



(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)



1-0030547

(51)⁷ C07D 471/04; A61K 31/519; A61P
35/00

(13) B

-
- (21) 1-2017-03643 (22) 19/02/2016
(86) PCT/US2016/018770 19/02/2016 (87) WO 2016/134314 25/08/2016
(30) 62/118,699 20/02/2015 US; 62/192,661 15/07/2015 US
(45) 25/12/2021 405 (43) 25/01/2018 358A
(73) INCYTE CORPORATION (US)
1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803, United States of America
(72) LU, Liang (CN); WU, Liangxing (CN); QIAN, Ding-Quan (CN); YAO, Wenqing (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)
-

(54) HỢP CHẤT DỊ VÒNG CÓ HAI VÒNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ THỤ THỂ YẾU TỔ SINH TRƯỞNG NGUYÊN BÀO SỢI 4 (FGFR4) VÀ ĐƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất dị vòng có hai vòng và được phẩm chứa chúng, mà là các chất ức chế enzym thụ thể của yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi 4 (FGFR4) và có thể được dùng để điều trị các bệnh liên quan đến FGFR4 như bệnh ung thư.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề xuất hợp chất dị vòng có hai vòng, và được phẩm chứa chúng, mà là chất ức chế enzym FGFR4 và có thể được dùng để điều trị các bệnh liên quan đến FGFR4 như bệnh ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các thụ thể của yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi (fibroblast growth factor receptor - FGFR) là các tyrosin kinaza của thụ thể mà liên kết với các phối tử của yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi (fibroblast growth factor - FGF). Có bốn protein FGFR (FGFR1 đến 4) mà có khả năng liên kết với các phối tử và tham gia vào việc điều biến nhiều quy trình sinh lý kể cả quá trình hình thành mô, tạo mạch, quá trình lành vết thương, và điều tiết trao đổi chất. Sau khi liên kết với phối tử, các thụ thể này trải qua quá trình dimer hóa và phosphoryl hóa dẫn đến việc kích thích hoạt tính của protein kinaza và lôi cuốn nhiều protein cập bến nội bào. Các tương tác này tạo điều kiện thuận lợi cho sự hoạt hóa chùm các chu trình phát tín hiệu nội bào kể cả Ras-MAPK, AKT-PI3K, và phospholipaza C vốn là quan trọng đối với sinh trưởng, tăng sinh và sống sót của tế bào (xem tổng quan trong tài liệu: Eswarakumar *et al.* *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2005). Mức độ hoạt hóa khác thường của chu trình này thông qua hiện tượng biểu hiện quá mức của các phối tử FGF hoặc FGFR hoặc các đột biến hoạt hóa ở các FGFR có thể dẫn tới sự hình thành khối u, tiến triển, và hiện tượng kháng các phép điều trị bệnh ung thư thông thường. Ở bệnh ung thư ở người, các thay đổi về mặt di truyền bao gồm khuếch đại gen, sự hoán vị của nhiễm sắc thể và đột biến sinh dưỡng mà dẫn đến sự hoạt hóa của thụ thể phụ thuộc vào phối tử đã được bộc lộ. Việc xác định trình tự ADN trên quy mô lớn với hàng nghìn mẫu u đã cho thấy rằng các thành phần của chu trình FGFR nằm trong số thường bị đột biến nhất ở bệnh ung thư ở người. Nhiều đột biến trong số các đột biến hoạt hóa này là giống hệt các đột biến ở dòng mầm vốn dẫn đến hội chứng loạn sản xương. Các cơ chế mà dẫn đến sự phát tín hiệu bất thường phụ thuộc vào phối tử ở bệnh ở người bao gồm hiện tượng biểu hiện quá mức của FGF và các thay đổi về sự cắt ghép FGFR mà dẫn đến các thụ

thể có khả năng liên kết phối tử pha tạp hơn (xem tổng quan trong tài liệu: Knights and Cook *Pharmacology & Therapeutics*, 2010; Turner and Grose, *Nature Reviews Cancer*, 2010). Do đó, việc phát triển các chất ức chế hướng đích FGFR có thể là hữu ích trong việc điều trị lâm sàng các bệnh mà có mức FGF hoặc hoạt tính FGFR tăng.

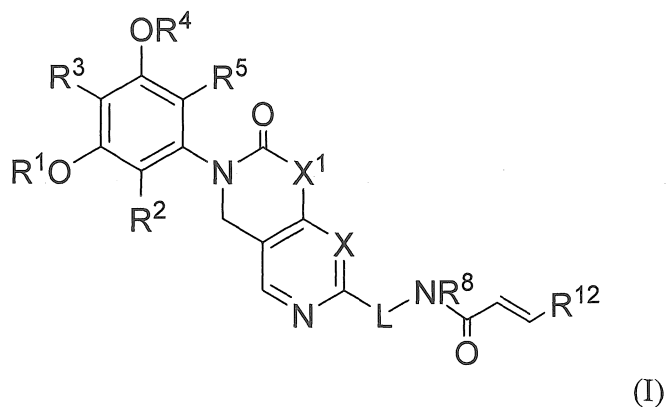
Các loại bệnh ung thư liên quan đến FGF/FGFR bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: bệnh ung thư biểu mô (ví dụ, bàng quang, vú, cổ tử cung, trực tràng, màng trong tử cung, dạ dày, đầu và cổ, thận, gan, phổi, buồng trứng, tuyến tiền liệt); các khối u ác tính sinh huyết (ví dụ, đa u tủy, u bạch huyết mạn tính, bệnh bạch cầu tế bào T ở người trưởng thành, bệnh bạch cầu sinh tủy xương cấp tính, u bạch huyết không thuộc dạng Hodgkin, các khối u tân tạo tăng sinh tủy, và chứng đại globulin huyết thanh thể Waldenstrom); và các khối u tân tạo khác (ví dụ, u nguyên bào đệm, u hắc tố, và sarcoma cơ vân). Ngoài vai trò ở khối u tân tạo gây bệnh ung thư, sự hoạt hóa FGFR còn liên quan đến rối loạn ở bộ xương và rối loạn tế bào sụn bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, loạn sản sụn và hội chứng các mảnh xương sụn hàn lại quá sớm gây biến dạng đầu.

Đặc biệt, trực phát tín hiệu FGFR4-FGF19 liên quan đến sinh bệnh học của nhiều bệnh ung thư kể cả bệnh ung thư biểu mô tế bào gan (Heinzle *et al.*, *Cur. Pharm. Des.* 2014, 20:2881). Đã thấy rằng sự biểu hiện lạc chỗ của FGF19 ở chuột nhắt chuyển gen dẫn đến hình thành khối u ở gan và đã thấy rằng kháng thể trung hòa đối với FGF19 ức chế sự sinh trưởng của khối u ở chuột nhắt. Ngoài ra, hiện tượng biểu hiện quá mức FGFR4 đã được quan sát thấy ở nhiều loại khối u, kể cả bệnh ung thư biểu mô tế bào gan, trực tràng, vú, tụy, tuyến tiền liệt, phổi, và bệnh ung thư tuyến giáp. Hơn thế nữa, đã có thông báo về các đột biến hoạt hóa ở FGFR4 ở sarcoma cơ vân (Taylor *et al.* JCI 2009,119:3395). Do đó, việc hướng đích FGFR4 bằng các chất ức chế chọn lọc phân tử nhỏ có thể là có lợi trong việc điều trị một số bệnh ung thư.

Hiện có nhu cầu liên tục về sự phát triển của các thuốc mới để điều trị bệnh ung thư và các bệnh khác, và chất ức chế FGFR4 được bộc lộ trong bản mô tả này giúp đáp ứng nhu cầu đó.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất chất ức chế FGFR4 có công thức (I):



hoặc các muối được dụng của chúng, trong đó các biến cấu thành được xác định theo bản mô tả này.

Sáng chế còn đề xuất các dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và ít nhất một chất mang được dụng.

Sáng chế còn đề xuất các phương pháp ức chế enzym FGFR4 bao gồm bước cho enzym tiếp xúc với hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị bệnh liên quan đến hoạt tính bất thường hoặc mức độ biểu hiện của enzym FGFR4, bao gồm việc dùng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, cho bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh.

Sáng chế còn đề xuất các hợp chất có công thức (I) để dùng trong việc điều trị bệnh liên quan đến hoạt tính hoặc mức độ biểu hiện bất thường của enzym FGFR4.

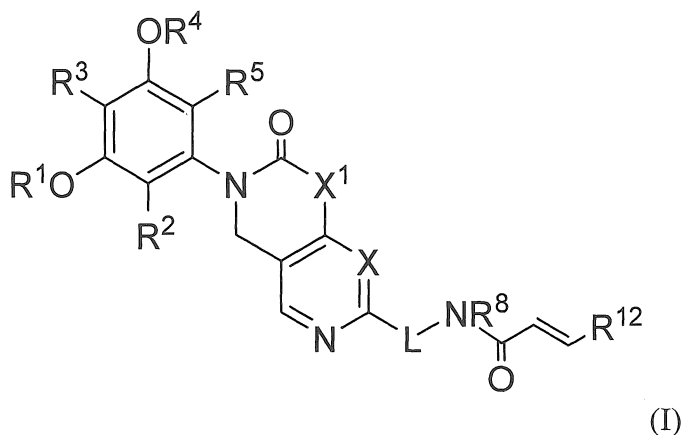
Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị rối loạn gián tiếp do enzym FGFR4, hoặc thể đột biến của nó, gây ra ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị, bao gồm bước cho bệnh nhân này dùng hợp chất theo sáng chế hoặc được dụng dược phẩm của nó.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị rối loạn gián tiếp do enzym FGFR4, hoặc thể đột biến của nó, gây ra ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó, hoặc chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, kết hợp với phép điều trị khác hoặc tác nhân dùng để điều trị bệnh như được bộc lộ trong bản mô tả này.

Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng các hợp chất có công thức (I) trong quy trình bào chế thuốc để dùng trong điều trị bệnh.

Mô tả chi tiết sáng chế**Các hợp chất**

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



hoặc các muối được dụng của chúng, trong đó:

X^1 là $CR^{10}R^{11}$ hoặc NR^7 ;

X là N hoặc CR^6 ;

R^1 là C_{1-3} alkyl hoặc C_{1-3} haloalkyl;

R^2 là H , halo, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, CN , hoặc C_{1-3} alkoxy;

R^3 là H , halo, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, CN , hoặc C_{1-3} alkoxy;

R^4 là C_{1-3} alkyl hoặc C_{1-3} haloalkyl;

R^5 là H , halo, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, CN , hoặc C_{1-3} alkoxy;

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ H , halo, CN , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N , O và S , và gốc heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N , O và S ; trong đó từng nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và các nhóm heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh của R^6 và R^7 tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ R^{10A} ;

L là $-(CR^{13}R^{14})_n-$, trong đó R^{13} và R^{14} độc lập là H, C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{17} ; hoặc R^{13} và R^{14} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra C_{3-6} xycloalkyl hoặc nhóm heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh; trong đó C_{3-6} xycloalkyl hoặc nhóm heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 thành phần R^{17} ; chỉ số dưới dòng n bằng 1, 2 hoặc 3; theo một số phương án, chỉ số dưới dòng n bằng 1 hoặc 2.

R^8 là H hoặc C_{1-4} alkyl mà tùy ý được thế bằng halo, CN, OR^{a9} , $C(O)NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}C(O)R^{b9}$, $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$, $NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}S(O)R^{b9}$, $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$, $NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$, $S(O)R^{b9}$, $S(O)NR^{c9}R^{d9}$, $S(O)_2R^{b9}$, $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, gốc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, hoặc gốc heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S; trong đó mỗi nhóm phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và các nhóm heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh của R^8 tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 R^{19} ;

R^{10} và R^{11} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, gốc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, và gốc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S; trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và các nhóm heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh của R^{10} và R^{11} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 R^{10A} ;

mỗi gốc R^{10A} được chọn một cách độc lập trong số halo, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{c4})NR^{c4}R^{d4}$, $N-R^{c4}C(=NR^{c4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, gốc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, và gốc heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S; trong đó

mỗi nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, phenyl, C₃₋₆ xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và nhóm heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh của R^{10A} tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ R¹⁹;

mỗi gốc R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} được chọn độc lập một cách từ H, C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl, C₁₋₄ haloalkyl, phenyl, C₃₋₆ xycloalkyl, gốc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, và gốc heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S; trong đó mỗi nhóm C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl, phenyl, C₃₋₆ xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và nhóm heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh của R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ R¹⁹;

theo cách khác, R^{c4} và R^{d4} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh mà tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ R¹⁹;

mỗi nhóm R^{e4} độc lập là H hoặc C₁₋₄ alkyl;

theo cách khác, R¹⁰ và R¹¹ cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm xycloalkyl có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh hoặc nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 cạnh; trong đó mỗi nhóm xycloalkyl có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh và nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 R^{10A};

R¹² là H hoặc C₁₋₄ alkyl mà tùy ý được thế bằng R¹⁷;

mỗi gốc R¹⁷ được chọn một cách độc lập trong số halo, CN, NO₂, OR^{a7}, SR^{a7}, C(O)R^{b7}, C(O)NR^{c7}R^{d7}, C(O)OR^{a7}, OC(O)R^{b7}, OC(O)NR^{c7}R^{d7}, C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}, N-R^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(O)R^{b7}, NR^{c7}C(O)OR^{a7}, NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}S(O)R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂NR^{c7}R^{d7}, S(O)R^{b7}, S(O)NR^{c7}R^{d7}, S(O)₂R^{b7}, S(O)₂NR^{c7}R^{d7}, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, phenyl, C₃₋₆ xycloalkyl, gốc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, và gốc heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S; trong đó mỗi nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, phenyl, C₃₋₆ xycloalkyl, heteroaryl có

5 đến 6 cạnh, và các nhóm heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh của R^{17} tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ R^{19} ;

mỗi gốc R^{a7} , R^{b7} , R^{c7} , và R^{d7} được chọn một cách độc lập từ H, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, gốc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, và gốc heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S; trong đó mỗi nhóm C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và các nhóm heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh của R^{a7} , R^{b7} , R^{c7} , và R^{d7} tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ R^{19} ;

theo cách khác, R^{c7} và R^{d7} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh mà tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ R^{19} ;

mỗi gốc R^{e7} độc lập là H hoặc C_{1-4} alkyl;

mỗi gốc R^{19} chọn một cách độc lập trong số halo, CN, NO_2 , OR^{a9} , SR^{a9} , $C(O)R^{b9}$, $C(O)NR^{c9}R^{d9}$, $C(O)OR^{a9}$, $OC(O)R^{b9}$, $OC(O)NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}C(O)R^{b9}$, $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$, $NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}S(O)R^{b9}$, $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$, $NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$, $S(O)R^{b9}$, $S(O)NR^{c9}R^{d9}$, $S(O)_2R^{b9}$, $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, và C_{1-4} haloalkyl;

mỗi gốc R^{a9} , R^{c9} , và R^{d9} độc lập được chọn từ H và C_{1-4} alkyl; và

mỗi gốc R^{b9} độc lập là C_{1-4} alkyl. Theo một phương án, Y là O. Theo phương án khác, Y là NR^8 .

Theo một số phương án về các hợp chất có công thức (I):

X^1 là $CR^{10}R^{11}$ hoặc NR^7 ;

X là N hoặc CR^6 ;

R^1 là C_{1-3} alkyl hoặc C_{1-3} haloalkyl;

R^2 là H, halo, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, CN, hoặc C_{1-3} alkoxy;

R^3 là H, halo, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, CN, hoặc C_{1-3} alkoxy;

R^4 là C_{1-3} alkyl hoặc C_{1-3} haloalkyl;

R^5 là H, halo, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, CN, hoặc C_{1-3} alkoxy;

R^6 được chọn từ H, halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, gốc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, và gốc heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S; trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và các nhóm heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh của R^6 tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ R^{10A} ;

R^7 được chọn từ H, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, và gốc heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S; trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và các nhóm heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh của R^7 tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ R^{10A} ;

L là $-(CR^{13}R^{14})_n-$, trong đó R^{13} và R^{14} độc lập là H, C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{17} ;

chỉ số dưới dòng n bằng 1 hoặc 2;

R^8 là H hoặc C_{1-4} alkyl mà tùy ý được thế bằng halo, CN, OR^{a9} , $C(O)NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}C(O)R^{b9}$, $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$, $NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}S(O)R^{b9}$, $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$, $NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$, $S(O)R^{b9}$, $S(O)NR^{c9}R^{d9}$, $S(O)_2R^{b9}$, $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, gốc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, hoặc gốc heteroxycloalkyl có 4

đến 7 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S; trong đó mỗi nhóm phenyl, C₃₋₇ xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và các nhóm heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh của R⁸ tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 R¹⁹;

R¹⁰ và R¹¹ độc lập được chọn từ H, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, gốc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, và gốc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S; trong đó mỗi nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và các nhóm heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh của R¹⁰ và R¹¹ tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 R^{10A};

mỗi gốc R^{10A} chọn một cách độc lập trong số halo, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, N-R^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, phenyl, C₃₋₆ xycloalkyl, gốc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, và gốc heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S; trong đó mỗi nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, phenyl, C₃₋₆ xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và nhóm heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh của R^{10A} tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ R¹⁹;

mỗi gốc R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} độc lập được chọn từ H, C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl, C₁₋₄ haloalkyl, phenyl, C₃₋₆ xycloalkyl, gốc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, và gốc heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S; trong đó mỗi nhóm C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl, phenyl, C₃₋₆ xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và nhóm heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh của R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ R¹⁹;

theo cách khác, R^{c4} và R^{d4} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh mà tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ R^{19} ;

mỗi gốc R^{c4} là H hoặc C_{1-4} alkyl;

theo cách khác, R^{10} và R^{11} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm xycloalkyl có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh hoặc nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 cạnh; trong đó mỗi nhóm xycloalkyl có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh và nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 R^{10A} ;

R^{12} là H hoặc C_{1-4} alkyl mà tùy ý được thế bằng R^{17} ;

mỗi gốc R^{17} được chọn một cách độc lập trong số halo, CN, NO_2 , OR^{a7} , SR^{a7} , $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $N-R^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}S(O)R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)R^{b7}$, $S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$, $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, gốc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, và gốc heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S; trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và các nhóm heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh của R^{17} tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ R^{19} ;

mỗi gốc R^{a7} , R^{b7} , R^{c7} , và R^{d7} độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, gốc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, và gốc heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S; trong đó mỗi nhóm C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và các nhóm heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh của R^{a7} , R^{b7} , R^{c7} , và R^{d7} tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ R^{19} ;

theo cách khác, R^{c7} và R^{d7} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh mà tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ R^{19} ;

mỗi gốc R^{e7} độc lập là H hoặc C_{1-4} alkyl;

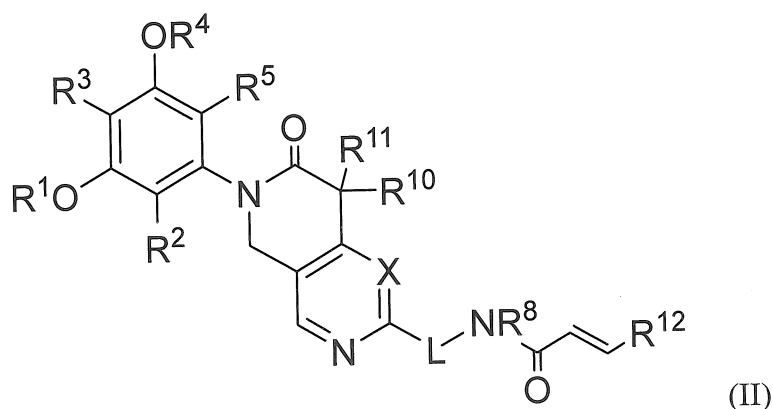
mỗi gốc R^{19} được chọn một cách độc lập trong số halo, CN, NO_2 , OR^{a9} , SR^{a9} , $C(O)R^{b9}$, $C(O)NR^{c9}R^{d9}$, $C(O)OR^{a9}$, $OC(O)R^{b9}$, $OC(O)NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}C(O)R^{b9}$, $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$, $NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}S(O)R^{b9}$, $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$, $NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$, $S(O)R^{b9}$, $S(O)NR^{c9}R^{d9}$, $S(O)_2R^{b9}$, $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, và C_{1-4} haloalkyl;

mỗi gốc R^{a9} , R^{c9} , và R^{d9} độc lập được chọn từ H và C_{1-4} alkyl; và

mỗi gốc R^{b9} độc lập là C_{1-4} alkyl.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức (I), R^7 được chọn từ H, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, và gốc heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S; trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và các nhóm heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh của R^7 tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ R^{10A} .

Theo một số phương án về các hợp chất có công thức (I), sáng chế đề xuất chất ức chế FGFR4 là hợp chất có công thức (II):



hoặc muối được dùng của nó, trong đó:

X là N hoặc CR⁶;

R¹ là C₁₋₃ alkyl hoặc C₁₋₃ haloalkyl;

R² là H, halo, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ haloalkyl, CN, hoặc C₁₋₃ alkoxy;

R³ là H, halo, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ haloalkyl, CN, hoặc C₁₋₃ alkoxy;

R⁴ là C₁₋₃ alkyl hoặc C₁₋₃ haloalkyl;

R⁵ là H, halo, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ haloalkyl, CN, hoặc C₁₋₃ alkoxy;

R⁶ là H, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, phenyl, C₃₋₆ xycloalkyl, gốc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, và gốc heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S; trong đó mỗi nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, phenyl, C₃₋₆ xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và các nhóm heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh của R⁶ tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ R^{10A};

L là -(CR¹³R¹⁴)_n-, trong đó R¹³ và R¹⁴ độc lập là H, C₁₋₆ alkyl, C₆₋₁₀aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₆₋₁₀ aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R¹⁷, trong đó mỗi nhóm R¹⁷ tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 thành phần R¹⁹; chỉ số dưới dòng n bằng 1, 2 hoặc 3;

R⁸ là H hoặc C₁₋₄ alkyl mà tùy ý được thế bằng halo, CN, OR^{a9}, C(O)NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}C(O)R^{b9}, NR^{c9}C(O)OR^{a9}, NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}S(O)R^{b9}, NR^{c9}S(O)₂R^{b9}, NR^{c9}S(O)₂NR^{c9}R^{d9}, S(O)R^{b9}, S(O)NR^{c9}R^{d9}, S(O)₂R^{b9}, S(O)₂NR^{c9}R^{d9}, phenyl, C₃₋₇ xycloalkyl, gốc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, hoặc gốc heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S; trong đó mỗi nhóm phenyl, C₃₋₇ xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và các nhóm heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh của R⁸ tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 R¹⁹;

R^{10} được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, gốc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, và gốc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S; trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và các nhóm heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh của R^{10} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 R^{10A} ;

R^{10A} mỗi gốc chọn một cách độc lập trong số halo, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{c4})NR^{c4}R^{d4}$, $N-R^{c4}C(=NR^{c4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, gốc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, và gốc heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S; trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và nhóm heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh của R^{10A} tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ R^{19} ;

mỗi gốc R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , và R^{d4} độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, gốc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, và gốc heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S; trong đó mỗi nhóm C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và nhóm heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh của R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , và R^{d4} tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ R^{19} ;

theo cách khác, R^{c4} và R^{d4} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh mà tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ R^{19} ;

R^{c4} là H hoặc C_{1-4} alkyl;

R^{11} được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl; trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ R^{19} ;

theo cách khác, R^{10} và R^{11} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm xycloalkyl có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh hoặc nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 cạnh; trong đó mỗi nhóm xycloalkyl có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh và nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 R^{10A} ;

R^{12} là H hoặc C_{1-4} alkyl mà tùy ý được thế bằng R^{17} ;

mỗi gốc R^{17} được chọn một cách độc lập trong số halo, CN, NO_2 , OR^{a7} , SR^{a7} , $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $N-R^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}S(O)R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)R^{b7}$, $S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$, $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, gốc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, và gốc heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S; trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và các nhóm heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh của R^{17} tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ R^{19} ;

mỗi gốc R^{a7} , R^{b7} , R^{c7} , và R^{d7} độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, gốc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, và gốc heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S; trong đó mỗi nhóm C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và các nhóm heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh của R^{a7} , R^{b7} , R^{c7} , và R^{d7} tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ R^{19} ;

theo cách khác, R^{c7} và R^{d7} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh mà tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ R^{19} ;

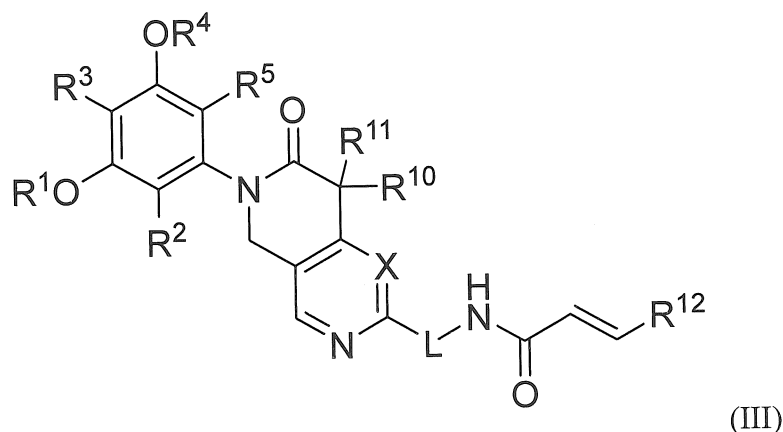
mỗi gốc R^{e7} là H hoặc C₁₋₄ alkyl;

mỗi gốc R¹⁹ chọn một cách độc lập trong số halo, CN, NO₂, OR^{a9}, SR^{a9}, C(O)R^{b9}, C(O)NR^{c9}R^{d9}, C(O)OR^{a9}, OC(O)R^{b9}, OC(O)NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}C(O)R^{b9}, NR^{c9}C(O)OR^{a9}, NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}S(O)R^{b9}, NR^{c9}S(O)₂R^{b9}, NR^{c9}S(O)₂NR^{c9}R^{d9}, S(O)R^{b9}, S(O)NR^{c9}R^{d9}, S(O)₂R^{b9}, S(O)₂NR^{c9}R^{d9}, C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl, và C₁₋₄ haloalkyl;

mỗi gốc R^{a9}, R^{c9}, và R^{d9} độc lập được chọn từ H và C₁₋₄ alkyl; và

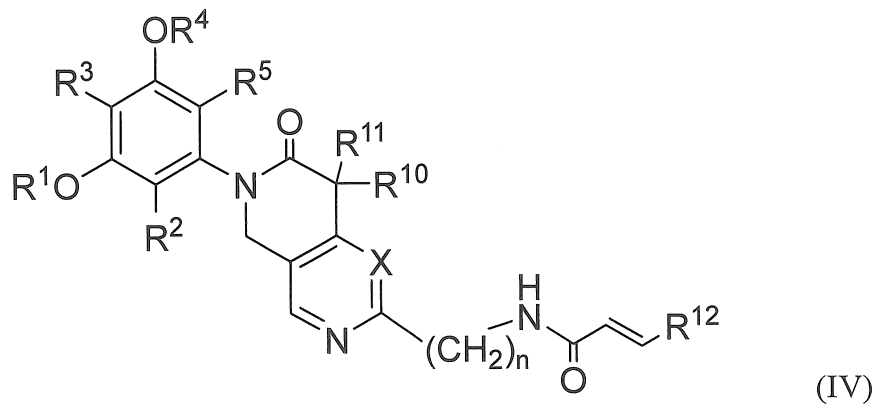
mỗi gốc R^{b9} là C₁₋₄ alkyl.

Theo một số phương án về các hợp chất có công thức (I), sáng chế đề xuất các hợp chất hoặc muối được dựng của nó, mà là chất ức chế FGFR4 và có công thức (III):



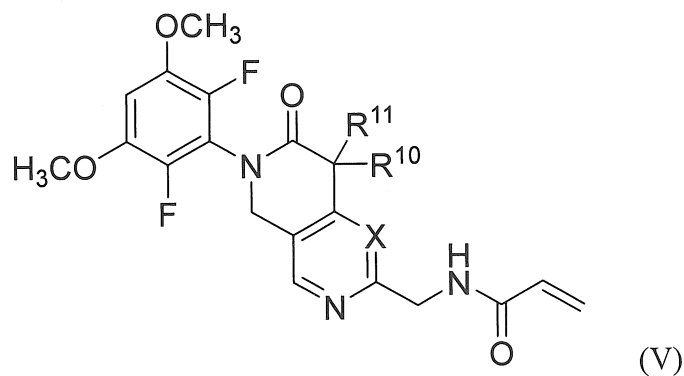
Các biến $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^{10}, R^{11}, R^{12}, X$ và L được xác định theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I).

Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), sáng chế đề xuất hợp chất, hoặc các muối được dụng của nó, mà là chất ức chế FGFR4 và có công thức (IV):



Các biến R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , X và n được xác định theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I).

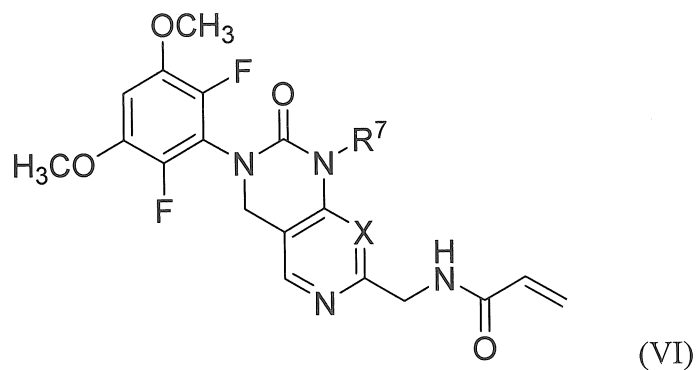
Theo một số phương án về các hợp chất có công thức (I), sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (V) hoặc muối được dụng của chúng, mà có hoạt tính ức chế FGFR4.



Theo một số phương án về các hợp chất có công thức (V), R^{10} và R^{11} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra C_{3-6} xycloalkyl, tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm R^{10A} .

Theo các phương án nhất định về các hợp chất có công thức (I), R^{10} và R^{11} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl. Theo một phương án, X là CH. Theo phương án khác, X là N.

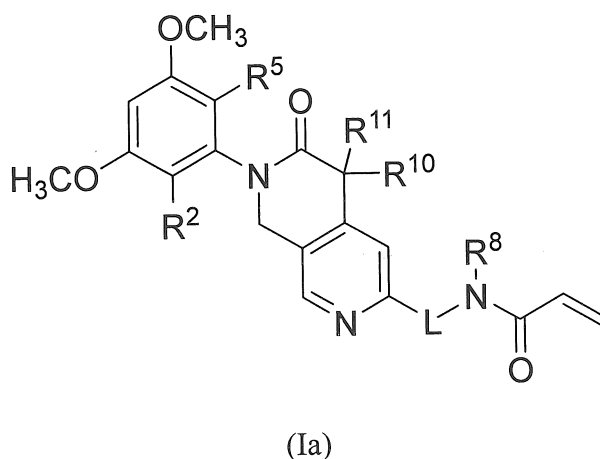
Theo một số phương án về các hợp chất có công thức (I), sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (VI) hoặc muối được dụng của chúng, mà có hoạt tính ức chế FGFR4.



Theo một số phương án về các hợp chất có công thức (VI), R⁷ là C₁₋₆ alkyl, phenyl, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, C₃₋₆ xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, mỗi nhóm trong số này tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 thành phần được chọn từ halo, C₁₋₄ alkyl, CN, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ alkoxy, phenyl, C₃₋₆ xycloalkyl, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, C₃₋₆ xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh.

Theo các phương án nhất định về các hợp chất có công thức (I), R⁷ là methyl, ethyl, isopropyl, n-butyl, xyanomethyl, 2,2,2-trifloethyl, phenyl, 3-pyridyl, 1-methyl-1H-pyrazol-3-yl, 1-methyl-1H-pyrazol-4-yl, tetrahydrofuran-3-yl, 3,3-difloxyclobutyl, 2-metoxymethyl, xyclopropylmethyl, 2,2-difloethyl, benzyl, 3-flobenzyl, pyridin-3-ylmethyl, (1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl, (1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl hoặc (tetrahydrofuran-3-yl)methyl. Theo một phương án, X là CH. Theo phương án khác, X là N.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các chất ức chế FGFR4 có công thức (Ia):



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R^2 là F hoặc Cl;

R^5 là F hoặc Cl;

L là $-(CR^{13}R^{14})_n-$, trong đó R^{13} và R^{14} độc lập là H, C_{1-6} alkyl hoặc C_{6-10} aryl, trong đó C_{1-6} alkyl hoặc C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{17} ; hoặc R^{13} và R^{14} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm C_{3-6} xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh; trong đó nhóm C_{3-6} xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 R^{17} ;

R^8 là H hoặc metyl;

R^{10} được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, gốc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, và gốc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S; trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và các nhóm heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh của R^{10} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 R^{10A} ;

mỗi gốc R^{10A} được chọn một cách độc lập trong số halo, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{c4})NR^{c4}R^{d4}$, $N-R^{c4}C(=NR^{c4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, gốc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, và gốc heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S; trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và các nhóm heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh của R^{10a} tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ R^{19} ;

mỗi gốc R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , và R^{d4} độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, gốc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, và gốc heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc

lập được chọn từ N, O và S; trong đó mỗi nhóm C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl, phenyl, C₃₋₆ xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và các nhóm heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh của R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ R¹⁹;

theo cách khác, R^{c4} và R^{d4} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh mà tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ R¹⁹;

mỗi gốc R^{c4} độc lập là H hoặc C₁₋₄ alkyl;

R¹¹ được chọn từ C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, và C₁₋₆ haloalkyl;

theo cách khác, R¹⁰ và R¹¹ cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm xycloalkyl có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh hoặc nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh; trong đó mỗi nhóm nhóm xycloalkyl có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh và nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 R^{10A};

mỗi gốc R¹⁷ được chọn một cách độc lập từ OH, CN, amino, halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkylthio, C₁₋₄ alkylamino, di(C₁₋₄ alkyl)amino, C₁₋₄ haloalkyl, và C₁₋₄ haloalkoxy;

mỗi gốc R¹⁹ được chọn một cách độc lập từ halo, CN, NO₂, OR^{a9}, SR^{a9}, C(O)R^{b9}, C(O)NR^{c9}R^{d9}, C(O)OR^{a9}, OC(O)R^{b9}, OC(O)NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}C(O)R^{b9}, NR^{c9}C(O)OR^{a9}, NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}S(O)R^{b9}, NR^{c9}S(O)₂R^{b9}, NR^{c9}S(O)₂NR^{c9}R^{d9}, S(O)R^{b9}, S(O)NR^{c9}R^{d9}, S(O)₂R^{b9}, S(O)₂NR^{c9}R^{d9}, C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl, và C₁₋₄ haloalkyl;

mỗi gốc R^{a9}, R^{c9}, và R^{d9} được chọn độc lập từ H và C₁₋₄ alkyl; và

mỗi gốc R^{b9} độc lập là C₁₋₄ alkyl.

Theo một số phương án về các hợp chất có công thức (Ia) nêu trên, L là – (CR¹³R¹⁴)_n-, trong đó R¹³ và R¹⁴ độc lập là H, C₁₋₆ alkyl, và C₆₋₁₀ aryl, trong đó C₁₋₆ alkyl và C₆₋₁₀ aryl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R¹⁷ đã được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, X là N.

Theo một số phương án, X là CR⁶.

Theo một số phương án, R^6 là H, halo, CN, hoặc C_{1-6} alkyl. Theo một số phương án, R^6 là H. Theo một số phương án, R^6 là C_{1-6} alkyl. Theo một số phương án, R^6 là methyl. Theo một số phương án, R^6 là halo. Theo một số phương án, R^6 là CN.

Theo một số phương án, R^1 là C_{1-3} alkyl. Theo một số phương án, R^1 là methyl.

Theo một số phương án, R^2 là halo. Theo một số phương án, R^2 là flo. Theo một số phương án, R^2 là clo.

Theo một số phương án, R^3 là H.

Theo một số phương án, R^4 là C_{1-3} alkyl. Theo một số phương án, R^4 là methyl.

Theo một số phương án, R^5 là halo. Theo một số phương án, R^5 là flo. Theo một số phương án, R^5 là clo.

Theo một số phương án, R^2 là flo và R^5 là flo. Theo một số phương án, R^2 là clo và R^5 là clo.

Theo một số phương án, R^7 là C_{1-6} alkyl, phenyl, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, mỗi nhóm trong số này tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 thành phần được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, CN, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh.

Theo một số phương án, R^7 là methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, xyanomethyl, 2,2,2-trifloetyl, phenyl, 3-pyridyl, 1-methyl-1H-pyrazol-3-yl, 1-methyl-1H-pyrazol-4-yl, tetrahydrofuran-3-yl, 3,3-difloxyclobutyl, 2-metoxyletyl, xyclopropyl, xyclopropylmethyl, 2,2-difloetyl, benzyl, 3-flobenzyl, pyridin-3-ylmethyl, (1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl, (1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl, (tetrahydrofuranyl-3-yl)methyl, 2-floetyl, 4-pyridyl, (piperidin-4-yl)methyl, (1-methylpiperidin-4-yl)methyl, (1-metoxycarbonylpiperidin-4-yl)methyl, (1-methylsulfonylpiperidin-4-yl)methyl, tetrahydropyran-4-yl, xyclobutyl, xyclopentyl, isobutyl, 1-(xyclobutylmethyl), hoặc 4-methyl-N-isopropylpiperidin-1-carboxamit.

Theo một số phương án, R^7 là methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, xyanomethyl, 2,2,2-trifloetyl, phenyl, 3-pyridyl, 1-methyl-1H-pyrazol-3-yl, 1-methyl-1H-pyrazol-4-yl, tetrahydrofuran-3-yl, 3,3-difloxyclobutyl, 2-metoxyletyl, xyclopropyl, xyclopropylmethyl, 2,2-difloetyl, benzyl, 3-flobenzyl, pyridin-3-ylmethyl, (1-methyl-1H-

pyrazol-4-yl)methyl, (1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl hoặc (tetrahydrofuran-3-yl)methyl.

Theo một số phương án, R^7 là ethyl, propyl, isopropyl, xyanomethyl, 2,2,2-trifloethyl, 2,2-difloethyl, phenyl, 3-pyridyl, 1-methyl-1H-pyrazol-3-yl, tetrahydrofuran-3-yl, 3,3-difloxyclobutyl, 2-metoxymethyl, xyclopropyl, xyclopropylmethyl, 3-flobenzyl, pyridin-3-ylmethyl, (1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl, hoặc (tetrahydrofuran-3-yl)methyl.

Theo một số phương án, R^7 là 2-floethyl, 4-pyridyl, (piperidin-4-yl)methyl, (1-methylpiperidin-4-yl)methyl, (1-metoxycarbonylpiperidin-4-yl)methyl, (1-methylsulfonylpiperidin-4-yl)methyl, tetrahydropyran-4-yl, xyclobutyl, xyclopentyl, isobutyl, 1-(xyclobutylmethyl), hoặc 4-methyl-N-isopropylpiperidin-1-carboxamid.

Theo một số phương án, R^1 là C_{1-3} alkyl; R^2 là halo; R^3 là H; R^4 là C_{1-3} alkyl; và R^5 là halo.

Theo một số phương án, R^1 là C_{1-3} alkyl; R^2 là F; R^3 là H; R^4 là C_{1-3} alkyl; và R^5 là F.

Theo một số phương án, R^1 là methyl; R^2 là F; R^3 là H; R^4 là methyl; và R^5 là F.

Theo một số phương án, R^1 là C_{1-3} alkyl; R^2 là Cl; R^3 là H; R^4 là C_{1-3} alkyl; và R^5 là Cl.

Theo một số phương án, R^1 là methyl; R^2 là Cl; R^3 là H; R^4 là methyl; và R^5 là Cl.

Theo một số phương án, R^{10} là C_{1-6} alkyl. Theo một số phương án, R^{10} là methyl.

Theo một số phương án, R^{11} là C_{1-6} alkyl. Theo một số phương án, R^{11} là methyl.

Theo một số phương án, mỗi gốc R^{10} và R^{11} là C_{1-6} alkyl. Theo một số phương án, mỗi gốc R^{10} và R^{11} là methyl.

Theo một số phương án, R^{10} và R^{11} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm xycloalkyl có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh. Theo một số phương án, R^{10} và R^{11} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm xycloalkyl có 3, 4, 5 hoặc 6 cạnh. Theo một số phương án, R^{10} và R^{11} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm xycloalkyl có 3, 4 hoặc 5 cạnh.

Theo một số phương án, R^{10} và R^{11} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm xyclopropyl. Theo một số phương án, R^{10} và R^{11} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm xyclobutyl. Theo một số phương án, R^{10} và R^{11} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm xyclopentyl. Theo một số phương án, R^{10} và R^{11} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm xyclohexyl. Theo một số phương án, R^{10} và R^{11} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm xycloheptyl.

Theo một số phương án, R^{10} và R^{11} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm xyclopropyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 R^{10A} . Theo một số phương án, R^{10} và R^{11} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm xyclobutyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 R^{10A} . Theo một số phương án, R^{10} và R^{11} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm xyclopentyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 R^{10A} . Theo một số phương án, R^{10} và R^{11} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm xyclohexyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 R^{10A} .

Theo một số phương án, R^{10} và R^{11} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl.

Theo một số phương án, R^{10} và R^{11} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm xyclopropyl hoặc xyclopentyl.

Theo một số phương án, R^{10} và R^{11} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh.

Theo một số phương án, R^{10} và R^{11} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm tetrahydropyranyl (ví dụ, 2-tetrahydropyranyl, 3-tetrahydropyranyl hoặc 4-tetrahydropyranyl), nhóm tetrahydrofuranyl (ví dụ, 2-tetrahydrofuranyl hoặc 3-tetrahydrofuranyl), nhóm tetrahydrothiophenyl (ví dụ, 2-tetrahydrothiophenyl hoặc 3-tetrahydrothiophenyl), nhóm pyrrolidinyl (ví dụ, 2-pyrrolidinyl hoặc 3-pyrrolidinyl), nhóm piperidinyl (ví dụ, 2-piperidinyl, 3-piperidinyl hoặc 4-piperidinyl), 2-morpholinyl hoặc 3-morpholinyl, từng nhóm trong số này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm R^{10A} . Theo một số phương án, R^{10} và R^{11} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm tetrahydropyranyl. Theo một số phương án, R^{10} và R^{11} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm tetrahydropyranyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 R^{10A} . Theo một số phương án, R^{10} và R^{11} cùng với nguyên tử

cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm tetrahydrofuranyl. Theo một số phương án, R^{10} và R^{11} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm tetrahydrofuranyl tùy ý được thế bằng R^{10A} . Theo một số phương án, R^{10} và R^{11} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm azetidinyl. Theo một số phương án, R^{10} và R^{11} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm azetidinyl tùy ý được thế bằng R^{10A} .

Theo một số phương án, L là $-(CR^{13}R^{14})_n-$, trong đó R^{13} và R^{14} độc lập là H, C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, mỗi nhóm trong số này tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{17} ; và n bằng 1 hoặc 2. Theo một số phương án, L là $-(CR^{13}R^{14})_n-$, trong đó R^{13} và R^{14} độc lập là H, C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh.

Theo một số phương án, L là $-(CR^{13}R^{14})_n-$, trong đó R^{13} và R^{14} độc lập là H hoặc R^{13} và R^{14} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh hoặc nhóm heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, trong đó nhóm xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh hoặc nhóm heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 hoặc 2 nhóm R^{17} . Theo một số phương án, L là $-(CR^{13}R^{14})_n-$, trong đó R^{13} và R^{14} độc lập là H hoặc R^{13} và R^{14} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh hoặc nhóm heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh.

Theo một số phương án, L là $-CH_2C(R^{13})(R^{14})-$ hoặc $-C(R^{13})(R^{14})CH_2-$, trong đó R^{13} và R^{14} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl, mỗi nhóm trong số này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm R^{17} . Theo một số phương án, L là $-CH_2C(R^{13})(R^{14})-$ hoặc $-C(R^{13})(R^{14})CH_2-$, trong đó R^{13} và R^{14} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl.

Theo một số phương án, L là $-CH_2C(R^{13})(R^{14})-$ hoặc $-C(R^{13})(R^{14})CH_2-$, trong đó R^{13} và R^{14} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm tetrahydropyranyl (ví dụ, 2-tetrahydropyranyl, 3-tetrahydropyranyl hoặc 4-tetrahydropyranyl), nhóm tetrahydrofuranyl (ví dụ, 2-tetrahydrofuranyl hoặc 3-tetrahydrofuranyl), nhóm tetrahydrothiophenyl (ví dụ, 2-tetrahydrothiophenyl hoặc 3-

tetrahydrothiophenyl), nhóm pyrrolidinyl (ví dụ, 2-pyrrolidinyl hoặc 3-pyrrolidinyl), nhóm piperidinyl (ví dụ, 2-piperidinyl, 3-piperidinyl hoặc 4-piperidinyl), 2-morpholinyl hoặc 3-morpholinyl, mỗi nhóm trong số này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm R^{17} . Theo một số phương án, L là $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})-$ hoặc $-\text{C}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})\text{CH}_2-$, trong đó R^{13} và R^{14} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm tetrahydropyranyl (ví dụ, 2-tetrahydropyranyl, 3-tetrahydropyranyl hoặc 4-tetrahydropyranyl), nhóm tetrahydrofuranyl (ví dụ, 2-tetrahydrofuranyl hoặc 3-tetrahydrofuranyl), nhóm tetrahydrothiophenyl (ví dụ, 2-tetrahydrothiophenyl hoặc 3-tetrahydrothiophenyl), nhóm pyrrolidinyl (ví dụ, 2-pyrrolidinyl hoặc 3-pyrrolidinyl), nhóm piperidinyl (ví dụ, 2-piperidinyl, 3-piperidinyl hoặc 4-piperidinyl), 2-morpholinyl hoặc 3-morpholinyl.

Theo một số phương án, L là $-(\text{CH}_2)_n-$, khi n bằng 1, 2 hoặc 3. Theo một phương án, L là CH_2 .

Theo một số phương án, L là $-(\text{CH}_2)_n-$, khi n bằng 1 hoặc 2.

Theo phương án được ưu tiên, R^8 là H. Theo phương án được ưu tiên khác, R^{12} là H. Theo phương án được ưu tiên khác, X là CH. Theo phương án được ưu tiên khác, X là N.

Theo một số phương án, R^{17} là methyl.

Theo một số phương án, R^8 là H hoặc C_{1-4} alkyl. Theo một số phương án, R^8 là H hoặc methyl. Theo một số phương án, R^8 là H. Theo một số phương án, R^8 là methyl.

Theo một số phương án, R^{12} là H hoặc C_{1-4} alkyl mà tùy ý được thế bằng R^{17} ; trong đó mỗi gốc R^{17} chọn một cách độc lập trong số halo, CN, OR^{a7} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{b7}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c7}\text{R}^{d7}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a7}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{b7}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{c7}\text{R}^{d7}$, $\text{NR}^{c7}\text{R}^{d7}$, $\text{NR}^{c7}\text{C}(\text{O})\text{R}^{b7}$, $\text{NR}^{c7}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a7}$, $\text{NR}^{c7}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c7}\text{R}^{d7}$, $\text{NR}^{c7}\text{S}(\text{O})\text{R}^{b7}$, $\text{NR}^{c7}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b7}$, $\text{NR}^{c7}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c7}\text{R}^{d7}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{b7}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{c7}\text{R}^{d7}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b7}$, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, và C_{1-4} haloalkyl.

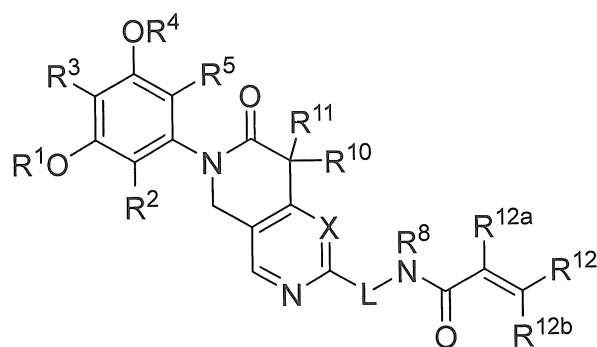
Theo một số phương án, mỗi gốc R^{a7} , R^{c7} , và R^{d7} độc lập được chọn từ H và C_{1-4} alkyl; và mỗi nhóm R^{b7} độc lập là C_{1-4} alkyl.

Theo một số phương án, R^{12} là H hoặc C_{1-4} alkyl. Theo một số phương án, R^{12} là C_{1-4} alkyl. Theo một số phương án, R^{12} là C_{1-4} alkyl được thế bằng $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$. Theo

một số phương án, R^{12} là $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$. Theo một số phương án, R^{12} là methyl. Theo một số phương án, R^{12} là C_{1-4} alkyl được thế bằng piperidin-1-yl. Theo một số phương án, R^{12} là $-\text{CH}_2(\text{piperidin-1-yl})$.

Theo một số phương án, R^{12} là H.

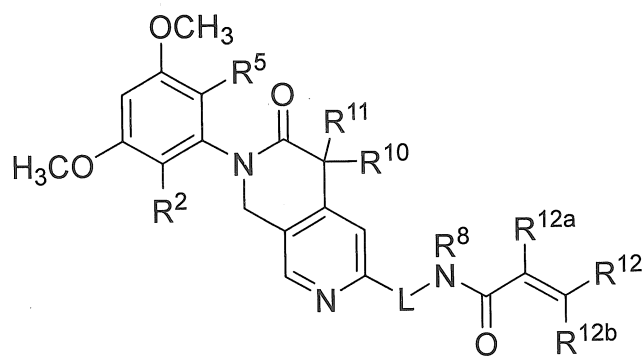
Theo một số phương án, sáng chế đề xuất chất ức chế FGFR4 mà là hợp chất có công thức (Ib):



(Ib)

hoặc muối được dụng của nó, trong đó X, L, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^8 , R^{10} , R^{11} , và R^{12} là như được xác định trong bản mô tả này; R^{12a} là H; và R^{12b} là H.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất chất ức chế FGFR4 mà là hợp chất có công thức (Ic):



(Ic)

hoặc muối được dụng của nó, trong đó L, R^2 , R^5 , R^8 , R^{10} , R^{11} , và R^{12} là như được xác định trong bản mô tả này; R^{12a} là H; và R^{12b} là H.

Theo một số phương án, R^{12a} là H, F, methyl, hoặc triflometyl.

Theo một số phương án, R^{12b} là H, F, methyl, hoặc triflometyl.

Cần phải hiểu thêm rằng một số dấu hiệu nhất định theo sáng chế, mà để rõ ràng, đã được bộc lộ trong phạm vi các phương án riêng biệt, cũng có thể được kết hợp thành một phương án. Ngược lại, các dấu hiệu khác nhau theo sáng chế, mà để ngắn gọn, đã được bộc lộ trong phạm vi của một phương án, cũng có thể được tách riêng hoặc kết hợp lại theo cách thích hợp.

Các phân tử thể cho các hợp chất theo sáng chế được bộc lộ thành nhóm hoặc trong các khoảng trong bản mô tả này. Các tác giả sáng chế dự định rằng sáng chế bao gồm từng tập hợp con thành viên của các nhóm này và các khoảng này. Ví dụ, thuật ngữ “ C_{1-6} alkyl” đặc biệt nhằm để bộc lộ riêng methyl, ethyl, C_3 alkyl, C_4 alkyl, C_5 alkyl, và C_6 alkyl.

Nhiều nhân aryl, heteroaryl, xycloalkyl, và heteroxycloalkyl khác nhau được bộc lộ trong bản mô tả này. Trừ khi có quy định khác, các nhân này có thể được gắn vào phần còn lại của phân tử ở vị trí tùy ý trên nhân tùy theo hóa trị. Ví dụ, thuật ngữ “nhân pyridin” hoặc “pyridinyl” có thể chỉ nhân pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, hoặc pyridin-4-yl.

Thuật ngữ “có n cạnh” trong đó n là số nguyên thường mô tả số lượng nguyên tử tạo thành nhân trong một gốc, trong đó số lượng nguyên tử tạo thành nhân là n. Ví dụ, piperidinyl là ví dụ về nhân heteroxycloalkyl có 6 cạnh, pyrazolyl là ví dụ về nhân heteroaryl có 5 cạnh, pyridyl là ví dụ về nhân heteroaryl có 6 cạnh, và 1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen là ví dụ về nhóm xycloalkyl có 10 cạnh.

Đối với các hợp chất theo sáng chế mà trong đó biến xuất hiện nhiều hơn một lần, mỗi biến có thể là gốc khác nhau độc lập được chọn từ nhóm xác định biến. Ví dụ, khi cấu trúc được mô tả có hai nhóm R mà đồng thời có mặt trong cùng một hợp chất, thì hai nhóm R này có thể là các gốc khác nhau độc lập được chọn từ nhóm đã xác định cho R.

Định nghĩa

Thuật ngữ “tùy ý được thể” được dùng trong bản mô tả này nghĩa là không được thể hoặc được thể.

Thuật ngữ “được thế” được dùng trong bản mô tả này nghĩa là nguyên tử hydro được thế bằng nhóm không là hydro. Cần hiểu rằng việc thế trên một nguyên tử nhất định bị giới hạn bởi hóa trị.

Thuật ngữ “C_{i-j}” trong đó i và j là các số nguyên được dùng trong bản mô tả này kết hợp với nhóm hóa chất biểu thị khoảng số lượng của nguyên tử cacbon trong nhóm hóa học đó và i đến j xác định khoảng này. Ví dụ, C₁₋₆ alkyl chỉ nhóm alkyl có 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ “alkyl” được dùng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm hydrocacbon no mà có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Theo một số phương án, nhóm alkyl chứa từ 1 đến 6, từ 1 đến 4, hoặc từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về gốc alkyl bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các nhóm hóa chất như metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, *n*-pentyl, 2-metyl-1-butyl, 3-pentyl, *n*-hexyl, 1,2,2-trimetylpropyl, và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, nhóm alkyl là metyl, etyl, hoặc propyl.

Thuật ngữ “C_{i-j} alkylen” được dùng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, có nghĩa là nhóm hydrocacbon liên kết no hóa trị hai mà có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, có i đến j nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkylen chứa từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon, hoặc từ 1 đến 2 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về alkylen các gốc bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các nhóm hóa chất như metylen, etylen, 1,1-etylen, 1,2-etylen, 1,3-propylen, 1,2-propylen, 1,1-propylen, isopropylen, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “alkenyl” được dùng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm alkyl có một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon. Theo một số phương án, gốc alkenyl chứa từ 2 đến 6 hoặc từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon. Các nhóm alkenyl làm ví dụ bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, etenyl, n-propenyl, isopropenyl, *n*-butenyl, *sec*-butenyl, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “alkynyl” được dùng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm alkyl có một hoặc nhiều liên kết ba cacbon-cacbon. Theo một số phương án, gốc alkynyl chứa từ 2 đến 6 hoặc từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon. Các nhóm alkynyl làm ví dụ bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, etynyl, propyn-1-yl, propyn-2-yl, và các nhóm tương tự.

Các thuật ngữ “halo” hoặc “halogen” được dùng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, bao gồm flo, clo, brom, và iot. Theo một số phương án, halo là F hoặc Cl. Theo một số phương án, halo là F.

Thuật ngữ “haloalkyl” được dùng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm alkyl có số lượng phần tử thể là nguyên tử halogen đến hóa trị đầy đủ, mà chúng có thể là giống nhau hoặc khác nhau. Theo một số phương án, nguyên tử halogen là nguyên tử flo. Theo một số phương án, nhóm alkyl có từ 1 đến 6, từ 1 đến 4, hoặc từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon. Các nhóm haloalkyl làm ví dụ bao gồm CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CCl_3 , CHCl_2 , C_2Cl_5 , và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “alkoxy” được dùng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm có công thức -O-alkyl. Theo một số phương án, nhóm alkyl có từ 1 đến 6, từ 1 đến 4, hoặc từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon. Các nhóm alkoxy làm ví dụ bao gồm metoxy, etoxy, propoxy (ví dụ, n-propoxy và isopropoxy), t-butoxy, và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, alkoxy là metoxy.

Thuật ngữ “haloalkoxy” được dùng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm có công thức -O-(haloalkyl). Theo một số phương án, nhóm alkyl có từ 1 đến 6, từ 1 đến 4, hoặc từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon. Nhóm haloalkoxy làm ví dụ là $-\text{OCF}_3$.

Thuật ngữ “amino” được dùng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ NH_2 .

Thuật ngữ “alkylamino” được dùng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm có công thức -NH(alkyl). Theo một số phương án, nhóm alkylamino có từ 1 đến 6 hoặc từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Ví dụ các nhóm alkylamin bao gồm metylamino, etylamino, propylamino (ví dụ, n-propylamino và isopropylamino), và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “đialkylamino” được dùng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm có công thức -N(alkyl)₂. Ví dụ các nhóm đialkylamin bao gồm đimethylamino, dietylamino, dipropylamino (ví dụ, di(n-propyl)amino và di(isopropyl)amino), và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, mỗi nhóm alkyl độc lập có từ 1 đến 6 hoặc từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ “alkylthio” được dùng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm có công thức -S-alkyl. Theo một số phương án, nhóm alkyl có từ 1 đến 6 hoặc từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ “xycloalkyl” được dùng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ hydrocacbon vòng không thơm bao gồm alkyl đã được đóng vòng và nhóm alkenyl. Các nhóm xycloalkyl có thể bao gồm các hệ nhân một vòng hoặc nhiều vòng (ví dụ, có 2, 3 hoặc 4 nhân ngưng tụ, bắc cầu, hoặc nhân vòng spiro). Định nghĩa về xycloalkyl còn bao gồm các gốc mà có một hoặc nhiều nhân thơm (ví dụ, các nhân aryl hoặc heteroaryl) ngưng tụ (tức là có liên kết chung) với nhân xycloalkyl, ví dụ, các chất dẫn xuất benzo của xyclopentan, xyclohexen, xyclohexan, và các chất tương tự, hoặc các chất dẫn xuất pyrido của xyclopentan hoặc xyclohexan. Các nguyên tử cacbon tạo thành nhân của nhóm xycloalkyl có thể tùy ý được thế bằng oxo. Các nhóm xycloalkyl còn bao gồm xycloalkyliden. Thuật ngữ “xycloalkyl” còn bao gồm các nhóm xycloalkyl đầu cầu (ví dụ, các gốc hydrocacbon vòng không thơm chứa ít nhất một nguyên tử cacbon đầu cầu, như adamantan-1-yl) và các nhóm spiroxycloalkyl (ví dụ, các gốc hydrocacbon không thơm chứa ít nhất hai nhân đã được dung hợp ở một nguyên tử cacbon, như spiro[2.5]octan và các nhóm tương tự). Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl có 3 đến 10 cạnh trên nhân, hoặc 3 đến 7 cạnh trên nhân, hoặc 3 đến 6 cạnh trên nhân. Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl là một vòng hoặc hai vòng. Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl là một vòng. Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl là nhóm C₃₋₇ xycloalkyl một vòng. Ví dụ, các nhóm xycloalkyl bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xyclohexadienyl, xycloheptatrienyl, norbornyl, norpinyl, norcarnyl, tetrahydronaphtalenyl, octahydronaphtalenyl, indanyl, và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl.

Thuật ngữ “heteroxycloalkyl” được dùng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhân hoặc hệ nhân không thơm, mà có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều nhóm alkenylen hoặc alkynylen là một phần của cấu trúc nhân, mà có ít nhất một nguyên tử trên nhân là nguyên tử khác loại độc lập được

chọn từ nitơ, lưu huỳnh, oxy, và phospho. Các nhóm heteroxycloalkyl có thể bao gồm các hệ nhân một vòng hoặc nhiều vòng (ví dụ, có 2, 3 hoặc 4 nhân ngưng tụ, nhân bắc cầu, hoặc nhân vòng spiro). Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl là nhóm một vòng hoặc hai vòng có 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Định nghĩa về heteroxycloalkyl còn bao gồm cả các gốc mà có một hoặc nhiều nhân thơm (ví dụ, các nhân aryl hoặc heteroaryl) ngưng tụ (tức là có liên kết chung) với nhân heteroxycloalkyl không thơm, ví dụ, 1,2,3,4-tetrahydroquinolin và các nhóm tương tự. Các nhóm heteroxycloalkyl còn có thể bao gồm các nhóm heteroxycloalkyl đầu cầu (ví dụ, gốc heteroxycloalkyl chứa ít nhất một nguyên tử đầu cầu, như azaadamantan-1-yl và các nhóm tương tự) và các nhóm spiroheteroxycloalkyl (ví dụ, gốc heteroxycloalkyl chứa ít nhất hai nhân đã được dung hợp ở một nguyên tử duy nhất, như [1,4-dioxo-8-aza-spiro[4.5]decan-N-yl] và các nhóm tương tự). Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl có từ 3 đến 10 nguyên tử tạo thành nhân, 4 đến 10 nguyên tử tạo thành nhân, hoặc 3 đến 8 nguyên tử tạo thành nhân. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl có 1 đến 5 nguyên tử khác loại, 1 đến 4 nguyên tử khác loại, 1 đến 3 nguyên tử khác loại, hoặc 1 đến 2 nguyên tử khác loại. Nguyên tử cacbon hoặc các nguyên tử khác loại trên (các) nhân của nhóm heteroxycloalkyl có thể được oxy hóa để tạo ra nhóm carbonyl, nhóm N-oxit, hoặc nhóm sulfonyl (hoặc liên kết oxy hóa khác) hoặc nguyên tử nitơ có thể được tạo bậc bốn. Theo một số phương án, phần heteroxycloalkyl là nhóm C₂₋₇ heteroxycloalkyl một vòng. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl là nhân morpholin, nhân pyrrolidin, nhân piperazin, nhân piperidin, nhân dihydropyran, nhân tetrahydropyran, tetrahydropyridin, nhân azetidin, hoặc nhân tetrahydrofuran. Theo một số phương án, heteroxycloalkyl là gốc heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S. Theo một số phương án, heteroxycloalkyl là gốc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S.

Thuật ngữ “aryl” được dùng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ gốc hydrocacbon thơm một vòng hoặc nhiều vòng (ví dụ, có 2 nhân ngưng tụ), như, nhưng không bị giới hạn ở, phenyl, 1-naphtyl, 2-naphtyl, và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, các nhóm aryl có từ 6 đến 10 nguyên tử cacbon hoặc 6 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm aryl là

nhóm một vòng hoặc hai vòng. Theo một số phương án, nhóm aryl là phenyl hoặc naphthyl.

Thuật ngữ “heteroaryl” được dùng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ gốc hydrocacbon thơm một vòng hoặc nhiều vòng (ví dụ, có 2 hoặc 3 nhân ngưng tụ), có một hoặc nhiều nguyên tử khác loại trên nhân độc lập được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl này là nhóm một vòng hoặc hai vòng có 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Các nhóm heteroaryl làm ví dụ bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, furyl, thienyl, imidazolyl, thiazolyl, indolyl, pyryl, oxazolyl, benzofuryl, benzothienyl, benzthiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, indazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, isothiazolyl, purinyl, carbazolyl, benzimidazolyl, indoliny, pyrolyl, azolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, benzisoxazolyl, imidazo[1,2-b]thiazolyl hoặc các nhóm tương tự. Nguyên tử cacbon hoặc các nguyên tử khác loại trên (các) nhân của nhóm heteroaryl này có thể được oxy hóa để tạo ra nhóm carbonyl, nhóm N-oxit, hoặc nhóm sulfonyl (hoặc liên kết oxy hóa khác) hoặc nguyên tử nitơ có thể được tạo bậc bốn, với điều kiện bản chất thơm của nhân được bảo toàn. Theo một phương án, nhóm heteroaryl này là nhóm heteroaryl có 5 đến 10 cạnh. Theo phương án khác nhóm heteroaryl này là nhóm heteroaryl có 5 đến 6 cạnh. Theo một số phương án, heteroaryl là gốc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S. Theo một số phương án, heteroaryl là gốc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S.

Các hợp chất theo sáng chế có thể là không đối xứng (ví dụ, có một hoặc nhiều tâm không đối xứng). Tất cả các chất đồng phân lập thể, như các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang, được dự tính đến, trừ khi có quy định khác. Các hợp chất theo sáng chế mà chứa nguyên tử cacbon được thể không đối xứng có thể được phân tách ở dạng quay quang hoặc dạng triệt quang. Các phương pháp điều chế các dạng quay quang từ các nguyên liệu ban đầu không quay quang là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, như bằng cách phân giải các hỗn hợp triệt quang hoặc bằng cách tổng hợp lập thể chọn lọc. Nhiều chất đồng phân dị hình của olefin, liên kết đôi C=N, và dạng tương tự cũng có thể có mặt ở các hợp chất theo sáng chế, và tất cả

các dạng ổn định đó được bao hàm trong sáng chế. Các chất đồng phân dị hình cis và trans của các hợp chất theo sáng chế được bộc lộ và có thể được tách ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân hoặc ở các dạng chất đồng phân đã được tách.

Việc phân giải các hỗn hợp triệt quang gồm các hợp chất có thể được thực hiện theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Phương pháp làm ví dụ bao gồm bước kết tinh lại phân đoạn bằng cách sử dụng axit phân giải không đối xứng mà là axit hữu cơ quay quang và tạo muối. Các tác nhân phân giải thích hợp đối với các phương pháp kết tinh lại phân đoạn, ví dụ, là các axit quay quang, như dạng D và dạng L của axit tartric, axit điaxetyltartric, axit đibenzoyltartric, axit mandelic, axit malic, axit lactic hoặc các axit camphorsulfonic quay quang khác nhau. Các tác nhân phân giải khác thích hợp đối với các phương pháp kết tinh phân đoạn bao gồm các dạng tinh khiết về mặt đồng phân lập thể của metylbenzylamin (ví dụ, dạng S và dạng R, hoặc các dạng tinh khiết về mặt đồng phân không đối quang), 2-phenylglyxinol, norephedrin, ephedrin, N-metylephedrin, xyclohexyletylamin, 1,2-điaminoxyclohexan, và các dạng tương tự.

Việc phân giải các hỗn hợp triệt quang còn có thể được thực hiện bằng cách rửa giải trên cột nạp tác nhân phân giải quay quang (ví dụ, đinitrobenzoylphenylglyxin). Thành phần của dung môi rửa giải thích hợp có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này.

Các hợp chất theo sáng chế còn bao gồm các dạng hõ biến. Các dạng hõ biến tạo ra được từ sự trao đổi liên kết đơn với liên kết đôi liên kề cùng với việc đồng thời di trú proton. Các dạng hõ biến bao gồm các chất hõ biến dị biến proton mà là các trạng thái proton hóa đồng phân có cùng công thức tổng quát và tổng điện tích. Các chất hõ biến dị biến proton làm ví dụ bao gồm cặp keton - enol, cặp amit - axit imidic, cặp lactam - lactim, cặp enamin - imin, và các dạng vòng trong đó một proton có thể chiếm hai hoặc nhiều vị trí của hệ nhân dị vòng, ví dụ, 1H- và 3H-imidazol, 1H-, 2H- và 4H-1,2,4-triazol, 1H- và 2H- isoindol, và 1H- và 2H-pyrazol. Các dạng hõ biến có thể cân bằng nhau hoặc được khóa về mặt không gian thành một dạng bằng cách thể thích hợp.

Các hợp chất theo sáng chế còn bao gồm tất cả các đồng vị của các nguyên tử xuất hiện ở các chất trung gian hoặc các hợp chất cuối cùng. Các đồng vị bao gồm các

nguyên tử có cùng số thứ tự nguyên tử nhưng số khối lượng khác nhau. Ví dụ, các đồng vị của hydro bao gồm triti và đơteri.

Thuật ngữ “hợp chất” được sử dụng trong bản mô tả này nhằm để bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân dị hình, các chất hổ biến, và các đồng vị có cấu trúc đã được bộc lộ.

Tất cả các hợp chất, và muối được dụng của chúng, có thể được thấy cùng với các chất khác như nước và các dung môi (ví dụ, ở dạng các hydrat và các solvat) hoặc có thể được phân tách.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế, hoặc các muối của chúng, cơ bản được phân tách. Thuật ngữ “cơ bản được phân tách” có nghĩa là hợp chất này ít nhất một phần hoặc hầu như được tách ra khỏi môi trường nơi nó được tạo ra hoặc phát hiện. Tách một phần có thể bao gồm, ví dụ, chế phẩm giàu các hợp chất theo sáng chế. Cơ bản được tách có thể bao gồm các chế phẩm chứa các hợp chất theo sáng chế, hoặc muối của chúng, với lượng ít nhất khoảng 50%, ít nhất khoảng 60%, ít nhất khoảng 70%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 97%, hoặc ít nhất khoảng 99% trọng lượng. Các phương pháp tách các hợp chất và muối của chúng là thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Thuật ngữ “được dụng” được dùng trong bản mô tả này để chỉ các hợp chất, các nguyên liệu, các dược phẩm, và/hoặc các dạng liều mà, trong phạm vi đánh giá y học hợp lý, là thích hợp để dùng trong tiếp xúc với mô của người và động vật mà không có độc tính, kích ứng, phản ứng dị ứng, hoặc vấn đề hoặc biến chứng khác, quá mức, phù hợp với tỷ lệ hợp lý giữa lợi ích và nguy cơ.

Sáng chế còn bao gồm các muối được dụng của các hợp chất theo sáng chế. Thuật ngữ “muối được dụng” được dùng trong bản mô tả này để chỉ các chất dẫn xuất của các hợp chất đã được bộc lộ, trong đó hợp chất gốc được cải biến bằng cách chuyển hóa gốc axit hoặc gốc bazơ hiện có thành dạng muối của nó. Các ví dụ về muối được dụng bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các muối vô cơ hoặc các muối hữu cơ của các gốc kiềm như các amin; các muối kiềm hoặc các muối hữu cơ của các gốc axit như axit carboxylic; và các muối tương tự. Các muối được dụng của sáng chế bao gồm các muối không độc của hợp chất gốc được tạo ra, ví dụ, từ các axit vô cơ hoặc hữu cơ không độc. Các muối được dụng của sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp

chất gốc mà chứa gốc bazơ hoặc gốc axit theo các phương pháp hóa học thông thường. Nói chung, các muối này có thể được điều chế bằng cách cho các dạng axit hoặc các dạng bazơ của các hợp chất này phản ứng với lượng tỷ lệ của bazơ hoặc axit thích hợp trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ, hoặc trong hỗn hợp gồm cả hai hợp chất này; môi trường không chứa nước như ete, etyl axetat, rượu (ví dụ, metanol, etanol, iso-propanol, hoặc butanol) hoặc axetonitril (ACN) thường được ưu tiên. Danh mục các muối thích hợp được tìm thấy trong tài liệu: *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 và *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), từng tài liệu trong số này được đưa hoàn toàn vào đây bằng cách viện dẫn.

Các chữ viết tắt sau có thể được sử dụng trong bản mô tả này: AcOH (axit axetic); Ac₂O (axetic anhydrit); aq. (trong nước); atm. (atmosphe); Boc (*t*-butoxycarbonyl); br (rộng); Cbz (carboxybenzyl); calc. (theo tính toán); d (vạch đôi); dd (vạch đôi kép); DCM (điclorometan); DEAD (diethyl azodicarboxylat); DIAD (*N,N'*-diisopropyl azidodicarboxylat); DIPEA (*N,N*-diisopropyletylamin); DMF (*N,N*-dimetylformamit); Et (etyl); EtOAc (etyl axetat); g (gam); h (giờ); HATU (*N,N,N',N'*-tetrametyl-*O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)uroni hexaflophosphat); HCl (axit clohydric); sắc ký lỏng cao áp (sắc ký lỏng cao áp); Hz (hertz); J (hằng số liên hợp); LCMS (sắc ký lỏng – phép đo phổ khối); m (đa vạch); M (mol); *m*CPBA (axit 3-cloperoxybenzoic); MgSO₄ (magie sulfat); MS (Phổ khối); Me (metyl); MeCN (axetonitril); MeOH (metanol); mg (miligam); phút. (phút); ml (mililit); mmol (milimol); N (đương lượng); NaHCO₃ (natri bicacbonat); NaOH (natri hydroxit); Na₂SO₄ (natri sulfat); NH₄Cl (amoni clorua); NH₄OH (amoni hydroxit); nM (nanomol); NMR (cộng hưởng từ hạt nhân phổ); OTf (triflometansulfonat); Pd (paladi); Ph (phenyl); pM (picomol); PMB (para-metoxibenzy), POCl₃ (phosphoryl clorua); sắc ký lỏng cao áp pha đảo (RP-HPLC) (phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo); s (vạch đơn); t (vạch ba hoặc bậc ba); TBS (tert-butylđimetylsilyl); tert (bậc ba); tt (ba vạch ba); *t*-Bu (*tert*-butyl); TFA (axit trifloaxetic); THF (tetrahydrofuran); µg (microgam); µl (microlit); µM (micromol); % trọng lượng (phần trăm trọng lượng).

Quy trình tổng hợp

Các hợp chất theo sáng chế, kể cả các muối của chúng, có thể được điều chế bằng cách áp dụng các kỹ thuật tổng hợp hữu cơ đã biết và theo các chu trình tổng hợp khả dụng khác nhau.

Các phản ứng điều chế các hợp chất theo sáng chế có thể được thực hiện trong các dung môi thích hợp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ có thể dễ dàng chọn được. Các dung môi thích hợp có thể hầu như không có hoạt tính phản ứng với các nguyên liệu ban đầu (các chất phản ứng), các chất trung gian, hoặc các sản phẩm ở nhiệt độ thực hiện phản ứng, ví dụ, nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ đóng băng của dung môi đến nhiệt độ sôi của dung môi. Phản ứng nhất định có thể được thực hiện trong một dung môi hoặc hỗn hợp gồm nhiều dung môi. Tùy theo bước phản ứng cụ thể, người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này có thể chọn được các dung môi thích hợp đối với bước phản ứng cụ thể.

Việc điều chế các hợp chất theo sáng chế có thể bao gồm bước bảo vệ và bước khử bảo vệ đối với các nhóm khác nhau hóa chất. Nhu cầu về việc bảo vệ và khử bảo vệ, và lựa chọn các nhóm bảo vệ thích hợp, có thể dễ dàng được xác định bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này. Hóa học về các nhóm bảo vệ có thể được thấy, ví dụ, trong tài liệu: T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd. Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999), tài liệu này được đưa hoàn toàn vào đây bằng cách viện dẫn.

Các phản ứng có thể được theo dõi theo phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, việc tạo ra sản phẩm có thể được theo dõi bằng quang phổ, như phổ cộng hưởng từ hạt nhân (ví dụ, ^1H hoặc ^{13}C), phổ hồng ngoại, phép phổ quang kế (ví dụ, cực tím nhìn thấy được), hoặc phép đo phổ khối, hoặc theo phương pháp sắc ký như phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) hoặc sắc ký lớp mỏng.

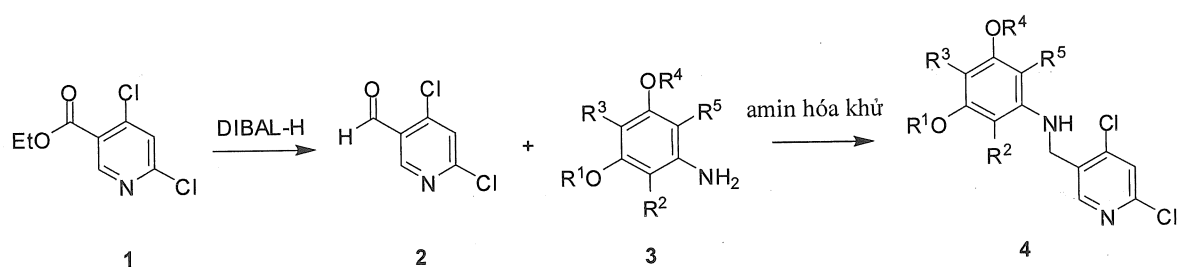
Các thuật ngữ “nhiệt độ môi trường”, “nhiệt độ trong phòng” và “r.t.”, như được dùng trong bản mô tả này, được hiểu rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này, và thường chỉ nhiệt độ, ví dụ nhiệt độ của phản ứng, mà gần bằng nhiệt độ trong phòng nơi thực hiện phản ứng, ví dụ, nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 30°C.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này theo quy trình điều chế đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật

này. Ví dụ, các phương pháp tổng hợp để điều chế các hợp chất theo sáng chế được thể hiện trên các Sơ đồ dưới đây.

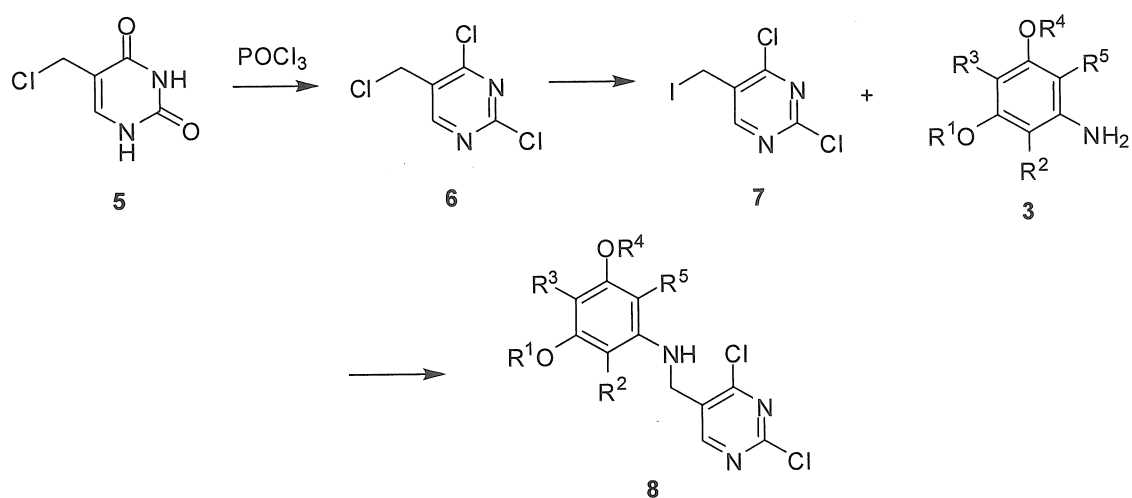
Các hợp chất có công thức 4 có thể được tổng hợp bằng cách áp dụng các quy trình như được thể hiện trên Sơ đồ 1. Việc khử este có công thức 1 bằng cách sử dụng diisobutyl nhôm hydrua (DIBAL-H) có thể tạo ra aldehyt tương ứng có công thức 2. Việc amin hóa khử aldehyt có công thức 2 bằng anilin có công thức 3 bằng cách sử dụng tác nhân khử thích hợp như natri triacetoxibohydrua $[\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}]$ với sự có mặt của axit như axit axetic hoặc axit trifloaxetic (TFA) có thể tạo ra amin có công thức 4.

Sơ đồ 1



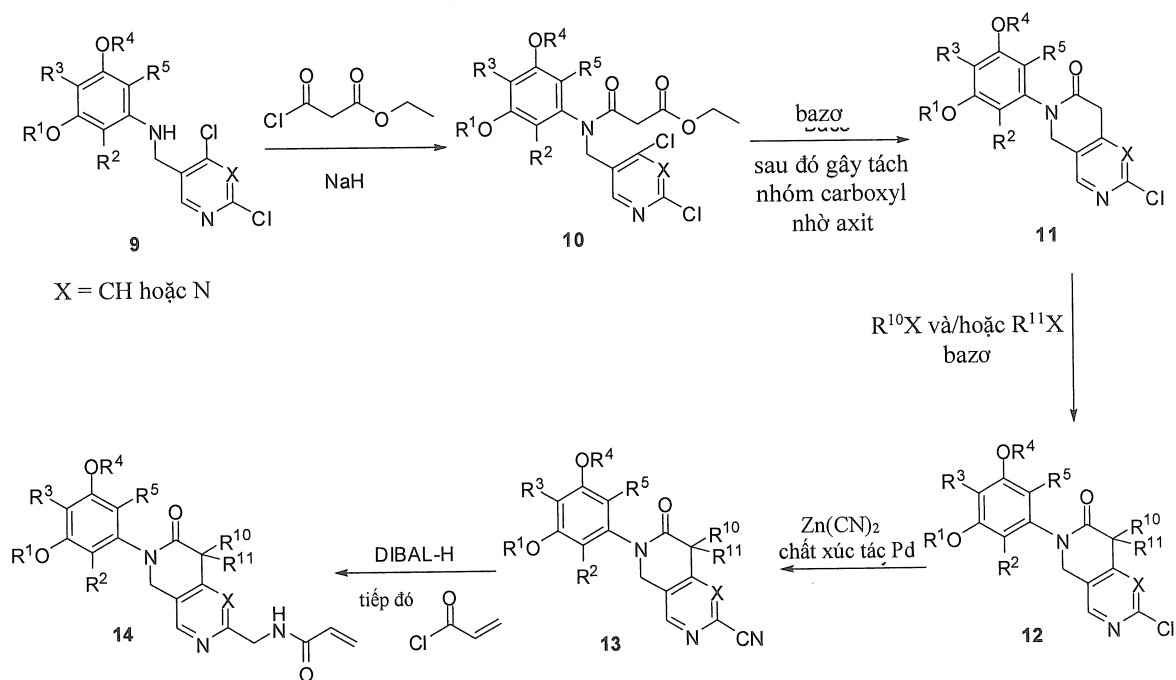
Điclopyrimidin đã được thể có công thức 8 có thể được điều chế theo phương pháp bộc lộ trên Sơ đồ 2. Xử lý 5-(clometyl)pyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-đion có bán trên thị trường, có công thức 5, bằng phosphoryl clorua (POCl_3) có thể tạo ra triclơrua pyrimidin có công thức 6. Hợp chất có công thức 6 có thể được chuyển hóa thành iốtua có công thức 7 bằng cách sử dụng natri iốtua (NaI), tetrabutylamoni iốtua (Bu_4NI), hoặc chất phản ứng iốtua tương đương. Hợp chất có công thức 7 có thể được liên hợp với anilin có công thức 3 với sự có mặt của bazơ thích hợp, như diisopropyletylamin ($i\text{Pr}_2\text{NEt}$), xesi cacbonat (Cs_2CO_3), hoặc natri hydrua (NaH), để tạo ra điclopyrimidin có công thức 8.

Sơ đồ 2



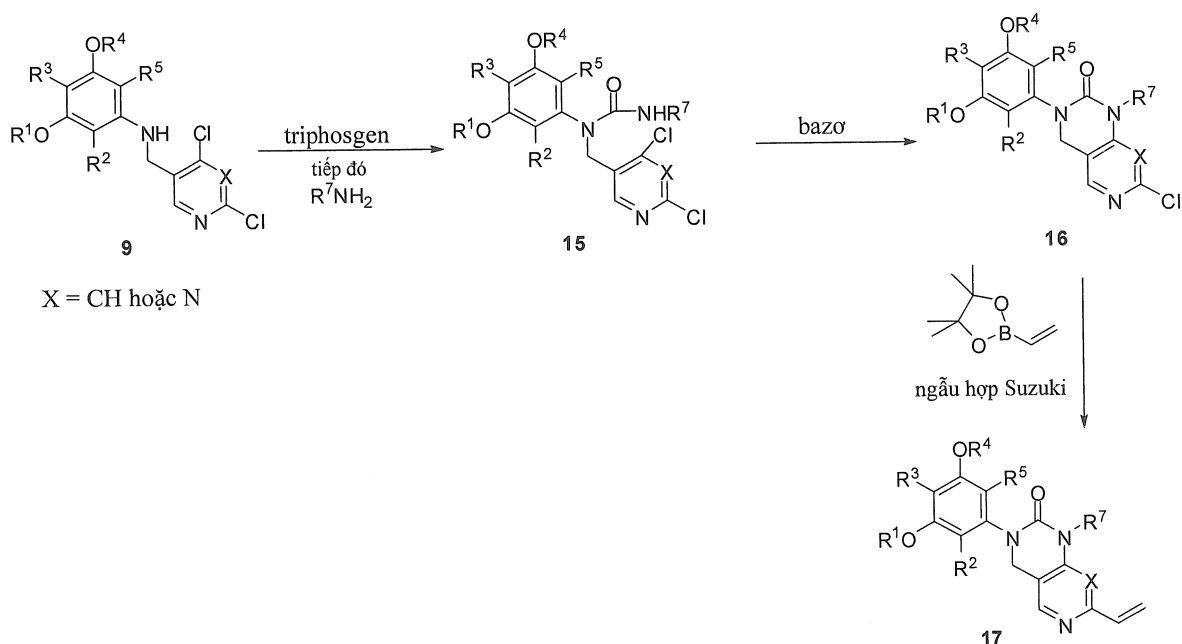
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức 14 được thể hiện trên Sơ đồ 3. Hợp chất có công thức 9 có thể được xử lý bằng ethyl 3-clo-3-oxopropanoat và NaH trong THF để tạo ra amit có công thức 10. Lactam có công thức 11 có thể được điều chế bằng cách xử lý các hợp chất có công thức 10 bằng bazơ mạnh, như NaH hoặc Cs_2CO_3 trong DMF, và tiếp theo là axit, như HCl, gián tiếp gây tách nhóm carboxyl. Lactam đã được thế ở vị trí α có công thức 12 có thể thu được bằng cách xử lý hợp chất có công thức 11 bằng bazơ, như NaH hoặc Cs_2CO_3 trong DMF hoặc axetonitril, và tiếp theo là bổ sung halogenua R^{10}X và/hoặc R^{11}X (X là halo như Cl, Br, hoặc I) vào. Clorua có công thức 12 có thể được chuyển hóa thành hợp chất này 13 khi được xử lý bằng $\text{Zn}(\text{CN})_2 / \text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ trong DMF. Bước khử hợp chất có công thức 13 bằng DIBAL-H có thể tạo ra amin tương ứng, bước acryloyl hóa hợp chất này bằng acryloyl clorua với sự có mặt của bazơ, như $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, có thể tạo ra amit có công thức 14.

Sơ đồ 3



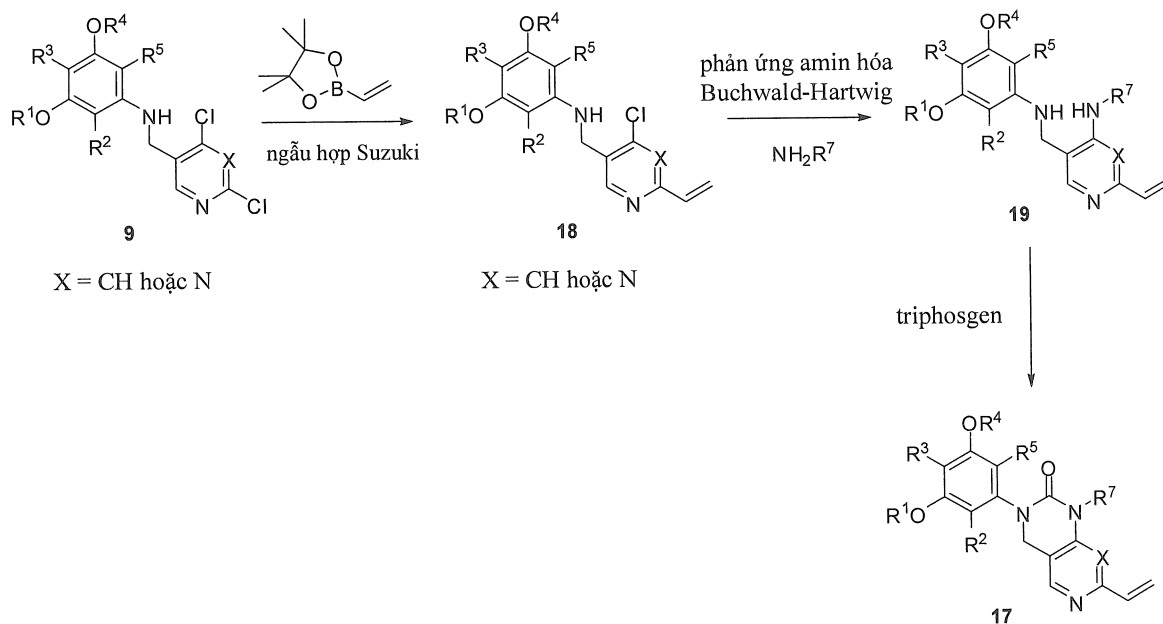
Alken có công thức 17 có thể được tổng hợp theo quy trình được thể hiện trên Sơ đồ 4. Do đó, trước hết hợp chất có công thức 9 được xử lý bằng triphosgen với sự có mặt của bazơ như pyridin, và sau đó bằng amin R^7NH_2 với sự có mặt của bazơ khác (ví dụ, DIPEA) để tạo ra ure có công thức 15. Sau khi được xử lý bằng bazơ thích hợp (ví dụ, Cs_2CO_3), có thể đóng vòng hợp chất có công thức 15 để tạo ra ure vòng có công thức 16, mà sau đó có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức 17 bằng cách áp dụng các điều kiện Suzuki chuẩn với sự có mặt của 4,4,5,5-tetrametyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolan.

Sơ đồ 4



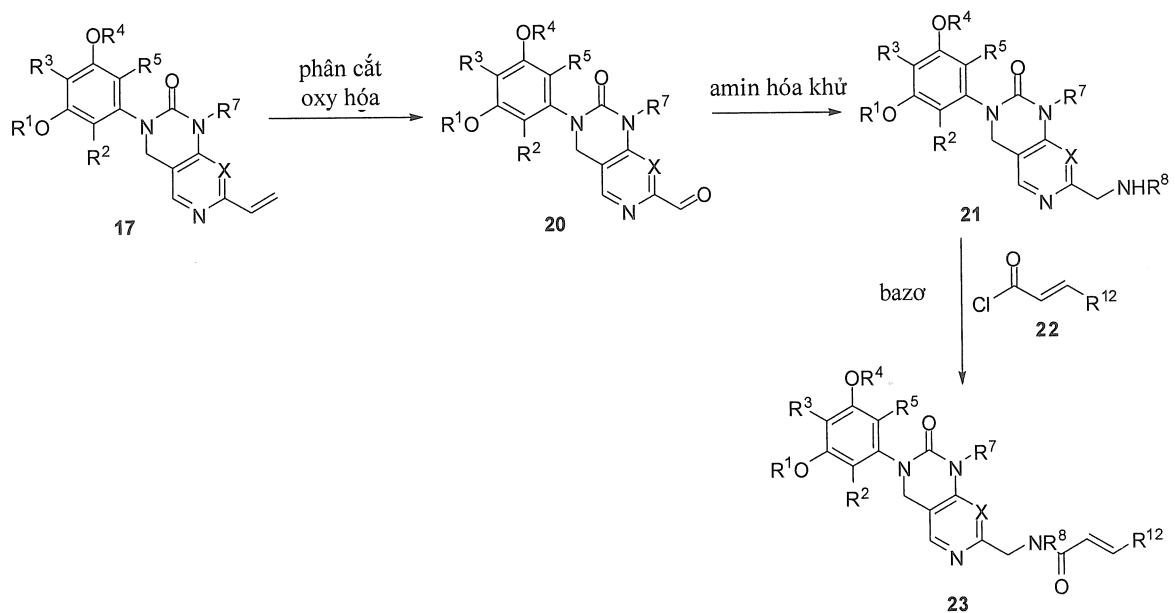
Alken có công thức 17 có thể được điều chế theo quy trình thay thế thể hiện trên Sơ đồ 5. Phản ứng ngẫu hợp Suzuki giữa hợp chất có công thức 9 và 4,4,5,5-tetrametyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolan có thể tạo ra alken có công thức 18, mà có thể được chuyển hóa thành amin tương ứng có công thức 19 trong các điều kiện amin hóa Buchwald-Hartwig chuẩn bằng cách sử dụng các chất phản ứng, ví dụ, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Xantphos}/\text{Cs}_2\text{CO}_3$ hoặc $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{BINAP}/\text{NaOtBu}$, v.v... Việc xử lý amin có công thức 19 bằng triphosgen với sự có mặt của bazơ như Et_3N hoặc DIPEA có thể tạo ra hợp chất có công thức 17.

Sơ đồ 5



Hợp chất có công thức 23 có thể được tổng hợp theo phương pháp đã được bộc lộ trên Sơ đồ 6. Bước phân cắt oxy hóa alken có công thức 17 bằng cách sử dụng $\text{OsO}_4/\text{NaIO}_4$ có thể tạo ra aldehyt có công thức 20. Sau đó, hợp chất có công thức 20 được chuyển hóa thành amin tương ứng có công thức 21 theo cách amin hóa khử. Phản ứng liên hợp giữa amin có công thức 21 và axit clorua có công thức 22 có thể xảy ra với sự có mặt của bazơ, như $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ hoặc Et_3N , để tạo ra amit có công thức 23.

Sơ đồ 6



Phương pháp sử dụng

Các hợp chất theo sáng chế có thể ức chế hoạt tính của enzym FGFR4. Ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng để ức chế hoạt tính của enzym FGFR4 ở tế bào hoặc ở cá thể hoặc bệnh nhân có nhu cầu ức chế enzym bằng cách dùng hợp chất theo sáng chế cho tế bào, cá thể, hoặc bệnh nhân đó với lượng có tác dụng ức chế.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế là chọn lọc đối với enzym FGFR4 so với một hoặc nhiều FGFR1, FGFR2, và/hoặc FGFR3. Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế là chọn lọc đối với enzym FGFR4 so với FGFR1, FGFR2, và FGFR3. Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế là chọn lọc đối với enzym FGFR4 so với VEGFR2. Theo một số phương án, mức độ chọn lọc là gấp 2 lần hoặc cao hơn, 3 lần hoặc cao hơn, 5 lần hoặc cao hơn, 10 lần hoặc cao hơn, 25 lần hoặc cao hơn, 50 lần hoặc cao hơn, hoặc 100 lần hoặc cao hơn.

Các hợp chất theo sáng chế làm chất ức chế FGFR4 có thể được dùng để điều trị nhiều bệnh khác nhau liên quan đến sự biểu hiện bất thường hoặc hoạt tính bất thường của enzym FGFR4 hoặc các phối tử FGFR. Các hợp chất mà ức chế FGFR sẽ là hữu dụng trong việc tạo ra cách phòng ngừa sự sinh trưởng hoặc gây chết tế bào theo chương trình ở các khối u, đặc biệt là bằng cách ức chế tạo mạch. Do đó, dự đoán rằng các hợp chất sẽ có thể dùng được để điều trị hoặc phòng ngừa các rối loạn tăng

sinh như các bệnh ung thư. Cụ thể là, các khối u có đột biến hoạt hóa của các tyrosin kinaza của thụ thể hoặc điều chỉnh tăng các tyrosin kinaza của thụ thể có thể là đặc biệt nhạy với các chất ức chế.

Theo các phương án nhất định, hoạt tính của FGFR4, hoặc thể đột biến của nó, bị ức chế một cách không thuận nghịch. Theo các phương án nhất định, hoạt tính của FGFR4, hoặc thể đột biến của nó, bị ức chế một cách không thuận nghịch bằng cách cải biến theo hóa trị Cys 552 của FGFR4.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị rối loạn do FGFR4 gián tiếp gây ra ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị, bao gồm bước cho bệnh nhân này dùng hợp chất theo sáng chế, hoặc được phẩm được dụng của nó.

Ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng để điều trị bệnh ung thư. Ví dụ, các bệnh ung thư bao gồm bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư kết tràng, bệnh ung thư ruột non, bệnh ung thư ruột, bệnh ung thư trực tràng, bệnh ung thư hậu môn, bệnh ung thư màng trong tử cung, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư đầu và cổ (ví dụ, các bệnh ung thư thanh quản, hạ hầu, mũi hầu, họng miệng, môi, và miệng), bệnh ung thư thận, bệnh ung thư gan (ví dụ, bệnh ung thư biểu mô tế bào gan, bệnh ung thư biểu mô tế bào mật), bệnh ung thư phổi (ví dụ, bệnh ung thư tuyến, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ và bệnh ung thư biểu mô phổi tế bào không nhỏ, gồm bệnh ung thư biểu mô phế quản nhiều tế bào nhỏ và không gồm nhiều tế bào nhỏ, bệnh ung thư biểu mô phế quản, u tuyến phế quản, u nguyên bào màng phổi), bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư tinh hoàn, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư túi mật, bệnh ung thư tụy (ví dụ, bệnh ung thư biểu mô tụy ngoại tiết), bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư tuyến cận giáp, bệnh ung thư da (ví dụ, bệnh ung thư biểu mô ở tế bào biểu mô có vảy, sacôm Kaposi, bệnh ung thư tế bào merkel da), và bệnh ung thư não (ví dụ, u tế bào hình sao, u nguyên bào tủy, u tế bào màng não thất, các khối u thần kinh ngoại bì, các khối u ở tuyến yên).

Các bệnh ung thư khác nữa làm ví dụ bao gồm các khối u ác tính sinh huyết như bệnh bạch cầu hoặc u bạch huyết, đa u tủy, u bạch huyết mạn tính, bệnh bạch cầu tế bào T ở người trưởng thành, u bạch huyết tế bào B, u bạch huyết tế bào T ở da, bệnh bạch cầu sinh tủy xương cấp tính, u bạch huyết dạng Hodgkin hoặc u bạch huyết

không thuộc dạng Hodgkin, các khối u tân tạo tăng sinh tủy (ví dụ, chứng tăng hồng cầu vô căn, chứng tăng tiểu cầu bản chất, và xơ hóa tủy xương nguyên phát), chứng đại globulin huyết thanh thể Waldenstrom, u bạch huyết tế bào lông tóc, u bạch huyết sản sinh tủy xương mạn tính, u bạch huyết nguyên bào lympho cấp tính, u bạch huyết liên quan đến AIDS, và u bạch huyết Burkitt.

Các bệnh ung thư khác có thể điều trị được bằng các hợp chất theo sáng chế bao gồm các loại u ở mắt, u nguyên bào đệm, u hắc tố, sacom cơ vân, sacom bạch huyết, và sacôm xương.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể là hữu ích trong việc ức chế di căn khối u.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh ung thư biểu mô tế bào gan ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị, bao gồm bước cho bệnh nhân này dùng hợp chất theo sáng chế, hoặc được phẩm được dụng của nó.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh sacôm cơ vân, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư vú, hoặc bệnh ung thư ở đầu hoặc cổ, ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị, bao gồm bước cho bệnh nhân này dùng hợp chất theo sáng chế, hoặc được phẩm được dụng của nó.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh ung thư, trong đó bệnh ung thư được chọn từ bệnh ung thư tế bào gan, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư trực tràng, u hắc tố, u trung biểu mô, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư tinh hoàn, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư biểu mô ở tế bào biểu mô có vảy, u nguyên bào đệm, u nguyên bào thần kinh, bệnh ung thư tử cung, và sacom cơ vân.

Thuật ngữ “tế bào” được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là tế bào mà là *in vitro*, *ex vivo* hoặc *in vivo*. Theo một số phương án, tế bào *ex vivo* có thể là một phần của mẫu mô được cắt từ sinh vật như động vật có vú. Theo một số phương án, tế bào *in vitro* có thể là tế bào trong dịch nuôi cấy tế bào. Theo một số phương án, tế bào *in vivo* là tế bào sống trong sinh vật như động vật có vú.

Thuật ngữ “cho tiếp xúc” được dùng trong bản mô tả này để chỉ việc đưa các gốc đã được chỉ định lại với nhau trong một hệ *in vitro* hoặc một hệ *in vivo*. Ví dụ, cho

enzym FGFR4 “tiếp xúc” với hợp chất theo sáng chế bao gồm việc dùng hợp chất theo sáng chế cho cá thể hoặc bệnh nhân, như người, có FGFR, cũng như, ví dụ, đưa hợp chất theo sáng chế vào mẫu chứa chế phẩm tế bào hoặc chế phẩm tinh khiết chứa enzym FGFR4.

Thuật ngữ “cá thể” hoặc “bệnh nhân” được dùng thay thế nhau trong bản mô tả này để chỉ động vật bất kỳ, kể cả các động vật có vú, tốt hơn là chuột nhắt, chuột to, các động vật gặm nhấm khác, thỏ, chó, mèo, lợn, gia súc, cừu, ngựa, hoặc các động vật linh trưởng, và tốt nhất là người.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu để điều trị bệnh” được dùng trong bản mô tả này để chỉ lượng hoạt chất hoặc dược chất mà thể hiện đáp ứng sinh học hoặc đáp ứng điều trị ở mô, hệ cơ quan, động vật, cá thể hoặc người mà nhà nghiên cứu, bác sỹ thú y, bác sỹ điều trị hoặc thầy thuốc mong muốn.

Thuật ngữ “điều trị bệnh” hoặc “việc điều trị” được dùng trong bản mô tả này để chỉ 1) việc phòng bệnh; ví dụ, phòng bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn ở cá thể mà đã từng có khả năng mắc bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn bệnh lý nhưng không mắc hoặc biểu hiện bệnh lý học hoặc triệu chứng học của bệnh; 2) việc ức chế bệnh; ví dụ, việc ức chế bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn ở cá thể mà đang mắc hoặc đang biểu hiện bệnh lý học hoặc triệu chứng học của bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn bệnh lý (tức là ngăn chặn sự phát triển tiếp của bệnh lý học và/hoặc triệu chứng học), hoặc 3) việc làm thuyên giảm bệnh; ví dụ, làm thuyên giảm bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn ở cá thể mà đang mắc hoặc đang biểu hiện bệnh lý học hoặc triệu chứng học của bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn (tức là đảo ngược bệnh lý học và/hoặc triệu chứng học).

Phép điều trị kết hợp

Một hoặc nhiều dược chất bổ sung hoặc phương pháp điều trị bệnh, ví dụ, các tác nhân kháng virus, các tác nhân hóa trị liệu hoặc các tác nhân khác điều trị bệnh ung thư, các chất tăng cường miễn dịch, các chất ức chế miễn dịch, bức xạ, vacxin kháng u và vacxin kháng virus, phép điều trị bệnh bằng xytokin (ví dụ, IL2, GM-CSF, v.v.), và/hoặc các chất ức chế tyrosin kinaza có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế để điều trị các bệnh liên quan đến FGFR, các rối loạn hoặc các tình trạng bệnh lý. Các tác nhân này có thể được kết hợp với các hợp chất theo sáng chế ở

dạng một liều đơn, hoặc các tác nhân có thể được dùng đồng thời hoặc liên tục ở dạng các liều riêng rẽ.

Các tác nhân kháng virus thích hợp được dự tính để sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế có thể chứa các chất ức chế transcriptaza nghịch nucleosit và nucleotit (NRTI), các chất ức chế transcriptaza nghịch phi nucleosit (NNRTI), các chất ức chế proteaza và các thuốc kháng kháng virus.

Các NRTI thích hợp làm ví dụ bao gồm zidovudin (AZT); didanosin (ddI); zalcitabine (ddC); stavudin (d4T); lamivudin (3TC); abacavir (1592U89); adefovir dipivoxil [bis(POM)-PMEA]; lobucavir (BMS-180194); BCH-10652; emtricitabine [(-)-FTC]; beta-L-FD4 (còn được gọi beta-L-D4C và được gọi là beta-L-2',3'-đicleoxy-5-flo-xytiden); DAPD, ((-)-beta-D-2,6,-diamino-purin dioxolan); và lodenosin (FddA). Các NNRTI thích hợp điển hình bao gồm nevirapin (BI-RG-587); delaviradin (BHAP, U-90152); efavirenz (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (1-(etoxy-metyl)-5-(1-metyletyl)-6-(phenylmetyl)-(2,4(1H,3H)-pyrimidinon); và (+)-calanolit A (NSC-675451) và B. Các chất ức chế proteaza thích hợp điển hình bao gồm saquinavir (Ro 31-8959); ritonavir (ABT-538); indinavir (MK-639); nelfinavir (AG-1343); amprenavir (141W94); lasinavir (BMS-234475); DMP-450; BMS-2322623; ABT-378; và AG-1549. Các tác nhân khác kháng virus bao gồm hydroxyure, ribavirin, IL-2, IL-12, pentafusit và dự án Yissum số 11607.

Các tác nhân thích hợp để sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế để điều trị bệnh ung thư bao gồm các tác nhân hóa trị liệu, các liệu pháp điều trị bệnh ung thư hướng đích, các liệu pháp miễn dịch hoặc xạ trị. Các hợp chất theo sáng chế có thể có tác dụng kết hợp với các tác nhân kháng hormone để điều trị bệnh ung thư vú và các khối u khác. Các ví dụ thích hợp là các tác nhân kháng estrogen bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, tamoxifen và toremifen, các chất ức chế aromataza bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, letrozol, anastrozol, và exemestan, adrenocorticosteroid (ví dụ, prednison), progestin (ví dụ, megestrol axetat), và các chất đối kháng thụ thể estrogen (ví dụ, fulvestrant). Các tác nhân kháng hormone thích hợp được dùng để điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt và các bệnh ung thư khác cũng có thể được kết hợp với các hợp chất theo sáng chế. Các tác nhân này bao gồm các kháng androgen bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, flutamid, bicalutamit, và nilutamit, các chất tương tự

hormon giải phóng hormon hoàng thể hóa (LHRH) kể cả leuprolit, goserelin, triptorelin, và histrelin, các chất đối kháng LHRH (ví dụ, degarelix), chất phong bế thụ thể androgen (ví dụ, enzalutamid) và các tác nhân mà ức chế sản sinh androgen (ví dụ, abirateron).

Các hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với hoặc trong trình tự với các tác nhân khác kháng các kinaza thụ thể của màng, đặc biệt đối với các bệnh nhân mà đã phát triển tình trạng kháng nguyên phát hoặc kháng có được đối với việc điều trị hướng đích. Các tác nhân điều trị này bao gồm các chất ức chế hoặc các kháng thể kháng EGFR, Her2, VEGFR, c-Met, Ret, IGFR1, hoặc Flt-3 và kháng các protein kinaza dung hợp liên quan đến bệnh ung thư như Bcr-Abl và EML4-Alk. Các chất ức chế kháng EGFR bao gồm gefitinib và erlotinib, và các chất ức chế kháng EGFR/Her2 bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, dacomitinib, afatinib, lapatinib và neratinib. Các kháng thể kháng EGFR bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, cetuximab, panitumumab và necitumumab. Các chất ức chế c-Met có thể được sử dụng kết hợp với các chất ức chế FGFR. Chúng bao gồm onartumzumab, tivantinib, và INC-280. Các tác nhân kháng Abl (hoặc Bcr-Abl) bao gồm imatinib, dasatinib, nilotinib, và ponatinib và các tác nhân kháng Alk (hoặc EML4-ALK) bao gồm crizotinib.

Các chất ức chế tạo mạch có thể có hiệu quả ở một số loại u kết hợp với các chất ức chế FGFR. Các chất này bao gồm các kháng thể kháng VEGF hoặc VEGFR hoặc chất ức chế kinaza của VEGFR. Các kháng thể hoặc các protein khác để điều trị bệnh kháng VEGF bao gồm bevacizumab và aflibercept. Các chất ức chế VEGFR kinaza và các chất ức chế chống tạo mạch khác bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, sunitinib, sorafenib, axitinib, cediranib, pazopanib, regorafenib, brivanib, và vandetanib.

Sự hoạt hóa các chu trình phát tín hiệu nội bào là thường xuyên ở bệnh ung thư, và các tác nhân hướng đích các thành phần của các chu trình này đã được kết hợp với các tác nhân hướng đích thụ thể để nâng cao hiệu quả và giảm mức độ kháng. Các ví dụ về tác nhân mà có thể được kết hợp với các hợp chất theo sáng chế bao gồm các chất ức chế chu trình PI3K-AKT-mTOR, các chất ức chế chu trình Raf-MAPK, các chất ức chế chu trình JAK-STAT, và các chất ức chế chaperon của protein và phát triển chu kỳ tế bào.

Các tác nhân kháng PI3 kinaza bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, pilaralisib, idelalisib, buparlisib. Các chất ức chế mTOR như rapamycin, sirolimus, temsirolimus, và everolimus có thể được kết hợp với các chất ức chế FGFR. Các ví dụ thích hợp khác bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, vemurafenib và dabrafenib (các chất ức chế Raf) và trametinib, selumetinib và GDC-0973 (các chất ức chế MEK). Các chất ức chế một hoặc nhiều JAK (ví dụ, ruxolitinib, baricitinib, tofacitinib), Hsp90 (ví dụ, tanespimycin), các kinaza phụ thuộc cyclin (ví dụ, palbociclib), HDAC (ví dụ, panobinostat), PARP (ví dụ, olaparib), và proteasom (ví dụ, bortezomib, carfilzomib) cũng có thể được kết hợp với các hợp chất theo sáng chế. Theo một số phương án, chất ức chế JAK có tính chọn lọc đối với JAK1 hơn so với JAK2 và JAK3.

Các tác nhân thích hợp khác để sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế bao gồm phương pháp tổ hợp hóa trị như vạch đôi trên cơ sở platin được dùng trong bệnh ung thư phổi và các u rắn khác (cisplatin hoặc carboplatin cộng với gemxitabin; cisplatin hoặc carboplatin cộng với docetaxel; cisplatin hoặc carboplatin cộng với paclitaxel; cisplatin hoặc carboplatin cộng với pemetrexed) hoặc gemxitabin cộng với các phân tử liên kết paclitaxel (Abraxane®).

Các tác nhân hóa trị liệu thích hợp hoặc các tác nhân khác điều trị bệnh ung thư bao gồm, ví dụ, các tác nhân alkyl hóa (bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các loại mù tạt nitơ, các chất dẫn xuất etylenimin, alkyl sulfonat, nitrosoure và triazen) như mù tạt uraxil, clometin, xyclophosphamid (Cytosan™), ifosfamid, melphalan, clorambuxil, pipobroman, trietylen-melamin, trietylen-thiophosphoramin, busulfan, carmustin, lomustin, streptozoxin, đacarbazin, và temozolomit.

Các tác nhân thích hợp khác để sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế bao gồm: đacarbazin (DTIC), tùy ý, cùng với các thuốc hóa trị khác như carmustin (BCNU) và cisplatin; “phác đồ Dartmouth” mà bao gồm DTIC, BCNU, cisplatin và tamoxifen; kết hợp cisplatin, vinblastin, và DTIC; hoặc temozolomit. Các hợp chất theo sáng chế còn có thể được kết hợp với các thuốc điều trị miễn dịch, kể cả các cytokin như interferon alpha, interleukin 2, và yếu tố hoại tử u (TNF) in.

Các tác nhân hóa trị liệu thích hợp hoặc các tác nhân khác điều trị bệnh ung thư bao gồm, ví dụ, các chất chống chuyển hóa (bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các chất đối kháng axit folic, các chất tương tự pyrimidin, các chất tương tự purin và các

chất ức chế adenosin deaminaza) như metotrexat, 5-floraxil, floxuridin, xytarabin, 6-mercaptopurin, 6-thioguanin, fludarabin phosphat, pentostatin, và gemxitabin.

Các tác nhân hóa trị liệu thích hợp hoặc các tác nhân khác điều trị bệnh ung thư còn bao gồm, ví dụ, một số sản phẩm tự nhiên và các chất dẫn xuất của chúng (ví dụ, vinca alkaloid, thuốc kháng sinh kháng u, các enzym, lymphokin và epipodophyllotoxin) như vinblastin, vincristin, vindesin, bleomycin, dactinomycin, daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, idarubicin, ara-C, paclitaxel (TAXOL™), mithramycin, deoxycoformycin, mitomycin-C, L-asparaginaza, các interferon (đặc biệt là IFN- α), etoposid, và teniposid.

Các tác nhân khác độc đối với tế bào bao gồm navelben, CPT-11, anastrozol, letrozol, capecitabin, reloxafin, cyclophosphamid, ifosamid, và droloxafin.

Các tác nhân độc đối với tế bào như epipodophyllotoxin; enzym chống ung thư; chất ức chế topoisomeraza; procarbazin; mitoxantron; các phức phối trí platin như cis-platin và carboplatin; tác nhân cải biến đáp ứng sinh học; các chất ức chế sinh trưởng; các tác nhân dùng để điều trị bệnh kháng hormon; leucovorin; tegafur; và các yếu tố sinh trưởng sinh huyết cũng là thích hợp.

Các tác nhân khác điều trị bệnh ung thư bao gồm các tác nhân điều trị kháng thể như trastuzumab (Herceptin), các kháng thể đối với các phân tử đồng kích thích như CTLA-4, 4-1BB và PD-1, hoặc các kháng thể đối với các cytokin (IL-10, TGF- β , v.v.).

Các tác nhân khác điều trị bệnh ung thư còn bao gồm các tác nhân mà phong bế sự di trú của tế bào miễn dịch như các chất đối kháng đối với các thụ thể hóa ứng động, kể cả CCR2 và CCR4.

Các tác nhân khác điều trị bệnh ung thư còn bao gồm các tác nhân mà tăng cường hệ miễn dịch như các tá dược hoặc sự dịch chuyển tế bào T thu nhận.

Các vaccin chống ung thư bao gồm các tế bào tua, các peptit tổng hợp, các vaccin ADN và các virus tái tổ hợp.

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này đã biết các phương pháp dùng hầu hết các tác nhân hóa trị liệu một cách an toàn và hiệu quả. Ngoài ra, việc dùng chúng được bộc lộ trong các tài liệu thông thường. Ví dụ, việc dùng nhiều tác

nhân hóa trị liệu được bộc lộ trong tài liệu: "*Physicians' Desk Reference*" (PDR, ví dụ, ấn bản 1996, Medical Economics Company, Montvale, NJ), toàn bộ nội dung của nó được đưa vào đây hoàn toàn bằng cách viện dẫn như nguyên bản.

Dược phẩm và dạng liều

Khi được dùng làm dược phẩm, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ở dạng dược phẩm mà là dạng kết hợp hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, và ít nhất một chất mang dược dụng. Các dược phẩm này có thể được bào chế theo cách đã biết trong lĩnh vực dược, và có thể được dùng qua nhiều đường khác nhau, tùy theo mong muốn điều trị cục bộ hay điều trị toàn thân và tùy theo vùng cần được điều trị. Có thể dùng khu trú (kể cả mắt và vào màng nhầy bao gồm trong mũi, âm đạo và phân phối qua đường trực tràng), ở phổi (ví dụ, bằng cách xông hoặc bơm bột hoặc sol khí vào, kể cả bằng máy khí dung; trong khí quản, trong mũi, biểu bì và qua da), vào mắt, qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Các phương pháp để phân phối thuốc vào mắt có thể bao gồm dùng khu trú (thuốc nhỏ mắt), tiêm dưới kết mạc, tiêm quanh mắt hoặc tiêm vào trong buồng dịch kính hoặc đưa vào bằng ống thông bóng hoặc vật cài vào mắt được đặt bằng cách phẫu thuật vào bao kết mạc. Cách dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dùng qua đường tĩnh mạch, trong động mạch, dưới da, trong khoang màng bụng, hoặc tiêm bắp tiêm hoặc truyền; hoặc trong sọ, ví dụ, nội tủy mạc hoặc trong não thất. Cách dùng ngoài đường tiêu hóa có thể ở dạng một liều cao duy nhất, hoặc có thể, ví dụ, bằng cách bơm truyền liên tục. Các dược phẩm và các chế phẩm để dùng khu trú có thể bao gồm miếng dán da, các loại dầu bôi, các loại nước xức, các loại kem bôi, các loại gel, thuốc nhỏ giọt, viên đặt hậu môn, thuốc xịt, chất lỏng và các loại bột. Các chất mang thông thường dùng cho dược phẩm, các loại nền trong nước, nền bột hoặc nền dầu, các chất làm đặc và các chất tương tự có thể là cần thiết hoặc mong muốn.

Sáng chế còn đề xuất các dược phẩm mà chứa hoạt chất là một hoặc nhiều hợp chất nêu trên theo sáng chế kết hợp với một hoặc nhiều chất mang dược dụng. Trong quá trình bào chế các dược phẩm theo sáng chế, hoạt chất thường được trộn với tá dược, pha loãng bằng tá dược hoặc được bao trong chất mang đó ở dạng, ví dụ, viên nang, gói nhỏ, gói giấy, hoặc vật chứa khác. Khi tá dược được dùng làm chất pha loãng, nó có thể là nguyên liệu rắn, bán rắn, hoặc lỏng, mà hoạt động như chất dẫn,

chất mang hoặc môi trường cho hoạt chất. Do đó, các dược phẩm có thể ở dạng viên nén, viên tròn, bột, viên ngậm, gói nhỏ, viên con nhộng, cồn ngọt, huyền phù, nhũ tương, dung dịch, siro, sol khí (ở dạng rắn hoặc trong môi trường lỏng), dầu bôi chứa, ví dụ, đến 10% trọng lượng hoạt chất, viên nang gelatin mềm và cứng, viên đặt hậu môn, dung dịch vô trùng để tiêm truyền, và bột được đóng gói vô trùng.

Trong quá trình bào chế dược phẩm, hoạt chất có thể được nghiền để tạo ra cỡ hạt phù hợp trước khi kết hợp với các thành phần khác. Nếu hoạt chất hầu như không hòa tan, thì nó có thể được nghiền đến cỡ hạt bé hơn 200 mesh. Nếu hoạt chất hầu như hòa tan trong nước, cỡ hạt có thể được điều chỉnh bằng cách nghiền để tạo ra phân bố hầu như đồng nhất trong chế phẩm, ví dụ khoảng 40 mesh.

Một số ví dụ về tá dược thích hợp bao gồm lactoza, dextroza, sucroza, sorbitol, manitol, tinh bột, gôm acacia, canxi phosphat, alginat, tragacan, gelatin, canxi silicat, xenluloza vi tinh thể, polyvinylpyrrolidon, xenluloza, nước, siro, và metyl xenluloza. Các chế phẩm có thể còn chứa: các tác nhân làm trơn như bột talc, magie stearat, và dầu khoáng; các tác nhân thấm ướt; tác nhân nhũ hóa và tác nhân tạo huyền phù; các chất bảo quản như metyl- và propylhydroxy-benzoat; các chất tạo ngọt; và các tác nhân tạo vị. Các dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế sao cho giải phóng hoạt chất nhanh, từ từ hoặc chậm sau khi cho bệnh nhân dùng bằng cách áp dụng các quy trình đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các dược phẩm có thể được bào chế ở dạng liều đơn vị, mỗi liều chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 5mg đến 100mg, thường nằm trong khoảng từ 10mg đến 30mg. Thuật ngữ "dạng liều đơn vị" được dùng để chỉ đơn vị riêng rẽ về mặt vật lý thích hợp làm liều đơn nhất cho đối tượng là người và các động vật có vú khác, mỗi đơn vị chứa lượng định trước hoạt chất đã được tính để tạo ra tác dụng điều trị bệnh mong muốn, kết hợp với tá dược thích hợp.

Hoạt chất có thể có hiệu quả trong khoảng liều lượng rộng và thường được dùng với lượng có tác dụng điều trị bệnh. Tuy nhiên, cần hiểu rằng lượng hợp chất được dùng trên thực tế thường sẽ do thầy thuốc quyết định, theo tình huống cụ thể, bao gồm tình trạng cần được điều trị, đường dùng được chọn, hợp chất cụ thể được dùng, tuổi, thể trọng, và đáp ứng của từng bệnh nhân, mức độ nặng của các triệu chứng của bệnh nhân, và các yếu tố tương tự.

Để bào chế các dược phẩm rắn như viên nén, hoạt chất chính được trộn với tá dược để tạo ra dược phẩm sơ chế rắn chứa hỗn hợp đồng nhất gồm hợp chất theo sáng chế. Khi đề cập đến các dược phẩm sơ chế là đồng nhất, thì hoạt chất thường được phân tán đều trong toàn bộ dược phẩm này sao cho dược phẩm có thể dễ dàng được phân chia tiếp thành các dạng liều đơn vị hữu hiệu bằng nhau như các viên nén, các viên tròn và các viên nang. Sau đó, chế phẩm sơ chế rắn này được phân chia tiếp thành các dạng liều đơn vị thuộc các loại nêu trên chứa, ví dụ, từ 0,1mg đến 500mg hoạt chất theo sáng chế.

Viên nén hoặc viên tròn theo sáng chế có thể được bao hoặc được trộn theo cách khác để tạo ra dạng liều có ưu điểm về hoạt động kéo dài. Ví dụ, viên nén hoặc viên tròn có thể chứa thành phần liều bên trong và thành phần liều bên ngoài, thành phần sau ở dạng lớp bao lên thành phần trước. Hai thành phần có thể được tách bằng lớp bao tan trong ruột mà nó có tác dụng chống lại quá trình phân rã trong dạ dày và cho phép thành phần bên trong đi qua ở trạng thái nguyên vẹn đến tá tràng hoặc được tri hoãn phân giải. Nhiều loại nguyên liệu có thể được sử dụng cho các lớp bọc hoặc bao tan trong ruột như vậy, các nguyên liệu này bao gồm nhiều axit polyme và hỗn hợp gồm các axit polyme và các nguyên liệu như senlac, rượu xetylic, và xenluloza axetat.

Các dạng lỏng mà trong đó các hợp chất và các dược phẩm theo sáng chế có thể được kết hợp vào để dùng qua đường miệng hoặc bằng cách tiêm bao gồm dung dịch nước, siro được tạo vị một cách thích hợp, huyền phù trong nước hoặc trong dầu, và nhũ tương đã được tạo vị bằng các loại dầu ăn được như dầu hạt bông, dầu vừng, dầu dừa, hoặc dầu lạc, cũng như các loại cồn ngọt và các chất dẫn được dùng tương tự.

Các dược phẩm để xông hoặc bơm bao gồm các loại dung dịch và các loại huyền phù trong các dung môi nước hoặc hữu cơ được dùng, hoặc hỗn hợp của chúng, và các loại bột. Các dược phẩm lỏng hoặc rắn có thể chứa các tá dược được dùng thích hợp nêu trên. Theo một số phương án, các dược phẩm được dùng qua đường miệng hoặc đường hô hấp trên là mũi nhằm tác dụng tại chỗ hoặc toàn thân. Các dược phẩm in có thể được tạo khí dung bằng cách sử dụng các khí trơ. Dung dịch này được tạo khí dung có thể được hít trực tiếp từ thiết bị tạo khí dung hoặc thiết bị tạo khí dung có thể được gắn vào nút gạc trên mặt nạ, hoặc máy thở áp suất dương không liên tục. Các

được phẩm dạng dung dịch, huyền phù, hoặc bột có thể được dùng qua đường miệng hoặc qua đường mũi từ các dụng cụ phân phối được phẩm theo cách thích hợp.

Lượng hợp chất hoặc được phẩm được dùng cho bệnh nhân thay đổi tùy theo chất được dùng, mục đích của việc dùng thuốc, như phòng bệnh hoặc điều trị, trạng thái của bệnh nhân, cách dùng thuốc, và các yếu tố tương tự. Trong các ứng dụng điều trị, các được phẩm có thể được cho bệnh nhân đã mắc bệnh dùng với lượng đủ để chữa hoặc ít nhất kìm hãm một phần triệu chứng bệnh lý này và các biến chứng của nó. Lượng hữu hiệu sẽ phụ thuộc vào tình trạng bệnh được điều trị cũng như theo quyết định của thầy thuốc điều trị tùy theo các yếu tố như mức độ nặng của bệnh, tuổi, trọng lượng và tình trạng chung của bệnh nhân, và các yếu tố tương tự.

Các được phẩm được dùng cho bệnh nhân có thể ở dạng các được phẩm nêu trên. Các được phẩm này có thể được tiết trùng theo các kỹ thuật tiết trùng thông thường, hoặc có thể được lọc tiết trùng. Dung dịch nước có thể được bao gói để sử dụng nguyên dạng, hoặc được làm đông khô nhanh, chế phẩm đã được làm đông khô nhanh được kết hợp với chất mang vô trùng trong nước trước khi dùng. Độ pH của các chế phẩm chứa hợp chất này thường nằm trong khoảng từ 3 đến 11, tốt hơn là từ 5 đến 9 và tốt nhất là từ 7 đến 8. Cần hiểu rằng việc sử dụng tá dược, chất mang, hoặc chất làm ổn định nhất định trong số các tá dược, các chất mang, hoặc các chất làm ổn định nêu trên sẽ tạo ra các muối được dụng.

Liều điều trị bệnh của các hợp chất theo sáng chế có thể thay đổi, ví dụ, theo mục đích sử dụng cụ thể của việc điều trị, cách dùng hợp chất này, sức khỏe và tình trạng của bệnh nhân, và quyết định của thầy thuốc kê đơn. Tỷ phần hoặc nồng độ của hợp chất theo sáng chế trong được phẩm có thể thay đổi tùy theo nhiều yếu tố kể cả liều lượng, các tính chất hóa học (ví dụ, tính kỵ nước), và đường dùng. Ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có thể được đưa vào dung dịch nước đệm sinh lý chứa hợp chất với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 10% trọng lượng/thể tích để dùng ngoài đường tiêu hóa. Một số khoảng liều lượng thông thường là từ 1 μ g/kg đến 1g/kg thể trọng hằng ngày. Theo một số phương án, khoảng liều lượng nằm trong khoảng từ 0,01mg/kg đến 100mg/kg thể trọng hằng ngày. Liều lượng có thể phụ thuộc vào các biến số như loại và mức độ diễn tiến của bệnh hoặc rối loạn, tình trạng sức khỏe chung của bệnh nhân cụ thể, hiệu quả sinh học tương đối của hợp chất được chọn, thành phần

của tá dược, và đường dùng của nó. Lượng hữu hiệu có thể được ngoại suy từ đường cong liều lượng-đáp ứng thu được từ hệ thử nghiệm *in vitro* hoặc hệ thử nghiệm trên mẫu động vật.

Các hợp chất theo sáng chế còn có thể được bào chế kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất bổ sung mà có thể bao gồm được chất bất kỳ như các tác nhân kháng virus, các vaccin, các kháng thể, các chất tăng cường miễn dịch, các tác nhân chặn miễn dịch, các tác nhân kháng viêm và các tác nhân tương tự.

Các hợp chất được đánh dấu và các phương pháp thử nghiệm

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất thuốc nhuộm huỳnh quang, nhãn spin, các hợp chất được đánh dấu bằng kim loại nặng hoặc phóng xạ theo sáng chế mà sẽ hữu ích không chỉ trong việc hiện hình mà còn trong các thử nghiệm, cả *in vitro* và *in vivo*, để định vị và định lượng enzym FGFR trong các mẫu mô, kể cả người, và để xác định các phối tử enzym FGFR bằng cách ức chế liên kết của hợp chất đã được đánh dấu. Do đó, sáng chế còn đề xuất các thử nghiệm enzym FGFR mà chứa các hợp chất đã được đánh dấu này.

Sáng chế còn bao gồm các hợp chất theo sáng chế đã được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ. Hợp chất “được đánh dấu về mặt đồng vị” hoặc “được đánh dấu bằng phóng xạ” là hợp chất theo sáng chế, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử được thay hoặc được thế bằng nguyên tử có nguyên tử lượng hoặc số khối lượng khác nguyên tử lượng hoặc số khối lượng thường thấy trong tự nhiên (tức là có trong tự nhiên). Các đồng vị phóng xạ thích hợp mà có thể được kết hợp vào các hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, ^2H (còn được viết là D cho đơteri), ^3H (còn được viết là T cho triti), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I và ^{131}I . Đồng vị phóng xạ mà được kết hợp vào các hợp chất đã được đánh dấu bằng phóng xạ này sẽ phụ thuộc vào ứng dụng cụ thể của hợp chất đã được đánh dấu bằng phóng xạ đó. Ví dụ, đối với các thử nghiệm đánh dấu enzym FGFR và các thử nghiệm cạnh tranh *in vitro*, các hợp chất mà kết hợp ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , hoặc ^{35}S sẽ thường là hữu ích nhất. Đối với các ứng dụng hiện hình ảnh phóng xạ, ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br hoặc ^{77}Br sẽ thường là hữu ích nhất.

Cần hiểu rằng “hợp chất được đánh dấu bằng phóng xạ” hoặc “hợp chất được đánh dấu” là hợp chất mà đã kết hợp ít nhất một đồng vị phóng xạ. Theo một số phương án đồng vị phóng xạ được chọn từ nhóm bao gồm ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S và ^{82}Br .

Các phương pháp tổng hợp để kết hợp các đồng vị phóng xạ vào các hợp chất hữu cơ được áp dụng đối với các hợp chất theo sáng chế và là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Hợp chất đã được đánh dấu bằng phóng xạ theo sáng chế có thể được dùng trong thử nghiệm sàng lọc để xác định/đánh giá các hợp chất. Nói chung, hợp chất mới được tổng hợp hoặc xác định (tức là hợp chất thử nghiệm) có thể được đánh giá về khả năng của nó trong việc làm giảm mức độ liên kết của hợp chất đã được đánh dấu bằng phóng xạ theo sáng chế với enzym FGFR4. Do đó, khả năng của hợp chất thử nghiệm cạnh tranh với hợp chất đã được đánh dấu bằng phóng xạ để liên kết với enzym FGFR4 tương quan trực tiếp với ái lực liên kết của nó.

Kit

Sáng chế còn bao gồm các kit được dụng có thể dùng, ví dụ, để điều trị hoặc phòng các bệnh hoặc các rối loạn liên quan đến FGFR, bệnh béo phì, bệnh đái tháo đường và các bệnh khác được đề cập đến trong bản mô tả này, mà nó bao gồm một hoặc nhiều vật chứa mà chứa được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh. Các kit này còn có thể bao gồm, nếu muốn, một hoặc nhiều thành phần kit được thông thường khác nhau, ví dụ, vật chứa với một hoặc nhiều chất mang được dụng, vật chứa bổ sung, v.v., như để được người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này nhận thấy. Hướng dẫn sử dụng ở dạng cài xen hoặc nhãn mác, biểu thị lượng các thành phần sẽ được dùng, hướng dẫn cách dùng, và/hoặc hướng dẫn cách trộn các thành phần, cũng có thể được bao gồm trong kit này.

Sáng chế sẽ được được bộc lộ một cách chi tiết dựa vào các ví dụ cụ thể. Các ví dụ dưới đây được bộc lộ chỉ nhằm mục đích minh họa, và không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế theo cách bất kỳ nào. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này dễ dàng nhận biết nhiều loại thông số không quan trọng mà có thể được thay đổi hoặc được cải biến để tạo ra các kết quả ngang bằng. Các hợp chất theo các Ví dụ được thấy là các chất ức chế một hoặc nhiều FGFR nêu dưới đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các quy trình thử nghiệm đối với các hợp chất theo sáng chế được nêu dưới đây. Tất cả các nguyên liệu ban đầu có thể mua được trên thị trường hoặc tổng hợp được một cách dễ dàng theo các quy trình đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Việc tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế một vài hợp chất trong số các hợp chất đã điều chế được thực hiện trên hệ tách phân đoạn theo khối lượng Waters. Thiết lập, quy trình và phần mềm kiểm soát thiết bị cơ bản để vận hành các hệ này đã được bộc lộ một cách chi tiết trong tài liệu. Ví dụ, xem tài liệu: “*Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS*”, K. Blom, *J. Combi. Chem.*, 4, 295 (2002); “*Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification*”, K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 5, 670 (2003); và “*Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization*”, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 6, 874-883 (2004). Các hợp chất đã tách thường được đưa đến phép đo phổ khối sắc ký lỏng (LCMS) phân tích để kiểm tra độ tinh khiết trong các điều kiện dưới đây: Dụng cụ; Cột LC/MSD, seri Agilent 1100: Waters SunFire™ cỡ hạt C₁₈ 5µm, 2,1 x 5,0mm, các dung dịch đệm: pha động A: 0,025% dung dịch nước TFA và pha động B: axetonitril; gradien 2% đến 80% B trong 3 phút với lưu tốc 2,0ml/phút.

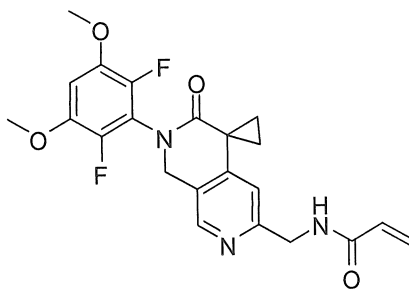
Một vài hợp chất trong số các hợp chất đã điều chế còn được tách trên quy mô điều chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao pha đảo (RP-HPLC) bằng bộ dò MS hoặc sắc ký cực nhanh (silicagel) như được thể hiện trong các ví dụ. Các điều kiện cột sắc ký lỏng hiệu suất cao pha đảo (RP-HPLC) điển hình là như sau:

Tinh chế với độ pH = 2: Waters SunFire™ cỡ hạt C₁₈ 5µm, cột 19 x 100mm, rửa giải bằng pha động A: 0,1% TFA (axit trifloaxetic) trong nước và pha động B: axetonitril; lưu tốc là 30ml/phút, gradien tách được tối ưu hóa cho mỗi hợp chất bằng cách áp dụng quy trình tối ưu hóa phương pháp đặc hiệu với hợp chất như đã được bộc lộ trong các tài liệu [xem “*Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization*”, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, 6, 874-883 (2004)]. Thông thường, lưu tốc được dùng với cột 30 x 100mm là 60ml/phút.

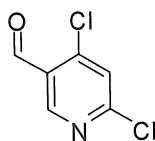
Tinh chế với độ pH = 10: Waters XBridge cỡ hạt C₁₈ 5 μ m, 19 x 100mm cột, rửa giải bằng pha động A: dung dịch NH₄OH 0,15% trong nước và pha động B: axetonitril; lưu tốc là 30ml/phút, gradien tách được tối ưu hóa cho mỗi hợp chất bằng cách áp dụng quy trình tối ưu hóa phương pháp đặc hiệu với hợp chất như đã được bộc lộ trong các tài liệu [xem "*Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization*", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, 6, 874-883 (2004)]. Thông thường, lưu tốc được dùng với cột 30 x 100mm là 60ml/phút.

Ví dụ 1

N-{[2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-đihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-6'-yl]metyl}acrylamit

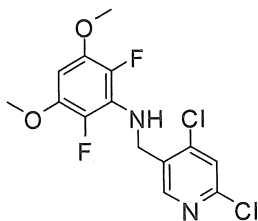


Bước 1: 4,6-điclonicotinalđehyt



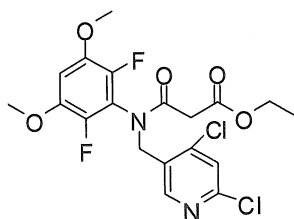
Diisobutylnhôm hydrua trong metylen clorua (50,0ml, 1,0M, 50,0mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch đã được khuấy chứa 2,4-điclo-5-carbetoxypyridin (10,0g, 45,4mmol) trong metylen clorua (100,0ml) ở nhiệt độ -78°C. Sau thời gian 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch muối Rochelle bão hòa. Sau khi khuấy trong thời gian 12 giờ, dung dịch nước được chiết bằng DCM (3x150ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong chân không để tạo ra aldehyt thô (7,51g, 42,9mmol), mà được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₆H₄Cl₂NO [M+H]⁺ m/z: 176,0; theo thử nghiệm 176,0.

Bước 2: N-[(4,6-điclopyridin-3-yl)metyl]-2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin



4,6-điclonicotinalđehyt (8,00g, 45,5mmol) được bổ sung thành các phần nhỏ vào dung dịch đã được khuấy chứa 2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin (9,03g, 47,7mmol), natri triaxetoxybohyđrua (38,0g, 180mmol) trong metylen clorua (60ml) / axit trifloaxetic (30ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau thời gian 1 giờ, các chất bay hơi được loại bỏ trong chân không (*in vacuo*) và dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (200ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được chiết bằng DCM (3×150ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô trên Na₂SO₄, và cô. Cặn được tinh chế trên silicagel (rửa giải bằng 0% đến khoảng 0% đến 40% EtOAc trong hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn (15,0g). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₁₄H₁₃Cl₂F₂N₂O₂ [M+H]⁺ m/z: 349,0; theo thử nghiệm 349,1.

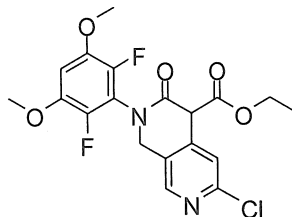
Bước 3: Etyl 3-[[[(4,6-điclopyridin-3-yl)metyl](2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)amino]-3-oxopropanoat



NaH (60% trọng lượng trong dầu khoáng, 421mg, 10,5mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa N-[(4,6-điclopyridin-3-yl)metyl]-2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin (3,50g, 10,0. mmol) trong tetrahydrofuran (20ml), ở nhiệt độ trong phòng. Sau thời gian 10 phút, etyl malonyl clorua (1,92ml, 15,0mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào. Sau thời gian 1 giờ nữa, hỗn hợp phản ứng được tối bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hòa, và chiết bằng DCM (3×100ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô trên Na₂SO₄, và cô. Cặn được tinh chế trên silicagel (rửa giải bằng 0% đến khoảng 0% đến 35% EtOAc trong hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn (4,20g, 9,1mmol). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₁₉H₁₉Cl₂F₂N₂O₅ [M+H]⁺ m/z: 463,1; theo

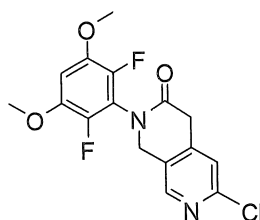
thử nghiệm 463,1.

Bước 4: Ethyl 6-clo-2-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2,7-naphthyridin-4-carboxylat



NaH (60% trọng lượng trong dầu khoáng, 337mg, 8,42mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa ethyl 3-[[[4,6-điclopyridin-3-yl)metyl](2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)amino]-3-oxopropanoat (1,50g, 3,24mmol) trong DMF (15ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp thu được được làm ấm đến 110°C. Sau thời gian 5 giờ, hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, dung dịch nước NH₄Cl bão hòa (50ml) được bổ sung vào để tạo ra chất kết tủa. Sau khi lọc, chất rắn được làm khô trong chân không (*in vacuo*) để tạo ra sản phẩm thô đã đóng vòng (0,95g, 2,23mmol). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₁₉H₁₈ClF₂N₂O₅ [M+H]⁺ m/z: 427,1; theo thử nghiệm 427,0.

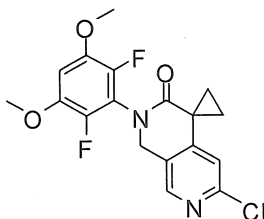
Bước 5: 6-clo-2-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1,2-đihydro-2,7-naphthyridin-3(4H)-on



Hydroclorua (4,0M trong đioxan, 2ml, 8mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa ethyl 6-clo-2-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2,7-naphthyridin-4-carboxylat (0,95g, 2,23mmol) trong 1,4-đioxan (5ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được nâng nhiệt độ lên đến 100°C. Sau 4 giờ, hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ môi trường, được tôi bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, và chiết bằng DCM (3×100ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô trên Na₂SO₄, và cô. Cặn được tinh chế trên silicagel (rửa giải

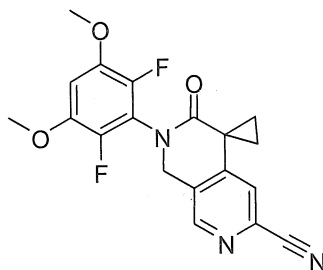
bằng 0% đến khoảng 0% đến 30% EtOAc trong DCM) để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,75g, 2,12mmol). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{16}H_{14}ClF_2N_2O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 355,1; theo thử nghiệm 355,1.

Bước 6: 6'-clo-2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1',2'-đihydro-3'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'-on



Xezi cacbonat (3,03g, 9,30mmol) và 1-bromo-2-clo-etan (701 μ l, 8,46mmol) được bổ sung liên tục vào dung dịch đã được khuấy chứa 6-clo-2-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1,4-đihydro-2,7-naphthyridin-3(2H)-on (1,50g, 4,23mmol) trong DMF (10ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau thời gian 5 giờ, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa, và chiết bằng DCM (3 $\times$ 75ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô trên Na_2SO_4 , và cô. Cặn được tinh chế trên silicagel (rửa giải bằng 0% đến khoảng 0% đến 50% EtOAc trong hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,20g, 3,15mmol). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{18}H_{16}ClF_2N_2O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 381,1; theo thử nghiệm 381,1.

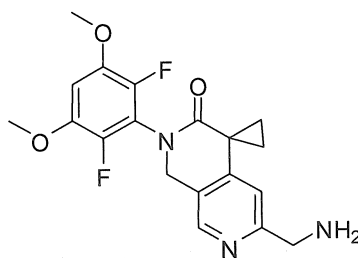
Bước 7: 2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-đihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-6'-carbonitril



Hỗn hợp phản ứng chứa 6'-clo-2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1',2'-đihydro-3'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'-on (0,40g, 1,0mmol), kẽm xyanua (0,12g, 1,0mmol) và [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]điclopalađi(II) đã được tạo phức với điclometan (theo tỷ lệ 1:1) (86mg, 0,10mmol) trong N,N-đimetylformamit

(6,9ml) được khuấy ở 130°C trong khí quyển N₂ trong thời gian 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, và chiết bằng etyl axetat (3x 20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO₄, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế trên silicagel (rửa giải bằng 0% đến khoảng 0% đến 20% EtOAc trong DCM) để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,28g). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₁₉H₁₆F₂N₃O₃ [M+H]⁺ m/z: 372,1; theo thử nghiệm 372,1.

Bước 8: 6'-(aminometyl)-2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1',2'-đihydro-3'H-spiro[xycyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'-on



Diisobutylnhôm hydrua (1,0M trong toluen, 0,54ml, 0,54mmol) được bổ sung vào vào dung dịch đã được khuấy chứa 2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-đihydro-1'H-spiro[xycyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-6'-carbonitril (99,9mg, 0,269mmol) trong THF (5ml) ở -78°C. Sau 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hòa, và chiết bằng etyl axetat (3x 20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO₄, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế trên HPLC điều chế (độ pH =2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn (15mg) ở dạng muối TFA của nó. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₁₉H₂₀F₂N₃O₃ [M+H]⁺ m/z: 376,2; theo thử nghiệm 376,1.

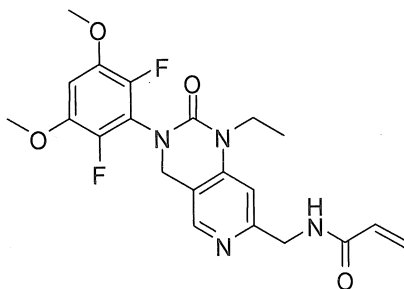
Bước 9: N-{[2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-đihydro-1'H-spiro[xycyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-6'-yl]metyl}acrylamit

N,N-điisopropyletylamin (46μl, 0,27mmol) và 2-propenoyl clorua (5,8μl, 0,072mmol) được bổ sung liên tục vào dung dịch đã được khuấy chứa 6'-(aminometyl)-2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1',2'-đihydro-3'H-spiro[xycyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'-on (25,5mg, 0,068mmol) trong metylen clorua (4,0ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau thời gian 3 phút, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hòa, chiết bằng metylen clorua. Các lớp hữu cơ kết hợp được được

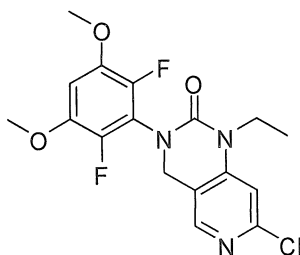
làm khô trên Na_2SO_4 , lọc, và cô đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế trên HPLC điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn (15mg) ở dạng muối TFA của nó. Theo tính toán theo phương pháp LCMS cho $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 430,2; theo thử nghiệm: 430,1. ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,63 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,07 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,31 (dd, $J = 17,1, 10,2$ Hz, 1H), 6,11 (dd, $J = 17,1, 2,1$ Hz, 1H), 5,62 (dd, $J = 10,2, 2,1$ Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,43 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,89 (s, 6H), 1,76 (q, $J = 3,9$ Hz, 2H), 1,46 (q, $J = 4,0$ Hz, 2H).

Ví dụ 2

N-((3-(2,6-điflo-3,5-đimethoxyphenyl)-1-ethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)methyl)acrylamit



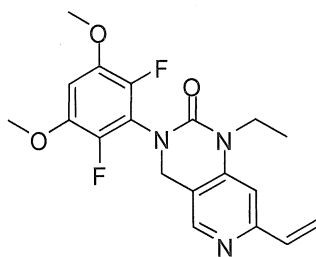
Bước 1: 7-clo-3-(2,6-điflo-3,5-đimethoxyphenyl)-1-ethyl-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



Trước hết, pyridin (0,250ml, 3,09mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa triphosgen (344mg, 1,16mmol) trong CH_2Cl_2 (12ml, 190mmol) ở 0°C . Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong thời gian 10 phút, tiếp theo bổ sung dung dịch chứa N-[(4,6-điclopyridin-3-yl)methyl]-2,6-điflo-3,5-đimethoxyanilin (điều chế được theo quy trình nêu trong Ví dụ 1, Bước 2, 900mg, 2,58mmol) trong CH_2Cl_2 (8,0ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong thời gian 1 giờ, sau thời gian đó etylamin trong THF (2,0M, 6,4ml, 13mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng,

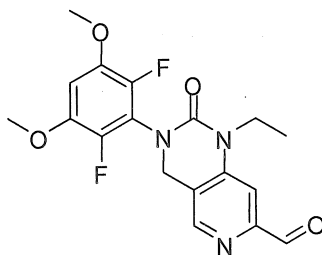
tiếp theo bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (920 μ l, 5,3mmol). Sau đó, hỗn hợp thu được được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng, khuấy qua đêm, được tôi bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (dung dịch nước), và chiết bằng EtOAc (3 x 20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄ và cô để tạo ra chất trung gian thô 1-((4,6-điclopyridin-3-yl)metyl)-1-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-3-etylure. Chất trung gian thô trước hết được hòa tan trong DMF (20ml), tiếp theo bổ sung Cs₂CO₃ (1,70g, 5,2mmol) vào. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 95°C trong thời gian 5 giờ cho đến khi hoàn thành, làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, tôi bằng nước, và chiết bằng EtOAc (3 x 20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄, và cô. Chất liệu thu được được tinh chế qua cột sắc ký (25% đến 55% EtOAc trong hexan) để tạo ra sản phẩm ở dạng rắn màu hơi vàng. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₁₇H₁₇ClF₂N₃O₃ [M+H]⁺ m/z: 384,1; theo thử nghiệm 384,1.

Bước 2: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-7-vinyl-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



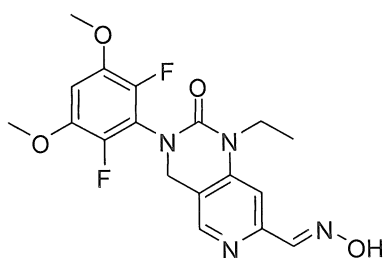
Hỗn hợp gồm 7-clo-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on (460mg, 1,20mmol), 4,4,5,5-tetrametyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolan (240 μ l, 1,4mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,08g, 0,07mmol) và kali cacbonat (0,66g, 4,8mmol) trong 1,4-đioxan (12ml) và nước (4,3ml) được khuấy ở 120°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, và chiết bằng etyl axetat (3x 20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO₄, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế trên silicagel (rửa giải bằng 0% đến khoảng 0% đến 40% EtOAc trong hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₁₉H₂₀F₂N₃O₃ [M+H]⁺ m/z: 376,1; theo thử nghiệm 376,1.

Bước 3: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-carbaldehyt



Osmi tetraoxit (0,81ml, 4% trọng lượng, 0,13mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-7-vinyl-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on (0,32g, 0,85mmol) trong 1,4-đioxan (10ml) và nước (5ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 5 phút, sau đó natri periodat (0,547g, 2,56mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các chiết phẩm kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên MgSO_4 , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

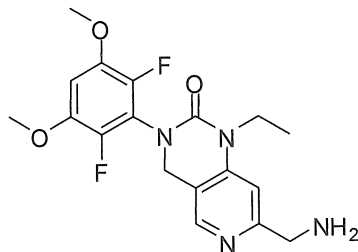
Bước 4: (E)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-carbaldehyt oxim



Hydroxylamin hydroclorua (0,21g, 3,0mmol) được bổ sung vào huyền phù đặc chứa 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-carbaldehyt thô (0,31g, 0,80mmol) và kali cacbonat (0,12g, 0,85mmol) trong metanol (6ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 70°C trong thời gian 1 giờ. Các chất bay hơi được loại bỏ và cặn được pha loãng bằng etyl axetat (20ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa, nước muối, làm khô trên MgSO_4 , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được

sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{18}H_{19}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 393,1; theo thử nghiệm 393,1.

Bước 5: 7-(aminometyl)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



Kẽm (440mg, 6,8mmol) được bổ sung thành nhiều phần vào dung dịch chứa (E)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-carbaldehyt oxim thô (0,30g, 0,76mmol) trong axit axetic (3ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, và chiết bằng etyl axetat (3x 20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Hydroclorua (0,54ml, 4,0M trong 1,4-đioxan, 2,2mmol) được bổ sung vào căn. Hỗn hợp này được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô (0,30g) ở dạng muối với HCl của nó. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{18}H_{21}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 379,2; theo thử nghiệm 379,1.

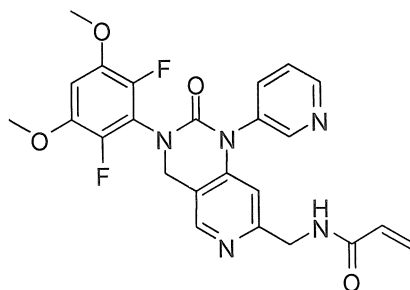
Bước 6: N-((3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit

2-propenoyl clorua (70 μ l, 0,86mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa 7-(aminometyl)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on thô (0,28, 0,74mmol) và trietylamin (350 μ l, 2,5mmol) trong axetonitril (5ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng MeOH và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (độ pH =2) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{21}H_{23}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 433,2; theo thử nghiệm 433,1. 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ 8,87 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,08 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 17,1, 10,2 Hz, 1H), 6,15 (dd, J = 17,1, 2,0

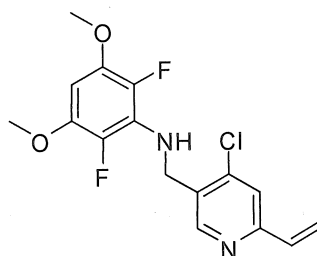
Hz, 1H), 5,68 (dd, $J = 10,2, 2,0$ Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,57 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,92 (q, $J = 5,0$ Hz, 2H), 3,89 (s, 6H), 1,18 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

Ví dụ 3

N-((3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-oxo-1-(pyridin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyridin-4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit

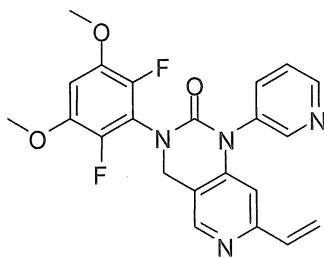


Bước 1: N-((4-clo-6-vinylpyridin-3-yl)metyl)-2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin



Hỗn hợp gồm N-[(4,6-điclopyridin-3-yl)metyl]-2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin (điều chế được theo quy trình nêu trong Ví dụ 1, Bước 2, 2,00g, 5,73mmol), 4,4,5,5-tetrametyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolan (0,98ml, 5,8mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,4g, 0,3mmol) và kali cacbonat (3,2g, 23mmol) trong 1,4-đioxan (10ml) và nước (2,0ml) được khuấy ở 120°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa, và chiết bằng etyl axetat (3×100ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO_4 , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế trên silicagel (rửa giải bằng 0% đến khoảng 0% đến 25% EtOAc trong hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,3g). Theo tính toán bằng phương pháp LC-MS cho $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 341,1; theo thử nghiệm 341,1.

Bước 2: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(pyridin-3-yl)-7-vinyl-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



3-pyridinamin (39mg, 0,41mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa N-[(4-clo-6-vinylpyridin-3-yl)metyl]-2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin (100,0mg, 0,2935mmol), paladi axetat (6,6mg, 0,029mmol), (R)-(+)-2,2'-bis(điphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (18mg, 0,029mmol), và xezi cacbonat (290mg, 0,89mmol) trong 1,4-đioxan (6ml, 80mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 130°C qua đêm trong khí quyển N₂. Sau khi làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. N-(5-(((2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)amino)metyl)-2-vinylpyridin-4-yl)pyridin-3-amin thô được sử dụng không cần tinh chế thêm. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₂₁H₂₁F₂N₄O₂ [M+H]⁺ m/z: 399,2; theo thử nghiệm 399,2.

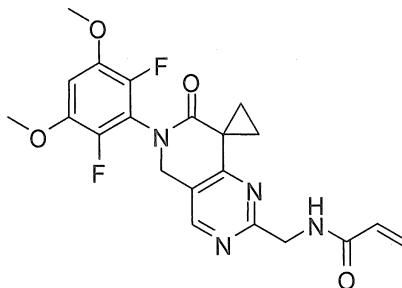
Triphosgen (87mg, 0,29mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa N-(5-(((2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)amino)metyl)-2-vinylpyridin-4-yl)pyridin-3-amin thô và N,N-điisopropyletylamin (310μl, 1,8mmol) trong tetrahydrofuran (5ml) ở 0°C. Sau thời gian 15 phút, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, pha loãng bằng EtOAc. Lóp hữu cơ được tách và rửa bằng nước, làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn, mà được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₂₂H₁₉F₂N₄O₃ [M+H]⁺ m/z: 425,2; theo thử nghiệm 425,2.

Bước 3: N-((3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-oxo-1-(pyridin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit

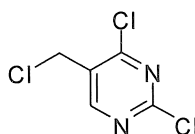
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách áp dụng quy trình tương tự các quy trình đã được mô tả ở Ví dụ 2, các bước 3 đến 6, với 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(pyridin-3-yl)-7-vinyl-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on thay cho 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-7-vinyl-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on ở bước 3. Theo tính toán theo phương pháp LCMS cho C₂₄H₂₂F₂N₅O₄ [M+H]⁺ m/z: 482,2; theo thử nghiệm: 482,2.

Ví dụ 4

N-((6'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7'-oxo-6',7'-đihydro-5'H-spiro[xyclopropan-1,8'-pyrido[4,3-d]pyrimidin]-2'-yl)metyl)acrylamit

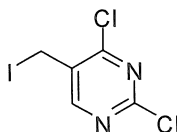


Bước 1: 2,4-điclo-5-(clometyl)pyrimidin



N,N-điisopropyletylamin (26ml, 150mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch đã được khuấy chứa 5-(hydroxymetyl)uraxil (5,0g, 35mmol) trong phosphoryl clorua (25ml, 270mmol) và toluen (6,0ml) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch thu được được đun nóng ở 110°C qua đêm. Sau khi được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm, pha loãng bằng dung dịch HCl 1N (100ml) và nước (200ml), và chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô. Cặn được tinh chế trên silicagel (rửa giải bằng 0% đến 40% EtOAc trong DCM) để tạo ra 6,4g sản phẩm mong muốn. Theo tính toán theo phương pháp LCMS cho C₅H₄Cl₃N₂[M+H]⁺ m/z: 196,9; theo thử nghiệm: 197,0.

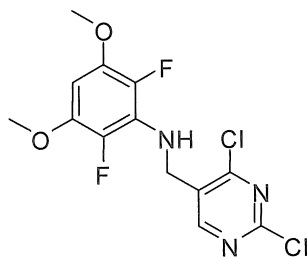
Bước 2: 2,4-điclo-5-(iodometyl)pyrimidin



Natri iđua (1,20g, 7,98mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa 2,4-điclo-5-(clometyl)pyrimidin (1,50g, 7,60mmol) trong axeton (10ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong thời gian 5 giờ, hỗn hợp phản ứng này được lọc

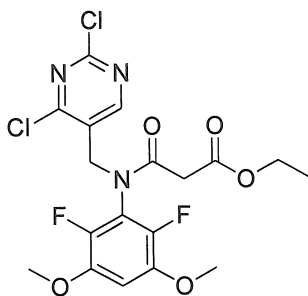
và chất rắn được rửa bằng axeton. Dịch lọc và được rửa dung dịch được kết hợp và cô. Cặn được tinh chế trên silicagel (rửa giải bằng 0% đến 40% EtOAc trong hexan) để tạo ra 1,5g sản phẩm mong muốn. Theo tính toán theo phương pháp LCMS cho $C_5H_4Cl_2IN_2[M+H]^+$ m/z: 288,9; theo thử nghiệm: 288,8.

Bước 3: N-[(2,4-điclopyrimidin-5-yl)metyl]-2,6-điflo-3,5-dimetoxyanilin



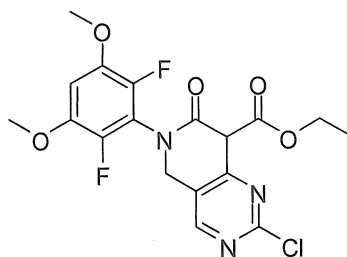
Hỗn hợp gồm 2,4-điclo-5-(iodometyl)pyrimidin (1,50g, 5,19mmol), 2,6-điflo-3,5-dimetoxyanilin (1,08g, 5,71mmol) trong N,N-điisopropyletylamin (4ml) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ. Sau khi được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế trên silicagel (rửa giải bằng 0% đến 40% EtOAc trong DCM) để tạo ra 1,70g sản phẩm mong muốn. Theo tính toán theo phương pháp LCMS cho $C_{13}H_{12}Cl_2F_2N_3O_2[M+H]^+$ m/z: 350,0; theo thử nghiệm: 350,0.

Bước 4: Etyl 3-(((2,4-điclopyrimidin-5-yl)metyl)(2,6-điflo-3,5-dimetoxyphenyl)amino)-3-oxopropanoat



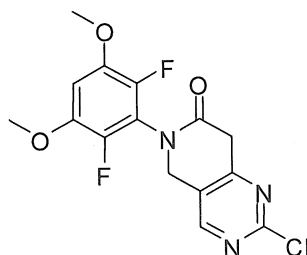
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình đã được mô tả ở Ví dụ 1, Bước 3, với N-[(2,4-điclopyrimidin-5-yl)metyl]-2,6-điflo-3,5-dimetoxyanilin thay cho N-[(4,6-điclopyridin-3-yl)metyl]-2,6-điflo-3,5-dimetoxyanilin. Theo tính toán theo phương pháp LCMS $C_{18}H_{18}Cl_2F_2N_3O_5[M+H]^+$ m/z: 464,1; theo thử nghiệm: 464,0.

Bước 5: Ethyl 2-clo-6-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-8-carboxylat



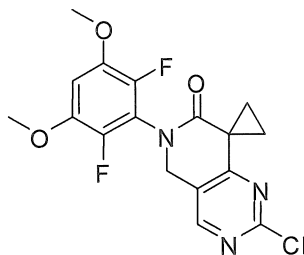
Hỗn hợp gồm ethyl 3-[[[(2,4-điclopymidin-5-yl)metyl](2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)amino]-3-oxopropanoat (1,2g, 2,6mmol) và 2-(tert-butylimino)-N,N-đietyl-1,3-đimetyl-1,3,2λ(5)-điazaphosphinan-2-amin (1,5ml, 5,17mmol) trong metylen clorua (6ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm và căn được tinh chế trên silicagel (rửa giải bằng 0% đến 40% EtOAc trong DCM) để tạo ra 0,88g sản phẩm mong muốn. Theo tính toán theo phương pháp LCMS cho $C_{18}H_{17}ClF_2N_3O_5[M+H]^+$ m/z: 428,1; theo thử nghiệm: 428,0.

Bước 6: 2-clo-6-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-5,8-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7(6H)-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như đã được mô tả ở Ví dụ 1, Bước 5, với ethyl 2-clo-6-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-8-carboxylat thay cho 6-clo-2-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2,7-naphthyridin-4-carboxylat. Theo tính toán theo phương pháp LCMS $C_{15}H_{13}ClF_2N_3O_3[M+H]^+$ m/z: 356,1; theo thử nghiệm: 356,1.

Bước 7: 2'-clo-6'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-5',6'-đihydro-7'H-spiro[xyclopropan-1,8'-pyrido[4,3-d]pyrimidin]-7'-on



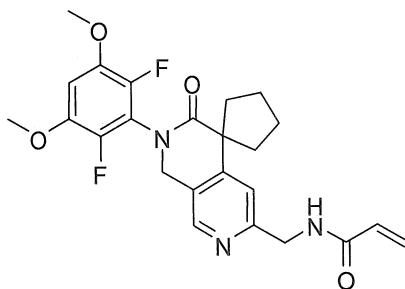
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình đã được mô tả ở Ví dụ 1, Bước 6, với 2-clo-6-(2,6-điflo-3,5-đimethoxyphenyl)-5,8-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7(6H)-on thay cho 6-clo-2-(2,6-điflo-3,5-đimethoxyphenyl)-1,4-đihydro-2,7-naphthyridin-3(2H)-on. Theo tính toán theo phương pháp LCMS $C_{17}H_{15}ClF_2N_3O_3[M+H]^+$ m/z: 382,1; theo thử nghiệm: 382,0.

Bước 8: N-((6'-(2,6-điflo-3,5-đimethoxyphenyl)-7'-oxo-6',7'-đihydro-5'H-spiro[xyclopropan-1,8'-pyrido[4,3-d]pyrimidin]-2'-yl)metyl)acrylamit

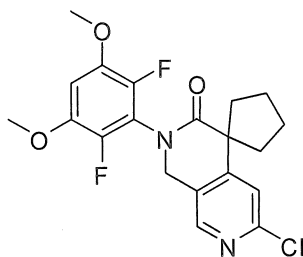
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình đã được mô tả ở Ví dụ 2, các bước 2 đến 6, với 2'-clo-6'-(2,6-điflo-3,5-đimethoxyphenyl)-5',6'-đihydro-7'H-spiro[xyclopropan-1,8'-pyrido[4,3-d]pyrimidin]-7'-on thay cho 7-clo-3-(2,6-điflo-3,5-đimethoxyphenyl)-1-etyl-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on ở bước 2. Theo tính toán theo phương pháp LCMS cho $C_{21}H_{21}F_2N_4O_4[M+H]^+$ m/z: 431,2; theo thử nghiệm: 431,1.

Ví dụ 5

N-((2'-(2,6-điflo-3,5-đimethoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-đihydro-1'H-spiro[xyclopentan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-6'-yl)metyl)acrylamit



Bước 1: 6'-clo-2'-(2,6-điflo-3,5-đimethoxyphenyl)-1'H-spiro[xyclopentan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'(2'H)-on



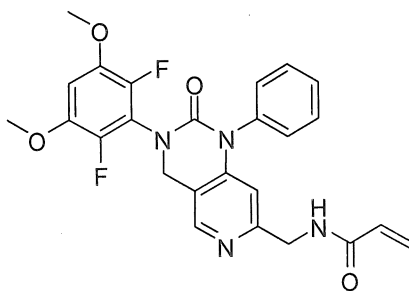
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như đã được mô tả ở Ví dụ 1, Bước 6, với 1,4-đibromobutan thay cho 1-bromo-2-clo-etan. Theo tính toán theo phương pháp LCMS cho $C_{20}H_{20}ClF_2N_2O_3[M+H]^+$ m/z: 409,1; theo thử nghiệm: 409,1.

Bước 2: N-((2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-đihydro-1'H-spiro[xyclopentan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-6'-yl)metyl)acrylamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như đã được mô tả ở Ví dụ 2, các bước 2 đến 6, với 6'-clo-2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1'H-spiro[xyclopentan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'(2'H)-on thay cho 7-clo-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on ở bước 2. Theo tính toán theo phương pháp LCMS cho $C_{24}H_{26}F_2N_3O_4[M+H]^+$ m/z: 458,2; theo thử nghiệm: 458,2. 1H NMR (600MHz, DMSO) δ 8,74 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,07 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,34 (dd, $J = 17,1, 10,3$ Hz, 1H), 6,15 (dd, $J = 17,1, 2,0$ Hz, 1H), 5,65 (dd, $J = 10,3, 2,0$ Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,51 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,90 (s, 6H), 2,38 (dt, $J = 14,4, 7,4$ Hz, 2H), 1,98 (dt, $J = 12,3, 6,4$ Hz, 2H), 1,87 – 1,73 (m, 4H).

Ví dụ 6

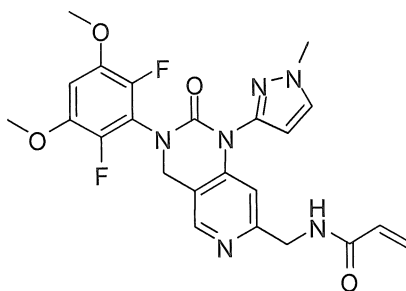
N-((3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-oxo-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình đã được mô tả ở Ví dụ 3, với anilin thay cho 3-pyridinamin ở bước 2. Theo tính toán theo phương pháp LCMS cho $C_{25}H_{23}F_2N_4O_4[M+H]^+$ m/z: 481,2; theo thử nghiệm: 481,2.

Ví dụ 7

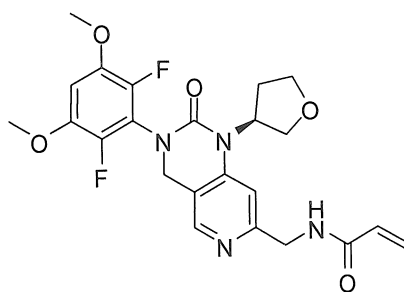
N-((3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình đã được mô tả ở Ví dụ 3, với 1-metyl-1H-pyrazol-3-amin thay cho 3-pyridinamin ở bước 2. Theo tính toán theo phương pháp LCMS cho $C_{23}H_{23}F_2N_6O_4[M+H]^+$ m/z: 485,2; theo thử nghiệm: 485,2.

Ví dụ 8

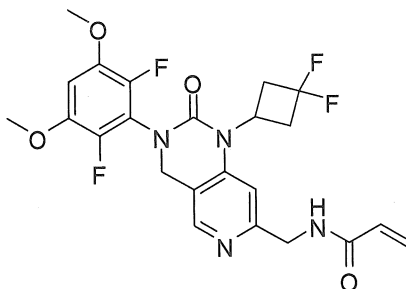
(S)-N-((3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-oxo-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình đã được mô tả ở Ví dụ 3, với (S)-tetrahydrofuran-3-amin thay cho 3-pyridinamin ở bước 2. Theo tính toán theo phương pháp LCMS cho $C_{23}H_{25}F_2N_4O_5[M+H]^+$ m/z: 475,2; theo thử nghiệm: 475,1.

Ví dụ 9

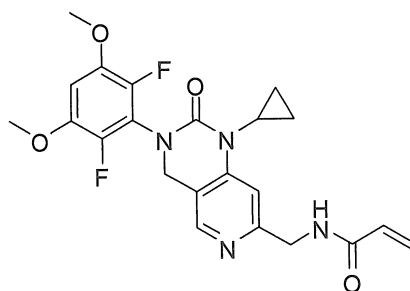
N-((3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(3,3-đifloxylobutyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđr-
opyriđo[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình đã được mô tả ở Ví dụ 3, với 3,3-đifloxylobutanamin thay cho 3-pyriđinamin ở bước 2. Theo tính toán theo phương pháp LCMS cho $C_{23}H_{23}F_4N_4O_4[M+H]^+$ m/z: 495,2; theo thử nghiệm: 495,2.

Ví dụ 10

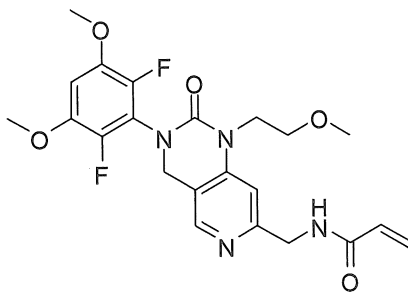
N-((1-xyclopropyl-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,4-
tetrahyđropyriđo[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như đã được mô tả ở Ví dụ 2 với xyclopropanamin thay cho etylamin ở bước 1. Theo tính toán theo phương pháp LCMS cho $C_{22}H_{23}F_2N_4O_4[M+H]^+$ m/z: 445,2; theo thử nghiệm: 445,2.

Ví dụ 11

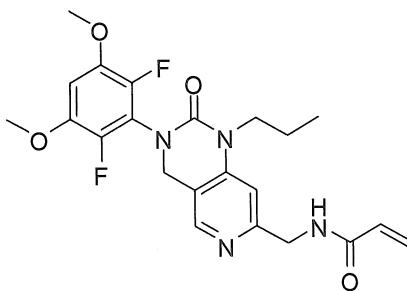
N-((3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2-metoxyetyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđropyri-
đo[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình đã được mô tả ở Ví dụ 2 với 2-metoxyetanamin thay cho etylamin ở bước 1. Theo tính toán theo phương pháp LCMS cho $C_{22}H_{25}F_2N_4O_5[M+H]^+$ m/z: 463,2; theo thử nghiệm: 463,2, 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ 8,83 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,07 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,33 (dd, $J = 17,1, 10,2$ Hz, 1H), 6,15 (dd, $J = 17,1, 2,0$ Hz, 1H), 5,68 (dd, $J = 10,2, 2,0$ Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,52 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,06 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,55 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,22 (s, 3H).

Ví dụ 12

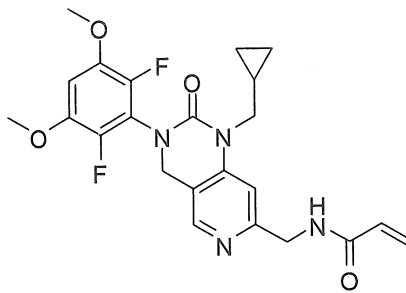
N-((3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-oxo-1-propyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]-pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình đã được mô tả ở Ví dụ 2 với propan-1-amin thay cho etylamin ở bước 1. Theo tính toán theo phương pháp LCMS cho $C_{22}H_{25}F_2N_4O_4[M+H]^+$ m/z: 447,2; theo thử nghiệm: 447,2.

Ví dụ 13

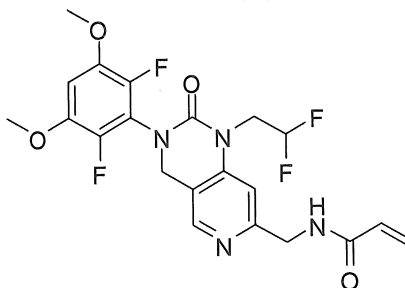
N-((1-(xyclopropylmetyl)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình đã được mô tả ở Ví dụ 2 với xyclopropylmetanamin thay cho etylamin ở bước 1. Theo tính toán theo phương pháp LCMS cho $C_{23}H_{25}F_2N_4O_4[M+H]^+$ m/z: 459,2; theo thử nghiệm: 459,1.

Ví dụ 14

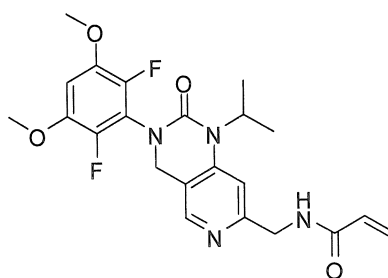
N-((3-(2,6-điflô-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2,2-điflôetyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình đã được mô tả ở Ví dụ 2 với 2,2-điflôetanamin thay cho etylamin ở bước 1. Theo tính toán theo phương pháp LCMS cho $C_{21}H_{21}F_4N_4O_4[M+H]^+$ m/z: 469,2; theo thử nghiệm: 469,1.

Ví dụ 15

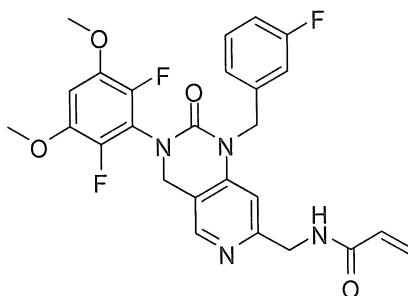
N-((3-(2,6-điflô-3,5-đimetoxyphenyl)-1-isopropyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình đã được mô tả ở Ví dụ 2 với propan-2-amin thay cho etylamin ở bước 1. Theo tính toán theo phương pháp LCMS cho $C_{22}H_{25}F_2N_4O_4[M+H]^+$ m/z: 447,2; theo thử nghiệm: 447,2

Ví dụ 16

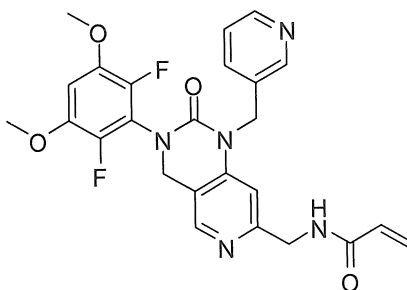
N-((3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(3-flobenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng các bước của quy trình tương tự như đã được mô tả ở Ví dụ 2 với (3-fluorophenyl)metanamin thay cho etylamin ở bước 1. Theo tính toán bằng phương pháp LCMS cho $C_{26}H_{24}F_3N_4O_4[M+H]^+$ m/z: 513,2; theo thử nghiệm: 513,2

Ví dụ 17

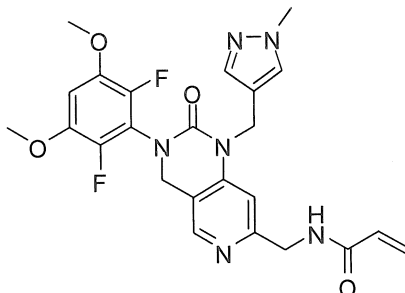
N-((3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-oxo-1-(pyridin-3-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình đã được mô tả ở Ví dụ 2 với pyridin-3-ylmetanamin thay cho etylamin ở bước 1. Theo tính toán theo phương pháp LCMS cho $C_{25}H_{24}F_2N_5O_4[M+H]^+$ m/z: 496,2; theo thử nghiệm: 496,2

Ví dụ 18

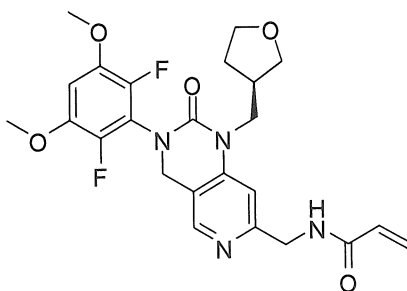
N-((3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình đã được mô tả ở Ví dụ 2 với pyridin-3-ylmetanamin thay cho etylamin ở bước 1. Theo tính toán theo phương pháp LCMS cho $C_{24}H_{25}F_2N_6O_4[M+H]^+$ m/z: 499,2; theo thử nghiệm: 499,2

Ví dụ 19

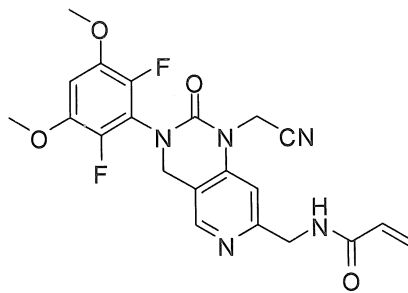
(R)-N-((3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-oxo-1-((tetrahydrofuran-3-yl)metyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình đã được mô tả ở Ví dụ 2 với (R)-(tetrahydrofuran-3-yl)metanamin thay cho etylamin ở bước 1. Theo tính toán theo phương pháp LCMS cho $C_{24}H_{27}F_2N_4O_5[M+H]^+$ m/z: 489,2; theo thử nghiệm: 489,2

Ví dụ 20

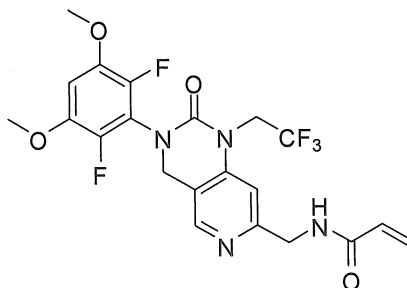
N-((1-(xyanometyl)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình đã được mô tả ở Ví dụ 2 với 2-aminoaxetonitril thay cho etylamin ở bước 1. Theo tính toán bằng phương pháp LCMS cho $C_{21}H_{20}F_2N_5O_4[M+H]^+$ m/z: 444,2; theo thử nghiệm: 444,2

Ví dụ 21

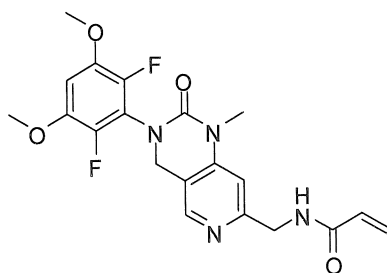
N-((3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình đã được mô tả ở Ví dụ 2 với 2,2,2-trifloetanamin thay cho etylamin ở bước 1. Theo tính toán theo phương pháp LCMS cho $C_{21}H_{20}F_5N_4O_4[M+H]^+$ m/z: 487,1; theo thử nghiệm: 487,1

Ví dụ 22

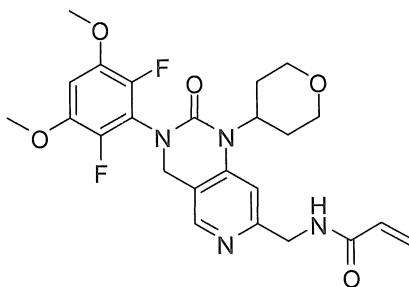
N-((3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình đã được mô tả ở Ví dụ 2 với metylamin thay cho etylamin ở bước 1. Theo tính toán theo phương pháp LCMS cho $C_{20}H_{21}F_2N_4O_4[M+H]^+$ m/z: 419,2; theo thử nghiệm: 419,1

Ví dụ 23

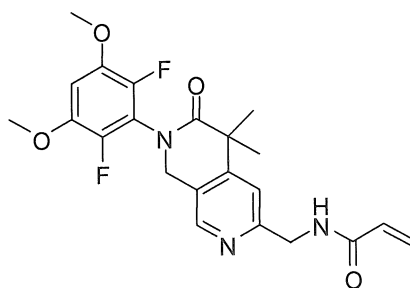
N-((3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng các bước của quy trình tương tự như đã được mô tả ở Ví dụ 2 với tetrahydro-2H-pyran-4-amin thay cho etylamin ở bước 1. Theo tính toán bằng phương pháp LCMS cho $C_{24}H_{27}F_2N_4O_5[M+H]^+$ m/z: 489,2; theo thử nghiệm: 489,2

Ví dụ 24

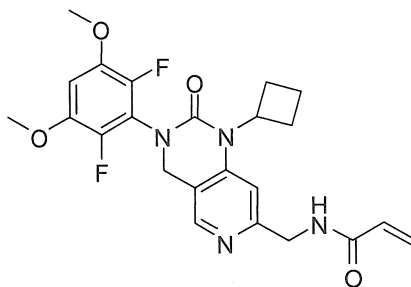
N-((7-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-5,5-đimetyl-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-2,7-naphthyridin-3-yl)metyl)acrylamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng các bước của quy trình tương tự quy trình đã được mô tả ở Ví dụ 1, với metyl iodua thay cho 1-bromo-2-clo-etan ở bước 6. Theo tính toán theo phương pháp LCMS cho $C_{22}H_{24}F_2N_3O_4[M+H]^+$ m/z: 432,2; theo thử nghiệm: 432,2

Ví dụ 25

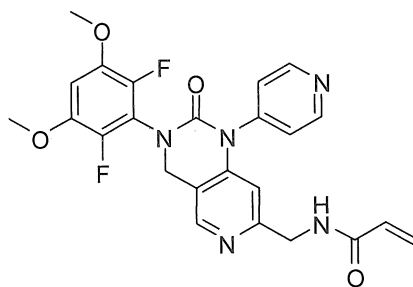
N-((1-xyclobutyl-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng các bước của quy trình tương tự quy trình đã được mô tả ở Ví dụ 2 với xyclobutylamin thay cho etylamin ở bước 1. Theo tính toán theo phương pháp LCMS cho $C_{23}H_{25}F_2N_4O_4[M+H]^+$ m/z: 459,2; theo thử nghiệm: 459,1. 1H NMR (500MHz, dmso) δ 8,82 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,05 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,33 (dd, $J = 17,1, 10,2$ Hz, 1H), 6,14 (dd, $J = 17,1, 2,0$ Hz, 1H), 5,67 (dd, $J = 10,2, 2,0$ Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,50 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,45 – 4,38 (m, 1H), 3,88 (s, 6H), 2,49 (m, 2H), 2,18 – 2,05 (m, 2H), 1,77 – 1,69 (m, 2H).

Ví dụ 26

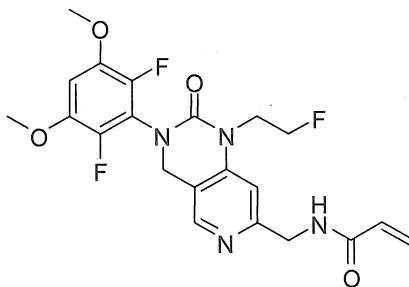
N-((3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-oxo-1-(pyridin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình đã được mô tả ở Ví dụ 3, với 4-aminopyridin thay cho 3-pyridinamin ở bước 2. Theo tính toán theo phương pháp LCMS cho $C_{24}H_{22}F_2N_5O_4[M+H]^+$ m/z: 482,2; theo thử nghiệm: 482,1

Ví dụ 27

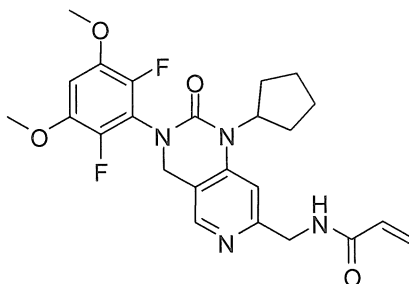
N-((3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2-floetyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình đã được mô tả ở Ví dụ 2 với 2-floetylamin hydroclorua thay cho etylamin ở bước 1. Theo tính toán theo phương pháp LCMS cho $C_{21}H_{22}F_3N_4O_4[M+H]^+$ m/z: 451,2; theo thử nghiệm: 451,1

Ví dụ 28

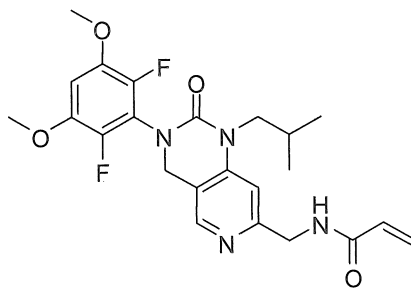
N-((1-xyclopentyl-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình đã được mô tả ở Ví dụ 3, với xyclopentylamin thay cho 3-pyridinamin ở bước 2. Theo tính toán theo phương pháp LCMS cho $C_{24}H_{27}F_2N_4O_4[M+H]^+$ m/z: 473,2; theo thử nghiệm: 473,1

Ví dụ 29

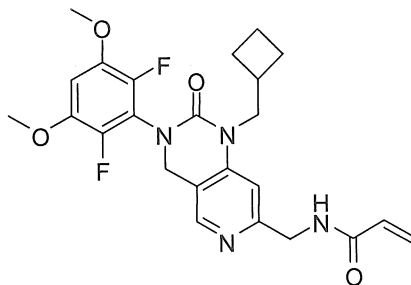
N-((3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình đã được mô tả ở Ví dụ 2 với 2-metylpropan-1-amin thay cho etylamin ở bước 1. Theo tính toán theo phương pháp LCMS cho $C_{23}H_{27}F_2N_4O_4[M+H]^+$ m/z: 461,2; theo thử nghiệm: 461,2

Ví dụ 30

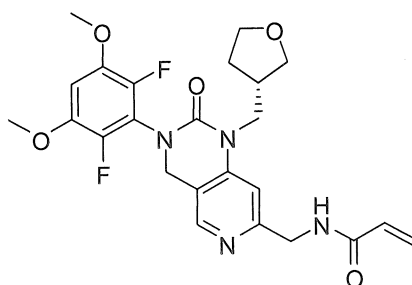
N-((1-(xyclobutylmetyl)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình đã được mô tả ở Ví dụ 2 với xyclobutylmetanamin thay cho etylamin ở bước 1. Theo tính toán theo phương pháp LCMS cho $C_{24}H_{27}F_2N_4O_4[M+H]^+$ m/z: 473,2; theo thử nghiệm: 473,2

Ví dụ 31

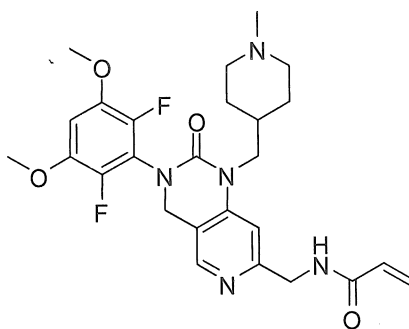
(S)-N-((3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-oxo-1-((tetrahydrofuran-3-yl)metyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit



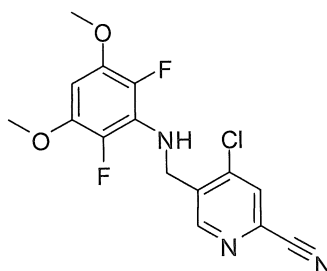
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình đã được mô tả ở Ví dụ 2 với (S)-(tetrahydrofuran-3-yl)metanamin thay cho etylamin ở bước 1. Theo tính toán theo phương pháp LCMS cho $C_{24}H_{27}F_2N_4O_5[M+H]^+$ m/z: 489,2; theo thử nghiệm: 489,2

Ví dụ 32

N-((3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-((1-metylpiiperidin-4-yl)metyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit



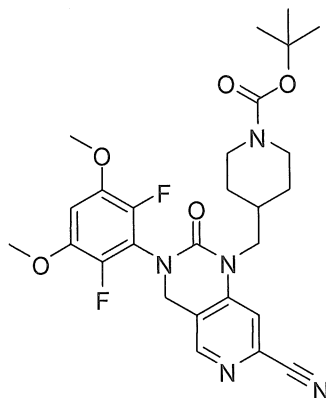
Bước 1: 4-clo-5-((2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenylamino)metyl)picolinonitril



Hỗn hợp đã được khuấy gồm N-[(4,6-điclopyridin-3-yl)metyl]-2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin (điều chế được theo quy trình nêu trong Ví dụ 1, Bước 2, 3,50g, 10,0mmol), kẽm xyanua (0,79g, 6,7mmol), tris(đibenzylidenaxeton)đipaladi(0) (0,92g, 1,0mmol) và [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]điclopaladi(II) đã được tạo phức với điclometan (theo tỷ lệ 1:1) (0,82g, 1,0mmol) trong N,N-đimetylformamit (50ml) được đun nóng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 125°C đến 130°C trong khí quyển N_2 trong thời gian 1,5 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, tôi bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, và chiết bằng etyl axetat (3x100ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế trên silicagel (rửa giải bằng 0% đến 25% EtOAc trong hexan) để tạo ra 2,57g sản phẩm mong muốn. Theo tính

toán bằng phương pháp LCMS cho $C_{15}H_{13}ClF_2N_3O_2$ $[M+H]^+$ m/z : 340,1; theo thử nghiệm: 340,0

Bước 2: *tert*-butyl 4-{[7-cyano-3-(2,6-difluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-2-oxo-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl]methyl}piperidin-1-carboxylat

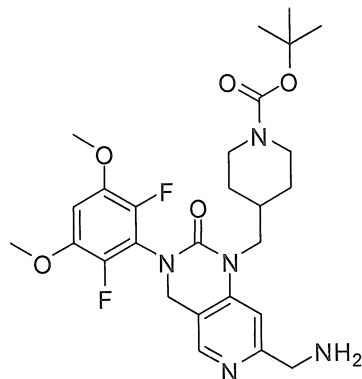


Hỗn hợp đã được khuấy gồm 4-clo-5-{[(2,6-difluoro-3,5-dimethoxyphenyl)amino]-methyl}pyridin-2-carbonitril (200mg, 0,6mmol), *tert*-butyl 4-(aminomethyl)piperidincarboxylat (170 μ l, 0,82mmol), paladi axetat (13mg, 0,059mmol), (*R*)-(+)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (37mg, 0,059mmol), và xezi cacbonat (580mg, 1,8mmol) trong 1,4-dioxan (10ml) được đun nóng ở nhiệt độ 110°C trong khí quyển N_2 trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng etyl axetat, lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

N,N-diisopropyletylamin (620 μ l, 3,5mmol) và triphosgen (170mg, 0,59mmol) được bổ sung liên tục vào dung dịch đã được khuấy chứa cặn nêu trên trong tetrahydrofuran (8ml), ở nhiệt độ trong phòng. Sau thời gian 30 phút, NaOH (2N trong nước, 2ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, và chiết bằng etyl axetat (3x 20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế trên silicagel (rửa giải bằng 0% đến 45% EtOAc trong hexan) để tạo ra 0,20g sản

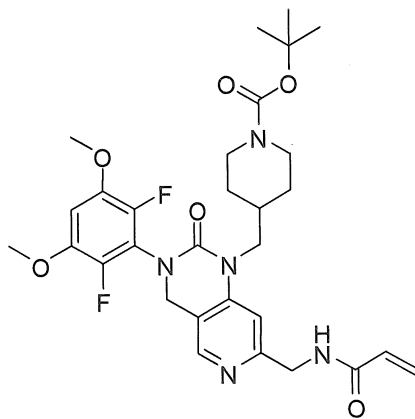
phẩm mong muốn. Theo tính toán theo phương pháp LCMS cho $C_{27}H_{31}F_2N_5NaO_5$ $[M+Na]^+$ m/z: 566,2; theo thử nghiệm: 566,2

Bước 3: *tert*-butyl 4-((7-(aminometyl)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-oxo-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)metyl)piperidin-1-carboxylat



HCl (1,0M trong nước, 680 μ l, 0,68mmol) và Pd/C (10% trọng lượng, 20mg) được bổ sung liên tục vào dung dịch chứa *tert*-butyl 4-{[7-xyano-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-oxo-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl]metyl}piperidin-1-carboxylat (200mg, 0,4mmol) trong metanol (5,0ml), ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển H_2 trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc, và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô ở dạng muối với HCl của nó. Theo tính toán bằng phương pháp LCMS cho $C_{27}H_{36}F_2N_5O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 548,3; theo thử nghiệm: 548,3.

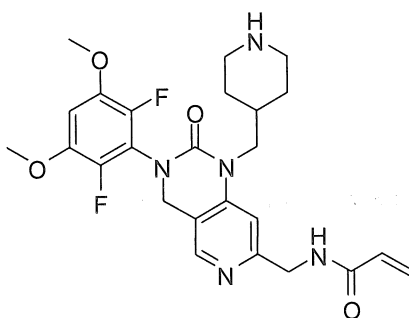
Bước 4: *tert*-butyl 4-((7-(acrylamidometyl)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-oxo-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)metyl)piperidin-1-carboxylat



Triethylamin (160 μ l, 1,1mmol) và 2-propenoyl clorua (27 μ l, 0,34mmol) được bổ sung liên tục vào dung dịch đã được khuấy chứa *tert*-butyl 4-((7-(aminometyl)-3-(2,6-

điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-oxo-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)metyl)piperidin-1-carboxylat (186mg, 0,34mmol) trong axetonitril (2ml), ở nhiệt độ trong phòng. Sau thời gian 30 phút, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa, và chiết bằng etyl axetat (3x20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO_4 , lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế trên silicagel (rửa giải bằng 0% đến 100% EtOAc trong DCM) để tạo ra 0,09g sản phẩm mong muốn. Theo tính toán theo phương pháp LCMS cho $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 602,3; theo thử nghiệm: 602,2.

Bước 5: N-((3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-oxo-1-(piperidin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit



TFA (1ml) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa tert-butyl 4-((7-(acrylamidometyl)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-oxo-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)metyl)piperidin-1-carboxylat (90mg, 0,15mmol) trong DCM (1ml), ở nhiệt độ trong phòng. Sau thời gian 1 giờ, các chất bay hơi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. Theo tính toán bằng phương pháp LCMS cho $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 502,2; theo thử nghiệm: 502,2.

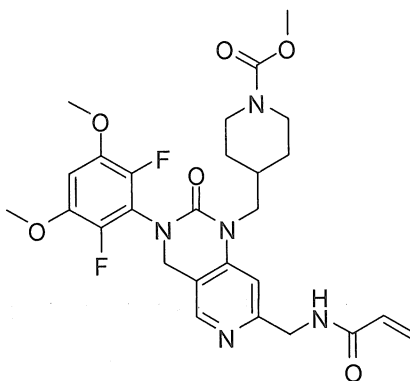
Bước 6: N-((3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-((1-methylpiperidin-4-yl)metyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit

Formaldehyt (10,0M trong nước, 6,2 μl , 0,062mmol) và N,N-điisopropyletylamin (14 μl , 0,082mmol) được bổ sung liên tục vào dung dịch đã được khuấy chứa N-{[3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-oxo-1-(piperidin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl}acrylamit 2,2,2-trifloaxetat (15mg, 0,030mmol) trong tetrahydrofuran (1ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau thời gian 5 phút, natri triaxetoxibohyđrua (13mg, 0,062mmol) được bổ sung vào. Sau thời gian

2 giờ nữa, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng MeOH và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (độ pH =10, axetonitril/nước+NH₄OH) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Theo tính toán theo phương pháp LCMS cho C₂₆H₃₂F₂N₅O₄ [M+H]⁺ m/z: 516,2; theo thử nghiệm: 516,2.

Ví dụ 33

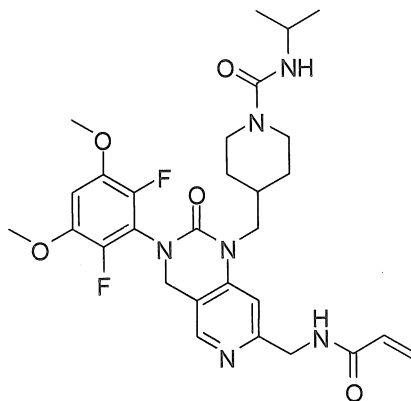
Metyl 4-((7-(acrylamidometyl)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-oxo-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)metyl)piperidin-1-carboxylat



N,N-điisopropyletylamin (14μl, 0,082mmol) và metyl clorofomat (2,4μl, 0,031mmol) được bổ sung liên tục vào dung dịch đã được khuấy chứa N-{[3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-oxo-1-(piperidin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl]metyl}acrylamit 2,2,2-trifloaxetat (điều chế được theo quy trình nêu trong Ví dụ 32, Bước 5, 15mg, 0,030mmol) trong tetrahydrofuran (1,0ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau thời gian 30 phút, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng MeOH và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (độ pH =10, axetonitril/nước+NH₄OH) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Theo tính toán theo phương pháp LCMS cho C₂₇H₃₂F₂N₅O₆ [M+H]⁺ m/z: 560,2; theo thử nghiệm: 560,3.

Ví dụ 34

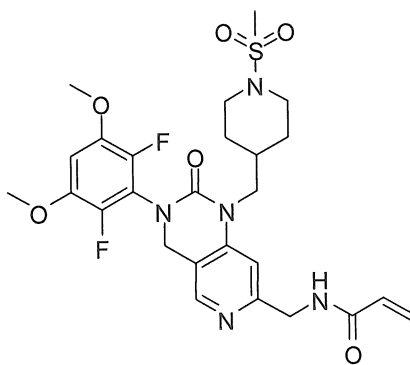
4-((7-(acrylamidometyl)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-oxo-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)metyl)-N-isopropylpiperidin-1-carboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình đã được mô tả ở Ví dụ 33, với 2-isoxyanatopropan thay cho methyl clorofomat. Theo tính toán theo phương pháp LCMS cho $C_{29}H_{37}F_2N_6O_5[M+H]^+$ m/z: 587,3; theo thử nghiệm: 587,2

Ví dụ 35

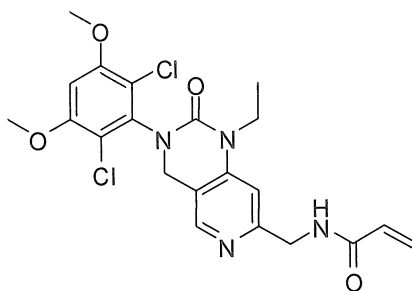
N-((3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-((1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)metyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit



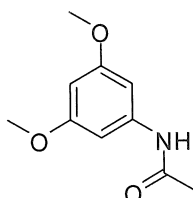
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình đã được mô tả ở Ví dụ 33, với metansulfonyl clorua thay cho methyl clorofomat. LCMS cho $C_{26}H_{32}F_2N_5O_6S[M+H]^+$ m/z: 580,2; theo thử nghiệm: 580,1

Ví dụ 36

N-((3-(2,6-điclo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit

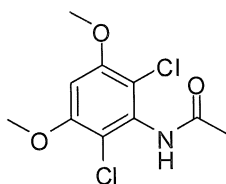


Bước 1: N-(3,5-đimethoxyphenyl)axetamit



Axetic anhydrit (10,2ml, 108mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch đã được khuấy chứa 3,5-đimethoxyanilin (15,0g, 97,9mmol) trong toluen (200ml). Sau thời gian 3 giờ, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng 100ml hexan, lọc và chất rắn được rửa bằng toluen/hexan (theo tỷ lệ 2:1, 30ml), tiếp đó là hexan. Chất rắn được làm khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất mong muốn (18,9g). Theo tính toán bằng phương pháp LCMS cho $C_{10}H_{14}NO_3[M+H]^+$ m/z: 196,1; theo thử nghiệm: 196,2.

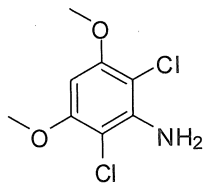
Bước 2: N-(2,6-điclo-3,5-đimethoxyphenyl)axetamit



Sulfuryl clorua (13,0ml, 160mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào huyền phù được khuấy chứa N-(3,5-đimethoxyphenyl)axetamit (16,0g, 82,0mmol) trong axetonitril (200ml) trong thời gian 5 phút ở 0°C. Sau thời gian 30 phút, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (125ml), lọc và chất rắn được rửa bằng nước và hexan để tạo ra sản phẩm mong muốn, (8,5g). Dịch lọc được pha loãng bằng 100ml dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, sau đó được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế trên silicagel (rửa giải bằng 0% đến 40%

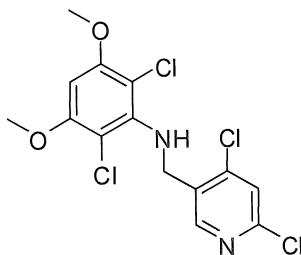
EtOAc trong hexan) để tạo ra 10,0g sản phẩm mong muốn nữa. Theo tính toán theo phương pháp LCMS cho $C_{10}H_{12}Cl_2NO_3$ $[M+H]^+$ m/z: 264,0; theo thử nghiệm: 263,9.

Bước 3: 2,6-điclo-3,5-đimetoxyanilin



N-(2,6-điclo-3,5-đimetoxyphenyl)axetamit (8,5g, 32mmol) được hòa tan trong etanol (160ml), sau đó dung dịch chứa kali hydroxit (9,0g, 160mmol) trong nước (80ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được làm tăng nhiệt độ để hồi lưu và khuấy trong thời gian 48 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, chất kết tủa màu trắng được gom bằng cách lọc và rửa bằng nước lạnh, sau đó được sấy khô để thu được sản phẩm mong muốn (6,0g). Theo tính toán theo phương pháp LCMS cho $C_8H_{10}Cl_2NO_2$ $[M+H]^+$ m/z: 222,0; theo thử nghiệm: 221,9.

Bước 4: 2,6-điclo-N-((4,6-điclopyridin-3-yl)metyl)-3,5-đimetoxyanilin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình đã được mô tả ở Ví dụ 1, Bước 2 với 2,6-điclo-3,5-đimetoxyanilin thay cho 2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin. Theo tính toán theo phương pháp LCMS cho $C_{14}H_{13}Cl_4N_2O_2$ $[M+H]^+$ m/z: 381,0; theo thử nghiệm: 381,0

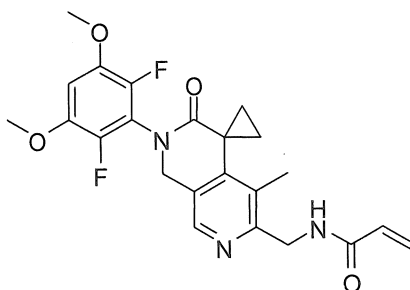
Bước 5: N-((3-(2,6-điclo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình đã được mô tả ở Ví dụ 2 với 2,6-điclo-N-((4,6-điclopyridin-3-yl)metyl)-3,5-đimetoxyanilin (Bước 4) thay cho 2,6-điflo-N-((4,6-điclopyridin-3-

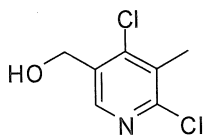
yl)metyl)-3,5-đimetoxyanilin ở bước 1. Theo tính toán theo phương pháp LCMS cho $C_{21}H_{23}Cl_2N_4O_4[M+H]^+$ m/z: 465,1; theo thử nghiệm: 465,1.

Ví dụ 37

N-((2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-5'-metyl-3'-oxo-2',3'-đihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-6'-yl)metyl)acrylamit

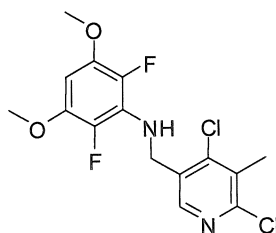


Bước 1:(4,6-điclo-5-metylpyridin-3-yl)metanol



Diisobutylnhôm hydrua (1,0M trong toluen, 60ml, 60mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch đã được khuấy chứa etyl 4,6-điclo-5-metylnicotinat (6,70g, 28,6mmol) trong metylen clorua (100ml) ở nhiệt độ -78°C . Sau thời gian 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch nước kali natri tartrat bão hòa (7ml), sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lớp hữu cơ được tách và lớp nước được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên MgSO_4 , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô (5,46g). Theo tính toán theo phương pháp LCMS cho $C_7H_8Cl_2NO[M+H]^+$ m/z: 192,0; theo thử nghiệm: 192,0

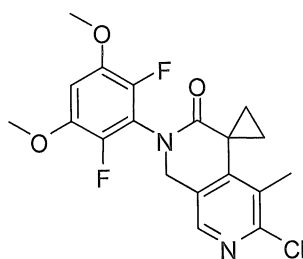
Bước 2: N-((4,6-điclo-5-metylpyridin-3-yl)metyl)-2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin



N,N-diisopropyletylamin (9,90ml, 56,9mmol) và metansulfonyl clorua (2,9ml, 37mmol) được bổ sung liên tục vào dung dịch đã được khuấy chứa (4,6-điclo-5-metylpyridin-3-yl)metanol (5,46g, 28,4mmol) trong metylen clorua (100ml) ở nhiệt độ 0°C. Sau thời gian 2 giờ nữa, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, và chiết bằng DCM (3x100ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO₄, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin (7,5g, 40mmol) được bổ sung vào cặn nêu trên trong N,N-diisopropyletylamin (24ml, 140mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, tôi bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, và chiết bằng etyl axetat (3 x 100ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO₄, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế trên silicagel (rửa giải bằng 0% đến 25% EtOAc trong hexan) để tạo ra 7,5g sản phẩm mong muốn. Theo tính toán theo phương pháp LCMS cho C₁₅H₁₅Cl₂F₂N₂O₂[M+H]⁺ m/z: 363,0; theo thử nghiệm: 363,0

Bước 3: 6'-clo-2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-5'-metyl-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'(2'H)-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình đã được mô tả ở Ví dụ 1, các bước 3 đến 6, với N-((4,6-điclo-5-metylpyridin-3-yl)metyl)-2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin (Bước 2) thay cho N-((4,6-điclopyridin-3-yl)metyl)-2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin ở Bước 3. Theo tính toán theo phương pháp LCMS cho C₁₉H₁₈ClF₂N₂O₃[M+H]⁺ m/z: 395,1; theo thử nghiệm: 395,1.

Bước 4: N-((2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-5'-metyl-3'-oxo-2',3'-đihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-6'-yl)metyl)acrylamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình đã được mô tả ở Ví dụ 2, các bước 2 đến 6, với 6'-clo-2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-5'-metyl-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'(2'H)-on (Bước 3) thay cho 7-clo-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on ở Bước 2. Theo tính toán theo phương pháp LCMS cho $C_{23}H_{24}F_2N_3O_4[M+H]^+$ m/z: 444,2; theo thử nghiệm: 444,2.

Ví dụ A

Thử nghiệm enzym FGFR

Hiệu lực ức chế của các hợp chất làm ví dụ được đo theo thử nghiệm enzym mà đo mức độ phosphoryl hóa peptit bằng cách áp dụng phép đo FRET để phát hiện mức tạo ra sản phẩm. Các chất ức chế đã được pha loãng theo bậc trong DMSO và thể tích 0,5 μ l được chuyển sang các lỗ của đĩa loại 384 lỗ. Đối với FGFR3, thể tích 10 μ l enzym FGFR3 (Millipore) đã được pha loãng trong dung dịch đệm thử nghiệm (50mM HEPES, 10mM $MgCl_2$, 1mM EGTA, 0,01% Tween-20, 5mM DTT, độ pH=7,5) được bổ sung vào đĩa và được ủ trước trong thời gian từ 5 phút đến 10 phút và đến 4 giờ. Các đối chứng thích hợp (mẫu rỗng enzym và enzym không có chất ức chế) cũng được bao gồm trên đĩa này. Thử nghiệm này được khơi mào bằng cách bổ sung 10 μ l dung dịch chứa cơ chất peptit EQEDEPEGDYFEWLE đã được gắn biotin (SEQ ID NO: 1) và ATP (nồng độ cuối cùng lần lượt là 500nM và 140 μ M) trong dung dịch đệm thử nghiệm vào các lỗ. Đĩa này được ủ ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 1 giờ. Các phản ứng được kết thúc bằng cách bổ sung 10 μ l/lỗ dung dịch tôi (50mM Tris, 150mM NaCl, 0,5mg/ml BSA, độ pH=7,8; 30mM EDTA với các chất phản ứng Perkin Elmer Lance ở nồng độ 3,75nM Eu-kháng thể PY20 và 180nM APC-Streptavidin). Đĩa này được để cân bằng trong thời gian ~1 giờ trước khi quét các lỗ trên đầu đọc đĩa PheraStar (do BMG Labtech cung cấp).

FGFR1, FGFR2, và FGFR4 được đo trong các điều kiện tương đương với các thay đổi dưới đây về nồng độ enzym và ATP: lần lượt 0,02nM và 210uM đối với FGFR1, lần lượt 0,01nM và 100uM đối với FGFR2, và lần lượt 0,04nM và 600uM đối với FGFR4. Các enzym đều được mua từ Millipore hoặc Invitrogen.

GraphPad Prism3 được áp dụng để phân tích dữ liệu. Các trị số IC_{50} thu được bằng cách khớp dữ liệu vào phương trình về liều lượng-đáp ứng hình xichma với độ

dốc khả biến. $Y = \text{đáy} + (\text{đỉnh-đáy}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{độ dốc đảo}))}$, trong đó X là logarit của nồng độ và Y là mức đáp ứng. Các hợp chất có IC_{50} bằng 1 μM hoặc thấp hơn được xem là có hoạt tính.

Đã thấy rằng các hợp chất theo sáng chế là các chất ức chế chọn lọc đối với FGFR4 theo thử nghiệm enzym FGFR. Bảng 1 thể hiện dữ liệu IC_{50} đối với các hợp chất theo sáng chế đã được thử nghiệm theo thử nghiệm enzym FGFR sau khi pha loãng trong dung dịch đệm thử nghiệm, bổ sung vào đĩa này và ủ sơ bộ trong thời gian 4 giờ. Ký hiệu: “+” biểu thị IC_{50} thấp hơn 10nM; “++” biểu thị IC_{50} cao hơn hoặc bằng 10nM nhưng thấp hơn 30nM; “+++” biểu thị IC_{50} cao hơn hoặc bằng 30nM nhưng thấp hơn 200nM; và “++++” biểu thị IC_{50} cao hơn hoặc bằng 200nM.

Bảng 1

Ví dụ số	IC_{50} đối với FGFR1 (nM)	IC_{50} đối với FGFR2 (nM)	IC_{50} đối với FGFR3 (nM)	IC_{50} đối với FGFR4 (nM)
1	+++	+++	+++	+
2	++++	++++	++++	+
3	++++	++++	++++	++
4	++++	++++	++++	++
5	++++	++++	++++	+
6	++++	++++	++++	++
7	++++	++++	++++	++
8	++++	++++	++++	+
9	++++	++++	++++	++
10	++++	++++	++++	++
11	++++	++++	++++	+
12	++++	++++	++++	+
13	+++	++++	+++	+

14	++++	++++	++++	+
15	++++	++++	++++	+
16	+++	+++	+++	++
17	++++	++++	++++	++
18	+++	+++	+++	+
19	++++	++++	++++	+
20	++++	++++	++++	+
21	++++	++++	++++	+
22	++++	++++	++++	++
23	++++	+++	++++	++
24	++++	++++	++++	+++
25	++++	++++	++++	++
26	++++	++++	++++	++
27	++++	++++	++++	+
28	+++	+++	+++	+
29	+++	+++	++++	+
30	+++	+++	++++	+
31	++++	++++	++++	+
32	++++	++++	++++	+++
33	++++	++++	+++	+
34	++++	++++	++++	+
35	++++	++++	++++	+
36	++++	++++	++++	+
37	++++	++++	++++	++

Bảng 2 thể hiện dữ liệu IC₅₀ đối với các hợp chất theo sáng chế đã được thử nghiệm trong thử nghiệm enzym FGFR sau khi pha loãng trong dung dịch đệm thử nghiệm, bổ sung vào đĩa và ủ sơ bộ trong thời gian 5 phút đến 10 phút. Ký hiệu: “+” biểu thị IC₅₀ thấp hơn 10nM; “++” biểu thị IC₅₀ cao hơn hoặc bằng 10nM nhưng thấp hơn 30nM; “+++” biểu thị IC₅₀ cao hơn hoặc bằng 30nM nhưng thấp hơn 200nM; và “++++” biểu thị IC₅₀ cao hơn hoặc bằng 200nM.

Bảng 2

Ví dụ số	IC ₅₀ đối với FGFR1 (nM)	IC ₅₀ đối với FGFR2 (nM)	IC ₅₀ đối với FGFR3 (nM)	IC ₅₀ đối với FGFR4 (nM)
1	+++	++++	++++	+

Ví dụ B

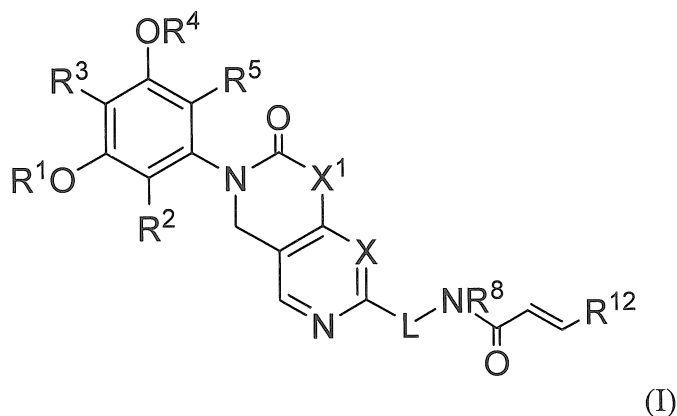
Thử nghiệm tế bào FGFR4 và thử nghiệm *in vivo*

Hoạt tính ức chế FGFR4 của các hợp chất làm ví dụ ở tế bào, mô, và/hoặc động vật có thể được thể hiện theo một hoặc nhiều thử nghiệm hoặc mẫu đã được bộc lộ trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, trong tài liệu: French *et al.* “*Targeting FGFR4 Inhibits Hepatocellular Carcinoma in Preclinical Mouse Models*”, PLoS ONE, May 2012, Vol. 7, Issue 5, e36713, đưa vào đây hoàn toàn bằng cách viện dẫn

Từ phần mô tả trên đây, các cải biến khác theo sáng chế, ngoài các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này, sẽ là rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này. Các cải biến này cũng được nhằm bao hàm trong phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo. Mọi tài liệu viện dẫn, kể cả các bằng độc quyền sáng chế, các đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế, và các công bố, đã được trích dẫn trong đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế này đều được đưa hoàn toàn vào đây bằng cách viện dẫn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

X^1 là $CR^{10}R^{11}$ hoặc NR^7 ;

X là N hoặc CR^6 ;

R^1 là C_{1-3} alkyl hoặc C_{1-3} haloalkyl;

R^2 là H , halo, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, CN , hoặc C_{1-3} alkoxy;

R^3 là H , halo, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, CN , hoặc C_{1-3} alkoxy;

R^4 là C_{1-3} alkyl hoặc C_{1-3} haloalkyl;

R^5 là H , halo, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, CN , hoặc C_{1-3} alkoxy;

R^6 được chọn từ H và C_{1-6} alkyl;

R^7 được chọn từ $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N , O và S , và gốc heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N , O và S ; trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và các nhóm heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh của R^7 tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ R^{10A} ;

L là $-(CR^{13}R^{14})_n-$, trong đó R^{13} và R^{14} độc lập là H , C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, trong đó C_{1-6}

alkyl, C₆₋₁₀ aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R¹⁷;

chỉ số dưới dòng n bằng 1 hoặc 2;

R⁸ là H hoặc C₁₋₄ alkyl mà tùy ý được thế bằng halo, CN, OR^{a9}, C(O)NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}C(O)R^{b9}, NR^{c9}C(O)OR^{a9}, NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}S(O)R^{b9}, NR^{c9}S(O)₂R^{b9}, NR^{c9}S(O)₂NR^{c9}R^{d9}, S(O)R^{b9}, S(O)NR^{c9}R^{d9}, S(O)₂R^{b9}, S(O)₂NR^{c9}R^{d9}, phenyl, C₃₋₇ xycloalkyl, gốc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, hoặc gốc heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S; trong đó mỗi nhóm phenyl, C₃₋₇ xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và các nhóm heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh của R⁸ tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 R¹⁹;

R¹⁰ và R¹¹ độc lập được chọn từ C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, gốc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, và gốc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S; trong đó từng nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và các nhóm heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh của R¹⁰ và R¹¹ tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 R^{10A};

mỗi gốc R^{10A} chọn một cách độc lập trong số halo, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, C(=NR^{c4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{c4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, phenyl, C₃₋₆ xycloalkyl, gốc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, và gốc heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S; trong đó mỗi nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, phenyl, C₃₋₆ xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và nhóm heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh của R^{10A} tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ R¹⁹;

mỗi gốc R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} độc lập được chọn từ H, C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl, C₁₋₄ haloalkyl, phenyl, C₃₋₆ xycloalkyl, gốc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có

cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, và gốc heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S; trong đó mỗi nhóm C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl, phenyl, C₃₋₆ xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và nhóm heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh của R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ R¹⁹;

theo cách khác, R^{c4} và R^{d4} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh mà tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ R¹⁹;

mỗi gốc R^{e4} là H hoặc C₁₋₄ alkyl;

theo cách khác, R¹⁰ và R¹¹ cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm xycloalkyl có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh hoặc nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 cạnh; trong đó từng nhóm xycloalkyl có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh và nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 R^{10A};

R¹² là H hoặc C₁₋₄ alkyl mà tùy ý được thế bằng R¹⁷;

mỗi gốc R¹⁷ được chọn một cách độc lập trong số halo, CN, NO₂, OR^{a7}, SR^{a7}, C(O)R^{b7}, C(O)NR^{c7}R^{d7}, C(O)OR^{a7}, OC(O)R^{b7}, OC(O)NR^{c7}R^{d7}, C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}, N-R^{c7}C (=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(O)R^{b7}, NR^{c7}C(O)OR^{a7}, NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}S(O)R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂NR^{c7}R^{d7}, S(O)R^{b7}, S(O)NR^{c7}R^{d7}, S(O)₂R^{b7}, S(O)₂NR^{c7}R^{d7}, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, phenyl, C₃₋₆ xycloalkyl, gốc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, và gốc heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S; trong đó mỗi nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, phenyl, C₃₋₆ xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và các nhóm heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh của R¹⁷ tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ R¹⁹;

mỗi gốc R^{a7}, R^{b7}, R^{c7}, và R^{d7} độc lập được chọn từ H, C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl, C₁₋₄ haloalkyl, phenyl, C₃₋₆ xycloalkyl, gốc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, và gốc

heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh có cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S; trong đó mỗi nhóm C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl, phenyl, C₃₋₆ xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và các nhóm heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh của R^{a7}, R^{b7}, R^{c7}, và R^{d7} tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ R¹⁹;

theo cách khác, R^{c7} và R^{d7} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh mà tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ R¹⁹;

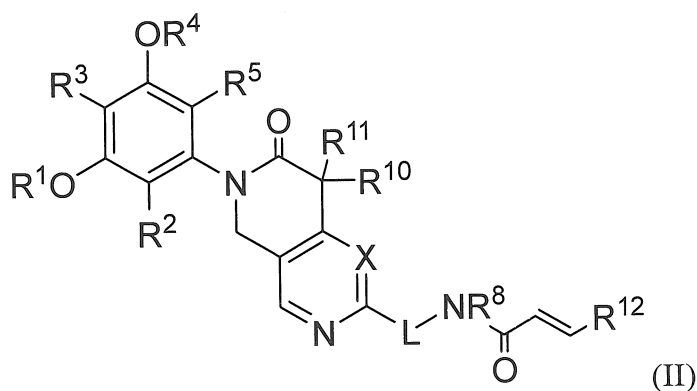
mỗi gốc R^{c7} độc lập là H hoặc C₁₋₄ alkyl;

mỗi gốc R¹⁹ chọn một cách độc lập trong số halo, CN, NO₂, OR^{a9}, SR^{a9}, C(O)R^{b9}, C(O)NR^{c9}R^{d9}, C(O)OR^{a9}, OC(O)R^{b9}, OC(O)NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}C(O)R^{b9}, NR^{c9}C(O)OR^{a9}, NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}S(O)R^{b9}, NR^{c9}S(O)₂R^{b9}, NR^{c9}S(O)₂NR^{c9}R^{d9}, S(O)R^{b9}, S(O)NR^{c9}R^{d9}, S(O)₂R^{b9}, S(O)₂NR^{c9}R^{d9}, C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl, và C₁₋₄ haloalkyl;

mỗi gốc R^{a9}, R^{c9}, và R^{d9} độc lập được chọn từ H và C₁₋₄ alkyl; và

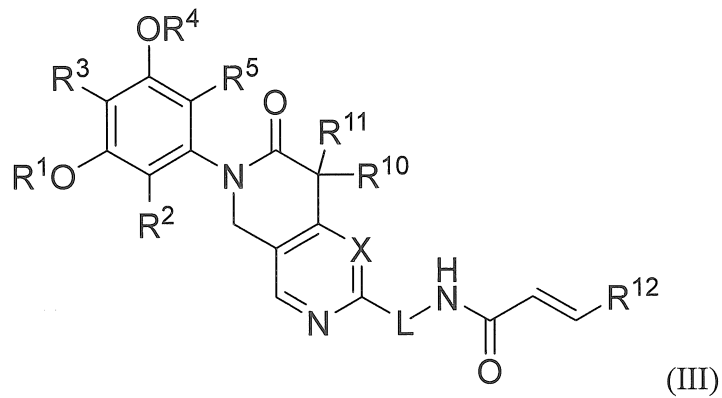
mỗi gốc R^{b9} độc lập là C₁₋₄ alkyl.

2. Hợp chất theo điểm 1, có công thức (II):



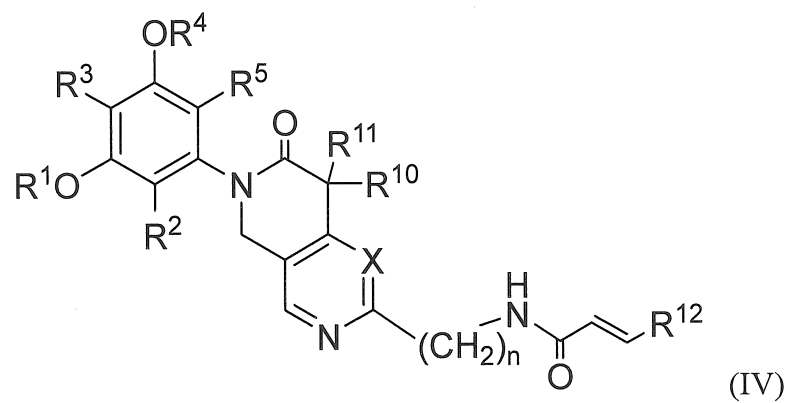
hoặc muối được dụng của nó.

3. Hợp chất theo điểm 1, có công thức (III):



hoặc muối được dụng của nó.

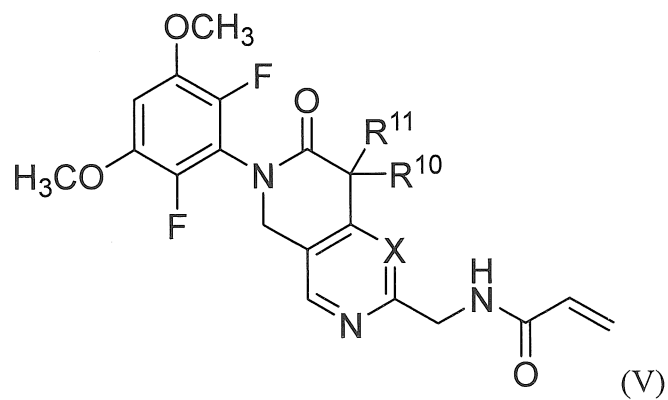
4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, có công thức (IV):



hoặc muối được dụng của nó.

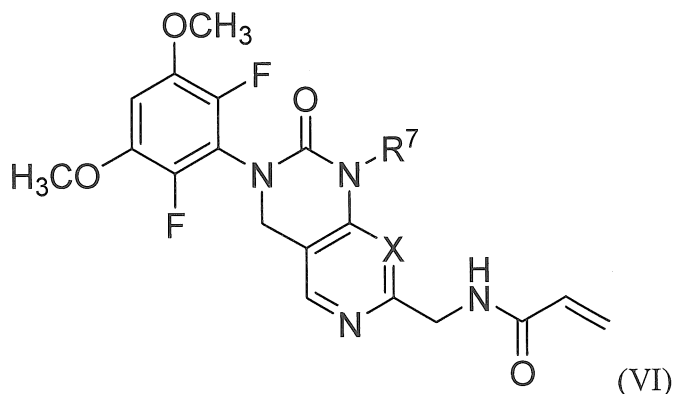
5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R² là F và R⁵ là F.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, có công thức (V):



hoặc muối được dụng của nó.

7. Hợp chất theo điểm 1, có công thức (VI):



hoặc muối được dụng của nó.

8. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 7, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R⁷ là C₁₋₆ alkyl, phenyl, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, C₃₋₆ xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, mỗi nhóm trong số này tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 thành phần được chọn từ halo, C₁₋₄ alkyl, CN, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ alkoxy, phenyl, C₃₋₆ xycloalkyl, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 7 và 8, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R⁷ là metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-butyl, xyanometyl, 2,2,2-trifloetyl, phenyl, 3-pyridyl, 1-metyl-1H-pyrazol-3-yl, 1-metyl-1H-pyrazol-4-yl, tetrahydrofuran-3-yl, 3,3-đifloxyclobutyl, 2-metoxymetyl, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, 2,2-đifloetyl, benzyl, 3-flobenzyl, pyridin-3-ylmetyl, (1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl, (1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl, (tetrahydrofuranyl-3-yl)metyl, 2-floetyl, 4-pyridyl, (piperidin-4-yl)metyl, (1-metyl-piperidin-4-yl)metyl, (1-metoxycarbonylpiperidin-4-yl)metyl, (1-metilsulfonylpiperidin-4-yl)metyl, tetrahydropyran-4-yl, xyclobutyl, xyclopentyl, isobutyl, 1-(xyclobutylmetyl), hoặc 4-metyl-N-isopropylpiperidin-1-carboxamit.

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 và từ 7 đến 9, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R⁷ là metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-butyl, xyanometyl, 2,2,2-trifloetyl, phenyl, 3-pyridyl, 1-metyl-1H-pyrazol-3-yl, 1-metyl-1H-pyrazol-4-yl, tetrahydrofuran-3-yl, 3,3-đifloxyclobutyl, 2-metoxymetyl, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, 2,2-đifloetyl, benzyl, 3-flobenzyl, pyridin-3-ylmetyl, (1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl, (1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl hoặc (tetrahydrofuranyl-3-yl)-metyl.

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 và từ 7 đến 10, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^7 là ethyl, propyl, isopropyl, xyanometyl, 2,2,2-trifloetyl, 2,2-đifloetyl, phenyl, 3-pyridyl, 1-metyl-1H-pyrazol-3-yl, tetrahydrofuran-3-yl, 3,3-đifloxyclobutyl, 2-metoxetyl, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, 3-flobenzyl, pyridin-3-ylmetyl, (1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl, hoặc (teterahydrofuranyl-3-yl)metyl.
12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^{10} là C_{1-6} alkyl và R^{11} là C_{1-6} alkyl.
13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^{10} và R^{11} là metyl.
14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^{10} và R^{11} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm xycloalkyl có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh.
15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^{10} và R^{11} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl.
16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^{10} và R^{11} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra xyclopropyl hoặc xyclopentyl.
17. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^{10} và R^{11} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm xyclopropyl.
18. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^{10} và R^{11} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh.
19. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^{10} và R^{11} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm tetrahydropyranyl.
20. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, 5, và từ 8 đến 19, hoặc muối được dụng của nó, trong đó L là $-(CR^{13}R^{14})_n-$, trong đó R^{13} và R^{14} độc lập là H hoặc C_{1-4} alkyl.

21. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, 5, và từ 8 đến 20, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^{13} và R^{14} là H.
22. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, 5, và từ 8 đến 19, hoặc muối được dụng của nó, trong đó L là C_{1-3} alkyl.
23. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, 5, và từ 8 đến 19, hoặc muối được dụng của nó, trong đó L là $-CH_2C(R^{13})(R^{14})-$ hoặc $-C(R^{13})(R^{14})CH_2-$.
24. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 và từ 8 đến 19, hoặc muối được dụng của nó, trong đó L là $-CH_2-$.
25. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 và từ 8 đến 24, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 và R^4 là C_{1-6} alkyl.
26. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 và từ 8 đến 24, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 và R^4 là methyl.
27. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 26, hoặc muối được dụng của nó, trong đó X là CH hoặc N.
28. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 27, hoặc muối được dụng của nó, trong đó X là CH.
29. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 27, hoặc muối được dụng của nó, trong đó X là N.
30. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 và từ 8 đến 29, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^{12} là H.
31. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 2, 5, và từ 8 đến 30, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^8 là H.
32. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là N-{[2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-đihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-6'-yl]metyl}acrylamit, hoặc muối được dụng của nó.
33. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là N-((3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit, hoặc muối được dụng của nó.

34. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là N-((3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-2-oxo-1-(pyridin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit, hoặc muối được dụng của nó.

35. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là N-((6'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7'-oxo-6',7'-đihydro-5'H-spiro[xyclopropan-1,8'-pyrido[4,3-d]pyrimidin]-2'-yl)metyl)acrylamit, hoặc muối được dụng của nó.

36. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là N-((2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-đihydro-1'H-spiro[xyclopentan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-6'-yl)metyl)acrylamit, hoặc muối được dụng của nó.

37. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ:

N-((3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-etyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit;

N-((3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-2-oxo-1-(pyridin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit;

N-((6'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7'-oxo-6',7'-dihydro-5'H-spiro[xyclopropan-1,8'-pyrido[4,3-d]pyrimidin]-2'-yl)metyl)acrylamit;

N-((2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-dihydro-1'H-spiro[xyclopentan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-6'-yl)metyl)acrylamit;

N-((3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-2-oxo-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit;

N-((3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit;

(S)-N-((3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-2-oxo-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit;

N-((3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(3,3-difloxyclobutyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit;

N-((1-xyclopropyl-3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit;

N-((3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(2-metoxyetyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit;

N-((3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-2-oxo-1-propyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit;

N-((1-(xyclopropylmetyl)-3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit;

N-((3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(2,2-difloetyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit;

N-((3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-isopropyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit;

N-((3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(3-flobenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit;

N-((3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-2-oxo-1-(pyridin-3-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit;

N-((3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit;

(R)-N-((3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-2-oxo-1-((tetrahydrofuran-3-yl)metyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit;

N-((1-(xyanometyl)-3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit; và

N-((3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-2-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit; hoặc muối được dụng của chúng.

38. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ:

N-((3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit;

N-((3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit;

N-((7-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-5,5-dimetyl-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-2,7-naphthyridin-3-yl)metyl)acrylamit;

N-((1-xyclobutyl-3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit;

N-((3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-2-oxo-1-(pyridin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit;

N-((3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(2-floetyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit;

N-((1-xyclopentyl-3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit;

N-((3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit;

N-((1-(xyclobutylmetyl)-3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit;

(S)-N-((3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-2-oxo-1-((tetrahydrofuran-3-yl)metyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit;

N-((3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-((1-metyl piperidin-4-yl)metyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit;

metyl 4-((7-(acrylamidometyl)-3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-2-oxo-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)metyl)piperidin-1-carboxylat;

4-((7-(acrylamidometyl)-3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-2-oxo-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)metyl)-N-isopropylpiperidin-1-carboxamit;

N-((3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-((1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)metyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit;

N-((3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-etyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)acrylamit; và

N-((2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-5'-metyl-3'-oxo-2',3'-dihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-6'-yl)metyl)acrylamit; hoặc muối được dùng

của chúng.

39. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 38, hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang hoặc tá dược dược dụng.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Incyte Corporation

<120> HỢP CHẤT DỊ VÒNG CÓ HAI VÒNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ THỤ THỂ YẾU TỔ SINH TRƯỞNG
NGUYÊN BÀO SỢI 4 (FGFR4) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

<130> 20443-0392W01

<150> US 62/192,661

<151> 2015-07-15

<150> US 62/118,699

<151> 2015-02-20

<160> 1

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 15

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> peptit tổng hợp

<400> 1

Glu	Gln	Glu	Asp	Glu	Pro	Glu	Gly	Asp	Tyr	Phe	Glu	Trp	Leu	Glu
1				5				10					15	