: $[M + H]^+ = 672$.

tert-Butyl (2R,5S)-4-(2-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-((R hoặc S)1-hydroxy-2-metoxyetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-oxoetyl)-2-metyl-5-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-carboxylat (từ chất đồng phân rửa giải nhanh hơn), MS: $[M+H]^+ = 684$,

tert-Butyl (2R,5S)-4-(2-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-((R hoặc S)1-hydroxy-2-metoxyetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-oxoetyl)-2-metyl-5-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-carboxylat (từ chất đồng phân rửa giải chậm hơn) , MS: $[M+H]^+ = 684$.

tert-Butyl (2R,5S)-4-(2-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-((R hoặc S)1-metoxy-2-hydroxyetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-oxoetyl)-2-metyl-5-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-carboxylat (từ chất đồng phân rửa giải nhanh hơn) , MS: $[M+H]^+ = 684$.

tert-Butyl (2R,5S)-4-(2-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-((R hoặc S)1-metoxy-2-hydroxyetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-oxoetyl)-2-metyl-5-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-carboxylat (từ chất đồng phân rửa

giải chậm hơn) , MS: $[M+H]^+ = 684$.

tert-Butyl (2R,5S)-4-(2-{4-amino-6-butyl-3,3-dimethyl-5-oxo-1H,2H,3H,4H,5H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-oxoethyl)-5-{[(3R,5R)-3,5-dimethylmorpholin-4-yl]methyl}-2-methylpiperazin-1-carboxylat, MS: $[M + H]^+ = 603$.

tert-Butyl (2R,5S)-4-(2-{6-[(2,4-diflophenyl)methyl]-3,3,4-trimethyl-5-oxo-1H,2H,3H,5H,6H-pyrolo[2,3-c]pyridin-1-yl}-2-oxoethyl)-2-methyl-5-{[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl}piperazin-1-carboxylat, MS: $[M + H]^+ = 658$.

tert-Butyl (2R,5S)-4-(2-{6-butyl-3,3-dimethyl-5-oxo-1H,2H,3H,4H,5H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-oxoethyl)-5-{[(3R,5R)-3,5-dimethylmorpholin-4-yl]methyl}-2-methylpiperazin-1-carboxylat, MS: $[M + H]^+ = 588$.

tert-Butyl (2R,5S)-4-(2-{6-butyl-3,3,4-trimethyl-5-oxo-1H,2H,3H,4H,5H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-oxoethyl)-5-{[(3R,5R)-3,5-dimethylmorpholin-4-yl]methyl}-2-methylpiperazin-1-carboxylat, MS: $[M + H]^+ = 602$.

tert-Butyl (2R,5S)-4-{2-[6-butyl-5-(hydroxymethyl)-3,3-dimethyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-2-oxoethyl}-5-{[(3R,5R)-3,5-dimethylmorpholin-4-yl]methyl}-2-methylpiperazin-1-carboxylat, MS: $[M + H]^+ = 602$.

tert-Butyl (2R,5S)-4-(2-{6-butyl-3,3-dimethyl-5-oxo-1H,2H,3H,5H,6H-pyrolo[2,3-c]pyridin-1-yl}-2-oxoethyl)-5-{[(3R,5R)-3,5-dimethylmorpholin-4-yl]methyl}-2-methylpiperazin-1-carboxylat, MS: $[M + H]^+ = 588$.

tert-Butyl (2R,5S)-5-{[(3R,5R)-3,5-dimethylmorpholin-4-yl]methyl}-4-(2-{6-[(4-flophenyl)methyl]-5-((R hoặc S)-2-hydroxy-1-metoxyethyl)-3,3-dimethyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-oxoethyl)-2-methylpiperazin-1-carboxylat, MS: $[M+H]^+ = 698$.

tert-Butyl (2R,5S)-4-(2-{6-butyl-3,3-dimethyl-5-oxo-1H,2H,3H,4H,5H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-oxoethyl)-5-{[(2S,5R)-2,5-dimethylmorpholin-4-yl]methyl}-2-methylpiperazin-1-carboxylat, MS: $[M + H]^+ = 588$.

Quá trình điều chế 20: tert-butyl este của axit (2R,5S)-4-{2-[6-(2,4-Diflo-benzyl)-3,3,4-trimethyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-2-oxo-etyl}-5-((3R,5R)-3,5-dimethyl-morpholin-4-ylmethyl)-2-methyl-piperazin-1-carboxylic

Tert-butyl este của axit (2R,5S)-4-{2-[6-(2,4-Diflo-benzyl)-3,3-dimetyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyrido[3,2-b]pyridin-1-yl]-2-oxo-etyl}-5-((3R,5R)-3,5-dimetyl-morpholin-4-ylmetyl)-2-metyl-piperazin-1-carboxylic (146 mg, 0,22 mmol) được hòa tan trong DMF (3 mL). Natri hydrua (60%, 11 mg, 0,27 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút. Iodometan (0,017 mL, 0,27 mmol) được bổ sung và phản ứng được khuấy trong 30 phút tại nhiệt độ phòng trước khi được phân bố giữa nước (10 mL) và EtOAc (2 x 10 mL). Phân đoạn hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng magie sulfat và được cô. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột, bằng cách rửa giải với 0-10% MeOH trong EtOAc và sau đó bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (17,6 mg). MS: $[M+H]^+ = 672$.

Quá trình điều chế 21: tert-butyl este của axit (2R,5S)-4-{2-[6-(2,4-Diflo-benzyl)-3,3,4-trimetyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyrido[3,2-b]pyridin-1-yl]-2-oxo-etyl}-2-metyl-5-((R)-3-metyl-morpholin-4-ylmetyl)-piperazin-1-carboxylic

Tert-butyl este của axit (2R,5S)-4-{2-[6-(2,4-Diflo-benzyl)-3,3-dimetyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyrido[3,2-b]pyridin-1-yl]-2-oxo-etyl}-2-metyl-5-((R)-3-metyl-morpholin-4-ylmetyl)-piperazin-1-carboxylic (670 mg, 1,04 mmol) được hòa tan trong THF (20 mL). Lithi tert-butoxit (170 mg, 2,08 mmol) được bổ sung, tiếp theo bằng iodometan (0,16 mL, 2,60 mmol). Phản ứng được khuấy qua đêm tại nhiệt độ phòng trước khi được phân bố giữa nước (30 mL) và EtOAc (2 x 30 mL). Phân đoạn hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng magie sulfat và được cô. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột, bằng cách rửa giải với 0-10% MeOH trong DCM để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (350 mg). MS: $[M+H]^+ = 658$,

Các hợp chất sau được điều chế theo phương pháp tương tự với Quá trình điều chế 21:

21A: tert-butyl este của axit (2R,5S)-4-[2-(6-Butyl-3,3,4-trimetyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyrido[3,2-b]pyridin-1-yl)-2-oxo-etyl]-5-((3R,5R)-3,5-dimetyl-morpholin-4-ylmetyl)-2-metyl-piperazin-1-carboxylic, MS: $[M+H]^+ = 602$.

Quá trình điều chế 22: tert-Butyl 6-[(4-flophenyl)metyl]-3,3-dimetyl-4-oxo-1H,2H,3H-pyrido[3,2-b]pyridin-1-carboxylat

Dung dịch được khuấy chứa tert-butyl 6-[(4-flophenyl)metyl]-3,3-dimetyl-

1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-carboxylat (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình điều chế 15A) (3,88 g, 10,9 mmol) trong DCM (30 mL) tại nhiệt độ môi trường được bổ sung nhỏ giọt từng phần axit 3-cloperbenzoic trong 0,1 giờ (77%, 2,7 g, 12,0 mmol). Hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ, sau đó được phân bố giữa dung dịch nước bão hòa NaHCO₃ (150 mL) và DCM (3 x 30 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (Na₂SO₄) và được làm bay hơi trong chân không. Phần còn lại được kết tinh từ ete – petrol để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (2,62 g). ¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 7,74 (1H, s), 7,35-7,24 (2H, m), 7,13-7,02 (2H, m), 3,96 (2H, s), 3,79 (2H, s), 1,57 (6H, s), 1,53 (9H, s).

Quá trình điều chế 23: tert-Butyl 6-[(4-flophenyl)metyl]-3,3-dimetyl-5-oxo-1H,2H,3H,4H,5H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-carboxylat

Hỗn hợp bao gồm tert-butyl 6-[(4-flophenyl)metyl]-3,3-dimetyl-4-oxy-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-carboxylat (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình điều chế 22) (0,6 g, 1,6 mmol) và anhydrit axetic (4 mL) được gia nhiệt tại 105 °C trong 2 giờ, sau đó tại 140 °C trong 3 giờ, được làm lạnh, sau đó dung dịch tạo thành được rót vào trong nước đá (khoảng 100 g). Chất rắn tạo thành không màu được thu gom bằng cách lọc, sau đó được phân tán trong metanol (15 mL). Dung dịch nước NaOH (1 M, 1,8 mL) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 0,25 giờ. Dung dịch được cô đến 12 mL trong *chân không* sau đó được pha loãng bằng nước (20 mL) và chất rắn tạo thành được thu gom bằng cách lọc để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (0,6 g). MS: [M+H]⁺ = 373.

Các hợp chất sau được điều chế theo quá trình tương tự với Quá trình điều chế 23:

23A: tert-Butyl 6-[(2-flophenyl)metyl]-3,3-dimetyl-5-oxo-1H,2H,3H,4H,5H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-carboxylat

Quá trình điều chế 24: 6-[(4-Flophenyl)metyl]-3,3-dimetyl-5-oxo-1H,2H,3H,4H,5H-pyrolo[3,2-b]pyridin

Hỗn hợp bao gồm tert-butyl 6-[(4-flophenyl)metyl]-3,3-dimetyl-5-oxo-1H,2H,3H,4H,5H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-carboxylat (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình điều chế 23) (0,6 g, 1,6 mmol), metanol (20 mL) và dung

dịch nước HCl 5 M (20 mL) được gia nhiệt đến hồi lưu trong 16 giờ, được làm lạnh sau đó được xử lý bằng nước. Chất rắn tạo thành được thu gom bằng cách lọc để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (0,255 g). MS: $[M+H]^+ = 273$.

Quá trình điều chế 25: 1-[5-Bromo-6-(3-flo-benzyl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-etanon

Dung dịch chứa 5-bromo-6-(3-flo-benzyl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình điều chế 16A) (4,5 g, 13,43 mmol) trong toluen (50 mL) được bổ sung axetyl clorua (1,05 mL, 14,78 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Dung dịch bão hòa NaHCO_3 (50 mL) được bổ sung và sản phẩm được chiết bằng EtOAc (2x40 mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô, được lọc và dung môi được làm bay hơi để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (4,99 g). MS: $[M+H]^+ = 377$.

Các hợp chất sau được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong Quá trình điều chế 25:

25A: 1-[5-Bromo-6-(4-flo-benzyl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-etanon, MS: $[M+H]^+ = 377$.

Quá trình điều chế 26: 1-[6-(3-Flo-benzyl)-3,3,5-trimetyl-2,3-dihydro-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-etanon

Dung dịch được khử khí chứa 1-[5-bromo-6-(3-flo-benzyl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-etanon (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình điều chế 25) (4,9 g, 13,0 mmol), LiBr (3,35 g, 39,0 mmol) và [1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-yluan](3-clopyridyl)paladi(II) diclorua (180 mg, 0,26 mmol) trong THF (30 mL) và NMP (30 mL) được bổ sung metyl kẽm clorua (2M trong THF, 10 mL, 20 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước (20 mL) và dung dịch được nước axit xitric 5% (3 mL) và sản phẩm được chiết bằng toluen – EtOAc (1:1, 2x40 mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô, được lọc và dung môi được làm bay hơi để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (4,05 g). MS: $[M+H]^+ = 313$.

Quá trình điều chế 27: 1-[6-(3-Flo-benzyl)-3,3,5-trimetyl-4-oxy-2,3-dihydro-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-etanon

Dung dịch chứa 1-[6-(3-flo-benzyl)-3,3,5-trimetyl-2,3-dihydro-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-etanon (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình điều chế 26) (4,05 g, 13,0 mmol) trong DCM (50 mL) được bổ sung axit m-clo-perbenzoic (77%, 4,4 g, 19,5 mmol) nhỏ giọt từng phần và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 2 giờ. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10%, 50 mL) được bổ sung và được khuấy trong 30 phút. Sản phẩm được chiết bằng DCM (3x40 mL), lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng NaOH 1M, được làm khô, được lọc và dung môi được làm bay hơi để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (4,22 g). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 329$.

Quá trình điều chế 28: 1-axetyl-6-(3-flo-benzyl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-5-ylmetyl este của axit axetic

Dung dịch chứa 1-[6-(3-flo-benzyl)-3,3,5-trimetyl-4-oxy-2,3-dihydro-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-etanon (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình điều chế 27) (4,22 g, 12,86 mmol) trong anhydrit axetic (25 mL) được gia nhiệt tại 110 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, được rót lên trên đá và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp được trung hòa bằng Na_2CO_3 và sản phẩm được chiết bằng DCM (3x30 mL). Pha hữu cơ được làm khô, được lọc và dung môi được làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế trên Silica, được rửa giải bằng petrol – EtOAc 0-50% để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (3,49 g). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 371$.

Quá trình điều chế 29: [6-(3-Flo-benzyl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-5-yl]-metanol

Dung dịch chứa 1-axetyl-6-(3-flo-benzyl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-5-ylmetyl este của axit axetic (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình điều chế 28) (3,49 g, 9,43 mmol) và NaOH (6,0 g, 150 mmol) trong EtOH (60 mL) và nước (60 mL) được gia nhiệt đến hồi lưu qua đêm. EtOH được làm bay hơi, độ pH được điều chỉnh đến pH=8 bằng HCl 5 M và sản phẩm được chiết bằng DCM (3x30 mL). Pha hữu cơ được làm khô, được lọc và dung môi được làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế trên silica, được rửa giải bằng petrol – EtOAc 0-100% để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (2,04 g). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 287$.

Các hợp chất sau được điều chế bằng cách sử dụng các bước tương tự với các bước được mô tả trong Quá trình điều chế từ 25 đến 29:

[6-(2-Flo-benzyl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,2-b]pyridin-5-yl]-metanol,
 $[M+H]^+ = 287$.

[6-(4-Flo-benzyl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,2-b]pyridin-5-yl]-metanol,
 $[M+H]^+ = 287$.

[6-(2,4-Diflo-benzyl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,2-b]pyridin-5-yl]-metanol,
 ^1H NMR (400 MHz, Me- d_3 -OD): 7,22-7,12 (1H, m), 7,00-6,82 (2H, m), 6,67-6,59 (1H, m), 4,72-4,61 (2H, m), 4,04 (2H, s), 1,34 (6H, s).

Quá trình điều chế 30: 1-[6-(4-Flo-benzyl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-pyrido[3,2-b]pyridin-1-yl]-etanon

Dung dịch chứa 6-(4-flo-benzyl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,2-b]pyridin (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình điều chế 15) (10,1 g, 39 mmol) trong MeCN (130 mL), khoảng 10 °C, được bổ sung axetyl clorua (3,6 mL, 51 mmol). Hỗn hợp được khuấy qua đêm tại nhiệt độ phòng (RT) và sau đó được làm bay hơi trong chân không. Phần còn lại được phân bố giữa CH_2Cl_2 và dung dịch nước NaOH 1N. Các lớp CH_2Cl_2 được làm khô (MgSO_4) và được làm bay hơi để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (12,3 g) ở dạng tinh thể rắn. MS: $m/z = 299$ ($M+H^+$) $^+$.

Quá trình điều chế 31: 1-[6-(4-Flo-benzyl)-3,3-dimetyl-4-oxy-2,3-dihydro-pyrido[3,2-b]pyridin-1-yl]-etanon

1-[6-(4-Flo-benzyl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-pyrido[3,2-b]pyridin-1-yl]-etanon (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình điều chế 30) (12,2 g, 41 mmol) và mCPBA (77%, 12g, khoảng 53 mmol) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (150 mL) và được khuấy trong 3 giờ. Sau đó, dung dịch nước $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 20% được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 25 phút. Lớp nước được chiết tiếp bằng bể chứa CH_2Cl_2 và sau đó các lớp CH_2Cl_2 được kết hợp và được rửa bằng dung dịch nước NaOH 1N (2x). Lớp hữu cơ được làm khô (MgSO_4) và được làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (12 g) ở dạng tinh thể rắn màu vàng. MS: $m/z = 315$ ($M+H^+$) $^+$.

Quá trình điều chế 32: 1-axetyl-6-(4-flo-benzyl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-5-yl este của axit axetic

1-[6-(4-Flo-benzyl)-3,3-dimetyl-4-oxy-2,3-dihydro-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-etanon (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình điều chế 31) (11,55 g, 37 mmol) được gia nhiệt trong Ac_2O (70 mL) trong 5 giờ. Hỗn hợp sau đó được làm lạnh và được rót vào trong đá/nước (500 g). Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ và chất kết tủa tạo thành được thu gom bằng cách lọc để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (12, 1 g, 92%) ở dạng chất rắn màu xám. MS: $m/z = 357$ ($\text{M}+\text{H}^+$)⁺.

Quá trình điều chế 33: 1-Axetyl-6-(4-flo-benzyl)-3,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrolo[3,2-b]pyridin-5-on

1-axetyl-6-(4-flo-benzyl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-5-yl este của axit axetic (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình điều chế 32) (6 g, 19 mmol) được phân tán trong EtOH (60 mL) và được xử lý bằng dung dịch nước NaOH 2N (42 mL). Hỗn hợp được khuấy qua đêm và sau đó được axit hóa bằng dung dịch nước HCl 5N. Sản phẩm được chiết bằng CH_2Cl_2 và lớp hữu cơ được làm khô (MgSO_4). Tinh chế bằng sắc ký SiO_2 (bằng cách rửa giải với 50-100% EtOAc/hexan) tạo ra chất rắn màu vàng. Sản phẩm này được nghiền với toluen và chất rắn được thu gom để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (2,4 g, 44%). MS: $m/z = 315$ ($\text{M}+\text{H}^+$)⁺.

Các hợp chất sau được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong Quá trình điều chế từ 30 đến 33:

1-Axetyl-6-(2,4-diflo-benzyl)-3,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrolo[3,2-b]pyridin-5-on, MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 333$.

1-Axetyl-6-butyl-3,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrolo[3,2-b]pyridin-5-on, MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 263$.

Quá trình điều chế 34: 1-Axetyl-6-(4-flo-benzyl)-3,3,4-trimetyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrolo[3,2-b]pyridin-5-on

Hỗn hợp bao gồm 1-axetyl-6-(4-flo-benzyl)-3,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrolo[3,2-b]pyridin-5-on (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình

điều chế 33) (3,1 g, 9,9 mmol) và K_2CO_3 (2,7 g, 20 mmol) trong DMF (30 mL), với khoảng 0 °C, được bổ sung iodometan (0,74 mL, 11,9 mmol). Hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng (RT) trong 5 giờ, sau đó hỗn hợp được phân bố giữa EtOAc và nước. Lớp EtOAc được rửa bằng nước muối và được làm khô ($MgSO_4$). Tinh chế bằng sắc ký SiO_2 (bằng cách rửa giải với 0-10% MeOH/EtOAc) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (960 mg, 29%) ở dạng tinh thể rắn không màu. MS: $[M + H]^+ = 329$.

Quá trình điều chế 35: 6-(4-Flo-benzyl)-3,3,4-trimetyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,2-b]pyridin-5-on

1-Axetyl-6-(4-flo-benzyl)-3,3,4-trimetyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,2-b]pyridin-5-on (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình điều chế 34) (960 mg, 2,9 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp bao gồm EtOH (10 mL) và dung dịch nước HCl 5N (10 mL) và được gia nhiệt ở 95 °C trong 1 giờ dưới khí quyển N_2 , hỗn hợp sau đó được làm lạnh và được cô trong chân không. Đá và dung dịch nước đậm đặc NH_3 được bổ sung và hỗn hợp nước tạo thành được chiết bằng CH_2Cl_2 , dung dịch CH_2Cl_2 được làm khô ($MgSO_4$) và được làm bay hơi để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này mà được sử dụng trực tiếp. MS: $[M + H]^+ = 287$.

Các hợp chất sau được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong Quá trình điều chế từ 30 đến 35:

6-(2,4-Diflo-benzyl)-3,3,4-trimetyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,2-b]pyridin-5-on, MS: $[M + H]^+ = 269$.

Các hợp chất sau được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong Quá trình điều chế 35:

6-(4-Flo-benzyl)-3,3,-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,2-b]pyridin-5-on, MS: $[M + H]^+ = 273$.

6-Butyl-3,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,2-b]pyridin-5-on, MS: $[M+H]^+ = 221$.

6-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-3,3-dimetyl-5-oxo-1H,2H,3H,4H,5H-pyrido[3,2-b]pyridin, MS: $[M+H]^+ = 291$.

Quá trình điều chế 36: tert-butyl este của axit 6-(2-Flo-benzyl)-3,3,4-trimetyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyrido[3,2-b]pyridin-1-carboxylic

Được điều chế từ tert-butyl 6-[(2-flophenyl)metyl]-3,3-dimetyl-5-oxo-1H,2H,3H,4H,5H-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-carboxylat bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong Quá trình điều chế 34, MS: $[M + H]^+ = 387$.

Quá trình điều chế 37: 6-(2-Flo-benzyl)-3,3,4-trimetyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrololo[3,2-b]pyridin-5-on

Được điều chế từ tert-butyl este của axit 6-(2-flo-benzyl)-3,3,4-trimetyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-carboxylic (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình điều chế 36) bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong Quá trình điều chế 24, MS: $[M + H]^+ = 287$.

Quá trình điều chế 38: 1-[6-(4-Flo-benzyl)-3,3-dimetyl-5-vinyl-2,3-dihydro-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-yl]-etanon

1-[5-Bromo-6-(4-flo-benzyl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-yl]-etanon (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình điều chế 25A) (7,64 g, 20,27 mmol), tributylvinyltin (6,22 mL, 21,28 mmol) và bis(tri-tert-butylphosphin)paladi(0) (0,104 g, 0,20 mmol) được hòa tan trong toluen (39 mL). Sau khi được khử khí bằng nitơ, phản ứng được gia nhiệt đến 85 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (gradien dung môi rửa giải, 0 đến 100%, etyl axetat/petrol 40-60 °C), để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (3,64 g). MS: $[M+H]^+ = 325$.

Quá trình điều chế 39: (RS)-1-[5-(1,2-Dihydroxy-etyl)-6-(4-flo-benzyl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-yl]-etanon

1-[6-(4-flo-benzyl)-3,3-dimetyl-5-vinyl-2,3-dihydro-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-yl]-etanon (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình điều chế 38) (3,64 g, 11,23 mmol) trong axeton (76 mL) và nước (8,5 mL) được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit (2,5 M, 13,48 mL, 11,23 mmol) và phản ứng được làm lạnh đến 0 °C (bể đá). Kali permanganat (1,78 g, 11,23 mol) được bổ sung vào phản ứng và được khuấy trong 1h. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 20 giờ. Kali permanganat được bổ sung thêm (1,77 g, 33,7 mmol) và sau 1 giờ hỗn hợp

phản ứng được lọc qua xelit, được rửa bằng axeton và nước. Phần nước lọc được cô để tạo ra hỗn hợp nước mà được chiết bằng ethyl axetat (ba lần (3x)). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (gradient dung môi rửa giải, 0 đến 100%, ethyl axetat/petrol 40-60 °C), để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (1,5 g). MS: $[M+H]^+ = 359$.

Quá trình tinh chế bất đối

(RS)-1-[5-(1,2-Dihydroxy-ethyl)-6-(4-flo-benzyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-etanon (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình điều chế 39) (1,5 g) được tinh chế bằng HPLC điều chế bất đối (ChiralPAK AD-H, heptan/etanol), để tạo ra 39A (R hoặc S)-1-[5-(1,2-dihydroxy-ethyl)-6-(4-flo-benzyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-etanon (chất đồng phân rửa giải nhanh) (0,5 g) và 39B (R hoặc S)-1-[5-(1,2-Dihydroxy-ethyl)-6-(4-flo-benzyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-etanon (chất đồng phân rửa giải chậm hơn) (0,6 g).

Quá trình điều chế 40: (RS)-1-[6-(4-Flo-benzyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-5-yl]-etan-1,2-diol

(RS)-1-[5-(1,2-Dihydroxy-ethyl)-6-(4-flo-benzyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-etanon (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình điều chế 39) (0,250 mg, 0,70 mmol) được hòa tan trong etanol (4,37 mL) và nước (4,37 mL). Natri hydroxit (0,447 g, 11,2 mmol) được bổ sung và phản ứng được gia nhiệt đến hồi lưu trong 4 giờ. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được cô. Nước được bổ sung và dung dịch nước được chiết bằng ethyl axetat (ba lần (3x)). Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được cô, để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này, (171 mg). MS: $[M+H]^+ = 317$.

Các hợp chất sau được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong Quá trình điều chế 40:

40A: (R hoặc S)-1-[6-(4-Flo-benzyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-5-yl]-etan-1,2-diol, từ chất đồng phân rửa giải chậm hơn 39B. MS: $[M+H]^+ = 317$.

40B: (R hoặc S)-1-[6-(4-Flo-benzyl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[3,2-b]pyridin-5-yl]-2-metoxi-etanol, tiền chất rửa giải nhanh hơn, MS: $[M+H]^+ = 331$.

40C: (R hoặc S)-1-[6-(4-Flo-benzyl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[3,2-b]pyridin-5-yl]-2-metoxi-etanol, từ tiền chất rửa giải chậm hơn, MS: $[M+H]^+ = 331$.

40D: (R hoặc S)-2-[6-(4-Flo-benzyl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[3,2-b]pyridin-5-yl]-2-metoxi-etanol tiền chất rửa giải nhanh hơn, MS: $[M+H]^+ = 331$.

40E: (R hoặc S)-2-[6-(4-Flo-benzyl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[3,2-b]pyridin-5-yl]-2-metoxi-etanol từ tiền chất rửa giải chậm hơn, MS: $[M+H]^+ = 331$.

Quá trình điều chế 41: 2-[1-axetyl-6-(4-flo-benzyl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[3,2-b]pyridin-5-yl]-2-hydroxy-etyl este của axit (RS)-Metansulfonic

(RS)-1-[5-(1,2-dihydroxy-etyl)-6-(4-flo-benzyl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-pyrol[3,2-b]pyridin-1-yl]-etanon (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình điều chế 39) (1,48 g, 4,13 mol) trong diclometan (20,7 mL) được làm lạnh đến 0 °C, được bổ sung trietylamin (0,502 g, 4,96 mmol) và metan sulfonyl clorua (0,34 mL, 4,34 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước và được chiết bằng DCM (ba lần (3x)). Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (gradient dung môi rửa giải, 0 đến 100%, etyl axetat/petrol 40-60 °C), để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (1,25 g) MS: $[M+H]^+ = 437$.

Quá trình điều chế 42: 1-[6-(4-Flo-benzyl)-5-(1-hydroxy-2-metoxi-etyl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-pyrol[3,2-b]pyridin-1-yl]-etanon (42A) và 1-[6-(4-flo-benzyl)-5-(2-hydroxy-1-metoxi-etyl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-pyrol[3,2-b]pyridin-1-yl]-etanon (42B)

2-[1-axetyl-6-(4-flo-benzyl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[3,2-b]pyridin-5-yl]-2-hydroxy-etyl este của axit (RS)-Metansulfonic (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình điều chế 41) (1,24 g, 2,84 mmol) trong metanol (9,48 mL), được bổ sung natri metoxit (25%) trong metanol (1,23 mL, 5,69 mmol). Sau khi khuấy trong 6 giờ natri metoxit (25%) trong metanol (1,23 mL) được bổ sung thêm. Hỗn hợp

được khuấy trong 18 giờ, sau đó natri metoxit (25%) trong metanol (1,23 mL) được bổ sung. Sau khi khuấy thêm 22 giờ, nước được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat (ba lần (3x)). Phần chiết hữu cơ kết hợp được cô trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (gradient dung môi rửa giải, 0 đến 100%, etyl axetat/petrol 40-60 °C), để tạo ra, một cách riêng rẽ, hai hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng hỗn hợp raxemic. Quá trình tách HPLC bất đối được thực hiện như sau:

42A: Cột ADH, 80/20 heptan etanol, 0,2% DEA tạo ra chất đồng phân rửa giải nhanh hơn 42A1 và chất đồng phân rửa giải chậm hơn 42A2

42B: Cột LUX-2, 80/20 heptan etanol, 0,2% DEA tạo ra chất đồng phân rửa giải nhanh hơn 42B1 [1H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8,18 (1H, s), 7,19 (2H, dd), 7,03 (2H, t), 4,66 (1H, dd), 4,21-4,05 (2H, m), 4,05-3,82 (3H, m), 3,63 (1H, dd), 3,13 (3H, s), 2,24 (3H, s), 1,42 (6H, s)] và chất đồng phân rửa giải chậm hơn 42B2.

Quá trình điều chế 43: tert-butyl este của axit (6-Metoxy-4-metyl-pyridin-3-yl)-carbamic

Dung dịch chứa 5-amino-2-metoxi-4-picolin (5,0 g, 36,2 mmol) trong THF (80 mL) và dung dịch nước bão hòa Na₂CO₃ (20 mL) được bổ sung di-tert-butyl-dicacbonat (7,9 g, 36,2 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô, được chiết bằng DCM, được rửa bằng nước muối, được làm khô, được lọc và dung môi được làm bay hơi để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (8,8 g). MS: [M+H]⁺ = 239.

Quá trình điều chế 44: axit (5-tert-Butoxycarbonylamino-2-metoxi-pyridin-4-yl)-axetic

Dung dịch chứa tert-butyl este của axit (6-metoxi-4-metyl-pyridin-3-yl)-carbamic (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình điều chế 43) (2,8 g, 11,9 mmol) trong THF (100 mL) được bổ sung sec-butyl lithi (1,4 M trong xyclohexan, 28 mL, 39,3 mmol) với -78°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút, sau đó khí CO₂ được sục qua bằng ống thông trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ phòng, được làm dừng lại bằng HCl2N. Độ pH được điều chỉnh đến pH=4 bằng 1 N NaOH 1 N và sản phẩm được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu

cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô, được lọc và dung môi được làm bay hơi để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (4,4 g). MS: $[M+H]^+ = 283$.

Quá trình điều chế 45: tert-butyl este của axit 5-Metoxi-2-oxo-2,3-dihydro-pyrido[2,3-c]pyridin-1-carboxylic

Hỗn hợp bao gồm (5-tert-butoxycarbonylamino-2-metoxi-pyridin-4-yl)-axit axetic (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình điều chế 44) (3,4 g, 11,9 mmol), diisopropyl-etyl-amin (4,6 mL, 26,18 mmol), EDC (2,5 g, 13,09 mmol) và HOAt (1,78 g, 13,09 mmol) trong DCM (50 mL) được khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng dung dịch bão hòa NaHCO_3 , nước, nước muối, sau đó được làm khô, được lọc và dung môi được làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế trên silica, được rửa giải bằng petrol – EtOAc 0-50% để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (2,2 g). MS: $[M+H]^+ = 265$.

Quá trình điều chế 46: tert-butyl este của axit 5-Metoxi-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-pyrido[2,3-c]pyridin-1-carboxylic

Hỗn hợp bao gồm tert-butyl este của axit 5-metoxi-2-oxo-2,3-dihydro-pyrido[2,3-c]pyridin-1-carboxylic (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình điều chế 45) (1,94 g, 7,35 mmol), K_2CO_3 (2,33 g, 18,57 mmol) và iodometan (1,14 mL, 18,57 mmol) trong axeton (25 mL) được gia nhiệt đến hồi lưu trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, dung môi được làm bay hơi, phần còn lại được phân bố giữa nước và DCM. Pha hữu cơ được làm khô, được lọc và dung môi được làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế trên silica, được rửa giải bằng petrol – EtOAc 0-20% để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (1,47 g). MS: $[M+H]^+ = 293$.

Quá trình điều chế 47: tert-butyl este của axit 6-(4-Flo-benzyl)-3,3-dimetyl-2,5-dioxo-2,3,5,6-tetrahydro-pyrido[2,3-c]pyridin-1-carboxylic

Hỗn hợp bao gồm tert-butyl este của axit 5-metoxi-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-pyrido[2,3-c]pyridin-1-carboxylic (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình điều chế 46) (1,43 g, 4,9 mmol), NaI (1,47 g, 9,8 mmol) và 4-flobenzyl bromua (0,67 mL, 5,4 mmol) trong axetonitril (50 mL) được gia nhiệt đến hồi lưu trong 5 giờ, được khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm và được gia nhiệt đến hồi

lưu thêm 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, được rót vào trong dung dịch nước $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 10%, được chiết bằng DCM, pha hữu cơ được làm khô, được lọc và dung môi được làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế trên silica, được rửa giải bằng petrol - EtOAc 0-100% để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (910 mg). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 387$.

Các hợp chất sau được điều chế theo quá trình điều chế tương tự với quá trình được mô tả trong Quá trình điều chế 47:

47A: tert-butyl este của axit 6-(2,4-Diflo-benzyl)-3,3-dimetyl-2,5-dioxo-2,3,5,6-tetrahydro-pyrido[2,3-c]pyridin-1-carboxylic, MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 405$.

Quá trình điều chế 48: 6-(4-Flo-benzyl)-3,3-dimetyl-1,6-dihydro-3H-pyrido[2,3-c]pyridin-2,5-dion

Dung dịch chứa tert-butyl este của axit 6-(4-flo-benzyl)-3,3-dimetyl-2,5-dioxo-2,3,5,6-tetrahydro-pyrido[2,3-c]pyridin-1-carboxylic (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình điều chế 47) (910 mg, 2,36 mmol) trong TFA (5 mL) và DCM (5 mL) được khuấy trong 1 giờ. Dung môi được làm bay hơi, phần còn lại được phân bố giữa DCM và dung dịch bão hòa NaHCO_3 , pha hữu cơ được làm khô, dung môi được làm bay hơi để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (0,67 g). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 287$.

Quá trình điều chế 49: 6-(4-Flo-benzyl)-3,3-dimetyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyrido[2,3-c]pyridin-5-on

Dung dịch chứa 6-(4-flo-benzyl)-3,3-dimetyl-1,6-dihydro-3H-pyrido[2,3-c]pyridin-2,5-dion (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình điều chế 48) (526 mg, 1,84 mmol) trong THF (30 mL) được bổ sung dung dịch chứa $\text{BH}_3\text{Me}_2\text{S}$ (2M, 9,7 mL, 18,4 mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt đến hồi lưu trong 3 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh, MeOH (10 mL) được bổ sung cẩn thận và được gia nhiệt đến hồi lưu trong 2 giờ. Dung môi được làm bay hơi, phần còn lại được phân bố giữa DCM và dung dịch bão hòa NaHCO_3 , pha hữu cơ được làm khô, được lọc và dung môi được làm bay hơi để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (494 mg). Sản phẩm được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm. MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 273$.

Các hợp chất sau được điều chế theo quá trình điều chế tương tự với quá trình được

mô tả trong Quá trình điều chế 49:

49A: 6-(2,4-Diflo-benzyl)-3,3,4-trimetyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyrol[2,3-c]pyridin-5-on,
MS: $[M+H]^+ = 305$.

Các hợp chất sau được điều chế theo quá trình điều chế tương tự với quá trình được mô tả trong Quá trình điều chế từ 47 đến 49:

49B: 6-(2,4-Diflo-benzyl)-3,3-dimetyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyrol[2,3-c]pyridin-5-on,
MS: $[M+H]^+ = 291$.

Quá trình điều chế 50: 4-Amino-1-(2-clo-axetyl)-6-(2,4-diflo-benzyl)-3,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrol[3,2-b]pyridin-5-on

Dung dịch chứa 1-(2-clo-axetyl)-6-(2,4-diflo-benzyl)-3,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrol[3,2-b]pyridin-5-on (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình điều chế 18D) (117 mg, 0,32 mmol) trong DMF (2 mL) được bổ sung kali cacbonat (88 mg, 0,64 mmol) và O-(2,4-dinitrophenyl)-hydroxylamin (95 mg, 0,48 mmol). Hỗn hợp tạo ra được khuấy trong 2 giờ tại nhiệt độ phòng. Dung dịch nước natri hydroxit 1 M (5 mL) được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (2 x 10 mL). Phân đoạn hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột, bằng cách rửa giải với 20-65% EtOAc trong petrol để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (79 mg) ở dạng chất rắn màu da cam. MS: $[M+H]^+ = 382$.

Các hợp chất sau được điều chế theo quá trình điều chế tương tự với quá trình được mô tả trong Quá trình điều chế 50:

50A: 4-Amino-1-(2-clo-axetyl)-6-(4-flo-benzyl)-3,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrol[3,2-b]pyridin-5-on, MS: $[M+H]^+ = 364$.

50B: 4-Amino-1-(2-clo-axetyl)-6-butyl-3,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrol[3,2-b]pyridin-5-on, MS: $[M+H]^+ = 312$.

Quá trình điều chế 51: tert-butyl este của axit 4-Bromo-6-(2,4-diflo-benzyl)-3,3-dimetyl-2,5-dioxo-2,3,5,6-tetrahydro-pyrol[2,3-c]pyridin-1-carboxylic

N-Bromosuccinimit (529 mg, 2,97 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl este của axit 6-(2,4-diflo-benzyl)-3,3-dimetyl-2,5-dioxo-2,3,5,6-tetrahydro-

pyrolo[2,3-c]pyridin-1-carboxylic (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình điều chế 47A) (1,0 g, 2,47 mmol) trong DMF. Dung dịch được khuấy trong 1,5 giờ với 60 °C. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, nước được bổ sung và sản phẩm được chiết bằng DCM (ba lần (3x)). Pha hữu cơ được thu gom, được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký nhanh để tạo ra 1,1 g của hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng rắn màu vàng. MS: [M+H]⁺ = 484.

Quá trình điều chế 52: 6-(2,4-Diflo-benzyl)-3,3,4-trimetyl-1,6-dihydro-3H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2,5-dion

Dung dịch Me₂Zn trong heptan (1M, 5,8 mL, 5,8 mmol) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa tert-butyl este của axit 4-bromo-6-(2,4-diflo-benzyl)-3,3-dimetyl-2,5-dioxo-2,3,5,6-tetrahydro-pyrolo[2,3-c]pyridin-1-carboxylic (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình điều chế 51) (935 mg, 1,93 mmol) và Pd(dppf)₂Cl₂ (282 mg, 0,38 mmol) trong dioxan (10mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 70 °C dưới khí quyển N₂ trong bình kín trong 1 giờ. Sau đó phân ước thứ hai của Me₂Zn (5,8 mL, 5,8 mmol) được bổ sung và việc khuấy được duy trì trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, được làm dừng lại bằng dung dịch bão hòa NaHCO₃ và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được cô trong chân không. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh để tạo ra 200 mg của hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng bán rắn màu vàng. MS: [M+H]⁺ = 319.

Quá trình điều chế 53: 5-Metoxi-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-on

Được điều chế từ tert-butyl este của axit 5-metoxi-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-pyrolo[2,3-c]pyridin-1-carboxylic bằng cách sử dụng quá trình tương tự với quá trình được mô tả trong Quá trình điều chế 48, MS: [M+H]⁺ = 193.

Quá trình điều chế 54: 5-Metoxi-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin

Dung dịch chứa 5-metoxi-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-on (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình điều chế 53) (2,8 g, 14,6 mmol) trong THF (60 mL) được bổ sung dung dịch chứa BH₃.THF (1M, 150 mL, 150 mmol) và hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. MeOH (50 mL) được bổ

sung cẩn thận và được gia nhiệt đến hồi lưu trong 1 giờ. Dung môi được làm bay hơi, phần còn lại được phân bố giữa DCM và dung dịch bão hòa NaHCO_3 , pha hữu cơ được làm khô, được lọc và dung môi được làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế trên silica, được rửa giải bằng petrol - EtOAc 0-60% để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (2,27 g). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 179$.

Quá trình điều chế 55: tert-butyl este của axit 5-Metoxy-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-pyrollo[2,3-c]pyridin-1-carboxylic

Dung dịch chứa 5-metoxy-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-pyrollo[2,3-c]pyridin (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình điều chế 54) (534 mg, 3,0 mmol) trong THF (10 mL) và dung dịch nước bão hòa Na_2CO_3 (4 mL) được bổ sung di-tert-butyl-dicacbonat (780 mg, 3,6 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm, sau đó được pha loãng bằng nước, được chiết bằng EtOAc, được rửa bằng nước muối, được làm khô, được lọc và dung môi được làm bay hơi để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (760 mg). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 279$.

Quá trình điều chế 56: tert-butyl este của axit 6-((E)-But-2-enyl)-3,3-dimetyl-5-oxo-2,3,5,6-tetrahydro-pyrollo[2,3-c]pyridin-1-carboxylic

Hỗn hợp bao gồm tert-butyl este của axit 5-metoxy-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-pyrollo[2,3-c]pyridin-1-carboxylic (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình điều chế 55) (760 mg, 2,7 mmol), NaI (410 mg, 2,7 mmol) và crotyl bromua (0,33 mL, 3,24 mmol) trong axetonitril (25 mL) được gia nhiệt đến hồi lưu trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, được rót vào 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, được chiết bằng DCM, pha hữu cơ được làm khô, được lọc và dung môi được làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế trên silica, được rửa giải bằng petrol - EtOAc 0-70% để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (433 mg). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 319$.

Quá trình điều chế 57: tert-butyl este của axit 6-Butyl-3,3-dimetyl-5-oxo-2,3,5,6-tetrahydro-pyrollo[2,3-c]pyridin-1-carboxylic

Hỗn hợp bao gồm tert-butyl este của axit 6-((E)-but-2-enyl)-3,3-dimetyl-5-oxo-2,3,5,6-tetrahydro-pyrollo[2,3-c]pyridin-1-carboxylic (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình điều chế 56) (433 mg, 1,36 mmol) và Pd/C (10%, 100 mg)

trong EtOH (15 mL) được hydro hóa trong 1 giờ. Chất xúc tác được lọc, phần nước lọc được làm bay hơi và phần còn lại được tinh chế trên silica, được rửa giải bằng petrol – EtOAc 0-50% để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (387 mg). MS: $[M+H]^+ = 321$.

Quá trình điều chế 58: 6-Butyl-3,3-dimethyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyrido[2,3-c]pyridin-5-on

Dung dịch chứa tert-butyl este của axit 6-butyl-3,3-dimethyl-5-oxo-2,3,5,6-tetrahydro-pyrido[2,3-c]pyridin-1-carboxylic (380 mg, 1,19 mmol) trong TFA (5 mL) và DCM (5 mL) được khuấy trong 1 giờ. Dung môi được làm bay hơi, phần còn lại được phân bố giữa DCM và dung dịch bão hòa NaHCO_3 , pha hữu cơ được làm khô, dung môi được làm bay hơi và phần còn lại được tinh chế trên silica, được rửa giải bằng petrol – EtOAc 0-100% để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (170 mg). MS: $[M+H]^+ = 221$.

Ví dụ 1 – 37

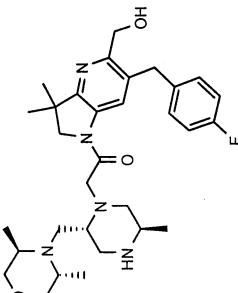
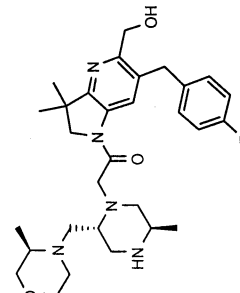
Quá trình sau đây được dùng để minh họa cho quá trình điều chế của Ví dụ 1 - 37 được mô tả trong bảng sau đây.

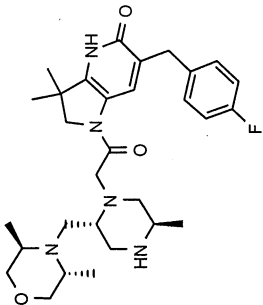
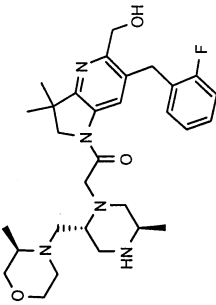
Hỗn hợp bao gồm tert-butyl (2R,5S)-4-(2-{6-[(4-flophenyl)methyl]-5-(hydroxymethyl)-3,3-dimethyl-1H,2H,3H-pyrido[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-oxoethyl)-2-methyl-5-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl}piperazin-1-carboxylat (0,47 g), etyl axetat (10 mL) và HCl – dioxan (4 M; 10 mL) được khuấy tại 20 °C trong 18 giờ và Chất rắn tạo thành được thu gom bằng cách lọc để tạo ra 1-{6-[(4-flophenyl)methyl]-5-(hydroxymethyl)-3,3-dimethyl-1H,2H,3H-pyrido[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-methyl-2-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl}piperazin-1-yl]etan-1-on dihydroclorua (Ví dụ 2, 0,43 g).

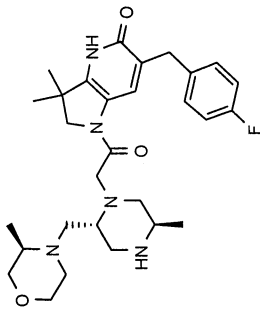
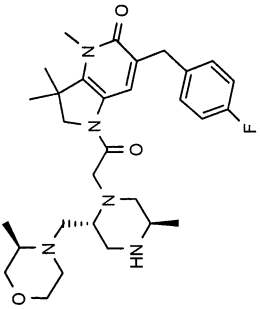
Bằng cách thực hiện phương pháp tương tự và/hoặc giống với phương pháp được mô tả trên đây, hợp chất được mô tả trong bảng sau đây được điều chế từ dẫn xuất được bảo vệ N-Boc tương ứng, với các biến thể bất kỳ quan trọng được mô tả sau đây. Tiền chất đối với dẫn xuất được bảo vệ N-Boc được xác định (bằng tên và số thứ tự quá trình điều chế) trong bảng sau đây. Hợp chất nêu ở tiêu đề này được tách một cách trực tiếp ở dạng bazơ tự do hoặc muối thích hợp mà không cần tinh chế thêm, hoặc được tinh chế ví dụ bằng cách sử dụng HPLC điều chế theo khối lượng, quá trình

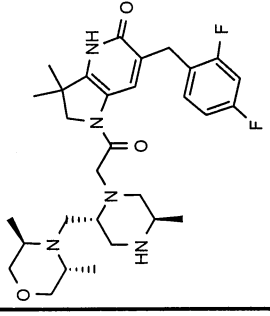
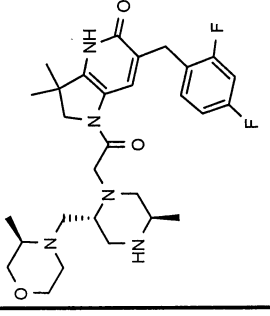
kết tinh hoặc nghiền.

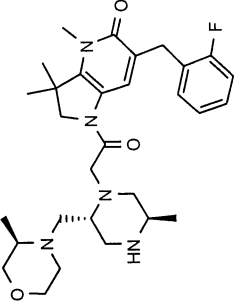
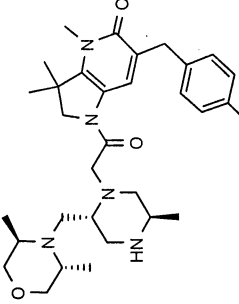
Trừ khi được chỉ ra một cách cụ thể, ^1H NMR được thực hiện ở 400 MHz, trong $\text{Me-d}_3\text{-OD}$.

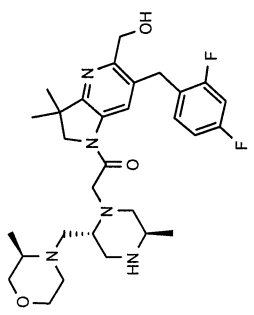
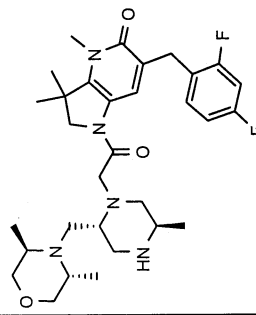
Ví dụ	Cấu trúc	Tên gọi	Phương pháp	Ghi chú	Dữ liệu ¹ H NMR	[M+H] ⁺
1		2-[(2R,5R)-2-[[{(3R,5R)-3,5-Dimethylmorpholin-4-yl]methyl}-5-methylpiperazin-1-yl]-1-{6-[(4-flophenyl)methyl]-5-(hydroxymethyl)-3,3-dimethyl-1H,2H,3H-pyrido[3,2-b]pyridin-1-yl]}etan-1-on dihydroclorua	10 + 18		8,53 (1H, s), 7,39-7,29 (2H, m), 7,21-7,11 (2H, m), 5,01 (2H, s), 4,33-4,12 (5H, m), 4,12-3,56 (10H, m), 3,38-3,34 (2H, m), 554 3,24-3,05 (2H, m), 1,65 (6H, s), 1,50 (3H, d), 1,39 (3H, d), 1,13 (3H, d).	
2		1-{6-[(4-Flophenyl)methyl]-5-(hydroxymethyl)-3,3-dimethyl-1H,2H,3H-pyrido[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-methyl-2-{[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl}piperazin-1-yl]etan-1-on dihydroclorua	8 + 18		8,56 (1H, s), 7,34 (2H, dd), 7,15 (2H, dd), 5,00 (2H, s), 4,33-4,19 (4H, m), 4,18-3,92 (5H, m), 3,83-3,38 (8H, m), 3,16 (4H, m), 1,65 (6H, s), 1,46 (3H, d), 1,38-1,25 (3H, m).	540

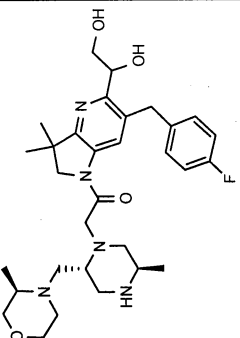
Ví dụ	Cấu trúc	Tên gọi	Phương pháp	Ghi chú	Dữ liệu ¹ H NMR	[M+H] ⁺
3		1-{2-[(2R,5R)-2-{[(3R,5R)-3,5-Dimethylmorpholin-4-yl]methyl}-5-methylpiperazin-1-yl]axetyl}-6-[(4-flophenyl)methyl]-3,3-dimethyl-1H,2H,3H,4H,5H-pyrololo[3,2-b]pyridin-5-on dihydroclorua	10 + 18A		7,96 (1H, s), 7,32-7,23 (2H, m), 7,14-7,05 (2H, m), 4,09-3,93 (4H, m), 3,93-3,69 (7H, m), 3,59 (4H, m), 3,28-3,21 (3H, m), 3,18-3,12 (1H, m), 3,12-3,02 (1H, m), 1,49 (3H, d), 1,46 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,35 (3H, d), 1,09 (3H, d).	540
4		1-{6-[(2-Fllophenyl)methyl]-5-(hydroxymethyl)-3,3-dimethyl-1H,2H,3H-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-methyl-2-{[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl}piperazin-1-yl]etan-1-on dihydroclorua	8 + 18B		8,59 (1H, s), 7,47-7,34 (2H, m), 7,30-7,16 (2H, m), 5,05 (2H, s), 4,40-3,90 (10H, m), 3,90-2,94 (11H, m), 1,65 (6H, s), 1,45 (3H, m), 1,31-1,23 (3H, m).	540

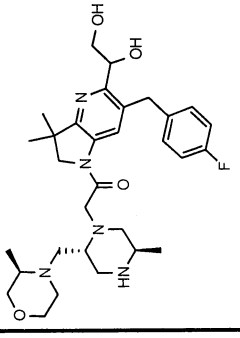
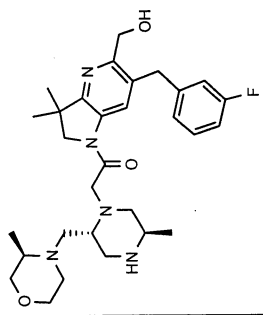
Ví dụ	Cấu trúc	Tên gọi	Phương pháp	Ghi chú	Dữ liệu ¹ H NMR	[M+H] ⁺
5		6-[(4-Fluorophenyl)methyl]-3,3-dimethyl-1-{2-[(2R,5R)-5-methyl-2-yl]axetyl}-methylmorpholin-4-ylmethyl}piperazin-1-yl]axetyl}-1H,2H,3H,4H,5H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-on dihydroclorua	8 + 18A		8,02 (1H, s), 7,28 (2H, dd), 7,10 (2H, t), 4,10-3,78 (9H, m), 3,74-3,54 (4H, m), 3,42 (2H, s), 3,31-2,93 (6H, m), 1,46 (6H, d), 1,39 (3H, m), 1,28-1,13 (3H, m).	526
6		6-[(4-Fluorophenyl)methyl]-3,3,4-trimethyl-1-{2-[(2R,5R)-5-methyl-2-yl]axetyl}-3-methylmorpholin-4-ylmethyl}piperazin-1-yl]axetyl}-1H,2H,3H,4H,5H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-on dihydroclorua	8 + 18C		8,06 (1H, s), 7,27 (2H, dd), 7,09 (2H, t), 4,22-3,52 (18H, m), 3,52-2,87 (6H, m), 1,58 (6H, d), 1,40 (3H, m), 1,24-1,16 (3H, m).	540

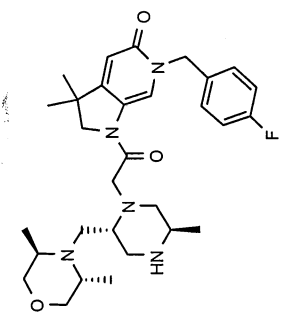
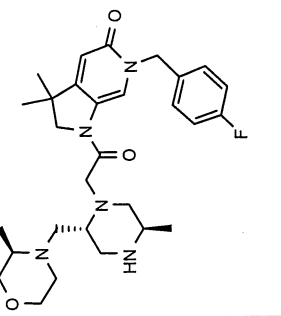
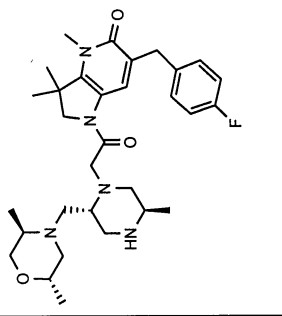
Ví dụ	Cấu trúc	Tên gọi	Phương pháp	Ghi chú	Dữ liệu ¹ H NMR	[M+H] ⁺
7		6-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-1-{2-[(2R,5R)-2-{[(3R,5R)-3,5-dimethylmorpholin-4-yl]metyl}-5-methylpiperazin-1-yl]axetyl}-3,3-dimetyl-1H,2H,3H,4H,5H-pyrololo[3,2-b]pyridin-5-on dihydroclorua	10 + 18D		8,04 (1H, s), 7,45-7,35 (1H, m), 7,06-6,94 (2H, m), 4,27-3,91 (6H, m), 3,91-3,80 (4H, m), 3,80-3,47 (6H, m), 3,21-3,03 (2H, m), 1,50 (3H, d), 1,46 (6H, d), 1,35 (3H, d), 1,12 (3H, d).	558
8		6-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-3,3-dimetyl-1-1-{2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl]axetyl}-1H,2H,3H,4H,5H-pyrololo[3,2-b]pyridin-5-on dihydroclorua	8 + 18D		8,03 (1H, s), 7,44-7,35 (1H, m), 7,05-6,94 (2H, m), 4,18-3,89 (6H, m), 3,89-3,76 (4H, m), 3,76-3,65 (3H, m), 3,65-3,52 (2H, m), 3,25-3,14 (2H, m), 3,05 (2H, d), 1,50-1,38 (9H, m), 1,31-1,16 (3H, m).	544

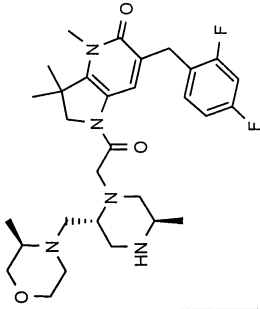
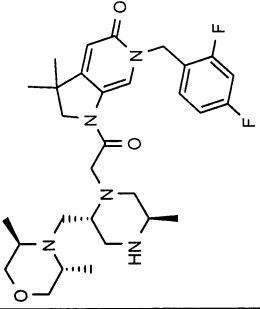
Ví dụ	Cấu trúc	Tên gọi	Phương pháp	Ghi chú	Dữ liệu ¹ H NMR	[M+H] ⁺
9		6-[(2-Flophenyl)metyl]-3,3,4-trimetyl-1-{2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{{[(3R)-3-metyl-morpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl]axetyl}-1H,2H,3H,4H,5H-pyrolol[3,2-b]pyridin-5-on dihydroclorua	8 + 18E		8,09 (1H, s), 7,35 (2H, m), 7,23-7,10 (2H, m), 4,08-3,78 (9H, m), 3,71-3,53 (4H, m), 3,49-3,36 (2H, m), 3,29-3,13 (4H, m), 3,04 (2H, d), 1,58 (6H, d), 1,52-1,38 (3H, m), 1,35-1,18 (3H, m).	540
10		1-{2-[(2R,5R)-2-{{[(3R,5R)-3,5-Dimetyl-morpholin-4-yl]metyl}-5-metyl-piperazin-1-yl]axetyl}-6-[(4-flophenyl)metyl]-3,3,4-trimetyl-1H,2H,3H,4H,5H-pyrolol[3,2-b]pyridin-5-on dihydroclorua	10 + 18C		8,04 (1H, s), 7,32-7,23 (2H, m), 7,15-7,02 (2H, m), 4,10-3,52 (17H, m), 3,30-3,04 (6H, m), 1,58 (6H, d), 1,48 (3H, d), 1,35 (3H, d), 1,09 (3H, d).	554

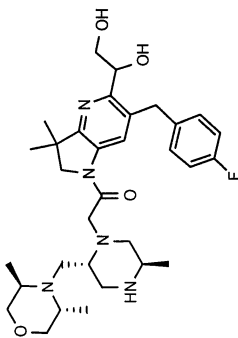
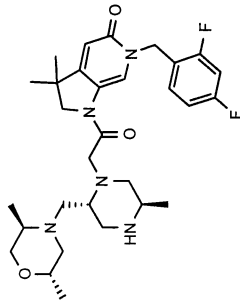
Ví dụ	Cấu trúc	Tên gọi	Phương pháp	Ghi chú	Dữ liệu ¹ H NMR	[M+H] ⁺
11		1-{6-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metyl-morpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl]etan-1-on dihydroclorua	8 + 18F		8,55 (1H, s), 7,50-7,41 (1H, m), 7,13-7,01 (2H, m), 5,03 (2H, s), 4,26 (4H, m), 4,13-3,97 (4H, m), 3,85-3,66 (3H, m), 3,51 (5H, m), 3,24 (2H, m), 3,18-2,98 (2H, m), 1,64 (6H, s), 1,47 (3H, m), 1,39-1,28 (3H, m).	558
12		6-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-1-{2-[(2R,5R)-2-{[(3R,5R)-3,5-dimetyl-morpholin-4-yl]metyl}-5-metyl-piperazin-1-yl]axetyl}-3,3,4-trimetyl-1H,2H,3H,4H,5H-pyrololo[3,2-b]pyridin-5-on dihydroclorua	20		7,98 (1H, s), 7,33-7,23 (1H, m), 6,93-6,78 (2H, m), 3,99-3,69 (9H, m), 3,65-3,52 (8H, m), 3,09-2,93 (2H, m), 1,46 (6H, d), 1,38 (3H, d), 1,23 (3H, d), 1,01 (3H, d).	572

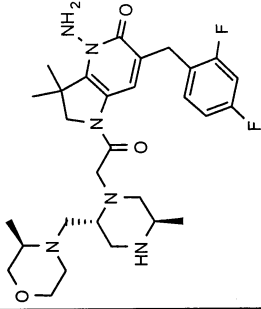
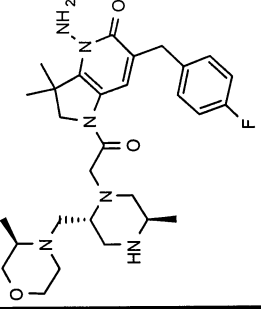
Ví dụ	Cấu trúc	Tên gọi	Phương pháp	Ghi chú	Dữ liệu ¹ H NMR	[M+H] ⁺
13		1-[5-((R hoặc S)-1,2-Dihydroxyethyl)-6-[(4-flophenyl)methyl]-3,3-dimethyl-1H,2H,3H-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-yl]-2-[(2R,5R)-5-methyl-2-{[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl}piperazin-1-yl]etan-1-on dihydroclorua	8 + 18G sau đó HPLC điều chế, chất đồng phân rửa giải chậm hơn		8,56-8,41 (1H, m), 7,32 (2H, m), 7,14 (2H, t), 5,35 (1H, s), 4,24 (5H, m), 4,06 (3H, m), 4,01-3,94 (1H, m), 3,91 (2H, d), 3,74 (3H, m), 3,60 (2H, d), 3,43 (2H, d), 3,23 (2H, m), 3,06 (2H, s), 1,64 (6H, s), 1,60-1,20 (6H, m).	570

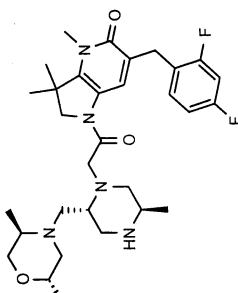
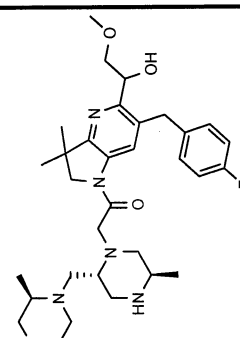
Ví dụ	Cấu trúc	Tên gọi	Phương pháp	Ghi chú	Dữ liệu ¹ H NMR	[M+H] ⁺
14		1-[5-(R hoặc S)-1,2-Dihydroxyethyl]-6-[(4-flophenyl)methyl]-3,3-dimethyl-1H,2H,3H-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-yl]-2-[(2R,5R)-5-methyl-2-{[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl}piperazin-1-yl]etan-1-on dihydroclorua	8 + 18G sau đó HPLC điều chế, chất đồng phân rửa giải chậm hơn		8,51 (1H, s), 7,37-7,27 (2H, m), 7,14 (2H, t), 5,36 (1H, dd), 4,32-3,93 (9H, m), 3,91 (2H, d), 3,85-3,39 (8H, m), 3,15 (4H, m), 1,64 (6H, s), 1,51-1,41 (3H, m), 1,29 (3H, s).	570
15		1-{6-[(3-Flophenyl)methyl]-5-(hydroxymethyl)-3,3-dimethyl-1H,2H,3H-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-methyl-2-{[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl}piperazin-1-yl]etan-1-on dihydroclorua	8 + 18H		8,62 (1H, s), 7,49-7,39 (1H, m), 7,17 (1H, d), 7,13-7,02 (2H, m), 5,01 (2H, s), 4,28 (4H, d), 4,18-3,92 (5H, m), 3,77 (3H, m), 3,60 (2H, m), 3,45 (4H, m), 3,14 (2H, m), 1,67 (6H, s), 1,50-1,36 (3H, m), 1,31-1,22 (3H, m).	540

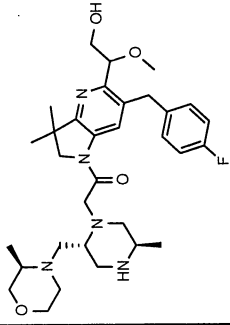
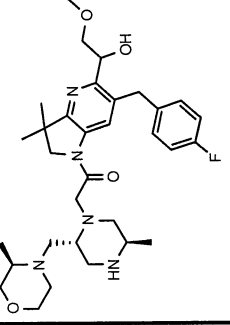
Ví dụ	Cấu trúc	Tên gọi	Phương pháp	Ghi chú	Dữ liệu ¹ H NMR	[M+H] ⁺
16		1-{2-[(2R,5R)-2-{[(3R,5R)-3,5-Dimethylmorpholin-4-yl]methyl}-5-methylpiperazin-1-yl]axetyl}-6-[(4-flophenyl)methyl]-3,3-dimethyl-1H,2H,3H,5H,6H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-5-on dihydrochlorua	10 + 18I		8,34 (1H, s), 7,46-7,37 (2H, m), 7,19-7,09 (2H, m), 6,58 (1H, s), 5,42 (1H, d), 5,10 (1H, d), 4,07-3,88 (7H, m), 3,83 (1H, d), 3,67-3,55 (3H, m), 3,51 (1H, dd), 3,22-3,08 (2H, m), 1,51 (3H, d), 1,44 (6H, d), 1,36 (3H, d), 1,08 (3H, d).	540
17		6-[(4-Flophenyl)methyl]-3,3-dimethyl-1-{2-[(2R,5R)-5-methyl-2-{[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl}piperazin-1-yl]axetyl}-1H,2H,3H,5H,6H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-5-on dihydrochlorua	8 + 18I		8,35 (1H, s), 7,46-7,36 (2H, m), 7,18-7,08 (2H, m), 6,60 (1H, s), 5,34 (1H, d), 5,19 (1H, d), 4,10-3,70 (10H, m), 3,64-3,52 (2H, m), 3,14 (4H, m), 1,43 (9H, m), 1,31-1,09 (3H, m).	526
18		1-{2-[(2R,5R)-2-{[(2S,5R)-2,5-Dimethylmorpholin-4-yl]methyl}-5-methylpiperazin-1-yl]axetyl}-6-[(4-flophenyl)methyl]-3,3,4-trimethyl-1H,2H,3H,4H,5H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-on trihydrochlorua	10A + 18C		8,04 (1H, s), 7,32-7,23 (2H, m), 7,15-7,03 (2H, m), 4,06-3,51 (17H, m), 3,25-3,13 (1H, m), 3,08-2,98 (2H, m), 2,82 (1H, t), 2,76-2,76 (1H, m), 1,57 (6H, d), 1,40 (3H, d), 1,29 (3H, d), 1,18 (3H, d).	554

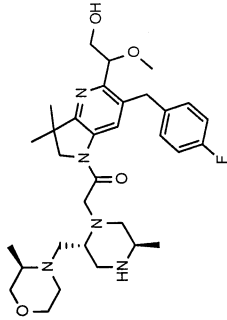
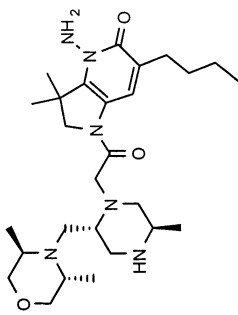
Ví dụ	Cấu trúc	Tên gọi	Phương pháp	Ghi chú	Dữ liệu ¹ H NMR	[M+H] ⁺
19		6-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-3,3,4-trimetyl-1-{2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{{[(3R)-3-metyl morpholin-4-yl]metyl}}piperazin-1-yl]axetyl}-1H,2H,3H,4H,5H-pyrololo[3,2-b]pyridin-5-on dihydroclorua	21		8,11 (1H, s), 7,45-7,35 (1H, m), 7,04-6,94 (2H, m), 4,20-3,76 (10H, m), 3,71 (3H, s), 3,64-3,53 (2H, m), 3,21 (2H, s), 3,05 (2H, s), 1,58 (6H, d), 1,45-1,18 (6H, m).	558
20		6-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-1-{2-[(2R,5R)-2-{{[(3R,5R)-3,5-dimetyl morpholin-4-yl]metyl}}-5-metyl]piperazin-1-yl]axetyl}-3,3-dimetyl-1H,2H,3H,5H,6H-pyrololo[2,3-c]pyridin-5-on dihydroclorua	10 + 18J		8,48 (1H, s), 7,63-7,53 (1H, m), 7,12-6,98 (2H, m), 6,57 (1H, s), 5,35 (1H, d), 5,23 (1H, d), 4,17-3,93 (7H, m), 3,91-3,82 (1H, m), 3,82-3,56 (8H, m), 3,27-3,11 (2H, m), 1,54 (3H, d), 1,44 (6H, d), 1,37 (3H, d), 1,19 (3H, d).	558

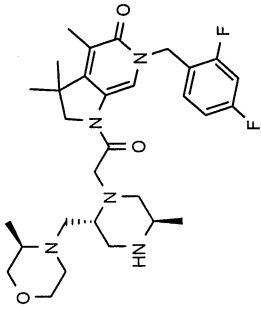
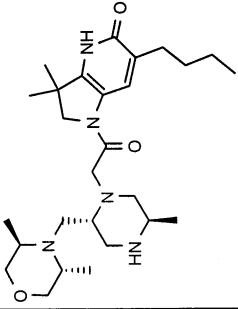
Ví dụ	Cấu trúc	Tên gọi	Phương pháp	Ghi chú	Dữ liệu ¹ H NMR	[M+H] ⁺
21		1-[5-((R hoặc S)-1,2-Dihydroxyethyl)-6-[(4-flophenyl)methyl]-3,3-dimethyl-1H,2H,3H-pyrolol[3,2-b]pyridin-1-yl]-2-[(2R,5R)-2-{[(3R,5R)-3,5-dimethylmorpholin-4-yl]methyl}-5-methylpiperazin-1-yl]etan-1-on dihydroclorua	10 + 18K (from tiền chất rửa giải chậm hơn)		8,38 (1H, s), 7,35-7,27 (2H, m), 7,14 (2H, t), 5,34-5,26 (1H, m), 4,37-3,76 (14H, m), 3,76-3,55 (5H, m), 3,25-3,05 (2H, m), 584 1,63-1,58 (6H, m), 1,50 (3H, d), 1,38 (3H, d), 1,10 (3H, d).	
22		6-[(2,4-Diflophenyl)methyl]-1-{2-[(2R,5R)-2-{[(2S,5R)-2,5-dimethylmorpholin-4-yl]methyl}-5-methylpiperazin-1-yl]axetyl}-3,3-dimethyl-1H,2H,3H,5H,6H-pyrolol[2,3-c]pyridin-5-on dihydroclorua	10A + 18J		8,46 (1H, s), 7,61-7,52 (1H, m), 7,11-6,98 (2H, m), 6,61 (1H, s), 5,34 (1H, d), 5,26 (1H, d), 4,18-3,89 (7H, m), 3,84-3,71 (2H, m), 3,71-3,57 (2H, m), 3,53-3,36 (3H, m), 3,24 (1H, dd), 3,14-3,01 (2H, m), 2,97-2,86 (1H, m), 1,46-1,41 (9H, m), 1,31 (3H, d), 1,28 (3H, d).	558

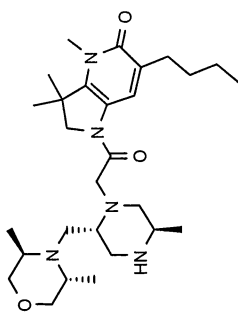
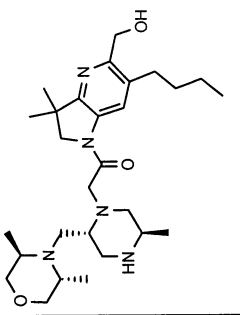
Ví dụ	Cấu trúc	Tên gọi	Phương pháp	Ghi chú	Dữ liệu ¹ H NMR	[M+H] ⁺
23		4-Amino-6-[(2,4-diflophenyl)methyl]-3,3-dimethyl-1-{2-[(2R,5R)-5-methyl-2-{[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl}piperazin-1-yl]axetyl}-1H,2H,3H,4H,5H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-on dihydroclorua	8 + 50		8,06 (1H, s), 7,44-7,38 (1H, m), 7,04-6,95 (2H, m), 4,14-3,73 (14H, m), 3,63-3,53 (3H, m), 3,21 (2H, d), 3,10-2,98 (2H, m), 1,63 (6H, d), 1,54-1,30 (3H, m), 1,24 (3H, d).	559
24		4-Amino-6-[(4-flophenyl)methyl]-3,3-dimethyl-1-{2-[(2R,5R)-5-methyl-2-{[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl}piperazin-1-yl]axetyl}-1H,2H,3H,4H,5H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-on dihydroclorua	8 + 50A		8,01 (1H, s), 7,32-7,24 (2H, m), 7,13-7,05 (2H, m), 4,08-3,74 (9H, m), 3,59 (8H, m), 3,22-2,97 (4H, m), 1,63 (6H, d), 1,44-1,16 (6H, m).	541

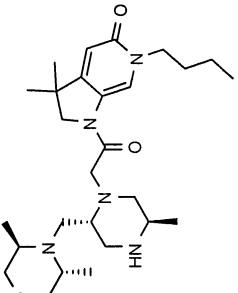
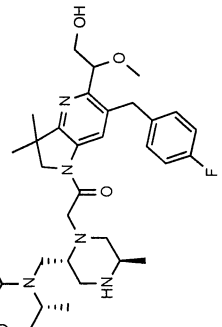
Ví dụ	Cấu trúc	Tên gọi	Phương pháp	Ghi chú	Dữ liệu ¹ H NMR	[M+H] ⁺
25		6-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-1-{2-[(2R,5R)-2-{[(2S,5R)-2,5-dimethylmorpholin-4-yl]metyl}-5-methylpiperazin-1-yl]axetyl}-3,3,4-trimetyl-1H,2H,3H,4H,5H-pyrido[3,2-b]pyridin-5-on dihydroclorua	10 + 18L		8,09 (1H, s), 7,44-7,35 (1H, m), 7,05-6,93 (2H, m), 4,15-3,91 (5H, m), 3,91-3,55 (1H, m), 3,40-3,34 (3H, m), 3,25-3,13 (1H, m), 3,13-2,97 (2H, m), 2,94-2,79 (1H, m), 1,63-1,55 (6H, m), 1,41 (3H, d), 1,31 (3H, d), 1,24-1,16 (3H, m).	572
26		1-{6-[(4-Flophenyl)metyl]-5-((R hoặc S)-1-hydroxy-2-metoxetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrido[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl]etan-1-on trihydroclorua	8 + 18M		8,55 (1H, s), 7,31 (2H, dd), 7,19-7,08 (2H, m), 5,47 (1H, t), 4,37-4,18 (4H, m), 4,18-3,91 (5H, m), 3,84-3,66 (5H, m), 3,64-3,57 (1H, m), 3,56-3,35 (7H, m), 3,16 (4H, m), 1,65 (6H, s), 1,50-1,25 (6H, m).	584

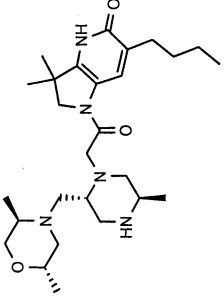
Ví dụ	Cấu trúc	Tên gọi	Phương pháp	Ghi chú	Dữ liệu ¹ H NMR	[M+H] ⁺
27		1-{6-[(4-Flophenyl)methyl]-5-((R hoặc S)-2-hydroxy-1-methoxyethyl)-3,3-dimethyl-1H,2H,3H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-methyl-2-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl]piperazin-1-yl]etan-1-on trihydroclorua	8 + 18N		8,57 (1H, s), 7,32 (2H, dd), 7,15 (2H, t), 5,01 (1H, t), 4,28 (4H, m), 4,19-3,85 (8H, m), 3,76 (3H, m), 3,68 (3H, s), 3,66-3,57 (1H, m), 3,56-3,42 (3H, m), 3,17 (4H, m), 1,65 (6H, d), 1,45 (3H, s), 1,32 (3H, s).	584
28		1-{6-[(4-Flophenyl)methyl]-5-((R hoặc S)-1-hydroxy-2-methoxyethyl)-3,3-dimethyl-1H,2H,3H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-methyl-2-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl]piperazin-1-yl]etan-1-on trihydroclorua	8 + 18O		8,46 (1H, s), 7,30 (2H, dd), 7,14 (2H, t), 5,48-5,39 (1H, m), 4,37-4,12 (5H, m), 4,01 (4H, d), 3,83-3,68 (4H, m), 3,68-3,54 (2H, m), 3,45 (3H, d), 3,37 (3H, s), 3,16 (4H, s), 1,63 (6H, s), 1,43 (3H, s), 1,26 (3H, s).	584

Ví dụ	Cấu trúc	Tên gọi	Phương pháp	Ghi chú	Dữ liệu ¹ H NMR	[M+H] ⁺
29		1-{6-[(4-Florophenyl)metyl]-5-((R hoặc S)-2-hydroxy-1-metoxetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metyl-morpholin-4-yl]metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on	8 + 18P	Được tinh chế bằng HPLC ở dạng bazơ tự do	8,17 (1H, s), 7,19 (2H, dd), 7,03 (2H, t), 4,68 (1H, dd), 4,22-4,04 (3H, m), 4,01-3,86 (3H, m), 3,77 (1H, d), 3,68 (1H, dd), 3,59 (2H, d), 3,17 (3H, s), 3,16-3,11 (1H, m), 3,11-2,78 (7H, m), 2,65-2,48 (2H, m), 2,28 (1H, d), 1,89 (1H, d), 1,45 (3H, s), 1,42 (3H, s), 1,07 (3H, d), 0,98 (3H, d).	584
30		4-Amino-6-butyl-1-{2-[(2R,5R)-2-[(3R,5R)-3,5-dimetyl-morpholin-4-yl]metyl]-5-metyl-piperazin-1-yl]axetyl}-3,3-dimetyl-1H,2H,3H,4H,5H-pyrololo[3,2-b]pyridin-5-on dihydroclorua	10 + 50B		8,38 (1H, s), 4,11-3,96 (7H, m), 3,86 (2H, m), 3,70 (4H, m), 3,66-3,56 (3H, m), 3,21 (1H, dd), 3,14-3,08 (1H, m), 2,65-2,54 (2H, m), 1,64 (6H, d), 1,63-1,57 (2H, m), 1,54 (3H, d), 1,47-1,41 (2H, m), 1,37 (3H, d), 1,23 (3H, d), 0,98 (3H, t).	503

Ví dụ	Cấu trúc	Tên gọi	Phương pháp	Ghi chú	Dữ liệu ¹ H NMR	[M+H] ⁺
31		6-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-3,3,4-trimetyl-1-{2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[[[(3R)-3-metyl morpholin-4-yl]metyl]piperazin-1-yl]axetyl}-1H,2H,3H,5H,6H-pyrolol[2,3-c]pyridin-5-on dihydroclorua	8 + 18Q		8,38 (1H, s), 7,60-7,51 (1H, m), 7,09-6,93 (2H, m), 5,28 (1H, d), 5,20 (1H, d), 4,25-3,88 (8H, m), 3,69 (5H, m), 3,56-3,46 (1H, m), 3,41 (1H, m), 3,17 (4H, m), 2,23 (3H, s), 1,52 (6H, d), 1,41 (3H, s), 1,36-1,26 (3H, m).	558
32		6-Butyl-1-{2-[(2R,5R)-2-{[(3R,5R)-3,5-dimetyl morpholin-4-yl]metyl}-5-metyl piperazin-1-yl]axetyl}-3,3-dimetyl-1H,2H,3H,4H,5H-pyrolol[3,2-b]pyridin-5-on dihydroclorua	10 + 18R		8,58 (1H, s), 4,18 (2H, s), 4,16-4,06 (3H, m), 4,06-3,96 (2H, m), 3,91 (1H, d), 3,80 (1H, s), 3,76-3,56 (3H, m), 3,45-3,36 (2H, m), 3,27-3,01 (2H, m), 2,75-2,59 (2H, m), 1,72-1,58 (2H, m), 1,55 (3H, d), 1,52 (6H, s), 1,47-1,41 (2H, m), 1,38 (3H, d), 1,27-1,24 (3H, m), 1,00 (3H, t).	488

Ví dụ	Cấu trúc	Tên gọi	Phương pháp	Ghi chú	Dữ liệu ¹ H NMR	[M+H] ⁺
33		6-Butyl-1-{2-[(2R,5R)-2-{[(3R,5R)-3,5-dimethylmorpholin-4-yl]methyl}-5-methylpiperazin-1-yl]axetyl}-3,3,4-trimethyl-1H,2H,3H,4H,5H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-on dihydrochlorua	21A		8,46-8,38 (1H, m), 4,22-4,04 (5H, m), 4,04-3,94 (3H, m), 3,94-3,84 (2H, m), 3,72 (2H, m), 3,69 (2H, s), 3,68 (3H, s), 3,66-3,60 (2H, m), 3,24-3,12 (2H, m), 2,69-2,49 (2H, m), 1,59 (6H, d), 1,54 (3H, d), 1,49-1,39 (4H, m), 1,38 (3H, d), 1,27-1,16 (3H, m), 1,01-0,95 (3H, m).	502
34		1-[6-Butyl-5-(hydroxymethyl)-3,3-dimethyl-1H,2H,3H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-2-[(2R,5R)-2-{[(3R,5R)-3,5-dimethylmorpholin-4-yl]methyl}-5-methylpiperazin-1-yl]etan-1-on dihydrochlorua	10 18S	+	8,95 (1H, s), 4,97-4,90 (2H, m), 4,41-4,21 (3H, m), 4,21-4,12 (3H, m), 4,06-3,86 (3H, m), 3,86-3,69 (4H, m), 3,67-3,55 (1H, m), 3,47-3,37 (2H, m), 3,30-3,22 (1H, m), 3,16 (1H, dd), 2,97-2,81 (2H, m), 1,70-1,65 (6H, m), 1,56 (3H, d), 1,53-1,44 (4H, m), 1,41 (3H, d), 1,32-1,29 (3H, m), 1,05-1,00 (3H, m).	502

Ví dụ	Cấu trúc	Tên gọi	Phương pháp	Ghi chú	Dữ liệu 1H NMR	[M+H] ⁺	
35		6-Butyl-1-{2-[(2R,5R)-2-{[(3R,5R)-3,5-dimethylmorpholin-4-yl]metyl}]-5-metyl)piperazin-1-yl]axetyl}-3,3-dimetyl-1H,2H,3H,5H,6H-pyrolo[2,3-c]pyridin-5-on dihydroclorua	10 18T	+		8,50 (1H, s), 6,65 (1H, s), 4,40-3,96 (10H, m), 3,91 (2H, m), 3,82-3,69 (4H, m), 3,67-3,49 (2H, m), 3,27-3,11 (2H, m), 1,86-1,67 (2H, m), 1,55 (3H, d), 1,46 (6H, s), 1,45-1,40 (2H, m), 1,38 (3H, d), 1,25 (3H, d), 1,00 (3H, t).	488
36		2-[(2R,5R)-2-{[(3R,5R)-3,5-Dimetylmorpholin-4-yl]metyl}-5-metyl)piperazin-1-yl]-1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-((R hoặc S)-2-hydroxy-1-metoxyletyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}etan-1-on	10 18N	Được tinh chế bằng HPLC ở dạng bazơ tự do	8,18 (1H, s), 7,24-7,16 (2H, m), 7,08-6,99 (2H, m), 4,69 (1H, dd), 4,21-3,97 (4H, m), 3,97-3,86 (2H, m), 3,72-3,59 (2H, m), 3,59-3,47 (2H, m), 3,30-3,20 (2H, m), 3,16 (3H, s), 3,08-2,77 (7H, m), 2,55-2,41 (2H, m), 2,19 (1H, d), 1,43 (6H, d), 1,05 (3H, d), 0,97 (6H, d).	598	

Ví dụ	Cấu trúc	Tên gọi	Phương pháp	Ghi chú	Dữ liệu 1H NMR	[M+H] ⁺
37		6-Butyl-1-{2-[(2R,5R)-2-{[(2S,5R)-2,5-dimethylmorpholin-4-yl]methyl}-5-methylpiperazin-1-yl]axetyl}-3,3-dimethyl-1H,2H,3H,4H,5H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-on dihydrochlorua	10A + 18R		8,74 (1H, s), 4,50-4,16 (4H, m), 4,16-4,05 (4H, m), 3,95 (1H, m), 3,89-3,73 (2H, m), 3,69-3,62 (2H, m), 3,57-3,49 (2H, m), 3,22-3,05 (2H, m), 3,05-2,80 (1H, m), 2,74 (2H, t), 1,70-1,60 (2H, m), 1,56 (6H, d), 1,50-1,41 (5H, m), 1,37 (3H, d), 1,31 (3H, d), 1,01 (3H, t).	488

Ví dụ 38: 1-{6-[(4-Flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl]etan-1-on (Bazơ tự do)

1-{6-[(4-Flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl]etan-1-on dihydroclorua (1,00g, 1,0 đương lượng, 1,00 phần khối lượng) (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 2) được nạp vào bình thót cổ RB, được hòa tan trong nước (10,0 mL, 10,0 phần thể tích, 10,00 phần khối lượng) và được khuấy dưới khí quyển nitơ tại 18 đến 23°C để tạo ra dung dịch có màu vàng nhạt (độ pH = 4,73, T = 19,3°C). Dung dịch nước này được bổ sung etyl axetat (10,0 mL, 10,0 phần thể tích) và hỗn hợp hai pha được khuấy tại 18 đến 23°C trong 5 phút. Các lớp được tách và lớp nước (độ pH = 4,58, 19,6°C) được đưa trở lại bình thót cổ. Natri hydro cacbonat (388,2mg, 3 x 1,05 đương lượng, 0,4 phần khối lượng) được bổ sung (cẩn thận) và tạo ra sự sủi bọt khí. Hỗn hợp được khuấy trong 20 phút (độ pH = 7,51, 18,2°C), diclometan (5,0 mL, 5,0 phần thể tích) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy dưới điều kiện tương tự thêm 5 phút. Các lớp được tách, lớp diclometan được tiếp tục sử dụng và lớp nước (độ pH = 7,66, T = 17,7°C) được đưa trở lại bình thót cổ. Chiết tiếp hai lần bằng diclometan (2 x 5,0 mL, 2 x 5,0 phần thể tích) (độ pH = 8,25, T = 18,5°C và độ pH = 8,47, T = 18,3°C) và lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat (1,0g, 1,0khối lượng), được lọc và được cô đến khô dưới áp suất giảm tại 40°C (400mbar (40 KPa)). Sau đó, sản phẩm cô được làm khô tại 40°C (<20mbar (<2Kpa)) trong 2 giờ để tạo ra bột màu trắng (850,2mg, 102%th., tương ứng 100% đối với thử nghiệm khối lượng/khối lượng (w/w) đầu vào và đầu ra), 94,3% w/w trên cơ sở không chứa dung môi (osfb) (đối với TCNB), mà chứa etyl axetat (3,4% w/w) và diclometan (0,8% w/w).

Ví dụ 39: 1-{6-[(4-Flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat (dạng A)

Dạng bazơ tự do của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl]etan-1-on (500,0mg, 1,0 phần khối lượng)

(mà có thể được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 38) được nạp vào bình dung tích 25 mL và được hòa tan trong etanol (1,0 mL, 2,0 phần thể tích). Axit L-(+)-Lactic (106,2mg, 1,0 đương lượng) được bổ sung và thành phần trong bình được khuấy trong 1 giờ tại 18 đến 23°C để tạo ra dung dịch màu vàng. Sau đó, TBME (9,0 mL, 18,0 phần thể tích) được nạp vào bình và hỗn hợp được khuấy tại 18 đến 23°C. Tiến trình kết tinh của muối được theo dõi bằng XRPD. Muối lactat nằm trong dung dịch sau khi khuấy trong 16 giờ tại 18 đến 23°C. Sau đó, dung dịch được cô đến khoảng ¼ thể tích ban đầu và TBME (9,0 mL, 18,0 phần thể tích) được bổ sung để tạo ra chất rắn dính và phần dịch nổi trong suốt mà biến đổi thành huyền phù mịn sau khi xử lý bằng sóng âm và tiếp tục khuấy (trong 20 giờ tại 18 đến 23°C). Chất rắn được tách bằng cách lọc, được làm khô dưới dòng khí nitơ để tạo ra 365mg của chất rắn màu trắng mà được xác định ở dạng B bằng XRPD. Chất rắn được làm khô trong lò sấy tại 40 đến 45°C trong 67 giờ để tạo ra chất rắn màu trắng (325mg, 56%th.), 98,8% w/w trên cơ sở khan không chứa dung môi (oasfb) (đối với TCNB) mà chứa TBME (1,0% w/w) và nước (0,6% w/w) và được xác định ở dạng A bằng XRPD. Dữ liệu đặc trưng cụ thể (¹H NMR, XRPD và DSC) cho ví dụ 39 được mô tả trong các Fig.1-3.

Ví dụ 40: 1-{6-[(4-Flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat (dạng B)

Phản ứng được thực hiện theo quá trình được mô tả ví dụ 39, nhưng không cần làm khô bằng lò sấy để tạo ra chất rắn màu trắng (529, 1mg, 90%th.), 96,1% w/w oasfb (đối với TCNB) mà chứa TBME (5,9% w/w) và nước (3,8% w/w) và được xác định ở dạng B bằng XRPD. Quá trình điều chế khác đối với Ví dụ 40 cũng được sử dụng mà không phải sử dụng etanol. Dữ liệu đặc trưng cụ thể (¹H NMR, XRPD và DSC) đối với ví dụ 40 được mô tả trong các Fig.4 đến 6.

Ví dụ 41: 1-{6-[(4-Flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl]etan-1-on sulfat (dạng F)

Dạng bazơ tự do của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl]etan-1-on (500,0mg, 1,0 phần khối lượng)

(mà có thể được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 38) được nạp vào bình dung tích 10 mL và được hòa tan trong etanol (1,0 mL, 2,0 phần thể tích). Dung dịch axit sulfuric (103,2mg, 1,0 đương lượng) trong etanol (4,0 mL, 8,0 phần thể tích) được bổ sung trong 10 phút bằng cách khuấy tại 18 đến 23°C để tạo ra gel trong suốt. Thành phần trong bình được khuấy trong 1 giờ tại cùng nhiệt độ, sau đó gel được hòa tan để tạo ra dung dịch màu vàng. Việc khuấy được tiếp tục trong 16 giờ và huyền phù màu trắng được tạo ra. Tiến trình kết tinh của muối được theo dõi bằng XRPD. Sau đó, etanol (2,0 mL, 4,0 phần thể tích) được bổ sung để loãng huyền phù và sản phẩm được tách bằng cách lọc và được làm khô dưới dòng khí nitơ để tạo ra chất rắn màu trắng (465,2mg, 79%th.), 94,9% w/w oasfb (đối với TCNB) mà chứa etanol (2,9% w/w) và nước (3,6% w/w) và được xác định ở dạng F bằng XRPD. Dữ liệu đặc trưng cụ thể (¹H NMR, XRPD và DSC) ví dụ 41 được mô tả trong các Fig.7 đến 9.

Ví dụ 42: 1-{6-[(4-Flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl]etan-1-on mesylat (dạng B)

Dạng bazơ tự do của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl]etan-1-on (500,0mg, 1,0 phần khối lượng) (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 38) được nạp vào bình dung tích 25 mL và được hòa tan trong 2-propanol (2,5 mL, 5,0 phần thể tích). Axit metansulfonic (276,0mg, 3,0 đương lượng) được bổ sung (tỏa nhiệt kém) và hỗn hợp dạng dầu dính tạo thành được khuấy trong 1 giờ tại 18 đến 23°C. N-Heptan (10,0 mL, 20,0 phần thể tích) được bổ sung từ từ trong 10 phút để tạo ra huyền phù màu trắng và lượng nhỏ của chất rắn dính. Tiến trình kết tinh của muối được theo dõi bằng XRPD. Muối không kết tinh dưới điều kiện êm dịu (việc khuấy tại 18 đến 23°C trong 3 ngày), do đó nhiệt độ làm tăng đến 40 đến 45°C để tạo ra chất rắn nhớt dính và phần dịch nổi trong suốt. Hỗn hợp này được làm lạnh đến 18 đến 23°C, được làm linh động bằng que trộn và được xử lý bằng sóng âm trong 20 phút để tạo ra huyền phù màu trắng mà chứa các chất rắn dính. Huyền phù được khuấy trong 20 giờ tại cùng nhiệt độ, được lọc và được làm khô dưới dòng khí nitơ để tạo ra chất rắn màu be (402,9mg, 63%th.), 99,0% w/w oasfb (đối với TCNB), mà chứa 2-propanol (2,3% w/w), *n*-heptan (0,2% w/w), nước (1,9% w/w) và được xác định ở dạng B bằng XRPD. Dữ liệu đặc trưng cụ

thể (^1H NMR, XRPD và DSC) ví dụ 42 được mô tả trong các Fig.10 đến 12.

Ví dụ 43: 1-{6-[(4-Flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat (dạng C)

Mê đầu tiên

Dạng bazơ tự do của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl]etan-1-on (10,0g) (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 38) được hòa tan trong isopropyl axetat (80,0mL, 8,0 phần thể tích) để tạo ra dung dịch màu vàng xám. Chất rắn, axit L-(+)-Lactic khan (1,67g, 1,0 đương lượng) được nạp một phần vào bình thót cổ này và lượng nhỏ gồm được tạo ra ở đáy của bình thót cổ. Hỗn hợp sau đó được khuấy mạnh để làm linh động gồm và dung dịch tự tạo mầm và chất rắn được kết tinh. Mẫu chất kết tinh rắn được phân tích bằng XRPD và tương ứng với dạng B B. N-Heptan (12,0 phần thể tích) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy tại 40°C dưới khí quyển nitơ trong 4 ngày để tạo ra dạng C, tiến trình phát triển của dạng này được theo dõi bằng XRPD (Fig.13). nhiệt độ của hỗn hợp được làm tăng đến 55°C và việc khuấy được tiếp tục trong 24 giờ để hoàn thành sự chuyển hóa này (Fig.14). Sản phẩm được tách bằng cách lọc (lọc nhanh <0,5 phút), được rửa bằng isopropyl axetat/*n*-heptan (2,0/3,0, v/v, 5,0 phần thể tích) và được làm khô dưới dòng khí nitơ trong 20 giờ để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng bột trắng (8,89g, 79%th.), 91,6%w/w (osfb). Dạng C, nhiệt độ nóng chảy 172°C.

Mê thứ hai

Dạng bazơ tự do của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl]etan-1-on (10,0g) (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 38) được hòa tan trong isopropyl axetat (60,0mL, 6,0thể tích) để tạo ra dung dịch màu vàng nhạt. Hỗn hợp được bổ sung axit L-(+)-Lactic khan (1,67g, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong isopropyl axetat (10,0mL, 1,0 phần thể tích). Tiếp tục rửa bằng isopropyl axetat (10,0mL, 1,0 phần thể tích) và hỗn hợp được khuấy tại 18 đến 23°C để tạo ra dung dịch màu vàng nhạt.

n-Heptan (120mL, 12,0 phần thể tích) được bổ sung nhỏ giọt trong 40 phút và gồm được tạo ra trên đáy của bình thót cổ. Sau khi khuấy trong 1 giờ 40 phút, vể bề ngoài của hỗn hợp được cải thiện nhưng gồm vẫn còn trên đáy của bình thót cổ.

Hỗn hợp được khuấy trong 16 giờ tại 18 đến 23°C, sau đó gồm được làm linh động và hạt huyền phù mịn được tạo ra. Huyền phù được lọc dưới khí quyển nitơ (lọc nhanh) và bã lọc được lấy và được phân tích bằng XRPD (dạng C). Bã lọc được rửa bằng isopropyl axetat/*n*-heptan (2,0/3,0, v/v, 5,0 phần thể tích), được lấy mẫu và được phân tích bằng XRPD (dạng C) và được làm khô trên thiết bị lọc dưới dòng khí nitơ trong 16 giờ. Sản phẩm có chất rắn màu trắng nhạt (11,36g, tương ứng 91%) Tạo ra C, 94,3%w/w (oasfb), dạng C, nhiệt độ nóng chảy 172°C và chứa isopropyl axetat (1,0%ww).

Dữ liệu đặc trưng cụ thể (¹H NMR, XRPD và DSC) cho ví dụ 43 được mô tả trong các Fig.15 đến 17.

Ví dụ 44: 1-{6-[(4-Flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat (dạng C)

Bước 1

Dung dịch chứa tert-butyl (2R,5S)-4-(2-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-oxoetyl)-2-metyl-5-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-carboxylat (1,0 phần khối lượng) (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Quá trình điều chế 19) trong metanol (10 phần thể tích) được làm lạnh đến < 10°C được bổ sung từ từ HCl 4M trong 1,4-dioxan (3 phần thể tích), tiếp theo được rửa bằng metanol (0,5 phần thể tích). Hỗn hợp được làm ấm đến 15 đến 25°C và được khuấy tại sản phẩm này nhiệt độ đối với ít nhất 12 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 30 đến 40°C và được khuấy cho đến khi phản ứng được cho là hoàn thành bằng HPLC (thường là > 2 giờ). Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch được cô đến khô tại 40°C. Phần còn lại được hòa tan trong nước tinh khiết (8 phần thể tích) và được rửa bằng etyl axetat (2 x 4 phần thể tích). Độ pH của pha nước được điều chỉnh đến độ pH là 12 đến 13 bằng cách sử dụng NaOH 4M (nếu cần) trước khi chiết bằng etyl axetat (3 x 5 phần thể tích). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua (5 phần thể tích) và được làm khô

bằng magie sulfat (1,0 phần khối lượng) trong ít nhất 10 phút. Chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và bã lọc được rửa bằng etyl axetat (2 x 2 phần thể tích). Phần nước lọc được cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay tại nhiệt độ lên đến 40°C, sản phẩm cô tạo thành được hòa tan trong metyl axetat (5 phần thể tích) và dung dịch được cô như trên đây để tạo ra dạng bazơ tự do của 1-{6-[(4-Flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl]etan-1-on.

Bước 2

Dung dịch chứa dạng bazơ tự do của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl]etan-1-on (1,0 phần khối lượng) (mà có thể được điều chế như được mô tả trong Bước 1) trong metyl axetat (3 phần thể tích) được bổ sung dung dịch chứa axit L-(+)-Lactic (0,085 phần khối lượng) trong metyl axetat (0,75 phần thể tích). Mầm tạo huyền phù của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat (dạng C) (0,01 phần khối lượng) trong metyl axetat (0,08 phần thể tích) được nạp vào, sau đó bằng dung dịch chứa axit L-(+)-Lactic (0,085 phần khối lượng) trong metyl axetat (0,75 phần thể tích) và rửa bằng metyl axetat (0,5 phần thể tích). Huyền phù được khuấy trong 30 phút trước khi bổ sung thêm *n*-heptan (12,0 phần thể tích) trong ít nhất 1 giờ duy trì nhiệt độ từ 15 đến 25°C. Hỗn hợp được duy trì ở 15 đến 25°C và được khuấy trong ít nhất 2 giờ. Chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và bã lọc được rửa bằng metyl axetat/*n*-heptan tỷ lệ 2:3 (5 phần thể tích). Hỗn hợp chất được làm khô thiết bị lọc cho đến khi thích hợp để xử lý và sau đó được làm khô trong lò sấy tại nhiệt độ lên đến 80°C cho đến khi lượng metyl axetat

$\leq 0,5\%$ theo khối lượng (w/w) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng chất rắn có màu trắng nhạt cho đến màu be.

Ví dụ 45: Ví dụ về dược phẩm

(i) Dược phẩm dạng viên nén

Dược phẩm dạng viên nén chứa hợp chất có công thức (I) được bào chế bằng cách trộn lượng thích hợp của hợp chất (ví dụ 50-250 mg) với chất pha loãng, chất gây

phân rã, chất dùng để nén và/hoặc chất tạo trượt thích hợp. Một viên nén có thể tạo ra chứa 50 mg hợp chất với 197 mg lactoza (BP) làm chất pha loãng, và 3 mg magie stearate làm chất làm trơn và nén để tạo ra viên nén theo cách đã biết. Viên nén có thể được bao film.

(ii) Dược phẩm dạng viên nang

Dược phẩm dạng viên nang được bào chế bằng cách trộn 100-250 mg hợp chất có công thức (I) với lượng đương lượng lactoza và làm đầy hỗn hợp tạo ra thành viên nang geletin cứng tiêu chuẩn. Chất gây phân rã và/hoặc chất tạo trượt thích hợp có thể có mặt với lượng thích hợp nếu cần.

(iii) Dược phẩm để tiêm I

Dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa để tiêm có thể được bào chế bằng cách hòa tan hợp chất có công thức (I) (ví dụ, ở dạng muối) trong nước chứa 10% propylene glycol để tạo ra nồng độ hoạt chất là 1,5 % theo khối lượng. Dung dịch sau đó được làm đẳng trương, vô trùng bằng cách lọc hoặc được làm vô trùng ở giai đoạn cuối, được nạp vào trong ống thuốc tiêm hoặc lọ nhỏ hoặc bơm tiêm đã nạp trước đó, và làm kín.

(iv) Dược phẩm để tiêm II

Dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa để tiêm được bào chế bằng cách hòa tan trong nước hợp chất có công thức (I) (ví dụ, ở dạng muối) (2 mg/ml) và manitol (50 mg/ml), lọc vô trùng dung dịch hoặc được làm vô trùng ở giai đoạn cuối, và được nạp vào trong lọ nhỏ dung tích 1 ml có thể bịt kín hoặc ống thuốc tiêm hoặc bơm tiêm đã nạp trước đó.

(v) Dược phẩm để tiêm III

Dược phẩm dùng theo đường i.v. bằng cách tiêm hoặc truyền có thể được bào chế bằng cách hòa tan hợp chất có công thức (I) (ví dụ, ở dạng muối) trong nước với lượng 20 mg/ml và sau đó điều chỉnh trương lực. Sau đó, lọ nhỏ được làm kín và vô trùng bằng cách hấp khử trùng hoặc được nạp vào trong ống thuốc tiêm hoặc lọ nhỏ hoặc bơm tiêm đã nạp trước đó, được làm vô trùng bằng cách lọc và làm kín.

(vi) Dược phẩm để tiêm IV

Dược phẩm dùng theo đường i.v. bằng cách tiêm hoặc truyền có thể được bào

chế bằng cách hòa tan hợp chất có công thức (I) (ví dụ, ở dạng muối) trong nước chứa chất đệm (ví dụ, axetat 0,2 M, độ pH 4,6) tại 20mg/ml. Sau đó, lọ nhỏ, ống thuốc tiêm hoặc bơm tiêm đã nạp trước đó làm kín và vô trùng bằng cách hấp khử trùng hoặc được vô trùng bằng cách lọc và làm kín.

(vii) Dược phẩm tiêm dưới da hoặc trong cơ

Dược phẩm để sử dụng dưới da được bào chế bằng cách trộn hợp chất có công thức (I) với dầu ngô loại dược dụng để tạo ra nồng độ nằm trong khoảng từ 5-50 mg/ml. Dược phẩm vô trùng và được nạp vào trong vật chứa thích hợp.

(viii) Dược phẩm đông khô I

Các phân ước của hợp chất có công thức (I) cần được bào chế được đặt vào trong lọ nhỏ dung tích 50 ml và được làm đông khô. Trong quá trình đông khô, dược phẩm được kết đông bằng cách sử dụng phương pháp đông khô một bước ở (-45°C). Nhiệt độ được nâng đến -10°C để xử lý nhiệt, sau đó được hạ thấp để kết đông tại -45°C , tiếp theo làm khô sơ cấp tại $+25^{\circ}\text{C}$ trong khoảng 3400 phút, tiếp theo làm khô thứ cấp với nhiều bước nếu nhiệt độ tăng đến 50°C . Áp suất trong bước làm khô sơ cấp và thứ cấp được điều chỉnh ở 80 millitor (0,01 Kpa).

(ix) Dược phẩm đông khô II

Các phân ước của hợp chất có công thức (I) cần được bào chế hoặc muối của chúng như được xác định trong bản mô tả này được đặt vào trong lọ nhỏ dung tích 50 ml và được làm đông khô. Trong quá trình đông khô, dược phẩm được kết đông bằng cách sử dụng phương pháp đông khô một bước ở (-45°C). Nhiệt độ được nâng đến -10°C để xử lý nhiệt, sau đó được hạ thấp để kết đông ở -45°C , tiếp theo làm khô sơ cấp ở $+25^{\circ}\text{C}$ trong khoảng 3400 phút, tiếp theo làm khô thứ cấp với nhiều bước nếu nhiệt độ tăng đến 50°C . Áp suất trong bước làm khô sơ cấp và thứ cấp được điều chỉnh ở 80 millitor (0,01 Kpa).

(x) Dược phẩm đông khô để sử dụng trong i.v. III

Dung dịch nước được đệm được bào chế bằng cách hòa tan hợp chất có công thức (I) trong chất đệm. Dung dịch được đệm được nạp, lọc để loại bỏ hạt vật chất, vào trong vật chứa (như lọ thủy tinh nhỏ loại 1) mà sau đó làm kín một phần (ví dụ, bằng nút đẩy Flotec). Nếu hợp chất và dược phẩm đủ ổn định, dược phẩm vô trùng bằng

cách hấp khử trùng tại 121°C trong khoảng thời gian thích hợp. Nếu dược phẩm không ổn định để hấp khử trùng, nó có thể được làm vô trùng bằng cách sử dụng thiết bị lọc thích hợp và được nạp dưới điều kiện vô trùng vào lọ nhỏ vô trùng. Dung dịch được làm đông khô bằng cách sử dụng chu trình thích hợp. Để hoàn thành chu trình đông khô, lọ nhỏ được nạp bằng khí nitơ ở áp suất khí quyển, đẩy bằng nút và cổ định (ví dụ, bằng kẹp nhôm). Đối với việc sử dụng trong tĩnh mạch, chất rắn được làm đông khô rắn có thể được tái cấu tạo bằng chất pha loãng được dụng, như nước muối 0,9% hoặc dextroza 5%. Dung dịch có thể được định lượng ở nguyên dạng, hoặc có thể, được pha loãng tiếp thành túi truyền (chứa chất pha loãng được dụng, như nước muối 0,9% hoặc dextroza 5%), trước khi sử dụng.

(xi) Thành phần được chất trong chai

Dược phẩm để sử dụng theo đường miệng được bào chế bằng làm đầy chai hoặc lọ nhỏ bằng hợp chất có công thức (I). Dược phẩm sau đó được tái cấu tạo bằng chất pha loãng thích hợp ví dụ nước, nước hoa quả, hoặc chất dẫn thuốc có bán trên thị trường như OraSweet hoặc Syrspend. Dung dịch được tái cấu trúc có thể phân tán trong các cốc định liều hoặc ống chích miệng để sử dụng.

Thử nghiệm sinh học

Sự biểu hiện và quá trình tinh chế các vùng BIR3 của XIAP, cIAP-1 và cIAP-2

Vùng BIR3 tái tổ hợp của XIAP ở người (phần còn lại 252-350) dung hợp với His-tag (His được đánh dấu), cIAP-1 ở người (phần còn lại 267-363) dung hợp với GST-tag và cIAP-2 ở người (phần còn lại 244-337) dung hợp với His-tag được biểu hiện quá mức từ tế bào *Escherichia coli* được phát triển trong môi trường TB. Protein được tách từ sản phẩm phân giải bằng cách sử dụng sắc ký ái lực Ni-NTA (XIAP/cIAP-2) hoặc sắc ký ái lực glutathion sepharaza 4B (cIAP-1). Các tag để xác định ái lực đối với XIAP và cIAP-1 được phân cắt bằng thrombin trong 25mM HEPES, độ PH là 7,5, 100mM NaCl, 50µM Zn(OAc)₂ và 1mM Ca(OAc)₂ tiếp theo bằng quá trình tinh chế vùng BIR3 bằng sắc ký rây phân tử. His-tag không bị phân cắt đối với cIAP-2 và protein này không được cô trên 3 mg/mL do sự thu nạp gây ra bởi các mô tự oligome hóa cộng hóa trị. Protein được tinh chế được lưu trữ trong 25mM Tris, độ PH là 7,5, 100mM NaCl ở -80°C.

Thử nghiệm gắn kết thay thế cạnh tranh *in vitro* của XIAP, cIAP-1 và cIAP-2

Peptit SMAC được biến đổi và hợp chất được thử nghiệm về khả năng của chúng để thay cho chất đánh dấu huỳnh quang từ XIAP, cIAP-1 hoặc cIAP-2, vùng BIR3 của cIAP-1, cIAP-2 và XIAP được ủ bằng hợp chất thử nghiệm hoặc peptit trên cơ sở SMAC và đoạn dò peptit tương ứng của chúng (Nghiên cứu peptit của protein) trong chất đệm thử nghiệm (50mM Hepe,s độ PH là 7,5, 0,025% Tween-20, 0,01% BSA, và 1mM DTT). Mẫu đối chứng dương bao gồm proten BIR3 và chất đánh dấu (không ức chế) và mẫu đối chứng âm bao gồm chất đánh dấu chỉ (ức chế 100%). Mẫu được ủ tại nhiệt độ phòng trong 1 giờ (XIAP và cIAP-2) hoặc 3 giờ (cIAP-1) trước khi được ghi trong thiết bị BMG Pherastar ở chế độ huỳnh quang phân cực (FP 485nm, 520nm, 520nm). Giá trị IC50 được xác định từ đồ thị đáp ứng liều bằng cách sử dụng phương pháp phân tích bình phương nhỏ nhất không tuyến tính.

Điều kiện cuối đối với thử nghiệm XIAP, cIAP-1 và cIAP-2

Protein	Nồng độ protein	Đoạn dò peptit	Nồng độ peptit
XIAP	20nM	AbuRPFK(5&6FAM)-amit	5nM
cIAP-1	4nM	AbuRPFK(5&6FAM)-amit	2nM
cIAP-2	20nM	AVPWK(5&6FAM)-amit	2nM

Hoạt tính chống tăng sinh

Việc ức chế sự phát triển của tế bào được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm Alamar Blue (Nociari, M. M, Shalev, A., Benias, P., Russo, C. *Journal of Immunological Method* 1998, 213, 157-167). Phương pháp là dựa trên khả năng của tế bào có thể sống sót để giảm resazurin đối với sản phẩm huỳnh quang resorufin của nó. Đối với mỗi thử nghiệm tăng sinh tế bào được cấy lên trên đĩa 96 giếng và được thu hồi trong 16 giờ trước khi bổ sung thêm hợp chất ức chế (trong 0,1% DMSO v/v) trong 72 giờ nữa. Cuối quá trình ủ 10% (v/v) Alamar Blue được bổ sung và được ủ thêm 6 giờ trước khi xác định sản phẩm huỳnh quang ở 535nM ex / 590nM em.

Hoạt tính chống tăng sinh của hợp chất theo sáng chế có thể được xác định bằng cách xác định khả năng của hợp chất đối với việc ức chế sự phát triển trong 3 dòng tế bào ung thư:

EVSA-T (ung thư biểu mô vú ở người) DSMZ cat. No. ACC 433

MDA-MB-231 (ung thư biểu mô vú ở người) ECACC cat. No. 92020424

HCT116 (ung thư biểu mô ruột già ở người) ECACC cat. No. 91091005 (dòng tế bào nhạy được sử dụng làm mẫu đối chứng đối với độc tính không đặc hiệu)

Trong thử nghiệm bằng cách sử dụng dòng tế bào EVSA-T, hợp chất của Ví dụ 1-34 có EC_{50} nhỏ hơn $0,01\mu M$. Đặc biệt là, hợp chất của Ví dụ 1-3, 5-8, 10-14, 16, 18-25, 27-28 và 30-32 có EC_{50} nhỏ hơn $0,001\mu M$. Trong thử nghiệm bằng cách sử dụng dòng tế bào MDA-MB-231, hợp chất của Ví dụ 1-34 có EC_{50} nhỏ hơn $0,1\mu M$. Đặc biệt là, hợp chất của Ví dụ 1-8, 10-14 và 18-32 có EC_{50} nhỏ hơn $0,01\mu M$. Đặc biệt hơn là, hợp chất của Ví dụ 7-8 có EC_{50} nhỏ hơn $0,001\mu M$. Dữ liệu đối với hợp chất theo sáng chế trong các thử nghiệm này được mô tả trong Bảng 1.

Sự cảm ứng gây chết tế bào theo chương trình

Bảng sau đây mô tả vắn tắt độ nhạy của chín dòng tế bào ung thư tế bào hắc tố ở người mà được đánh giá về sự cảm ứng chết tế bào theo chương trình với sự có mặt của 1 ng/ml TNF- α được bổ sung tại cùng một thời điểm như $1\mu M$ hợp chất của Ví dụ 2 trong 24 giờ. Phạm vi độ nhạy thu được bằng 3 dòng tế bào (SK-MEL-24, WM-266-4 và WM-115) được cho là kém nhạy nhất với ($< 20\%$ tế bào chết tế bào theo chương trình sau 24 giờ). Bảng này mô tả chi tiết phần trăm của tổng tế bào dương tính đối với hoạt tính caspaza-3 bị phân cắt sau 24 giờ bằng cách xử lý với $1\mu M$ hợp chất của Ví dụ 2 với 1 ng/ml TNF- α bằng phương pháp đếm tế bào bằng cách sử dụng cơ chất caspaza-3 sinh huỳnh quang (NucView488 – Biotium).

Dòng tế bào ung thư tế bào hắc tố	% Caspaza-3 bị phân cắt	SD
SK-MEL-28	63,2	3,3
SK-MEL-5	52,8	2,9
SK-MEL-2	49,5	2,9
RPMI-7951	44,0	5,7
MALME-3M	29,5	2,8

A375	26,5	0,2
WM-115	16,7	1,1
WM-266-4	13,2	1,3
SK-MEL-24	2,1	0,5

Phương pháp thử nghiệm MSD miễn dịch kết tủa (IP) HEK293-XIAP-Caspaza-9

Tế bào HEK293-XIAP-Caspaza-9 ổn định được cấy vào trong đĩa 96 giếng [200 μ l/giếng với 1×10^6 tế bào/mL trong môi trường nuôi cấy hoàn thiện (DMEM + 10% FBS + 0,5 mg/mL Genetixin (Invitrogen)] và để qua đêm ở 37 °C để thu hồi. Hợp chất được bổ sung với lượng giống nhau vào các giếng với 0,1% DMSO trong 2 giờ ở 37 °C. Tế bào được dung giải trong 50 μ l 1 x MSD chất đệm dung giải (1% Triton X-100 trong 20 mM Tris.Cl (độ pH là 7,6), 150 mM NaCl chứa chất ức chế proteaza), lắc trong 20 phút tại nhiệt độ phòng. Đĩa MSD gắn kết tốt với streptavidin (L15SB-2) được phủ bằng kháng thể kháng FLAG M2 được biotinyl hóa (Sigma F9291) với 25 μ l/giếng bằng cách pha loãng kháng thể đến 5 μ g/mL trong PBS trong 1 giờ có lắc; tiếp theo phong bế trong 1 giờ bằng 150 μ l 3% BSA/TBST. Sản phẩm phân giải tế bào (25 μ l) được bổ sung vào đĩa 96 giếng MSD chứa được phủ kháng thể kháng FLAG và được đặt trên thiết bị lắc trong 4 giờ tại nhiệt độ phòng. Sau khi rửa 4 lần bằng 150 μ l TBST (20 mM Tris.Cl (độ pH là 7,6), 150 mM NaCl, 0,1% Tween-20), kháng thể kháng caspaza-9 [CST#9505] được pha loãng đến 5 μ l/mL trong chất đệm phong bế MSD (3% BSA/TBST) được bổ sung qua đêm tại 4° C. Sau khi rửa đĩa 4 lần bằng 150 μ l TBST, tag kháng rabbit-sulfo (MSD cat no. R32AB-1), được pha loãng đến 2 μ g/mL trong chất đệm phong bế MSD, được bổ sung trong 2 giờ tại RT. Đĩa được rửa 4 lần bằng 150 μ l TBST, và 150 μ l/giếng 1 x MSD, chất đệm (R92TC-2) được bổ sung trước khi tiến hành ghi lại mỗi giếng.

Giá trị EC₅₀ được xác định từ đồ thị đáp ứng liều bằng cách sử dụng phương pháp phân tích bình phương nhỏ nhất không tuyến tính. Hợp chất của Ví dụ từ 1 đến 37 có EC₅₀ nhỏ hơn 0,1 μ M. Đặc biệt là, hợp chất của Ví dụ 1-13, 15, 18-25, 27-28, 30-34 và 36-37 có EC₅₀ nhỏ hơn 0,01 μ M. Đặc biệt hơn là, hợp chất của Ví dụ 10, 12, 23-24 và 31 có EC₅₀ nhỏ hơn 0,001 μ M. Dữ liệu đối với hợp chất theo sáng chế trong thử

thử nghiệm này được mô tả trong Bảng 1

Phương pháp thử nghiệm MSD thoái biến cIAP1 trong các tế bào MDA-MB-231

Tế bào MDA-MB-231 được cấy vào đĩa 96 giếng [200 μ l/giếng với 4×10^5 tế bào/mL trong môi trường nuôi cấy hoàn thiện (DMEM + 10% FBS) và để qua đêm với 37 °C để thu hồi. Hợp chất được bổ sung với lượng giống nhau vào các giếng trong 0,1% DMSO trong 2 giờ ở 37 °C. Tế bào được dung giải trong 50 μ l 1 x MSD chất đệm dung giải (1% Triton X-100 trong 20 mM Tris.Cl (độ pH là 7,6), 150 mM NaCl chứa chất ức chế proteaza), lắc trong 20 phút tại nhiệt độ phòng. Đĩa MSD cao gắn kết với Streptavidin (L15SB-2) được phủ bằng kháng thể kháng cIAP1 được biotinyl hóa (Hệ R&D CAT No. AF8181 – được biotinyl hóa trong phòng) với 25 μ l/giếng bằng cách pha loãng kháng thể đến 5 μ g/mL trong PBS trong 1 giờ có lắc; tiếp theo pha loãng trong 1 giờ bằng 150 μ l 3% BSA/TBST. Sản phẩm phân giải tế bào (25 μ l) được bổ sung vào đĩa MSD 96 giếng được phủ kháng thể kháng cIAP1 và được để qua đêm ở 4°C. Sau khi rửa 4 lần bằng 150 μ l TBST (20 mM Tris.Cl (độ pH là 7,6), 150 mM NaCl, 0,1% Tween-20), kháng thể phát hiện tag kháng cIAP1-sulfo (Hệ R&D CAT No. AF8181 – được đánh dấu sulfo trong phòng), được pha loãng đến 6 μ g/mL trong chất đệm phóng xạ MSD, được bổ sung trong 2 giờ tại RT. Đĩa được rửa 4 lần bằng 150 μ l TBST, và 150 μ l/giếng 1 x MSD, chất đệm (R92TC-2) được bổ sung trước ghi tiến hành ghi lại mỗi đĩa.

Giá trị EC₅₀ được xác định từ đồ thị đáp ứng liều bằng cách sử dụng phương pháp phân tích bình phương nhỏ nhất không tuyến tính. Hợp chất của Ví dụ từ 1 đến 37 có EC₅₀ nhỏ hơn 0,01 μ M. Đặc biệt là, hợp chất của Ví dụ 1-8, 10-14, 16, 18-27, 30-34 và 37 có EC₅₀ nhỏ hơn 0,001 μ M. Đặc biệt hơn là, hợp chất của Ví dụ 7 có EC₅₀ nhỏ hơn 0,0001 μ M. Dữ liệu đối với hợp chất theo sáng chế trong thử nghiệm này được mô tả trong Bảng 1.

Phương pháp thử nghiệm kẹp ráp nối tự động (PPC)

Sự ức chế kênh HERG được xác định bằng thử nghiệm kẹp ráp nối tự động trong tế bào CHO K1, được truyền nhiễm ổn định bằng kênh ion hERG. Phương pháp xác định PPC được thực hiện bằng cách sử dụng dụng cụ IonWorks Quattro (Molecular Devices Corporation, Union City, CA) bằng cách sử dụng đĩa 384 giếng

PatchPlate (Molecular Devices Corporation) với 64 lỗ mỗi giếng. Mỗi nồng độ của hợp chất thử nghiệm được thử nghiệm trong các giếng giống nhau. Amphoterixin B được sử dụng để tạo ra dòng điện cho bên trong tế bào ở nồng độ cuối là 200 μ g/mL. Dòng điện trong gen liên quan đến ether-à-gogo ở người (hERG) được xác định bằng xung lực trước đến +40 mV (2 giây) bằng cách duy trì điện thế -80mV, tiếp theo bằng bước đến -50 mV (2 giây) để suy ra dòng cuối không hoạt hóa, trước khi trở lại điện thế duy trì trong 1 giây. Hợp chất được ủ trong 600 giây giữa thời điểm trước và sau khi tiến hành ghi lại hợp chất. Dung dịch ghi bên ngoài được sử dụng là 130mM Na Gluconat, 20mM NaCl, 4mM KCl, 1mM MgCl₂, 1,8mM CaCl₂, 10mM Hepes, 5mM Glucoza, độ pH điều chỉnh đến 7,3 bằng NaOH. Tất cả các dữ liệu được lọc đối với lượng, độ sụt, và sự khuếch đại dòng. Sự khuếch đại dòng tối đa của dòng tạo xung cuối thứ ba calculated trước và sau khi bổ sung hợp chất và lượng phong bế được xác định bằng cách chia sự khuếch đại dòng bởi hợp chất sau khi bổ sung cho sự khuếch đại dòng trước khi bổ sung hợp chất. Dữ liệu được tạo ra bằng cách sử dụng thử nghiệm này được mô tả chi tiết trong Bảng 1,

Phương pháp thử nghiệm Kẹp ráp nối không tự động (MPC)

Sự ức chế kênh HERG được xác định bằng thử nghiệm kẹp ráp nối không tự động trong tế bào HEK293 được truyền nhiễm ổn định bằng kênh ion hERG. Thiết bị phóng đại HEKA EPC10 và phần mềm PatchMaster được sử dụng để tuyển chọn và phân tích dữ liệu đối với thử nghiệm này.

Tế bào được cấu lên trên kính phủ bằng thủy tinh, được lắp vào kính hiển vi đảo và liên tục được nhúng trong dung dịch đối chứng (137mM NaCl, 4mM KCl, 1mM MgCl₂, 1,8mM CaCl₂, 10mM Hepes, 10mM Glucoza, độ pH là 7,35).

Sau đó, tế bào được kẹp điện và để đến cân bằng, phương pháp sử dụng xung lực được sử dụng. Phương pháp này bao gồm bước duy trì hiệu điện thế từ -80 mV đến +40 mV trong 4 giây để không kích hoạt kênh hERG, sau đó điện thế màng được đưa trở lại đến -50 mV trong 4 giây để tạo ra dòng trước khi được đưa trở lại điện thế duy trì. Bước này được lặp lại với khoảng thời gian giữa các xung là 20 giây. Phương pháp đo điện áp được sử dụng xuyên suốt từ thời điểm bắt đầu thử nghiệm trước khi sử dụng hợp chất (0,33% mẫu đối chứng DMSO) và sau khi bổ sung tích lũy tăng nồng độ hợp chất. Sự khuếch đại dòng đỉnh được tạo ra liên tục được theo dõi xuyên

suốt thử nghiệm.

Hợp chất thử nghiệm được dùng trong 5 phút hoặc cho đến khi đạt trạng thái ổn định, mà có thể xảy ra sớm hơn, trước khi đo tác dụng của hợp chất. Đỉnh dòng cuối được xác định trước và sau khi bổ sung mỗi hợp chất. Kết quả cho mỗi tế bào được chuẩn hóa đến mẫu đối chứng chứa chất dẫn thuốc của chúng và kết quả là giá trị trung bình. Mỗi nồng độ của hợp chất được đo là giống nhau. 0,1 μ M Xisaprid được sử dụng làm chất ức chế đối chứng.

Bảng 1

Ví dụ, Số	EVSA-T tăng sinh (μ M)	HEK293-X-C9 IP (μ M)	MDA MB 231 (μ M)	Mức MDA- MB-231 cIAP1 (μ M)	hERG PPC (IC50 hoặc PI, μ M)
1	0,00024 (n=2)	0,0016 (n=3)	0,0018 (n=2)	0,0001 (n=4)	40
2	0,00043 (n=4)	0,0028 (n=5)	0,0018 (n=4)	0,00022 (n=7)	85%@ 69 (n=2)
3	0,00023 (n=3)	0,0054 (n=3)	0,0021 (n=3)	0,00013 (n=3)	39%@100
4	0,002	0,0026	0,0036	0,00080	47%@30
5	0,00031	0,0053	0,0025	0,00026	42%@300
6	0,00055 (n=3)	0,0020 (n=3)	0,0050 (n=3)	0,00042 (n=4)	56%@250
7	0,00013 (n=2)	0,0012 (n=2)	0,00045 (n=2)	0,000098 (n=2)	33%@100
8	0,00019	0,0054	0,00075	0,00012	39%@300
9	0,0042	0,0030	0,016	0,0024	50%@300
10	0,00018	0,00083 (n=2)	0,0024	0,00018 (n=2)	35%@62,5
11	0,00031	0,0011	0,0019	0,00020	51

Ví dụ, Số	EVSA-T tăng sinh (μ M)	HEK293-X-C9 IP (μ M)	MDA MB 231 (μ M)	Mức MDA- MB-231 cIAP1 (μ M)	hERG PPC (IC50 hoặc PI, μ M)
12	0,00024	0,00069	0,0021	0,00017	41%@100
13	0,00079	0,0044	0,0036	0,00026	46%@300
14	0,00091	0,013	0,0050	0,00053	58%@300
15	0,0078	0,0049	0,019	0,0023	55%@100
16	0,00095	0,014 (n=2)	0,018	0,00070 (n=2)	31%@100
17	0,0026	0,028 (n=2)	0,039	0,0050 (n=2)	59%@300
18	0,00019	0,0012	0,0031	0,00056	44%@75
19	0,00030 (n=2)	0,0012 (n=2)	0,0046 (n=2)	0,00057 (n=2)	42%@100
20	0,00049 (n=2)	0,0063 (n=2)	0,0040 (n=2)	0,00013 (n=2)	44%@100
21	0,00042	0,0021	0,0015	0,00018	35%@100
22	0,00056 (n=2)	0,0039 (n=3)	0,0044 (n=2)	0,00025 (n=2) 0,00028 (n=3)	47%@100
23	0,00035	0,00077	0,0016	0,00033	63%@100
24	0,00035 (n=2) 0,00039 (n=3)	0,00058 (n=2) 0,0011 (n=3)	0,0032 (n=2) 0,0034 (n=3)	0,00022 (n=2) 0,00019 (n=3)	40%@100
25	0,00033	0,0027	0,0017	0,00018	47%@62,5
26	0,0012	0,012 (n=2)	0,0079	0,00053 (n=2)	41%@31,3
27	0,00084 0,00074 (n=2)	0,0060 (n=2) 0,0099 (n=3)	0,0052 0,0049 (n=2)	0,00072 (n=3) 0,00055 (n=4)	55%@1000

Ví dụ, Số	EVSA-T tăng sinh (μ M)	HEK293-X-C9 IP (μ M)	MDA MB 231 (μ M)	Mức MDA- MB-231 cIAP1 (μ M)	hERG PPC (IC50 hoặc PI, μ M)
28	0,00082	0,0044	0,0062	0,0010	45%@125
29	0,0019	0,013	0,0063	0,0017	53%@500
30	0,00069 (n=2) 0,0010 (n=3)	0,0012 (n=3) 0,0014 (n=4)	0,0081 (n=2) 0,0087 (n=3)	0,00084 (n=3) 0,00079 (n=4)	230
31	0,00042 0,00051 (n=2)	0,00094 0,0022 (n=3)	0,0046 0,0043 (n=2)	0,00014 0,00020 (n=3)	140
32	0,00057	0,0015 (n=2)	0,0063	0,00019 (n=2)	55%@500
33	0,0014	0,0024 (n=2)	0,036	0,0018 (n=2)	33%@31,3
34	0,0034	0,0038	0,026	0,0013	55
35	0,016	0,013 (n=2)	0,13	0,0022 (n=2)	53%@1000
36	0,00038 0,00048 (n=2)	0,0026 0,0042 (n=2)	0,0025 0,0027 (n=2)	0,0022 0,00061 (n=2)	420
37	0,0032	0,0074	0,018	0,00055	63%@500
Ví dụ số 259, (262 và 263) của WO2012/ 143726	0,00082 (n=19) 0,00083 (n=21)	0,0052 (n=41) 0,0051 (n=43)	0,0042 (n=19) 0,0044 (n=21)	0,00032 (n=25) 0,00032 (n=27)	42%@10 (n=2) 38%@10 (n=3)

Trừ khi được chỉ ra một cách cụ thể, dữ liệu trên đây là kết quả của một thử

nghiệm duy nhất. Nếu nhiều hơn một giá trị dữ liệu thu được, thì bảng trên đây thể hiện giá trị trung bình (ví dụ, số trung bình nhân hoặc giá trị trung bình cộng) của các giá trị dữ liệu này (n) đến hai chữ số có nghĩa.

Phương pháp kết hợp đối với sự chết tế bào theo chương trình

Dòng tế bào ung thư tế bào hắc tố được cấy vào trong các giếng giống nhau của đĩa 24 giếng với $0,5 \times 10^6$ tế bào/ml một ngày trước việc điều trị để chúng bám dính. Sau khi ủ tế bào bằng (các) hợp chất có hoặc không có 1 ng/ml TNF- α (Hệ R&D) trong 24 giờ trong thiết bị ủ CO₂ ở 37 °C, tế bào được thu hoạch bằng cách trypsin hóa. Các hạt tế bào nhỏ từ đĩa 24 giếng được phân tán lại trong 100 μ l chất đệm FACS (PBS + 1% huyết thanh thai bò). Chất phản ứng NucView488 (từ Biotium) được bổ sung vào đến nồng độ cuối là 2 μ M. Đĩa được ủ trong bóng tối trong 30 phút trước khi xác định tế bào được nhuộm huỳnh quang trong thiết bị đếm tế bào Guava easyCyte HT (Millipore). Sự nhuộm màu caspaza-3 bị phân cắt staining được ghi trong kênh FL1, với giếng chứa mẫu đối chứng DMSO và không được nhuộm màu được sử dụng để điều chỉnh số lượng tế bào được nhuộm màu và không nhuộm màu qua cổng.

Bảng 2 mô tả vắn tắt % tăng sự chết tế bào theo chương trình được quan sát thấy trong SK-MEL-28 hoặc A375 với việc kết hợp cụ thể của các chất bao gồm hợp chất của Ví dụ 2 với 1 ng/ml TNF- α trong 24 giờ trong môi trường nuôi cấy. Không quan sát thấy việc tăng về sự chết tế bào theo chương trình trong khoảng thời gian này với chất kết hợp này như được mô tả trong cột đầu tiên của bảng ở dạng riêng rẽ (kết hợp với hoặc không kết hợp TNF- α) – dữ liệu không được thể hiện.

Bảng 2: Sự tăng về phần trăm tế bào chết theo chương trình sau khi ủ với việc kết hợp cụ thể (so với hợp chất của Ví dụ 2 + TNF- α ở dạng riêng rẽ*)

Kết hợp với	Dòng tế bào	% Sự chết tế bào theo chương trình Hợp chất của Ví dụ 2 ở dạng riêng rẽ*	% Sự chết tế bào theo chương trình Dược phẩm kết hợp	Số lần tăng
Interferon- α 2 (500 u/ml)	SK-MEL-28	42,2 (0,1 μ M)	53,9	1,3
Interferon- β (500 u/ml)	SK-MEL-28	42,2 (0,1 μ M)	70,9	1,7
Vemurafenib (1 μ M)	SK-MEL-28	51,9 (1 μ M)	87,3	1,7
Vemurafenib (4 μ M)	A375	31,2 (1 μ M)	61,3	2,0
Trametinib (0,1 μ M)	A375	14,4 (0,1 μ M)	52,3	3,6

Phương pháp kết hợp đối với sự tăng sinh tế bào

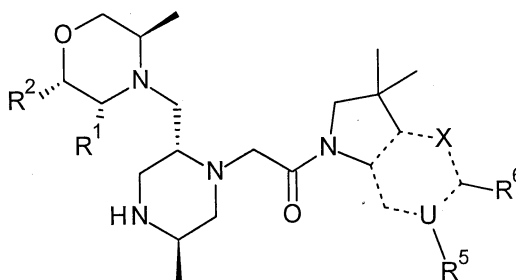
Ảnh hưởng của hợp chất có công thức (I) (Hợp chất I) kết hợp với chất chống ung thư (Hợp chất II) có thể được xác định bằng cách sử dụng kỹ thuật sau. Tế bào từ dòng tế bào ở người (ví dụ, MDA-MB-231 và EVSA-T) được cấy lên trên đĩa nuôi cấy mô 96 giếng mô ở nồng độ lần lượt là $2,5 \times 10^3$, $6,0 \times 10^3$, hoặc $4,0 \times 10^3$ tế bào/giếng. Tế bào được thu hồi trong 48 giờ trước khi bổ sung thêm (các) hợp chất hoặc mẫu đối chứng chứa chất dẫn thuốc (0,35% DMSO) như sau:

Các hợp chất được bổ sung đồng thời trong 96 giờ. Sau 96 giờ ủ hợp chất, tế bào được cố định bằng axit tricloaxetic 10% trong nước đá (khối lượng/thể tích (w/v)) trong 1 giờ trên đá và sau đó được rửa bốn lần bằng dH₂O bằng cách sử dụng thiết bị rửa đĩa (Labssystem Wellwash Ascent) và được làm khô bằng không khí. Sau đó, tế bào được nhuộm màu bằng Sulforhodamin B (Sigma) 0,4% (w/v) trong axit axetic 1% trong 20 phút tại nhiệt độ phòng, và sau đó được rửa bốn lần bằng axit axetic 1% (v/v) và được làm khô bằng không khí trước khi bổ sung thêm 10mM Tris chất đệm để hòa tan thuốc nhuộm. Màu sản phẩm được xác định bằng cách đọc ở Abs_{490nm} trên thiết

bị đọc đĩa trên Wallac Victor² (1420 Multilabel Counter, Perkin Elmer Life Sciences). IC₅₀ đối với hợp chất II với sự có mặt của Hợp chất I với các liều khác nhau được xác định. Hiệu quả hiệp đồng được xác định khi IC₅₀ dịch xuống với sự có mặt của hợp chất I với liều nhỏ đủ hiệu quả. Hiệu quả bổ sung được xác định khi đáp ứng của hợp chất II và hợp chất I cùng nhau tạo ra hiệu quả tương đương so với tổng lượng của cả hai chất này ở dạng riêng rẽ. Hiệu quả đối kháng được xác định là hiệu quả làm IC₅₀ dịch lên, cụ thể hơn, hiệu quả trong đó đáp ứng của hai hợp chất nhỏ hơn tổng hiệu quả của hai hợp chất này ở dạng riêng rẽ.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



(I)

hoặc tautome hoặc chất đồng phân hóa học lập thể, muối được dụng hoặc solvat của chúng;

trong đó:

X là CR^4 , N hoặc NR^3 ;

trong đó:

nếu X là CR^4 , thì U là nitơ và R^6 là oxo; hoặc

nếu X là N, thì U là cacbon và R^6 là hydroxymetyl hoặc $-CH(OR^x)CH_2OR^z$; hoặc

nếu X là NR^3 , thì U là cacbon và R^6 là oxo;

liên kết dạng nét đứt (-----) là liên kết đơn hoặc liên kết đôi trong đó ít nhất hai trong số các liên kết dạng nét đứt này là liên kết đôi;

R^1 và R^2 độc lập với nhau là hydro hoặc metyl;

R^3 là hydro, metyl hoặc $-NH_2$;

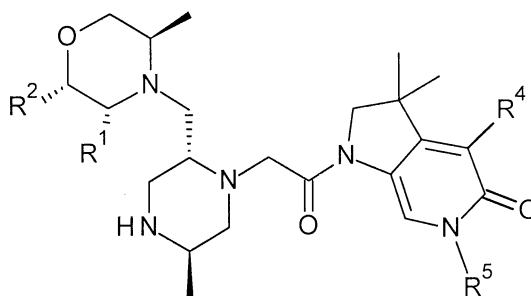
R^4 là hydro, metyl, hydroxymetyl, $-NH_2$ hoặc flo;

R^5 là n-butyl không được thế hoặc benzyl được thế trên nhóm phenyl bằng một hoặc hai flo; và

R^x và R^z độc lập với nhau là hydro hoặc metyl.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó một trong số các nhóm R^1 và R^2 là hydro và nhóm còn lại là metyl hoặc R^1 và R^2 đều là hydro.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó R^1 và R^2 đều là hydro.
4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó R^4 là hydro hoặc methyl.
5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R^5 là n-butyl không được thế hoặc benzyl được thế bằng một hoặc hai flo trên các vị trí số 2, 3 và/hoặc 4 của nhóm phenyl.
6. Hợp chất theo điểm 5, trong đó R^5 là n-butyl không được thế.
7. Hợp chất theo điểm 5, trong đó R^5 là benzyl được thế bằng một flo trên vị trí số 2, 3 hoặc 4 của nhóm phenyl, như 2-flobenzyl, 3-flobenzyl hoặc 4-flobenzyl, đặc biệt là R^5 là benzyl được thế bằng một flo trên vị trí số 4 của nhóm phenyl, như 4-flobenzyl.
8. Hợp chất theo điểm 5, trong đó R^5 là benzyl được thế bằng hai flo trên các vị trí số 2,3, 3,4 hoặc 2,4 của nhóm phenyl, như 2,3-diflobenzyl, 3,4-diflobenzyl hoặc 2,4-diflobenzyl, đặc biệt là R^5 là benzyl được thế bằng hai flo trên các vị trí số 2,4 của nhóm phenyl, như 2,4-diflobenzyl.
9. Hợp chất theo điểm 5, trong đó R^5 là n-butyl không được thế, 4-flobenzyl hoặc 2,4-diflobenzyl.
10. Hợp chất theo điểm 9, trong đó R^5 là 4-flobenzyl.
11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó một trong số các nhóm R^x và R^z là hydro và nhóm còn lại là methyl hoặc R^x và R^z đều là hydro.
12. Hợp chất theo điểm 11, trong đó R^x là hydro hoặc methyl và R^z là hydro.
13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (Ia):

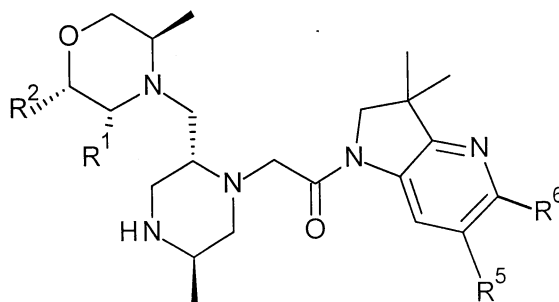


(Ia)

hoặc tautome hoặc chất đồng phân hóa học lập thể, muối được dụng hoặc solvat của

chúng; trong đó R^1 , R^2 , R^4 và R^5 là như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10.

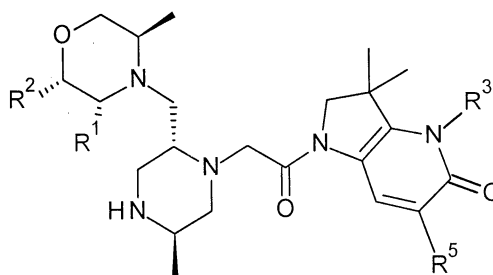
14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (Ib):



(Ib)

hoặc tautome hoặc chất đồng phân hóa học lập thể, muối được dụng hoặc solvat của chúng; trong đó R^6 là hydroxymetyl hoặc $-\text{CH}(\text{OR}^x)\text{CH}_2\text{OR}^z$ và trong đó R^1 , R^2 , R^5 , R^x và R^z là như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 và 5 đến 12.

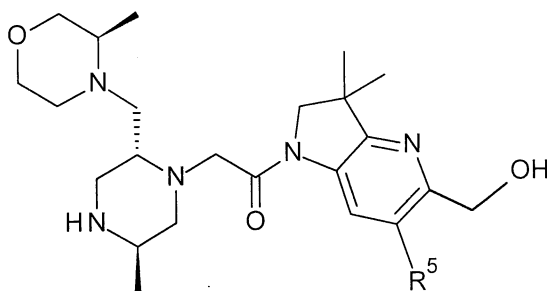
15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (Ic):



(Ic)

hoặc tautome hoặc chất đồng phân hóa học lập thể, muối được dụng hoặc solvat của chúng; trong đó R^1 , R^2 , R^3 và R^5 là như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 và 5 đến 10.

16. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (Id):



(Id)

hoặc tautome hoặc chất đồng phân hóa học lập thể, muối được dụng hoặc solvat của chúng; và trong đó R^5 là như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 và 5 đến 10.

17. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ các hợp chất dưới đây:

2-[(2R,5R)-2-{[(3R,5R)-3,5-Dimethylmorpholin-4-yl]methyl}-5-methylpiperazin-1-yl]-1-{6-[(4-flophenyl)methyl]-5-(hydroxymethyl)-3,3-dimethyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}etan-1-on;

1-{6-[(4-Flophenyl)methyl]-5-(hydroxymethyl)-3,3-dimethyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-methyl-2-{[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl}piperazin-1-yl]etan-1-on;

1-{2-[(2R,5R)-2-{[(3R,5R)-3,5-Dimethylmorpholin-4-yl]methyl}-5-methylpiperazin-1-yl]axetyl}-6-[(4-flophenyl)methyl]-3,3-dimethyl-1H,2H,3H,4H,5H-pyrolo[3,2-b]pyridin-5-on;

1-{6-[(2-Flophenyl)methyl]-5-(hydroxymethyl)-3,3-dimethyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-methyl-2-{[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl}piperazin-1-yl]etan-1-on;

6-[(4-Flophenyl)methyl]-3,3-dimethyl-1-{2-[(2R,5R)-5-methyl-2-{[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl}piperazin-1-yl]axetyl}-1H,2H,3H,4H,5H-pyrolo[3,2-b]pyridin-5-on;

6-[(4-Flophenyl)methyl]-3,3,4-trimethyl-1-{2-[(2R,5R)-5-methyl-2-{[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl}piperazin-1-yl]axetyl}-1H,2H,3H,4H,5H-pyrolo[3,2-b]pyridin-5-on;

6-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-1-{2-[(2R,5R)-2-[(3R,5R)-3,5-dimetylmorpholin-4-yl)metyl]-5-metylpiperazin-1-yl]axetyl}-3,3-dimetyl-1H,2H,3H,4H,5H-pyrololo[3,2-b]pyridin-5-on;

6-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-3,3-dimetyl-1-{2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl)metyl]piperazin-1-yl]axetyl}-1H,2H,3H,4H,5H-pyrololo[3,2-b]pyridin-5-on;

6-[(2-Flophenyl)metyl]-3,3,4-trimetyl-1-{2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl)metyl]piperazin-1-yl]axetyl}-1H,2H,3H,4H,5H-pyrololo[3,2-b]pyridin-5-on;

1-{2-[(2R,5R)-2-[(3R,5R)-3,5-Dimetylmorpholin-4-yl)metyl]-5-metylpiperazin-1-yl]axetyl}-6-[(4-flophenyl)metyl]-3,3,4-trimetyl-1H,2H,3H,4H,5H-pyrololo[3,2-b]pyridin-5-on;

1-{6-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl)metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on;

6-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-1-{2-[(2R,5R)-2-[(3R,5R)-3,5-dimetylmorpholin-4-yl)metyl]-5-metylpiperazin-1-yl]axetyl}-3,3,4-trimetyl-1H,2H,3H,4H,5H-pyrololo[3,2-b]pyridin-5-on;

1-[5-((R hoặc S)-1,2-Dihydroxyetyl)-6-[(4-flophenyl)metyl]-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-yl]-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl)metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on;

1-[5-((R hoặc S)-1,2-Dihydroxyetyl)-6-[(4-flophenyl)metyl]-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-yl]-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl)metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on;

1-{6-[(3-Flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl)metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on;

1-{2-[(2R,5R)-2-[(3R,5R)-3,5-Dimetylmorpholin-4-yl)metyl]-5-metylpiperazin-1-yl]axetyl}-6-[(4-flophenyl)metyl]-3,3-dimetyl-1H,2H,3H,5H,6H-pyrololo[2,3-c]pyridin-5-on;

6-[(4-Flophenyl)metyl]-3,3-dimetyl-1-{2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl]piperazin-1-yl]axetyl}-1H,2H,3H,5H,6H-pyrol[2,3-c]pyridin-5-on;

1-{2-[(2R,5R)-2-[(2S,5R)-2,5-Dimetylmorpholin-4-yl]metyl]-5-metyl]piperazin-1-yl]axetyl}-6-[(4-flophenyl)metyl]-3,3,4-trimetyl-1H,2H,3H,4H,5H-pyrol[3,2-b]pyridin-5-on;

6-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-3,3,4-trimetyl-1-{2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl]piperazin-1-yl]axetyl}-1H,2H,3H,4H,5H-pyrol[3,2-b]pyridin-5-on;

6-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-1-{2-[(2R,5R)-2-[(3R,5R)-3,5-dimetylmorpholin-4-yl]metyl]-5-metyl]piperazin-1-yl]axetyl}-3,3-dimetyl-1H,2H,3H,5H,6H-pyrol[2,3-c]pyridin-5-on;

1-[5-((R hoặc S)-1,2-Dihydroxyetyl)-6-[(4-flophenyl)metyl]-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrol[3,2-b]pyridin-1-yl]-2-[(2R,5R)-2-[(3R,5R)-3,5-dimetylmorpholin-4-yl]metyl]-5-metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on;

6-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-1-{2-[(2R,5R)-2-[(2S,5R)-2,5-dimetylmorpholin-4-yl]metyl]-5-metyl]piperazin-1-yl]axetyl}-3,3-dimetyl-1H,2H,3H,5H,6H-pyrol[2,3-c]pyridin-5-on;

4-Amino-6-[(2,4-diflophenyl)metyl]-3,3-dimetyl-1-{2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl]piperazin-1-yl]axetyl}-1H,2H,3H,4H,5H-pyrol[3,2-b]pyridin-5-on;

4-Amino-6-[(4-flophenyl)metyl]-3,3-dimetyl-1-{2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl]piperazin-1-yl]axetyl}-1H,2H,3H,4H,5H-pyrol[3,2-b]pyridin-5-on;

6-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-1-{2-[(2R,5R)-2-[(2S,5R)-2,5-dimetylmorpholin-4-yl]metyl]-5-metyl]piperazin-1-yl]axetyl}-3,3,4-trimetyl-1H,2H,3H,4H,5H-pyrol[3,2-b]pyridin-5-on;

1-{6-[(4-Flophenyl)metyl]-5-((R hoặc S)-1-hydroxy-2-metoxetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrol[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on;

1-{6-[(4-Flophenyl)metyl]-5-((R hoặc S)-2-hydroxy-1-metoxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrido[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl)metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on;

1-{6-[(4-Flophenyl)metyl]-5-((R hoặc S)-1-hydroxy-2-metoxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrido[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl)metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on;

1-{6-[(4-Flophenyl)metyl]-5-((R hoặc S)-2-hydroxy-1-metoxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrido[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl)metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on;

4-Amino-6-butyl-1-{2-[(2R,5R)-2-[(3R,5R)-3,5-dimetylmorpholin-4-yl)metyl]-5-metylpiperazin-1-yl]axetyl}-3,3-dimetyl-1H,2H,3H,4H,5H-pyrido[3,2-b]pyridin-5-on;

6-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-3,3,4-trimetyl-1-{2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl)metyl]piperazin-1-yl]axetyl}-1H,2H,3H,5H,6H-pyrido[2,3-c]pyridin-5-on;

6-Butyl-1-{2-[(2R,5R)-2-[(3R,5R)-3,5-dimetylmorpholin-4-yl)metyl]-5-metylpiperazin-1-yl]axetyl}-3,3-dimetyl-1H,2H,3H,4H,5H-pyrido[3,2-b]pyridin-5-on;

6-Butyl-1-{2-[(2R,5R)-2-[(3R,5R)-3,5-dimetylmorpholin-4-yl)metyl]-5-metylpiperazin-1-yl]axetyl}-3,3,4-trimetyl-1H,2H,3H,4H,5H-pyrido[3,2-b]pyridin-5-on;

1-[6-Butyl-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrido[3,2-b]pyridin-1-yl]-2-[(2R,5R)-2-[(3R,5R)-3,5-dimetylmorpholin-4-yl)metyl]-5-metylpiperazin-1-yl]etan-1-on;

6-Butyl-1-{2-[(2R,5R)-2-[(3R,5R)-3,5-dimetylmorpholin-4-yl)metyl]-5-metylpiperazin-1-yl]axetyl}-3,3-dimetyl-1H,2H,3H,5H,6H-pyrido[2,3-c]pyridin-5-on;

2-[(2R,5R)-2-[(3R,5R)-3,5-Dimetylmorpholin-4-yl)metyl]-5-metylpiperazin-1-yl]-1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-((R hoặc S)-2-hydroxy-1-metoxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrido[3,2-b]pyridin-1-yl}etan-1-on; and

6-Butyl-1-{2-[(2R,5R)-2-[(2S,5R)-2,5-dimetylmorpholin-4-yl)metyl]-5-metylpiperazin-1-yl]axetyl}-3,3-dimetyl-1H,2H,3H,4H,5H-pyrido[3,2-b]pyridin-5-on;

hoặc tautome hoặc chất đồng phân hóa học lập thể, muối được dụng hoặc solvat của chúng.

18. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 1-{6-[(4-Flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl]etan-1-on hoặc tautome hoặc chất đồng phân hóa học lập thể, muối được dụng hoặc solvat của chúng.

19. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là lactat, mesylat hoặc muối sulfat của 1-{6-[(4-flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl]etan-1-on.

20. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là muối L-(+)-lactat của 1-{6-[(4-Flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl]etan-1-on, như 1-{6-[(4-Flophenyl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-{[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-lactat (dạng C).

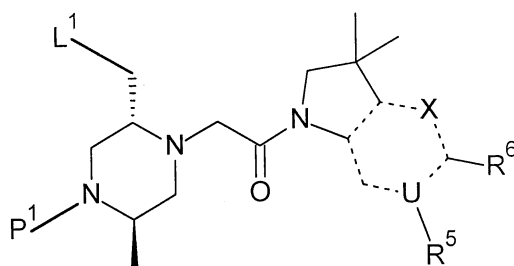
21. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 20 và tá dược được dụng.

22. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 20, trong đó dược phẩm này kết hợp với một hoặc nhiều chất trị liệu được chọn từ nhóm bao gồm:

- (i) Hợp chất platin;
- (ii) Hợp chất taxan;
- (iii) Chất ức chế topoisomeraza I;
- (iv) Chất ức chế topoisomeraza II;
- (v) Vinca alkaloid;
- (vi) Dẫn xuất nucleosit;
- (vii) Chất chống chuyển hóa;
- (viii) Chất alkyl hóa;

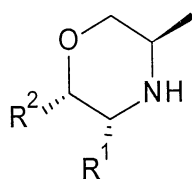
- (ix) Anthracyclin, anthracenedion và thuốc liên quan;
- (x) Epothilon;
- (xi) Chất ức chế methyl transferaza ADN;
- (xii) Antifolat;
- (xiii) Kháng sinh gây độc tế bào;
- (xiv) Chất gắn kết tubulin;
- (xv) Chất ức chế chuyển đổi tín hiệu;
- (xvi) Chất ức chế aurora kinaza;
- (xvii) Chất ức chế CDK;
- (xviii) Chất ức chế PKA/B và chất ức chế con đường PKB (akt);
- (xix) Chất ức chế Hsp90;
- (xx) Kháng thể đơn dòng (không được kết hợp hoặc được kết hợp với đồng vị phóng xạ, toxin hoặc chất khác), dẫn xuất kháng thể và chất liên quan, như kháng thể phong bế CTLA-4 và/hoặc kháng thể kháng PD-1 và PD-L1 và/hoặc PD-L2;
- (xxi) Chất đối kháng thụ thể estrogen hoặc các chất điều biến thụ thể estrogen chọn lọc (SERM) hoặc chất ức chế tổng hợp estrogen;
- (xxii) Chất ức chế aromataza và thuốc liên quan;
- (xxiii) Chất đối kháng androgen (cụ thể hơn, chất đối kháng thụ thể androgen) và chất liên quan;
- (xxiv) Hocmon và chất tương tự của chúng;
- (xxv) Steroit;
- (xxvi) Chất ức chế 17alpha-hydroxylaza-17,20-lyaza xytocrom P450 steroid (CYP17);
- (xxvii) Chất chủ vận hoặc chất đối kháng hocmon giải phóng gonadotropin (GnRA);
- (xxviii) Glucocorticoit;
- (xxix) Chất biệt hóa;
- (xxx) Chất ức chế farnesyltransferaza;

- (xxxi) Chất trị liệu hướng đích cromatin;
 - (xxxii) Chất ức chế proteasom;
 - (xxxiii) Thuốc quang động;
 - (xxxiv) Chất chống ung thư có nguồn gốc từ sinh vật biển như trabectidin;
 - (xxxv) Thuốc được đánh dấu phóng xạ dùng trong xạ trị;
 - (xxxvi) Chất ức chế telomeraza;
 - (xxxvii) Chất ức chế metalloproteinaza gian bào;
 - (xxxviii) Interferon tái tổ hợp;
 - (xxxix) Chất điều biến đáp ứng miễn dịch chọn lọc;
 - (xl) Vacxin trị liệu;
 - (xli) Chất hoạt hóa xytokin;
 - (xlii) Arsen trioxit;
 - (xliii) Chất ức chế thụ thể liên kết với protein G (GPCR);
 - (xliv) Enzym;
 - (xlv) Chất ức chế sửa chữa ADN;
 - (xlvi) Chất chủ vận thụ thể chết (ví dụ, thụ thể phối tử gây chết tế bào theo chương trình liên quan đến TNF (TRAIL)); và
 - (xlvii) Chất phòng bệnh.
23. Dược phẩm thích hợp dùng theo đường uống chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 20 và ít nhất một tá dược dụng.
24. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) như được xác định trong điểm 1 bao gồm các bước:
- (a) phản ứng hợp chất có công thức (II):



(II)

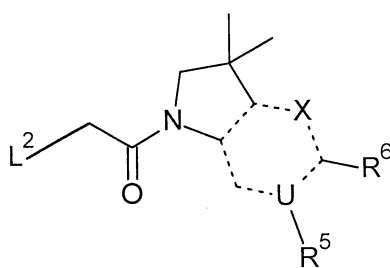
trong đó R^5 , R^6 , U và X như được xác định trong điểm 1 đối với hợp chất có công thức (I), L^1 biểu diễn nhóm tách thích hợp, như là nguyên tử halogen (ví dụ, clo) và P^1 biểu diễn hydro hoặc nhóm bảo vệ thích hợp như nhóm tert-butyloxycarbonyl (tBoc), với hợp chất có công thức (III) dưới đây:



(III)

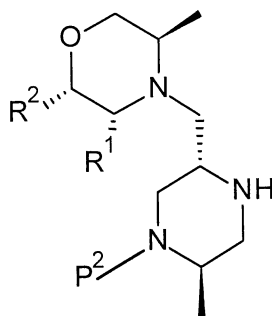
hoặc dẫn xuất được bảo vệ tùy ý của nó; trong đó R^1 và R^2 như được xác định trong điểm 1 cho hợp chất có công thức (I), sau đó phản ứng khử bảo vệ thích hợp để loại bỏ nhóm bảo vệ P^1 và nhóm bảo vệ khác bất kỳ nếu cần thiết; hoặc

(ii) phản ứng hợp chất có công thức (IV):



(IV)

trong đó R^5 , R^6 , X và U như được xác định trong điểm 1 đối với hợp chất có công thức (I), L^2 biểu diễn nhóm tách thích hợp, như là nguyên tử halogen (ví dụ, clo), với hợp chất có công thức (V):



(V)

hoặc dẫn xuất bảo vệ tùy ý của nó; trong đó R^1 và R^2 như được xác định trong điểm 1 cho hợp chất có công thức (I), P^2 biểu diễn hydro hoặc nhóm bảo vệ thích hợp như nhóm tert-butyloxycarbonyl (tBoc), sau đó phản ứng khử bảo vệ thích hợp để loại bỏ nhóm bảo vệ P^2 và nhóm bảo vệ khác bất kỳ nếu cần thiết; và/hoặc

(b) khử bảo vệ dẫn xuất được bảo vệ của hợp chất có công thức (I); và/hoặc

(c) chuyển hóa qua lại hợp chất có công thức (I) hoặc dẫn xuất được bảo vệ của nó thành hợp chất có công thức (I) khác hoặc dẫn xuất được bảo vệ của nó; và

(d) tạo thành tùy ý muối được dụng của hợp chất có công thức (I).

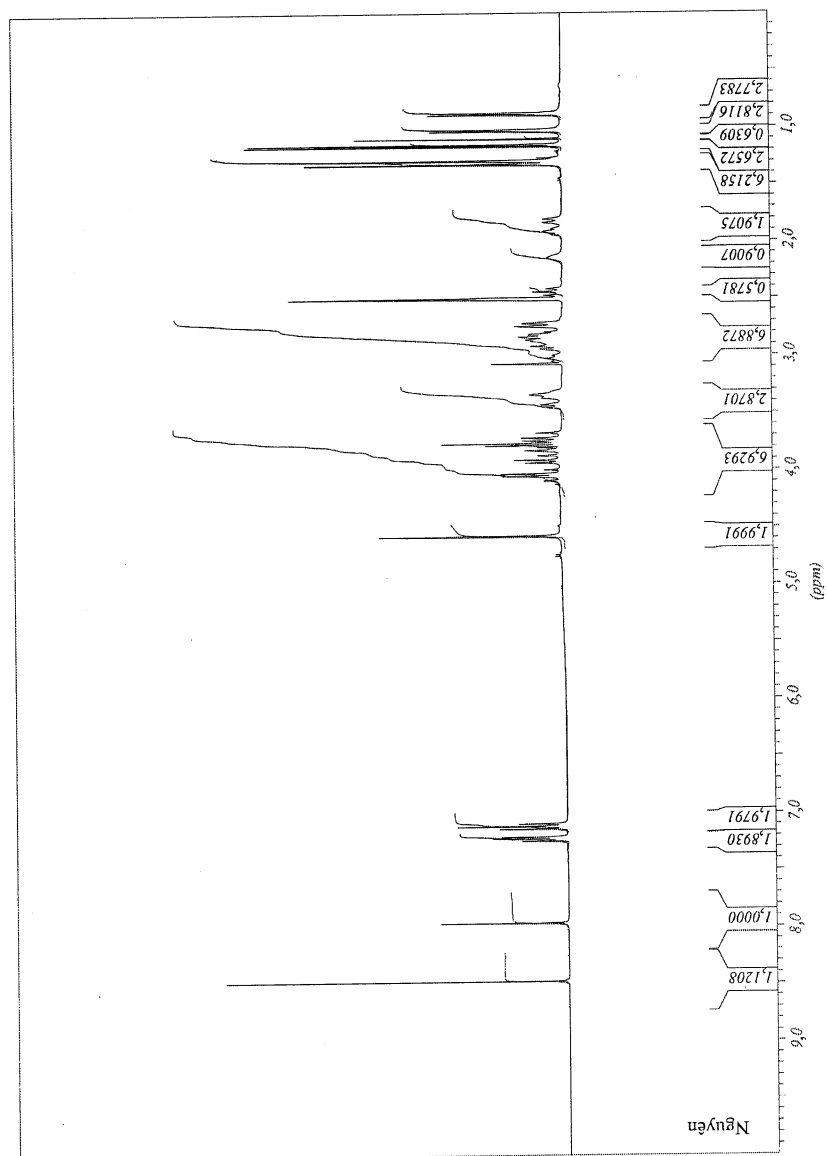


FIG.1

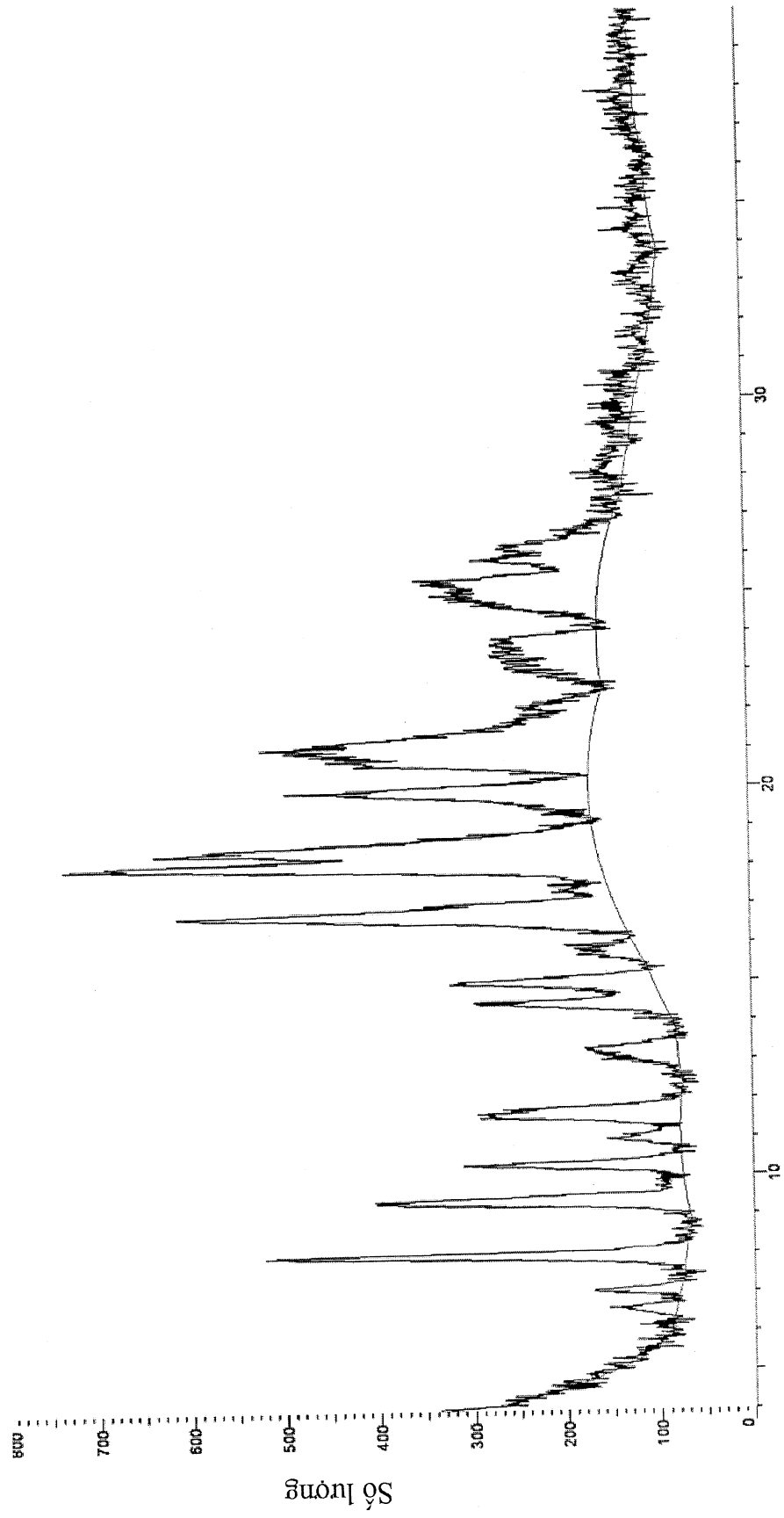
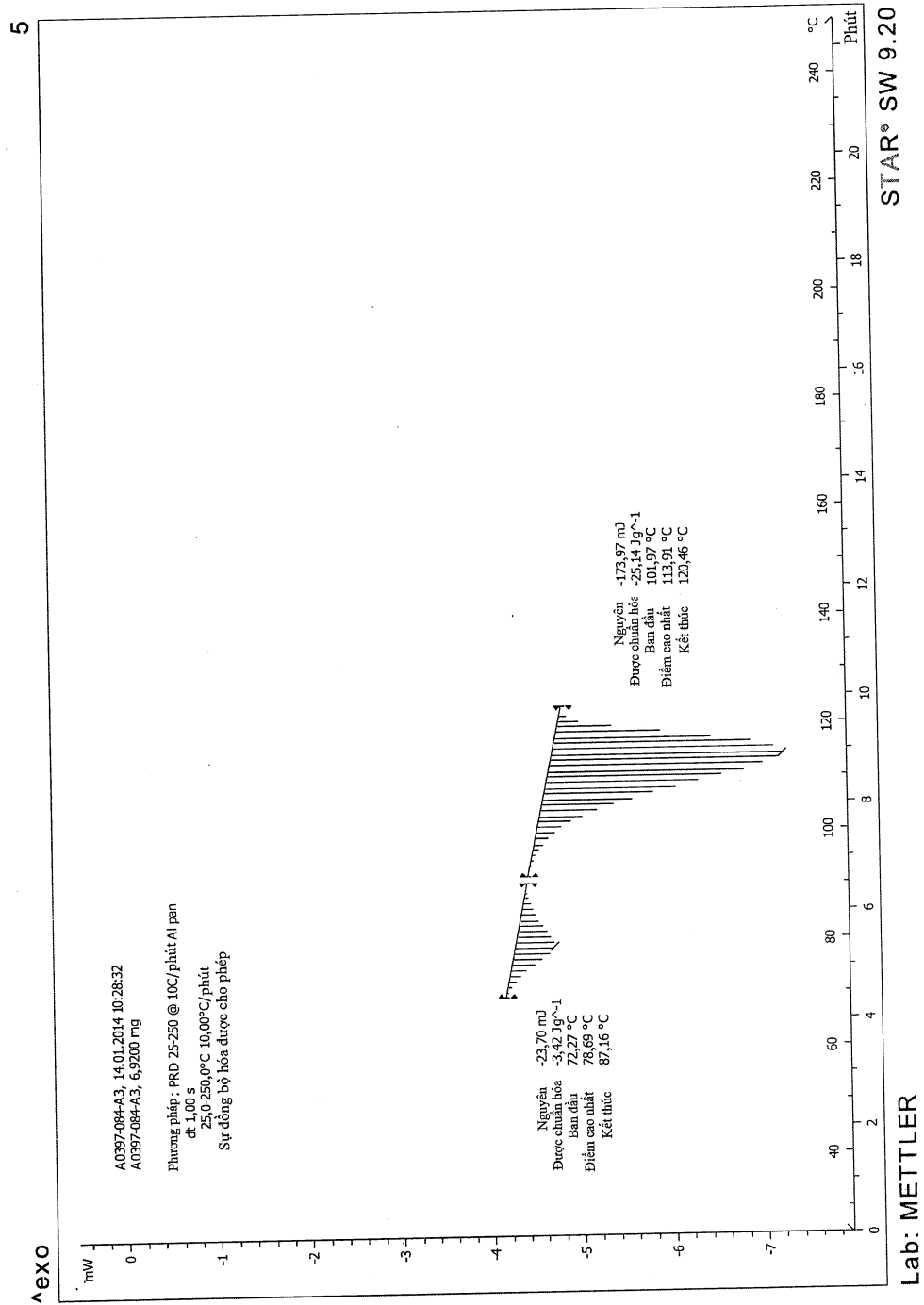


FIG.2



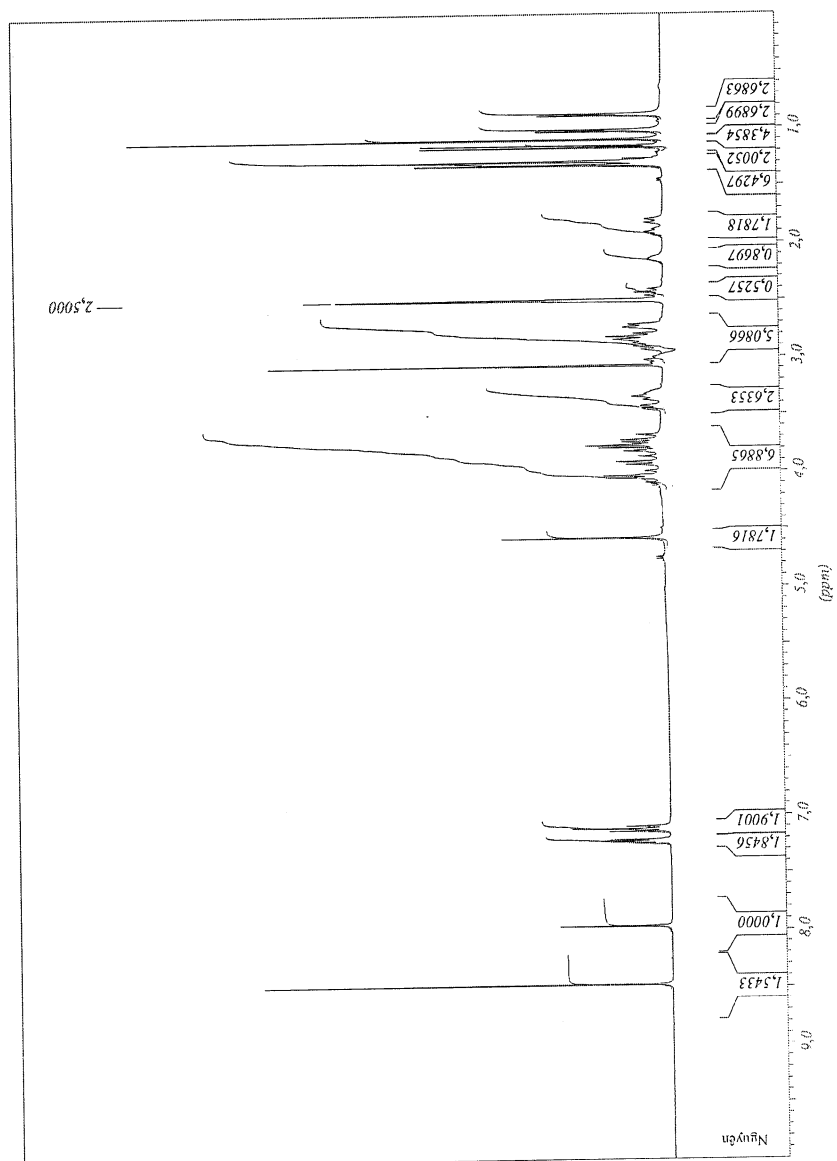
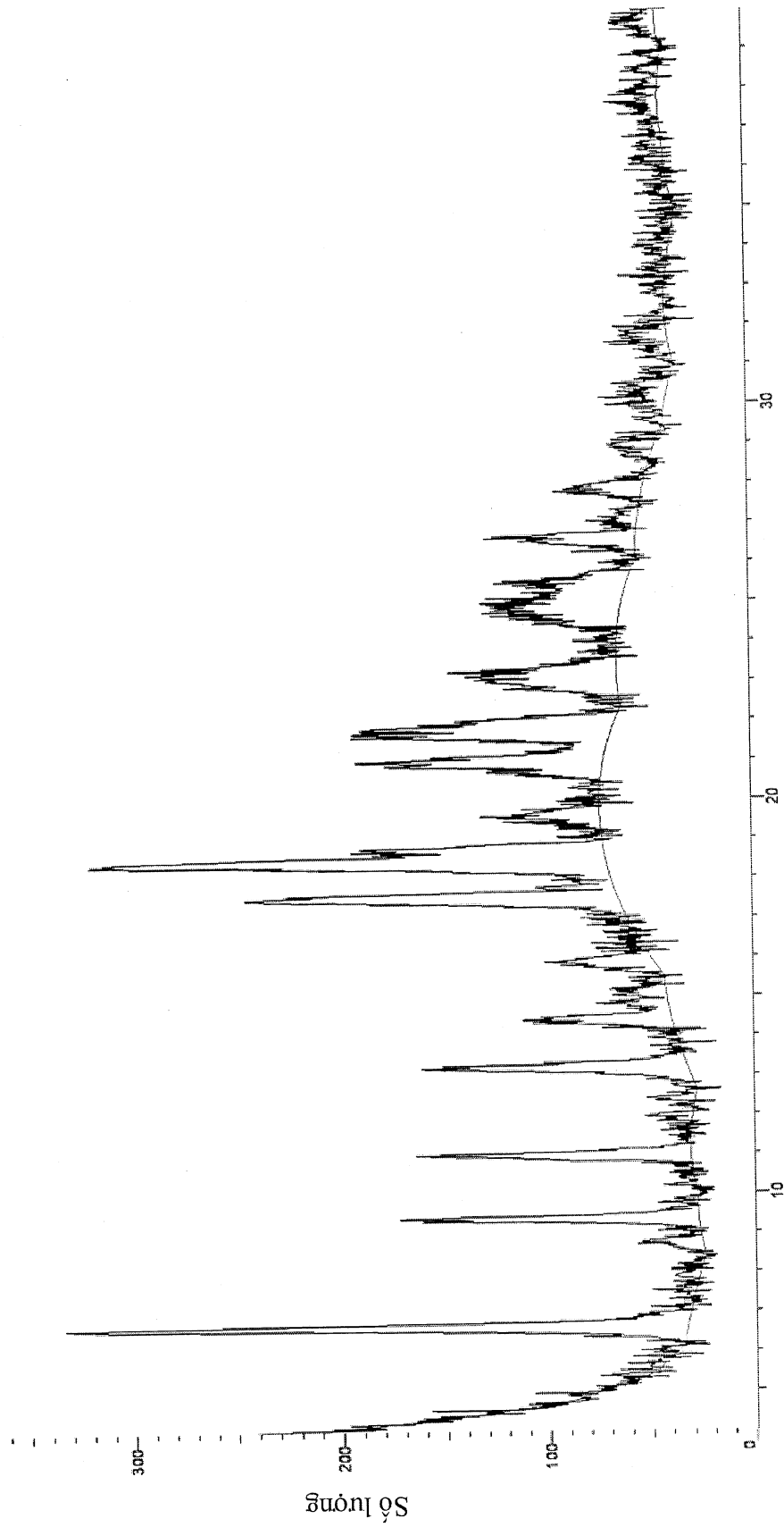


FIG.4



2Teta (cặp 2 Teta/Teta) WL = 1,54060

FIG.5

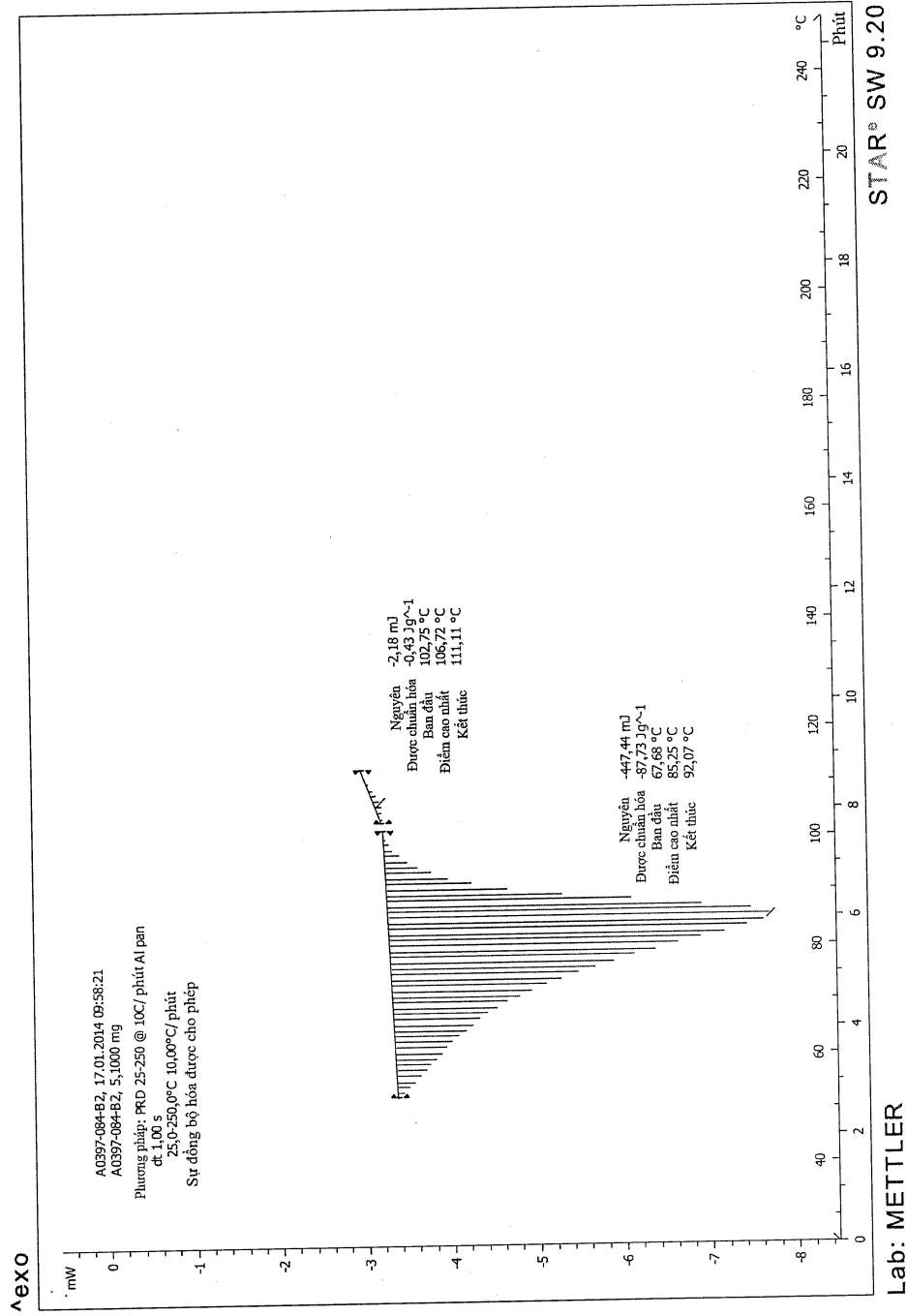


FIG.6

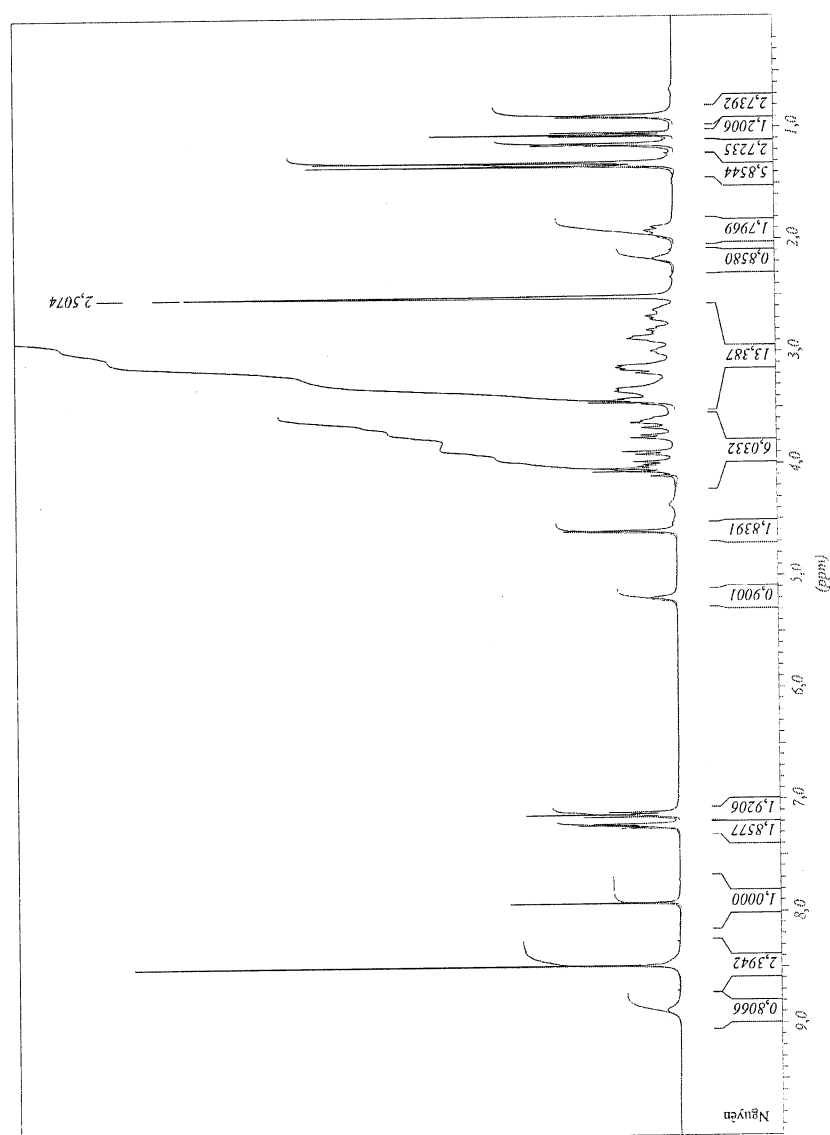


FIG. 7

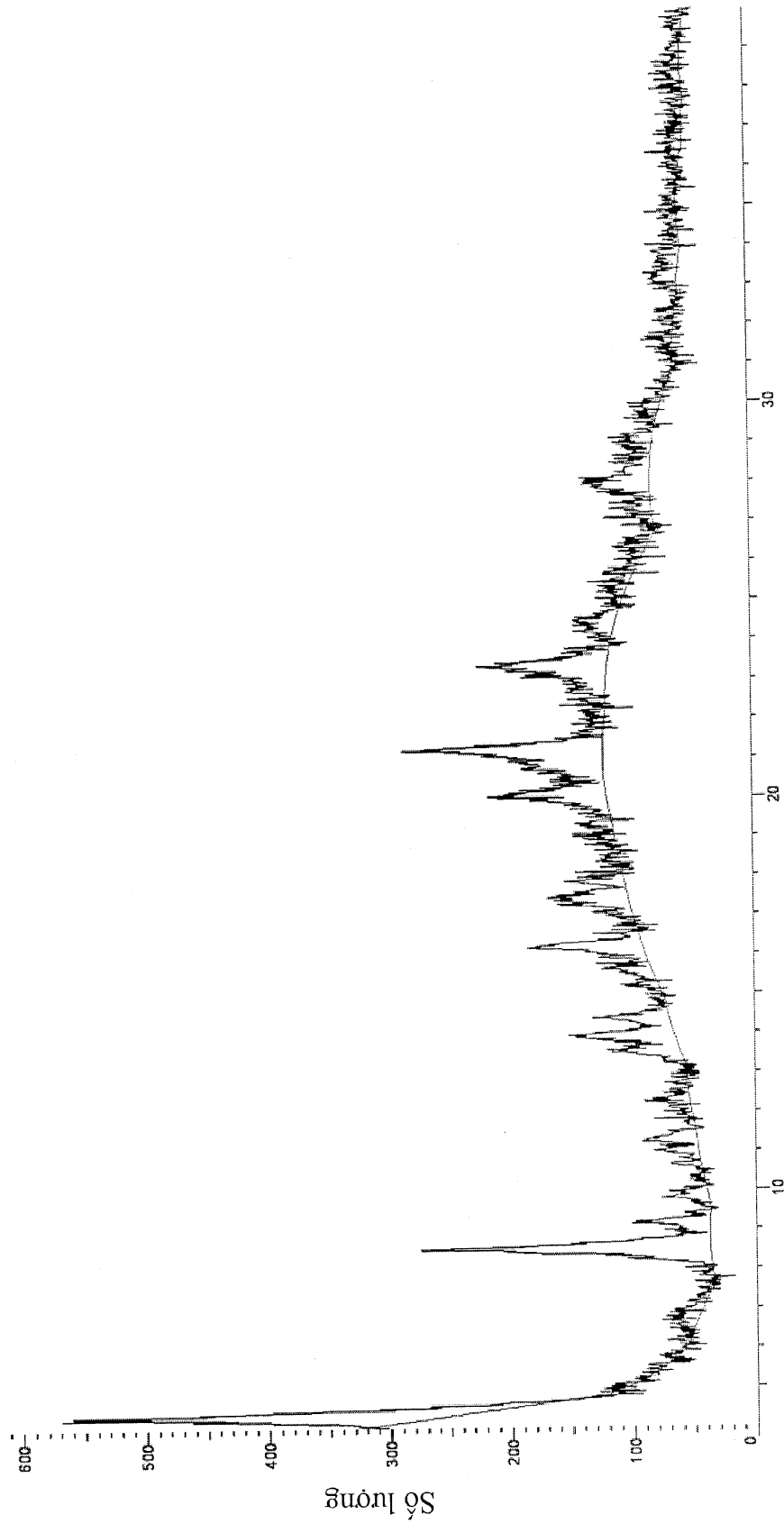
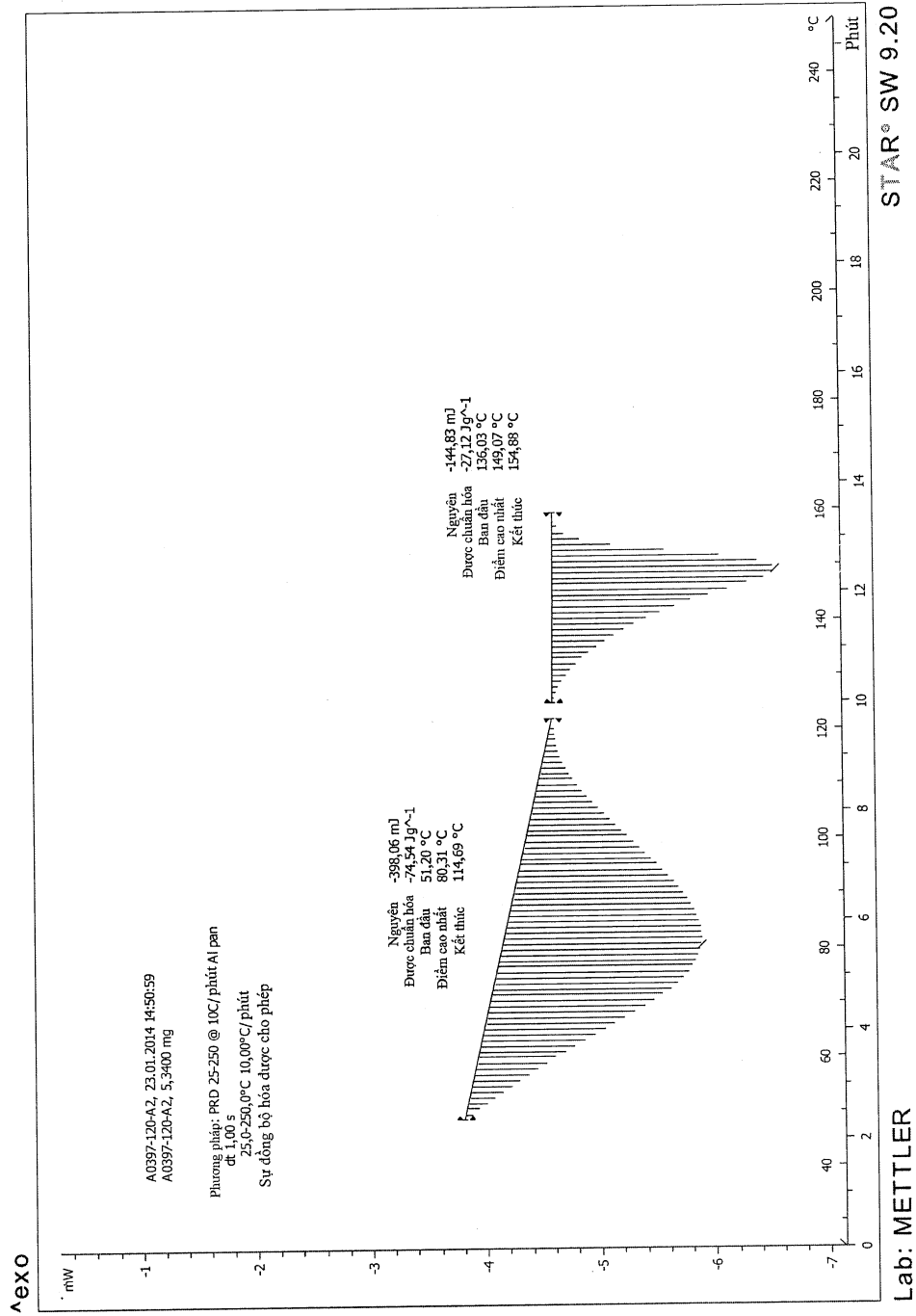


FIG. 8



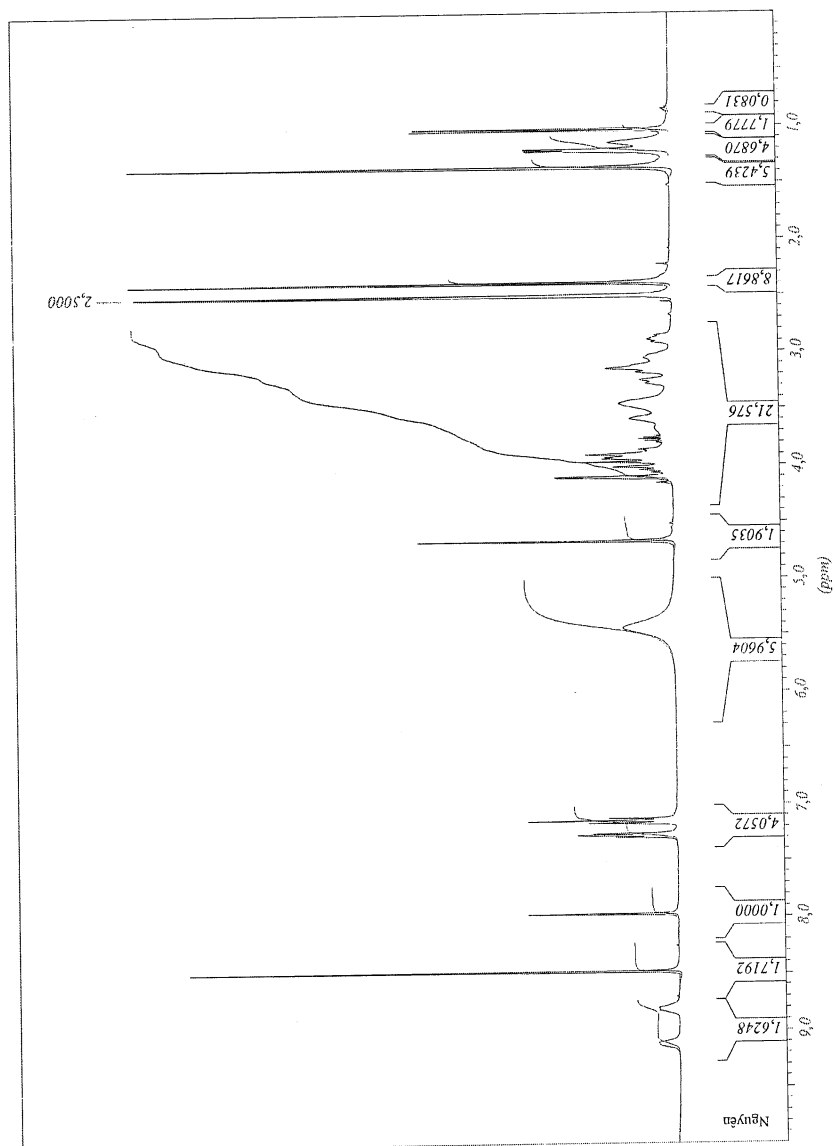
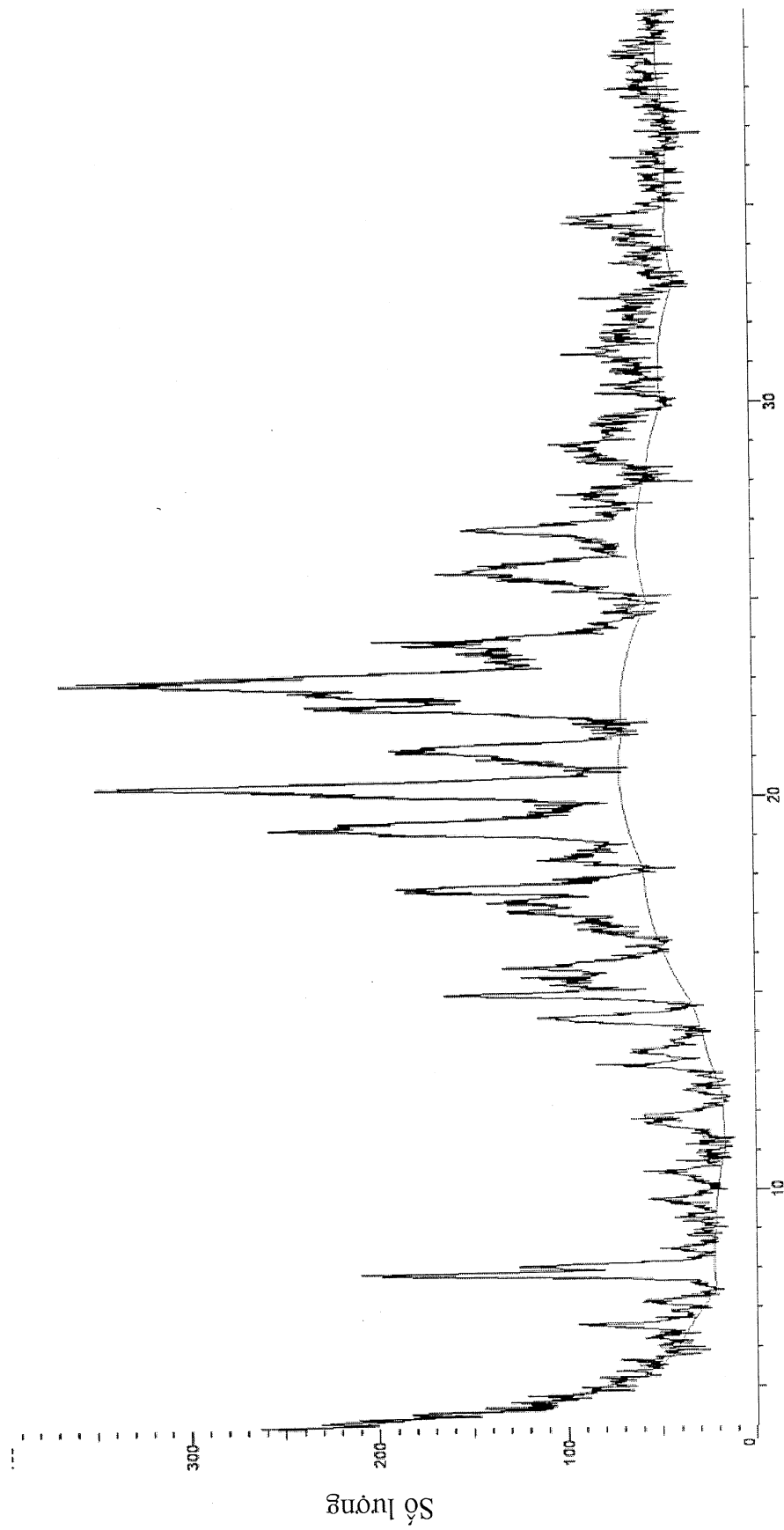


FIG.10



2Têta (cấp 2 Têta/Têta) WL = 1,54060

FIG.11

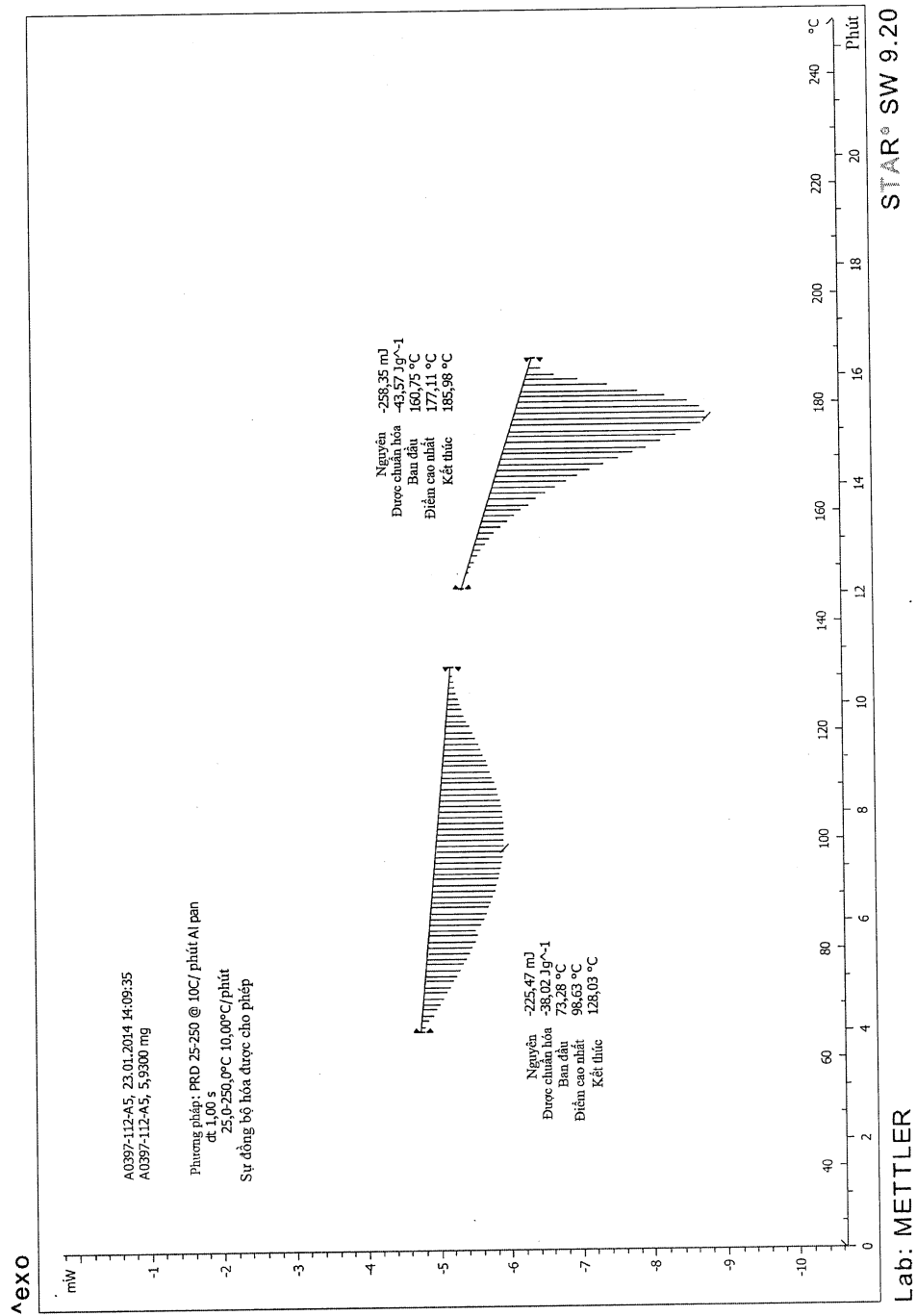
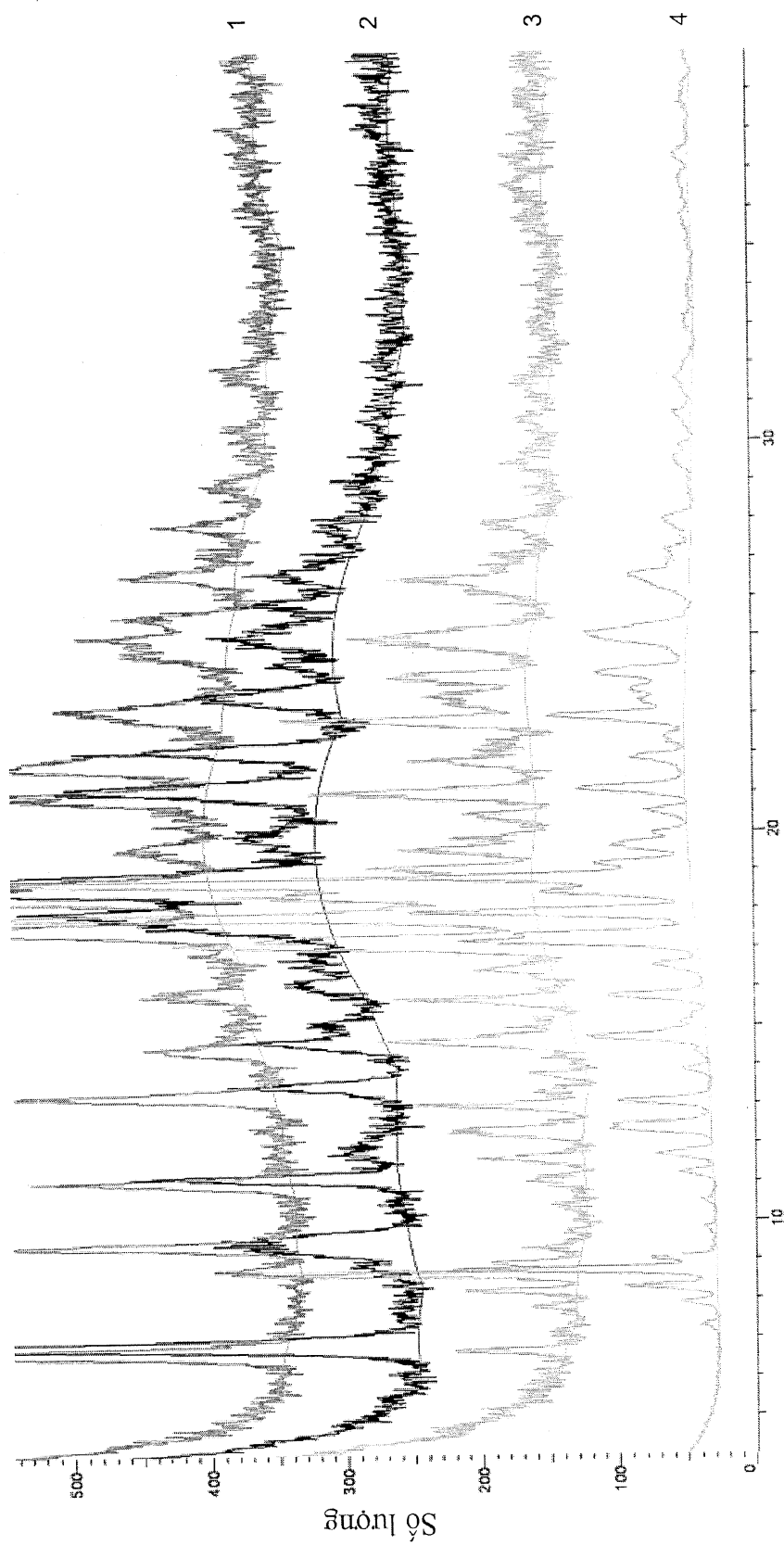
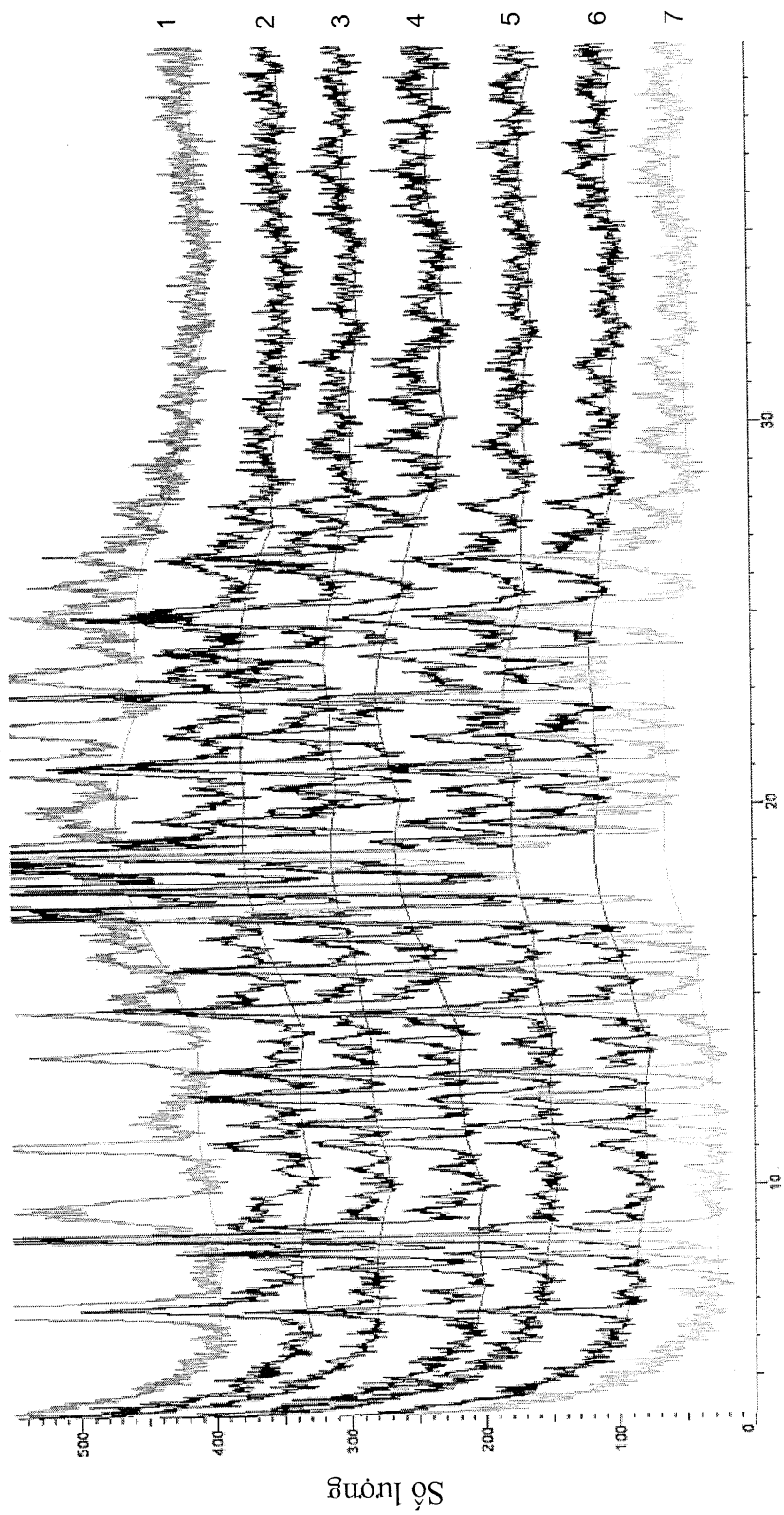


FIG.12



2Têta (cặp 2 Têta/Têta) WL = 1,54060

FIG.13



2Têta (cặp 2 Têta/Têta) WL = 1,54060

FIG.14

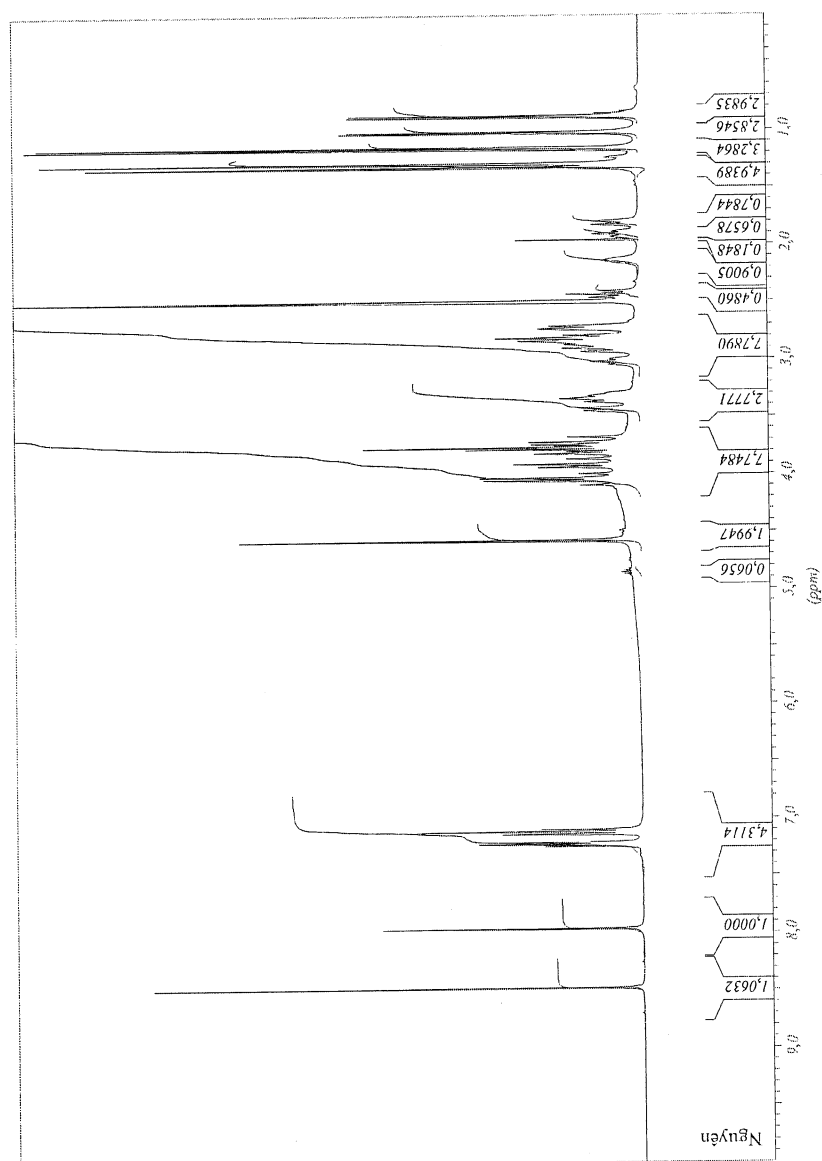
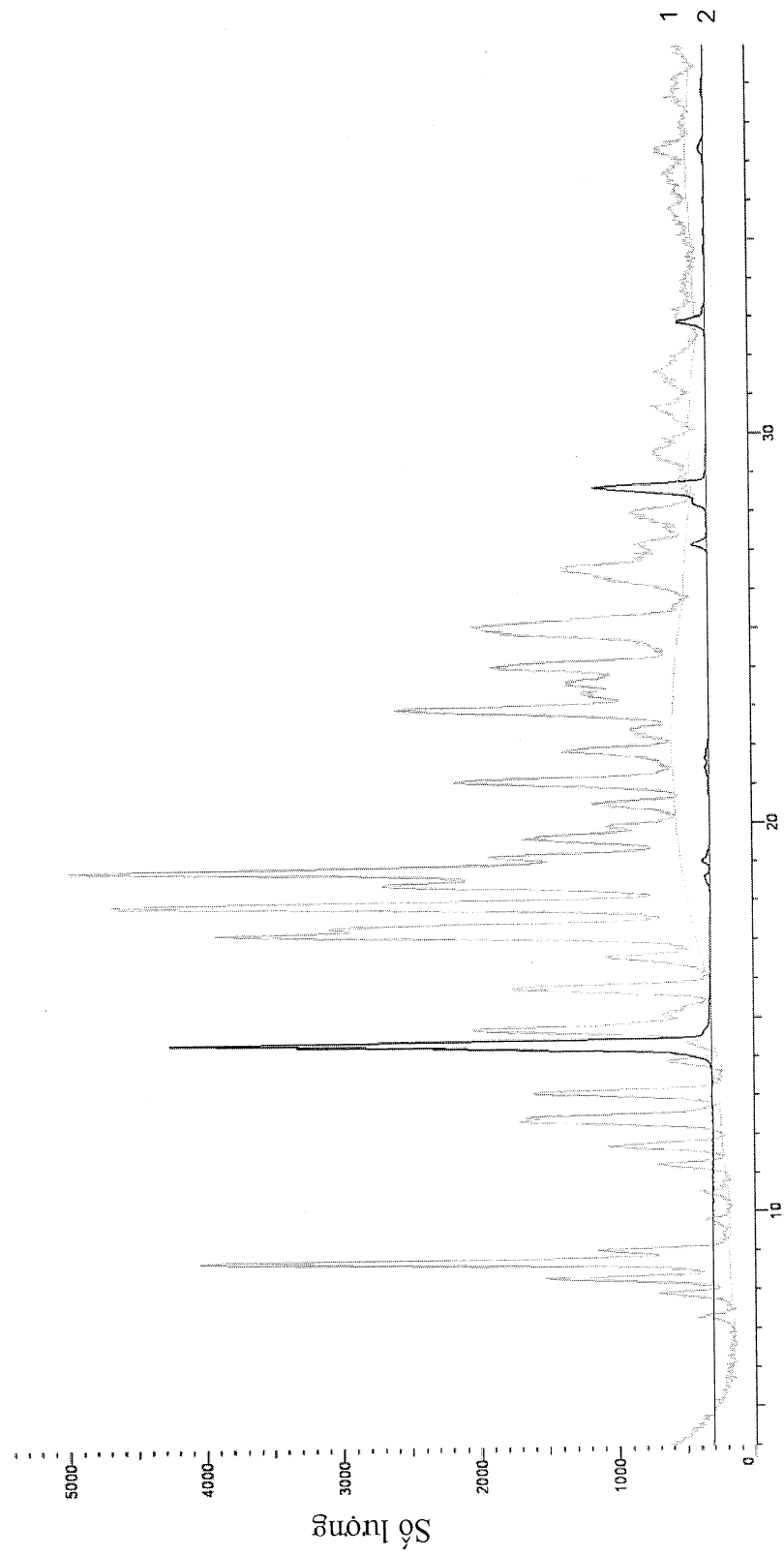


FIG. 15



2Teta (cặp 2 Teta/Teta) WL = 1,54060

FIG.16

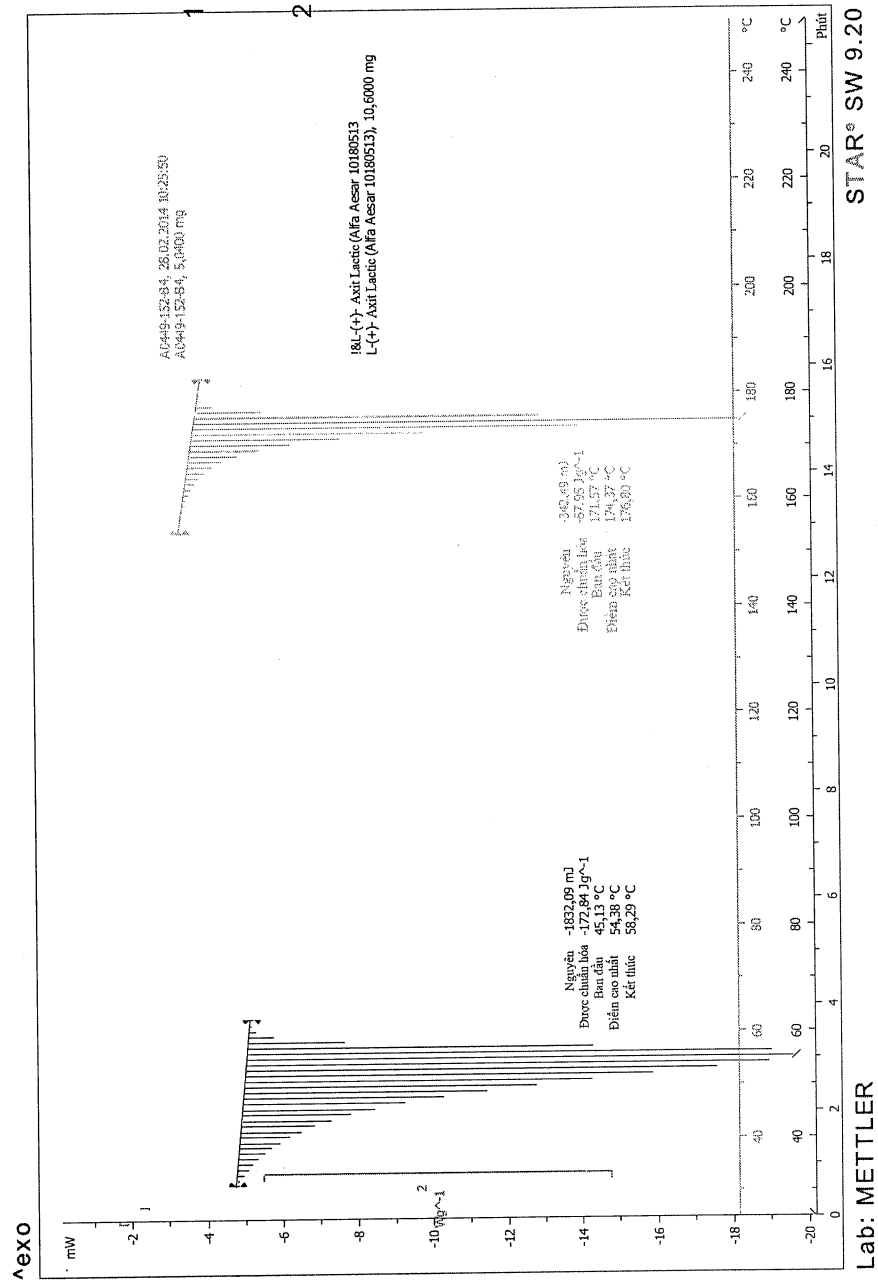


FIG.17