(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) **1-0032652**

(51)[19] **C07D 471/04**; A61K 31/437; A61K 31/4375; A61K 31/501; A61K 31/506; C07D 519/00; A61K 31/5383; A61P 35/00; C07D 498/04; A61K 31/4353; A61K 31/5377

(13) **B**

(21) 1-2019-06304 (22) 24/10/2014
(62) 1-2016-01663
(86) PCT/IB2014/065585 24/10/2014 (87) WO2015/059668 30/04/2015
(30) PCT/CN2013/086003 25/10/2013 CN; PCT/CN2014/088094 03/10/2014 CN
(45) 25/07/2022 412 (43) 25/02/2020 383A
(73) NOVARTIS AG (CH)
Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH)
(72) BUSCHMANN, Nicole (DE); FAIRHURST, Robin Alec (GB); FURET, Pascal (FR); KNÖPFEL, Thomas (CH); LEBLANC, Catherine (FR); MAH, Robert (CA); NIMSGERN, Pierre (FR); RIPOCHE, Sebastien (FR); LIAO, Lv (CN); XIONG, Jing (CN); ZHAO, Xianglin (CN); HAN, Bo (CN); WANG, Can (CN).
(74) Công ty TNHH Ban Ca (BANCA)

(54) HỢP CHẤT TRUNG GIAN CỦA HỢP CHẤT PYRIDYL HAI VÒNG ĐƯỢC NGƯNG TỤ VÒNG

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất trung gian của hợp chất pyridyl hai vòng được ngưng tụ vòng có các công dụng điều trị bệnh khác nhau.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề xuất hợp chất trung gian của hợp chất pyridyl hai vòng được ngưng tụ vòng có các công dụng điều trị bệnh khác nhau.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Việc tăng trưởng bình thường, cũng như sửa chữa và tái cấu trúc mô, yêu cầu sự kiểm soát tinh vi và đặc hiệu của việc hoạt hóa các yếu tố tăng trưởng và thụ thể của chúng. Các yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (Fibroblast Growth Factor-FGF) là một phần của họ gồm hơn hai mươi polypeptit có liên quan về mặt cấu trúc được biểu hiện và điều hòa có liên quan đến sự phát triển của nhiều loại mô. FGF kích thích tăng sinh, di trú và biệt hóa tế bào và đóng một vai trò quan trọng trong việc phát triển chi và khung xương, làm lành vết thương, sửa chữa mô, tạo máu, tạo mạch mới, và tạo khối u (xem trong Ornitz, Novartis Found Symp232: 63-76; thảo luận 76-80, 272-82 (2001)).

Hoạt tính sinh học của FGF được truyền đi bằng các thụ thể đặc hiệu trên bề mặt tế bào thuộc họ protein thụ thể tyrosin kinaza (RPTK) của protein kinaza. Các protein này bao gồm miền gắn kết phối tử ngoại bào, miền xuyên màng một lần và miền tyrosin kinaza nội bào được phosphoryl hóa kèm theo sự gắn kết của FGF. Bốn FGFR hiện đã được xác định: FGFR1 (cũng được gọi là Flg, gen giống như fms, flt- 2, bFGFR, N-bFGFR hoặc Cek1), FGFR2 (cũng được gọi là Bek-Kinaza biểu hiện trong vi khuẩn, KGFR, Ksam, Ksaml và Cek3), FGFR3 (cũng được gọi là Cek2) và FGFR4. Tất cả các FGFR thuần thục có cùng một cấu trúc chung bao gồm một peptit tín hiệu đầu amino, ba miền giống như globulin miễn dịch ngoại bào (miền Ig I, miền Ig II, miền Ig III), với một vùng có tính axit giữa các miền Ig (miền "hộp có tính axit"), miền xuyên màng, và các miền kinaza nội bào (Ullrich và Schlessinger, Cell 61: 203,1990 ; Johnson và Williams (1992)

Adv. Cancer Res. 60: 1-41). Các dạng FGFR đồng đẳng khác nhau có ái lực gắn kết khác nhau đối với các phối tử FGF khác nhau.

Các biến đổi ở FGFR liên quan đến nhiều loại bệnh ung thư ở người bao gồm bệnh u tủy, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư ruột già, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư biểu mô tuyến tụy và tế bào gan. Hiện nay, đã có báo cáo rằng FGFR4 có thể đóng một vai trò quan trọng, cụ thể là ở bệnh ung thư gan (PLoS One, 2012, volume 7, 36713). Các nghiên cứu khác cũng cho thấy sự liên quan của FGFR4 hoặc phối tử FGF19 của nó ở các loại bệnh ung thư khác bao gồm bệnh ung thư vú, bệnh u nguyên bào thần kinh hệ đệm, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư mô cơ vân, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư ruột già (Int. J. Cancer 1993; 54:378-382; Oncogene 2010; 29:1543–1552; Cancer Res 2010; 70:802-812; Cancer Res 2011; 71:4550-4561; Clin Cancer Res 2004; 10:6169-6178; Cancer Res 2013; 73:2551-2562; Clin Cancer Res 2012; 18:3780-3790; J. Clin. Invest. 2009; 119:3395–3407; Ann SurgOncol 2010;17:3354-61; Cancer 2011; 117:5304-13; Clin Cancer Res 2013; 19:809-820; PNAS 2013; 110:12426-12431; Oncogene 2008; 27:85-97).

Các liệu pháp điều trị liên quan đến các kháng thể ngăn chặn FGFR4 đã được đề cập, ví dụ, trong WO2009/009173, WO2007/136893, WO2012/138975, WO2010/026291, WO2008/052798 và WO2010/004204. WO2014/144737 và WO2014/011900 cũng đề cập đến các chất ức chế FGFR4 có khối lượng phân tử nhỏ.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất trung gian của hợp chất pyridyl hai vòng được ngưng tụ vòng có các công dụng điều trị bệnh khác nhau.

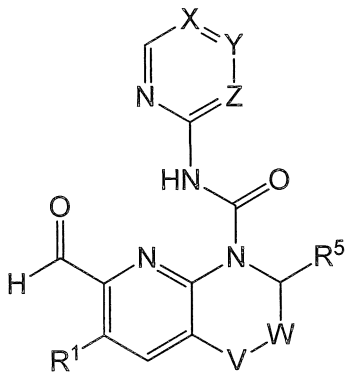
Tiếp tục tồn tại nhu cầu phát triển các chất ức chế FGFR4 mới là các ứng viên thuốc ưu việt. Các ứng viên này sẽ tìm ra các ứng dụng *trong số các ứng dụng của chúng* trong việc điều trị bệnh ung thư, cụ thể là trong điều trị bệnh ung thư gan.

Sáng chế đề xuất hợp chất, muối dược dụng của nó, dược phẩm của nó và chế phẩm kết hợp của nó, mà hợp chất này là chất ức chế FGFR4. Sáng chế còn đề xuất phương pháp

điều trị, ngăn ngừa, hoặc giảm nhẹ bệnh ung thư bao gồm việc cho đối tượng cần được điều trị dùng lượng có hiệu quả của chất ức chế FGFR4.

Các phương án theo sáng chế được mô tả ở đây.

Trong các khía cạnh cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó:



(I).

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất theo định nghĩa của công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, hoặc các công thức phụ của nó (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (Id) và một hoặc nhiều chất mang dược dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chỉ chứa lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất theo định nghĩa của công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, hoặc các công thức phụ của nó (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (Id).

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất chế phẩm kết hợp, cụ thể là chế phẩm kết hợp dược, chứa lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất theo định nghĩa của công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, hoặc các công thức phụ (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (Id) của nó và một hoặc nhiều chất có hoạt tính điều trị.

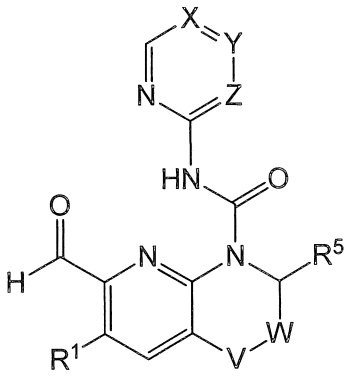
Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến phương pháp ức chế hoạt động thụ thể FGFR4 ở đối tượng, trong đó phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng dùng lượng có hiệu

quả điều trị của hợp chất có công thức (I) hoặc các công thức phụ của nó (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (Id) như được xác định ở đây hoặc muối dược dụng của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị rối loạn hoặc bệnh được chọn từ các bệnh ung thư, ví dụ, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư vú, bệnh u nguyên bào thần kinh hệ đệm, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư mô cơ vân, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư ruột già, bao gồm việc cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức (I) như được xác định ở đây hoặc các công thức phụ của nó (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (Id) hoặc muối dược dụng của nó.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất, ở khía cạnh thứ nhất, hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó



(I)

trong đó

V được chọn từ CH_2, O, CH(OH);

W được chọn từ CH_2, CH_2CH_2, liên kết;

X là $C(R^X)$ hoặc N;

Y là $C(R^Y)$ hoặc N;

Z là CH hoặc N;

trong đó nếu X là N, Y và Z không là N;

trong đó nếu Y là N, X và Z không là N;

trong đó nếu Z là N, X và Y không là N;

R^X được chọn từ hydro, halogen, haloC_1-C_3alkyl, xyano, C_1-C_6alkyl, hydroxyC_1-C_6alkyl;

R^Y được chọn từ hydro, halogen, C_1-C_3alkyl, C_1-C_6alkoxy, hydroxyC_1-C_3alkoxy, $NR^{Y1}R^{Y2}$, xyano, C_1-C_3alkoxyC_1-C_3alkoxy, C_1-C_3alkoxy-haloC_1-C_3alkoxy, di(C_1-C_3alkyl)aminoC_1-C_6alkoxy, O-$(CH_2)_{0-1}$-R^{Y3}, $CR^{Y6}R^{Y7}$, S-C_1-C_3alkyl, haloC_1-C_6alkoxy tùy ý được thế bằng hydroxy;

hoặc

R^X và R^Y cùng với vòng mà chúng được gắn vào tạo ra hệ vòng thơm hai vòng tùy ý chứa thêm một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc S, mà hệ vòng này tùy ý được thế bằng C_1-C_3alkyl;

R^{Y1} là hydro và

R^{Y2} được chọn từ C_1-C_6alkyl; hydroxyC_1-C_6alkyl; haloC_1-C_6alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy; C_1-C_4alkoxyC_1-C_6alkyl; haloC_1-C_3alkoxyC_1-C_6alkyl; $(CH_2)_{0-1}$-R^{Y4}; di(C_1-C_3alkyl)aminoC_1-C_6alkyl được thế bằng hydroxy; bixycloC_5-C_8alkyl tùy ý được thế bằng hydroxyC_1-C_3alkyl; phenyl được thế bằng $S(O)_2$-$CH(CH_3)_2$; axit C_2-C_3alkylsulfonic;

hoặc

R^{Y1} và R^{Y2} cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra vòng dị vòng 6 cạnh không phải vòng thơm no hoặc không no mà có thể chứa nguyên tử O, mà vòng có thể được thế một lần hoặc hai lần bằng R^{Y5};

R^{Y3} được chọn từ quinuclidinyl, vòng dị vòng no có 4, 5, hoặc sáu cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh, mà vòng dị vòng thơm hoặc vòng dị vòng no tùy ý được thế bằng C_1-C_3alkyl và/hoặc oxo;

R^{Y4} là vòng dị vòng no có 4, 5, hoặc sáu cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc S, mà vòng tùy ý được thế bằng C_1-C_3alkyl;

R^{Y5} độc lập được chọn từ C_1-C_3alkyl, hydroxy, di(C_1-C_3alkyl)aminoC_1-C_3alkyl,

hoặc

hai R^{Y5} cùng gắn trên một nguyên tử cacbon cùng tạo với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào vòng dị vòng no có 5 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, mà vòng được thế một hoặc nhiều hơn một lần bằng C_1-C_3alkyl;

R^{Y6} và R^{Y7} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra vòng dị vòng không phải vòng thơm no hoặc không no có 6 cạnh chứa một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S;

R^1 được chọn từ hydro; halogen; C_1-C_3alkyl; haloC_1-C_3alkyl; hydroxyC_1-C_3alkyl; C_3-C_6xycloalkyl; $CH_2NR^2R^3$; $CH(CH_3)NR^2R^3$; C_1-C_3alkoxyC_1-C_3alkyl; CH_2CO_2H; C(O)H; C_1-C_3alkoxy; vòng dị vòng thơm no hoặc vòng dị vòng no có 5 hoặc 6 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, mà vòng tùy ý được thế một hoặc nhiều hơn một lần bằng nhóm mà độc lập được chọn từ C_1-C_3alkyl, haloC_1-C_3alkyl, oxetanyl hoặc oxo;

R^2 được chọn từ C_1-C_3alkyl, di(C_1-C_3alkyl)aminoC_1-C_3alkyl;

R^3 được chọn từ C_1-C_3alkyl, C(O)C_1-C_3alkyl, C(O)-CH_2-OH, C(O)-CH_2-O-CH_3, C(O)-CH_2-N$(CH_3)_2$, S$(O)_2CH_3$;

hoặc

R^2 và R^3 cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra vòng no có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ N, N-oxit, O hoặc S, mà vòng có thể được thế một hoặc nhiều hơn một lần bằng R^4;

R^4 độc lập được chọn từ C_1-C_3alkyl, di(C_1-C_3alkyl)amino, C(O)CH_3, hydroxy;

hoặc

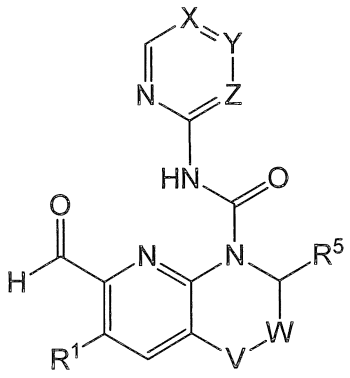
hai R^4 cùng gắn trên một nguyên tử cacbon cùng tạo với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào vòng dị vòng không phải vòng thơm có 4, 5 hoặc 6 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S;

hoặc

hai R^4 được gắn trên cùng một nguyên tử vòng tạo ra nhóm oxo;

R^5 được chọn từ hydro hoặc C_1-C_3alkyl.

Sáng chế đề xuất, ở khía cạnh thứ hai, hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó



(I)

trong đó

V được chọn từ CH_2, O, CH(OH);

W được chọn từ CH_2, CH_2CH_2;

X là $C(R^X)$ hoặc N;

Y là $C(R^Y)$ hoặc N;

Z là CH hoặc N;

trong đó nếu X là N, Y và Z không là N;

trong đó nếu Y là N, X và Z không là N;

trong đó nếu Z là N, X và Y không là N;

R^X được chọn từ hydro, halogen, haloC_1-C_3alkyl, xyano, C_1-C_6alkyl, hydroxyC_1-C_6alkyl;

R^Y được chọn từ hydro, halogen, C_1-C_3alkyl, C_1-C_6alkoxy, hydroxyC_1-C_3alkoxy, $NR^{Y1}R^{Y2}$, xyano, C_1-C_3alkoxyC_1-C_3alkoxy, C_1-C_3alkoxy-haloC_1-C_3alkoxy, di(C_1-C_3alkyl)aminoC_1-C_6alkoxy, O-$(CH_2)_{0-1}$-R^{Y3},$CR^{Y6}R^{Y7}$, haloC_1-C_3alkoxy tùy ý được thế bằng hydroxy;

hoặc

R^X và R^Y cùng với vòng mà chúng được gắn vào tạo ra hệ vòng thơm hai vòng tùy ý chứa thêm một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc S, mà hệ vòng này tùy ý được thế bằng C_1-C_3alkyl;

R^{Y1} là hydro và

R^{Y2} được chọn từ C_1-C_6alkyl; hydroxyC_1-C_6alkyl; haloC_1-C_6alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy; C_1-C_3alkoxyC_1-C_6alkyl; $(CH_2)_{0-1}$-R^{Y4}; di(C_1-C_3alkyl)aminoC_1-C_6alkyl được thế

bằng hydroxy; bixyclo[2.2.1]heptanyl được thế bằng hydroxyC_1-C_3alkyl; phenyl được thế bằng $S(O)_2$-$CH(CH_3)_2$;

hoặc

R^{Y1} và R^{Y2} cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra vòng dị vòng 6 cạnh không phải vòng thơm no hoặc không no mà có thể chứa nguyên tử O, mà vòng có thể được thế một lần hoặc hai lần bằng R^{Y5};

R^{Y3} được chọn từ quinuclidinyl, vòng dị vòng no có 4, 5, hoặc sáu cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, mà vòng tùy ý được thế bằng C_1-C_3alkyl;

R^{Y4} là vòng dị vòng no có 4, 5, hoặc sáu cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc S, mà vòng tùy ý được thế bằng C_1-C_3alkyl;

R^{Y5} độc lập được chọn từ C_1-C_3alkyl, hydroxy, di(C_1-C_3alkyl)aminoC_1-C_3alkyl,

hoặc

hai R^{Y5} cùng gắn trên một nguyên tử cacbon cùng tạo với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào vòng dị vòng no có 5 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, mà vòng được thế bằng C_1-C_3alkyl;

R^{Y6} và R^{Y7} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra vòng dị vòng không phải vòng thơm no hoặc không no có 6 cạnh chứa một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S;

R^1 được chọn từ hydro, halogen, C_1-C_3alkyl, haloC_1-C_3alkyl, hydroxyC_1-C_3alkyl, C_3-C_6xycloalkyl, $CH_2NR^2R^3$, $CH(CH_3)NR^2R^3$, C_1-C_3alkoxyC_1-C_3alkyl, CH_2CO_2H, C(O)H;

R^2 được chọn từ C_1-C_3alkyl, di(C_1-C_3alkyl)aminoC_1-C_3alkyl;

R^3 được chọn từ C_1-C_3alkyl, C(O)C_1-C_3alkyl, C(O)-CH_2-OH, C(O)-CH_2-O-CH_3, C(O)-CH_2-$N(CH_3)_2$, $S(O)_2CH_3$;

hoặc

R^2 và R^3 cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra vòng no có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ N, O hoặc S, mà vòng có thể được thế một hoặc nhiều hơn một lần bằng R^4;

R^4 độc lập được chọn từ C_1-C_3alkyl, di(C_1-C_3alkyl)amino, C(O)CH_3, hydroxy;

hoặc

hai R^4 cùng gắn trên một nguyên tử cacbon cùng tạo với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào vòng dị vòng không phải vòng thơm có 4, 5 hoặc 6 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S;

hoặc

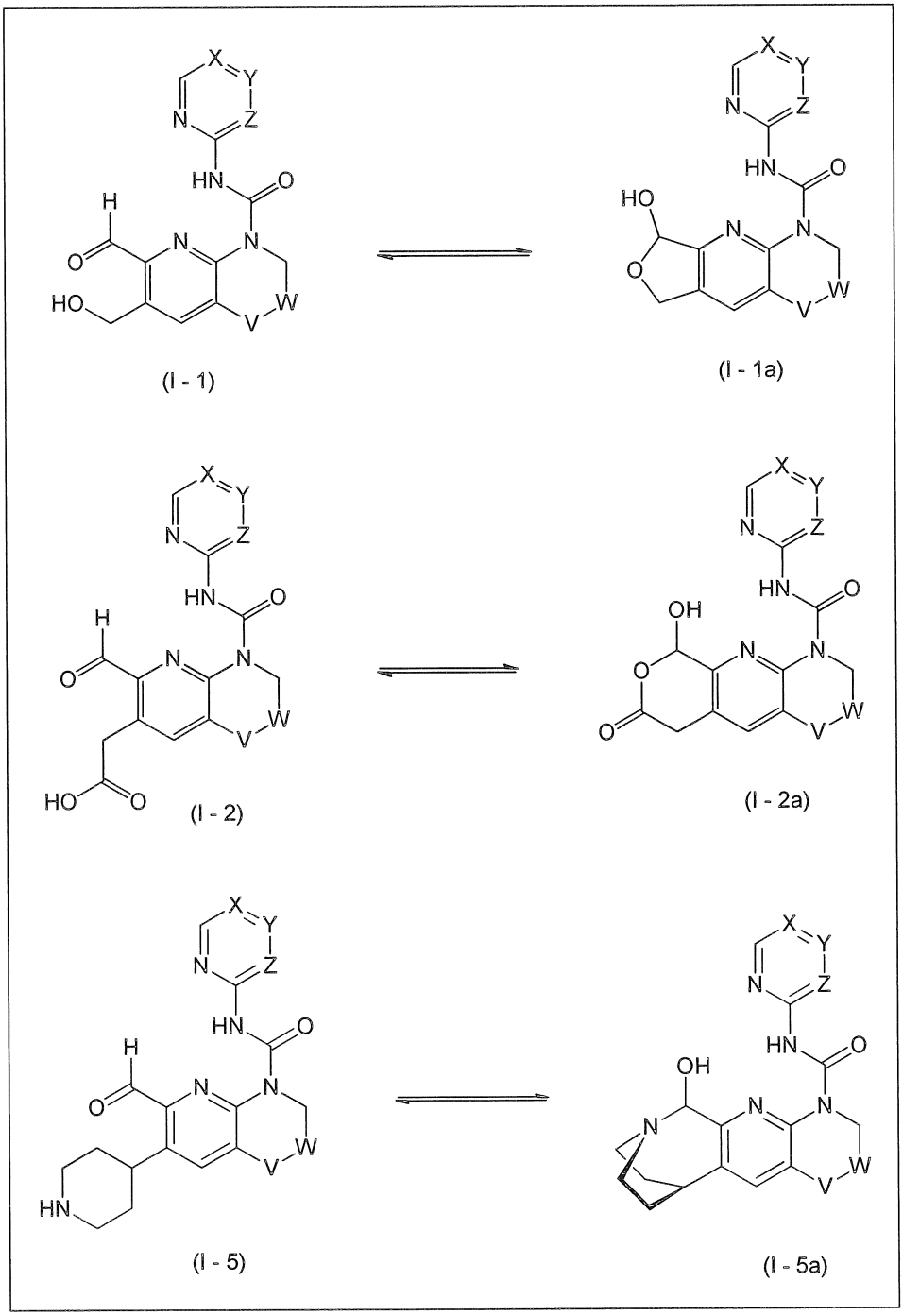
hai R^4 cùng gắn trên một nguyên tử cacbon tạo ra nhóm oxo;

R^5 được chọn từ hydro hoặc C_1-C_3alkyl.

Trừ khi được cụ thể hóa theo cách khác, các thuật ngữ "hợp chất theo sáng chế" đề cập đến các hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (Id) và các muối của chúng, cũng như tất cả các chất đồng phân lập thể (bao gồm chất đồng phân không đối quang và chất đồng phân đối ảnh), chất đồng phân quay, chất hỗ biến, sản phẩm bổ sung nội phản ứng có tính đồng phân và hợp chất được đánh dấu đồng vị (bao gồm các chất thế đơteri), cũng như các gốc vốn được tạo thành.

Cụ thể, hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (Id) có khả năng tạo ra chất hỗ biến và sản phẩm bổ sung nội phản ứng có tính đồng phân cách dễ dàng như được mô tả dưới đây.

Ví dụ, hợp chất theo sáng chế trong đó R^1 là hydroxymetyl, CH_2CO_2H, 4-piperidinyl, ví dụ, các hợp chất (I-1), (I-2) và (I-5), có thể ở dạng như được mô tả dưới đây (các hợp chất (I-1a), (I-2a) và (I-5a)).



Do đó, các hợp chất (I – 1), (I – 2), (I – 5) và các chất đồng phân của chúng (I – 1a), (I – 2a), (I – 5a) trong đó V, W, X, Y và Z là như được xác định ở đây, cũng phần nào tạo nên sáng chế.

Sự có mặt của chất hỗ biến hoặc sản phẩm bổ sung nội phản ứng có tính đồng phân có thể được xác định bởi người có hiểu biết trong lĩnh vực này bằng các công cụ chẳng hạn như NMR.

Khi được dùng ở đây, thuật ngữ "C_1-C_6alkyl" đề cập đến gốc hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chỉ bao gồm các nguyên tử cacbon và hydro, không chứa liên kết không no, có từ một đến sáu nguyên tử cacbon, và được gắn với phần còn lại của phân tử bằng liên kết đơn. Thuật ngữ "C_1-C_4alkyl" được hiểu theo định nghĩa trên. Thuật ngữ "C_1-C_3alkyl" được hiểu theo định nghĩa trên. Ví dụ về C_1-C_6alkyl bao gồm, nhưng không bị giới hạn, metyl, etyl, *n*-propyl, 1-metyletyl (*iso*-propyl), *n*-butyl, *n*-pentyl và 1,1-dimetyletyl (*t*-butyl).

Khi được dùng ở đây, thuật ngữ "hydroxyC_1-C_6alkyl" đề cập đến gốc có công thức $-R_a$-OH, trong đó R_a là C_{1-6}alkyl như được xác định trên đây. Ví dụ về hydroxyC_1-C_6alkyl bao gồm, nhưng không bị giới hạn, hydroxy-metyl, 2-hydroxy-etyl, 2-hydroxy-propyl, 3-hydroxy-propyl và 5-hydroxy-pentyl.

Khi được dùng ở đây, thuật ngữ "C_3-C_6xycloalkyl" đề cập đến các nhóm hydrocacbon một vòng no có 3-6 nguyên tử cacbon. Ví dụ về C_3-C_6xycloalkyl bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl.

Khi được dùng ở đây, thuật ngữ "C_1-C_6alkoxy" đề cập đến gốc có công thức -OR_a trong đó R_a là gốc C_1-C_6alkyl như được định nghĩa cách tổng quát trên đây. Thuật ngữ "C_1-C_3alkoxy" được hiểu theo định nghĩa trên. Ví dụ về C_1-C_6alkoxy bao gồm, nhưng không bị giới hạn, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, pentoxy, và hexoxy.

Khi được dùng ở đây, thuật ngữ "C_1-C_4alkoxyC_1-C_6alkyl" đề cập đến gốc có công thức $-R_b$-O-R_a trong đó R_a là gốc C_1-C_4alkyl và R_b là gốc C_1-C_6alkyl như được xác định trên đây. Thuật ngữ "C_1-C_3alkoxyC_1-C_6alkyl" được hiểu theo định nghĩa trên. Nguyên tử oxy có thể được liên kết với nguyên tử cacbon bất kỳ thuộc gốc alkyl bất kỳ. Ví dụ về C_1-C_4alkoxyC_1-C_6alkyl bao gồm, nhưng không bị giới hạn, metoxy-metyl, metoxy-etyl, etoxy-etyl, 1-etoxy-propyl và 2-metoxy-butyl.

"Halogen" hoặc "halo" đề cập đến bromo, clo, flo hoặc iodo.

Khi được dùng ở đây, thuật ngữ "halogenC_1-C_6alkyl" hoặc "haloC_1-C_6alkyl" đề cập đến gốc C_1-C_6alkyl, như được xác định trên đây, được thế bằng một hoặc nhiều gốc halo, như

được xác định trên đây. Ví dụ về halogenC_1-C_6alkyl bao gồm, nhưng không bị giới hạn, triflometyl, diflometyl, flometyl, triclometyl, 2,2,2-trifloetyl, 1-flometyl-2-floetyl, 3-bromo-2-flopropyl và 1-bromometyl-2-bromoetyl.

Khi được dùng ở đây, thuật ngữ "haloC_1-C_3alkoxy" đề cập đến C_1-C_3alkoxy như được xác định trên đây, được thế bằng một hoặc nhiều gốc halo, như được xác định trên đây. Ví dụ về haloC_1-C_3alkoxy bao gồm, nhưng không bị giới hạn, triflometoxy, diflometoxy, trifloetoxy.

Khi được dùng ở đây, thuật ngữ "hydroxyC_1-C_3alkoxy" đề cập đến gốc C_1-C_3alkoxy như được xác định trên đây, trong đó một trong số các nguyên tử hydro của gốc C_1-C_3alkoxy này được thế bằng OH. Ví dụ về hydroxyC_1-C_3alkoxy bao gồm, nhưng không bị giới hạn, hydroxymetoxy, hydroxyetoxy.

Khi được dùng ở đây, thuật ngữ "C_1-C_3alkoxyC_1-C_3alkoxy" đề cập đến gốc C_1-C_3alkoxy như được xác định trên đây, trong đó một trong số các nguyên tử hydro của gốc C_1-C_3alkoxy này được thế bằng -O-C_1-C_3alkyl. Ví dụ về C_1-C_3alkoxyC_1-C_3alkoxy bao gồm, nhưng không bị giới hạn, metoxymetoxy, etoxymetoxy.

Khi được dùng ở đây, thuật ngữ "C_1-C_3alkoxy-haloC_1-C_3alkoxy" đề cập đến gốc haloC_1-C_3alkoxy như được xác định trên đây, trong đó một trong số các nguyên tử hydro của gốc haloC_1-C_3alkoxy được thế bằng -O-C_1-C_3alkyl. Ví dụ về C_1-C_3alkoxy-haloC_1-C_3alkoxy bao gồm, nhưng không bị giới hạn, metoxytriflopropyloxy.

Khi được dùng ở đây, thuật ngữ "di(C_1-C_3alkyl)aminoC_1-C_6alkyl" đề cập đến gốc có công thức -R_{a1}-N(R_{a2})-R_{a2} trong đó R_{a1} là gốc C_1-C_6alkyl như được xác định trên đây và mỗi R_{a2} là một gốc C_1-C_3alkyl radical, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, như được xác định trên đây. Nguyên tử nitơ có thể liên kết với nguyên tử cacbon bất kỳ trong gốc alkyl bất kỳ. Như được mô tả ở đây, "diC_1-C_3alkylaminoC_1-C_6alkyl" này có thể được thế bằng hydroxy.

Khi được dùng ở đây, thuật ngữ "di(C_1-C_3alkyl)aminoC_1-C_6alkoxy" đề cập đến gốc có công thức -R_{a1}-N(R_{a2})-R_{a2} trong đó R_{a1} là gốc C_1-C_6alkoxy như được xác định trên đây và mỗi R_{a2} là một gốc C_1-C_3alkyl, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, như được xác định trên đây.

Khi được dùng ở đây, thuật ngữ "vòng dị vòng no có 6 cạnh chứa một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S" bao gồm piperidyl, tetrahydropyranyl và tetrahydrothiopyranyl.

Khi được dùng ở đây, thuật ngữ "vòng dị vòng không phải vòng thơm không no có 6 cạnh chứa một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S" bao gồm, nhưng không bị giới hạn, tetrahydropyridinyl, dihydropyranyl, dihydrothiopyranyl.

Khi được dùng ở đây, thuật ngữ "vòng dị vòng no có 4, 5, hoặc 6 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S" bao gồm, chẳng hạn như, ví dụ, nhưng không bị giới hạn, azetidinyl, oxetanyl, pyrolidyl, tetrahydrofuryl, tetrahydrothienyl, piperidyl, piperazinyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl.

Khi được dùng ở đây, thuật ngữ "vòng dị vòng no có 5 cạnh" bao gồm, chẳng hạn như, ví dụ, nhưng không bị giới hạn, pyrolidin.

Khi được dùng ở đây, thuật ngữ "vòng no có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ N, O hoặc S" liên quan đến các phương án theo sáng chế trong đó R^2 và R^3 cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra vòng đã nêu, bao gồm, chẳng hạn như, ví dụ, nhưng không bị giới hạn, vòng pyrolidin, oxazolidin, piperazin, morpholin, thiomorpholin.

Khi được dùng ở đây, thuật ngữ "vòng dị vòng không phải vòng thơm có 4, 5 hoặc 6 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S" bao gồm vòng dị vòng no có 4, 5 hoặc 6 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S như được xác định ở đây. Nó cũng bao gồm bao gồm vòng dị vòng không no có 4, 5 hoặc 6 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S.

Khi được dùng ở đây, thuật ngữ "hệ vòng thơm hai vòng tùy ý chứa thêm một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S" bao gồm, nhưng không bị giới hạn, imidazopyridin và isothiazolopyridin.

Khi được dùng ở đây, thuật ngữ "bixycloC_5-C_8alkyl" đề cập đến nhóm hydrocacbon hai vòng chứa 5 đến 8 nguyên tử cacbon bao gồm nhưng không bị giới hạn, bixyclo[2.1.1]hexyl, bixyclo[1.1.1]pentyl, bixyclo[2.2.1]heptanyl, bixyclo[2.2.2]octyl.

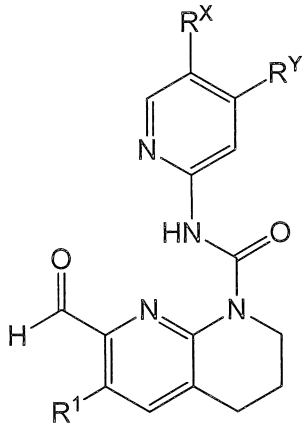
Khi được dùng ở đây, thuật ngữ "tùy ý được thế" khi được sử dụng trong phần mô tả R^Y, R^X cùng với R^Y, R^{Y2}, R^{Y3}, R^{Y4} bao gồm việc không được thế hoặc được thế một lần hoặc hai lần.

Khi được dùng ở đây, thuật ngữ "được thế" khi được sử dụng, ví dụ, trong phần mô tả R^{Y2}, hai R^{Y5}, bao gồm việc được thế một lần hoặc hai lần, tốt hơn nếu là một lần.

Khi được dùng ở đây, thuật ngữ "nhiều hơn một lần" khi đề cập đến phần tử thế R^4, bao gồm 2, 3, 4, 5, hoặc 6 lần. Tốt hơn nếu, nó bao gồm 2 hoặc 3 lần.

Khi được dùng ở đây, thuật ngữ "FGFR4" đề cập đến thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 4, còn được biết đến là CD334, JTK2, TKF.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (Ia) hoặc muối dược dụng của nó



(Ia)

trong đó

R^X được chọn từ hydro, halogen, haloC_1-C_3alkyl, xyano, C_1-C_6alkyl, hydroxyC_1-C_6alkyl;

R^Y được chọn từ hydro, halogen, C_1-C_3alkyl, C_1-C_6alkoxy, hydroxyC_1-C_3alkoxy, $NR^{Y1}R^{Y2}$, xyano, C_1-C_3alkoxyC_1-C_3alkoxy, C_1-C_3alkoxy-haloC_1-C_3alkoxy, di(C_1-C_3alkyl)aminoC_1-C_6alkoxy, O-$(CH_2)_{0-1}$-R^{Y3},$CR^{Y6}R^{Y7}$, S-C_1-C_3alkyl, haloC_1-C_6alkoxy tùy ý được thế bằng hydroxy;

hoặc

R^X và R^Y cùng với vòng mà chúng được gắn vào tạo ra hệ vòng thơm hai vòng tùy ý chứa thêm một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc S, mà hệ vòng này tùy ý được thế bằng C_1-C_3alkyl;

R^{Y1} là hydro và

R^{Y2} được chọn từ C_1-C_6alkyl; hydroxyC_1-C_6alkyl; haloC_1-C_6alkyl tùy ý được thế bằng hydroxyl; C_1-C_4alkoxyC_1-C_6alkyl; haloC_1-C_3alkoxyC_1-C_6alkyl; $(CH_2)_{0-1}$-R^{Y4}; di(C_1-C_3alkyl)aminoC_1-C_6alkyl được thế bằng hydroxy; bixycloC_5-C_8alkyl tùy ý được thế bằng hydroxyC_1-C_3alkyl; phenyl được thế bằng $S(O)_2$-$CH(CH_3)_2$; axit C_2-C_3alkylsulfonic;

hoặc

R^{Y1} và R^{Y2} cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra vòng dị vòng 6 cạnh không phải vòng thơm no hoặc không no mà có thể chứa nguyên tử O, mà vòng có thể được thế một lần hoặc hai lần bằng R^{Y5};

R^{Y3} được chọn từ quinuclidinyl, vòng dị vòng no có 4, 5, hoặc sáu cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh, mà vòng dị vòng thơm hoặc vòng dị vòng no tùy ý được thế bằng C_1-C_3alkyl và/hoặc oxo;

R^{Y4} là vòng dị vòng no có 4, 5, hoặc sáu cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc S, mà vòng tùy ý được thế bằng C_1-C_3alkyl;

R^{Y5} độc lập được chọn từ C_1-C_3alkyl, hydroxy, di(C_1-C_3alkyl)aminoC_1-C_3alkyl,

hoặc

hai R^{Y5} cùng gắn trên một nguyên tử cacbon cùng tạo với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào vòng dị vòng no có 5 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, mà vòng được thế bằng C_1-C_3alkyl;

R^{Y6} và R^{Y7} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra vòng dị vòng không phải vòng thơm no hoặc không no có 6 cạnh chứa một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S;

R^1 được chọn từ hydro, halogen, C_1-C_3alkyl, haloC_1-C_3alkyl, hydroxyC_1-C_3alkyl, C_3-C_6xycloalkyl, $CH_2NR^2R^3$, $CH(CH_3)NR^2R^3$, C_1-C_3alkoxyC_1-C_3alkyl, CH_2CO_2H, C(O)H;

R^2 được chọn từ C_1-C_3alkyl, di(C_1-C_3alkyl)aminoC_1-C_3alkyl;

R^3 được chọn từ C_1-C_3alkyl, C(O)C_1-C_3alkyl, C(O)-CH_2-OH, C(O)-CH_2-O-CH_3, C(O)-CH_2-$N(CH_3)_2$, $S(O)_2CH_3$;

hoặc

R^2 và R^3 cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra vòng no có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ N, N-oxit, O hoặc S, mà vòng có thể được thế một hoặc nhiều hơn một lần bằng R^4;

R^4 độc lập được chọn từ C_1-C_3alkyl, di(C_1-C_3alkyl)amino, $C(O)CH_3$, hydroxy;

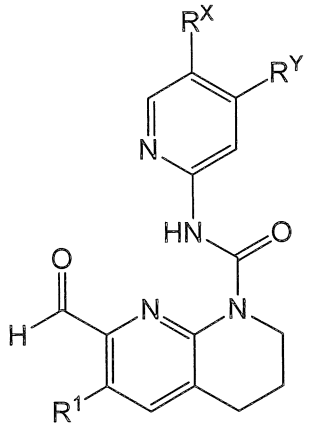
hoặc

hai R^4 cùng gắn trên một nguyên tử cacbon cùng tạo với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào vòng dị vòng không phải vòng thơm có 4, 5 hoặc 6 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S;

hoặc

hai R^4 được gắn trên cùng một nguyên tử vòng tạo ra nhóm oxo.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (Ia) hoặc muối dược dụng của nó



(Ia)

trong đó

R^X được chọn từ halogen, haloC_1-C_3alkyl, xyano;

R^Y được chọn từ hydro, halogen, C_1-C_3alkyl, C_1-C_6alkoxy, haloC_1-C_3alkoxy, hydroxyC_1-C_3alkoxy, $NR^{Y1}R^{Y2}$, C_1-C_3alkoxyC_1-C_3alkoxy, C_1-C_3alkoxy-haloC_1-C_3alkoxy, O-$(CH_2)_{0-1}$-R^{Y3};

R^{Y1} là hydro và R^{Y2} được chọn từ C_1-C_6alkyl, hydroxyC_1-C_6alkyl, C_1-C_3alkoxyC_1-C_6alkyl, $(CH_2)_{0-1}$-R^{Y4}, haloC_1-C_6alkyl tùy ý được thế bằng hydroxyl;

R^{Y3} là vòng dị vòng no có 4, 5, hoặc sáu cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, mà vòng tùy ý được thế bằng C_1-C_3alkyl;

R^{Y4} là vòng dị vòng no có 4, 5, hoặc 6 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, mà vòng tùy ý được thế bằng C_1-C_3alkyl;

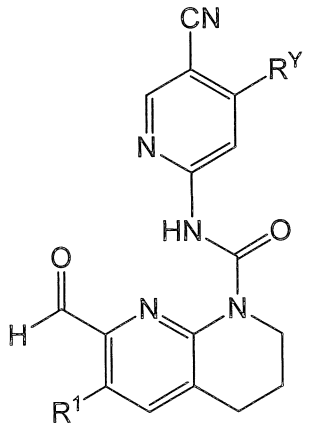
R^1 được chọn từ hydro, halogen, C_1-C_3alkyl, haloC_1-C_3alkyl, hydroxyC_1-C_3alkyl, C_3-C_6xycloalkyl, $CH_2NR^2R^3$, $CH(CH_3)NR^2R^3$;

R^2 là C_1-C_3alkyl và R^3 được chọn từ C_1-C_3alkyl, C(O)-C_1-C_3alkyl hoặc

R^2 và R^3 cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra vòng no có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ N, O hoặc S, mà vòng có thể được thế một hoặc nhiều hơn một lần bằng R^4;

R^4 độc lập được chọn từ C_1-C_3alkyl, di(C_1-C_3alkyl)amino hoặc hai R_4 cùng gắn trên một nguyên tử cacbon tạo ra nhóm oxo.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (Ia-1) hoặc muối dược dụng của nó



(Ia-1)

trong đó

R^Y được chọn từ hydro, halogen, C_1-C_3alkyl, C_1-C_6alkoxy, hydroxyC_1-C_3alkoxy, $NR^{Y1}R^{Y2}$, xyano, C_1-C_3alkoxyC_1-C_3alkoxy, C_1-C_3alkoxy-haloC_1-C_3alkoxy, di(C_1-

C_3alkyl)aminoC_1-C_6alkoxy, O-$(CH_2)_{0-1}$-R^{Y3},$CR^{Y6}R^{Y7}$, S-C_1-C_3alkyl, haloC_1-C_6alkoxy tùy ý được thế bằng hydroxy;

R^{Y1} là hydro và

R^{Y2} được chọn từ C_1-C_6alkyl; hydroxyC_1-C_6alkyl; haloC_1-C_6alkyl tùy ý được thế bằng hydroxyl; C_1-C_4alkoxyC_1-C_6alkyl; haloC_1-C_3alkoxyC_1-C_6alkyl; $(CH_2)_{0-1}$-R^{Y4}; di(C_1-C_3alkyl)aminoC_1-C_6alkyl được thế bằng hydroxy; bixycloC_5-C_8alkyl tùy ý được thế bằng hydroxyC_1-C_3alkyl; phenyl được thế bằng S$(O)_2$-$CH(CH_3)_2$; axit C_2-C_3alkylsulfonic;

hoặc

R^{Y1} và R^{Y2} cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra vòng dị vòng 6 cạnh không phải vòng thơm no hoặc không no mà có thể chứa nguyên tử O, mà vòng có thể được thế một lần hoặc hai lần bằng R^{Y5};

R^{Y3} được chọn từ quinuclidinyl, vòng dị vòng no có 4, 5, hoặc sáu cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh, mà vòng dị vòng thơm hoặc vòng dị vòng no tùy ý được thế bằng C_1-C_3alkyl và/hoặc oxo;

R^{Y4} là vòng dị vòng no có 4, 5, hoặc sáu cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc S, mà vòng tùy ý được thế bằng C_1-C_3alkyl;

R^{Y5} độc lập được chọn từ C_1-C_3alkyl, hydroxy, di(C_1-C_3alkyl)aminoC_1-C_3alkyl,

hoặc

hai R^{Y5} cùng gắn trên một nguyên tử cacbon cùng tạo với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào vòng dị vòng no có 5 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, mà vòng được thế bằng C_1-C_3alkyl;

R^{Y6} và R^{Y7} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra vòng dị vòng không phải vòng thơm no hoặc không no có 6 cạnh chứa một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S;

R^1 được chọn từ hydro, halogen, C_1-C_3alkyl, haloC_1-C_3alkyl, hydroxyC_1-C_3alkyl, C_3-C_6xycloalkyl, $CH_2NR^2R^3$, $CH(CH_3)NR^2R^3$, C_1-C_3alkoxyC_1-C_3alkyl, CH_2CO_2H, C(O)H;

R^2 được chọn từ C_1-C_3alkyl, di(C_1-C_3alkyl)aminoC_1-C_3alkyl;

R^3 được chọn từ C_1-C_3alkyl, C(O)C_1-C_3alkyl, C(O)-CH_2-OH, C(O)-CH_2-O-CH_3, C(O)-CH_2-N$(CH_3)_2$, S$(O)_2CH_3$;

hoặc

R^2 và R^3 cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra vòng no có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ N, N-oxit, O hoặc S, mà vòng có thể được thế một hoặc nhiều hơn một lần bằng R^4;

R^4 độc lập được chọn từ C_1-C_3alkyl, di(C_1-C_3alkyl)amino, $C(O)CH_3$, hydroxy;

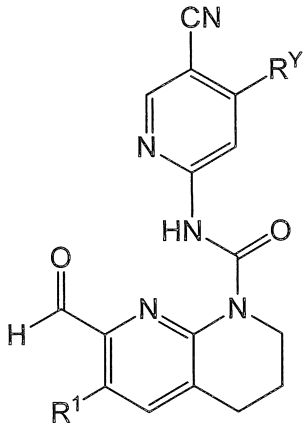
hoặc

hai R^4 cùng gắn trên một nguyên tử cacbon cùng tạo với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào vòng dị vòng không phải vòng thơm có 4, 5 hoặc 6 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S;

hoặc

hai R^4 được gắn trên cùng một nguyên tử vòng tạo ra nhóm oxo.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (Ia-1) hoặc muối dược dụng của nó



(Ia-1)

trong đó

R^Y được chọn từ hydro, halogen, C_1-C_3alkyl, C_1-C_6alkoxy, haloC_1-C_3alkoxy, hydroxyC_1-C_3alkoxy, $NR^{Y1}R^{Y2}$, C_1-C_3alkoxyC_1-C_3alkoxy, C_1-C_3alkoxy-haloC_1-C_3alkoxy, O-$(CH_2)_{0-1}$-R^{Y3};

R^{Y1} là hydro và R^{Y2} là C_1-C_6alkyl, hydroxyC_1-C_6alkyl, C_1-C_4alkoxyC_1-C_6alkyl, $(CH_2)_{0-1}$-R^{Y4}, haloC_1-C_6alkyl tùy ý được thế bằng hydroxyl;

R^{Y3} là vòng dị vòng no có 4, 5, hoặc sáu cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, mà vòng tùy ý được thế bằng C_1-C_3alkyl;

R^{Y4} là vòng dị vòng no có 4, 5, hoặc 6 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, mà vòng tùy ý được thế bằng C_1-C_3alkyl;

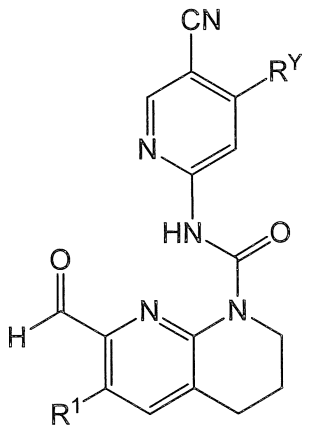
R^1 được chọn từ hydro, halogen, C_1-C_3alkyl, haloC_1-C_3alkyl, hydroxyC_1-C_3alkyl, C_3-C_6xycloalkyl, $CH_2NR^2R^3$, $CH(CH_3)NR^2R^3$;

R^2 là C_1-C_3alkyl và R^3 được chọn từ C_1-C_3alkyl, C(O)-C_1-C_3alkyl hoặc

R^2 và R^3 cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra vòng no có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ N, O hoặc S, mà vòng có thể được thế một hoặc nhiều hơn một lần bằng R^4;

R^4 độc lập được chọn từ C_1-C_3alkyl, di(C_1-C_3alkyl)amino hoặc hai R_4 cùng gắn trên một nguyên tử cacbon tạo ra nhóm oxo.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (Ia-1) hoặc muối dược dụng của nó



(Ia-1)

trong đó R^Y được chọn từ $NR^{Y1}R^{Y2}$, C_1.C_3alkoxyC_1.C_3alkoxy, O-$(CH_2)_{0-1}$-R^{Y3};

R^{Y1} là hydro và

R^{Y2} được chọn từ C_1-C_6alkyl; hydroxyC_1-C_6alkyl; haloC_1-C_6alkyl tùy ý được thế bằng hydroxyl; C_1-C_4alkoxyC_1-C_6alkyl; haloC_1-C_3alkoxyC_1-C_6alkyl; $(CH_2)_{0-1}$-R^{Y4}; di(C_1-

C_3alkyl)aminoC_1-C_6alkyl được thế bằng hydroxy; bixycloC_5-C_8alkyl tùy ý được thế bằng hydroxyC_1-C_3alkyl; phenyl được thế bằng $S(O)_2$-$CH(CH_3)_2$; axit C_2-C_3alkylsulfonic;

hoặc

R^{Y1} và R^{Y2} cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra vòng dị vòng 6 cạnh không phải vòng thơm no hoặc không no mà có thể chứa nguyên tử O, mà vòng có thể được thế một lần hoặc hai lần bằng R^{Y5};

R^{Y3} được chọn từ quinuclidinyl, vòng dị vòng no có 4, 5, hoặc sáu cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh, mà vòng dị vòng thơm hoặc vòng dị vòng no tùy ý được thế bằng C_1-C_3alkyl và/hoặc oxo;

R^{Y4} là vòng dị vòng no có 4, 5, hoặc sáu cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc S, mà vòng tùy ý được thế bằng C_1-C_3alkyl;

R^{Y5} độc lập được chọn từ C_1-C_3alkyl, hydroxy, di(C_1-C_3alkyl)aminoC_1-C_3alkyl,

hoặc

hai R^{Y5} cùng gắn trên một nguyên tử cacbon cùng tạo với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào vòng dị vòng no có 5 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, mà vòng được thế bằng C_1-C_3alkyl;

R^{Y6} và R^{Y7} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra vòng dị vòng không phải vòng thơm no hoặc không no có 6 cạnh chứa một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S;

R^1 được chọn từ hydro, halogen, C_1-C_3alkyl, haloC_1-C_3alkyl, hydroxyC_1-C_3alkyl, C_3-C_6xycloalkyl, $CH_2NR^2R^3$, $CH(CH_3)NR^2R^3$, C_1-C_3alkoxyC_1-C_3alkyl, CH_2CO_2H, C(O)H;

R^2 được chọn từ C_1-C_3alkyl, di(C_1-C_3alkyl)aminoC_1-C_3alkyl;

R^3 được chọn từ C_1-C_3alkyl, C(O)C_1-C_3alkyl, C(O)-CH_2-OH, C(O)-CH_2-O-CH_3, C(O)-CH_2-$N(CH_3)_2$, $S(O)_2CH_3$;

hoặc

R^2 và R^3 cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra vòng no có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ N, N-oxit, O hoặc S, mà vòng có thể được thế một hoặc nhiều hơn một lần bằng R^4;

R^4 độc lập được chọn từ C_1-C_3alkyl, di(C_1-C_3alkyl)amino, C(O)CH_3, hydroxy;

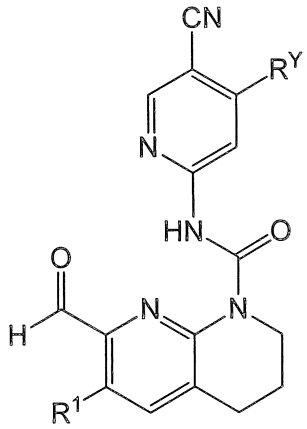
hoặc

hai R^4 cùng gắn trên một nguyên tử cacbon cùng tạo với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào vòng dị vòng không phải vòng thơm có 4, 5 hoặc 6 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S;

hoặc

hai R^4 được gắn trên cùng một nguyên tử vòng tạo ra nhóm oxo.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (Ia-1) hoặc muối dược dụng của nó



(Ia-1)

trong đó

R^Y được chọn từ $NR^{Y1}R^{Y2}$, C_1-C_3alkoxyC_1-C_3alkoxy, O-$(CH_2)_{0-1}$-R^{Y3};

R^{Y3} là vòng dị vòng no có 4, 5, hoặc sáu cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, mà vòng tùy ý được thế bằng C_1-C_3alkyl;

R^{Y1} là hydro và R^{Y2} là C_1-C_6alkyl, C_1-C_3alkoxyC_1-C_6alkyl, $(CH_2)_{0-1}$-R^{Y4};

R^{Y4} là vòng dị vòng no có 4, 5, hoặc 6 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, mà vòng tùy ý được thế bằng C_1-C_3alkyl;

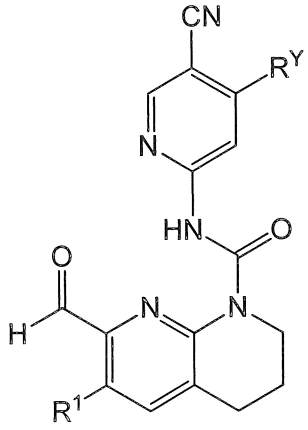
R^1 được chọn từ hydro, halogen, C_1-C_3alkyl, haloC_1-C_3alkyl, hydroxyC_1-C_3alkyl, C_3-C_6xycloalkyl, $CH_2NR^2R^3$, $CH(CH_3)NR^2R^3$;

R^2 là C_1-C_3alkyl và R^3 được chọn từ C_1-C_3alkyl, C(O)-C_1-C_3alkyl hoặc

R^2 và R^3 cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra vòng no có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ N, O hoặc S, mà vòng có thể được thế một hoặc nhiều hơn một lần bằng R^4;

R^4 độc lập được chọn từ C_1-C_3alkyl, di(C_1-C_3alkyl)amino hoặc hai R_4 cùng gắn trên một nguyên tử cacbon tạo ra nhóm oxo.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (Ia-1) hoặc muối dược dụng của nó



(Ia-1)

trong đó R^Y được chọn từ $NR^{Y1}R^{Y2}$, C_1-C_3alkoxyC_1-C_3alkoxy;

R^{Y1} là hydro và

R^{Y2} được chọn từ C_1-C_6alkyl; hydroxyC_1-C_6alkyl; haloC_1-C_6alkyl tùy ý được thế bằng hydroxyl; C_1-C_4alkoxyC_1-C_6alkyl; haloC_1-C_3alkoxyC_1-C_6alkyl; $(CH_2)_{0-1}$-R^{Y4}; di(C_1-C_3alkyl)aminoC_1-C_6alkyl được thế bằng hydroxy; bixycloC_5-C_8alkyl tùy ý được thế bằng hydroxyC_1-C_3alkyl; phenyl được thế bằng $S(O)_2$-$CH(CH_3)_2$; axit C_2-C_3alkylsulfonic;

hoặc

R^{Y1} và R^{Y2} cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra vòng dị vòng 6 cạnh không phải vòng thơm no hoặc không no mà có thể chứa nguyên tử O, mà vòng có thể được thế một lần hoặc hai lần bằng R^{Y5};

R^{Y4} là vòng dị vòng no có 4, 5, hoặc sáu cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc S, mà vòng tùy ý được thế bằng C_1-C_3alkyl;

R^{Y5} độc lập được chọn từ C_1-C_3alkyl, hydroxy, di(C_1-C_3alkyl)aminoC_1-C_3alkyl,

hoặc

hai R^{Y5} cùng gắn trên một nguyên tử cacbon cùng tạo với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào vòng dị vòng no có 5 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, mà vòng được thế bằng C_1-C_3alkyl;

R^1 được chọn từ hydro, halogen, C_1-C_3alkyl, haloC_1-C_3alkyl, hydroxyC_1-C_3alkyl, C_3-C_6xycloalkyl, $CH_2NR^2R^3$, $CH(CH_3)NR^2R^3$, C_1-C_3alkoxyC_1-C_3alkyl, CH_2CO_2H, C(O)H;

R^2 được chọn từ C_1-C_3alkyl, di(C_1-C_3alkyl)aminoC_1-C_3alkyl;

R^3 được chọn từ C_1-C_3alkyl, C(O)C_1-C_3alkyl, C(O)-CH_2-OH, C(O)-CH_2-O-CH_3, C(O)-CH_2-N$(CH_3)_2$, S$(O)_2CH_3$;

hoặc

R^2 và R^3 cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra vòng no có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ N, N-oxit, O hoặc S, mà vòng có thể được thế một hoặc nhiều hơn một lần bằng R^4;

R^4 độc lập được chọn từ C_1-C_3alkyl, di(C_1-C_3alkyl)amino, C(O)CH_3, hydroxy;

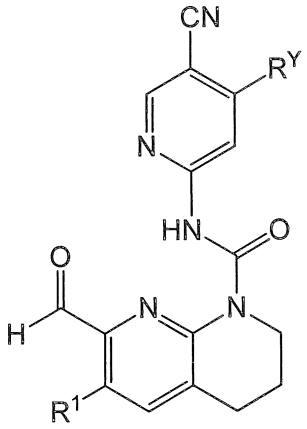
hoặc

hai R^4 cùng gắn trên một nguyên tử cacbon cùng tạo với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào vòng dị vòng không phải vòng thơm có 4, 5 hoặc 6 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S;

hoặc

hai R^4 được gắn trên cùng một nguyên tử vòng tạo ra nhóm oxo.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (Ia-1) hoặc muối dược dụng của nó



(Ia-1)

trong đó

R^Y được chọn từ $NR^{Y1}R^{Y2}$, C_1-C_3alkoxyC_1-C_3alkoxy;

R^{Y1} là hydro và R^{Y2} được chọn từ C_1-C_6alkyl, C_1-C_3alkoxyC_1-C_6alkyl, $(CH_2)_{0-1}$-R^{Y4};

R^{Y4} là vòng dị vòng no có 4, 5, hoặc 6 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, mà vòng tùy ý được thế bằng C_1-C_3alkyl;

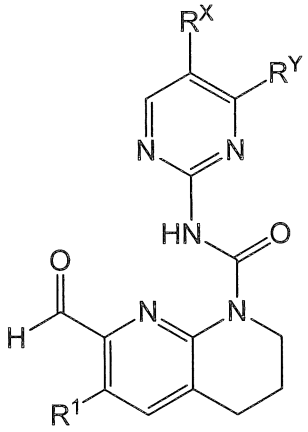
R^1 được chọn từ $CH_2NR^2R^3$, $CH(CH_3)NR^2R^3$;

R^2 là C_1-C_3alkyl và R^3 được chọn từ C_1-C_3alkyl, C(O)-C_1-C_3alkyl hoặc

R^2 và R^3 cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra vòng no có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ N, O hoặc S, mà vòng có thể được thế một hoặc nhiều hơn một lần bằng R^4;

R^4 độc lập được chọn từ C_1-C_3alkyl, di(C_1-C_3alkyl)amino hoặc hai R_4 cùng gắn trên một nguyên tử cacbon tạo ra nhóm oxo.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (Ib) hoặc muối dược dụng của nó



(Ib)

trong đó

R^X được chọn từ hydro, halogen, haloC_1-C_3alkyl, xyano, C_1-C_6alkyl, hydroxyC_1-C_6alkyl;

R^Y được chọn từ hydro, halogen, C_1-C_3alkyl, C_1-C_6alkoxy, hydroxyC_1-C_3alkoxy, $NR^{Y1}R^{Y2}$, xyano, C_1-C_3alkoxyC_1-C_3alkoxy, C_1-C_3alkoxy-haloC_1-C_3alkoxy, di(C_1-C_3alkyl)aminoC_1-C_6alkoxy, O-$(CH_2)_{0-1}$-R^{Y3},$CR^{Y6}R^{Y7}$, S-C_1-C_3alkyl, haloC_1-C_6alkoxy tùy ý được thế bằng hydroxy;

hoặc

R^X và R^Y cùng với vòng mà chúng được gắn vào tạo ra hệ vòng thơm hai vòng tùy ý chứa thêm một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc S, mà hệ vòng này tùy ý được thế bằng C_1-C_3alkyl;

R^{Y1} là hydro và

R^{Y2} được chọn từ C_1-C_6alkyl; hydroxyC_1-C_6alkyl; haloC_1-C_6alkyl tùy ý được thế bằng hydroxyl; C_1-C_4alkoxyC_1-C_6alkyl; haloC_1-C_3alkoxyC_1-C_6alkyl; $(CH_2)_{0-1}$-R^{Y4}; di(C_1-C_3alkyl)aminoC_1-C_6alkyl được thế bằng hydroxy; bixycloC_5-C_8alkyl tùy ý được thế bằng hydroxyC_1-C_3alkyl; phenyl được thế bằng $S(O)_2$-$CH(CH_3)_2$; axit C_2-C_3alkylsulfonic;

hoặc

R^{Y1} và R^{Y2} cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra vòng dị vòng 6 cạnh không phải vòng thơm no hoặc không no mà có thể chứa nguyên tử O, mà vòng có thể được thế một lần hoặc hai lần bằng R^{Y5};

R^{Y3}được chọn từ quinuclidinyl, vòng dị vòng no có 4, 5, hoặc sáu cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh, mà vòng dị vòng thơm hoặc vòng dị vòng no tùy ý được thế bằng C_1-C_3alkyl và/hoặc oxo;

R^{Y4} là vòng dị vòng no có 4, 5, hoặc sáu cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc S, mà vòng tùy ý được thế bằng C_1-C_3alkyl;

R^{Y5} độc lập được chọn từ C_1-C_3alkyl, hydroxy, di(C_1-C_3alkyl)aminoC_1-C_3alkyl,

hoặc

hai R^{Y5} cùng gắn trên một nguyên tử cacbon cùng tạo với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào vòng dị vòng no có 5 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, mà vòng được thế bằng C_1-C_3alkyl;

R^{Y6} và R^{Y7} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra vòng dị vòng không phải vòng thơm no hoặc không no có 6 cạnh chứa một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S;

R^1 được chọn từ hydro, halogen, C_1-C_3alkyl, haloC_1-C_3alkyl, hydroxyC_1-C_3alkyl, C_3-C_6xycloalkyl, $CH_2NR^2R^3$, $CH(CH_3)NR^2R^3$, C_1-C_3alkoxyC_1-C_3alkyl, CH_2CO_2H, C(O)H;

R^2 được chọn từ C_1-C_3alkyl, di(C_1-C_3alkyl)aminoC_1-C_3alkyl;

R^3 được chọn từ C_1-C_3alkyl, C(O)C_1-C_3alkyl, C(O)-CH_2-OH, C(O)-CH_2-O-CH_3, C(O)-CH_2-$N(CH_3)_2$, $S(O)_2CH_3$;

hoặc

R^2 và R^3 cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra vòng no có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ N, N-oxit, O hoặc S, mà vòng có thể được thế một hoặc nhiều hơn một lần bằng R^4;

R^4 độc lập được chọn từ C_1-C_3alkyl, di(C_1-C_3alkyl)amino, -C(O)CH_3, hydroxy;

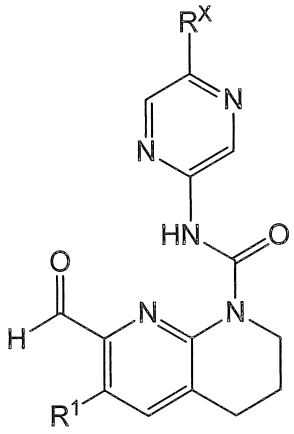
hoặc

hai R^4 cùng gắn trên một nguyên tử cacbon cùng tạo với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào vòng dị vòng không phải vòng thơm có 4, 5 hoặc 6 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S;

hoặc

hai R^4 được gắn trên cùng một nguyên tử vòng tạo ra nhóm oxo.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (Ic) hoặc muối dược dụng của nó



(Ic)

trong đó

R^X được chọn từ hydro, halogen, haloC_1-C_3alkyl, xyano, C_1-C_6alkyl, hydroxyC_1-C_6alkyl;

R^1 được chọn từ hydro, halogen, C_1-C_3alkyl, haloC_1-C_3alkyl, hydroxyC_1-C_3alkyl, C_3-C_6xycloalkyl, $CH_2NR^2R^3$, $CH(CH_3)NR^2R^3$, C_1-C_3alkoxyC_1-C_3alkyl, CH_2CO_2H, C(O)H;

R^2 được chọn từ C_1-C_3alkyl, di(C_1-C_3alkyl)aminoC_1-C_3alkyl;

R^3 được chọn từ C_1-C_3alkyl, C(O)C_1-C_3alkyl, C(O)-CH_2-OH, C(O)-CH_2-O-CH_3, C(O)-CH_2-N$(CH_3)_2$, S$(O)_2CH_3$;

hoặc

R^2 và R^3 cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra vòng no có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ N, N-oxit, O hoặc S, mà vòng có thể được thế một hoặc nhiều hơn một lần bằng R^4;

R^4 độc lập được chọn từ C_1-C_3alkyl, di(C_1-C_3alkyl)amino, -C(O)CH_3, hydroxy;

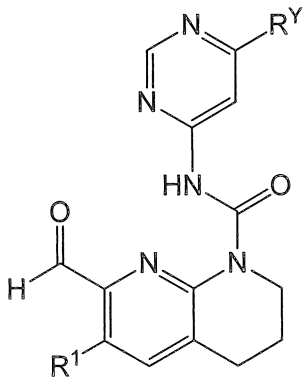
hoặc

hai R^4 cùng gắn trên một nguyên tử cacbon cùng tạo với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào vòng dị vòng không phải vòng thơm có 4, 5 hoặc 6 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S;

hoặc

hai R^4 được gắn trên cùng một nguyên tử vòng tạo ra nhóm oxo.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (Id) hoặc muối dược dụng của nó



(Id)

trong đó

R^Y được chọn từ hydro, halogen, C_1-C_3alkyl, C_1-C_6alkoxy, hydroxyC_1-C_3alkoxy, $NR^{Y1}R^{Y2}$, xyano, C_1-C_3alkoxyC_1-C_3alkoxy, C_1-C_3alkoxy-haloC_1-C_3alkoxy, di(C_1-C_3alkyl)aminoC_1-C_6alkoxy, O-$(CH_2)_{0-1}$-R^{Y3},$CR^{Y6}R^{Y7}$, S-C_1-C_3alkyl, haloC_1-C_6alkoxy tùy ý được thế bằng hydroxy;

R^{Y1} là hydro và

R^{Y2} được chọn từ C_1-C_6alkyl; hydroxyC_1-C_6alkyl; haloC_1-C_6alkyl tùy ý được thế bằng hydroxyl; C_1-C_4alkoxyC_1-C_6alkyl; haloC_1-C_3alkoxyC_1-C_6alkyl; $(CH_2)_{0-1}$-R^{Y4}; di(C_1-C_3alkyl)aminoC_1-C_6alkyl được thế bằng hydroxy; bixycloC_5-C_8alkyl tùy ý được thế bằng hydroxyC_1-C_3alkyl; phenyl được thế bằng $S(O)_2$-$CH(CH_3)_2$; axit C_2-C_3alkylsulfonic;

hoặc

R^{Y1} và R^{Y2} cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra vòng dị vòng 6 cạnh không phải vòng thơm no hoặc không no mà có thể chứa nguyên tử O, mà vòng có thể được thế một lần hoặc hai lần bằng R^{Y5};

R^{Y3} được chọn từ quinuclidinyl, vòng dị vòng no có 4, 5, hoặc sáu cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh, mà vòng dị vòng thơm hoặc vòng dị vòng no tùy ý được thế bằng C_1-C_3alkyl và/hoặc oxo;

R^{Y4} là vòng dị vòng no có 4, 5, hoặc sáu cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc S, mà vòng tùy ý được thế bằng C_1-C_3alkyl;

R^{Y5} độc lập được chọn từ C_1-C_3alkyl, hydroxy, di(C_1-C_3alkyl)aminoC_1-C_3alkyl,

hoặc

hai R^{Y5} cùng gắn trên một nguyên tử cacbon cùng tạo với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào vòng dị vòng no có 5 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, mà vòng được thế bằng C_1-C_3alkyl;

R^{Y6} và R^{Y7} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra vòng dị vòng không phải vòng thơm no hoặc không no có 6 cạnh chứa một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S;

R^1 được chọn từ hydro, halogen, C_1-C_3alkyl, haloC_1-C_3alkyl, hydroxyC_1-C_3alkyl, C_3-C_6xycloalkyl, $CH_2NR^2R^3$, $CH(CH_3)NR^2R^3$, C_1-C_3alkoxyC_1-C_3alkyl, CH_2CO_2H, C(O)H;

R^2 được chọn từ C_1-C_3alkyl, di(C_1-C_3alkyl)aminoC_1-C_3alkyl;

R^3 được chọn từ C_1-C_3alkyl, C(O)C_1-C_3alkyl, C(O)-CH_2-OH, C(O)-CH_2-O-CH_3, C(O)-CH_2-N$(CH_3)_2$, S$(O)_2CH_3$;

hoặc

R^2 và R^3 cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra vòng no có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ N, N-oxit, O hoặc S, mà vòng có thể được thế một hoặc nhiều hơn một lần bằng R^4;

R^4 độc lập được chọn từ C_1-C_3alkyl, di(C_1-C_3alkyl)amino, -C(O)CH_3, hydroxy;

hoặc

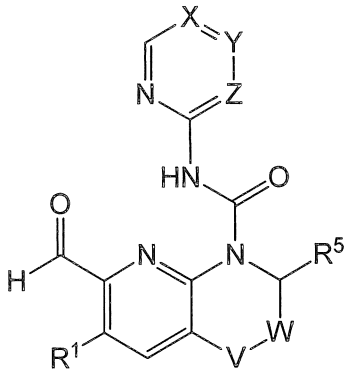
hai R^4 cùng gắn trên một nguyên tử cacbon cùng tạo với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào vòng dị vòng không phải vòng thơm có 4, 5 hoặc 6 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S;

hoặc

hai R^4 được gắn trên cùng một nguyên tử vòng tạo ra nhóm oxo.

Các phương án theo sáng chế được đánh số được mô tả ở đây. Người ta sẽ nhận ra được các đặc điểm được cụ thể hóa trong mỗi phương án có thể được kết hợp với các đặc điểm được cụ thể hóa khác để đề xuất các phương án khác theo sáng chế.

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



(I)

trong đó

V được chọn từ CH_2, O, CH(OH);

W được chọn từ CH_2, CH_2CH_2, liên kết;

X là $C(R^X)$ hoặc N;

Y là $C(R^Y)$ hoặc N;

Z là CH hoặc N;

trong đó nếu X là N, Y và Z không là N;

trong đó nếu Y là N, X và Z không là N;

trong đó nếu Z là N, X và Y không là N;

R^X được chọn từ hydro, halogen, haloC_1-C_3alkyl, xyano, C_1-C_6alkyl, hydroxyC_1-C_6alkyl;

R^Y được chọn từ hydro, halogen, C_1-C_3alkyl, C_1-C_6alkoxy, hydroxyC_1-C_3alkoxy, $NR^{Y1}R^{Y2}$, xyano, C_1-C_3alkoxyC_1-C_3alkoxy, C_1-C_3alkoxy-haloC_1-C_3alkoxy, di(C_1-C_3alkyl)aminoC_1-C_6alkoxy, O-$(CH_2)_{0-1}$-R^{Y3},$CR^{Y6}R^{Y7}$, S-C_1-C_3alkyl, haloC_1-C_6alkoxy tùy ý được thế bằng hydroxy;

hoặc

R^X và R^Y cùng với vòng mà chúng được gắn vào tạo ra hệ vòng thơm hai vòng tùy ý chứa thêm một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc S, mà hệ vòng này tùy ý được thế bằng C_1-C_3alkyl;

R^{Y1} là hydro và

R^{Y2} là C_1-C_6alkyl; hydroxyC_1-C_6alkyl; haloC_1-C_6alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy; C_1-C_4alkoxyC_1-C_6alkyl; haloC_1-C_3alkoxyC_1-C_6alkyl; $(CH_2)_{0-1}$-R^{Y4}; di(C_1-C_3alkyl)aminoC_1-C_6alkyl được thế bằng hydroxy; bixycloC_5-C_8alkyl tùy ý được thế bằng hydroxyC_1-C_3alkyl; phenyl được thế bằng $S(O)_2$-$CH(CH_3)_2$; axit C_2-C_3alkylsulfonic;

hoặc

R^{Y1} và R^{Y2} cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra vòng dị vòng 6 cạnh không phải vòng thơm no hoặc không no mà có thể chứa nguyên tử O, mà vòng có thể được thế một lần hoặc hai lần bằng R^{Y5};

R^{Y3} được chọn từ quinuclidinyl, vòng dị vòng no có 4, 5, hoặc sáu cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh, mà vòng dị vòng thơm hoặc vòng dị vòng no tùy ý được thế bằng C_1-C_3alkyl và/hoặc oxo;

R^{Y4} là vòng dị vòng no có 4, 5, hoặc sáu cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc S, mà vòng tùy ý được thế bằng C_1-C_3alkyl;

R^{Y5} độc lập được chọn từ C_1-C_3alkyl, hydroxy, di(C_1-C_3alkyl)aminoC_1-C_3alkyl,

hoặc

hai R^{Y5} cùng gắn trên một nguyên tử cacbon cùng tạo với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào vòng dị vòng no có 5 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, mà vòng được thế một hoặc nhiều hơn một lần bằng C_1-C_3alkyl;

R^{Y6} và R^{Y7} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra vòng dị vòng không phải vòng thơm no hoặc không no có 6 cạnh chứa một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S;

R^1 được chọn từ hydro; halogen; C_1-C_3alkyl; haloC_1-C_3alkyl; hydroxyC_1-C_3alkyl; C_3-C_6xycloalkyl; $CH_2NR^2R^3$; $CH(CH_3)NR^2R^3$; C_1-C_3alkoxyC_1-C_3alkyl; CH_2CO_2H; C(O)H; C_1-C_3alkoxy; vòng dị vòng thơm hoặc vòng dị vòng no có 5 hoặc 6 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, mà vòng tùy ý được thế một hoặc nhiều hơn một lần bằng nhóm độc lập được chọn từ C_1-C_3alkyl, haloC_1-C_3alkyl, oxetanyl hoặc oxo;

R^2 được chọn từ C_1-C_3alkyl, di(C_1-C_3alkyl)aminoC_1-C_3alkyl;

R^3 được chọn từ C_1-C_3alkyl, C(O)C_1-C_3alkyl, C(O)-CH_2-OH, C(O)-CH_2-O-CH_3, C(O)-CH_2-$N(CH_3)_2$, $S(O)_2CH_3$;

hoặc

R^2 và R^3 cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra vòng no có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ N, N-oxit, O hoặc S, mà vòng có thể được thế một hoặc nhiều hơn một lần bằng R^4;

R^4 độc lập được chọn từ C_1-C_3alkyl, di(C_1-C_3alkyl)amino, $C(O)CH_3$, hydroxy;

hoặc

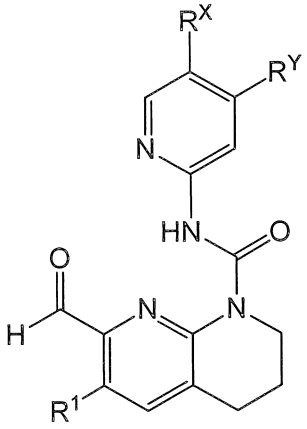
hai R^4 cùng gắn trên một nguyên tử cacbon cùng tạo với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào vòng dị vòng không phải vòng thơm có 4, 5 hoặc 6 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S;

hoặc

hai R^4 được gắn trên cùng một nguyên tử vòng tạo ra nhóm oxo;

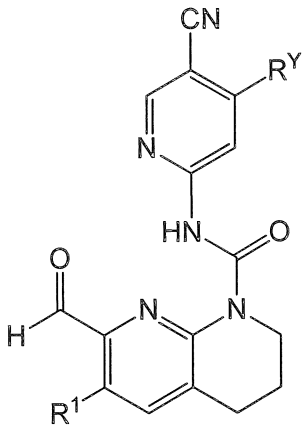
R^5 được chọn từ hydro hoặc C_1-C_3alkyl.

Phương án 2. Hợp chất theo phương án 1 có công thức (Ia), hoặc muối dược dụng của nó,



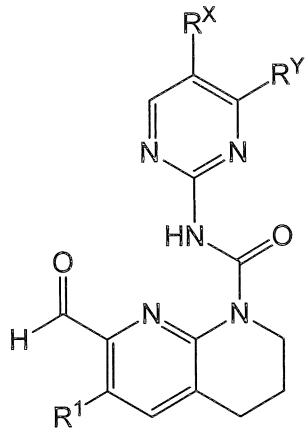
(Ia).

Phương án 3. Hợp chất theo phương án 1 hoặc 2 có công thức (Ia-1), hoặc muối dược dụng của nó,



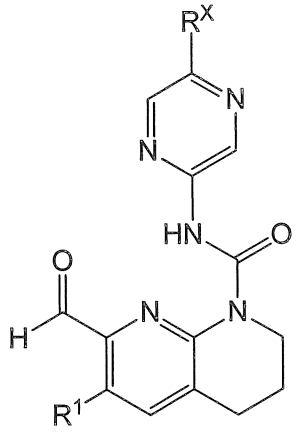
(Ia-1).

Phương án 4. Hợp chất theo phương án 1 có công thức (Ib), hoặc muối dược dụng của nó,



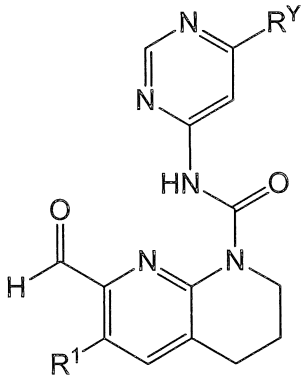
(Ib).

Phương án 5. Hợp chất theo phương án 1 có công thức (Ic), hoặc muối dược dụng của nó,



(Ic).

Phương án 6. Hợp chất theo phương án 1có công thức (Id), hoặc muối dược dụng của nó,



(Id).

Phương án 7. Hợp chất có công thức (I) theo phương án 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó V là O.

Phương án 8. Hợp chất có công thức (I) theo phương án 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó V là CH(OH).

Phương án 9. Hợp chất có công thức (I) theo phương án 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó W là CH_2.

Phương án 10. Hợp chất có công thức (I) theo phương án 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó W là CH_2CH_2.

Phương án 11. Hợp chất có công thức (I) theo phương án 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^5 là hydro.

Phương án 12. Hợp chất có công thức (I) theo phương án 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^5 là metyl.

Phương án 13. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1, 2, 4, 5 và 7 đến 12, hoặc muối dược dụng của nó,
trong đó R^X được chọn từ halogen, haloC_1-C_3alkyl, hoặc xyano.

Phương án 14. Hợp chất theo phương án 13, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^X là xyano.

Phương án 15. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 đến 4 và 6 đến 14, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^Y được chọn từ hydro, halogen, C_1-C_3alkyl, C_1-C_6alkoxy, haloC_1-C_3alkoxy, hydroxyC_1-C_3alkoxy, $NR^{Y1}R^{Y2}$, C_1-C_3alkoxyC_1-C_3alkoxy, C_1-C_3alkoxy-haloC_1-C_3alkoxy, O-$(CH_2)_{0-1}$-R^{Y3}.

Phương án 16. Hợp chất theo phương án 15, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^Y được chọn từ $NR^{Y1}R^{Y2}$, C_1-C_3alkoxyC_1-C_3alkoxy, O-$(CH_2)_{0-1}$-R^{Y3}.

Phương án 17. Hợp chất theo phương án 16, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^Y là $NR^{Y1}R^{Y2}$, R^{Y1} là hydro và R^{Y2} được chọn từ C_1-C_6alkyl, hydroxyC_1-C_6alkyl, C_1-C_4alkoxyC_1-C_6alkyl, haloC_1-C_6alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy.

Phương án 18. Hợp chất theo phương án 17, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^Y là $NR^{Y1}R^{Y2}$, R^{Y1} là hydro và R^{Y2} được chọn từ C_1-C_6alkyl, C_1-C_4alkoxyC_1-C_6alkyl.

Phương án 19. Hợp chất theo phương án 16, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^Y là $NR^{Y1}R^{Y2}$, R^{Y1} là hydro và R^{Y2} là $(CH_2)_{0-1}$-R^{Y4} trong đó R^{Y4} là vòng dị vòng no có 5 hoặc 6 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, mà vòng tùy ý được thế bằng C_1-C_3alkyl.

Phương án 20. Hợp chất theo phương án 16, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^Y là C_1-C_3alkoxyC_1-C_3alkoxy.

Phương án 21. Hợp chất theo phương án 16, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^Y là O-$(CH_2)_{0-1}$-R^{Y3} và R^{Y3} là vòng dị vòng no có 4, 5, hoặc sáu cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, mà vòng tùy ý được thế bằng C_1-C_3alkyl.

Phương án 22. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^1 là hydro, halogen, C_1-C_3alkyl, haloC_1-C_3alkyl, hydroxyC_1-C_3alkyl, C_3-C_6xycloalkyl, $CH_2NR^2R^3$, $CH(CH_3)NR^2R^3$.

Phương án 23. Hợp chất theo phương án 22, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^1 là hydroxymetyl.

Phương án 24. Hợp chất theo phương án 22, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^1 là $CH_2NR^2R^3$ hoặc $CH(CH_3)NR^2R^3$.

Phương án 25. Hợp chất theo phương án 24, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^2 là C_1-C_3alkyl và R^3 được chọn từ C_1-C_3alkyl, C(O)-C_1-C_3alkyl.

Phương án 26. Hợp chất theo phương án 24, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^2 và R^3 cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra vòng no có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ N, O hoặc S, mà vòng có thể được thế một hoặc nhiều hơn một lần bằng R^4.

Phương án 27. Hợp chất theo phương án 26, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^2 và R^3 cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra vòng pyrolidin, oxazolidin, piperazin, morpholin, hoặc thiomorpholin, mà vòng có thể được thế một hoặc nhiều hơn một lần bằng R^4.

Phương án 28. Hợp chất theo phương án 26 hoặc 27, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^4 độc lập được chọn từ C_1-C_3alkyl, di(C_1-C_3alkyl)amino hoặc hai R_4 cùng gắn trên một nguyên tử cacbon tạo ra nhóm oxo.

Phương án 29. Hợp chất theo phương án 26 đến 28, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó, nếu R^4 có mặt, nó có mặt một, hai hoặc ba lần.

Phương án 30. Hợp chất theo phương án 1, hoặc muối dược dụng của nó, mà được chọn từ

7-formyl-*N*-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2*H*)-cacboxamit;
N-(4,5-diclopyridin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2*H*)-cacboxamit;
N-(5-xyanopyridin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2*H*)-cacboxamit;
N-(5-clopyridin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2*H*)-cacboxamit;
7-formyl-*N*-(pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2*H*)-cacboxamit;
N-(4,5-dimetylpyridin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2*H*)-cacboxamit;
7-formyl-*N*-(5-metylpyridin-2-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;
N-(5-xyanopyrimidin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;
6-formyl-*N*-(5-metylpyridin-2-yl)-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-cacboxamit;
6-clo-*N*-(5-xyanopyridin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;
7-formyl-*N*-(6-metoxypyrimidin-4-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyanopyrazin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;
N-(5-xyano-4-metoxypyridin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;
6-formyl-*N*-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-cacboxamit;
6-flo-7-formyl-*N*-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;
N-(5-clo-4-((2-(isopropylsulfonyl)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;
N-(4,5-dixyanopyridin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;
7-formyl-6-(hydroxymetyl)-*N*-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;
N-(5-xyano-4-etoxypyridin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;
7-formyl-6-metyl-*N*-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;
N-(5-xyanopyridin-2-yl)-7-formyl-6-metyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;
7-formyl-*N*-(5-(1-hydroxypentyl)pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;
N-(5-xyano-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;
N-(4-clo-5-xyanopyridin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;
N-(5-xyano-4-morpholinopyridin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;
N-(5-xyano-4-(4-hydroxy-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;
N-(5-xyanopyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;
N-(5-xyano-4-(2-metyl-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl)pyridin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyanopyridin-2-yl)-6-xyclopropyl-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)pyridin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyridin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-clo-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyrimidin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-((tetrahydrofuran-2-yl)metoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-(oxetan-2-ylmetoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)metoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyanopyridin-2-yl)-6-(diflometyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-(2-(dimetylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-(4-hydroxy-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

7-axetyl-*N*-(5-xyanopyridin-2-yl)-6-((dimetylamino)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-((tetrahydrofuran-2-yl)metoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)metoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-(2-metyl-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-((1-metylpyrolidin-3-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-((1-metylpiperidin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-((1-metoxypropan-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-2-yl)-6-((dimetylamino)metyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

axit 2-(8-((5-xyanopyridin-2-yl)carbamoyl)-2-formyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)axetic;

N-(5-xyano-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-((1-metylpyrolidin-3-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-(((tetrahydro-2H-pyran-3-yl)metyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-((tetrahydrofuran-3-yl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-((2-metoxypropyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-clo-4-((1-metoxypropan-2-yl)oxy)pyrimidin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(4-(4-clo-2-hydroxybutoxy)-5-xyanopyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(triflometyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)-6-xyclopropyl-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)-6-(diflometyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)-6-((dimetylamino)metyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-((3-(hydroxymetyl)bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(metoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyanopyridin-2-yl)-7-formyl-6-((*N*-metylaxetamido)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-clo-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyrimidin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyrimidin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

7-formyl-6-(hydroxymetyl)-*N*-(4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-clo-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-((1-metylpiperidin-3-yl)metoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-((1-metylpyrolidin-2-yl)metoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-((1-metylpiperidin-2-yl)metoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-flopyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-(2-(dimetylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-6-form-^{13}C-yl-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-((1-metylpiperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyanopyridin-2-yl)-7-formyl-4-hydroxy-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-(2-((dimetylamino)metyl)morpholino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-(quinuclidin-3-yloxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

7-formyl-6-(hydroxymetyl)-*N*-(4-((2-metoxyetyl)amino)-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-(4-((dimetylamino)metyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-((2-hydroxy-2-metylpropyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-((3-(dimetylamino)-2-hydroxy-2-metylpropyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-((2-floetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-(isopropylamino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((3-oxomorpholino)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((3-hydroxy-2-oxopyrolidin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-etylpyridin-2-yl)-6,7-diformyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit hydroclorua;

N-(5-xyano-4-((1-metoxypropan-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((3-metyl-5-oxomorpholino)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

6-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2*H*)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(1-(*N*-metylaxetamido)etyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2*H*)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-formyl-6-((2-hydroxy-*N*-metylaxetamido)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2*H*)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-6-((*N*-(2-(dimetylamino)etyl)axetamido)metyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2*H*)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-6-((*N*-(2-(dimetylamino)etyl)metylsulfonamido)metyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2*H*)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-6-((2-(dimetylamino)-*N*-metylaxetamido)metyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2*H*)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((2-metoxy-*N*-metylaxetamido)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2*H*)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((3-oxothiomorpholino)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2*H*)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-6-((1,1-dioxido-3-oxothiomorpholino)metyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2*H*)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-(((4-metylmorpholin-2-yl)metyl)amino)pyridin-2-yl)-6-(diflometyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-((1,1,1-triflo-3-metoxypropan-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-6-(diflometyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-((2-(triflometoxy)etyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((N-metylaxetamido)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

6-(2-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-5-ylmetyl)-N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(4-((2-(tert-butoxy)etyl)amino)-5-xyanopyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-((2-hydroxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-(2-hydroxyetoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyanopyridin-2-yl)-2-formyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[2,3-b]azepin-9(6H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)-2-formyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[2,3-b]azepin-9(6H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-((1-metoxypropan-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

7-formyl-N-(1-isopropyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

7-formyl-N-(1-isopropyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-6-((2-oxopyrolidin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

4-((8-((5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)carbamoyl)-2-formyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)metyl)-1-metyl-3-oxopiperazin 1-oxit;
N-(5-xyano-4-((2-oxopiperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((2-oxopyrolidin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;
N-(5-xyano-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-2-metyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;
N-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-formyl-2-metyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;
N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-2-metyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;
N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((3-hydroxy-4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;
N-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-6-formyl-2,3-dihydro-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-1-cacboxamit;
2-((5-xyano-2-(7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphtyridin-1-carboxamido)pyridin-4-yl)amino)etyl hydro sulfat;
N-(4-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-ylamino)-5-xyanopyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;
N-(5-xyano-4-(thiophen-2-ylmetoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((N-metylaxetamido)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;
N-(5-xyano-4-(isopropylthio)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((N-metylaxetamido)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;
N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-6-((3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;
N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((3,3,4-trimetyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;
6-amino-N-(5-xyanopyridin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;
N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-6-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(2-metylthiazol-5-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(thiophen-2-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(1H-imidazol-1-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(3-metyl-2-oxopyrolidin-1-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(3-oxomorpholino)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2*H*)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(2-oxooxazolidin-3-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2*H*)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-formyl-6-(tetrahydrofuran-3-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2*H*)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-formyl-6-(piperidin-4-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; và

N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-6-(1-(2,2-difloetyl)piperidin-4-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit.

Phương án 31. Hợp chất theo phương án 30, hoặc muối dược dụng của nó, mà được chọn từ

(*R*)-*N*-(5-xyano-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

(*S*)-*N*-(5-xyano-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

(*R*)-*N*-(5-xyano-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-2-yl)-6-((dimetylamino)metyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

(*S*)-*N*-(5-xyano-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-2-yl)-6-((dimetylamino)metyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

(*R*)-*N*-(5-xyano-4-((1-metylpyrolidin-3-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

(*S*)-*N*-(5-xyano-4-((1-metylpyrolidin-3-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

(*S*)-*N*-(5-clo-4-((1-metoxypropan-2-yl)oxy)pyrimidin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

(*R*)-*N*-(5-clo-4-((1-metoxypropan-2-yl)oxy)pyrimidin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

(*S*)-*N*-(5-clo-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyrimidin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

(*R*)-*N*-(5-clo-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyrimidin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

(*S*)-*N*-(5-xyano-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyrimidin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

(*R*)-*N*-(5-xyano-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyrimidin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

(*S*)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-*N*-(4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

(*R*)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-*N*-(4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

(*S*)-*N*-(5-clo-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

(*R*)-*N*-(5-clo-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

(S)-N-(5-xyano-4-((1-metylpyrolidin-2-yl)metoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

(R)-N-(5-xyano-4-((1-metylpyrolidin-2-yl)metoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-(((1S,2R,3S,4R)-3-(hydroxymetyl)bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-(((1R,2S,3R,4S)-3-(hydroxymetyl)bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-(((1R,2S,3S,4S)-3-(hydroxymetyl)bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

N-(5-xyano-4-(((1S,2R,3R,4R)-3-(hydroxymetyl)bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

(*S*)-N-(5-xyano-4-((2-oxopiperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((2-oxopyrolidin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

(*R*)-N-(5-xyano-4-((2-oxopiperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((2-oxopyrolidin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

(*S*)-N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((3-hydroxy-4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

(*R*)-N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((3-hydroxy-4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit

(*S*)-N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(3-metyl-2-oxopyrolidin-1-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

(*R*)-N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(3-metyl-2-oxopyrolidin-1-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

(*S*)-*N*-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-formyl-6-(tetrahydrofuran-3-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2*H*)-cacboxamit;

(*R*)-*N*-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-formyl-6-(tetrahydrofuran-3-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2*H*)-cacboxamit;

(*R*)-N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((3-metyl-5-oxomorpholino)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

(*S*)-N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((3-metyl-5-oxomorpholino)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

(R)-N-(5-xyano-4-((1,1,1-triflo-3-metoxypropan-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-6-(diflometyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

(S)-N-(5-xyano-4-((1,1,1-triflo-3-metoxypropan-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-6-(diflometyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

(R)-N-(5-xyano-4-((1-metoxypropan-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

(S)-N-(5-xyano-4-((1-metoxypropan-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

(S)-N-(5-xyano-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-2-metyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

(R)-N-(5-xyano-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-2-metyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

(S)-N-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-formyl-2-metyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

(R)-N-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-formyl-2-metyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

(S)-N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-2-metyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;

(R)-N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-2-metyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;
(S)-N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((3-hydroxy-2-oxopyrolidin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;
(R)-N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((3-hydroxy-2-oxopyrolidin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;
N-(5-xyano-4-(((R)-1-metoxypropan-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(((S)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;
N-(5-xyano-4-(((R)-1-metoxypropan-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(((R)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;
N-(5-xyano-4-(((S)-1-metoxypropan-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(((S)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;
N-(5-xyano-4-(((S)-1-metoxypropan-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(((R)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;
N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-6-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;
N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-6-(((3S,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;
N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-6-(((3R,5R)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;
N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-6-(((3S,5R)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit

Phương án 32. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 đến 31.

Phương án 33. Chế phẩm kết hợp chứa lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 đến 31 và một hoặc nhiều chất có hoạt tính điều trị.

Phương án 34. Chế phẩm kết hợp theo phương án 33, trong đó một hoặc nhiều chất có hoạt tính điều trị này được chọn từ chất chống ung thư.

Phương án 35. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 đến 31 để dùng làm thuốc.

Phương án 36. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 đến 31 để dùng trong việc ức chế hoạt động của FGFR4 ở đối tượng.

Phương án 37. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 đến 31 để dùng trong điều trị bệnh hoặc rối loạn mà được điều trị bằng cách ức chế FGFR4 ở đối tượng.

Phương án 38. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 đến 31 để dùng trong điều trị bệnh hoặc rối loạn được chọn từ các bệnh ung thư.

Phương án 39. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó để sử dụng theo phương án 38 trong đó các bệnh ung thư này được chọn từ ung thư gan, bệnh ung thư vú, bệnh u nguyên bào thần kinh hệ đệm, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư mô cơ vân, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư ruột già.

Phương án 40. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó để sử dụng theo phương án 39, trong đó bệnh ung thư này là ung thư gan.

Phụ thuộc vào việc lựa chọn nguyên liệu ban đầu và quy trình, hợp chất có thể có mặt ở dạng của một trong số các chất đồng phân có thể hoặc ở dạng hỗn hợp của chúng, ví dụ, ở dạng chất đồng phân tinh khiết quang, hoặc ở dạng hỗn hợp chất đồng đồng phân, chẳng hạn như hỗn hợp raxemat và chất đồng phân không đối quang, phụ thuộc vào số nguyên

tử cacbon không đối xứng. Sáng chế được dự tính bao gồm tất cả các chất đồng phân có thể, bao gồm hỗn hợp các chất raxemat, hỗn hợp chất đồng phân không đối quang và các dạng tinh khiết quang. Các chất đồng phân quang hoạt dạng (*R*) và (*S*) có thể được điều chế bằng cách sử dụng synthon không đối xứng hoặc chất phản ứng không đối xứng, hoặc được phân tách bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường. Nếu hợp chất chứa liên kết đôi, phần tử thế này có thể ở cấu hình E hoặc Z. Nếu hợp chất chứa xycloalkyl được thế hai lần, phần tử thế xycloalkyl này có thể có cấu hình cis hoặc trans. Tất cả các dạng chất hỗ biến cũng được dự tính được bao gồm.

Khi được dùng ở đây, các thuật ngữ "muối" đề cập đến muối cộng axit hoặc cộng bazơ của hợp chất theo sáng chế. "Muối" bao gồm cụ thể là "muối dược dụng". Thuật ngữ "muối dược dụng" đề cập đến muối mà giữ được các đặc tính và hiệu quả sinh học của hợp chất theo sáng chế và, đặc trưng là không có đặc tính sinh học không mong muốn hoặc đặc tính không mong muốn khác. Trong nhiều trường hợp, hợp chất theo sáng chế có khả năng tạo ra muối axit và/hoặc bazơ nhờ sự có mặt của nhóm amino và/hoặc nhóm carboxyl hoặc các nhóm tương tự.

Các muối cộng axit dược dụng có thể được tạo ra bằng các axit vô cơ và axit hữu cơ. Các axit vô cơ mà từ chúng các muối có thể được dẫn xuất bao gồm, ví dụ, axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và tương tự. Các axit hữu cơ mà từ chúng các muối có thể được dẫn xuất bao gồm, ví dụ, axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit sucxinic, axit fumaric, axit tartaric, axit xitric, axit benzoic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit toluensulfonic, axit 1-hydroxy-2-naphtoic và axit sulfosalixilic, và tương tự.

Các muối cộng bazơ dược dụng có thể được tạo ra bằng các bazơ vô cơ và hữu cơ. Các bazơ vô cơ mà từ chúng các muối có thể được dẫn xuất bao gồm, ví dụ, các muối amoni và các muối của kim loại ở cột I đến XII của bảng tuần hoàn. Theo các phương án cụ thể, các muối này được dẫn xuất từ natri, kali, amoni, canxi, magie, sắt, bạc, kẽm, và đồng; các muối đặc biệt thích hợp bao gồm các muối amoni, kali, natri, canxi và magie.

Các bazơ hữu cơ mà từ chúng các muối có thể được dẫn xuất bao gồm, ví dụ, các amin bậc một, bậc hai, và bậc ba, các amin được thế bao gồm các amin được thế có trong tự

nhiên, các vòng amin, nhựa trao đổi ion, và tương tự. Một số amin hữu cơ bao gồm isopropylamin, benzathin, cholinat, dietanolamin, dietylamin, lysin, meglumin, piperazin và trometamin.

Công thức bất kỳ được đưa ra ở đây cũng được chủ định để đại diện cho dạng không được đánh dấu cũng như dạng được đánh dấu đồng vị của hợp chất theo sáng chế. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị có cấu trúc được mô tả bằng công thức đã được đưa ra ở đây ngoại trừ một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có nguyên tử khối hoặc số khối được chọn. Ví dụ về các đồng vị có thể được kết hợp vào các hợp chất theo sáng chế bao gồm các đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, photpho, flo, và clo, chẳng hạn như, tương ứng là, ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{125}I. Sáng chế bao gồm các hợp chất được đánh dấu đồng vị như được xác định ở đây, ví dụ, các hợp chất được đánh dấu đồng vị mà trong đó chất đồng vị phóng xạ, chẳng hạn như ^{3}H, ^{13}C, và ^{14}C, có mặt. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị này hữu dụng trong các nghiên cứu về chuyển hóa (với ^{14}C), các nghiên cứu động học phản ứng (với, ví dụ, ^{2}H hoặc ^{3}H), kỹ thuật phát hiện hoặc các kỹ thuật hình ảnh, như chụp cắt lớp positron (PET) hoặc chụp cắt lớp được tính phát xạ đơn photon (SPECT) bao gồm các thử nghiệm về sự phân phối trong mô của dược chất hoặc cơ chất, hoặc trị xạ cho bệnh nhân. Cụ thể là, ^{18}F hoặc hợp chất được đánh dấu có thể được đặc biệt mong muốn đối với nghiên cứu PET hoặc SPECT. Các hợp chất có công thức (I) có thể thường được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực này hoặc bằng quy trình tương tự với quy trình được bộc lộ trong phần sơ đồ hoặc trong phần ví dụ thực hiện sáng chế kèm theo đây bằng cách sử dụng chất phản ứng đánh dấu đồng vị thích hợp thay thế cho chất phản ứng không đánh dấu đồng vị đã được sử dụng trước đó.

Hơn nữa, việc thế bằng các đồng vị nặng hơn, cụ thể là đoteri (tức là, ^{2}H hoặc D) có thể mang lại các lợi ích điều trị bệnh nhất định do độ bền chuyển hóa tốt hơn, ví dụ, chu kỳ bán rã in vivo tăng hoặc yêu cầu liều lượng giảm hoặc cải thiện chỉ số điều trị. Được hiểu là đoteri trong trong khía cạnh này được coi như phần tử thế của hợp chất có công thức I, Ia, II hoặc IIa. Nồng độ của đồng vị nặng hơn này, cụ thể là đoteri, có thể được xác định bằng hệ số làm giàu đồng vị. Thuật ngữ "hệ số làm giàu đồng vị" được sử dụng ở đây tức là tỷ lệ giữa độ phong phú đồng vị với độ phong phú tự nhiên của chất đồng vị cụ thể.

Nếu phần tử thế trong hợp chất theo sáng chế được chỉ định là đoteri, hợp chất này có hệ số làm giàu đồng vị đối với mỗi nguyên tử đoteri được chỉ định ít nhất là 3500 (52,5% kết hợp đoteri với mỗi nguyên tử đoteri được chỉ định), ít nhất 4000 (60% kết hợp đoteri), ít nhất 4500 (67,5% kết hợp đoteri), ít nhất 5000 (75% kết hợp đoteri), ít nhất 5500 (82,5% kết hợp đoteri), ít nhất 6000 (90% kết hợp đoteri), ít nhất 6333,3 (95% kết hợp đoteri), ít nhất 6466,7 (97% kết hợp đoteri), ít nhất 6600 (99% kết hợp đoteri), hoặc ít nhất 6633,3 (99,5% kết hợp đoteri).

Các solvat dược dụng tuân theo sáng chế bao gồm các solvat mà trong đó dung môi kết tinh hóa có thể được thế đồng vị, *ví dụ,* D_2O, d_6-axeton, d_6-DMSO.

Các hợp chất theo sáng chế, tức là các hợp chất có công thức (I) mà chứa các nhóm có khả năng hoạt động như các chất cho và/hoặc chất nhận liên kết hydro có thể có khả năng tạo ra các đồng tinh thể với các chất tạo đồng tinh thể thích hợp. Các đồng tinh thể này có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức (I) bằng các quy trình tạo đồng tinh thể đã biết. Các quy trình này bao gồm nghiền, gia nhiệt, thăng hoa đồng thời, nóng chảy đồng thời, hoặc cho tiếp xúc trong dung dịch giữa hợp chất có công thức I với chất tạo đồng tinh thể ở các điều kiện kết tinh và từ đó các đồng tinh thể phân tách được tạo thành. Các chất tạo đồng tinh thể thích hợp bao gồm các chất được mô tả trong WO 2004/078163. Do đó, sáng chế còn đề xuất các đồng tinh thể chứa hợp chất có công thức I. Ví dụ, sáng chế đề xuất đồng tinh thể chứa hợp chất có công thức (I) và axit hữu cơ, chẳng hạn như, ví dụ, axit xitric.

Như sử dụng ở đây, thuật ngữ "chất mang dược dụng" bao gồm bất kỳ và mọi dung môi, môi trường phân tán, chất phủ, chất bề mặt, chất chống oxi hóa, chất bảo quản (*ví dụ*, chất kháng khuẩn, chất kháng nấm), chất đẳng trương, chất trì hoãn hấp thụ, muối, chất bảo quản, thuốc, chất ổn định thuốc, tá dược dính, các tá dược, tá dược rã, tá dược gây trượt, chất tạo ngọt, chất tạo hương vị, chất nhuộm, và tương tự và kết hợp của chúng, sẽ là đã biết với người có hiểu biết trong lĩnh vực này (xem, ví dụ, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329). Ngoại trừ trường hợp chất mang dược dụng thông thường bất kỳ không tương thích với thành phần hoạt tính, sự sử dụng nó trong dược phẩm hoặc chế phẩm điều trị được dự tính.

Thuật ngữ "lượng có hiệu quả điều trị bệnh" của hợp chất theo sáng chế đề cập đến lượng hợp chất theo sáng chế sẽ gây ra đáp ứng y học hoặc sinh học ở đối tượng, ví dụ, giảm hoặc ức chế hoạt động của protein hoặc enzym, hoặc làm dịu các triệu chứng, thuyên giảm các tình trạng, làm chậm hoặc trì hoãn diễn tiến của bệnh, hoặc phòng bệnh, v.v. Theo phương án không giới hạn, thuật ngữ "lượng có hiệu quả điều trị bệnh" đề cập đến lượng hợp chất theo sáng chế mà, khi dùng cho đối tượng, có hiệu quả là (1) ít nhất phần nào, làm dịu, ức chế, phòng và/hoặc thuyên giảm tình trạng, hoặc rối loạn hoặc bệnh (i) do FGFR4, hoặc (ii) liên quan đến hoạt động của FGFR4, hoặc (iii) đặc trưng bởi hoạt động (bình thường hoặc bất thường) của FGFR4, hoặc (2) giảm hoặc ức chế hoạt động của FGFR4; hoặc (3) giảm hoặc ức chế biểu hiện của FGFR4. Theo phương án không giới hạn khác, thuật ngữ "lượng có hiệu quả điều trị bệnh" đề cập đến lượng hợp chất theo sáng chế mà, khi dùng cho tế bào, hoặc mô hoặc vật liệu sinh học không thuộc tế bào, hoặc môi trường, có hiệu quả là ít nhất phần nào giảm hoặc ức chế hoạt động của FGFR4.

Như sử dụng ở đây, thuật ngữ "đối tượng" dùng để chỉ động vật. Điển hình là động vật này là động vật có vú. Đối tượng cũng dùng để chỉ ví dụ, linh trưởng (*ví dụ*, con người, nam hoặc nữ), bò, cừu, dê, ngựa, chó, mèo, thỏ, chuột nhắt, chuột, cá, chim và tương tự. Theo phương án nhất định, đối tượng là linh trưởng. Theo phương án khác, đối tượng là con người.

Như sử dụng ở đây, thuật ngữ "ức chế", "sự ức chế" hoặc "việc ức chế" dùng để chỉ việc làm giảm hoặc ngăn chặn tình trạng, triệu chứng, hoặc rối loạn, hoặc bệnh cho trước, hoặc giảm đáng kể trong hoạt động mức cơ bản của quá trình hoặc hoạt động sinh học.

Như sử dụng ở đây, thuật ngữ "điều trị", "việc điều trị" hoặc "sự điều trị" bệnh hoặc rối loạn bất kỳ trong một phương án, dùng để chỉ sự thuyên giảm bệnh hoặc rối loạn (có nghĩa là, làm chậm hoặc kìm hãm hoặc làm giảm sự phát triển của bệnh hoặc ít nhất một trong các triệu chứng lâm sàng của nó). Theo phương án khác "điều trị", "việc điều trị" hoặc "sự điều trị" dùng để chỉ sự làm dịu hoặc thuyên giảm ít nhất một tham số thể chất bao gồm các tham số mà có thể bệnh nhân không nhận thấy rõ. Theo phương án khác, "điều trị", "việc điều trị" hoặc "sự điều trị" dùng để chỉ điều biến bệnh hoặc rối loạn, về thể chất, (*ví dụ*, ổn định triệu chứng có thể nhận thấy rõ), hoặc về sinh lý, (*ví dụ*, ổn định tham số thể chất), hoặc cả hai. Theo phương án khác, "điều trị", "việc điều trị" hoặc "sự

điều trị" dùng để chỉ phòng và trì hoãn sự khởi phát hoặc phát triển hoặc tiến triển của bệnh hoặc rối loạn.

Như sử dụng ở đây, đối tượng "có nhu cầu" điều trị nếu đối tượng này sẽ nhận được lợi ích sinh học, y học hoặc về chất lượng cuộc sống từ điều trị này.

Như sử dụng ở đây, thuật ngữ "một", "này" và các thuật ngữ tương tự được sử dụng trong phạm vi sáng chế (đặc biệt là trong phạm vi của Yêu cầu bảo hộ) được hiểu là bao gồm cả số ít và số nhiều Trừ khi có đề cập khác ở đây hoặc mâu thuẫn rõ ràng với ngữ cảnh.

Tất cả các phương pháp mô tả ở đây có thể được thực hiện theo thứ tự thích hợp bất kỳ Trừ khi có đề cập khác ở đây hoặc mâu thuẫn rõ ràng với ngữ cảnh. Sử dụng tất cả ví dụ hoặc ví dụ bất kỳ, ngôn ngữ ví dụ (*ví dụ,* "chẳng hạn như") cung cấp ở đây chỉ chủ định minh họa sáng chế rõ hơn và không đặt ra giới hạn cho phạm vi bảo hộ sáng chế được yêu cầu.

Nguyên tử bất đối bất kỳ (ví dụ, cacbon hoặc tương tự) của hợp chất theo sáng chế có thể có ở dạng raxemat hoặc chất đồng phân đối ảnh được làm giàu, ví dụ, cấu hình dạng (*R*), (*S*) hoặc (*R,S*). Theo phương án nhất định, mỗi nguyên tử bất đối có ít nhất 50% độ dư chất đồng phân đối ảnh, ít nhất 60% độ dư chất đồng phân đối ảnh, ít nhất 70% độ dư chất đồng phân đối ảnh, ít nhất 80% độ dư chất đồng phân đối ảnh, ít nhất 90% độ dư chất đồng phân đối ảnh, ít nhất 95% độ dư chất đồng phân đối ảnh, hoặc ít nhất 99% độ dư chất đồng phân đối ảnh ở cấu hình dạng (*R*) hoặc (*S*). Các phần tử thế ở nguyên tử chứa liên kết đôi không no có thể, nếu có khả năng, sẽ có dạng *cis*- (*Z*) hoặc *trans*- (*E*).

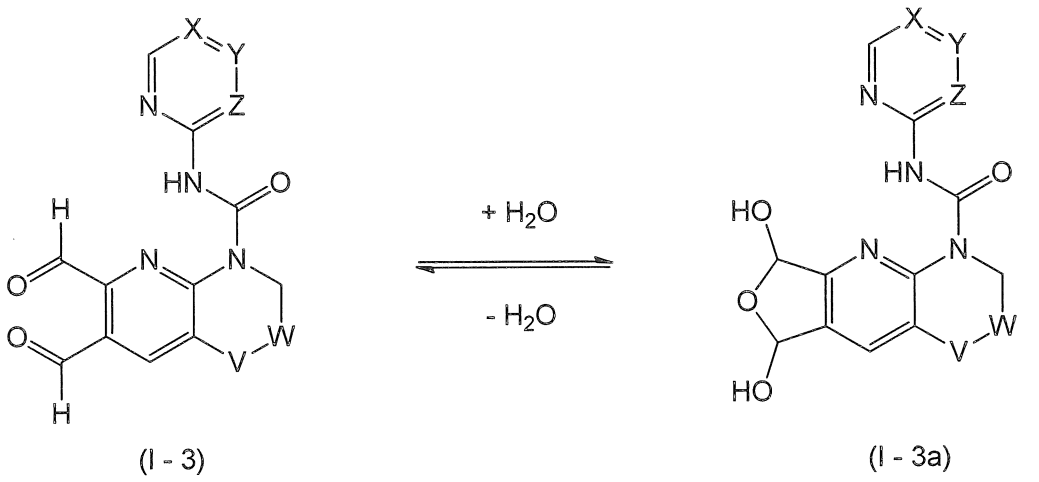
Theo đó, như sử dụng ở đây hợp chất theo sáng chế có thể ở dạng của một trong số các chất đồng phân, chất đồng phân quay, chất đồng phân atropi, chất hỗ biến có khả năng hoặc hỗn hợp của chúng, ví dụ, chất đồng phân hình học (*cis* hoặc *trans*), chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân quang học (thể đối quang), chất triệt quang hoặc hỗn hợp của chúng.

Hỗn hợp chất đồng phân thu được bất kỳ có thể được phân tách trên cơ sở sự khác biệt hóa lý của các thành phần, thành chất đồng phân quang học hoặc chất đồng phân hình học, chất đồng phân không đối quang, chất triệt quang tinh khiết hoặc gần như tinh khiết, ví dụ, bằng sắc ký *và/hoặc* kết tinh phân đoạn.

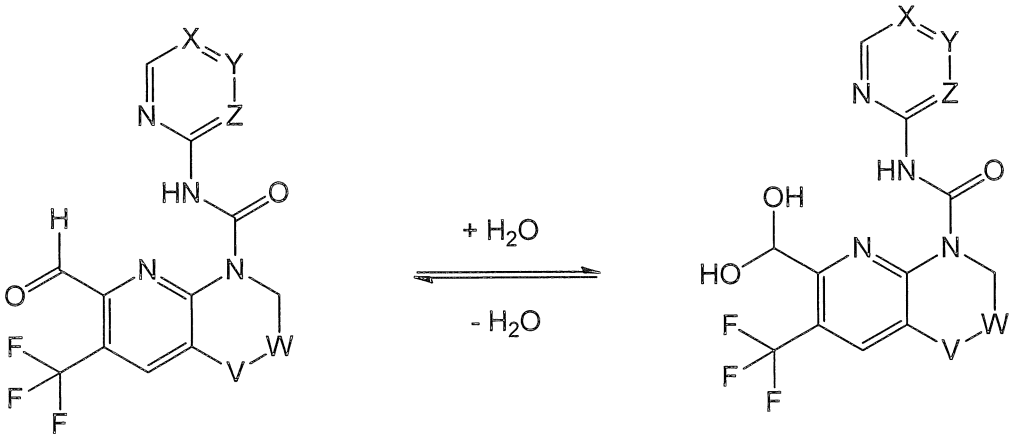
Chất triệt quang của sản phẩm cuối hoặc chất trung gian thu được bất kỳ có thể được phân tách thành thể đối quang quang học bằng các phương pháp đã biết, *ví dụ*, bằng cách phân tách muối đồng phân không đối quang của nó, thu được bằng axit hoặc bazơ quang hoạt, và giải phóng hợp chất có tính axit hoặc bazơ quang hoạt. Cụ thể, vì vậy gốc bazơ có thể được sử dụng, để phân tách hợp chất theo sáng chế thành các thể đối quang quang học của nó, ví dụ, bằng kết tinh phân đoạn muối được tạo ra bởi axit quang hoạt, ví dụ, axit tartaric, axit di-O,O'-p-toluoyl tartaric, axit mandelic, axit malic hoặc axit camphor-10-sulfonic. Các sản phẩm raxemic cũng có thể được phân tách bằng sắc ký không đối xứng, ví dụ, sắc ký lỏng áp suất cao (HPLC) hoặc sắc ký pha lỏng siêu tới hạn (SFC) sử dụng chất hấp phụ không đối xứng.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế, bao gồm muối của nó, cũng có thể được thu ở dạng hydrat của nó, hoặc chứa dung môi khác mà được sử dụng để kết tinh chúng. Hợp chất theo sáng chế có thể vốn có hoặc do thiết kế tạo ra các solvat với dung môi dược dụng (bao gồm nước); do đó, sáng chế chủ định bao gồm cả dạng solvat hóa và không solvat hóa. Thuật ngữ "solvat" dùng để chỉ phức phân tử của hợp chất theo sáng chế (bao gồm muối dược dụng của nó) với một hoặc nhiều phân tử dung môi. Các phân tử dung môi này là các phân tử dung môi thường được sử dụng trong lĩnh vực dược, mà được biết là không độc với người nhận, ví dụ, nước, etanol và tương tự. Thuật ngữ "hydrat" dùng để chỉ phức phân tử trong đó phân tử dung môi là nước.

Ví dụ về các solvat của hợp chất theo sáng chế được mô tả dưới đây (hợp chất (1-3a) (I-4a)).



(I - 3) (I - 3a)



(I - 4) (I - 4a)

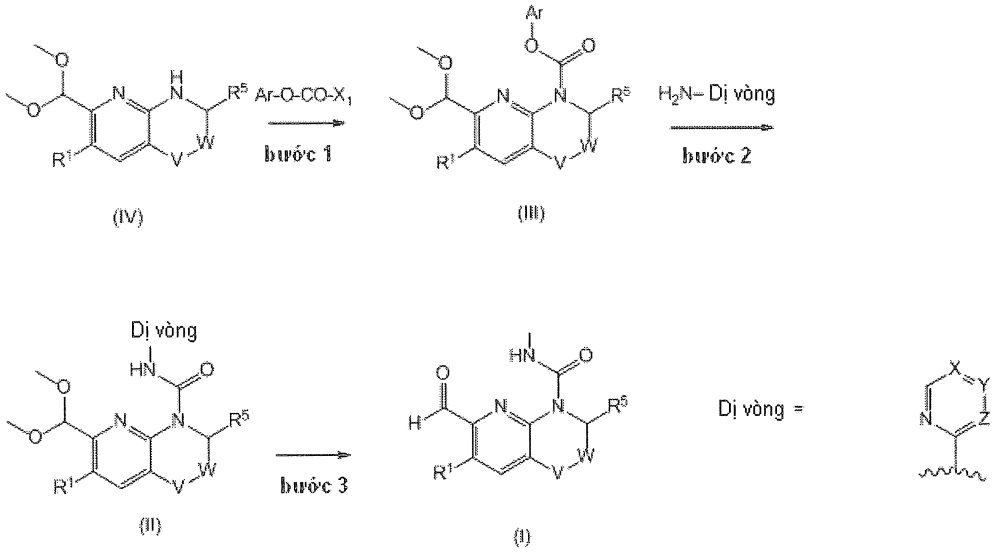
Do vậy, hợp chất có công thức (1 - 3), (I – 4) và các solvat của chúng (1 – 3a), (I-4a) trong đó V, W, X, Y và Z như được xác định ở đây liên quan đến hợp chất có công thức (I), cũng phần nào tạo nên sáng chế.

Sự có mặt của solvat có thể được xác định bởi người có hiểu biết trong lĩnh vực này bằng các công cụ chẳng hạn như NMR.

The hợp chất theo sáng chế, bao gồm muối, hydrat và solvat của nó, có thể vốn có hoặc do thiết kế tạo ra dạng đa hình.

Đặc trưng là, hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế theo Sơ đồ được đề xuất *dưới đây.*

Sơ đồ 1



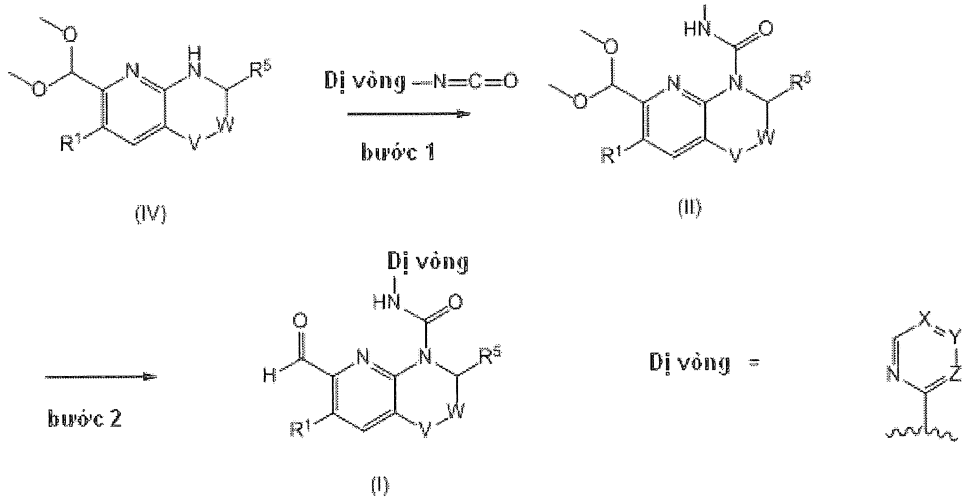
Bước 1: hợp chất có công thức (IV) trong đó R^1, R^5, V và W như được xác định ở đây liên quan đến hợp chất có công thức (I), ví dụ, tetrahydronaphtyridin hoặc chất tương tự có liên quan, được hoạt hóa bằng chất axyl hóa (Ar-O-CO-X_1, trong đó X_1 nhóm rời chuyển), chẳng hạn như phenyl cloformat hoặc diphenyl carbonat để thu hợp chất aryl carbamat có công thức (III). Ví dụ về nhóm aryl thích hợp (Ar) bao gồm: phenyl, para-nitrophenyl, 4-flophenyl, pentaflophenyl. Việc axyl hóa hợp chất có công thức (IV) để điều chế hợp chất aryl carbamat có công thức (III) có thể xảy ra đồng thời với hoặc không đồng thời với quá trình hoạt hóa. Ví dụ, quá trình hoạt hóa được loại proton hóa bằng bazơ lithi hexametyldisilazua.

Bước 2: Dị vòng-NH_2 trong đó X, Y, và Z như được xác định ở đây liên quan đến hợp chất có công thức (I) thế chỗ gốc OAr của hợp chất aryl carbamat có công thức (III) trong đó R^1, R^5, V và W như được xác định ở đây liên quan đến hợp chất có công thức (I), trực tiếp hoặc cùng với quá trình hoạt hóa, để thu hợp chất có công thức (II) trong đó R^1, R^5, V và W như được xác định ở đây liên quan đến hợp chất có công thức (I). Ví dụ, quá trình hoạt hóa được loại proton hóa bằng bazơ lithi hexametyldisilazua.

Bước 3: Nhóm bảo vệ axetal của hợp chất có công thức (II) trong đó R^1, R^5, V và W như được xác định ở đây liên quan đến hợp chất có công thức (I) được loại bỏ bằng cách xử lý với axit chứa nước để thu hợp chất có công thức (I). Việc bắt giữ các aldehyt được giải phóng ở dạng sản phẩm cộng aldehyt bisulphit tương ứng có thể được sử dụng như một cách tạo thuận lợi cho quá trình tinh sạch. Sau đó, sản phẩm cộng aldehyt bisulphit tinh

sạch có thể được phân lập, ví dụ, phân lập bằng cách lọc, trước khi giải phóng aldehyt này ở dạng tinh khiết. Ví dụ về các điều kiện thích hợp để hình thành sản phẩm cộng bisulphit là xử lý bằng $NaHSO_3$ trong nước. Ví dụ về các điều kiện thích hợp để loại bỏ bảo vệ cuả sản phẩm cộng bisulphit quay trở lại aldehyt này là xử lý bằng dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước.

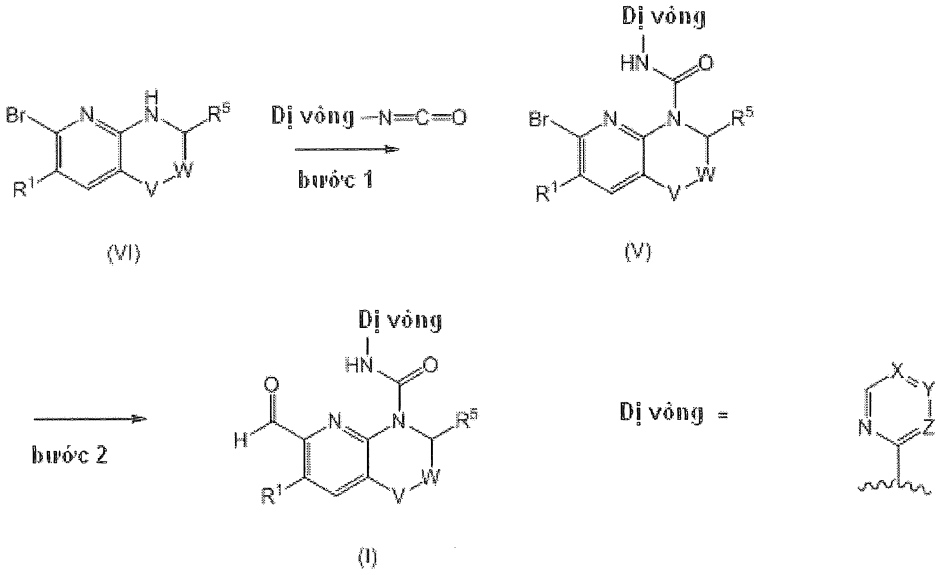
Sơ đồ 2



Bước 1: Hợp chất có công thức (IV) trong đó R^1, R^5, V và W như được xác định ở đây liên quan đến hợp chất có công thức (I), ví dụ, tetrahydronaphtyridin hoặc chất tương tự có liên quan, được phản ứng với hợp chất isoxyanat (Dị vòng-N=C=O) trong đó X, Y và Z như được xác định ở đây liên quan đến hợp chất có công thức (I), hoặc chất tương đương isoxyanat mà có thể giải phóng isoxyanat này *tại chỗ*, để thu hợp chất có công thức (II) trong đó R^1, R^5, V và W như được xác định ở đây liên quan đến hợp chất có công thức (I). Ví dụ về các tiền phân tử isoxyanat thích hợp được sủ dụng để điều chế dị vòng-N=C=O bao gồm phenyl carbamat, axyl imidazol, axyl triazol và carbamoyl clorua.

Bước 2: Nhóm bảo vệ axetal của hợp chất có công thức (II) trong đó R^1, R^5, V và W như được xác định ở đây liên quan đến hợp chất có công thức (I) được loại bỏ bằng cách xử lý với axit chứa nước để thu hợp chất có công thức (I).

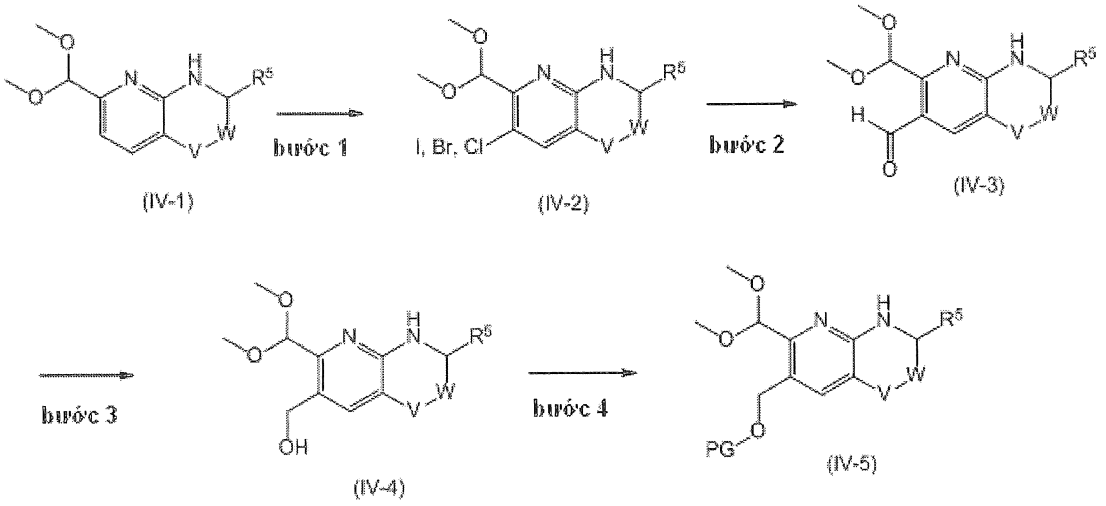
Sơ đồ 3



Bước 1: hợp chất có công thức (VI) trong đó R^1, R^5, V và W như được xác định ở đây liên quan đến hợp chất có công thức (I) , ví dụ, tetrahydronaphtyridin hoặc chất tương tự có liên quan, được phản ứng với hợp chất isoxyanat (dị vòng-N=C=O) trong đó X, Y và Z như được xác định ở đây liên quan đến hợp chất có công thức (I), hoặc chất tương đương isoxyanat mà có thể giải phóng isoxyanat này *tại chỗ*, để thu hợp chất có công thức (V) trong đó R^1, R^5, V, W, X, Y và Z như được xác định ở đây liên quan đến hợp chất có công thức (I). Ví dụ về các tiền phân tử isoxyanat thích hợp được sử dụng để điều chế dị vòng-N=C=O bao gồm phenyl carbamat, axyl imidazol, axyl triazol và carbamoyl clorua.

Bước 2: hợp chất có công thức (V) trong đó R^1, R^5, V, W, X, Y và Z như được xác định ở đây liên quan đến hợp chất có công thức (I) tham gia phản ứng trao đổi halogen-kim loại để tạo ra chất trung gian pyridyl ở vị trí 2 có tính chất hữu cơ kim loại. Ví dụ về chất phản ứng thích hợp để tiến hành phản ứng trao đổi halogen-kim loại này bao gồm n-butyl lithi và tert-butyllithi. Sau đó, các loại chất trung gian pyridyl ở vị trí 2 có tính chất hữu cơ kim loại này được formyl hóa bằng chất phản ứng formyl hóa thích hợp, chẳng hạn như DMF, để gắn nhóm formyl vào vị trí 2 và tạo thành hợp chất có công thức (I).

Sơ đồ 4



(IV-1) (IV-2) (IV-3) (IV-4) (IV-5)

Một phương thức để đưa các phần tử thế ở vị trí 3-pyridyl, ortho vào nhóm 2-formyl, được tóm tắt trong sơ đồ 4.

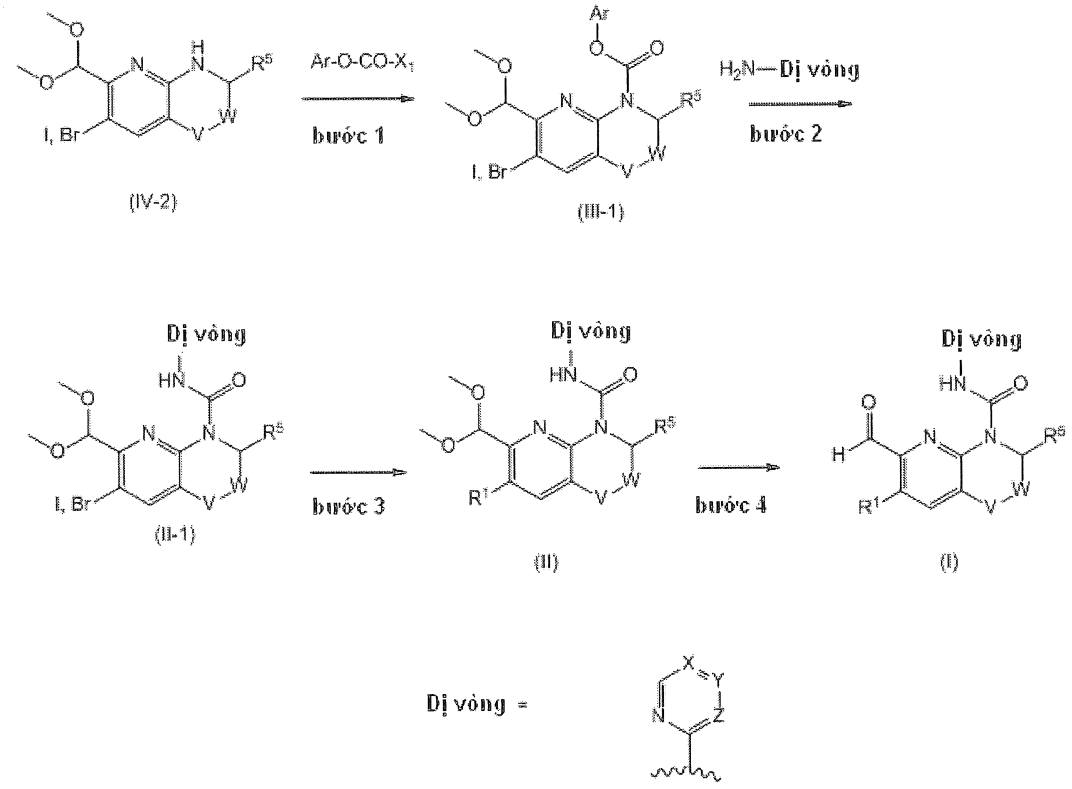
Bước 1: Brom hóa, iot hóa hoặc clo hóa ở vị trí 3 của hợp chất có công thức (IV-1) trong đó R^5, V và W như được xác định ở đây liên quan đến hợp chất có công thức (I) xuất hiện sau khi xử lý bằng các chất brom hóa, iot hóa hoặc clo hóa thích hợp chẳng hạn như tương ứng là N-bromosucxinimit, N-iodosucxinimit hoặc N-closucxinimit, để thu hợp chất có công thức (IV-2) trong đó R^5, V và W như được xác định ở đây liên quan đến hợp chất có công thức (I).

Bước 2: Hợp chất có công thức (IV-2) trong đó R^5, V và W như được xác định ở đây liên quan đến hợp chất có công thức (I) có thể được phản ứng để thu hợp chất có công thức (IV-3) trong đó R^5, V và W như được xác định ở đây liên quan đến hợp chất có công thức (I), mà có thể được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu trong các sơ đồ 1 và 2 được biểu diễn trên đây. Hợp chất có công thức (IV-3) có thể thu được bằng phản ứng trao đổi halogen-kim loại tiếp theo sau đó là quá trình formyl hóa chất trung gian được kim loại hóa ở vị trí 3, như được chỉ ra trong bước 2. Sự kết hợp chất phản ứng thích hợp bao gồm n-butyl lithi và DMF.

Các bước 3 và 4: Hợp chất có công thức (IV-3) trong đó R^5, V và W như được xác định ở đây liên quan đến hợp chất có công thức (I) còn có thể được biến đổi thêm ở vị trí 3, một ví dụ là được khử và được sự bảo vệ của rượu bậc một bằng nhóm bảo vệ (protecting group -PG) thích hợp, như được chỉ ra cách tương ứng trong các bước 3 và 4. Các chất

phản ứng thích hợp cho bước khử bao gồm $NaBH_4$ và B_2H_6, và nhóm bảo vệ thích hợp có thể là nhóm trialkylsilyl chẳng hạn như *tert*butyldimetylsilyl. Các chất trung gian được bảo vệ này (ví dụ, hợp chất có công thức (IV-5) trong đó R^5, V và W như được xác định ở đây liên quan đến hợp chất có công thức (I)), sau đó, có thể được ghép mạch để thu hợp chất có công thức (I), như được mô tả trong các sơ đồ 1 và 2.

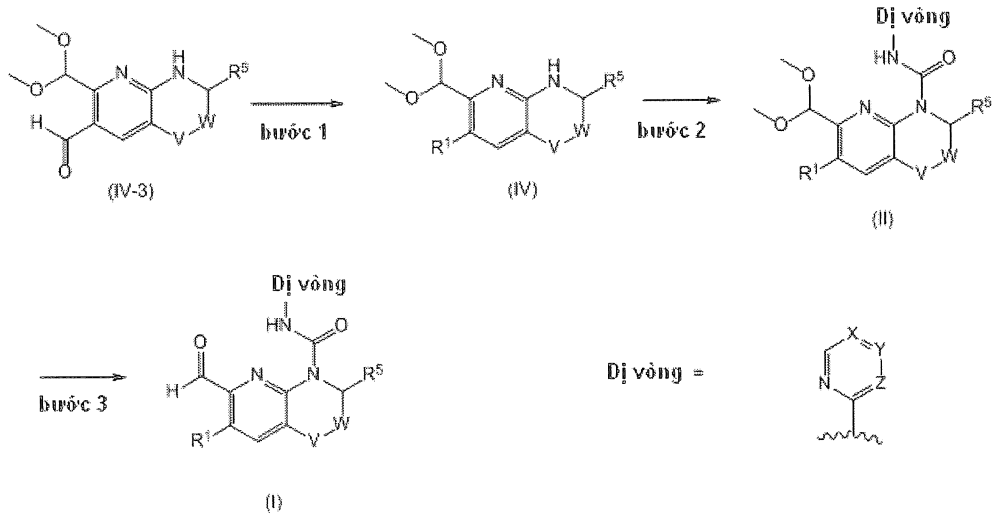
Sơ đồ 5



Chất trung gian được brom hóa ở vị trí 3 và chất trung gian được iot hóa ở vị trí 3 (hợp chất có công thức (IV-2) trong đó R^5, V và W như được xác định ở đây liên quan đến hợp chất có công thức (I)), được tóm tắt trong sơ đồ 4, có thể được chuyển hóa thành chất dẫn xuất ure tương ứng, các bước 1 và 2, theo hệ thống phương pháp được tóm tắt trong sơ đồ 1. Sau đó, vị trí 3 này còn có thể được biến đổi thêm, bước 3, theo một số các phương thức bao gồm: trao đổi halogen-kim loại và phản ứng với nguồn ái điện tử của flo để đưa vào phần tử thế flo ở vị trí 3; phản ứng ghép mạch chéo có xúc tác paladi với chất dẫn xuất của axit boronic để đưa các nhóm thế alkyl vào vị trí 3 và xycloalkyl vào vị trí 3; triflometyl hóa. Sự kết hợp chất phản ứng thích hợp cho phản ứng flo hóa bao gồm: n-

butyl lithi và N-flo-N-(phenylsulphonyl)benzensulphonamit. Sự kết hợp chất phản ứng thích hợp cho the phản ứng ghép mạch chéo có xúc tác paladi bao gồm: trimetylboroxin, chất xúc tác $PdCl_2(PPh_3)_2$ với bazơ Na_2CO_3 chứa nước; hoặc axit xyclopropyl boronic, chất xúc tác trixyclohexylphosphin với bazơ K_3PO_4 chứa nước. Chất triflometyl hóa thích hợp bao gồm: (1,10-phenanthrolin)(triflometyl)đồng (I). Sau đó, các chất chung gian có vị trí 3 được biến đổi có thể được loại bỏ bảo vệ, bước 4, để thu hợp chất có công thức (I), như được mô tả trong các sơ đồ 1 và 2.

Sơ đồ 6

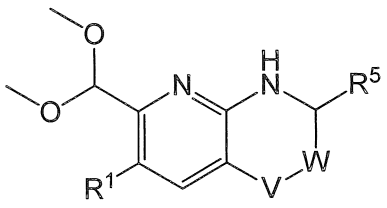


Chất trung gian được formyl hóa ở vị trí 3 (hợp chất có công thức (IV-3) trong đó R^5, V và W như được xác định ở đây liên quan đến hợp chất có công thức (I)), được tóm tắt trong sơ đồ 4, sau đó, còn có thể được biến đổi, bước 1, theo một số phương thức bao gồm: quá trình flo hóa cùng với loại bỏ oxi để tạo ra R^1 = diflometyl; amin hóa khử để tạo ra R^1 = aminometyl trong đó nhóm amino này có thể là bậc một, bậc hai hoặc bậc ba. Trong trường hợp R^1 là nhóm aminometyl bậc hai, một phản ứng axyl hóa nữa có thể được thực hiện để tạo ra amit bậc ba, hoặc qua phản ứng nội phân tử chất dẫn xuất lactam. Sự kết hợp chất phản ứng thích hợp cho phản ứng flo hóa bao gồm: DAST hoặc XtalFluor với trietylamin trihydroflorua. Sự kết hợp chất phản ứng thích hợp cho quá trình amin hóa khử bao gồm: $Na(OAc)_3BH$ với amin hoặc amino của este tương ứng. Chất phản ứng axyl hóa thích hợp bao gồm: axetic anhydrit, hoặc phân giải amino nội phân tử của este. Sau

đó, các chất trung gian được biến đổi ở vị trí 3 (hợp chất có công thức (IV) trong đó R^1, R^5, V và W như được xác định ở đây liên quan đến hợp chất có công thức (I)) có thể tham gia phản ứng hình thành ure và loại bỏ bảo vệ, các bước 2 và 3, để thu hợp chất có công thức (I), như được mô tả trong các sơ đồ 1 và 2.

Nhóm axetal được mô tả trong hợp chất của các Sơ đồ 1, 2, 4, 5 và 6 có thể được thay thế bằng axetal thích hợp khác chẳng hạn như axetal vòng, ví dụ, 1,3-dioxolan.

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



(IV)

trong đó

V được chọn từ CH_2, O, CH(OH);

W được chọn từ CH_2, CH_2CH_2, liên kết;

R^1 được chọn từ halogen, C_1-C_3alkyl, haloC_1-C_3alkyl, hydroxyC_1-C_3alkyl, C_3-C_6xycloalkyl, $CH_2NR^2R^3$, $CH(CH_3)NR^2R^3$, C_1-C_3alkoxyC_1-C_3alkyl, CH_2CO_2H, C(O)H;

R^2 được chọn từ C_1-C_3alkyl, di(C_1-C_3alkyl)aminoC_1-C_3alkyl;

R^3 được chọn từ C_1-C_3alkyl, C(O)C_1-C_3alkyl, C(O)-CH_2-OH, C(O)-CH_2-O-CH_3, C(O)-CH_2-N$(CH_3)_2$, S$(O)_2CH_3$;

hoặc

R^2 và R^3 cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra vòng no có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ N, N-oxit, O hoặc S, mà vòng có thể được thế một hoặc nhiều hơn một lần bằng R^4;

R^4 độc lập được chọn từ C_1-C_3alkyl, di(C_1-C_3alkyl)amino, C(O)CH_3, hydroxy;

hoặc

hai R^4 cùng gắn trên một nguyên tử cacbon cùng tạo với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào vòng dị vòng không phải vòng thơm có 4, 5 hoặc 6 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S;

hoặc

hai R^4 được gắn trên cùng một nguyên tử vòng tạo ra nhóm oxo;

R^5 được chọn từ hydro hoặc C_1-C_3alkyl.

Theo một phương án bổ sung, sáng chế đề xuất hợp chất hoặc muối của nó được chọn từ nhóm bao gồm:

6-clo-7-(dimetoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphtyridin;

6-bromo-7-(dimetoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphtyridin;

6-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-7-(dimetoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphtyridin;

(2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)metanol;

2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-carbaldehyt;

7-(dimetoxymetyl)-6-iodo-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphtyridin;

6-xyclopropyl-7-(dimetoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphtyridin;

1-(2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)-N,*N*-dimetylmetanamin;

7-(dimetoxymetyl)-6-(metoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphtyridin;

6-(dimetoxymeth-^{13}C-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin;

6-(dimetoxymeth-C-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất hoặc muối của nó được chọn từ nhóm bao gồm:

phenyl 6-bromo-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-carboxylat;

phenyl 6-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-carboxylat;

phenyl 7-(dimetoxymetyl)-6-iodo-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-carboxylat;

phenyl 6-(diflometyl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-carboxylat;

4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-7-(dimetoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphtyridin;

5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-2-carbaldehyt;
7-bromo-4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphtyridin;
1-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)metyl)-4-metylpiperazin-2-on;
4-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)metyl)morpholin-3-on;
(S)-1-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)metyl)-3-hydroxypyrolidin-2-on;
(R)-1-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)metyl)-3-hydroxypyrolidin-2-on;
(R)-4-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)metyl)-5-metylmorpholin-3-on;
(S)-4-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)metyl)-5-metylmorpholin-3-on;
(S)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-1-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)metyl)pyrolidin-2-on;
(R)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-1-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)metyl)pyrolidin-2-on;
N-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)metyl)-N-metylaxetamit;
1-(2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)-N-metylmetanamin;
2-(trimetylsilyl)etyl 4-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)metyl)-3-oxopiperazin-1-carboxylat;
(*S*)-3-amino-1-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)metyl)pyrolidin-2-on;
(R)-benzyl (1-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)metyl)-2-oxopyrolidin-3-yl)carbamat;
1-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)metyl)pyrolidin-2-on;
6-(1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-7-(dimetoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphtyridin;
N-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)metyl)-*N*-(2-(dimetylamino)etyl)axetamit;

N^1-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)metyl)-N^2,N^2-dimetylethane-1,2-diamin;

N-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)metyl)-*N*-(2-(dimetylamino)etyl)metansulfonamit;

phenyl 7-(dimetoxymetyl)-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2*H*)-carboxylat;

4-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)metyl)thiomorpholin-3-on;

N-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)metyl)-2-(dimetylamino)-*N*-metylaxetamit;

1-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)metyl)-N,N-dimetylpyrolidin-3-amin;

7-(dimetoxymetyl)-6-(pyrolidin-1-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphtyridin;

N-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)metyl)-N-metylmetansulfonamit;

2-(dimetoxymetyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrido[2,3-b]azepin;

(*S*)-benzyl (1-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)metyl)-5-oxopyrolidin-3-yl)carbamat;

(*R*)-1-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)metyl)-4-(dimetylamino)pyrolidin-2-on;

7-(dimetoxymetyl)-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphtyridin;

phenyl 7-(dimetoxymetyl)-6-((2-oxopyrolidin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-carboxylat;

(S)-6-bromo-7-(dimetoxymetyl)-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphtyridin;

(R)-6-bromo-7-(dimetoxymetyl)-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphtyridin;

(S)-1-((2-(dimetoxymetyl)-7-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)metyl)-4-metylpiperazin-2-on;

1-((5-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)metyl)-4-metylpiperazin-2-on;

5-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-carbaldehyt;

6-bromo-4-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-7-(dimetoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphtyridin;
6-(1,3-dioxolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin;
1-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)metyl)-3,3,4-trimetylpiperazin-2-on;
phenyl 7-(dimetoxymetyl)-6-metoxy-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2*H*)-carboxylat;
7-(dimetoxymetyl)-6-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphtyridin;
Phenyl 7-(dimetoxymetyl)-6-(1*H*-imidazol-1-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2*H*)-carboxylat;
7-(dimetoxymetyl)-6-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphtyridin;
7-(dimetoxymetyl)-6-(3-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphtyridin;
1-(2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)-3-metylpyrolidin-2-on;
4-(2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)morpholin-3-on;
3-(2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)oxazolidin-2-on;
7-(dimetoxymetyl)-6-(tetrahydrofuran-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphtyridin;
tert-butyl 4-(2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)piperidin-1-carboxylat;
7-(dimetoxymetyl)-6-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphtyridin;
và
6-(1-(2,2-difloetyl)piperidin-4-yl)-7-(dimetoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphtyridin.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I), ở dạng tự do hoặc ở dạng muối dược dụng, bao gồm các bước:
a) chuyển hóa hợp chất có công thức (IV) như được xác định ở đây thành hợp chất có công thức (III) như được xác định ở đây sử dụng chất phản ứng thích hợp;
b) ghép mạch hợp chất có công thức (III) như được xác định ở đây đã thu được ở bước a) với hợp chất amin thích hợp để thu hợp chất có công thức (II) như được xác định ở đây;
c) loại bỏ bảo vệ hợp chất có công thức (II) như được xác định ở đây đã thu được ở bước b) để thu hợp chất có công thức (I);

d) thu hợp chất có công thức (I) từ đó có thể thu được ở dạng tự do hoặc ở dạng muối dược dụng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I), ở dạng tự do hoặc ở dạng muối dược dụng, bao gồm các bước:
a) ghép mạch hợp chất có công thức (IV) như được xác định ở đây với hợp chất isoxyanat thích hợp để thu hợp chất có công thức (II) như được xác định ở đây;
b) loại bỏ bảo vệ hợp chất có công thức (II) như được xác định ở đây mà thu được ở bước a) để thu hợp chất có công thức (I);
c) thu hợp chất có công thức (I) từ đó có thể thu được ở dạng tự do hoặc ở dạng muối dược dụng.

Hợp chất có công thức (II), (III), (IV), (V) và (VI) như được xác định ở đây hữu ích trong việc điều chế hợp chất theo sáng chế, ví dụ, hợp chất có công thức (I). Vì vậy, theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), (III), (IV), (V) hoặc (VI) hoặc muối của nó. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức (II), (III), (IV), (V) hoặc (VI) hoặc muối của nó trong việc điều chế hợp chất có công thức (I).
Sáng chế còn bao gồm biến thể bất kỳ của các quy trình theo sáng chế, trong quy trình biến thể sản phẩm trung gian có thể thu được ở giai đoạn bất kỳ của nó được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu và các bước còn lại được tiến hành, hoặc trong quy trình biến thể nguyên liệu ban đầu được tạo ra *tại chỗ* trong các điều kiện phản ứng, hoặc trong quy trình biến thể các thành phần phản ứng được sử dụng ở dạng muối hoặc vật liệu tinh khiết quang của chúng.
Hợp chất theo sáng chế và các chất trung gian cũng có thể được chuyển hóa lẫn nhau theo phương pháp thường là đã biết đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực này.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang dược dụng. Theo phương án khác, dược phẩm này chứa ít nhất hai chất mang dược dụng, chẳng hạn như những chất được mô tả ở đây. Với

mục đích của sáng chế, trừ khi được chỉ định điều ngược lại, các solvat và hydrat thường là được bao gồm trong dược phẩm.Tốt hơn là, các chất mang dược dụng tiệt trùng. Dược phẩm có thể được bào chế cho các đường sử dụng cụ thể chẳng hạn như cho dùng qua đường miệng, cho dùng qua đường ngoài đường tiêu hóa, và cho dùng qua đường ruột, v.v. Ngoài ra, dược phẩm theo sáng chế có thể được tạo ra ở dạng rắn (bao gồm mà không giới hạn, viên nang, viên nén, viên nén tròn, hạt, bột hoặc thuốc đạn), hoặc ở dạng lỏng (bao gồm mà không giới hạn, dung dịch, huyền phù hoặc nhũ tương). Dược phẩm có thể được xử lý bằng các quy trình dược thông thường chẳng hạn như khử trùng và/hoặc có thể chứa chất pha loãng, chất làm trơn trơ thông thường, hoặc chất đệm, cũng như chất trợ, chẳng hạn như chất bảo quản, chất ổn định, chất thấm ướt, chất tạo nhũ và chất đệm, v.v.

Đặc trưng là, dược phẩm là viên nén hoặc viên nang gelatin chứa thành phần hoạt tính cùng với một hoặc nhiều:

a) chất pha loãng, *ví dụ*, lactoza, dextroza, sucroza, manitol, sorbitol, xenloloza và/hoặc glyxin;

b) chất làm trơn, *ví dụ*, silic oxit, hoạt thạch, axit stearic, muối magie hoặc canxi và/hoặc polyetylenglycol của nó; ngoài ra còn với viên nén

c) tá dược dính, *ví dụ*, magie nhôm silicat, hồ tinh bột, gelatin, nhựa tragacan, metylxenluloza, natri carboxymetylxenloloza và/hoặc polyvinylpyrolidon; nếu muốn

d) chất gây rã, *ví dụ*, tinh bột, aga, axit alginic hoặc muối natri của nó, hoặc hỗn hợp gây sủi bọt; và

e) chất hấp phụ, chất tạo màu, hương liệu và chất tạo ngọt.

Theo một phương án, dược phẩm là viên nang chứa chỉ một thành phần hoạt tính.

Viên nén có thể được bao phim hoặc được bao lớp tan trong ruột theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này.

Chế phẩm thích hợp để dùng qua đường miệng bao gồm lượng có hiệu quả của hợp chất theo sáng chế ở dạng viên nén, viên ngậm, huyền phù chứa nước hoặc huyền phù chứa dầu, dạng bột hoặc dạng hạt phân tán được, nhũ tương, viên nang cứng hoặc mềm, hoặc sirô hoặc cồn ngọt. Các chế phẩm dự định dùng qua đường miệng được điều chế theo phương pháp đã biết bất kỳ trong lĩnh vực này để bào chế dược phẩm và các chế phẩm này có thể chứa một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm chất tạo ngọt, chất tạo

hương, chất tạo màu và chất bảo quản để cung cấp dạng dược phẩm đẹp mắt và thành phẩm dễ uống. Viên nén có thể chứa hoạt chất trộn lẫn với tá dược dược dụng không độc thích hợp để bào chế viên nén. Các tá dược này là, ví dụ, các chất hòa tan trơ, như là canxi cacbonat, natri cacbonat, lactoza, canxi phosphat hoặc natri phosphat; chất tạo hạt và chất gây rã, ví dụ, tinh bột ngô, hoặc axit alginic; chất kết dính, ví dụ, tinh bột, gelatin hoặc gôm acaxia; và chất pha loãng trơ, ví dụ, magie stearat, axit stearic hoặc bột talc. Viên nén này không được phủ hoặc được phủ bằng các kỹ thuật đã biết để trì hoãn sự phân rã và sự hấp thụ trong ống tiêu hóa và do đó, cung cấp sự hoạt động được duy trì trong khoảng thời gian dài hơn. Ví dụ, chất trì hoãn thời gian như là glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat có thể được sử dụng. Chế phẩm để sử dụng qua đường miệng có thể được hiện diện ở dạng viên nang gelatin cứng trong đó hoạt chất theo sáng chế được trộn với chất hòa tan rắn trơ, ví dụ, canxi cacbonat, canxi phosphat hoặc kaolin, hoặc ở dạng viên nang gelatin mềm, trong đó hoạt chất theo sáng chế được trộn với môi trường nước hoặc môi trường dầu, ví dụ, dầu đậu phộng, parafin dạng lỏng hoặc dầu oliu.

Các chế phẩm có thể tiêm nhất định là dung dịch hoặc huyền phù chứa nước đẳng trương, và dạng thuốc đạn được bào chế thuận lời từ nhũ tương hoặc huyền phù chứa mỡ. Các chế phẩm đã nêu có thể được khử trùng và/hoặc chứa các tá dược, như là chất bảo quản, chất làm bền, chất thấm ướt hoặc chất tạo nhũ tương, các chất điều khiển dung dịch, các muối để điều hòa áp suất thẩm thấu và/hoặc chất đệm. Ngoài ra, các chế phẩm này có thể còn chứa các chất có giá trị dùng trong điều trị. Các chế phẩm đã nêu được điều chế theo các phương pháp tương ứng là trộn, tạo hạt hoặc phủ thông thường, và chứa khoảng 0,1%-75%, hoặc chứa khoảng 1%-50%, thành phần hoạt tính.

Chế phẩm thích hợp sử dụng qua da bao gồm lượng có hiệu quả của hợp chất theo sáng chế với chất mang thích hợp. Chất mang thích hợp để vận chuyển qua da chứa các dung môi dược dụng hấp thụ được để hỗ trợ sự đi qua da của vật chủ. Ví dụ, các thiết bị dùng qua da ở dạng băng dán gồm phần chứa phía sau, phần chứa đựng hợp chất theo sáng chế tùy ý với chất mang, tùy ý với hàng rào kiểm soát để vận chuyển hợp chất theo sáng chế qua da của vật chủ ở tốc độ đã được xác định trước và được kiểm soát qua khoảng thời gian được kéo dài, và là phương tiện để bảo đảm thiết bị này gắn với da của vật chủ.

Chế phẩm thích hợp để sử dụng tại chỗ, *ví dụ*, với da và mắt, bao gồm các chế phẩm dạng dung dịch, huyền phù, thuốc mỡ, kem, gel chứa nước hoặc chế phẩm dạng xịt được, *ví dụ*, vận chuyển bằng sol khí hoặc vận chuyển tương tự. Các hệ thống vận chuyển tại chỗ này cụ thể là thích hợp để sử dụng ngoài da, *ví dụ*, để điều trị bệnh ung thư da, *ví dụ*, tác dụng phòng bệnh trong kem, dạng dung dịch chứa nước, dạng xịt chống nắng và các chế phẩm tương tự. Vì thế, các chế phẩm này cụ thể là thích hợp để dùng tại chỗ, bao gồm mỹ phẩm, các chế phẩm được biết rõ trong lĩnh vực này. Các chế phẩm này có thể chứa chất hòa tan, chất làm bền, chất tăng cường tính trương, chất đệm và chất bảo quản.

Như sử dụng ở đây, sử dụng tại chỗ cũng có thể bao gồm sử dụng bằng cách hít hoặc sử dụng trong mũi. Chế phẩm này có thể được vận chuyển thuận lợi ở dạng bột khô (có thể là dạng riêng lẻ, dạng hỗn hợp, ví dụ, trộn khô với lactoza, hoặc chế phẩm dạng hạt thành phần được trộn, ví dụ, với phospholipit) từ chế phẩm hít dạng bột khô hoặc từ chế phẩm xịt sol khí từ bình chứa, bơm, bình xịt, bình phun hoặc ống phun điều áp, bao gồm hoặc không bao gồm việc sử dụng bộ phận đẩy thích hợp.

Hợp chất có công thức (I) ở dạng tự do hoặc ở dạng muối dược dụng, thể hiện các đặc tính dược lý có giá trị, ví dụ, các đặc tính điều biến FGFR4, ví dụ, như được chỉ ra trong các thử nghiệm *in vitro* như được trình bày trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế, và do đó được khuyến khích đối với liệu pháp điều trị hoặc đối với việc sử dụng làm hóa chất nghiên cứu, ví dụ, chẳng hạn như hợp chất công cụ.

Hợp chất theo sáng chế được quan tâm cách đặc biệt là có hiệu lực tốt trong các thử nghiệm sinh học được mô tả ở đây. Theo khía cạnh khác, chúng sẽ có các đặc điểm về an toàn được khuyến khích. Theo khía cạnh khác, chúng sẽ sở hữu các đặc điểm về dược động học được khuyến khích. Ngoài ra, các ứng viên thuốc lý tưởng sẽ ở dạng ổn định, không hút ẩm và được bào chế dễ dàng. Hợp chất theo sáng chế có chọn lọc đối với FGFR4 so với các thụ thể khác, cụ thể so với các thụ thể FGF khác chẳng hạn như FGFR1, FGFR2 và FGFR3. Do đó, sáng chế đề cập đến hợp chất mà là chất ức chế FGFR4 có chọn lọc.

Liên quan đến hoạt tính của chúng để làm chất ức chế FGFR4, hợp chất có công thức (I) ở dạng tự do hoặc dạng muối dược dụng, hữu ích trong điều trị các tình trạng do hoạt động của protein FGFR4, chẳng hạn như bệnh ung thư, và/hoặc là phản ứng nhanh (có nghĩa đặc biệt là theo cách có lợi về mặt điều trị) với việc ức chế FGFR4, nhất là bệnh hoặc rối loạn được đề cập dưới đây.

Hợp chất theo sáng chế có thể hữu ích trong việc điều trị bệnh ung thư. Cụ thể, hợp chất theo sáng chế có thể hữu ích trong việc điều trị các chỉ thị được chọn từ bệnh ung thư gan, bệnh ung thư vú, bệnh u nguyên bào thần kinh hệ đệm, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư mô cơ vân, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư ruột già.

Hợp chất theo sáng chế còn có thể hữu ích trong việc điều trị các khối u ác tính rắn được đặc trưng bởi sự biểu hiện FGFR4 dương tính.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể hữu ích trong việc điều trị bệnh khối u ác tính rắn được đặc trưng bởi sự biểu hiện KLB (beta-klotho) dương tính.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể hữu ích trong việc điều trị bệnh khối u ác tính rắn được đặc trưng bởi sự biểu hiện FGF19 dương tính.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể hữu ích trong việc điều trị bệnh khối u ác tính rắn được đặc trưng bởi sự biểu hiện FGFR4 dương tính và biểu hiện KLB dương tính.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể hữu ích trong việc điều trị bệnh khối u ác tính rắn được đặc trưng bởi sự biểu hiện FGFR4 dương tính và biểu hiện FGF19 dương tính.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể hữu ích trong việc điều trị bệnh khối u ác tính rắn được đặc trưng bởi sự biểu hiện dương tính FGFR4, KLB dương tính và biểu hiện FGF19 dương tính.

Việc biểu hiện dương tính bất kỳ của FGFR4, KLB và/hoặc FGF19 như đã nêu có thể được đánh giá bằng các phương pháp đã biết với người có hiểu biết trong lĩnh vực này chẳng hạn như ví dụ, RT-qPCR, thấm tách Tây (Western blot), ELISA, hóa mô miễn dịch.

Do đó, như một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, trong liệu pháp điều trị.Theo phương án khác, liệu pháp điều trị này được chọn để điều trị bệnh mà có thể được điều trị bằng việc ức chế

FGFR4.Theo phương án khác, bệnh này được chọn từ danh sách nêu trên, thích hợp là bệnh ung thư gan.

Do đó, như một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó để sử dụng trong liệu pháp điều trị.Theo phương án khác, liệu pháp điều trị này được chọn để điều trị bệnh mà có thể được điều trị bằng việc ức chế FGFR4.Theo phương án khác, bệnh này được chọn từ danh sách nêu trên, thích hợp là bệnh ung thư gan.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh mà được điều trị bởi việc ức chế FGFR4 bao gồm việc cho dùng lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó. Theo phương án khác, bệnh này được chọn từ danh sách nêu trên, thích hợp là bệnh ung thư gan.

Do đó, như một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, để sản xuất dược phẩm.Theo phương án khác, dược phẩm này để điều trị bệnh mà có thể được điều trị bằng việc ức chế FGFR4. Theo phương án khác, bệnh này được chọn từ danh sách nêu trên, thích hợp là bệnh ung thư gan.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất *N*-(5-xyanopyridin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2*H*)-cacboxamit hoặc muối dược dụng của nó để dùng trong việc điều trị bệnh ung thư gan.Theo phương án khác, sáng chế đề xuất *N*-(5-xyanopyridin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2*H*)-cacboxamit hoặc muối dược dụng của nó để dùng trong việc điều trị bệnh khối u ác tính rắn được đặc trưng bởi sự biểu hiện dương tính của FGFR4 và KLB.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất *N*-(5-xyanopyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamithoặc muối dược dụng của nó để dùng trong việc điều trị bệnh ung thư gan. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất *N*-(5-xyanopyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamithoặc muối dược dụng của nó để dùng trong việc điều trị bệnh khối u ác tính rắn được đặc trưng bởi sự biểu hiện dương tính của FGFR4 và KLB.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất *N*-(5-xyano-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit hoặc muối dược dụng của nó để dùng trong việc điều trị bệnh ung thư gan. Theo phương án khác, sáng chế

đề xuất *N*-(5-xyano-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit hoặc muối dược dụng của nó để dùng trong việc điều trị bệnh khối u ác tính rắn được đặc trưng bởi sự biểu hiện dương tính của FGFR4 và KLB.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất (*R*)-*N*-(5-xyano-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit hoặc muối dược dụng của nó để dùng trong việc điều trị bệnh ung thư gan. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (*R*)-*N*-(5-xyano-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit hoặc muối dược dụng của nó để dùng trong việc điều trị bệnh khối u ác tính rắn được đặc trưng bởi sự biểu hiện dương tính của FGFR4 và KLB.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất (*S*)-*N*-(5-xyano-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit hoặc muối dược dụng của nó để dùng trong việc điều trị bệnh ung thư gan. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (*S*)-*N*-(5-xyano-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit hoặc muối dược dụng của nó để dùng trong việc điều trị bệnh khối u ác tính rắn được đặc trưng bởi sự biểu hiện dương tính của FGFR4 và KLB.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất *N*-(5-xyano-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)-6-(diflometyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit hoặc muối dược dụng của nó để dùng trong việc điều trị bệnh ung thư gan. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất *N*-(5-xyano-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)-6-(diflometyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit hoặc muối dược dụng của nó để dùng trong việc điều trị bệnh khối u ác tính rắn được đặc trưng bởi sự biểu hiện dương tính của FGFR4 và KLB.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất *N*-(5-xyanopyridin-2-yl)-7-formyl-6-((*N*-metylaxetamido)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit hoặc muối dược dụng của nó để dùng trong việc điều trị bệnh ung thư gan. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất *N*-(5-xyanopyridin-2-yl)-7-formyl-6-((*N*-metylaxetamido)metyl)-3,4-dihydro-1,8-

naphtyridin-1(2H)-cacboxamit hoặc muối dược dụng của nó để dùng trong việc điều trị bệnh khối u ác tính rắn được đặc trưng bởi sự biểu hiện dương tính của FGFR4 và KLB.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất *N*-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit hoặc muối dược dụng của nó để dùng trong việc điều trị bệnh ung thư gan. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất *N*-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit hoặc muối dược dụng của nó để dùng trong việc điều trị bệnh khối u ác tính rắn được đặc trưng bởi sự biểu hiện dương tính của FGFR4 và KLB.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất *N*-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit hoặc muối dược dụng của nó để dùng trong việc điều trị bệnh ung thư gan. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất *N*-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit hoặc muối dược dụng của nó để dùng trong việc điều trị bệnh khối u ác tính rắn được đặc trưng bởi sự biểu hiện dương tính của FGFR4 và KLB.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất N-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit hoặc muối dược dụng của nó để dùng trong việc điều trị bệnh ung thư gan. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất N-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit hoặc muối dược dụng của nó để dùng trong việc điều trị bệnh khối u ác tính rắn được đặc trưng bởi sự biểu hiện dương tính của FGFR4 và KLB.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất N-(5-xyano-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit hoặc muối dược dụng của nó để dùng trong việc điều trị bệnh ung thư gan. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất N-(5-xyano-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit hoặc muối dược dụng của nó để dùng trong việc điều trị bệnh khối u ác tính rắn được đặc trưng bởi sự biểu hiện dương tính của FGFR4 và KLB.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất (R)-N-(5-xyano-4-((1-metoxypropan-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit hoặc muối dược dụng của nó để dùng trong việc điều trị bệnh ung thư gan. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (R)-N-(5-xyano-4-((1-metoxypropan-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit hoặc muối dược dụng của nó để dùng trong việc điều trị bệnh khối u ác tính rắn được đặc trưng bởi sự biểu hiện dương tính của FGFR4 và KLB.

Bệnh khối u ác tính rắn được đặc trưng bởi sự biểu hiện dương tính của FGFR4 và KLB bao gồm, ví dụ, ung thư gan.

Dược phẩm hoặc chế phẩm theo sáng chế có thể ở dạng liều đơn vị chứa khoảng 1-1000mg thành phần hoạt tính cho đối tượng nặng khoảng 50-70kg, hoặc khoảng 1-500mg hoặc khoảng 1-250mg hoặc khoảng 1-150mg hoặc khoảng 0,5-100mg, hoặc khoảng 1-50mg thành phần hoạt tính. Liều dùng có hiệu quả điều trị bệnh này của một hợp chất, dược phẩm, hoặc chế phẩm của nó, phụ thuộc vào phân loài của đối tượng, trọng lượng cơ thể, tuổi và các tình trạng cá nhân, bệnh hoặc rối loạn này hoặc tính nghiêm trọng của nó được điều trị. Bác sĩ điều trị, bác sĩ lâm sàng hoặc bác sĩ thú y có hiểu biết thông thường có thể nhanh chóng xác định lượng có hiệu quả của các thành phần hoạt tính cần để phòng, điều trị hoặc ức chế diễn tiến của bệnh hoặc rối loạn.

Các đặc tính liều được viện dẫn trên đây có thể được kiểm nghiệm bằng các thử nghiệm in vitro và in vivo sử dụng các động vật có vú ưu thế, ví dụ, chuột, chuột nhắt, chó, khỉ hoặc cơ quan, mô được phân lập, các thành phẩm của chúng. Hợp chất theo sáng chế có thể được áp dụng in vitro ở dạng dung dịch, ví dụ, dung dịch chứa nước, và in vivo có thể qua đường tiêu hóa, ngoài đường tiêu hóa, ưu thế là trong tĩnh mạch, ví dụ, chẳng hạn như huyền phù hoặc dung dịch chứa nước. Liều in vitro có thể nằm trong khoảng 10^{-3} nồng độ mol đến 10^{-9} nồng độ mol. Lượng có hiệu quả điều trị in vivo phụ thuộc vào đường dùng có thể nằm trong khoảng, khoảng 0,1-500mg/kg, hoặc khoảng 1-100mg/kg.

Hoạt tính của hợp chất theo sáng chế có thể được đánh giá bằng các phương pháp *in vitro* được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế.

Hợp chất theo sáng chế có thể được cho dùng đồng thời, hoặc trước hoặc sau, một hoặc nhiều chất điều trị bệnh khác. Hợp chất theo sáng chế có thể được cho dùng tách riêng, bằng đường dùng giống hoặc khác nhau, hoặc hợp lại trong cùng một dược phẩm như là các chất thuốc khác nhau. Chất điều trị là, ví dụ, hợp chất hóa học, peptit, kháng thể, mảnh kháng thể axit nucleic, mà có hoạt tính điều trị hoặc tăng cường hoạt tính điều trị khi cho bệnh nhân dùng kết hợ với hợp chất theo sáng chế. Do đó, theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm kết hợp chứa lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó và một hoặc nhiều chất có hoạt tính điều trị.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất sản phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và ít nhất một chất điều trị khác làm chế phẩm kết hợp để sử dụng tuần tự, tách riêng hoặc đồng thời trong liệu pháp điều trị. Theo một phương án, liệu pháp điều trị này là việc điều trị bệnh hoặc rối loạn do FGFR4. Các sản phẩm được đề xuất làm chế phẩm kết hợp bao gồm chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và chất điều trị bệnh khác hợp lại trong cùng một dược phẩm, hoặc hợp chất có công thức (I) và chất điều trị bệnh khác ở dạng tách riêng, ví dụ, ở dạng bộ kit.

Trong những trường hợp nhất định, hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với các chất điều trị khác, chẳng hạn như các chất chống ung thư khác, các chất chống dị ứng khác, các chất chống nôn khác, các chất giảm đau khác, các chất bảo vệ tế bào khác khác, và các tổ hợp của chúng.

Chất chống ung thư được quan tâm cụ thể để kết hợp với hợp chất theo sáng chế bao gồm: Chất ức chế tyrosin kinaza; chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mạch máu (VEGF); chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc tiểu cầu (PDGF); chất ức chế thụ thể tăng trưởng nguyên bào sợi (FGFR); chất ức chế aurora kinaza; chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin (CDK); chất ức chế kinaza điểm kiểm tra (CHK); chất ức chế kinaza phụ thuộc 3-phosphoinositit 1 (PDK1 hoặc PDPK1); chất ức chế Pyruvat Dehydroaza Kinaza (PDK); chất ức chế protein kinaza B (PKB) hoặc chất ức chế AKT; chất hoạt hóa protein kinaza C (PKC); chất ức chế B-RAF; chất ức chế C-RAF; chất điều biến yếu tố kích thích cụm bạch cầu hạt của người (G-CSF); chất ức chế RET; chất ức chế tyrosin

kinaza 3 tương tự FMS (FLT3) hoặc CD135; chất ức chế c-KIT; chất ức chế Bcr/Abl kinaza; chất ức chế IGF-1R; chất ức chế kinaza PIM; chất ức chế MET; chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì của người 2 (thụ thể HER2) (còn được biết đến như là Neu, ErbB-2, CD340, hoặc p185); chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR); chất đối kháng Hedgehog; chất ức chế mTOR; chất ức chế phosphoinositit 3-kinaza (PI3K); chất ức chế họ protein Bcl-2; chất ức chế protein kinaza được hoạt hóa bởi phân bào (MEK); chất ức chế MAPK P38; chất ức chế JAK; chất alkyl hóa; chất ức chế aromataza; chất ức chế topoisomeraza I; chất ức chế topoisomeraza II; chất ức chế tổng hợp ADN; chất đối kháng folat hoặc chất kháng folat; Chất điều biến miễn dịch chẳng hạn như một hoặc nhiều chất hoạt hóa phân tử kích thích miễn dịch (costimulatory) (ví dụ, chất chủ vận của một hoặc nhiều OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 hoặc CD83 ligand), hoặc chẳng hạn như một hoặc nhiều chất ức chế phân tử điểm kiểm tra miễn dịch (ví dụ, một hoặc nhiều chất ức chế PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 và/hoặc TGFR beta); chất đối vận thụ thể trước quá trình chết theo chương trình (PARA) bao gồm DR4 (TRAILR1) và DR5 (TRAILR2); chất ức chế phospholipaza A2 (PLA_2); chất ức chế SRC; chất ức chế tái hấp thụ xương cho quá trình phá hủy xương; chất ức chế thụ thể somatostain đi kèm với protein-G; in-tơ-lơ-kin-11 và in-tơ-lơ-kin-11 tổng hợp (IL-11); erythropoietin và erythropoietin tổng hợp; chất ức chế chất hoạt hóa thụ thể đối với yếu tố của nhân tế bào κ B (RANK); các peptibody giả dạng thrombopoietin; chất kích thích tăng trưởng tế bào; chất ức chế uhiston deaxetylaza (HDAC); chất cải biến đáp ứng sinh phẩm bao gồm chất điều trị chẳng hạn như in-tơ-fe-ron, in-tơ-lơ-kin, yếu tố kích thích cụm tế bào, kháng thể đơn dòng, vacxin (phòng và điều trị bệnh), liệu pháp gen, và chất điều biến miễn dịch không đặc hiệu; chất kháng sinh chống khối u; chất chống vi ống hoặc chất chống phân bào; alkaloit thực vật; chất chống hình thành khối u taxan; chất ức chế cathepsin K; chất tương tự epothilon B; chất ức chế protein sốc nhiệt (HSP); chất ức chế farnesyl transferaza (FTI); chất chủ vận thrombopoietin (TpoR); chất ức chế proteosom; chất ức chế protein thoi phân bào kinesis (KSP) (còn được biết đến là chất ức chế Eg5); chất ức chế kinaza tương tự polo (Plk); chất ức chế steroit thượng thận;

chất kháng androgen; steroit đồng hóa; chất ức chế proteasom; chất chủ vận thụ thể hormon giải phóng gonadotropin (GnRH); vacxin HPV; chất chelat hóa sắt; chất chống chuyển hóa; bisphosphonat; chất demetylat hóa; retinoit; xytokin; chất điều hòa âm thụ thể estrogen; chất kháng estrogen; chất điều biến thụ thể estrogen chọn lọc (SERM); chất chủ vận hormon giải phóng hormon lutein hóa (LHRH); progesteron; chất ức chế 17 α-hydroxylaza/C17,20 lyaza (CYP17A1); chất gây độc tế bào hỗn hợp; kháng thể thụ thể kemokin C-C 4 (CCR4); kháng thể CD20; thể liên hợp thuốc và kháng thể CD20; thể liên hợp thuốc và kháng thể CD22; thể liên hợp chất gây độc tế bào-mAb CD30; thể liên hợp thuốc và kháng thể CD33; kháng thể CD40; kháng thể CD52; kháng thể kháng CS1; kháng thể CTLA-4; chất ức chế p53-MDM2; chất hoạt hóa p53.

Một số bệnh nhân có thể đã từng có các phản ứng dị ứng với hợp chất theo sáng chế và/hoặc chất chống ung thư khác hoặc sau khi dùng chúng; do đó, chất chống dị ứng thường được cho dùng để giảm thiểu tối đa nguy cơ của phản ứng dị ứng. Chất chống dị ứng thích hợp bao gồm corticosteroit, chất kháng histamin, và chất giãn khí quản.

Một số bệnh nhân có thể đã từng bị nôn trong và sau khi cho dùng hợp chất theo sáng chế và/hoặc chất chống ung thư khác do đó, chất chống nôn được sử dụng nhằm ngăn ngừa triệu chứng buồn nôn (thượng vị) và nôn mửa.

Thuốc để làm giảm cơn đau xuất hiện trong quá trình điều trị được được kê đơn để khiến bệnh nhân thoải mái hơn.

Trong nỗ lực nhằm bảo vệ các tế bào bình thường khỏi độc tính do điều trị và để hạn chế các độc tính với cơ quan của cơ thể, chất bảo vệ tế bào (chẳng hạn như chất bảo vệ thần kinh, chất bắt giữ gốc tự do, chất bảo vệ tim mạch, chất trung hòa thoát mạch anthraxyclin, chất dinh dưỡng và tương tự) có thể được sử dụng làm liệu pháp điều trị hỗ trợ.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và chất điều trị khác. Tùy ý, dược phẩm có thể chứa chất mang dược dụng, như được mô tả trên đây.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất bộ kit bao gồm hai hoặc nhiều dược phẩm riêng biệt, ít nhất một trong số chúng chứa hợp chất có công thức (I). Theo một phương án, bộ kit bao gồm các phương tiện để duy trì cách riêng biệt các dược phẩm đã nêu,

chẳng hạn như bình chứa, bình định mức, hoặc túi phoi kim loại định mức. Ví dụ về bộ kit này túi vỉ rỗng, đặc trưng được sử dụng để đóng gói viên nén, viên nang và tương tự.

Bộ kit theo sáng chế có thể được sử dụng đối với việc dùng các dạng liều khác nhau, ví dụ, qua đường miệng và ngoài đường tiêu hóa, để cho dùng các chế phẩm tách riêng ở các khoảng liều khác nhau, hoặc để chuẩn độ chế phẩm tách riêng với chế phẩm khác. Để hỗ trợ thực hành, bộ kit theo sáng chế đặc trưng là chứa hướng dẫn sử dụng.

Theo các liệu pháp điều trị kết hợp của sáng chế, hợp chất theo sáng chế và chất điều trị bệnh khác có thể được sản xuất và/hoặc bào chế từ cùng hoặc từ các nhà sản xuất khác nhau. Hơn nữa, hợp chất theo sáng chế và chất điều trị bệnh khác có thể cùng được mang trong một liệu pháp điều trị kết hợp: (i) trước khi giới thiệu sản phẩm kết hợp này với bác sĩ điều trị (*ví dụ,* trong trường hợp bộ kit bao gồm hợp chất theo sáng chế và chất điều trị bệnh khác); (ii) do bác sĩ điều trị (hoặc dưới sự hướng dẫn của bác sĩ điều trị) ngay trước khi cho dùng; (iii) do bệnh nhân, ví dụ, trong việc dùng tuần tự hợp chất theo sáng chế và chất điều trị bệnh khác.

Theo đó, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (I) để điều trị bệnh hoặc tình trạng do FGFR4, trong đó thuốc này được bào chế để cho dùng với chất điều trị bệnh khác. Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng chất điều trị bệnh khác để điều trị bệnh hoặc tình trạng do FGFR4, trong đó thuốc này được cho dùng với hợp chất có công thức (I).

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I) để dùng trong phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng do FGFR4, trong đó hợp chất có công thức (I) được điều chế để cho dùng với chất điều trị bệnh khác. Sáng chế còn đề xuất chất điều trị khác để dùng trong phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng do FGFR4, trong đó chất điều trị khác này được điều chế để cho dùng với hợp chất có công thức (I). Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I) để dùng trong phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng do FGFR4, trong đó hợp chất có công thức (I) được cho dùng với chất điều trị khác. Sáng chế còn đề xuất chất điều trị khác để dùng trong phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng do FGFR4, trong đó chất điều trị khác được cho dùng với hợp chất có công thức (I).

Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (I) để điều trị bệnh hoặc tình trạng do FGFR4, trong đó bệnh nhân này trước đó, (*ví dụ,* trong vòng 24 giờ) được điều trị bằng chất điều trị bệnh khác. Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng chất điều trị bệnh

khác để điều trị bệnh hoặc tình trạng do FGFR4, trong đó bệnh nhân này trước đó (ví dụ, trong vòng 24 giờ) được điều trị bằng hợp chất có công thức (I).

Theo một phương án, chất điều trị khác được chọn từ chất chống ung thư.

Các ví dụ sau nhằm mục đích để minh họa cho sáng chế và không được hiểu là giới hạn của sáng chế. Nhiệt độ được đưa ra là ở độ bách phân (°C). Nếu không được đề cập khác, tất cả những bước làm bay hơi được tiến hành trong điều kiện áp suất giảm, thông thường là khoảng từ 15mm Hg đến 100mm Hg (1mm Hg = 0,1333kPa). Cấu trúc của sản phẩm cuối, các chất trung gian và nguyện liệu ban đầu được xác định bằng các phương pháp phân tích tiêu chuẩn, ví dụ, các đặc tính vi phân tích và quang phổ, ví dụ, MS, IR, NMR. Những từ viết tắt được sử dụng là những từ được quy ước trong lĩnh vực này.

Tất cả các nguyên liệu ban đầu, đơn vị cấu trúc, chất phản ứng, axit, bazơ, chất khử nước, dung môi, và chất xúc tác được dùng để tổng hợp hợp chất theo sáng chế được bán thương mại hoặc có thể được điều chế bởi các phương pháp tổng hợp hữu cơ đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng các phương pháp tổng hợp hữu cơ đã biết với người có hiểu biết trong lĩnh vực này như được trình bày trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây nhằm minh họa sáng chế và không được hiểu là làm giới hạn sáng chế. Nhiệt độ được xác định là nhiệt độ bách phân. trừ khi có quy định khác, tất cả sự bay hơi được thực hiện trong áp suất giảm, thường nằm trong khoảng 15mm Hg và 100mm Hg (= 20-133 mbar). Cấu trúc sản phẩm cuối cùng, chất trung gian và vật liệu ban đầu được xác nhận bằng các phương pháp phân tích tiêu chuẩn, *ví dụ*, đặc điểm vi phân tích và phổ, *ví dụ*, MS, IR, NMR. Các chữ viết tắt được sử dụng là các chữ viết tắt thông thường trong lĩnh vực này.

Tất cả các vật liệu ban đầu, chất bảo vệ, chất phản ứng, axit, bazơ, chất loại nước, dung môi, và chất xúc tác mà được sử dụng để tổng hợp hợp chất theo sáng chế hoặc sẵn có ngoài thị trường hoặc có thể được sản xuất bằng các phương pháp tổng hợp hữu cơ đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được sản xuất bằng các phương pháp tổng hợp hữu cơ đã biết đối với người có hiểu

biết trung bình trong lĩnh vực này như được thể hiện trong phần ví dụ thực hiện sáng chế sau đây.

Danh mục từ viết tắt

Chữ viết tắt	Mô tả
aq.	Nước
conc.	đặc
DAST	(dietylamino)sulfur triflorua
dba	dibenzylidenaxeton
DCC	Dixyclohexylcarbodiimit
DCM	diclometan
DIPEA	*N*,*N*-diisopropyletylamin, *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin
DMA	*N*,*N*-dimetylaxetamit
DMAP	4-dimetylaminopyridin
DME	1,2-dimetoxyetan
DMF	*N*,*N*-dimetylformamit
DMSO	dimetylsulfoxit
DMSO-d_6	Hexađoterodimetyl sulfoxit
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen
DSC	Phân tích nhiệt quét vi sai
ESI-MS	Phổ khối phun mù điện tử
h	giờ
HPLC	Sắc ký lỏng hiệu năng cao
KHMDS	Kali hexametyldisilazit
l /ml	lit / mililit
LC-MS	Sắc ký lỏng và phổ khối
LHMDS	Lithi hexametyldisilazit
M	Mol
min	phút

mp	Nhiệt độ nóng chảy
MW	vi sóng
mw	trọng lượng phân tử
m/z	Tỷ lệ khối lượng/điện tích
NBS	*N*-bromosuxinimit
NCS	*N*-closuxinimit
NIS	*N*-iodosuxinimit
NMP	*N*-metylpyrolidinon, 1-metyl-2-pyrolidinon
NMR	Cộng hưởng từ hạt nhân
org.	hữu cơ
RP	Pha đảo
sat	bão hòa
SFC	Sắc ký siêu tới hạn
TBAF	tetrabutylamoni florua
TFA	axit trifloaxetic
THF	tetrahydrofuran
t_R hoặc Rt	Thời gian lưu (nếu không được chỉ ra, tính bằng phút)
UPLC	Sắc ký lỏng siêu hiệu năng

Chi tiết phân tích

NMR: Các phép đo được tiến hành trên phổ kế *Bruker Ultrashield™ 400* (400MHz), *Bruker Ultrashield™ 600* (600MHz), *400 MHz DRX Bruker CryoProbe* (400MHz) hoặc phổ kế *500 MHz DRX Bruker CryoProbe* (500MHz) sử dụng hoặc không sử dụng trimetylsilan làm chuẩn nội bộ. Độ dịch chuyển hóa học (giá trị d) được báo cáo tính theo phần triệu từ trường thấp từ tetrametylsilan, mô hình tách phổ được chọn dưới dạng vạch đơn (*s*), vạch đôi (*d*), vạch ba (*t*), vạch bốn (*q*), vạch bội, tín hiệu không được tách hoặc chồng chéo hơn (*m*), tín hiệu rộng (*br*). Dung môi được xác định trong dấu ngoặc đơn.

DSC: các phép đo DSC được tiến hành sử dụng DSC Q2000 (TA Instruments, New Castle, DE, USA) có trang bị hệ thống làm lạnh DSC (TA Instruments, New Castle, DE,

USA). Dữ liệu được xử lý toán học sử dụng phần mềm Universal Analysis® lưu trú. Sự căn chỉnh nhiệt độ và nhiệt ngưng tụ được thực hiện với indi dưới dạng nguyên liệu tham chiếu. Các mẫu được phân tích trong chảo nhôm mở và được quét trong sự làm sạch nitơ tốc độ gia nhiệt 10°C/ phút từ 20 đến 300°C.

UPLC-MS 1:

Hệ thống: Waters Acquity UPLC thiết bị phát hiện Waters SQ.

Cột: Acquity HSS T3 1,8µm 2,1x50mm.

Lưu lượng: 1,2ml/phút. Nhiệt độ cột: 50 °C.

Gradien: từ 2 đến 98% B trong 1,4 phút, A = nước + axit formic 0,05% + 3,75mM amoni axetat, B = axetonitril + axit formic 0,04%.

UPLC-MS 2:

Hệ thống: Waters Acquity UPLC thiết bị phát hiện Waters SQ.

Cột: Acquity HSS T3 1,8µm 2,1x50mm.

Lưu lượng: 1,2ml/phút. Nhiệt độ cột: 50 °C.

Gradien: từ 2 đến 98% B trong 9,4 phút, A = nước + axit formic 0,05% + 3,75mM amoni axetat, B = axetonitril + axit formic 0,04%.

UPLC-MS 3:

Hệ thống: Waters Acquity UPLC thiết bị phát hiện Waters SQ.

Cột: Acquity HSS T3 1,8µm 2,1x50mm.

Lưu lượng: 1,0ml/phút. Nhiệt độ cột: 60 °C.

Gradien: từ 5 đến 98% B trong 1,4 phút, A = nước + axit formic 0,05% + 3,75mM amoni axetat, B = axetonitril + axit formic 0,04%.

UPLC-MS 4:

Hệ thống: Waters Acquity UPLC thiết bị phát hiện Waters SQ.

Cột: Acquity HSS T3 1,8µm 2,1x50mm.

Lưu lượng: 1,0ml/phút. Nhiệt độ cột: 60 °C.

Gradien: từ 5 đến 98% B trong 9,4 phút, A = nước + axit formic 0,05% + 3,75mM amoni axetat, B = axetonitril + axit formic 0,04%.

UPLC-MS 5:

Hệ thống: Waters Acquity UPLC thiết bị phát hiện Waters SQ.

Cột: Sunfire C18 3,5µm 2,1x20mm.

Lưu lượng: 0,62ml/phút. Nhiệt độ cột: 40 °C.

Gradien: từ 5 đến 100% B trong 4 phút, A = nước + axit trifloaxetic 0,1%, B = axetonitril + axit trifloaxetic 0,1%.

UPLC-MS 6:

Hệ thống: Waters Acquity Ultra Performance thiết bị phát hiện Waters SQ.

Cột: Acquity HSS T3 1,8µm 2,1x50mm.

Lưu lượng: 1,0ml/phút. Nhiệt độ cột: 60 °C.

Gradien: từ 5 đến 98% B trong 1,4 phút, A = nước + axit formic 0,05% + 3,75mM amoni axetat, B = axetonitril + axit formic 0,04%.

UPLC-MS 7:

Hệ thống: Waters Acquity Ultra Performance thiết bị phát hiện Waters SQ.

Cột: Acquity HSS T3 1,8µm 2,1x50mm.

Lưu lượng: 1,0ml/phút. Nhiệt độ cột: 60 °C.

Gradien: từ đến % B trong 1,4 phút, A = nước + axit formic 0,05% + 3,75mM amoni axetat, B = axetonitril + axit formic 0,04%.

UPLC-MS 8:

Hệ thống: Waters Acquity Ultra Performance thiết bị phát hiện Waters SQ.

Cột: Acquity HSS T3 1,8µm 2,1x50mm.

Lưu lượng: 1,4ml/phút. Nhiệt độ cột: 60 °C.

Gradien: từ 1 đến 98% B trong 1,4 phút, A = nước + axit formic 0,05% + 3,75mM amoni axetat, B = axetonitril + axit formic 0,04%.

Các phương pháp điều chế:

Hệ thống sắc ký nhanh:

Hệ thống: Teledyne ISCO, CombiFlash Rf.

Cột: cột cartridge RediSep® Rf được đóng gói sẵn.

Các mẫu được hấp thụ trên Isolute, hoặc trên silica gel, hoặc được sử dụng dưới dạng dung dịch.

Sắc ký siêu tới hạn (SFC 1):

Hệ thống: Waters SFC 100 prep-system với thiết bị phát hiện Waters 2998 Photodiode Array (PDA) và thiết bị phát hiện Waters 3100 Mass.

Kích thước cột: 250 x 30 mm.

Cột:

Nhà sản xuất	mã	Tên	Cỡ hạt	Cỡ lỗ
Princeton	PPU	Propyl-pyridyl-ure	5µm	100Å
	4EP	4 Etylpyridin	5µm	60Å
	DEAP	Dietylaminopropyl	5µm	60Å
Reprosil	NH2	Amino	5µm	100Å
	DNH	Diamino	5µm	100Å
	SiOH	Silica	5µm	100Å
Waters	Hilic	Atlantis Silica OBD	5µm	100Å

Lưu lượng: áp suất hút 100ml/phút 120 bar (12.000Kpa)

Gradien: giải hấp gradien tối ưu sử dụng CO_2/MeOH siêu tới hạn.

Pha đảo HPLC (RP 1):

Hệ thống: Waters HPLC prep-system có thiết bị phát hiện UV Waters 2487 Dual l Thiết bị phát hiện độ hấp thụ, thiết bị phát hiện MS Waters micromassZQ.

Cột: SunFire Prep, C-18 OBD, 100 x 30mm, 5□m, hoặc 100 x 19mm, 5 □m.

Gradien: giải hấp gradien tối ưu sử dụng axetonitril/ nước chứa TFA 0,1%.

Pha đảo HPLC (RP 2):

Hệ thống: đơn vị kiểm soát Büchi C-620, máy thu phân đoạn Büchi C-660, modul bơm Büchi C-605

Thiết bị phát hiện, Büchi UV-photometer C-635

Cột: Büchi Sepacore C18 80 g

Gradien: giải hấp gradien tối ưu sử dụng axetonitril/nước chứa 0,1% axit formic.

HPLC pha đảo (RP 3):

Hệ thống: Gilson hệ HPLC điều chế với hệ thu được kích hoạt UV (254 nm).

Cột: Sunfire Prep C18 OBD 5µm 30 x 100 cm, nhiệt độ 25 °C

Gradien: Gradien từ axetonitril 5-100% trong nước chứa TFA 0,1% hơn 20 phút, tốc độ chảy 30ml/phút.

HPLC pha đảo (RP 4):

Hệ thống: Gilson hệ HPLC điều chế với hệ thu được kích hoạt UV (254 nm).

Cột: Sunfire Prep C18 OBD 5µm 30 x 100cm, nhiệt độ 25 °C

Gradien: Gradien từ axetonitril 5-40% trong nước chứa TFA 0,1% hơn 20 phút, tốc độ chảy 30ml/phút.

HPLC pha đảo (RP 5):

Hệ thống: Gilson PLC 2020 hệ HPLC điều chế.

Thiết bị phát hiện: thiết bị phát hiện độ hấp thụ có kiểm soát bằng vi xử lý; bước sóng biến kép UV/VIS (190-700nm).

Cột: Reprosil 100, C18, 5µm, 250 x 30cm

Gradien: Gradien từ axetonitril 30-60%trong nước chứa TFA 0,1% trong 25 phút.

HPLC pha đảo (RP 6):

Hệ thống: Gilson PLC 2020 hệ HPLC điều chế.

Thiết bị phát hiện: thiết bị phát hiện độ hấp thụ có kiểm soát bằng vi xử lý; bước sóng biến kép UV/VIS (190-700nm).

Cột: Reprosil 100, C18, 5µm, 250 x 30cm

Gradien: Gradien từ axetonitril 5-60% trong nước chứa TFA 0,1% trong 25 phút.

Chất trung gian

Chất trung gian 1: 7-(dimetoxymetyl)-*N*-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit

Bổ sung trietylamin (0,20ml, 1,44mmol) vào dung dịch chứa phosgen (dung dịch 20% trong toluen, 0,265ml, 0,504mmol) trong THF (2ml). Tiếp theo, bổ sung từng giọt dung dịch chứa 7-(dimetoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin (chất trung gian 4, 100mg, 0,480mmol) trong THF (2ml). Khuấy huyền phù màu vàng thu được trong 15 phút, tiếp đó bổ sung 5-(triflometyl)pyridin-2-amin (93mg, 0,576mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2,5 ngày. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước $NaHCO_3$ bão hòa và chiết hai lần bằng EtOAc. Làm khô các lớp hữu cơ gom được trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường (hộp silica gel 12g, heptan/EtOAc 100:0 đến 0:100). Cô đặc các phần chứa sản phẩm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,83 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,20 - 8,12 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,01 - 3,93 (m, 2H), 3,39 (s, 6H), 2,86 (t, 2H), 1,98 - 1,87 (m, 2H). (UPLC-MS 1) t_R 1,29 phút; ESI-MS 397,0 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 1A: 6-bromo-*N*-(5-metylpyridin-2-yl)-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-cacboxamit

Từ 6-bromo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin và 5-metylpyridin-2-amin, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 1. (UPLC-MS 1) t_R 1,12 phút; ESI-MS 349,0, 351,0 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 2: *N*-(5-xyanopyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Xử lý từng giọt dung dịch chứa phenyl 7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-carboxylat (chất trung gian 3, 262mg, 0,798mmol) và 2-amino-5-xyanopyridin (190mg, 1,60mmol) trong THF (7,5ml) ở -15 °C trong argon bằng LHMDS (1M trong

THF, 1,60ml, 1,60mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -15 °C trong 25 phút và tiếp đó làm ngừng bằng cách bổ sung nước NH_4Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc (2x). Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường (hộp silica gel 12g, heptan/EtOAc 100:0 đến 0:100) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. (UPLC-MS 1) t_R 1,09 phút; ESI-MS 354,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 2A: *N*-(5-xyanopyrazin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Từ chất trung gian 3 và 5-aminopyrazin-2-carbonitril, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 2. (UPLC-MS 1) t_R 1,08 phút, ESI-MS 355,3 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 2B: *N*-(5-xyano-4-metoxypyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Từ chất trung gian 3 và 68C, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 2. (UPLC-MS 1) t_R 1,11 phút, ESI-MS 384,0 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 2C: 6-bromo-*N*-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3*H*)-cacboxamit.

Từ 6-bromo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin và 5-(triflometyl)pyridin-2-amin, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 2 và 3. (UPLC-MS 1) t_R 1,28 phút , ESI-MS 402,9, 404,9 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 2D: 6-bromo-7-(dimetoxymetyl)-*N*-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Từ chất trung gian 11 và 5-(triflometyl)pyridin-2-amin, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,56 (s, 1H) 8,70 - 8,75 (m, 1H) 8,26 (d, 1H) 8,16 (dd, 1H) 7,99 (s, 1H) 5,59 (s, 1H) 3,91 - 3,98 (m, 2H) 3,39 (s, 6H) 2,85 (t, 2H) 1,86 - 1,96 (m, 2H).

Chất trung gian 2E: *N*-(5-clo-4-((2-(isopropylsulfonyl)phenyl) amino)pyrimidin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Từ chất trung gian 3 và 13, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 2. (UPLC-MS 1) t_R 1,26 phút, ESI-MS 561,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 2F: *N*-(4,5-dixyanopyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Từ chất trung gian 3 và 6-aminopyridin-3,4-dicarbonitril, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 2. (UPLC-MS 1) t_R 1,15 phút, ESI-MS 379,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 2G: *N*-(5-xyano-4-etoxypyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Từ chất trung gian 3 và 15, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 2. (UPLC-MS 1) t_R 1,18 phút, ESI-MS 398,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 2H: 6-bromo-*N*-(5-xyanopyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit.

Từ chất trung gian 11 và 2-amino-5-xyanopyridin, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 2. (UPLC-MS 1) t_R 1,18 phút, ESI-MS 432.0, 434,0 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 2I: *N*-(5-xyano-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Từ chất trung gian 3 và 20, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 2. (UPLC-MS 3) t_R 1,14 phút, ESI-MS 428,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 2J: *N*-(4-clo-5-xyanopyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Từ chất trung gian 3 và 16, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 2. (UPLC-MS 3) t_R 1,26 phút, ESI-MS 388,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 2K: (raxemic) *N*-(5-xyano-4-((tetrahydrofuran-2-yl)metoxy)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.
Từ chất trung gian 3 và 34, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 2. (UPLC-MS 3) t_R 1,20 phút, ESI-MS 454,5 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 2L: (raxemic) *N*-(5-xyano-4-(oxetan-2-ylmetoxy)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.
Từ chất trung gian 3 và 34A, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 2. (UPLC-MS 3) t_R 1,10 phút, ESI-MS 440,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 2M: (raxemic) *N*-(5-xyano-4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)metoxy)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.
Từ chất trung gian 3 và 34B, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 2. (UPLC-MS 3) t_R 1,28 phút, ESI-MS 468,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 2N: *N*-(5-xyano-4-(2-(dimetylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.
Từ chất trung gian 3 và 67, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 2. (UPLC-MS 3) t_R 0,77 phút, ESI-MS 441,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 2O: (raxemic) *N*-(5-xyano-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.
Từ chất trung gian 3 và 20A, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 2. (UPLC-MS 3) t_R 1,14 phút, ESI-MS 440,4 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 3: phenyl 7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-carboxylat.
Xử lý dung dịch chứa 7-(dimetoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin (chất trung gian 4, 2g, 9,60mmol) và diphenylcacbonat (4,11g, 19,21mmol) trong THF (40ml) ở -15 °C bằng LHMDS (1M trong THF, 13,3ml, 13,3mmol) hơn 0,5 h. Làm ngừng hỗn hợp

phản ứng bằng nước NH_4Cl bão hòa chiết bằng EtOAc (2x). Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký pha thường (hộp silica gel 80g heptan/EtOAc 100:0 đến 25:75) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,65 (d, 1 H), 7,46 - 7,38 (m, 2 H), 7,27 - 7,18 (m, 4H), 5,17 (s, 1 H), 3,87 - 3,80 (m, 2 H), 3,26 (s, 6 H), 2,83 (t, 2 H), 2,00 – 1,92 (m, 2 H).

Chất trung gian 4: 7-(dimetoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin.

Sử dụng quy trình được mô tả trong *J. Org. Chem.*, 2004, *69* (6), pp 1959–1966. Đặt 2-(dimetoxymetyl)-1,8-naphthyridin (chất trung gian 5, 200g, 979mmol), etanol (3 l), PtO_2 (12 g) vào bình phản ứng dung tích 5l (5atm). Tạo chân không bình phản ứng và sục ba lần bằng nitơ, tiếp đó là sục bằng hydro. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở 23 °C trong khí quyển hydro. Lặp lại phản ứng này bốn lần. Lọc loại các chất rắn và cô đặc hỗn hợp thu được trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,14 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,47 – 6,41 (m, 1H), 4,98 (s, 1H), 3,28 – 3,19 (m, 2H), 3,23 (s, 6H), 2,64 (t, 2H), 1,73 – 1,79 (m, 2H).

Chất trung gian 5: 2-(dimetoxymetyl)-1,8-naphthyridin.

Sử dụng quy trình được mô tả trong *J. Org. Chem.*, 2004, *69* (6), pp 1959–1966. Đặt 2-aminopyridin-3-carbaldehyt (1000g, 8,19mol), 1,1-dimetoxypropan-2-on (1257 g, 10,64 mol), etanol (10 l), và nước (2 l) vào bình thót cổ đáy tròn 4 cổ dung tích 20 l. Tiếp đó, thêm từng giọt dung dịch chứa natri hydroxit (409,8 g, 10,24 mol) trong nước (1000ml) kèm theo khuấy ở 0-15°C. Khuấy dung dịch trong 3 h ở 0-20 °C và tiếp đó cô đặc trong chân không. Chiết dung dịch thu được bằng 3x1200ml etyl axetat và gom các lớp hữu cơ. Làm khô hỗn hợp này trên natri sulfat và cô đặc trong chân không. Rửa phần cặn bằng 3x300ml hexan và thu chất rắn bằng cách lọc. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,11 (dd, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,50 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 5,44 (s, 1H), 3,41 (s, 6H).

Chất trung gian 6: *N*-(5-xyanopyrimidin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit.

Xử lý dung dịch chứa phenyl 7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-carboxylat (chất trung gian 3, 50mg, 0,152mmol) trong THF (1,5ml) bằng 2-amino-5-xyanopyrimidin (45,7mg, 0,381mmol), làm lạnh đến 0°C và xử lý bằng LHMDS (1M trong THF, 0,305ml, 0,305mMol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 1 h, làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 45 phút. Bổ sung 2-amino-5-xyanopyrimidin (22,9mg, 0,190mmol) và LHMDS (1M trong THF, 0,152ml, 0,152mmol), khuấy hỗn hợp phản ứng trong 35 phút, làm ngừng bằng cách bổ sung nước NH_4Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc (2x). Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường (hộp silica gel 12g, heptan/EtOAc 100:0 đến 0:100). Cô đặc các phần chứa sản phẩm và tinh sạch lại bằng cách sắc ký pha đảo (hộp 13 g C18, TFA 0,1% trong nước/axetonitril 95:5 đến 5:95). Xử lý các phần chứa sản phẩm bằng nước $NaHCO_3$ bão hòa, cô đặc cho đến khi dung môi hữu cơ được loại bỏ và chiết bằng DCM (3x). Làm khô các lớp hữu cơ gom được trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. (UPLC-MS 1) t_R 0,87 phút; ESI-MS 355,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 6A: 7-(dimetoxymetyl)-*N*-(6-metoxypyrimidin-4-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Từ chất trung gian 3 và 6-metoxypyrimidin-4-amin, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 6. (UPLC-MS 1) t_R 1,06 phút; ESI-MS 360,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 7: 6-clo-*N*-(5-xyanopyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit.

Xử lý dung dịch chứa 6-clo-7-(dimetoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin (chất trung gian 8, 50mg, 0,206mmol) trong DCM (2ml) xử lý bằng trietylamin (0,144ml, 1,03mmol) và chất trung gian 9 (161mg, 0,412mmol). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ phòng trong 20 h. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước, chiết bằng DCM (3x). Làm khô các lớp hữu cơ gom được trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh sạch

nguyên liệu thô hai lần bằng sắc ký pha thường (hộp silica gel 4g, heptan/EtOAc) và tiếp đó bằng cách sắc ký pha đảo (hộp C18 4,3g, TFA 0,1% trong nước/axetonitril 95:5 đến 5:95) xử lý các phần sản phẩm bằng nước $NaHCO_3$ bão hòa và cô đặc cho đến khi dung môi hữu cơ được loại bỏ, chiết bằng DCM (3x). Làm khô các lớp hữu cơ gom được trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. (UPLC-MS 1) t_R 1,15 phút; ESI-MS 387,8 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 8: 6-clo-7-(dimetoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin.
Xử lý dung dịch chứa 7-(dimetoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin (chất trung gian 4, 200mg, 0,960mmol) trong MeCN (5ml) bằng *N*-closuxinimit (145mg, 1,086mmol), khuấy trong 20 h. Cô đặc hỗn hợp phản ứng; xử lý phần cặn bằng Et_2O và EtOAc, rửa bằng nước (2x) và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường (hộp silica gel 12g, heptan/EtOAc 100:0 đến 0:100) cô đặc các phần chứa sản phẩm. Hòa tan phần cặn trong EtOAc, rửa hai lần nước (2x) và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất dầu màu vàng nhạt. (UPLC-MS 1) t_R 0,68 phút; ESI-MS 243,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 9: 6-aminonicotinonitril có hoạt tính.
Bổ sung oxalyl clorua (14,7ml, 168mmol) vào dioxan (160ml). Gia nhiệt hỗn hợp thu được đến 90 °C, xử lý bằng dung dịch chứa 6-aminonicotinonitril (2g, 16,8mmol) trong dioxan (30ml) và khuấy ở 90 °C trong 15 h. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng và cô đặc để thu được chất trung gian 9 dưới dạng chất rắn màu nâu.

Chất trung gian 10: 7-(dimetoxymetyl)-6-flo-*N*-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.
Xử lý từng giọt dung dịch chứa 6-bromo-7-(dimetoxymetyl)-*N*-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (chất trung gian 2D, 50mg, 0,105mMol) trong THF (1ml) ở -78 °C trong argon bằng *n*-BuLi (1,5M trong hexan, 0,154ml, 0,231mmol). Khuấy dung dịch màu nâu thu được trong 2 phút, tiếp đó bổ sung

dung dịch chứa *N*-flo-*N*-(phenylsulfonyl)benzensulfonamit (80mg, 0,254mmol) trong THF (0,5ml) bổ sung. Khuấy dung dịch màu vàng thu được ở -78 °C trong 10 phút. Làm ngừng hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung nước NH_4Cl bão hòa làm ấm đến nhiệt độ phòng và chiết bằng EtOAc (2x). Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường (hộp silica gel 12g, heptan/EtOAc 100:0 đến 60:40) cô đặc các phần chứa sản phẩm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. (UPLC-MS 1) t_R 1,25 phút; ESI-MS 415,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 11: phenyl 6-bromo-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-carboxylat.

Xử lý dung dịch chứa 6-bromo-7-(dimetoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin (chất trung gian 12, 2,28 g, 7,94mmol) và diphenylcacbonat (2,13 g, 9,93mmol) trong THF (40ml) ở -17 °C từng giọt hơn 5 phút bằng LHMDS (1M trong THF, 8,34ml, 8,34mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng màu vàng trong 30 phút, làm ngừng bằng nước NH_4Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc (2x). Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh sạch phần thô bằng sắc ký pha thường (hộp silica gel 80g heptan/EtOAc 100:0 đến 0:100) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,94 (s, 1H) 7,37 - 7,45 (m, 2H) 7,19 - 7,28 (m, 3H) 5,46 (s, 1H) 3,80 - 3,87 (m, 2H) 3,29 (s, 6H) 2,84 (t, 2H) 1,90 - 2.00 (m, 2H).

Chất trung gian 12: 6-bromo-7-(dimetoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin.

Đặt 7-(dimetoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin (chất trung gian 4, 114,6g, 550,3mmol) trong axetonitril (2 l) vào bình thót cổ đáy tròn 4 cổ dung tích 3 l. Tiếp đó, bổ sung theo từng phần NBS (103 g, 578mol) kèm theo khuấy ở 25 °C. Khuấy dung dịch thu được trong 30 phút ở 25 °C. Cô đặc hỗn hợp thu được trong chân không và pha loãng phần cặn bằng 1000ml dietylete. Rửa hỗn hợp bằng 3x100ml đá/nước. Chiết pha nước bằng 2x100ml dietylete và gom các lớp hữu cơ. Hỗn hợp thu được rửa bằng 1x100ml nước muối, làm khô trên natri sulfat và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất nêu

ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC-MS: (ES, m/z): 286,03 $[M+H]^+$. ^1H-NMR: (300MHz, $CDCl_3$) δ 1,86 - 1,94 (2H, m), 2,70 - 2,74 (2H, m), 3,9 - 3,43 (2H, m), 3,47 (6H, s), 5,23 (1H, s), 5,58 (1H, s), 7,29 (1H, s).

Chất trung gian 13: 5-clo-N^4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidin-2,4-diamin.
Trong ống kín, khuấy hỗn hợp chứa 2,5-diclo-*N*-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidin-4-amin (100mg, 0,289mmol) và amoniac (2M trong 2-propanol, 1,44ml, 2,89mmol) trong 2-propanol (1,5ml) khuấy ở 80 °C trong 2 ngày, tiếp đó bổ sung amoniac (2M trong 2-propanol, 1,44ml, 2,89mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 80 °C trong 7 ngày. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng và làm bay hơi; tiếp đó pha loãng hỗn hợp thô bằng EtOAc và rửa bằng nước; tiếp đó làm khô pha hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng nhựa màu vàng. (UPLC-MS 1) t_R 0,83 phút; ESI-MS 327,0 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 14: 7-(dimetoxymetyl)-6-(hydroxymetyl)-*N*-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.
Xử lý từng giọt dung dịch chứa 6-bromo-7-(dimetoxymetyl)-*N*-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (chất trung gian 2D, 100mg, 0,210mmol) trong THF (2ml) ở -78 °C trong argon bằng *n*-BuLi (1,5M trong hexan, 0,309ml, 0,463mmol). Khuấy dung dịch màu nâu thu được trong 2 phút và tiếp đó bổ sung DMF (0,1ml, 1,29mmol). Khuấy dung dịch màu vàng thu được ở -78 °C trong 15 phút. Làm ngừng hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung nước NH_4Cl bão hòa làm ấm đến nhiệt độ phòng và chiết bằng EtOAc (2x). Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh sạch phần cặn bằng sắc ký pha thường (hộp silica gel 12g, heptan/EtOAc 100:0 đến 0:100) cô đặc các phần chứa 7-(dimetoxymetyl)-6-formyl-*N*-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit để thu được chất rắn màu trắng. Hòa tan nguyên liệu này trong MeOH (2ml) và DCM (1ml), xử lý ở nhiệt độ phòng bằng $NaBH_4$ (6,36mg, 0,168mmol) và khuấy trong 0,5 h. Làm ngừng hỗn hợp phản ứng bằng nước NH_4Cl bão hòa và chiết bằng DCM (3x). Làm khô các lớp hữu cơ gom được trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong áp suất

giảm. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường (hộp silica gel 12g, heptan/EtOAc 100:0 đến 0:100) cô đặc các phần chứa sản phẩm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. (UPLC-MS 1) t_R 1,10 phút; ESI-MS 421,0 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 15: 6-amino-4-etoxynicotinonitril.

Nạp 6-amino-4-clonicotinonitril (chất trung gian 16, 40mg, 0,260mmol) và EtOH (0,076ml, 1,302mmol) vào lọ nhỏ kín. Bổ sung NMP (1,5ml) vào hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng tiếp đó là NaH (thể phân tán 60% trong dầu khoáng, 62,5mg, 1,56mmol). Tiếp đó gia nhiệt hỗn hợp ở 70 °C trong 2,5 ngày. Pha loãng hỗn hợp phản ứng trong EtOAc và rửa bằng nước (2x) và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường ((hộp silica gel 4g, heptan/EtOAc 100:0 đến 0:100) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu be. (UPLC-MS 1) t_R 0,50 phút; ESI-MS 164,0 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 16: 6-amino-4-clonicotinonitril.

Nạp 5-bromo-4-clopyridin-2-amin (500mg, 2,41mmol), kẽm xyanua (297mg, 2,53mmol), kẽm (31,5mg, 0,482mmol), $Pd_2(dba)_3$ (221mg, 0,241mmol), dppf (267mg, 0,482mmol) và DMA (20ml) vào bình thót cổ trong argon. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 70 °C trong 16 h. Pha loãng hỗn hợp phản ứng trong EtOAc và rửa bằng sat. $NaHCO_3$ (2x) và nước muối. Làm khô các lớp hữu cơ gom được trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường (hộp silica gel 24g, heptan/EtOAc 100:0 đến 58:42) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu be. (UPLC-MS 1) t_R 0,57 phút; ESI-MS 154,0 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 17: 7-(dimetoxymetyl)-6-metyl-*N*-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Nạp 6-bromo-7-(dimetoxymetyl)-*N*-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (chất trung gian 2D, 50mg, 0,105mMol), trimetylboroxin trong (50% trong THF, 39,6mg, 0,158mmol), Na_2CO_3 (2M trong nước, 0,053ml,

0,105mMol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (7,38mg, 10,52µmol) và DME (1ml) vào lọ nhỏ trong argon. Khuấy hỗn hợp này ở 100 °C trong 1 h. Pha loãng hỗn hợp phản ứng trong EtOAc và rửa 2x với nước và 1x bằng nước muối. Làm khô các lớp hữu cơ gom được trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường (hộp silica gel 4g, heptan/EtOAc 100:0 đến 58:42). Cô đặc các phần chứa sản phẩm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. (UPLC-MS 1) t_R 1,37 phút; ESI-MS 411,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 18: *N*-(5-xyanopyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-metyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Từ chất trung gian 2H, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 17. (UPLC-MS 3) t_R 1,18 phút; ESI-MS 368,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 19: (raxemic) 7-(dimetoxymetyl)-*N*-(5-(1-hydroxypentyl)pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Xử lý dung dịch chứa 6-bromo-*N*-(5-xyanopyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (chất trung gian 2H, 50mg, 0,116mmol) trong THF (2ml) ở -78 °C xử lý bằng *n*-BuLi (1,5M trong hexan, 217 µl, 0,326mmol) và khuấy trong 2 phút. Xử lý hỗn hợp phản ứng bằng *N*,*N*-dimetylform-^{13}C-amit (45,6µl, 0,578mmol) và khuấy trong 0,5 h. Làm ngừng phản ứng này bằng cách bổ sung nước NH_4Cl bão hòa làm ấm đến nhiệt độ phòng và chiết bằng EtOAc (2x). Làm khô các lớp hữu cơ gom được trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Hòa tan phần cặn trong MeOH (2ml) và DCM (1ml), xử lý bằng $NaBH_4$ (8,75mg, 0,231mmol) và khuấy trong 10 phút. Làm ngừng phản ứng này bằng cách bổ sung nước NH_4Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc (2x). Làm khô các lớp hữu cơ gom được trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường ((hộp silica gel 4g, heptan/EtOAc 100:0 đến 0:100) cô đặc các phần chứa sản phẩm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất dầu màu vàng. (UPLC-MS 3) t_R 1,09 phút; ESI-MS 415,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 20: 6-amino-4-(2-metoxyetoxy)nicotinonitril.

Bổ sung dung dịch chứa KHMDS trong THF (1M, 48,1ml, 48,1mmol) vào dung dịch chứa 2-metoxy etanol (1,68 g, 21,88mmol) trong THF (90ml) ở nhiệt độ phòng. Sau 2 phút, bổ sung 6-amino-4-flonicotinonitril (chất trung gian 21, 3,00g, 21,9mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 16 h ở nhiệt độ phòng. Phân bố hỗn hợp phản ứng giữa nước NH_4Cl bão hòa và EtOAc, chiết bằng EtOAc (2x), rửa các lớp EtOAc gom được bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$ và làm bay hơi. Nghiền phần cặn với EtOAc và thu hợp chất nêu ở đề mục này bằng cách lọc dưới dạng chất rắn màu be. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (s, 1H), 6,91 (s, br, 2H), 6,03 (s, 1H), 4,19 – 4,13 (m, 2H), 3,34 – 3,28 (m, 2H), 2,51 (s, 3H).

Chất trung gian 20A: (raxemic) 6-amino-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)nicotinonitril.
Từ chất trung gian 16 và raxemic tetrahydrofuran-3-ol, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 20. (UPLC-MS 3) t_R 0,48 phút, ESI-MS 206,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 21: 6-amino-4-flonicotinonitril.
Loại khí 4-flo-5-iodopyridin-2-amin (chất trung gian 22, 240g, 1mol), kẽm xyanua (125g, 1,05mol), kẽm (13g, 0,2mol), $Pd_2(dba)_3$ (25g, 25mMol) và dppf (55g, 0,1mol) trong DMA (800ml) và nạp vào bình thót cổ đáy tròn trong nitơ. Khuấy hỗn hợp này ở 100 °C trong 3 h. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng $NaHCO_3$ 5% (2 l), chiết bằng EtOAc (4 x 600ml). Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng NaOH 5% (1 l), làm khô trên Na_2SO_4, cô đặc đến 700ml. Tách rửa pha hữu cơ thu được qua cột silica gel bằng EtOAc (1,7 l). Rửa dịch chiết hữu cơ gom được bằng HCl 2M (3 x 800ml). Điều chỉnh độ pH của pha nước đến 10 bằng $NaHCO_3$ bão hòa. Chiết pha nước bằng DCM (3 x 500ml). Làm khô DCM gom được trên Na_2SO_4 và cô đặc. Tinh sạch thêm phần cặn bằng sắc ký cột (tách rửa bằng pentan: EtOAc 10:1 đến 3:2) tiếp đó là tái kết tinh từ pentan/EtOAc 3/1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (d, 1H), 7,40 (s, 2H), 6,34 (d, 1H).

Chất trung gian 22: 4-flo-5-iodopyridin-2-amin.

Xử lý huyền phù chứa 4-flopyridin-2-amin (336g, 2,5mol) và NIS (745g, 2,75mol) trong MeCN (9 l) xử lý bằng TFA (114 g, 1mol). Tiếp đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 8h. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (10 l), rửa bằng $Na_2S_2O_3$ nước bão hòa (2 x 5 l), nước muối (4 x 5 l). Làm khô các lớp hữu cơ gom được trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc để thu được sản phẩm thô. Tinh sạch sản phẩm thô bằng tái kết tinh từ EtOAc/pentan (1/10) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, 1H), 6,45 (s, 2H), 6,33 (d, 1H).

Chất trung gian 23: *N*-(5-xyano-4-morpholinopyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Hòa tan *N*-(4-clo-5-xyanopyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (chất trung gian 2J, 60mg, 0,155mMol) và morpholin (500µl, 5,74mmol) trong DMA (1ml) trong argon. Khuấy hỗn hợp này ở 100 °C trong 1 h. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng, pha loãng trong EtOAc và rửa 2x bằng nước NH_4Cl bão hòa và 1x bằng nước muối. Làm khô các lớp hữu cơ gom được trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường ((hộp silica gel 4g, heptan/EtOAc 100:0 đến 0:100) tiếp đó là sắc ký pha đảo (hộp C18 4,3g, TFA 0,1% trong nước/axetonitril 90:10 đến 0:100) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. (UPLC-MS 3) t_R 1,13 phút; ESI-MS 439,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 24: *N*-(5-xyano-4-(4-hydroxy-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Hòa tan *N*-(4-clo-5-xyanopyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (chất trung gian 2J, 50mg, 0,129mmol) và 4-metylpiperidin-4-ol (21,5mg, 0,142mmol) hòa tan trong DMF (1ml) trong argon. Khuấy hỗn hợp này ở 100 °C trong 16 h.

Bổ sung lượng dư của 4-metylpiperidin-4-ol vào hỗn hợp này và khuấy trong 45 phút ở 100°C. Pha loãng hỗn hợp phản ứng trong EtOAc và rửa 2x bằng nước NH_4Cl bão hòa và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường ((hộp silica gel 4g, heptan/EtOAc 100:0 đến

0:100) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng trắng nhờ nhờ. (UPLC-MS 3) t_R 1,08 phút; ESI-MS 467,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 25: *N*-(5-xyanopyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Bổ sung MeLi (1,6M trong Et_2O, 0,247ml, 0,396mmol) vào dung dịch chứa 6-bromo-*N*-(5-xyanopyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (chất trung gian 2H, 171mg, 0,396mmol) trong THF (5ml) ở -78°C, khuấy dung dịch trong 5 phút. Tiếp đó, bổ sung *n*-BuLi (1,6M trong hexan, 0,272ml, 0,435mMol) và khuấy dung dịch trong 20 phút. Tiếp đó, bổ sung DMF (0,184ml, 2,37mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78 °C trong 1,5 h và tiếp đó làm ấm đến nhiệt độ phòng. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước NH_4Cl bão hòa và chiết hai lần bằng DCM. Tiếp đó làm khô pha hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi. Tinh sạch phần cặn bằng sắc ký pha thường (hộp silica gel vàng 12g, heptan/EtOAc 100:0 đến 0:100). Cô đặc phần chứa *N*-(5-xyanopyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit. Hòa tan phần cặn trong MeOH (1,5ml) và DCM (1,5ml) và xử lý bằng $NaBH_4$ (5,32mg, 0,141mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, tiếp đó rót vào nước NH_4Cl bão hòa và chiết bằng DCM (3x). Tiếp đó làm khô các pha hữu cơ gom được trên Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường ((hộp silica gel 4g, heptan/EtOAc 100:0 đến 0:100) tiếp đó là sắc ký pha đảo (hộp C18 13g, TFA 0,1% trong nước/axetonitril 80:20 đến 0:100). Cô đặc các phần chứa sản phẩm xử lý bằng nước bão hòa Na_2CO_3, cho đến khi dung môi hữu cơ được loại bỏ chiết bằng DCM (3x). Làm khô các lớp hữu cơ gom được trên Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng nhựa không màu. (UPLC-MS 3) t_R 0,92 phút; ESI-MS 384,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 26: *N*-(5-xyanopyridin-2-yl)-6-xyclopropyl-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Nạp ống bằng 6-bromo-*N*-(5-xyanopyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (chất trung gian 2H, 30mg, 0,069mmol), axit

xyclopropylboronic (7,75mg, 0,090mmol), trixyclohexylphosphin (0,195mg, 0,694µmol), K_3PO_4 (51,6mg, 0,243mmol), toluen (0,5ml) và H_2O (0,05ml) và sục bằng argon. Tiếp đó, bổ sung $Pd(OAc)_2$ (0,779mg, 3,47µmol), bịt kín ống và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 1 h. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng, pha loãng bằng DCM và rửa bằng nước. Tiếp đó làm khô pha hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký siêu tới hạn (SFC 1, cột DEAP) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu. (UPLC-MS 3) t_R 1,25 phút; ESI-MS 394,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 27: *N*-(5-xyano-4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Nạp *N*-(4-clo-5-xyanopyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (chất trung gian 2J, 60mg, 0,155mMol), 2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (65,0mg, 0,309mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (10,9mg, 0,015mMol), Na_2CO_3 (2M trong nước, 0,232ml, 0,464mmol) và DME (2ml) vào lọ nhỏ kín trong argon. Khuấy hỗn hợp này ở 100 °C trong 1 h, làm mát đến nhiệt độ phòng, pha loãng trong EtOAc và rửa bằng nước $NaHCO_3$ bão hòa (2x) và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường ((hộp silica gel 4g, heptan/EtOAc 100:0 đến 0:100) cô đặc phần sản phẩm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. (UPLC-MS 3) t_R 1,19 phút; ESI-MS 436,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 28: *N*-(5-xyano-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Hòa tan *N*-(5-xyano-4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (chất trung gian 27, 35mg, 0,080mmol) trong MeOH (1ml) và THF (3ml). Xử lý dung dịch này bằng paladi (10% trên than, 8,55mg, 8,04µmol) và khuấy trong khí quyển H_2 khí quyển ở nhiệt độ phòng trong 16h. Lọc hỗn hợp phản ứng qua đệm xelit. Rửa đệm này bằng EtOAc và cô đặc dịch lọc trong chân không. Tinh sạch phần cặn bằng sắc ký pha thường ((hộp silica gel 4g,

heptan/EtOAc 100:0 đến 0:100) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. (UPLC-MS 3) t_R 1,18 phút; ESI-MS 438,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 29: (raxemic) *N*-(5-clo-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyrimidin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Xử lý từng giọt dung dịch chứa phenyl 7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-carboxylat (chất trung gian 3, 11,4mg, 0,035mMol) và 5-clo-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyrimidin-2-amin (chất trung gian 30, 7,5mg, 0,035mMol) trong THF (1,5ml) ở nhiệt độ phòng trong argon bằng LHMDS (1M trong THF, 0,10ml, 0,10mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 20 phút, làm ngừng bằng cách bổ sung nước NH_4Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường ((hộp silica gel 4g, heptan/EtOAc 100:0 đến 0:100) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. (UPLC-MS 3) t_R 1,10 phút; ESI-MS 450,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 30: (raxemic) 5-clo-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyrimidin-2-amin.

Gia nhiệt dung dịch chứa 2,5-diclo-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyrimidin (chất trung gian 31,100mg, 0,425mMol) trong NH_3 (7M trong MeOH, 608µl, 4,25mMol) đến 70°C và khuấy trong 16 h. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng và cô đặc. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường ((hộp silica gel 4g, heptan/EtOAc 100:0 đến 0:100) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 (s, 1H), 6,78 (br. s, 2H), 5,47 - 5,54 (m, 1H), 3,72 - 3,94 (m, 4H), 2,18 - 2,29 (m, 1H), 1,95 - 2,04 (m, 1H).

Chất trung gian 31: (raxemic) 2,5-diclo-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyrimidin.

Xử lý dung dịch chứa 3-hydroxy-tetrahydrofuran (115mg, 1,31mmol) trong DMF (4ml) ở 0 °C bằng NaH (thể phân tán 60% trong dầu khoáng, 45,8mg, 1,145mMol), làm ấm huyền phù thu được đến nhiệt độ phòng, khuấy trong 15 phút và tiếp đó bổ sung vào dung dịch chứa 2,4,5-triclopyrimidin (200mg, 1,09mmol) trong DMF (4ml) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0 °C trong 0,5 h. Làm ngừng hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung nước

NH_4Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường (hộp silica gel 12g, heptan/EtOAc 100:0 đến 0:100) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất lỏng không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (s, 1H), 5,67 – 5,62 (m, 1H), 3,91 – 3,84 (m, 3H), 3,81 – 3,74 (m, 1H), 2,36 – 2,25 (m, 1H), 2,14 – 2,06 (m, 1H).

Chất trung gian 32: *N*-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Pha loãng 2-propanol (16,2mg, 0,269mmol) trong DMA (1ml) trong argon và xử lý bằng NaH (thể phân tán 60% trong dầu khoáng, 10,77mg, 0,269mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút ở nhiệt độ phòng. Bổ sung hỗn hợp này vào dung dịch chứa *N*-(5-xyano-4-flopyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (chất trung gian 33, 25mg, 0,054mmol) trong DMA (1ml). Tiếp đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 1 h và ở 110 °C trong 4 h. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng, pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước $NaHCO_3$ bão hòa, nước và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường ((hộp silica gel 4g, heptan/EtOAc 100:0 đến 0:100). Cô đặc các phần chứa sản phẩm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. (UPLC-MS 3) t_R 1,27 phút; ESI-MS 412,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 33: *N*-(5-xyano-4-flopyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

N-(4-clo-5-xyanopyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (chất trung gian 2J, 106mg, 0,273mmol) và KF (159mg, 2,73mmol) hòa tan trong DMSO (3ml). Khuấy hỗn hợp này ở 110°C trong 16 h. Làm mát hỗn hợp này đến nhiệt độ phòng, pha loãng trong EtOAc và rửa bằng nước $NaHCO_3$ bão hòa (2x) và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường ((hộp silica gel 4g, heptan/EtOAc 100:0 đến

60:40) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. (UPLC-MS 3) t_R 1,20 phút; ESI-MS 372,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 34: (raxemic) 6-amino-4-((tetrahydrofuran-2-yl)metoxy)nicotinonitril.
Nạp 6-amino-4-clonicotinonitril (chất trung gian 16, 70mg, 0,456mmol) và (tetrahydrofuran-2-yl)metanol (233mg, 2,28mmol) vào lọ nhỏ. Bổ sung DMA (1ml) vào hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng tiếp đó là NaH (60% trong dầu khoáng thể phân tán, 109mg, 2,73mmol). Tiếp đó gia nhiệt hỗn hợp ở 70°C trong 16h. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng, pha loãng trong EtOAc và rửa bằng chất đệm độ pH7 nước (2x) và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường ((hộp silica gel 4g, heptan/EtOAc 100:0 đến 0:100) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu nâu nhạt. (UPLC-MS 3) t_R 0,56 phút; ESI-MS 220,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 34A: (raxemic) 6-amino-4-(oxetan-2-ylmetoxy)nicotinonitril.
Từ chất trung gian 16 và oxetan-2-ylmetanol, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 34. (UPLC-MS 3) t_R 0,45 phút; ESI-MS 206,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 34B: (raxemic) 6-amino-4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)metoxy)nicotinonitril.
Từ chất trung gian 16 và (tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)metanol, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 34. (UPLC-MS 3) t_R 0,69 phút; ESI-MS 234,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 35: *N*-(5-xyanopyridin-2-yl)-6-(diflometyl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.
Bổ sung DAST (0,012ml, 0,089mmol) vào dung dịch chứa *N*-(5-xyanopyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (chất trung gian 36, 20mg, 0,052mmol) trong DCM (0,5ml), khuấy dung dịch này ở nhiệt độ phòng trong 20 h, tiếp đó bổ sung DAST (0,012ml, 0,089mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 6 ngày, tiếp đó bổ sung DAST (0,012ml, 0,089mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng

trong 6 h. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước $NaHCO_3$ bão hòa và chiết hai lần bằng DCM. Tiếp đó làm khô pha hữu cơ gom được trên Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký siêu tới hạn (cột SFC 1, NH2) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột không màu. (UPLC-MS 3) t_R 1,22 phút; ESI-MS 404,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 36: *N*-(5-xyanopyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Bổ sung MeLi (1,6M trong Et_2O, 0,434ml, 0,694mmol) vào dung dịch chứa 6-bromo-*N*-(5-xyanopyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (chất trung gian 2H, 300mg, 0,694mmol) trong THF (10ml) ở -78 °C, khuấy dung dịch trong 5 phút, tiếp đó *n*-BuLi trong (1,6M trong hexan, 0,477ml, 0,763mmol) và khuấy dung dịch trong 20 phút. Tiếp đó, bổ sung DMF (0,322ml, 4,16mmol), khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78 °C trong 1 h và tiếp đó làm ấm đến nhiệt độ phòng. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước NH_4Cl bão hòa và chiết hai lần bằng DCM. Tiếp đó làm khô pha hữu cơ gom được trên Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường (hộp silica gel vàng 40g, heptan/EtOAc 95:5 đến 0:100) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột không màu. (UPLC-MS 3) t_R 1,10 phút; ESI-MS 382,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 37: 6-(((*tert-butyl*dimetylsilyl)oxy)metyl)-*N*-(5-xyano-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Thêm từ từ LHMDS (1M trong THF, 0,959ml, 0,959mmol) vào dung dịch chứa phenyl 6-(((*tert-butyl*dimetylsilyl)oxy)metyl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-carboxylat (chất trung gian 38, 206mg, 0,436mmol) và 6-amino-4-(2-metoxyetoxy)nicotinonitril (chất trung gian 20, 93mg, 0,479mmol) trong THF (3ml) ở -78 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78 °C trong 30 phút, tiếp đó làm ấm đến nhiệt độ phòng. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước NH_4Cl bão hòa và chiết hai lần bằng DCM. Tiếp đó làm khô pha hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường (hộp silica gel 12g, heptan/EtOAc 100:0 đến 50:50) tiếp đó là sắc ký pha đảo

(hộp C18 43g, TFA 0,1% trong nước/axetonitril 90:10 đến 0:100) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng trắng nhờ nhờ. (UPLC-MS 3) t_R 1,59 phút; ESI-MS 572,3 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 37A: 6-(((*tert-butyl*dimetylsilyl)oxy)metyl)-*N*-(5-xyano-4-(4-hydroxy-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Từ chất trung gian 38 và 42, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 37, ngoại trừ 3,1 đương lượng LHMDS được sử dụng. (UPLC-MS 3) t_R 1,61 phút; ESI-MS 611,3 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 37B: (raxemic) 6-(((*tert-butyl*dimetylsilyl)oxy)metyl)-*N*-(5-xyano-4-((tetrahydrofuran-2-yl)metoxy)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Từ chất trung gian 38 và 34, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 37. (UPLC-MS 3) t_R 1,63 phút; ESI-MS 598,3 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 37C: (raxemic) 6-(((*tert-butyl*dimetylsilyl)oxy)metyl)-*N*-(5-xyano-4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)metoxy)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Từ chất trung gian 38 và 34B, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 37. (UPLC-MS 3) t_R 1,68 phút; ESI-MS 612,4 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 37D: *tert-butyl* 8-(2-(6-(((*tert-butyl*dimetylsilyl)oxy)metyl)-7-(dimetoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin-1-carboxamido)-5-xyanopyridin-4-yl)-2,8-diazaspiro[4,5]decan-2-carboxylat.

Từ chất trung gian 38 và 42A, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 37. (UPLC-MS 3) t_R 1,78 phút; ESI-MS 736,4 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 37E: (raxemic) 6-(((*tert-butyl*dimetylsilyl)oxy)metyl)-*N*-(5-xyano-4-((1-metylpyrolidin-3-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Từ chất trung gian 38 và 45, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 37. (UPLC-MS 3) t_R 1,28 phút; ESI-MS 597,3 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 37F: 6-(((*tert-butyl*dimetylsilyl)oxy)metyl)-*N*-(5-xyano-4-((1-metylpiperidin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Từ chất trung gian 38 và 45A, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 37. (UPLC-MS 3) t_R 1,30 phút; ESI-MS 611,4 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 37G: (raxemic) 6-(((*tert-butyl*dimetylsilyl)oxy)metyl)-*N*-(5-xyano-4-((1-metoxypropan-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Từ chất trung gian 38 và 46, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 37. (UPLC-MS 3) t_R 1,63 phút; ESI-MS 586,3 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 37H: (*R*)-6-(((*tert-butyl*dimetylsilyl)oxy)metyl)-*N*-(5-xyano-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Từ chất trung gian 38 và 47, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 37. (UPLC-MS 3) t_R 1,59 phút; ESI-MS 584,3 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 37I: (*S*)-6-(((*tert-butyl*dimetylsilyl)oxy)metyl)-*N*-(5-xyano-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Từ chất trung gian 38 và 47, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 37. (UPLC-MS 3) t_R 1,59 phút; ESI-MS 584,3 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 37J: (*R*)-*N*-(5-xyano-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-((dimetylamino)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Từ chất trung gian 51C và 47A, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 37. (UPLC-MS 3) t_R 0,76 phút; ESI-MS 497,3 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 37K: *N*-(5-xyano-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-iodo-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Từ chất trung gian 51 và 20, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 37. (UPLC-MS 3) t_R 1,26 phút; ESI-MS 554,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 37L: *N*-(5-xyano-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)-6-(diflometyl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Từ chất trung gian 54 và 20, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 37. (UPLC-MS 3) t_R 1,25 phút; ESI-MS 478,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 37M: *N*-(5-xyano-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-((dimetylamino)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Từ chất trung gian 51C và 20, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 37. (UPLC-MS 3) t_R 0,77 phút; ESI-MS 485,3 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 37N: (raxemic) 6-(((*tert-butyl*dimetylsilyl)oxy)metyl)-*N*-(5-xyano-4-(((1*S**,2*R**,3*S**,4*R**)-3-(((trietylsilyl)oxy)metyl)bixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Từ chất trung gian 38 và 56, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 37. (UPLC-MS 5) t_R 3,48 phút; ESI-MS 751,7 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 37O: *N*-(5-xyano-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-(metoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Từ chất trung gian 51D và 20, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 37. (UPLC-MS 3) t_R 1,19 phút; ESI-MS 472,3 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 37P: (*S*)-6-(((*tert-butyl*dimetylsilyl)oxy)metyl)-*N*-(5-clo-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyrimidin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.
Từ chất trung gian 38 và 61, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 37. (UPLC-MS 3) t_R 1,60 phút; ESI-MS 594,4 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 37Q: (*S*)-6-(((*tert-butyl*dimetylsilyl)oxy)metyl)-*N*-(5-xyano-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyrimidin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.
Từ chất trung gian 38 và 63, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 37. (UPLC-MS 3) t_R 1,53 phút; ESI-MS 585,4 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 37R: (*S*)-6-(((*tert-butyl*dimetylsilyl)oxy)metyl)-7-(dimetoxymetyl)-*N*-(4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.
Từ chất trung gian 38 và 65, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 37. (UPLC-MS 3) t_R 1,45 phút; ESI-MS 559,5 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 37S: (*S*)-6-(((*tert-butyl*dimetylsilyl)oxy)metyl)-*N*-(5-clo-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.
Từ chất trung gian 38 và 61A, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 37. (UPLC-MS 3) t_R 1,69 phút; ESI-MS 593,3 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 37T: (raxemic) 6-(((*tert-butyl*dimetylsilyl)oxy)metyl)-*N*-(5-xyano-4-((1-metylpiperidin-3-yl)metoxy)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Từ chất trung gian 38 và 47C, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 37. (UPLC-MS 3) t_R 1,29 phút; ESI-MS 625,4 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 37U: (*S*)-6-(((*tert-butyl*dimetylsilyl)oxy)metyl)-*N*-(5-xyano-4-((1-metylpyrolidin-2-yl)metoxy)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.
Từ chất trung gian 38 và 47D, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 37. (UPLC-MS 3) t_R 1,24 phút; ESI-MS 611,4 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 37V: (raxemic) 6-(((*tert-butyl*dimetylsilyl)oxy)metyl)-*N*-(5-xyano-4-((1-metylpiperidin-2-yl)metoxy)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.
Từ chất trung gian 38 và 47E, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 37. (UPLC-MS 3) t_R 1,21 phút; ESI-MS 625,4 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 37W: 6-(((*tert-butyl*dimetylsilyl)oxy)metyl)-7-(dimetoxymetyl)-*N*-(5-flopyridin-2-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.
Từ chất trung gian 38 và 5-flopyridin-2-amin, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 37. (UPLC-MS 3) t_R 1,64 phút; ESI-MS 491,3 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 37X: 6-(((*tert-butyl*dimetylsilyl)oxy)metyl)-*N*-(5-xyano-4-((1-metylpiperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.
Từ chất trung gian 38 và 68, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 37. (UPLC-MS 3) t_R 1,29 phút; ESI-MS 625,4 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 37Y: (raxemic) 4-((*tert-butyl*diphenylsilyl)oxy)-*N*-(5-xyanopyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.
Từ chất trung gian 51E và 6-aminonicotinonitril, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 37. (UPLC-MS 3) t_R 1,66 phút; ESI-MS 608,3 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 38: phenyl 6-(((*tert-butyl*dimetylsilyl)oxy)metyl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-carboxylat.

Bổ sung từ từ LHMDS (1M trong THF, 25,3ml, 25,3mmol) vào dung dịch chứa 6-(((*tert-butyl*dimetylsilyl)oxy)metyl)-7-(dimetoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin (chất trung gian 39, 8,49g, 24,1mmol) và diphenyl cacbonat (5,42g, 25,3mmol) trong THF (130ml) ở -78 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78°C trong 30 phút, tiếp đó làm ấm đến nhiệt độ phòng. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước NH_4Cl bão hòa và chiết hai lần bằng DCM. Tiếp đó làm khô các pha hữu cơ gom được trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường (hộp silica gel 330g, heptan/EtOAc 100:0 đến 50:50) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,68 (s, 1H), 7,37 - 7,45 (m, 2H), 7,19 - 7,27 (m, 3H), 5,17 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,80 - 3,86 (m, 2H), 3,27 (s, 6H), 2,84 (t, 2H), 1,91 - 2,02 (m, 2H), 0,91 (s, 9 H), 0,08 (s, 6H).

Chất trung gian 39: 6-(((*tert-butyl*dimetylsilyl)oxy)metyl)-7-(dimetoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin.

Thêm DIPEA (7,15ml, 40,9mmol), *tert-butyl*clodimetylsilan (4,93g, 32,7mmol) và DMAP (0,067 g, 0,546mmol) vào dung dịch chứa (2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)metanol (chất trung gian 40, 6,5g, 27,3mmol) trong DCM (100ml) và DMF (25ml) ở 0 °C. Tiếp đó khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 h ở nhiệt độ phòng, tiếp đó rót vào nước $NaHCO_3$ bão hòa và chiết hai lần bằng DCM. Làm khô các pha hữu cơ gom được trên Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường (120 g silica gel hộp, heptan/EtOAc 95:5 đến 0:100) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng nhạt mà hóa rắn khi để nguyên thu được bột màu trắng nhờ nhờ. (UPLC-MS 3) t_R 1,10 phút; ESI-MS 353,3 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 40: (2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)metanol.

Bổ sung $NaBH_4$ (1,16g, 30,6mmol) vào dung dịch chứa 2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-carbaldehyt (chất trung gian 41, 10g, 38,2mmol) trong MeOH (120ml) và DCM (60ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, tiếp đó làm ngừng từ từ bằng nước NH_4Cl bão hòa và cô đặc cho đến khi hầu hết các dung môi hữu cơ được loại bỏ. Chiết hỗn hợp thu được bằng DCM (4x). Làm khô các pha hữu cơ gom được trên Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường (hộp silica gel 330g, DCM/(DCM/MeOH 9/1) 100:0 đến 45:55) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất dầu màu vàng. (UPLC-MS 3) t_R 0,38 phút; ESI-MS 239,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 41: 2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-carbaldehyt.

Bổ sung MeLi (1,6M trong Et_2O, 32,6ml, 52,2mmol) vào dung dịch chứa 6-bromo-7-(dimetoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin (chất trung gian 12, 15,0g, 52,2mmol) trong THF (400ml) ở -78 °C trong argon, khuấy dung dịch trong 5 phút, tiếp đó bổ sung từ từ *n*-BuLi (1,6M trong hexan, 35,9ml, 57,5mMol) và khuấy dung dịch này trong 20 phút. Bổ sung THF (100ml) vào phản ứng này ở – 78 °C. Tiếp theo, bổ sung *n*-BuLi (1,6M trong hexan, 49,0ml, 78mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 20 phút, tiếp đó lại bổ sung *n*-BuLi (1,6M trong hexan, 6,53ml, 10,45mMol) và khuấy hỗn hợp này trong 10 phút ở – 78 °C. Bổ sung DMF (2,10ml, 27,2mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78 °C trong 45 phút, tiếp đó làm ấm nó đến nhiệt độ phòng, rót vào nước NH_4Cl bão hòa và chiết hai lần bằng DCM. Làm khô các pha hữu cơ gom được trên Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng. (UPLC-MS 3) t_R 0,63 phút; ESI-MS 237,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 42: 6-amino-4-(4-hydroxy-4-metylpiperidin-1-yl)nicotinonitril.

Gia nhiệt huyền phù chứa 6-amino-4-clonicotinonitril (chất trung gian 16, 31,6mg, 0,206mmol) và 4-hydroxy-4-metylpiperidin (47,4mg, 0,412mmol) trong DMA (0,75ml) đến 100°C và khuấy trong 1h. Gia nhiệt dung dịch màu nâu thu được đến 120 °C và khuấy trong 18 h.

Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng, pha loãng với nước và chiết bằng EtOAc (2x). Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối và làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường ((hộp silica gel 4g, DCM/(DCM/(1 M NH_3 trong MeOH) 9/1) 100:0 đến 0:100) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 (s, 1H), 6,62 (s, 2H), 5,91 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,29 - 3,37 (m, 2H), 3,06 - 3,20 (m, 2H), 1,50 - 1,62 (m, 4H), 1,16 (s, 3H).

Chất trung gian 42A: *tert-butyl* 8-(2-amino-5-xyanopyridin-4-yl)-2,8-diazaspiro[4,5]decan-2-carboxylat.

Từ chất trung gian 16 và *tert*-butyl 2,8-diazaspiro[4,5]decan-2-carboxylat, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 42. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (s, 1H), 6,66 (s, 2H), 5,90 (s, 1H), 3,10 - 3,32 (s, 8H), 1,69 - 1,79 (m, 2H), 1,52 - 1,66 (m, 4H), 1,40 (s, 9H).

Chất trung gian 43: *N*-(5-xyanopyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-((dimetylamino)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Bổ sung natri triaxetoxybohydrua (27,8mg, 0,131mmol) vào dung dịch chứa *N*-(5-xyanopyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (chất trung gian 36, 25mg, 0,066mmol) và dimetylamin (7,9 M trong nước, 0,017ml, 0,131mmol) trong DCM (0,5ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 1 h, rót vào nước $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng DCM (3x). Làm khô các pha hữu cơ gom được trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký siêu tới hạn (SFC 1, cột NH2) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu. (UPLC-MS 3) t_R 0,73 phút; ESI-MS 411,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 44: *N*-(5-xyano-4-(2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-yl)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Bổ sung HCl đặc (0,1ml, 1,2mmol) vào dung dịch chứa *tert-butyl* 8-(2-(6-(((*tert-butyl*dimetylsilyl)oxy)metyl)-7-(dimetoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin-1-carboxamido)-5-xyanopyridin-4-yl)-2,8-diazaspiro[4,5]decan-2-carboxylat (chất trung gian 37D, 70mg, 0,095mMol) trong THF (0,5ml) và H_2O (0,5ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 4 h, tiếp đó bổ sung HCl đặc (0,1ml, 1,2mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng qua đêm. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng DCM (4x) và EtOAc (4x). Tiếp đó làm khô các pha hữu cơ gom được trên Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi. Nghiền nguyên liệu thô với EtOAc và làm khô trong chân không cao để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng nhờ nhờ. (UPLC-MS 3) t_R 0,64 phút; ESI-MS 476,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 45: (raxemic) 6-amino-4-((1-metylpyrolidin-3-yl)oxy)nicotinonitril.
Xử lý 1-metylpyrolidin-3-ol (89mg, 0,875mMol) ở nhiệt độ phòng bằng KHMDS (1M trong THF, 0,788ml, 0,788mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 10 phút, tiếp đó bổ sung vào dung dịch chứa 6-amino-4-flonicotinonitril (chất trung gian 21, 60mg, 0,438mmol) trong DMA (1ml). Tiếp đó gia nhiệt hỗn hợp ở 100 °C trong 40 phút, làm mát đến nhiệt độ phòng, pha loãng bằng EtOAc và nước. Tách các lớp và chiết lớp nước bằng EtOAc (3x). Làm khô các lớp hữu cơ gom được trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc. Tinh sạch nguyên liệu thô hai lần bằng sắc ký pha thường ((hộp silica gel 4g, DCM/(DCM/(1M NH_3 trong MeOH) 9/1) 100:0 đến 0:100) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng sáp màu nâu nhạt. (UPLC-MS 3) t_R 0,27 phút; ESI-MS 219,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 45A: 6-amino-4-((1-metylpiperidin-4-yl)oxy)nicotinonitril.
Từ chất trung gian 21 và 1-metylpiperidin-4-ol, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 45. (UPLC-MS 3) t_R 0,30 phút; ESI-MS 233,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 45B: 6-amino-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)nicotinonitril.
Từ chất trung gian 21 và tetrahydro-2H-pyran-4-ol, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 45. (UPLC-MS 3) t_R 0,53 phút; ESI-MS 220,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 46: (raxemic) 6-amino-4-((1-metoxypropan-2-yl)oxy)nicotinonitril.
Xử lý 1-metoxypropan-2-ol (329mg, 3,65mMol) ở nhiệt độ phòng bằng KHMDS (1M trong THF, 1,82ml, 1,82mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 10 phút. Tiếp đó, bổ sung hỗn hợp này vào dung dịch chứa 6-amino-4-flonicotinonitril (chất trung gian 21, 50mg, 0,365mMol) trong NMP (0,5ml). Tiếp đó, gia nhiệt dung dịch ở 50 °C trong 1 h. Làm ngừng hỗn hợp phản ứng bằng nước và pha loãng trong EtOAc. Tách các lớp và chiết lớp nước 3x bằng EtOAc. Làm khô các lớp hữu cơ gom được trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường ((hộp silica gel 4g, heptan/EtOAc 100:0 đến 0:100). Cô đặc các phần chứa sản phẩm; hòa tan dầu thu được trong nước và làm đông khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. (UPLC-MS 3) t_R 0,57 phút; ESI-MS 208,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 47: (*R*)-6-amino-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)nicotinonitril.
Xử lý (*R*)-tetrahydrofuran-3-ol (161mg, 1,82mmol) ở nhiệt độ phòng bằng KHMDS (1M trong THF, 1,09ml, 1,09mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 phút. Tiếp đó, bổ sung hỗn hợp này vào dung dịch chứa 6-amino-4-flonicotinonitril (chất trung gian 21, 50mg, 0,365mMol) trong NMP (0,5ml). Khuấy dung dịch màu nâu đậm thu được ở nhiệt độ phòng trong 1 h 50 phút. Làm ngừng hỗn hợp phản ứng bằng nước NH_4Cl bão hòa và chiết 2x bằng EtOAc. Làm khô các lớp hữu cơ gom được trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường ((hộp silica gel 4g, DCM/(DCM/(NH_3 1M trong MeOH) 9/1) 100:0 đến 0:100) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu. (UPLC-MS 3) t_R 0,48 phút; ESI-MS 206,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 47A: (*S*)-6-amino-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)nicotinonitril.
Từ chất trung gian 21 và (S)-tetrahydrofuran-3-ol, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 47. (UPLC-MS 3) t_R 0,48 phút; ESI-MS 206,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 47B: (*R*)-6-amino-4-((1-metylpyrolidin-3-yl)oxy)nicotinonitril.
Từ chất trung gian 21 và (R)-1-metylpyrolidin-3-ol, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 47. (UPLC-MS 3) t_R 0,28 phút; ESI-MS 219,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 47C: (raxemic) 6-amino-4-((1-metylpiperidin-3-yl)metoxy)nicotinonitril.
Từ chất trung gian 21 và raxemic (1-metylpiperidin-3-yl)metanol, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 47. (UPLC-MS 3) t_R 0,33 phút; ESI-MS 247,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 47D: (*S*)-6-amino-4-((1-metylpyrolidin-2-yl)metoxy)nicotinonitril.
Từ chất trung gian 21 và (S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metanol, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 47. (UPLC-MS 3) t_R 0,30 phút; ESI-MS 233,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 47E: (raxemic) 6-amino-4-((1-metylpiperidin-2-yl)metoxy)nicotinonitril.
Từ chất trung gian 21 và raxemic (1-metylpiperidin-2-yl)metanol, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 47. (UPLC-MS 3) t_R 0,36 phút; ESI-MS 247,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 48: *tert-butyl* 2-(8-((5-xyanopyridin-2-yl)carbamoyl)-2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)axetat.
Nạp ống bằng 6-bromo-*N*-(5-xyanopyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (chất trung gian 2H, 41,7mg, 0,096mmol), $Pd(dba)_2$ (2,8mg, 4,8µmol) và 1,2,3,4,5-pentaphenyl-1′-(di-*tert-butyl*phosphino)feroxen (3,4mg, 4,8µmol), sục bằng argon, tiếp đó bổ sungTHF (1ml) tiếp đó là 2-*tert*-butoxy-2-oxoetylkẽm clorua (0,5M trong Et_2O, 0,386ml, 0,193mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 70°C trong argon trong 1 h. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước và chiết bằng DCM (2x). Tiếp đó làm khô pha hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường (hộp silica gel 12g, heptan/EtOAc 95:5 đến 50:50) tiếp đó là sắc ký pha đảo (hộp C18 13g, TFA 0,1% trong nước/axetonitril 95:5 đến 5:95) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng nhựa màu đỏ. (UPLC-MS 3) t_R 1,33 phút; ESI-MS 468,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 49: 6-amino-4-(((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)amino)nicotinonitril.
6-amino-4-flonicotinonitril (chất trung gian 21, 50mg, 0,365mMol) và (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanamin (84mg, 0,729mmol) hòa tan trong NMP (1ml) và xử lý ở nhiệt độ phòng bằng DIPEA (0,219ml, 1,09mmol). Tiếp đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở 50 °C trong 4 h và ở 90 °C trong 4 h. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng, làm ngừng với nước và pha loãng bằng EtOAc. Tách các lớp và rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường ((hộp silica gel 4g, heptan/EtOAc 100:0 đến 0:100) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng trắng nhờ nhờ. (UPLC-MS 3) t_R 0,40 phút; ESI-MS 233,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 49A: (raxemic) 6-amino-4-((tetrahydrofuran-3-yl)amino)nicotinonitril.
Từ chất trung gian 21 và raxemic tetrahydrofuran-3-amin, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 49. (UPLC-MS 3) t_R 0,32 phút; ESI-MS 205,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 49B: (raxemic) 6-amino-4-((2-metoxypropyl)amino)nicotinonitril.
Từ chất trung gian 21 và raxemic 2-metoxypropan-1-amin, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 49. (UPLC-MS 3) t_R 0,39 phút; ESI-MS 207,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 49C: 6-amino-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)nicotinonitril.
Từ chất trung gian 21 và raxemic tetrahydro-2*H*-pyran-4-amin, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 49. (UPLC-MS 3) t_R 0,36 phút; ESI-MS 219,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 50: *N*-(5-xyano-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-(triflometyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.
Nạp lọ nhỏ bằng *N*-(5-xyano-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-iodo-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (chất trung gian 51, 83mg, 0,150mmol) và (1,10-phenanthrolin)(triflometyl)đồng(I) (70,4mg, 0,225mMol) và sục bằng argon. Bổ sung DMF (0,6ml), đậy nắp lọ. Khuấy dung dịch màu nâu thu được ở nhiệt độ phòng

trong 23 h. Xử lý phản ứng bằng nước $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng EtOAc (2x). Làm khô các lớp hữu cơ gom được trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký siêu tới hạn điều chế (cột SFC 1, DEAP) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. (UPLC-MS 4) t_R 5,18 phút; ESI-MS 496,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 51: phenyl 7-(dimetoxymetyl)-6-iodo-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-carboxylat.

Xử lý dung dịch chứa 7-(dimetoxymetyl)-6-iodo-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin (chất trung gian 52, 97mg, 0,290mmol) và diphenyl cacbonat (74,6mg, 0,348mmol) trong THF (2,5ml) ở -78°C bằng LHMDS (1M trong THF, 0,334ml, 0,334mmol) và khuấy trong 2 h. Tiếp đó, làm ấm đến nhiệt độ phòng hơn 20 phút, làm ngừng bằng cách bổ sung nước NH_4Cl bão hòa và chiết bằng DCM (2x). Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường (hộp silica gel 12g, heptan/EtOAc 100:0 đến 0:100) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. (UPLC-MS 3) t_R 1,19 phút; ESI-MS 455,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 51A: phenyl 6-xyclopropyl-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-carboxylat.

Từ chất trung gian 53 phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 51. (UPLC-MS 3) t_R 1,08 phút; ESI-MS 369,5 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 51B: phenyl 7-(dimetoxymetyl)-6-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-carboxylat.

Từ chất trung gian 41 phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 51. (UPLC-MS 3) t_R 1,08 phút; ESI-MS 357,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 51C: phenyl 7-(dimetoxymetyl)-6-((dimetylamino)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-carboxylat.

Từ chất trung gian 55 phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 51.

(UPLC-MS 3) t_R 0,72 phút; ESI-MS 386,3 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 51D:
phenyl 7-(dimetoxymetyl)-6-(metoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-carboxylat.

Từ chất trung gian 58 phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 51.
(UPLC-MS 3) t_R 1,05 phút; ESI-MS 373,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 51E: (raxemic) phenyl 4-((*tert-butyl*diphenylsilyl)oxy)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-carboxylat.
Từ chất trung gian 71 phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 51,
(UPLC-MS 3) t_R 1,61 phút; ESI-MS 583,3 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 52: 7-(dimetoxymetyl)-6-iodo-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin.
Xử lý dung dịch chứa 7-(dimetoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin (chất trung gian 4, 1g, 4,8mmol) trong MeCN (15ml) NIS (1,13g, 5,04mmol), khuấy trong 4h trong bình thót cổ được đậy giấy nhôm. Tiếp đó, cô đặc hỗn hợp phản ứng. Xử lý phần cặn bằng Et_2O và DCM, rửa bằng nước (2x) và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường (hộp silica gel 80g heptan/EtOAc 100:0 đến 0:100) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất dầu màu vàng.
(UPLC-MS 3) t_R 0,73 phút; ESI-MS 335,3 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 53: 6-xyclopropyl-7-(dimetoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin.
Nạp ống bằng 6-bromo-7-(dimetoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin (chất trung gian 12, 670mg, 2,333mmol), xyclopropylboronic acid (401mg, 4,67mmol), trixyclohexylphosphin (6,54mg, 0,023mmol), K_3PO_4 (1733mg, 8,17mmol) và dioxan (10ml) và sục bằng argon. tiếp đó $Pd(OAc)_2$ (26,2mg, 0,117mmol) bổ sung, bịt kín ống và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100° C trong 1 ngày. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ

phòng, pha loãng bằng EtOAc và rửa hai lần bằng nước. Tiếp đó làm khô pha hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi. Tinh sạch nguyên liệu thô hai lần bằng sắc ký pha thường (hộp silica gel 40g, DCM/(DCM/(7M NH_3 trong MeOH) 9/1) 100:0 đến 50:50) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu cam. (UPLC-MS 3) t_R 0,64 phút; ESI-MS 249,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 54: phenyl 6-(diflometyl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-carboxylat.

Bổ sung DAST (0,185ml, 1,40mmol) vào dung dịch chứa phenyl 7-(dimetoxymetyl)-6-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-carboxylat (chất trung gian 51B, 100mg, 0,281mmol) trong DCM (2,5ml), khuấy dung dịch này ở nhiệt độ phòng trong 2h, tiếp đó bổ sung DAST (0,037ml, 0,281mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 h. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước $NaHCO_3$ bão hòa và chiết hai lần bằng DCM. Tiếp đó làm khô pha hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường ((hộp silica gel 4g, heptan/EtOAc 95:5 đến 50:50) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng nhựa màu vàng.

(UPLC-MS 3) t_R 1,19 phút; ESI-MS 379,5 $[M+H]^+$.

Quy trình thay thế tổng hợp phenyl 6-(diflometyl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-carboxylat được phác thảo dưới đây:

Bổ sung từng giọt dung dịch chứa LHMDS trong THF (1,6M, 6,64ml, 10,63mmol) vào dung dịch chứa 6-(diflometyl)-7-(dimetoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin (chất trung gian 101, 1,7 g, 6,25mMol) và diphenylcacbonat (1,41g, 6,57mmol) trong THF (20ml) ở -78 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút ở -78 °C, tiếp đó trong 18h ở nhiệt độ phòng, phân bố giữa nước NH_4Cl bão hòa và DCM, chiết DCM (2x), làm khô trên Na_2SO_4 và làm bay hơi. Hấp thụ sơ bộ phần cặn vào isolut và tinh sạch bằng sắc ký pha thường sử dụng cột silica 40 g RediSep®, tách rửa bằng gradien từ heptan đến EtOAc 50% trong heptan. Gom phần chứa sản phẩm và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. (UPLC-MS 7) t_R 1,19 phút; ESI-MS 379,4 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 54A: Phenyl 7-(dimetoxymetyl)-6-((N-metylaxetamido)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-carboxylat

Thêm từ từ 1,6M LHMDS trong THF (1,202ml, 1,923mmol) vào dung dịch chứa N-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)metyl)-N-metylaxetamit (chất trung gian 115) (470mg, 1,282mmol) và diphenyl cacbonat (288mg, 1,346mmol) trong THF (5ml) ở -78°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78°C trong 30 phút, tiếp đó làm ấm đến nhiệt độ phòng. Rót hỗn hợp phản ứng vào dung dịch NH_4Cl bão hòa. Chiết phần nước bằng DCM (x2). Cô đặc dịch chiết hữu cơ gom được trong áp suất giảm. Việc tinh sạch sản phẩm thô bằng cách sắc ký trên silic tách rửa bằng EtOAc 0-100% trong heptan thu được phenyl 7-(dimetoxymetyl)-6-((N-metylaxetamido)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-carboxylat. UPLC-MS 3 Rt = 0,89 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 414,3.

Chất trung gian 55: 1-(2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)-N,*N*-dimetylmetanamin.

Bổ sung natri triaxetoxybohydrua (486mg, 2,29mmol) vào dung dịch chứa 2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-carbaldehyt (chất trung gian 41, 300mg, 1,15mMol) và dimetylamin (7,9 M trong nước, 1,45ml, 11,5mMol) trong DCM (7ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng qua đêm. Tiếp đó, bổ sung dimetylamin (7,9 M trong nước, 1,45ml, 11,5mMol) tiếp đó là natri triaxetoxybohydrua (486mg, 2,29mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 8 h, tiếp đó bổ sung dimetylamin (7,9M trong nước, 1,45ml, 11,5mMol) tiếp đó là natri triaxetoxybohydrua (486mg, 2,293mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng nhiệt độ phòng qua đêm. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng DCM (3x). Tiếp đó làm khô pha hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường (hộp silica gel 24g, DCM/(DCM/(7M NH_3 trong MeOH) 9/1) 100:0 đến 0:100) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng. (UPLC-MS 3) t_R 0,37 phút; ESI-MS 266,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 56: (raxemic) 6-amino-4-(((1*S**,2*R**,3*S**,4*R**)-3-(((trietylsilyl)oxy)metyl)bixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)amino)nicotinonitril.

Hòa tan raxemic 6-amino-4-(((1*S**,2*R**,3*S**,4*R**)-3-(hydroxymetyl)bixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)amino)nicotinonitril (chất trung gian 57, 420mg, 1,63mmol) hòa tan trong THF (8ml), xử lý bằng DIPEA (1,99ml, 11,4mmol) và clotrietylsilan (1,36ml, 8,13mmol). Tiếp đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở 70 °C trong 2h. Làm ngừng hỗn hợp phản ứng bằng nước và pha loãng trong EtOAc. Tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường (hộp silica gel 12g, heptan/EtOAc 100:0 đến 0:100) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu be. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,92 (s, 1H), 6,41 (s, 2H), 6,08 (d, 1H), 5,64 (s, 1H), 3,72 (d, 2H), 3,43 (t, 1H), 2,10 - 2,20 (m, 2H), 1,85 - 1,92 (m, 1H), 1,73 (d, 1H), 1,43 - 1,58 (m, 2H), 1,21 (t, 2H), 1,06 (d, 1H), 0,91 (t, 9H), 0,55 - 0,64 (m, 6H).

Chất trung gian 57: (raxemic) 6-amino-4-(((1*S**,2*R**,3*S**,4*R**)-3-(hydroxymetyl)bixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)amino)nicotinonitril.

Xử lý dung dịch chứa 6-amino-4-flonicotinonitril (chất trung gian 21, 280mg, 2,04mmol) và raxemic ((1*R**,2*S**,3*R**,4*S**)-3-aminobixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanol hydroclorua (435mg, 2,45mMol) trong NMP (5ml) bằng DIPEA (1,07ml, 6,13mmol), khuấy ở 100 °C trong 6h và ở 180°C (MW) trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng trong EtOAc và rửa bằng nước (2x) và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường (hộp silica gel 24g, heptan/EtOAc 100:0 đến 0:100) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu be. (UPLC-MS 3) t_R 0,53 phút; ESI-MS 259,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 58: 7-(dimetoxymetyl)-6-(metoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin.

Bổ sung NaH (thể phân tán 60% trong dầu khoáng, 16,6mg, 0,414mmol) vào dung dịch chứa (2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)metanol (chất trung gian 40, 94mg, 0,394mmol) trong THF (2ml). Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, tiếp đó MeI (0,026ml, 0,414mmol) bổ sung và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 28 h. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước và chiết bằng DCM (2x). Tiếp đó làm

khô pha hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường (hộp silica gel 12g, DCM/(DCM/MeOH 9/1) 100:0 đến 50:50) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất dầu màu vàng. (UPLC-MS 3) t_R 0,51 phút; ESI-MS 253,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 59: *N*-(5-xyanopyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-((*N*-metylaxetamido)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Bổ sung Et_3N (10,2 µl, 0,073mmol) và anhydrit axetic (6,9µl, 0,073mmol) vào dung dịch chứa *N*-(5-xyanopyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-((metylamino)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (chất trung gian 60, 14,5mg, 0,037mmol) trong DCM (0,5ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, rót vào nước $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng DCM (2x). Tiếp đó làm khô pha hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường ((hộp silica gel 4g, DCM/(DCM/MeOH 9/1) 100:0 đến 0:100) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng trắng nhờ nhờ. (UPLC-MS 3) t_R 0,98 phút; ESI-MS 439,3 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 60: *N*-(5-xyanopyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-((metylamino)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Nạp ống bằng metylamin hydroclorua (7,79mg, 0,115mMol) tiếp đó là metylamin (2M trong MeOH, 0,058ml, 0,115mMol) và $NaCNBH_3$ (14,5mg, 0,231mmol). Tiếp đó, bổ sung huyền phù chứa *N*-(5-xyanopyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (chất trung gian 36, 22mg, 0,058mmol) trong MeOH (1ml), bịt kín ống và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 70 °C trong 1 h. Làm ngừng hỗn hợp phản ứng bằng nước và cô đặc cho đến khi dung môi hữu cơ đã bị loại bỏ gần hết. bổ sung nước và chiết hỗn hợp bằng DCM (3x). Tiếp đó làm khô pha hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường ((hộp silica gel 4g, DCM/(DCM/(7M NH_3 trong MeOH) 9/1) 100:0 đến 50:50) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng nhựa màu vàng. (UPLC-MS 3) t_R 0,72 phút; ESI-MS 397,3 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 61: (*S*)-5-clo-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyrimidin-2-amin.
Xử lý dung dịch chứa (*S*)-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyrimidin-2-amin (chất trung gian 62, 100mg, 0,552mmol) trong axetonitril (4ml) bằng NCS (100mg, 0,749mmol) và khuấy ở 25 °C trong 24 h. Tiếp đó, gia nhiệt hỗn hợp ở 80 °C trong 3h. Làm mát dung dịch thu được đến nhiệt độ phòng, pha loãng bằng DCM và rửa bằng NaOH (1 M trong nước) và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc. Tinh sạch phần thô bằng sắc ký pha thường (hộp silica gel vàng 12g, heptan/EtOAc 100:0 đến 8:92) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. (UPLC-MS 3) t_R 0,64 phút; ESI-MS 216,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 61A: (*S*)-5-clo-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-2-amin.
Từ chất trung gian 65, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 61, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,76 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,02 – 4,96 (m, 1H), 3,93 – 3,72 (m, 4H), 2,30 – 2,19 (m, 1H), 2,03 – 1,93 (m, 1H).

Chất trung gian 62: (*S*)-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyrimidin-2-amin.
Xử lý (*S*)-tetrahydrofuran-3-ol (612mg, 6,95mMol) ở nhiệt độ phòng bằng KHMDS (1M trong THF, 5,09ml, 5,09mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 5 phút. Tiếp đó, bổ sung hỗn hợp này vào dung dịch chứa 4-clopyrimidin-2-amin (300mg, 2,32mmol) trong THF (10ml). Khuấy dung dịch màu nâu thu được ở nhiệt độ phòng trong 5 h. Làm ngừng hỗn hợp phản ứng bằng nước NH_4Cl bão hòa và chiết 2x bằng EtOAc. Làm khô các lớp hữu cơ gom được trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường (hộp silica gel 24g, heptan/EtOAc 100:0 đến 0:100) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. (UPLC-MS 3) t_R 0,31 phút; ESI-MS 182,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 63: (*S*)-2-amino-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyrimidin-5-carbonitril.
Xử lý (*S*)-5-bromo-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyrimidin-2-amin (chất trung gian 64, 38mg, 0,146mmol), kẽm xyanua (18,0mg, 0,153mmol), kẽm (1,9mg, 0,029mmol), $Pd_2(dba)_3$ (13,4mg, 0,015mMol) và dppf (16,2mg, 0,029mmol) bằng DMA (2ml) trong

argon và khuấy ở 100 °C trong 16h. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng, làm ngừng bằng nước $NaHCO_3$ bão hòa và pha loãng bằng EtOAc. Tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước (2x) và nước muối (2x), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường ((hộp silica gel 4g, heptan/EtOAc 100:0 đến 0:100) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu. (UPLC-MS 3) t_R 0,54 phút; ESI-MS 207,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 64: (*S*)-5-bromo-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyrimidin-2-amin.
Hòa tan (*S*)-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyrimidin-2-amin (chất trung gian 62, 33mg, 0,182mmol) trong DCM (4ml), xử lý bằng NBS (35,7mg, 0,200mmol) và khuấy ở 25 °C trong 1 h. Pha loãng dung dịch phản ứng trong DCM và rửa bằng NaOH (1 M trong nước) và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. (UPLC-MS 3) t_R 0,67 phút; ESI-MS 260,1, 262,0 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 65: (*S*)-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-2-amin
Xử lý (*S*)-tetrahydrofuran-3-ol (707mg, 8,03mmol) bằng KHMDS (1M trong THF, 5,89ml, 5,89mmol) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút. Tiếp đó, bổ sung hỗn hợp này vào dung dịch chứa 4-flopyridin-2-amin (300mg, 2,68mmol) trong THF (15ml). Khuấy dung dịch màu nâu thu được trong 16 h. Bổ sung KHMDS (1M trong THF, 2,68ml, 2,68mmol) vào phản ứng và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 50 °C trong 16h. Làm ngừng hỗn hợp phản ứng bằng nước NH_4Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc (3x). Làm khô các lớp hữu cơ gom được trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường (hộp silica gel 12g, heptan/EtOAc 100:0 đến 0:100) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu hồng. (UPLC-MS 3) t_R 0,30 phút; ESI-MS 181,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 66: 6-(dimetoxymeth-^{13}C-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin.
Xử lý dung dịch chứa 6-bromo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin (193mg, 0,897mmol) trong THF (4ml) ở -78 °C xử lý bằng metyllithi (1,6M trong Et_2O, 0,56ml,

0,90mmol) và khuấy trong 10 phút. Tiếp đó, bổ sung từng giọt *n*-BuLi (1,6M trong hexan, 0,67ml, 1,1mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 h. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến -50 °C và làm ấm đến -20 °C hơn 30 phút. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến -78°C và tiếp đó bổ sung thêm *n*-BuLi (1,6M trong hexan, 0,28ml, 0,45mMol). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến -50 °C và làm ấm to -20 °C hơn 30 phút. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến -78 °C và xử lý bằng *N*,*N*-dimetylform-^{13}C-amit (399mg, 5,38mmol), khuấy ở - 78 °C trong 45 phút. Làm ngừng hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung nước NH_4Cl bão hòa làm ấm đến nhiệt độ phòng, chiết bằng DCM (3x). Làm khô các lớp hữu cơ gom được trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường (hộp silica gel 12g, heptan/EtOAc 100:0 đến 0:100) để thu được 87mg 3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-^{13}C-carbaldehyt dưới dạng nhựa màu vàng.

Xử lý dung dịch chứa nguyên liệu này trong MeOH (2ml) bằng monohydrat của axit *p*-toluensulfonic (10mg, 0,053mmol) và trimetyl orthoformat (1,0ml, 9,05mMol), gia nhiệt đến 50 °C và khuấy trong 5 h. Ngắt nguồn nhiệt và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 16 h ở nhiệt độ phòng. Xử lý hỗn hợp phản ứng bằng nước $NaHCO_3$ bão hòa và cô đặc. Xử lý phần cặn bằng nước và chiết bằng DCM (3x). Làm khô các lớp hữu cơ gom được trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường ((hộp silica gel 4g, heptan/EtOAc 100:0 đến 0:100) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này trong hỗn hợp ~2:1 với 3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin dưới dạng dầu màu vàng nhạt. (UPLC-MS 3) t_R 0,50 phút; ESI-MS 212,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 67: 6-amino-4-(2-(dimetylamino)etoxy)nicotinonitril.

Xử lý 2-(dimetylamino)etanol (0,293ml, 2,92mmol) ở nhiệt độ phòng bằng KHMDS (1M trong THF, 2,19ml, 2,19mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 phút và tiếp đó bổ sung vào dung dịch chứa 6-amino-4-flonicotinonitril (chất trung gian 21, 100mg, 0,729mmol) trong THF (2ml). Khuấy dung dịch màu nâu đậm thu được ở nhiệt độ phòng trong 60 phút, làm ngừng bằng nước NH_4Cl bão hòa hấp thụ trực tiếp lên isolut và làm khô trong chân không. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng cách sắc ký pha đảo (hộp C18 13g, TFA 0,1% trong nước/axetonitril 100:0 đến 0:100). Cô đặc các phần chứa sản phẩm. Xử lý phần cặn bằng lượng nhỏ nước $NaHCO_3$ bão hòa và NaCl (s) và chiết bằng CH_2Cl_2 (5x).

Làm khô các lớp hữu cơ gom được trên Na_2SO_4 và cô đặc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. (UPLC-MS 3) t_R 0,45 phút; ESI-MS 207,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 68: 6-amino-4-((1-metylpiperidin-4-yl)metoxy)nicotinonitril.
Xử lý (1-metylpiperidin-4-yl)metanol (283mg, 2,19mmol) ở nhiệt độ phòng bằng KHMDS (1M trong THF, 2,0ml, 2,0mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 phút và tiếp đó bổ sung vào dung dịch chứa 6-amino-4-flonicotinonitril (chất trung gian 21, 100mg, 0,729mmol) trong THF (1ml). Khuấy dung dịch màu nâu đậm thu được ở nhiệt độ phòng trong 1 h, làm ngừng bằng nước NH_4Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc (2x). Làm khô các lớp hữu cơ gom được trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh sạch nguyên liệu thô hai lần bằng sắc ký pha thường ((hộp silica gel 4g, DCM/(DCM/(NH_3 1M trong MeOH) 9/1) 100:0 đến 0:100) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng nhựa màu nâu nhạt. (UPLC-MS 3) t_R 0,31 phút, 0,33 phút; ESI-MS 247,2, 247,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 68A: 6-amino-4-(3-(dimetylamino)-2,2-dimetylpropoxy)nicotinonitril.
Từ chất trung gian 21 và 3-(dimetylamino)-2,2-dimetylpropan-1-ol, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 68. UPLC-MS 3: Rt = 0,40 phút; MS m/z [M+H]+ 249,2.

Chất trung gian 68B: (R)-6-amino-4-((1,1,1-triflo-3-metoxypropan-2-yl)oxy)nicotinonitril.
Từ chất trung gian 21 và (*R*)-1,1,1-triflo-3-metoxypropan-2-ol, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 68. UPLC-MS 3: Rt = 0,75 phút; MS m/z [M+H]+ 262,1;

Chất trung gian 68C: 6-amino-4-metoxynicotinonitril.
Từ chất trung gian 21 phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 68. UPLC-MS 3: Rt = 0,41 phút; MS m/z [M+H]+ 150.

Chất trung gian 69: (raxemic) *N*-(5-xyanopyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-4-hydroxy-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Xử lý dung dịch chứa (raxemic) 4-((*tert-butyl*diphenylsilyl)oxy)-*N*-(5-xyanopyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (chất trung gian 37Y, 30mg, 0,049mmol) trong THF (0,3ml) bằng TBAF (1M trong THF, 0,054ml, 0,054mmol) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2h. Phân bố hỗn hợp phản ứng giữa DCM và nước $NaHCO_3$ bão hòa. Chiết lớp nước bằng DCM (2x). Làm khô các lớp hữu cơ gom được trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường ((hộp silica gel 4g, heptan/EtOAc 100:0 đến 10:90) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,93 (s, 1H), 8,76 - 8,81 (m, 1H), 8,19 - 8,27 (m, 2H), 7,95 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 5,71 (d, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,67 - 4,75 (m, 1H), 3,96 - 4,01 (m, 2H), 3,38 (d, 6H), 2,01 - 2,10 (m, 1H), 1,79 - 1,90 (m, 1H).

Chất trung gian 70: (raxemic) 4-((*tert-butyl*diphenylsilyl)oxy)-7-(dimetoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin.

Xử lý dung dịch chứa 5-((*tert-butyl*diphenylsilyl)oxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2-carbaldehyt (chất trung gian 71, 300mg, 0,720mmol) trong MeOH (10ml) bằng pyridinium *p*-toluensulfonat (271mg, 1,08mmol) và gia nhiệt đến hồi lưu trong 16h. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng, xử lý bằng nước $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng DCM (3x). Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường (hộp silica gel 12g, heptan/EtOAc 100:0 đến 40:60) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu. (UPLC-MS 3) t_R 1,42; ESI-MS 463,5 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 71: (raxemic) 5-((*tert-butyl*diphenylsilyl)oxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2-carbaldehyt.

Xử lý dung dịch chứa 7-bromo-4-((*tert-butyl*diphenylsilyl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin (chất trung gian 72, 400mg, 0,856mmol) trong THF (6ml) ở -78 °C bằng *n*-BuLi (1,6M trong hexan, 1,34ml, 2,14mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng 15 phút ở -78°C

và tiếp đó, làm nguội dung dịch này đến -20 °C và khuấy ở nhiệt độ này trong 30 phút. Tiếp đó làm lạnh hỗn hợp này đến -78 °C, xử lý bằng DMF (0,66ml, 8,6mmol), khuấy ở -78 °C trong 15 phút và tiếp đó làm ấm đến -20 °C và khuấy ở -20°C trong 30 phút. Làm ngừng phản ứng này với nước và chiết bằng DCM (3x). Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường (heptan/EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,66 - 9,71 (m, 1H), 7,63 - 7,69 (m, 2H), 7,43 - 7,56 (m, 6H), 7,35 - 7,42 (m, 2H), 7,21 (br. s., 1H), 7,01 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,80 - 4,85 (m, 1H), 3,43 - 3,52 (m, 1H), 3,23 - 3,31 (m, 1H), 1,77 - 1,87 (m, 1H), 1,56 - 1,67 (m, 1H), 1,00 (s, 9H).

Chất trung gian 72: (raxemic) 7-bromo-4-((*tert-butyl*diphenylsilyl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin.

Xử lý dung dịch chứa 7-bromo-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin-4-ol (chất trung gian 73, 420mg, 1,83mmol) trong DMF (5ml) bằng imidazol (374mg, 5,50mmol) và *tert-butyl*clodiphenylsilan (0,565ml, 2,20mmol) và khuấy ở 25 °C trong 16h. Làm ngừng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng EtOAc (3x). Làm khô các lớp hữu cơ gom được trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường (hộp silica gel 12g, heptan/EtOAc 100:0 đến 30:70) và sắc ký pha đảo (43 g C18 hộp, TFA 0,1% trong nước/axetonitril 90:10 đến 0:100) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. (UPLC-MS 3) t_R 1,61; ESI-MS 467,2, 469,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 73: (raxemic) 7-bromo-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin-4-ol.

Xử lý dung dịch chứa 7-bromo-2,3-dihydro-1,8-naphthyridin-4(1H)-on (500mg, 2,20mmol) trong THF (15ml) bằng $NaBH_4$ (167mg, 4,40mmol) và khuấy ở 25 °C trong 2h. Làm ngừng hỗn hợp phản ứng bằng nước NH_4Cl bão hòa và chiết 2x bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường (hộp silica gel 12g, heptan/EtOAc 100:0 đến 50:50) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. (UPLC-MS 3) t_R 0,59; ESI-MS 229,0, 231,0 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 74: 6-(((*tert-butyl*dimetylsilyl)oxy)metyl)-*N*-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Xử lý dung dịch chứa phenyl 6-(((*tert-butyl*dimetylsilyl)oxy)metyl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-carboxylat (chất trung gian 38, 2,98g, 6,29mmol) và 6-amino-4-((2-metoxyetyl)amino)nicotinonitril (chất trung gian 75, 1,10g, 5,72mmol) trong THF (45ml) ở -70 °C (đá khô/bể 2-PrOH, nhiệt độ bên trong) trong argon bằng LHMDS (1M trong THF,12,6ml, 12,6mmol). Khuấy dung dịch thu được kèm theo làm mát trong 35 phút. Tiếp đó, loại bỏ bể làm mát và làm ấm hỗn hợp phản ứng đến -25 °C, trước khi làm lạnh lại đến -70 °C. Làm ngừng dung dịch thu được bằng nước NH_4Cl bão hòa làm ấm đến nhiệt độ phòng và chiết hai lần bằng EtOAc/heptan 1:1, Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường (hộp silica gel 80g heptan/EtOAc 100:0 đến 0:100). Cô đặc các phần chứa sản phẩm và làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. (UPLC-MS 3) t_R 1,60; ESI-MS 571,4 $[M+H]^+$,1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 13,81 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 5,26 (br s, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,07 – 3,99 (m, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,52 – 3,38 (m, 11H), 2,86 (t, 2H), 2,05 – 1,94 (m, 2H), 0,95 (s, 9H), 0,12 (s, 6H).

Chất trung gian 75: 6-amino-4-((2-metoxyetyl)amino)nicotinonitril.

Xử lý dung dịch chứa 6-amino-4-flonicotinonitril (chất trung gian 21, 1,10g, 8,02mmol) trong DMA (20ml) bằng 2-metoxyetylamin (2,07ml, 24,1mmol) và DIPEA (4,20ml, 24,1mmol), gia nhiệt đến 50 °C và khuấy trong 15 h. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng và cô đặc. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường (hộp silica gel 24g, heptan/EtOAc 100:0 đến 0:100). Cô đặc các phần chứa sản phẩm và làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng trắng nhờ nhờ.

Quy trình tổng hợp 6-amino-4-((2-metoxyetyl)amino)nicotinonitril được phác thảo dưới đây:

Bổ sung HCl nước 30-36% (40ml) vào *tert*-butyl N-{5-xyano-4-[(2-metoxyetyl)amino]pyridin-2-yl}carbamat (chất trung gian 287, 7g), khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 30 phút và giám sát bằng cách sắc ký cho đến khi sự chuyển hóa hoàn thành. Tiếp đó, bazơ hóa dung dịch bằng dung dịch NaOH 20-30% đến độ pH=9-10 và lọc để thu được chất rắn màu trắng. Bổ sung chất rắn vào etyl axetat (15ml) và gia nhiệt đến 50-55 °C để tạo ra dung dịch trong suốt. Tiếp đó, làm mát dung dịch đến 3-6 °C, khuấy trong 2-3 h và lọc. Tiếp đó, làm khô bánh thấm nước để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,92 (s, 1H), 6,39 (s, 2H), 6,15 (t, 1H), 5,61 (s, 1H), 3,46 (t, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,24 (q, 2H). (UPLC-MS 3) t_R 0,62; ESI-MS 193,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 76: (raxemic) 6-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-N-(5-xyano-4-(2-((dimetylamino)metyl)morpholino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Bổ sung THF khô (5ml) vào hỗn hợp chứa phenyl 6-(((*tert-butyl*dimetylsilyl)oxy)metyl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-carboxylat (chất trung gian 38, 120mg, 0,254mmol) và raxemic 6-amino-4-(2-((dimetylamino)metyl)morpholino)nicotinonitril (chất trung gian 77, 66mg, 0,254mmol). Làm bay hơi dung dịch thu được, sục bình thót cổ bằng argon, bổ sung THF (1,3ml) và tiếp đó làm mát đến -78 °C. Bổ sung từng giọt dung dịch chứa LHMDS trong metylxyclohexan (0,9 M, 0,62ml, 0,559mmol) hơn 5 phút, khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78 °C thêm 15 phút tiếp đó làm ấm đến 0 °C và bổ sung NH_4Cl nước (1 M). Chiết hỗn hợp bằng DCM (3x), làm khô trên $MgSO_4$ và làm bay hơi. Sử dụng phần cặn cho cột 4 g RediSep® silica dưới dạng dung dịch DCM và tinh sạch bằng sắc ký pha thường, tách rửa bằng gradien từ DCM đến MeOH 10% trong DCM. Gom phần chứa sản phẩm và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng thủy tinh màu nâu trong suốt. (UPLC-MS 6) t_R 1,21; ESI-MS 640,5 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 77: (raxemic) 6-amino-4-(2-((dimetylamino)metyl)morpholino)nicotinonitril.

Gia nhiệt hỗn hợp chứa raxemic 2-dimetylaminometylmorpholin (670mg, 4,65mMol), 6-amino-4-flonicotinonitril (chất trung gian 21, 637mg, 4,65mMol) và trietylamin (2,59ml, 18,6mmol) ở 60 °C trong bình phản ứng kín có vách ngăn trong argon trong 10h. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng, phân bố giữa nước axit clohydric (2 M) và DCM (2x), bazơ hóa lớp nước bằng $NaHCO_3$ nước, chiết 10x với DCM chứa MeOH 10%, các lớp DCM gom được từ dịch chiết bazơ, làm khô trên Na_2SO_4 và làm bay hơi. Sử dụng phần cặn cho cột silica RediSep® 24 g dưới dạng dung dịch DCM và tinh sạch bằng sắc ký pha thường, tách rửa bằng gradien từ DCM đến MeOH 20% trong DCM. Gom phần chứa sản phẩm và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bọt màu ghi. (UPLC-MS 6) t_R 0,28; ESI-MS 262,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 78: (raxemic) 6-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-N-(5-xyano-4-(quinuclidin-3-yloxy)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Bổ sung từng giọt dung dịch chứa LHMDS trong metylxyclohexan (0,9M, 0,70ml, 0,630mmol) hơn 5 phút vào hỗn hợp chứa phenyl 6-(((*tert-butyl*dimetylsilyl)oxy)metyl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-carboxylat (chất trung gian 38, 135mg, 0,287mmol) và raxemic 6-amino-4-(quinuclidin-3-yloxy)nicotinonitril (chất trung gian 79, 70,0mg, 287mmol) trong THF (2,9ml) làm mát ở -78 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78 °C thêm 10 phút tiếp đó làm ấm đến 0°C và bổ sung NH_4Cl nước (1M). Chiết hỗn hợp bằng DCM (3x), làm khô trên Na_2SO_4 và làm bay hơi. Sử dụng phần cặn cho cột silica RediSep® 4g dưới dạng dung dịch DCM và tinh sạch bằng sắc ký pha thường, tách rửa bằng gradien từ DCM đến MeOH 10% trong DCM. Gom phần chứa sản phẩm và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng trắng nhờ nhờ. (UPLC-MS 6) t_R 1,27; ESI-MS 623,3 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 78A: 6-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-7-(dimetoxymetyl)-*N*-(4-((2-metoxyetyl)amino)-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit.

Từ chất trung gian 38 và 84, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 78. ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ 60,41, (UPLC-MS 6) t_R 1,65, ESI-MS 614,4, $[M+H]^+$.

Chất trung gian 78B: 6-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-N-(5-xyano-4-(4-((dimetylamino)metyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Từ chất trung gian 38 và 87, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 78. (UPLC-MS 6) t_R 1,27 ESI-MS 654,5 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 78C: 6-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-N-(5-xyano-4-((2-hydroxy-2-metylpropyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Từ chất trung gian 38 và 88, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 78. (UPLC-MS 6) t_R 1,55 ESI-MS 585,7 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 78D: (raxemic) 6-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-*N*-(5-xyano-4-((3-(dimetylamino)-2-hydroxy-2-metylpropyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Từ chất trung gian 38 và 88A, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 78. (UPLC-MS 6) t_R 1,27 ESI-MS 628,4 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 78E: 6-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-N-(5-xyano-4-((2-floetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Từ chất trung gian 38 và 88B, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 78. (UPLC-MS 6) t_R 1,56 ESI-MS 559,4 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 78F: 6-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-N-(5-xyano-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Từ chất trung gian 38 và 89, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 78. (UPLC-MS 6) t_R 1,61 ESI-MS 596,3 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 78G: 6-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-N-(5-xyano-4-isobutoxypyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Từ chất trung gian 38 và 89A, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 78. (UPLC-MS 7) t_R 1,72 ESI-MS 570,4 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 78H: (raxemic) tert-butyl 2-(((2-(6-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-7-(dimetoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin-1-carboxamido)-5-xyanopyridin-4-yl)oxy)metyl)morpholin-4-carboxylat.

Từ chất trung gian 38 và 94, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 78. (UPLC-MS 6) t_R 1,68 ESI-MS 713,5 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 78I: 6-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-N-(5-xyano-4-etylpyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Từ chất trung gian 38 và 98, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 78. (UPLC-MS 6) t_R 1,68 ESI-MS 526,4 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 78J: (raxemic) N-(5-xyano-4-((2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etyl)amino)pyridin-2-yl)-6-(diflometyl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Từ chất trung gian 54 và 100, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 78. (UPLC-MS 6) t_R 1,29 ESI-MS 547,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 79: (raxemic) 6-amino-4-(quinuclidin-3-yloxy)nicotinonitril.

Bổ sung từng giọt dung dịch chứa KHMDS trong THF (1 M, 6,6ml, 6,60mmol) vào dung dịch chứa raxemic quinuclidin-3-ol (928mg, 7,29mmol) trong THF (2ml) ở nhiệt độ phòng. Sau 55 phút bổ sung dung dịch chứa 6-amino-4-flonicotinonitril (chất trung gian 21, 500mg, 3,65mMol) trong THF (2ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 3 ngày ở nhiệt độ phòng. Phân bố hỗn hợp phản ứng giữa nước NH_4Cl bão hòa và DCM, chiết bằng DCM (8x), làm khô các lớp DCM gom được trên Na_2SO_4 và làm bay hơi. Hấp thụ sơ bộ phần cặn lên trên silica gel và tinh sạch bằng sắc ký pha thường bằng cột silica RediSep® 12g, tách rửa bằng gradien từ DCM đến MeOH 20% trong DCM. Gom phần chứa sản phẩm và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu be. (UPLC-MS 6) t_R 0,32; ESI-MS 245,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 80: N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Bổ sung từng giọt dung dịch chứa 6-amino-4-((2-metoxyetyl)amino)nicotinonitril (chất trung gian 75, 481mg, 2,50mmol) trong DMF khan (1,5ml) trong hơn 10 phút vào hỗn hợp chứa di(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metanon (410mg, 2,50mmol) và DMF (1,5ml) làm mát ở 0 °C. Sau khi khuấy trong 45 phút ở 0 °C làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng và sau 90 phút nữa ở nhiệt độ phòng bổ sung dung dịch chứa 1-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)metyl)-4-metylpiperazin-2-on (chất trung gian 81, 418mg, 1,00mmol) trong DMF (2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 17,5 h ở nhiệt độ phòng, làm ngừng bằng cách bổ sung MeOH và làm bay hơi. Sử dụng phần cặn cho cột silica RediSep® 80g dưới dạng dung dịch DCM và tinh sạch bằng sắc ký pha thường, tách rửa bằng gradien từ DCM đến 2% MeOH trong DCM. Gom phần chứa sản phẩm và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bọt màu cam. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,50 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,93 (t, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,94 – 3,89 (m, 2H), 3,54 – 3,50 (m, 2H), 3,40 – 3,35 (m, 2H), 3,38 (s, 6H), 3,29 (s, 3H), 3,20 – 3,16 (m, 2H), 3,05 (s, 2H), 2,86 – 2,80 (m, 2H), 2,61 – 2,55 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,94 – 1,88 (m, 2H). (UPLC-MS 6) t_R 0,72; ESI-MS 553,3 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 80A: N-(5-xyano-4-(isopropylamino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit.
Từ chất trung gian 81 và 102, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 80. (UPLC-MS 6) t_R 0,82; ESI-MS 537,4 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 80B: N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-((3-oxomorpholino)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.
Từ chất trung gian 75 và 103, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 80. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,49 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,90 (t, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,95 – 3,91 (m ,2H), 3,88 – 3,83 (m, 2H), 3,55 – 3,50 (m, 2H), 3,39 (s, 6H), 3,33 – 3,24 (m, 4H), 3,30 (s, 3H), 2,88 – 2,82 (m, 2H), 1,93 – 1,88 (m, 2H).

Chất trung gian 80C: (S)-6-((3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-oxopyrolidin-1-yl)metyl)-N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.
Từ chất trung gian 75 và 104, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 80. (UPLC-MS 6) t_R 1,42; ESI-MS 654,0 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 80F: (R)-6-((3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-oxopyrolidin-1-yl)metyl)-N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.
Từ chất trung gian 75 và 104A, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 80. (UPLC-MS 6) t_R 1,47; ESI-MS 654,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 80G; (R)-N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-((3-metyl-5-oxomorpholino)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Từ chất trung gian 75 và 103C, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 80. (UPLC-MS 7) t_R 0,98; ESI-MS 554,3 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 80H; (S)-N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-((3-metyl-5-oxomorpholino)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Từ chất trung gian 75 và 103D, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 80. (UPLC-MS 6) t_R 0,96; ESI-MS 554,4 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 81: 1-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)metyl)-4-metylpiperazin-2-on.

Bổ sung natri triaxetoxybohydrua (3,10g, 14,61mmol) bổ sung to hỗn hợp chứa 2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-carbaldehyt (chất trung gian 41, 2,30g, 9,74mmol), etyl 2-((2-aminoetyl)(metyl)amino)axetat dihydroclorua (chất trung gian 82, 2,6g, 14,61mmol) và trietylamin (6,75ml, 48,7mmol) trong 1,2-dicloetan (20ml) ở nhiệt độ phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 21 h ở nhiệt độ phòng và bổ sung thêm natri triaxetoxybohydrua (2,6g, 9,74mmol). Sau 4h nữa khuấy ở nhiệt độ phòng, tái bổ sung natri triaxetoxybohydrua thêm (1,3g, 4,87mmol) và duy trì phản ứng ở 4 °C trong 2,5 ngày. Tiếp đó, làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng, bổ sung dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, chiết hỗn hợp bằng DCM (3x), làm khô các lớp hữu cơ gom được trên Na_2SO_4 và làm bay hơi. Sử dụng phần cặn cho cột silica RediSep® 120g dưới dạng dung dịch DCM và tinh sạch bằng sắc ký pha thường, tách rửa bằng gradien từ DCM đến MeOH 10% trong DCM. Gom phần chứa sản phẩm và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bọt màu cam. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,08 (s, 1H), 5,30 (s, br, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,44 – 3,34 (m, 2H), 3,40 (s, 6H), 3,22 – 3,15 (m, 2H), 3,24 (s, 2H), 2,71 – 2,64 (m, 2H), 2,58 – 2,50 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,98 – 1,82 (m, 2H). (UPLC-MS 6) t_R 0,33; ESI-MS 335,3 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 82: etyl 2-((2-aminoetyl)(metyl)amino)axetat dihydroclorua.

Bổ sung axit clohydric đặc (10ml) vào dung dịch chứa etyl 2-((2-((tert-butoxycarbonyl)amino)etyl)(metyl)amino)axetat (chất trung gian 83, 3,05g, 11,13mmol) trong THF (20ml) và EtOH (100ml) ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy 1 h ở nhiệt độ phòng làm bay hơi hỗn hợp phản ứng, bổ sung etanol (20ml), làm bay hơi, bổ sung etanol (50ml) thêm và tiếp đó khuấy ở 60 °C trong 70 phút. Tiếp đó, làm bay hơi hỗn hợp phản ứng đã được làm mát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng thủy tinh màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (s, br, 3H), 4,19 (q, 2H), 4,26 – 4,15 (m, 2H), 3,44 (s, br, 2H), 3,21 (s, br, 2H), 2,88 (s, 3H), 1,21 (t, 3H).

Chất trung gian 83: etyl 2-((2-((tert-butoxycarbonyl)amino)etyl)(metyl)amino)axetat.
Bổ sung etyl bromoaxetat (1,27ml, 11,48mmol) vào hỗn hợp chứa tert-butyl (2-(metylamino)etyl)carbamat (2,0g, 11,48mmol), trietylamin (4,81ml) và THF (24ml) ở 0°C. Sau khi khuấy 24 h ở nhiệt độ phòng phân bố hỗn hợp phản ứng giữa nước $NaHCO_3$ bão hòa và DCM, chiết 2x với DCM, làm khô các lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng nhạt trong suốt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,20 (s, br, 1H), 4,18 (q, 2H), 3,24 (s, 2H), 3,22 – 3,16 (m, 2H), 2,65 – 2,61 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,24 (t, 3H).

Chất trung gian 84: N^4-(2-metoxyetyl)-5-(triflometyl)pyridin-2,4-diamin.
Bổ sung axit clohydric đặc (1,5ml) vào N^2-(4-metoxybenzyl)-N4-(2-metoxyetyl)-5-(triflometyl)pyridin-2,4-diamin (chất trung gian 85, 280mg, 0,788mmol) ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy trong 4,5 h, trung hòa hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, chiết bằng DCM (4x), làm khô trên Na_2SO_4 và làm bay hơi. Sử dụng phần cặn cho cột silica RediSep® 12g dưới dạng dung dịch DCM và tinh sạch bằng sắc ký pha thường, tách rửa bằng gradien từ DCM đến MeOH 10% trong DCM. Gom phần chứa sản phẩm và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,95 (s, br, 1H), 4,50 (s, br, 2H), 3,62 – 3,57 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,30 – 3,25 (m, 2H). (UPLC-MS 6) t_R 0,44; ESI-MS 236,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 85: N^2-(4-metoxybenzyl)-N^4-(2-metoxyetyl)-5-(triflometyl)pyridin-2,4-diamin.

Bổ sung 4-metoxybenzylamin (485mg, 3,53mmol) vào 2-clo-N-(2-metoxyetyl)-5-(triflometyl)pyridin-4-amin (chất trung gian 86, 300mg, 1,18mmol) và gia nhiệt trong MW trong bình kín có vách ngăn ở 60 °C trong 3h. Tiếp đó, tiếp tục gia nhiệt thông thường trong 18h ở 80°C, làm mát hỗn hợp phản ứng, bổ sung thêm 4-metoxybenzylamin (162mg, 1,18mmol) và tiếp tục gia nhiệt ở 100°C trong 22 h. Tiếp đó, gia nhiệt hỗn hợp phản ứng trong 9 h ở 120 °C, làm mát, phân bố giữa dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và DCM, chiết 3X bằng DCM, làm khô các lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 và làm bay hơi. Sử dụng phần cặn cho cột silica RediSep® 24 g dưới dạng dung dịch DCM và tinh sạch bằng sắc ký pha thường, tách rửa bằng gradien từ DCM đến 20% EtOAc trong DCM. Gom phần chứa sản phẩm và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. (UPLC-MS 6) t_R 0,77; ESI-MS 356,3 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 86: 2-clo-N-(2-metoxyetyl)-5-(triflometyl)pyridin-4-amin.

Bổ sung từng giọt 2-metoxyetylamin (1,0ml, 11,57mmol) vào 2,4-diclo-5-(triflometyl)pyridin (500mg, 2,32mmol) ở 0 °C và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 2,5 h. Phân bố hỗn hợp phản ứng giữa dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và DCM, làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 và làm bay hơi. Sử dụng phần cặn cho cột silica RediSep® 120g dưới dạng dung dịch DCM và tinh sạch bằng sắc ký pha thường, tách rửa bằng gradien từ DCM đến EtOAc 50% trong DCM. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất đồng phân vị trí và elut quan trọng trước 4-clo-N-(2-metoxyetyl)-5-(triflometyl)pyridin-2-amin (tỷ lệ 2:1). Gom phần chứa sản phẩm và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng- vàng. (UPLC-MS 6) t_R 0,96; ESI-MS 255,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 87: 6-amino-4-(4-((dimetylamino)metyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)nicotinonitril.

Gia nhiệt hỗn hợp chứa 4-[(dimetylamino)metyl]-4-piperidinol (1,0g, 4,33mmol), 6-amino-4-flonicotinonitril (chất trung gian 21, 593mg, 4,33mmol) và trietylamin (3,62ml,

26,00mmol) ở 80 °C trong bình phản ứng kín có vách ngăn trong argon trong 28 h. Làm mát hỗn hợp phản ứng, bổ sung EtOH (5ml) và gia nhiệt ở 80°C trong 18h. Tiếp đó, làm bay hơi hỗn hợp phản ứng, phân bố giữa dung dịch nước $NaHCO_3$ và DCM, chiết 5x bằng DCM chứa MeOH 10%, làm khô các lớp DCM gom được trên $MgSO_4$ và làm bay hơi. Nghiền phần cặn với Et_2O (20ml) và DCM (1ml) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu be. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,70 (s, br, 2H), 3,65 – 3,58 (m, 2H), 3,27 – 3,20 (m, 2H), 2,38 (s, 6H), 2,26 (s, 2H), 1,68 – 1,62 (m, 4H). (UPLC-MS 6) t_R 0,25; ESI-MS 276,3 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 88: 6-amino-4-((2-hydroxy-2-metylpropyl)amino)nicotinonitril.
Gia nhiệt hỗn hợp chứa 1-amino-2-metyletanol (1,0g, 11,22mmol), 6-amino-4-flonicotinonitril (chất trung gian 21, 1,54 g, 11,22mmol) và trietylamin (6,26ml, 44,9mmol) ở 60 °C trong bình phản ứng kín có vách ngăn trong argon trong 18h. Tiếp đó, làm mát hỗn hợp phản ứng, làm bay hơi, phân bố giữa dung dịch nước $NaHCO_3$ và n-BuOH, chiết 3x với n-BuOH, làm khô các lớp hữu cơ gom được trên Na_2SO_4 và làm bay hơi. Nghiền phần cặn với Et_2O (100ml) và DCM (5ml) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu be. (UPLC-MS 6) t_R 0,35; ESI-MS 207,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 88A: (raxemic) 6-amino-4-((3-(dimetylamino)-2-hydroxy-2-metylpropyl)amino)nicotinonitril.
Từ chất trung gian 21 và N^1,N^1,2,2-tetrametylpropan-1,3-diamin, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 88. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,92 (s, 1H), 7,02 (t, br, 1H), 6,35 (s, 2H), 5,56 (s, 1H), 4,75 (s, br, 1H), 3,15 – 3,04 (m, 2H), 2,42 – 2,31 (m, 2H), 2,26 (s, 6H), 1,11 (s, 3H).

Chất trung gian 88B: 6-amino-4-((2-floetyl)amino)nicotinonitril
Từ chất trung gian 21 và 2-floetanamin, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 88. (UPLC-MS 6) t_R 0,49; ESI-MS 181,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 89: 6-amino-4-(2,2,2-trifloetoxy)nicotinonitril.

Bổ sung từng giọt dung dịch chứa KHMDS trong THF (1 M, 16,1ml, 16,04mmol) vào dung dịch chứa 2,2,2-trifloetanol (0,53ml, 7,29mmol) trong THF (40ml) ở nhiệt độ phòng. Sau 2 phút, bổ sung dung dịch chứa 6-amino-4-flonicotinonitril (chất trung gian 21, 1,0g, 7,29mmol) trong THF (10ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 h ở nhiệt độ phòng. Phân bố hỗn hợp phản ứng giữa nước NH_4Cl bão hòa và EtOAc, chiết bằng EtOAc (2x), làm khô các lớp hữu cơ gom được trên Na_2SO_4 và làm bay hơi. Nghiền phần cặn với Et_2O và heptan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. (UPLC-MS 7) t_R 0,70; ESI-MS 218,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 89A: 6-amino-4-isobutoxynicotinonitril.
Từ chất trung gian 21 và 2-metylpropan-1-ol, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 89. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,13 (s, 1H), 7,86 (s, br, 2H), 6,04 (s, 1H), 3,79 (d, 2H), 2,06 – 1,96 (m, 1H), 0,96 (d, 6H).

Chất trung gian 89C: 6-amino-4-(2-floetoxy)nicotinonitril.
Từ chất trung gian 21 và 2-floetanol, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 89. (UPLC-MS 6) t_R 0,50; ESI-MS 182,0 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 90: (*S*)-5-clo-4-((1-metoxypropan-2-yl)oxy)pyrimidin-2-amin.
Gia nhiệt hỗn hợp chứa (*S*)-2,5-diclo-4-((1-metoxypropan-2-yl)oxy)pyrimidin (chất trung gian 91, 1,26g, 4,15mMol) và 4-metoxybenzylamin (0,65ml, 4,97mmol) trong DMF (7ml) ở 50 °C trong 18h. Phân bố hỗn hợp phản ứng giữa HCl 1M nước và DCM, chiết bằng DCM (2x), rửa các lớp DCM gom được bằng nước, làm khô trên Na_2SO_4 và làm bay hơi. Bổ sung axit trifloaxetic (3,93ml, 51,0mmol) vào phần cặn và giữ hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 18h, gia nhiệt trong 5 h ở 70 °C, giữ 3 ngày ở nhiệt độ phòng, gia nhiệt ở 80 °C trong 2 ngày. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng và tinh sạch bằng sự kết hợp của sắc ký thường và sắc ký pha đảo (RP 3) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu. (UPLC-MS 7) t_R 0,74; ESI-MS 218,1 và 220,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 91: (*S*)-2,5-diclo-4-((1-metoxypropan-2-yl)oxy)pyrimidin

Bổ sung từng giọt (*S*)-1-metoxypropan-2-ol (0,58ml, 5,88mmol) vào hỗn hợp chứa 2,4,5-triclopyrimidin (0,63ml, 5,34mmol) và NaH (thể phân tán 60% trong dầu khoáng, 0,24 g, 5,88mmol) trong THF (10ml) ở nhiệt độ phòng. Sau 30 phút phân bố hỗn hợp phản ứng giữa nước và DCM, rửa lớp hữu cơ bằng nước, làm khô trên Na_2SO_4 và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu nâu vàng. (UPLC-MS 7) t_R 1,01; ESI-MS 237,0 và 238,9 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 92: (*R*)-5-clo-4-((1-metoxypropan-2-yl)oxy)pyrimidin-2-amin.
Từ chất trung gian 93, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 90. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,00 (s, 1H), 6,71 (s, br, 2H), 5,44 – 5,32 (m, 1H), 3,53 – 3,42 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 1,23 (d, 3H). (UPLC-MS 7) t_R 0,74; ESI-MS 218,1 và 220,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 93: (*R*)-2,5-diclo-4-((1-metoxypropan-2-yl)oxy)pyrimidin
Từ (R)-1-metoxypropan-2-ol, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 91, (UPLC-MS 7) t_R 1,02; ESI-MS 237,1 và 239,0 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 95: N-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.
Gia nhiệt hỗn hợp chứa 1-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)metyl)-4-metylpiperazin-2-on (chất trung gian 81, 268mg, 0,641mmol), phenyl (5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)carbamat (chất trung gian 96, 834mg, 1,122mmol) và DMAP (7,83mg, 0,064mmol) trong axetonitril (2,6ml) ở hồi lưu trong 3,5 h. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng và sử dụng cho cột silica RediSep 24g dưới dạng dung dịch DCM và tinh sạch bằng sắc ký pha thường, tách rửa bằng gradien từ DCM đến MeOH 10% trong DCM. Gom phần chứa sản phẩm và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng trắng nhờ nhờ.
(UPLC-MS 6) t_R 0,92; ESI-MS 538,7 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 96: phenyl (5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)carbamat.

Bổ sung từng giọt phenyl cloformat (3,89ml, 31,0mmol) vào hỗn hợp chứa 6-amino-4-isopropoxynicotinonitril (chất trung gian 97, 2,5g, 14,11mmol) và pyridin (2,51ml, 31,0mmol) trong THF (100ml) ở nhiệt độ phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 12 h ở nhiệt độ phòng, bổ sung pyridin (2,51ml, 31,0mmol), trước khi khuấy thêm 12 h và tiếp đó phân bố giữa EtOAc và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. Rửa lớp hữu cơ bằng bão hòa nước muối, làm khô trên $MgSO_4$ và làm bay hơi. Nghiền phần cặn với Et_2O và thu sản phẩm bằng cách lọc dưới dạng chất rắn màu be. (UPLC-MS 7) t_R 1,09; ESI-MS 298,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 96G: (raxemic) phenyl (5-xyano-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)pyridin-2-yl)carbamat.
Từ chất trung gian 162, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 96. (UPLC-MS 3) Rt = 1,11 phút; MS m/z [M+H]+ 384,1,

Chất trung gian 97: 6-amino-4-isopropoxynicotinonitril.
Bổ sung theo từng phần dung dịch chứa KHMDS (87g, 438mmol) vào dung dịch chứa propan-2-ol (26,3g, 438mmol) trong THF (250ml) ở nhiệt độ phòng. Sau 15 phút, bổ sung dung dịch chứa 6-amino-4-flonicotinonitril (chất trung gian 21, 30g, 219mmol) trong THF (200ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 18 h ở nhiệt độ phòng. Phân bố hỗn hợp phản ứng giữa nước NH_4Cl bão hòa và EtOAc, chiết bằng EtOAc (2x), làm khô các lớp EtOAc gom được trên Na_2SO_4 và làm bay hơi. Nghiền phần cặn với Et_2O và thu sản phẩm bằng cách lọc dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (s, 1H), 6,82 (s, 2H), 6,07 (s, 1H), 4,64 (septet, 1H), 1,31 (d, 6H). (UPLC-MS 7) t_R 0,61; ESI-MS 178,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 98: 6-amino-4-etylnicotinonitril.
Sục hỗn hợp chứa 5-bromo-4-etylpyridin-2-amin (chất trung gian 99, 110mg, 0,55mMol), kẽm xyanua (71mg, 0,60mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (63mg, 0,06mmol) trong DMF (1ml) bằng argon và gia nhiệt trong lọ nhỏ bịt kín có vách ngăn ở 85 °C trong 18h. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng đã được làm mát, hấp thụ sơ bộ vào isolut và tinh sạch bằng sắc ký pha

thường bằng cột 12g RediSep®: tách rửa bằng gradien từ DCM đến MeOH 20% trong DCM. Gom phần chứa sản phẩm và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,24 (s, 1H), 6,92 (s, br, 2H), 6,37 (s, 1H), 2,57 (q, 2H), 1,17 (t, 3H).

Chất trung gian 99: 5-bromo-4-etylpyridin-2-amin.

NBS (231mg, 1,30mmol) bổ sung vào dung dịch chứa 4-etylpyridin-2-amin (144mg, 1,18mmol) trong DCM (5ml) ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ phòng phân bố hỗn hợp phản ứng giữa nước $Na_2S_2O_3$ và DCM, chiết bằng DCM (2x), làm khô các lớp hữu cơ gom được trên Na_2SO_4 và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu be. (UPLC-MS 6) t_R 0,61; ESI-MS 200,9 và 202,9 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 101: 6-(diflometyl)-7-(dimetoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin.

Bổ sung từng giọt DAST (4,86ml, 23,70mmol) vào dung dịch chứa 2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-carbaldehyt (chất trung gian 41, 2,5g, 8,46mmol) trong DCM (30ml) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 45 phút ở 0 °C, tiếp đó trong 18h ở nhiệt độ phòng và phân bố giữa nước $NaHCO_3$ bão hòa và DCM, chiết bằng DCM (3x), làm khô các lớp hữu cơ gom được trên Na_2SO_4 và làm bay hơi. Hấp thụ sơ bộ phần cặn vào isolut và tinh sạch bằng sắc ký pha thường sử dụng cột silica RediSep® 40g, tách rửa bằng gradien từ heptan đến EtOAc. Gom phần chứa sản phẩm và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng. (UPLC-MS 7) t_R 0,78; ESI-MS 259,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 102: 6-amino-4-(isopropylamino)nicotinonitril.

Gia nhiệt hỗn hợp chứa isopropylamin (1,83ml, 21,3mmol), 6-amino-4-flonicotinonitril (chất trung gian 21, 972mg, 7,09mmol) và diisopropyletylamin (3,71ml, 21,3mmol) trong DMA (17ml) ở 50 °C trong bình phản ứng kín có vách ngăn trong 48 h. Tiếp đó, làm mát hỗn hợp phản ứng, làm bay hơi và tinh sạch bằng sắc ký pha thường sử dụng cột

RediSep® 40g, tách rửa bằng gradien từ DCM đến MeOH 10% trong DCM. Gom phần chứa sản phẩm và làm bay hơi. Phân bố phần cặn giữa DCM và dung dịch nước axit xitric 10%, rửa lớp nước 2x bằng DCM, bazơ hóa bằng $NaHCO_3$, chiết bằng DCM (4x), làm khô dịch chiết hữu cơ gom được từ dịch chiết bazơ trên Na_2SO_4 và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (s, 1H), 6,31 (s, br, 2H), 5,71 (d, br, 1H), 5,58 (s, 1H), 3,61 – 3,49 (m, 1H), 1,14 (d, 6H).

Chất trung gian 102E: 6-amino-4-((2-(triflometoxy)etyl)amino)nicotinonitril.
Từ chất trung gian 21 và 2-(triflometoxy)etanamin, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 102. (UPLC-MS 3) Rt = 0,54 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 247.

Chất trung gian 102F: 6-amino-4-((2-(tert-butoxy)etyl)amino)nicotinonitril.
Từ chất trung gian 21 và 2-(tert-butoxy)etanamin, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 102.
(UPLC-MS 3) Rt = 0,58 phút; MS m/z [M+H]+ 235 .

Chất trung gian 103: 4-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)metyl)morpholin-3-on.
Khuấy hỗn hợp chứa 2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-carbaldehyt (chất trung gian 41, 1,50g, 5,40mmol), etyl 2-(2-aminoetoxy)axetat hydroclorua (chất trung gian 105, 1,24 g, 6,75mMol) và bổ sung trietylamin (0,97ml, 7,02mmol) trong 1,2-dicloetan (25ml) ở nhiệt độ phòng trong 1 h và tiếp đó natri triaxetoxybohydrua (1,83g, 8,63mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 18 h ở nhiệt độ phòng và bổ sung natri triaxetoxybohydrua (0,92g, 4,32mmol) thêm. Sau khi khuấy 5 h nữa ở nhiệt độ phòng, phân bố hỗn hợp phản ứng giữa dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và DCM, chiết hỗn hợp bằng DCM (3x), làm khô các lớp hữu cơ gom được trên Na_2SO_4 và làm bay hơi. Sử dụng phần cặn cho silica RediSep® 80 g và tinh sạch bằng sắc ký pha thường, tách rửa bằng gradien từ DCM đến MeOH 10% trong DCM. Gom phần chứa sản

phẩm và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng. (UPLC-MS 6) t_R 0,42; ESI-MS 322,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 103A: (S)-1-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)metyl)-3-hydroxypyrolidin-2-on.
Từ chất trung gian 41 và 106, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 103. (UPLC-MS 6) t_R 0,35; ESI-MS 322,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 103B: (R)-1-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)metyl)-3-hydroxypyrolidin-2-on.
Từ chất trung gian 41 và 106A, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 103. (UPLC-MS 6) t_R 0,38; ESI-MS 322,3 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 103C: (R)-4-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)metyl)-5-metylmorpholin-3-on.
Từ chất trung gian 41 và 152, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 103. (UPLC-MS 6) t_R 0,49; ESI-MS 336,3 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 103D: (S)-4-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)metyl)-5-metylmorpholin-3-on.
Từ chất trung gian 41 và 152A, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 103. (UPLC-MS 7) t_R 0,48; ESI-MS 336,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 104: (S)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-1-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)metyl)pyrolidin-2-on.
Bổ sung tert-butyldimetylsilyl clorua (3,77 g, 25,02mmol), DIPEA (4,84ml, 27,7mmol) và DMAP (51mg, 0,42mmol) vào dung dịch chứa (S)-1-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)metyl)-3-hydroxypyrolidin-2-on (chất trung gian 103A, 6,7 g, 20,85mMol) trong DMF (15ml) và DCM (60ml) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 ngày ở nhiệt độ phòng, phân bố giữa nước và DCM, rửa các lớp hữu cơ bằng

nước $NaHCO_3$ bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4 và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng thủy tinh màu nâu. (UPLC-MS 6) t_R 0,94; ESI-MS 436,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 104A: (R)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-1-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)metyl)pyrolidin-2-on.
Từ chất trung gian 103B, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 104. (UPLC-MS 6) t_R 0,98; ESI-MS 436,4 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 105: etyl 2-(2-aminoetoxy)axetat hydroclorua.
Bổ sung dung dịch chứa hydro clorua trong 1,4-dioxan (4M, 32,7ml, 131mmol) vào dung dịch chứa axit 2-(2-aminoetoxy)axetic (1,56g, 13,10mmol) trong etanol (38,2ml, 655mMol) và gia nhiệt trong 2h ở hồi lưu nhẹ. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,28 (s, br, 3H), 4,18 (s, 2H), 4,17 – 4,08 (m, 2H), 3,75 – 3,68 (m, 2H), 2,99 – 2,90 (m, 2H), 1,20 (t, 3H).

Chất trung gian 106: (S)-etyl-4-amino-2hydroxybutanone hydroclorua.
Bổ sung dung dịch chứa hydro clorua trong 1,4-dioxan (4M, 98ml, 391mmol) vào hỗn hợp chứa axit (*S*)-4-amino-2-hydroxybutanoic acid (4,66g, 39,10mmol) trong etanol (114ml, 1,96mol) và gia nhiệt trong 2h ở hồi lưu nhẹ. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất dầu màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 (s, br, 3H), 5,23 (s, br, 1H), 4,19 – 4,05 (m, 3H), 2,93 – 2,79 (m, 2H), 2,05 – 1,92 (m, 1H), 1,87 – 1,76 (m, 1H), 1,21 (t, 3H).

Chất trung gian 106A: (R)-etyl-4-amino-2hydroxybutanon hydroclorua.
Từ axit (R)-4-amino-2-hydroxybutanoic acid, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 106. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,01 (s, br, 3H), 4,41 – 4,04 (m, 3H), 2,94 – 2,56 (m, 2H), 2,05 – 1,82 (m, 1H), 1,87 – 1,66 (m, 1H), 1,21 (t, 3H).

Chất trung gian 107: *N*-(5-xyano-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit.

Gia nhiệt hỗn hợp chứa 1-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)metyl)-4-metylpiperazin-2-on (chất trung gian 81, 1,03g, 3,08mmol), phenyl (5-xyano-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)carbamat (chất trung gian 108, 2,19g, 6,16mmol) và DMAP (753mg, 6,16mmol) trong DMA (15ml) ở 90 °C for 3,5 h. Phân bố hỗn hợp phản ứng đã được làm mát giữa EtOAc và, làm khô lớp hữu cơ trên $MgSO_4$ và làm bay hơi. Tinh sạch phần cặn bằng sắc ký pha đảo (RP 4) và phân bố các phần chứa sản phẩm giữa nước $NaHCO_3$ bão hòa và EtOAc, làm khô lớp hữu cơ trên $MgSO_4$ và làm bay hơi. Tiếp đó, nghiền phần cặn bằng hỗn hợp chứa DCM, Et_2O và heptan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. (UPLC-MS 7) t_R 0,80; ESI-MS 554,4 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 108: phenyl (5-xyano-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)carbamat.
Bổ sung từng giọt phenyl cloformat (4,93ml, 39,3mmol) vào hỗn hợp chứa 6-amino-4-(2-metoxyetoxy)nicotinonitril (chất trung gian 20, 3,45g, 17,86mmol) và pyridin (6,35ml, 79mmol) trong THF (100ml) ở nhiệt độ phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 5 h ở nhiệt độ phòng và tiếp đó phân bố giữa EtOAc và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, rửa lớp hữu cơ bằng bão hòa nước muối, làm khô trên $MgSO_4$ và làm bay hơi. Nghiền phần cặn với EtOAc và thu sản phẩm bằng cách lọc dưới dạng chất rắn màu trắng. (UPLC-MS 7) t_R 0,97; ESI-MS 314,3 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 110: N-(5-xyano-4-etylpyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.
Gia nhiệt hỗn hợp chứa 2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-carbaldehyt (chất trung gian 41, 400mg, 1,69mmol), phenyl (5-xyano-4-etylpyridin-2-yl)carbamat (chất trung gian 111, 773mg, 2,89mmol) và DMAP (293mg, 2,40mmol) trong DMF (3ml) trong 1 h ở 90 °C. Phân bố hỗn hợp phản ứng đã được làm mát giữa EtOAc và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, chiết 2x bằng EtOAc, làm khô các lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 và làm bay hơi. Sử dụng phần cặn cho cột RediSep® 40g và tinh sạch bằng sắc ký pha thường, tách rửa bằng hetan và tiếp đó Gradien từ heptan đến EtOAc.

Gom phần chứa sản phẩm và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. (UPLC-MS 6) t_R 1,23; ESI-MS 410,3 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 111: phenyl (5-xyano-4-etylpyridin-2-yl)carbamat.
Từ chất trung gian 98, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 108. (UPLC-MS 6) t_R 1,06; ESI-MS 268,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 112: (S)-6-amino-4-((1-metoxypropan-2-yl)amino)nicotinonitril.
Gia nhiệt hỗn hợp chứa (*S*)-1-metoxy-2-propylamin (5,91g, 65,6mmol), 6-amino-4-flonicotinonitril (chất trung gian 21, 3,0g, 21,88mmol) và diidopropyletylamin (11,52ml, 65,6mmol) trong DMA (50ml) ở 60 °C trong bình phản ứng kín có vách ngăn trong 48 h. Phân bố hỗn hợp phản ứng giữa DCM và nước NH_4Cl, chiết bằng DCM (3x), dịch chiết hữu gom được được làm khô trên Na_2SO_4 và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất dầu màu vàng nhạt. (UPLC-MS 7) t_R 0,40; ESI-MS 207,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 113: (R)-6-amino-4-((1-metoxypropan-2-yl)amino)nicotinonitril.
Từ chất trung gian 21 và (*R*)-1-metoxy-2-propylamin, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 112. (UPLC-MS 7) t_R 0,42; ESI-MS 207,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 115: N-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)metyl)-N-metylaxetamit.
Bổ sung anhydrit axetic (0,38ml, 3,98mmol) vào dung dịch chứa 1-(2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)-N-metylmetanamin (chất trung gian 118, 1,0g, 3,98mmol) và 2,6-lutidin (0,69ml, 5,97mmol) trong DCM (20ml) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 h ở nhiệt độ phòng, phân bố giữa $NaHCO_3$ bão hòa và EtOAc, chiết 2x bằng EtOAc, làm khô trên Na_2SO_4 và làm bay hơi. Sử dụng phần cặn cho cột silica RediSep® 40g và tinh sạch bằng sắc ký pha thường, tách rửa bằng gradien từ DCM đến MeOH 10% trong DCM chứa $NH_3$1%. Gom phần chứa sản phẩm và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. (UPLC-MS 7) t_R 0,45; ESI-MS 294,2 $[M+H]^+$.

Điều chế chất trung gian 115 khác:

Bổ sung axetyl clorua (1,1ml, 15,47mmol) vào dung dịch đã được làm mát chứa 1-(2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)-N-metylmetanamin (chất trung gian 118, 3,49g, 13,89mmol) và trietylamin (3,0ml, 21,64mmol) trong DCM ở 0°C. Tiếp tục khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 1,5 h sau đó làm ấm nó đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 1,5 giờ nữa. Bổ sung diclometan và HCl 1M nước, tách các lớp và chiết thêm lớp hữu cơ bằng HCl 1M nước. Rửa các lớp nước gom được bằng DCM, bazơ hóa sử dụng NaOH 4M nước và chiết nhiều lần bằng DCM. Làm khô các lớp hữu cơ gom được sử dụng Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silica gel sử dụng Gradien của MeOH (3-5%) trong DCM thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng nhựa màu vàng. (UPLC-MS 3) t_R 0,45 phút; ESI-MS 294,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) (cho thấy hỗn hợp trùng của các rotame của hợp chất nêu ở đề mục này trong hỗn hợp thích hợp của 1:1) δ 7,02 (s, 0,5H), 6,86 (s, 0,5H), 5,16 (s, 0,5H), 5,01 (s, 0,5H), 4,82 (br s, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 3,37 – 3,30 (m, 8H), 2,84 (s, 1,5H), 2,81 (s, 1,5H), 2,66 – 2,60 (m, 2H), 2,08 (s, 1,5H), 2,05 (s, 1,5H), 1,88 – 1,79 (m, 2H).

Chất trung gian 118: 1-(2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)-N-metylmetanamin.

Bổ sung dung dịch chứa metylamin trong MeOH (8M, 1,06ml, 8,46mmol) vào hỗn hợp chứa 2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-carbaldehyt (chất trung gian 41, 1,0g, 4,23mmol) và metylamin hydroclorua (0,57 g, 8,46mmol), trong MeOH (20ml) ở nhiệt độ phòng. Tiếp đó, bổ sung natri xyanobohydrua (1,06g, 16,93mmol) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 70°C trong 2h. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng đã được làm mát và giảm thể tích trong chân không. Tiếp đó, chiết pha phần lớn nước còn lại bằng DCM (3x), làm khô trên Na_2SO_4 và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. (UPLC-MS 7) t_R 0,33; ESI-MS 252,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 118 khác được điều chế:

Bổ sung metylamin (7,5ml, 15,00mmol) vào dung dịch chứa 2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-carbaldehyt (chất trung gian 41, 3g, 12,70mmol) trong

MeOH (60ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong khoảng 3 h. Bổ sung $NaBH_4$ (690mg, 18,24mmol) theo từng phần và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ phòng trong 40 phút. Cô đặc dung môi và phân bố phần cặn giữa DCM và nước. Chiết lớp nước bằng DCM và rửa các lớp hữu cơ bằng nước. Làm khô các lớp hữu cơ gom được sử dụng Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng. (UPLC-MS 3) t_R 0,35 phút; ESI-MS 252,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,29 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,91 (br s, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,36 – 3,47 (m, 8H), 2,73 (t, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,21 (br s, 1H), 1,95 – 1,87 (m, 2H).

Chất trung gian 120B: 6-(2-oxa-5-azaspiro[3,4]octan-5-ylmetyl)-N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit

Bổ sung dung dịch chứa di(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metanon (320mg, 1,95mMol) trong DMF (7ml) vào hỗn hợp chứa 6-amino-4-((2-metoxyetyl)amino)nicotinonitril (chất trung gian 75, 375mg, 1,95mMol) trong DMF khan (1,5ml) ở 0 °C. Sau khi khuấy trong 2,5 h ở nhiệt độ phòng, bổ sung dung dịch chứa 5-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)metyl)-2-oxa-5-azaspiro[3,4]octan (chất trung gian 230C, 260mg, 0,78mmol) trong DMF (3ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 17,5 h ở nhiệt độ phòng, tiếp đó phân bố giữa dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và EtOAc, rửa pha EtOAc bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$ và làm bay hơi. Sử dụng phần cặn cho cột silica và tinh sạch bằng sắc ký pha thường, giải hấp bằng EtOAc tiếp đó là Gradien từ DCM đến MeOH 10% trong DCM. Gom phần chứa sản phẩm và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. (UPLC-MS 3) Rt = 0,92 phút; MS m/z [M+H]+ 552.

Chất trung gian 120C: N-(4-((2-(tert-butoxy)etyl)amino)-5-xyanopyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Từ chất trung gian 81 và 102F, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 119. LC-MS: Rt = 0,95 phút; MS m/z [M+H]+ 595; Phương pháp: UPLC-MS 3.

Chất trung gian 121: N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-((2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Gia nhiệt hỗn hợp chứa 2-(trimetylsilyl)etyl 4-((8-((5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)carbamoyl)-2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)metyl)-3-oxopiperazin-1-carboxylat (chất trung gian 122, 4,20g, 5,29mmol) và tetraetylamoni florua dihydrat (2,53g, 13,22mmol) trong AcCN (50ml) trong 30 phút ở 70 °C. Phân bố hỗn hợp phản ứng giữa dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và DCM, rửa pha DCM bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$ và làm bay hơi. Sử dụng phần cặn cho cột silica RediSep® và tinh sạch bằng sắc ký pha thường, giải hấp bằng EtOAc tiếp đó là Gradien DCM đến MeOH 10% trong DCM. Gom phần chứa sản phẩm và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng-vàng. (UPLC-MS 7) t_R 0,68; ESI-MS 539,5 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 122: 2-(trimetylsilyl)etyl 4-((8-((5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)carbamoyl)-2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)metyl)-3-oxopiperazin-1-carboxylat.

Bổ sung dung dịch chứa di(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metanon (2,78g, 15,23mmol) trong DMF (15ml) vào 6-amino-4-((2-metoxyetyl)amino)nicotinonitril (chất trung gian 75, 2,96g, 15,23mmol) trong DMF khan (15ml) ở 0 °C. Sau khi khuấy trong 2,5 h ở nhiệt độ phòng, bổ sung dung dịch chứa 2-(trimetylsilyl)etyl 4-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)metyl)-3-oxopiperazin-1-carboxylat (chất trung gian 123, 2,83g, 6,09mmol) trong DMF (20ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 17,5 h ở nhiệt độ phòng, tiếp đó phân bố giữa dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và EtOAc, rửa pha EtOAc bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$ và làm bay hơi. Sử dụng phần cặn cho cột silica RediSep® và tinh sạch bằng sắc ký pha thường, giải hấp bằng EtOAc tiếp đó là Gradien hexan đến EtOAc 50% trong hexan. Gom phần chứa sản phẩm và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất dầu màu vàng nhạt trong suốt nhạt. (UPLC-MS 7) t_R 1,28; ESI-MS 683,5 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 123: 2-(trimetylsilyl)etyl 4-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)metyl)-3-oxopiperazin-1-carboxylat.

Khuấy hỗn hợp chứa 2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-carbaldehyt (chất trung gian 41, 2,50g, 10,58mmol), etyl 2-((2-aminoetyl)((2-(trimetylsilyl)etoxy)carbonyl)amino)axetat para-toluen sulphonat (chất trung gian 124, 8,37 g, 18,09mmol) và trietylamin (3,23ml, 23,28mmol) trong 1,2-dicloetan (10ml) ở nhiệt độ phòng trong 12 h và bổ sung natri triaxetoxybohydrua (4,72g, 21,16mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 18h ở nhiệt độ phòng, phân bố giữa dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và EtOAc, rửa pha EtOAc bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$ và làm bay hơi. Sử dụng phần cặn cho cột silica RediSep® và tinh sạch bằng sắc ký pha thường, tách rửa bằng gradien từ heptan đến EtOAc. Gom phần chứa sản phẩm và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất dầu màu vàng. (UPLC-MS 6) t_R 0,42; ESI-MS 322,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 124: etyl 2-((2-aminoetyl)((2-(trimetylsilyl)etoxy)carbonyl)amino)axetat para-toluen sulphonat.

Bổ sung dung dịch chứa etyl 2-((2-((tert-butoxycarbonyl)amino)etyl)((2-(trimetylsilyl)etoxy)carbonyl)amino)axetat (chất trung gian 125, 7,70g, 19,72mmol) trong Et_2O (50ml) vào dung dịch chứa axit para-toluen sulphonic (3,94 g, 20,70mmol) trong EtOH (50ml) ở nhiệt độ phòng. Tiếp đó, làm bay hơi dung dịch đã được quay trong áp suất giảm là 270 mbar (27Kpa) ở nhiệt độ phòng trong 40 phút và tiếp đó trong 1 h ở 55 °C. Đối với phần cặn, bổ sung EtOH (50ml), mà lại được loại bỏ bằng cách làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất dầu màu vàng. (MS) ESI-MS 291,3 $[M+H]^+$

Chất trung gian 125: etyl 2-((2-((tert-butoxycarbonyl)amino)etyl)((2-(trimetylsilyl)etoxy)carbonyl)amino)axetat.

Bổ sung 2,5-Dioxopyrolidin-1-yl (2-(trimetylsilyl)etyl) cacbonat (5,44 g, 20,99mmol) vào hỗn hợp chứa etyl 2-((2-((tert-butoxycarbonyl)amino)etyl)amino)axetat (chất trung gian 126, 4,70g, 19,08mmol) và K_2CO_3 (5,80g, 42,0mmol) trong DCM (60ml) và nước (30ml)

ở nhiệt độ phòng. Khuấy mạnh hỗn hợp phản ứng trong 20 h ở nhiệt độ phòng, phân bố giữa dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và DCM, chiết hỗn hợp bằng DCM (2x), làm khô các lớp hữu cơ gom được trên Na_2SO_4 và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,71 (d, br, 1H), 4,16 – 3,93 (m, 6H), 3,30 – 3,21 (m, 2H), 3,09 – 3,00 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,19 (t, 3H), 0,99 – 0,94 (m ,1H), 0,90 – 0,85 (m ,1H), 0,05 (s, 9H).

Chất trung gian 126: etyl 2-((2-((tert-butoxycarbonyl)amino)etyl)amino)axetat.
Bổ sung từng giọt etyl bromoaxetat (10,35ml, 94,0mmol) vào hỗn hợp chứa tert-butyl (2-aminoetyl)carbamat (15,0g, 94,0mmol), trietylamin (16,87ml, 122mmol) và THF (200ml) ở 0 °C. Sau khi khuấy 18 h ở nhiệt độ phòng lọc hỗn hợp phản ứng, pha loãng dịch lọc bằng DCM, rửa bằng nước, làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,62 (s, br, 1H), 4,00 (q, 2H), 3,28 (s, 2H), 3,04 – 2,90 (m, 2H), 2,58 – 2,49 (m, 2H), 1,26 (s, 9H), 1,11 (t, 3H).

Chất trung gian 145: (*R*)-phenyl (5-xyano-4-((1-metoxypropan-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)carbamat.
Bổ sung từng giọt phenyl cloformat (1,53ml, 12,2mmol) vào hỗn hợp chứa (R)-6-amino-4-((1-metoxypropan-2-yl)oxy)nicotinonitril (chất trung gian 146, 1,37 g, 5,55mMol) và pyridin (0,99ml, 12,2mmol) trong THF (60ml) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 12 h ở nhiệt độ phòng và bổ sung thêm pyridin (0,98ml, 12,2mmol) và phenyl cloformat (1,53ml, 12,2mmol). Sau khi khuấy trong 36 h nữa ở nhiệt độ phòng phân bố hỗn hợp phản ứng giữa EtOAc và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, rửa lớp hữu cơ bằng bão hòa nước muối, làm khô trên $MgSO_4$ và làm bay hơi. Nghiền phần cặn với Et_2O và thu sản phẩm bằng cách lọc dưới dạng chất rắn màu trắng. (UPLC-MS 6) t_R 1,04; ESI-MS 328,4 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 146: (*R*)-6-amino-4-((1-metoxypropan-2-yl)oxy)nicotinonitril.

Bổ sung dung dịch chứa KHMDS trong THF (1M, 43,8ml, 43,8mmol) vào dung dịch chứa (R)-1-metoxypropanol (4,3ml, 43,8mmol) trong THF (50ml) ở nhiệt độ phòng trong khí quyển argon tuyệt đối. Sau khi khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ phòng, bổ sung từng giọt dung dịch chứa 6-amino-4-flonicotinonitril (chất trung gian 21, 3,0g, 21,88mmol) trong THF (30ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 65 h ở nhiệt độ phòng, phân bố giữa nước NH_4Cl và EtOAc, chiết 2x bằng EtOAc, làm khô trên Na_2SO_4 và làm bay hơi. Nghiền phần cặn với Et_2O để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu be. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (s, 1H), 6,82 (s, br, 2H), 6,09 (s, 1H), 4,64 – 4,56 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,48 (d, 2H), 1,24 (d, 3H).

Chất trung gian 147: N-(5-xyano-4-(((*R*)-1-metoxypropan-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-(((S)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Gia nhiệt hỗn hợp chứa carbonyl diimidazol (49mg, 0,301mmol) và N-(5-xyano-4-(((*R*)-1-metoxypropan-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-((((*S*)-1-hydroxypropan-2-yl)amino)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit (chất trung gian 148, 118mg, 0,223mmol) trong DCM (10ml) trong lọ nhỏ bịt kín có vách ngăn ở 45 °C trong 2,5 h. Phân bố hỗn hợp phản ứng đã được làm mát giữa DCM và dung dịch nước axit xitric (5% trọng lượng), chiết 2x bằng DCM, làm khô các lớp DCM trên Na_2SO_4 và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng-vàng. (UPLC-MS 6) t_R 1,14; ESI-MS 555,3 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 148: N-(5-xyano-4-(((*R*)-1-metoxypropan-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-((((S)-1-hydroxypropan-2-yl)amino)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Bổ sung natri xyanobohydrua (68mg, 1,09mmol) vào hỗn hợp chứa (R)-N-(5-xyano-4-((1-metoxypropan-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (chất trung gian 149, 255mg, 0,543mmol) và D-alaninol (61mg, 0,815mMol) trong EtOH (5ml) ở nhiệt độ phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 18 h và bổ sung D-alaninol (61mg, 0,815mMol) và natri xyanobohydrua (68mg,

1,09mmol). Sau khi khuấy thêm 24 h ở nhiệt độ phòng, lại bổ sung D-alaninol (204mg, 2,72mmol) và natri xyanobohydrua (68mg, 1,09mmol). Sau 48 h ở nhiệt độ phòng nữa, phân bố hỗn hợp phản ứng giữa DCM và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, chiết 3x bằng DCM, làm khô trên $MgSO_4$ và làm bay hơi. Sử dụng phần cặn cho cột silica RediSep® 40g và tinh sạch bằng sắc ký pha thường, giải hấp bằng EtOAc và tiếp đó bằng gradien từ DCM đến MeOH 10% trong DCM. Gom phần chứa sản phẩm và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. (UPLC-MS 6) t_R 0,87; ESI-MS 529,3 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 149: (R)-N-(5-xyano-4-((1-metoxypropan-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Gia nhiệt hỗn hợp chứa 2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-carbaldehyt (chất trung gian 41, 156mg, 0,660mmol), (R)-phenyl (5-xyano-4-((1-metoxypropan-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)carbamat (chất trung gian 145, 281mg, 0,858mmol) và DMAP (121mg, 0,990mmol) trong DMF (3ml) trong 1 h ở 90 °C. Phân bố hỗn hợp phản ứng đã được làm mát giữa EtOAc và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, chiết 2x bằng EtOAc, làm khô các lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 và làm bay hơi. Sử dụng phần cặn cho cột RediSep® 40g và tinh sạch bằng sắc ký pha thường, tách rửa bằng hetan và tiếp đó là Gradien DCM đến MeOH 10% trong DCM. Gom phần chứa sản phẩm và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. (UPLC-MS 6) t_R 1,20; ESI-MS 470,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 152: axit (*R*)-2-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)propoxy)axetic.

Bổ sung natri hydrua (60% trọng lượng thể phân tán trong dầu khoáng, 4,58g, 114mmol) theo từng phần vào dung dịch chứa axit 2-bromoaxetic (5,3g, 38,1mmol) và N-Boc-D-alaninol (10,0g, 57,2mmol) trong THF (100ml) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 48 h ở nhiệt độ phòng, pha loãng bằng nước, rửa 2x bằng EtOAc, bổ sung axit clohydric (1M, 84ml, 84mmol) vào lớp nước (pH 2 – 3) và chiết lớp nước 2x bằng DCM. Làm khô các lớp DCM trên Na_2SO_4 và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất dầu màu vàng mà được kết tinh tại chỗ. (MS) ESI-MS 256,2 $[M-H]^-$.

Chất trung gian 152A: (S)-2-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)propoxy)axetic acid.
Từ N-Boc-L-alaninol, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 152. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,51 (s, br, 1H), 6,67 (d, br, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,91 – 3,76 (m, 1H), 3,40 – 3,25 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,22 – 1,12 (m, 3H).

Chất trung gian 154: 1-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)metyl)pyrolidin-2-on.
Khuấy hỗn hợp chứa 2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-carbaldehyt (chất trung gian 41, 5,0g, 17,99mmol), metyl 4-aminobutanoat hydroclorua (4,14 g, 27,0mmol) và trietylamin (4,24ml, 30,6mmol) in 1,2-dicloetan (85ml) ở nhiệt độ phòng trong 1,5 h và bổ sung natri triaxetoxybohydrua (5,72g, 27,0mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 18 h ở nhiệt độ phòng, phân bố giữa dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và DCM, chiết 2x bằng DCM, làm khô trên Na_2SO_4 và làm bay hơi. Nghiền phần cặn với Et_2O (20ml) và lọc rửa bằng Et_2O để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,96 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,30 (s, 6H), 3,27 – 3,21 (m, 2H), 3,17 – 3,11 (m, 2H), 2,65 – 2,61 (m, 2H), 2,29 – 2,23 (m, 2H), 1,92 – 1,84 (m, 2H), 1,79 – 1,72 (m, 2H). (UPLC-MS 6) t_R 0,46; ESI-MS 306,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 162: (raxemic) 6-amino-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)nicotinonitril.
Từ chất trung gian 21 và (raxemic) 2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etanol, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 146. (UPLC-MS 7) t_R 0,70; ESI-MS 264,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 164: *N*-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit.
Bổ sung HF-Pyridin (300 µL, 3,33mmol) vào dung dịch chứa 6-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-*N*-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit (chất trung gian 165, 861mg,

1,549mmol) trong THF (8ml) ở nhiệt độ phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 5 h và 20 phút, làm ngừng bằng nước $NaHCO_3$ bão hòa và phân bố bằng etyl axetat. Chiết lớp nước bằng etyl axetat và rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khô sử dụng Na_2SO_4, lọc và cô đặc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. (UPLC-MS 3) t_R 1,11 phút; ESI-MS 442,1 $[M+H]^+$;^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13,92 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,90 – 4,79 (m, 1H), 4,72 (d, 2H), 4,08 – 4,00 (m, 2H), 3,54 (s, 6H), 2,86 (t, 2H), 2,07 – 1,95 (m, 2H), 1,57 (br s, 1H), 1,44 (d, 6H).

Chất trung gian 165: 6-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-*N*-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit.

Bổ sung LHMDS 1M trong THF (4,3ml, 4,30mmol) vào dung dịch chứa phenyl 6-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-carboxylat (chất trung gian 38, 1g, 2,116mmol) và 6-amino-4-isopropoxynicotinonitril (chất trung gian 97, 380mg, 2,144mmol) trong THF (8ml) ở -78°C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78°C trong 2h và 10 phút. Làm ngừng hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung nước NaH_4Cl bão hòa và phân bố giữa etyl axetat/hepatan (1:1) và nước. Rửa lớp hữu cơ bằng nước, chiết lại lớp nước bằng etyl axetat/hepatan (1:1) và làm khô các lớp hữu cơ gom được sử dụng Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột silica gel tách rửa bằng gradien của etyl axetat (0-20%) trong heptan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. (UPLC-MS 3) t_R 1,69 phút; ESI-MS 556,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 14,00 (s, 1 H), 8,36 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 5,44 (d, 1H), 4,89 – 4,79 (m, 3H), 4,08 – 4,00 (m, 2H), 3,45 (s, 6H), 2,87 (t, 2H), 2,06 – 1,95 (m, 2H), 1,44 (d, 6H), 0,95 (s, 9H), 0,12 (d, 6H).

Chất trung gian 167: (8-((5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)carbamoyl)-2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)metyl metansulfonat.

Bổ sung trietylamin (80 µL, 0,577mmol) và metansulfonyl clorua (38 µL, 0,488mmol) vào dung dịch chứa *N*-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-

(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit (chất trung gian 164, 194mg, 0,439mmol) trong THF (7ml) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong khoảng 2,5 h ở 0°C và lọc để loại bỏ các tạp chất rắn. Rửa phần cặn thể rắn bằng THF và cô đặc dịch lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng nhựa màu vàng nhạt mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Chất trung gian 167 khác cũng có thể được điều chế:

Làm lạnh dung dịch chứa *N*-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit (chất trung gian 164, 7,59g, 17,19mmol) trong DCM (80ml) đến 0°C và bổ sung metansulfonic anhydrit (6g, 34,4mmol) theo một phần. Loại bỏ bể làm mát và làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 2h. Sử dụng trực tiếp dung dịch thu được trong bước tiếp theo. (UPLC-MS 3) t_R 1,30 phút; ESI-MS 455,0 [M; Me-ete từ việc làm nguội MeOH]$^+$.

Chất trung gian 169: *N*-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-((4-metyl-3-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit.

Bổ sung NEt_3 (0,319ml, 2,301mmol) tiếp đó là 1-metylpiperazin-2-on (120mg, 1,052mmol) vào dung dịch chứa (8-((5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)carbamoyl)-2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)metyl metansulfonat (chất trung gian 170, 368mg, 0,657mmol) trong DCM (2,7ml) ở nhiệt độ phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2h và phân bố giữa DCM và nước. Chiết lớp nước nhiều lần bằng DCM, làm khô các lớp hữu cơ gom được sử dụng Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột silica gel sử dụng Gradien của MeOH (0-3%) trong DCM để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. (UPLC-MS 3) t_R 0,87 phút; ESI-MS 553,3 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 13,75 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,64 (br s, 1H), 7,58 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,23 (d, 1H), 4,06 – 4,01 (m, 2H), 3,70 (br s, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,50 – 3,42 (m, 8H), 3,40 (s, 3H), 3,31 (br s, 2H), 3,14 (br s, 2H), 2,96 (br s, 3H), 2,87 – 2,80 (m, 2H), 2,71 (br s, 2H), 2,03 – 1,96 (m, 2H).

Chất trung gian 170: (8-((5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)carbamoyl)-2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)metyl metansulfonat.

Bổ sung trietylamin (120 µL, 0,866mmol) và metansulfonyl clorua (57 µL, 0,731mmol) vào dung dịch chứa *N*-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit (chất trung gian 171, 300mg, 0,657mmol) trong THF (11ml) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong khoảng 2,5 h ở 0°C và lọc để loại bỏ các tạp chất rắn. Rửa phần cặn dạng rắn bằng THF và cô đặc dịch lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu ghi mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

(UPLC-MS) ESI-MS 535,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13,67 (br s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 5,47 (s, 3H), 5,33 (br s, 1H), 4,08 – 4,00 (m, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,53 – 3,45 (m, 8H), 3,41 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,88 (t, 2H), 2,09 – 1,94 (m, 2H).

Chất trung gian 171: *N*-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit.

Bổ sung HF-Pyridin (426µL, 3,31mmol) vào dung dịch chứa 6-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-*N*-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit (chất trung gian 74, 900mg, 1,577mmol) trong THF (7ml) ở nhiệt độ phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong khoảng 2 h, làm ngừng bằng nước $NaHCO_3$ bão hòa và phân bố bằng etyl axetat. Chiết lớp nước bằng etyl axetat và rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khô sử dụng Na_2SO_4, lọc và cô đặc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. (UPLC-MS 3) t_R 0,85 phút; ESI-MS 457,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13,71 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,71 (d, 2H), 4,07 – 3,99 (m, 2H), 3,67 – 3,59 (m, 2H), 3,55 (s, 6H), 3,51 – 3,45 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,85 (t, 2H), 2,05 – 1,96 (m, 2H).

Chất trung gian 179: 6-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit.

Bổ sung trietylamin (0,176ml, 1,267mmol) tiếp đó là 1-axetylpiperazin (71,0mg, 0,543mmol) vào dung dịch chứa (8-((5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)carbamoyl)-2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)metyl metansulfonat (chất trung gian 167, 188mg, 0,362mmol) trong DCM (1ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong khoảng 2h. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM và nước và chiết. Chiết pha nước bằng DCM (2x), làm khô các lớp hữu cơ gom được sử dụng Na_2SO_4, lọc và cô đặc. Tinh sạch sản phẩm thô qua sắc ký cột silica gel, tách rửa bằng gradien của MeOH (1-5%) trong DCM. Gom các phần sản phẩm và cô đặc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. (UPLC-MS 3) t_R 0,97 phút, ESI-MS 552,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 14,01 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,88 – 4,80 (m, 1H), 4,07 – 4,02 (m, 2H), 3,66 – 3,58 (m, 4H), 3,47 – 3,42 (m, 8H), 2,86 (t, 2H), 2,45 (t, 2H), 2,41 (t, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,04 – 1,96 (m, 2H), 1,44 (d, 6H).

Chất trung gian 180: (raxemic) *N*-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-(1-(*N*-metylaxetamido)etyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit.

Bổ sung từng giọt axetyl clorua (20 µl, 0,281mmol) vào dung dịch chứa (raxemic) *N*-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-(1-(metylamino)etyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit (chất trung gian 181, 60mg, 0,124mmol) và NEt_3 (100µl, 0,717mmol) trong DCM (1,5ml) và khuấy dung dịch trong 2h ở nhiệt độ phòng. Làm ngừng hỗn hợp phản ứng bằng nước $NaHCO_3$ bão hòa và pha loãng bằng DCM. Tách các pha và chiết pha nước bằng DCM (3x), gom các pha hữu cơ, làm khô sử dụng Na_2SO_4, lọc và cô đặc. Tinh sạch sản phẩm thô sử dụng sắc ký cột silica gel tách rửa bằng gradien của MeOH (bao gồm 3% NH_3, 2-4%) trong DCM. Gom các phần chứa sản phẩm và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng thủy tinh không màu. (UPLC-MS 3) t_R 0,88 phút, ESI-MS 526,3 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 181: (raxemic) *N*-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-(1-(metylamino)etyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit.

Bổ sung metylamin (2M trong THF, 3mL, 6,00mmol) vào huyền phù chứa (raxemic) 1-(8-((5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)carbamoyl)-2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)etyl metansulfonat (chất trung gian 182, 231mg, 0,421mmol) trong DCM (8ml) và DMF (0,5ml) ở 0 °C. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng và tiếp tục khuấy qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và DCM, tách các pha và chiết pha nước bằng DCM (3x), gom các pha hữu cơ, làm khô sử dụng Na_2SO_4, lọc và cô đặc. Tinh sạch sản phẩm thô sử dụng sắc ký cột silica gel tách rửa bằng MeOH (bao gồm 3% NH_3, 4-5%) trong DCM để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu. (UPLC-MS 3) t_R 0,76 phút, ESI-MS 484,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13,70 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 5,25 (t, 1H), 4,80 – 4,70 (m, 1H), 4,11 – 3,93 (m, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,52 – 3,42 (m, 8H), 3,39 (s, 3H), 2,99 – 2,81 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,05 – 1,93 (m, 2H), 1,54 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,24 (s, 1H).

Chất trung gian 182: (raxemic) 1-(8-((5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)carbamoyl)-2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)etyl metansulfonat.

Bổ sung dung dịch chứa metansulfonyl clorua (40 µl, 0,513mmol) vào huyền phù chứa (raxemic) *N*-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-(1-hydroxyetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit (chất trung gian 183, 198mg, 0,421mmol) và NEt_3 (80 µl, 0,574mmol) trong DCM (8ml) và DMF (0,5ml) ở 0 °C và tiếp tục khuấy huyền phù đặc ở 0 °C trong 4 h, mà sau đó sử dụng nó trực tiếp trong bước tiếp theo. (UPLC-MS 3) t_R 1,15 phút; ESI-MS 484,8 [M; Me-ete của phần làm nguội MeOH]$^+$.

Chất trung gian 183: (raxemic) *N*-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-(1-hydroxyetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit.

Bổ sung pyridin hydroflorua (0,130ml, 1,012mmol) vào huyền phù chứa (raxemic) 6-(1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit (chất trung gian 184, 296mg, 0,506mmol) trong THF (2,5ml) và khuấy trong 18 h. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước $NaHCO_3$ bão hòa và bổ sung DCM. Tách các pha và chiết lại pha nước bằng DCM (3x). Gom các pha hữu cơ, làm khô sử dụng Na_2SO_4, lọc và cô đặc. Tinh sạch sản phẩm thô sử dụng sắc ký cột silica gel tách rửa bằng MeOH (0-4%) trong DCM để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu. (UPLC-MS 3) t_R 0,90 phút, ESI-MS 471,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 13,62 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,92 (t, 1H), 5,45 (s, 1H), 5,23 – 5,16 (m, 2H), 3,98 – 3,88 (m, 2H), 3,53 (t, 2H), 3,41 – 3,31 (m, 8H), 3,30 (s, 3H), 2,89 – 2,83 (m, 2H), 1,95 – 1,86 (m, 2H), 1,30 (d, 3H).

Chất trung gian 184: (raxemic) 6-(1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-*N*-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit.

Bổ sung từng giọt dung dịch chứa 6-amino-4-((2-metoxyetyl)amino)nicotinonitril (chất trung gian 75, 524mg, 2,73mmol) trong DMF (1,5ml) huyền phù đã được làm mát chứa di(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metanon (448mg, 2,73mmol) trong DMF (1,5ml) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 3 h ở 0°C, mà tiếp đó làm ấm nó đến nhiệt độ phòng. Bổ sung dung dịch chứa (raxemic) 6-(1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-7-(dimetoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin (chất trung gian 185, 500mg, 1,364mmol) trong DMF (2,0ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng qua đêm. Làm ngừng hỗn hợp phản ứng bằng MeOH (100ml) và lọc lại các kết tủa rắn. Cô đặc dung môi và tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký cột silica gel tách rửa bằng gradien của MeOH (0-4%) trong DCM, tiếp đó là tinh sạch lại bằng gradien của EtOAc (0-40%) trong heptan. Gom các phần chứa sản phẩm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn dạng sáp. (UPLC-MS 3) t_R 1,66 phút, ESI-MS 585,3 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 185: (raxemic) 6-(1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-7-(dimetoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin.

Bổ sung DIPEA (8,65ml, 49,50mmol), DMAP (81mg, 0,66mmol) và TBSCl (6,29g, 39,6mmol) vào dung dịch chứa (raxemic) 1-(2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)etanol (chất trung gian 186, 8,33g, 33,00mmol) trong DCM (120ml) và DMF (30ml) ở 0 °C. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18h. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM và nước $NaHCO_3$ bão hòa. Tách các pha và chiết lại pha nước bằng DCM (2x). Gom các pha hữu cơ, làm khô sử dụng Na_2SO_4, lọc và cô đặc để thu được sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. (UPLC-MS 3) t_R 1,13 phút, ESI-MS 367,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 186: (raxemic) 1-(2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)etanol.

Thêm từ từ dung dịch chứa MeMgBr (3M in dietylete, 66,3ml, 199mmol) trong THF (250ml) vào dung dịch chứa 2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-carbaldehyt (chất trung gian 41, 13,5g, 49,7mmol) trong THF (250ml) ở 0 °C. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng và khuấy 3 h. Bổ sung thêm MeMgBr (16,6ml, 49,7mmol) ở nhiệt độ phòng và khuấy hỗn hợp phản ứng trong khoảng 30 phút. Làm ngừng hỗn hợp phản ứng bằng nước NH_4Cl bão hòa solution (150ml) và nước (100ml) và chiết bằng EtOAc (2x). Làm khô các pha hữu cơ gom được sử dụng Na_2SO_4, lọc và cô đặc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng. (UPLC-MS 3) t_R 0,44 phút, ESI-MS 253,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 7,33 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,18 – 5,10 (m, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,65 (d, 1H), 3,31 – 3,26 (m, 6H), 3,26 – 3,21 (m, 2H), 2,69 – 2,62 (m, 2H), 1,82 – 1,71 (m, 2H), 1,20 (d, 3H).

Chất trung gian 188: *N*-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-((metylamino)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit.

Bổ sung metylamin 2 M trong THF (5ml, 10,00mmol) vào huyền phù chứa (8-((5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)carbamoyl)-2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-

1,8-naphthyridin-3-yl)metyl metansulfonat (chất trung gian 170, 363mg, 0,679mmol) trong THF (8ml) ở nhiệt độ phòng và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 18h. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước $NaHCO_3$ bão hòa và DCM. Tách các pha và chiết pha nước bằng DCM (3x), gom các pha hữu cơ và làm khô sử dụng Na_2SO_4, lọc và cô đặc. Tinh sạch sản phẩm thô sử dụng sắc ký cột silica gel tách rửa bằng gradien của MeOH (bao gồm 3% NH_3, 10-20%) trong DCM. Gom các phần chứa sản phẩm và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu. (UPLC-MS 3) t_R 0,70 phút, ESI-MS 470,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 13,60 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,92 (t, 1H), 5,50 (s, 1H), 3,96 – 3,91 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,53 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,42 – 3,34 (m, 8H), 3,30 (s, 3H), 2,84 (t, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,95 – 1,87 (m, 2H).

Chất trung gian 191: *N*-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-((metylamino)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit.

Bổ sung metylamin 2 M trong THF (37,4ml, 74,70mmol) vào huyền phù chứa (8-((5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)carbamoyl)-2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)metyl metansulfonat (chất trung gian 167, 2,59g, 4,98mmol) trong THF (83ml) ở nhiệt độ môi trường và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong khoảng 4 h. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước $NaHCO_3$ bão hòa và DCM. Tách các pha và chiết pha nước bằng DCM (2x), gom các pha hữu cơ và làm khô sử dụng Na_2SO_4, lọc và cô đặc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. (UPLC-MS 3) t_R 0,88 phút, ESI-MS 455,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 14,00 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,88 – 4,79 (m, 1H), 4,06 – 4,01 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,50 (s, 6H), 2,88 – 2,80 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,03 – 1,96 (m, 2H), 1,43 (d, 6H).

Chất trung gian 195: 2-(((8-((5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)carbamoyl)-2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)metyl)(metyl)amino)-2-oxoetyl axetat.

Từ chất trung gian 191 và axetoxyaxetyl clorua, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 187. Tinh sạch sản phẩm thô sử dụng sắc ký cột silica gel tách rửa bằng gradien của MeOH (1-4%) trong DCM để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. (UPLC-MS 3) t_R 1,15 phút, ESI-MS 555,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) (cho thấy hỗn hợp trùng của các rotame của hợp chất nêu ở đề mục này trong hỗn hợp thích hợp của 0,7:0,3) δ 13,92 (s, 0,7H), 13,79 (s, 0,3H), 8,29 (s, 0,7H), 8,29 (s, 0,3H), 7,88 (s, 1H), 7,40 (s, 0,3H), 7,38 (s, 0,7H), 5,36 (s, 0,7H), 5,30 (s, 0,3H), 4,82 – 4,59 (m, 5H), 4,00 – 3,93 (m, 2H), 3,45 (s, 1,8H), 3,43 (s, 4,2H), 2,91 (s, 0,9H), 2,86 (s, 2,1H), 2,81 (t, 0,6H), 2,77 (t, 1,4H), 2,16 (s, 2,1H), 2,10 (s, 0,9H), 1,98 – 1,88 (m, 2H), 1,40 – 1,35 (m, 5H).

Chất trung gian 196: *N*-(4-(tert-butylamino)-5-xyanopyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit.
Bổ sung từng giọt dung dịch chứa 6-amino-4-(tert-butylamino)nicotinonitril (chất trung gian 197, 402mg, 1,794mmol) trong DMF khan (3ml) vào hỗn hợp chứa di(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metanon (327mg, 1,794mmol) và DMF (3ml) làm mát ở 0 °C. Sau khi khuấy trong 45 phút ở 0 °C làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng và bổ sung dung dịch chứa 1-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)metyl)-4-metylpiperazin-2-on (chất trung gian 81, 300mg, 0,897mmol) trong DMF (3ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong khoảng 7 h ở nhiệt độ phòng, làm ngừng bằng cách bổ sung MeOH và cô đặc. Pha loãng phần cặn bằng EtOAc và nước, lọc để loại bỏ sản phẩm phụ không tan. Tách các pha và rửa lớp nước bằng EtOAc. Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô sử dụng Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi. Tinh sạch sản phẩm thô sử dụng sắc ký cột silica gel tách rửa bằng gradien của MeOH (0-3%) trong DCM. Gom các phần chứa sản phẩm và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng. (UPLC-MS 3) t_R 0,93 phút, ESI-MS 551,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 13,68 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,05 – 4,00 (m, 2H), 3,48 (s, 6H), 3,30 (br s, 2H), 3,25 (br s, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,66 (br s, 2H), 2,39 (br s, 3H), 2,00 – 1,93 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

Chất trung gian 197: 6-amino-4-(tert-butylamino)nicotinonitril.

Bổ sung *tert*-butylamin (2,4ml, 22,03mmol) và DIPEA (4,0ml, 22,90mmol) vào dung dịch chứa 6-amino-4-flonicotinonitril (chất trung gian 21, 1,00g, 7,29mmol) trong DMA (18ml) ở nhiệt độ phòng. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 50 °C và khuấy trong một ngày. Tăng nhiệt độ đến 70 °C và khuấy hỗn hợp phản ứng trong hai ngày. Tăng thêm nhiệt độ đến 120 °C và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 8h. Tiếp đó, chuyển hỗn hợp phản ứng vào lọ nhỏ kín, bổ sung thêm *tert*-butylamin (1ml, 9,18mmol) và tiếp tục khuấy hỗn hợp này ở 120°C trong 4 ngày nữa. Cô đặc hỗn hợp thô và tinh sạch bằng sắc ký cột trên silica gel sử dụng Gradien của MeOH (0-3%) trong DCM để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng được trộn với chất lỏng màu nâu. Hòa tan vật liệu này trong DCM và nước axit xitric (<10%). Tách các lớp, rửa lớp nước bằng DCM. Chiết lại các lớp hữu cơ gom được bằng nước axit xitric 10%. Gom các lớp nước và bazơ hóa bằng nước $NaHCO_3$ bão hòa và chiết nhiều lần bằng DCM (3x). Gom các lớp hữu cơ thu được, làm khô sử dụng Na_2SO_4 và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. (UPLC-MS 3) t_R 0,52 phút; ESI-MS 191,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,73 (br s, 2H), 1,42 (s, 9H).

Chất trung gian 197A: *N*-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-((*N*-(2-(dimetylamino)etyl)axetamido)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit.

Bổ sung từng giọt dung dịch chứa 6-amino-4-((2-metoxyetyl)amino)nicotinonitril (chất trung gian 75, 631mg, 3,28mmol) trong DMF khan (4ml) vào hỗn hợp chứa di(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)metanon (539mg, 3,28mmol) và DMF (4ml) đã được làm mát ở 0 °C. Sau khi khuấy trong 30 phút ở 0 °C làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng và khuấy trong khoảng 2h, mà tiếp đó bổ sung dung dịch chứa *N*-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)metyl)-*N*-(2-(dimetylamino)etyl)axetamit (chất trung gian 198, 460mg, 1,313mmol) trong DMF (4ml). Tiếp tục khuấy hỗn hợp phản ứng trong 48 h ở nhiệt độ phòng và làm ngừng bằng cách rót nó vào nước $NaHCO_3$. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc, tách các pha và chiết pha nước bằng EtOAc và DCM. Làm khô các pha hữu cơ gom được sử dụng Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi. Tinh sạch sản phẩm thô

bằng HPLC điều chế pha đảo tách rửa bằng gradien của MeCN và nước (RP 5, H_2O/MeCN 70:30 đến 40:60 trong 25 phút). Thu các phần chứa sản phẩm, pha loãng với nước và bazơ hóa bằng $NaHCO_3$. Cô đặc hỗn hợp và chiết bằng DCM, làm khô sử dụng Na_2SO_4, lọc, cô đặc và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn dạng bọt không màu. (UPLC-MS 3) t_R 0,73 phút, ESI-MS 569,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d6) (cho thấy hỗn hợp trùng của các rotame của hợp chất nêu ở đề mục này trong hỗn hợp thích hợp của 0,6:0,4) δ 13,55 (s, 0,6H), 13,52 (s, 0,4H), 8,28 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,51 (s, 0,4H), 7,40 (s, 0,6H), 6,98 – 6,91 (m, 1H), 5,41 (s, 0,6H), 5,40 (s, 0,4H), 4,70 (s, 0,8H), 4,65 (s, 1,2H), 3,96 – 3,90 (m, 2H), 3,53 (t, 2H), 3,42 – 3,24 (m, 13H), 2,86 (t, 0,8H), 2,81 (t, 1,2H), 2,36 (t, 1,2H), 2,30 (t, 0,8H), 2,17 – 2,08 (m, 7,8H), 1,96 (s, 1,2H), 1,94 – 1,86 (m, 2H).

Chất trung gian 198: *N*-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)metyl)-*N*-(2-(dimetylamino)etyl)axetamit.

Bổ sung axetyl clorua (0,075ml, 1,055mMol) vào dung dịch chứa N^1-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)metyl)-N^2,N^2-dimetyletan-1,2-diamin (chất trung gian 199, 300mg, 0,973mmol) và NEt_3 (0,270ml, 1,937mmol) trong DCM (10ml) ở nhiệt độ phòng và khuấy hỗn hợp phản ứng trong khoảng 10 phút. Làm ngừng hỗn hợp phản ứng bằng nước $NaHCO_3$ bão hòa và pha loãng bằng DCM. Tách các pha và chiết pha nước bằng DCM (2x), gom các pha hữu cơ, làm khô sử dụng Na_2SO_4, lọc và cô đặc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, mà sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. (UPLC-MS 3) t_R 0,30 phút, ESI-MS 351,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d6) (cho thấy hỗn hợp trùng của các rotame của hợp chất nêu ở đề mục này trong hỗn hợp thích hợp của 0,5:0,5) δ 6,94 (s, 0,5H), 6,92 (s, 0,5H), 6,52 – 6,48 (m, 0,5H), 6,48 – 6,43 (m, 0,5H), 4,98 (s, 0,5H), 4,96 (s, 0,5H), 4,53 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,28 – 3,22 (m, 3H), 3,19 (t, 1H), 2,65 (t, 1H), 2,61 (t, 1H), 2,31 (t, 1H), 2,26 (t, 1H), 2,15 – 2,06 (m, 7,5H), 1,97 (s, 1,5H), 1,79 – 1,71 (m, 2H).

Chất trung gian 199: N^1-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)metyl)-N^2,N^2-dimetyletan-1,2-diamin.

Bổ sung 2-dimetylaminoetylamin (1,387ml, 12,70mmol) và AcOH (0,472ml, 8,25mMol), tiếp đó là $Na(AcO)_3BH$ (2,69g, 12,70mmol) vào dung dịch chứa 2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-carbaldehyt (chất trung gian 41, 1,5g, 6,35mMol) trong DCM (40ml) ở nhiệt độ phòng và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM, làm ngừng bằng nước $NaHCO_3$ bão hòa và khuấy trong 20 phút. Tách các pha và chiết pha nước bằng DCM. Gom các pha hữu cơ, làm khô sử dụng Na_2SO_4, lọc và cô đặc. Tinh sạch sản phẩm thô qua sắc ký cột silica gel tách rửa bằng gradien của MeOH (0-15%) trong DCM. Gom các phần chứa sản phẩm và cô đặc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.
(UPLC-MS 3) t_R 0,29 phút, ESI-MS 309,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,23 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,42 (s, 6H), 3,40 – 3,36 (m, 2H), 2,78 – 2,73 (m, 2H), 2,71 (t, 2H), 2,47 (t, 2H), 2,21 (s, 6H), 1,92 – 1,85 (m, 2H).

Chất trung gian 200: *N*-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-((*N*-(2-(dimetylamino)etyl)metylsulfonamido)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit.
Bổ sung từng giọt dung dịch chứa 6-amino-4-((2-metoxyetyl)amino)nicotinonitril (chất trung gian 75, 720mg, 3,75mMol) trong DMF khan (6ml) vào hỗn hợp chứa di(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metanon (660mg, 3,62mmol) và DMF (6ml) làm mát ở 0 °C. Sau khi khuấy trong 50 phút ở 0 °C làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng và dung dịch chứa *N*-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)metyl)-*N*-(2-(dimetylamino)etyl)metansulfonamit (chất trung gian 201, 697mg, 1,803mmol) trong DMF (6ml) bổ sung. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 14 h ở nhiệt độ phòng, làm ngừng bằng cách bổ sung MeOH và cô đặc. Pha loãng phần cặn bằng EtOAc và nước, lọc để loại bỏ sản phẩm phụ không tan. Tách các pha và rửa lớp nước bằng EtOAc. Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng nước, làm khô sử dụng Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi. Tinh sạch sản phẩm thô sử dụng sắc ký cột silica gel tách rửa bằng gradien của MeOH (0-5%) trong DCM. Gom các phần chứa sản phẩm và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng nhựa màu cam. (UPLC-MS 3) t_R 0,81 phút, ESI-MS 605,3 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 201: *N*-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)metyl)-*N*-(2-(dimetylamino)etyl)metansulfonamit.

Bổ sung từng giọt metansulfonyl clorua (0,215ml, 2,78mmol) vào dung dịch chứa N^1-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)metyl)-N^2,N^2-dimetyletan-1,2-diamin (chất trung gian 199, 780mg, 2,53mmol) và NEt_3 (0,705ml, 5,06mmol) trong DCM (20ml) ở 0°C và khuấy dung dịch này trong 2h ở nhiệt độ phòng. Làm ngừng hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung $NaHCO_3$ và pha loãng. Tách các pha và chiết pha nước bằng DCM (2x), gom các pha hữu cơ, làm khô sử dụng Na_2SO_4, lọc và cô đặc. Tinh sạch sản phẩm thô bằng HPLC điều chế pha đảo tách rửa bằng gradien của MeCN và nước (RP 6, H_2O/MeCN 95:05 đến 40:60 trong 25 phút). Thu các phần chứa sản phẩm, pha loãng với nước và bazơ hóa bằng $NaHCO_3$. Cô đặc hỗn hợp và chiết bằng DCM, làm khô sử dụng Na_2SO_4, lọc và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn dạng sáp không màu. (UPLC-MS 3) t_R 0,34 phút, ESI-MS 387,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 7,26 (s, 1H), 6,56 – 6,52 (m, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,32 (s, 6H), 3,28 – 3,23 (m, 2H), 3,11 (t, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,66 (t, 2H), 2,24 (t, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,80 – 1,73 (m, 2H).

Chất trung gian 202: *N*-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-((2-(dimetylamino)-*N*-metylaxetamido)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit.

Bổ sung NEt_3 (0,103ml, 0,746mmol) và 2-(dimetylamino)axetyl clorua (91mg, 0,49mmol) vào dung dịch chứa *N*-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-((metylamino)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit (chất trung gian 191, 212mg, 0,466mmol) trong DCM (4ml) ở 0 °C và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 75 phút. Bổ sung thêm NEt_3 (0,103ml, 0,746mmol) và tiếp tục khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0 °C trong 30 phút. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng và bổ sung theo từng bước tổng cộng NEt_3 (0,206ml, 1,486mmol) và 2-(dimetylamino)axetyl clorua (273mg, 1,469mmol) và DCM (2ml) trong 22 h tiếp theo. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước $NaHCO_3$ bão hòa và DCM. Tách các pha và chiết pha nước bằng DCM (2x), gom các pha hữu cơ và làm khô sử dụng Na_2SO_4, lọc và cô đặc. Tinh sạch sản phẩm

thô sử dụng sắc ký cột silica gel tách rửa bằng gradien của MeOH (3-10%) trong DCM. Gom các phần chứa sản phẩm và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu. (UPLC-MS 3) t_R 0,90 phút, ESI-MS 540,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) (cho thấy hỗn hợp trùng của các rotame của hợp chất nêu ở đề mục này trong hỗn hợp thích hợp của 0,6:0,4) δ 13,92 (s, 0,6H), 13,83 (s, 0,4H), 8,31 – 8,26 (m, 1H), 7,90 – 7,85 (m, 1H), 7,38 (s, 0,6H), 7,23 (s, 0,4H), 5,38 (s, 0,6H), 5,33 (s, 0,4H), 4,83 – 4,72 (m, 3H), 4,02 – 3,93 (m, 2H), 3,44 (s, 2,4H), 3,42 (s, 3,6H), 3,18 (s, 1,2H), 3,08 (s, 0,8H), 2,92 (s, 1,8H), 2,87 (s, 1,2H), 2,79 – 2,72 (m, 2H), 2,34 (s, 3,6H), 2,26 (s, 2,4H), 1,98 – 1,88 (m, 2H), 1,41 – 1,34 (m, 6H).

Chất trung gian 206: *N*-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-((2-metoxy-*N*-metylaxetamido)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit.

Bổ sung NEt_3 (0,100ml, 0,721mmol) và 2-metoxyaxetyl clorua (50 µl, 0,548mmol) vào dung dịch chứa *N*-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-((metylamino)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit (chất trung gian 188, 230mg, 0,490mmol) trong DCM (4ml) ở 0 °C và làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng và khuấy trong khoảng 2 h. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước $NaHCO_3$ bão hòa và DCM. Tách các pha và chiết pha nước bằng DCM (2x), gom các pha hữu cơ và làm khô sử dụng Na_2SO_4, lọc và cô đặc. Tinh sạch sản phẩm thô sử dụng sắc ký cột silica gel tách rửa bằng gradien của MeOH (2-5%) trong DCM. Gom các phần chứa sản phẩm và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng nhựa không màu. (UPLC-MS 3) t_R 0,91 phút, ESI-MS 542,4 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 207: *N*-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-((3-oxothiomorpholino)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit.

Bổ sung từng giọt dung dịch chứa 6-amino-4-((2-metoxyetyl)amino)nicotinonitril (chất trung gian 75, 478mg, 2,46mmol) trong DMF khan (4ml) vào hỗn hợp chứa di(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metanon (449mg, 2,46mmol) và DMF (4ml) đã được làm mát ở 0 °C. Sau khi

khuấy trong 60 phút ở 0 °C làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng và bổ sung dung dịch chứa 4-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)metyl)thiomorpholin-3-on (chất trung gian 208, 415mg, 1,230mmol) trong DMF (4ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong khoảng 24 h ở nhiệt độ phòng, làm ngừng bằng cách bổ sung MeOH. Pha loãng phần cặn bằng EtOAc và nước, lọc để loại bỏ sản phẩm phụ không tan. Tách các pha và rửa lớp nước bằng EtOAc (2x). Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng nước, làm khô sử dụng Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi. Tinh sạch sản phẩm thô sử dụng sắc ký cột silica gel tách rửa bằng gradien của MeOH (0-3%) trong DCM, tiếp đó tinh sạch bổ sung bằng gradien của MeOH (0-2%) trong DCM. Gom các phần chứa sản phẩm và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. (UPLC-MS 3) t_R 0,98 phút, ESI-MS 556,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 13,77 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,52 – 5,37 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,98 – 3,93 (m, 2H), 3,59 – 3,55 (m, 2H), 3,55 – 3,50 (m, 2H), 3,47 – 3,39 (m, 8H), 3,36 – 3,30 (m, 5H), 2,77 (t, 2H), 2,74 – 2,70 (m, 2H), 1,96 – 1,89 (m, 2H).

Chất trung gian 208: 4-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)metyl)thiomorpholin-3-on.

Khuấy dung dịch chứa etyl 2-((2-(((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)metyl)amino)etyl)thio)axetat (chất trung gian 209, 929mg, 1,696mmol) trong toluen (5ml) ở hồi lưu trong 20 h. Cô đặc hỗn hợp phản ứng và tinh sạch sản phẩm thô sử dụng sắc ký cột silica gel tách rửa bằng gradien của MeOH (0-5%) trong DCM. Gom các phần chứa sản phẩm và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu.

(UPLC-MS 3) t_R 0,51 phút, ESI-MS 338,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,15 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,57 – 3,50 (m, 2H), 3,45 – 3,38 (m, 8H), 3,37 (s, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 1,93 – 1,84 (m, 2H).

Chất trung gian 209: etyl 2-((2-(((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)metyl)amino)etyl)thio)axetat.

Bổ sung dung dịch chứa etyl 2-((2-aminoetyl)thio)axetat (chất trung gian 210, 675mg, 2,87mmol) trong DMA (7,5ml) và MeOH (7,5ml) vào dung dịch chứa 2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-carbaldehyt (chất trung gian 41, 710mg, 3,01mmol) và Et_3N (0,417ml, 3,01mmol) trong MeOH (7,5ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 3 ngày. Bổ sung từng phần $NaBH_4$ (142mg, 3,75mMol) và tiếp tục khuấy trong 40 phút ở nhiệt độ phòng. Bổ sung thêm Et_3N (500 µL, 3,61mmol) và khuấy hỗn hợp trong 4 h. Cô đặc dung môi và phân bố phần cặn giữa DCM và nước axit xitric (5%). Chiết lớp nước bằng DCM (3x) và rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước axit xitric (5%) (3x). Điều chỉnh giá trị độ pH của các lớp nước gom được đến 9 sử dụng nước Na_2CO_3 và chiết lại pha nước bằng DCM (3x). Gom các lớp hữu cơ, làm khô sử dụng Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng. (UPLC-MS 3) t_R 0,61 phút; ESI-MS 384,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 7,16 (s, 1H), 6,40 – 6,36 (m, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,12 – 4,05 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,36 – 3,21 (m, 10H), 2,71 – 2,61 (m, 6H), 1,80 – 1,72 (m, 2H), 1,19 (t, 3H

Chất trung gian 210: etyl 2-((2-aminoetyl)thio)axetat.

Bổ sung HCl (4M trong dioxan, 6ml, 24,00mmol) vào dung dịch chứa etyl 2-((2-((tert-butoxycarbonyl)amino)etyl)thio)axetat (chất trung gian 211, 765mg, 2,805mMol) trong dioxan (4ml) ở nhiệt độ phòng trong 19 h. Cô đặc hỗn hợp phản ứng để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất dầu màu đỏ nhạt. (UPLC-MS 3) ESI-MS 165,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 8,06 (s, 2H), 4,16 – 4,09 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,04 – 2,98 (m, 2H), 2,83 (t, 2H), 1,22 (t, 3H).

Chất trung gian 211: etyl 2-((2-((tert-butoxycarbonyl)amino)etyl)thio)axetat.

Bổ sung dung dịch chứa etyl 2-mercaptoaxetat (0,593ml, 5,25mMol) trong THF (10ml) vào huyền phù chứa NaH (thể phân tán 60% trong dầu khoáng, 204mg, 5,10mmol) trong THF (20ml) ở nhiệt độ phòng, tiếp đó bổ sung dung dịch chứa 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)etyl 4-metylbenzensulfonat (chất trung gian 212, 1,71g, 4,61mmol) trong THF (20ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong khoảng 20 h và pha loãng bằng etyl axetat và nước. Tách các lớp và chiết lớp nước bằng etyl

axetat. Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô sử dụng $MgSO_4$, lọc và cô đặc. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột silica gel tách rửa bằng gradien của EtOAc (0-40%) trong hexan. Gom các phần chứa sản phẩm và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu. (UPLC-MS 3) ESI-MS 264,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,93 (br s, 1H), 4,25 – 4,14 (m, 2H), 3,39 – 3,30 (m, 2H), 3,23 (s, 2H), 2,77 (t, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,35 – 1,21 (t, 3H).

Chất trung gian 212: 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)etyl 4-metylbenzensulfonat.
Bổ sung 4-metylbenzen-1-sulfonyl clorua (2,341g, 12,16mmol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl (2-hydroxyetyl)carbamat (0,960ml, 6,08mmol) trong pyridin (25ml) ở -10 °C. Khuấy dung dịch này ở -10 °C trong 40 phút. Giữ hỗn hợp phản ứng trong tủ lạnh ở 4 °C trong 4 ngày. Rót nó vào đá và chiết bằng etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ gom được nước axit xitric (10%), làm khô sử dụng $MgSO_4$, lọc và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất dầu màu vàng. (UPLC-MS 3) ESI-MS 316,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,79 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 4,84 (s, 1H), 4,06 (t, 2H), 3,41 – 3,35 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

Chất trung gian 213: *N*-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-((1,1-dioxido-3-oxothiomorpholino)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit.
Bổ sung axit m-cloperbenzoic (194mg, 0,866mmol) vào dung dịch chứa *N*-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-((3-oxothiomorpholino)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit (chất trung gian 207, 304mg, 0,547mmol) trong DCM (4ml) ở nhiệt độ phòng và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 100 phút. Làm ngừng hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung nước $NaHCO_3$ và chiết bằng DCM (3x). Làm khô các lớp hữu cơ gom được sử dụng Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi. Tinh sạch sản phẩm thô sử dụng sắc ký cột silica gel tách rửa bằng gradien của MeOH (0-5%) trong DCM. Gom các phần chứa sản phẩm và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng nhựa không màu. (UPLC-MS 3) t_R 0,89 phút, ESI-MS 588,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 13,73 (br s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,50 (s, 1H),

5,48 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 4,05 – 3,99 (m, 2H), 3,83 – 3,75 (m, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,52 (s, 6H), 3,51 – 3,45 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,27 – 3,22 (m, 2H), 2,83 (t, 2H), 2,03 – 1,96 (m, 2H).

Chất trung gian 230C: 5-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)metyl)-2-oxa-5-azaspiro[3,4]octan.

Bổ sung 2-oxa-5-azaspiro[3,4]octan (0,248g, 1,57mmol), DIPEA (0,410ml, 2,35mMol) và natri triaxetoxybohydrua (0,332g, 1,57mmol) vào dung dịch chứa 2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-carbaldehyt (Chất trung gian 41) (0,19g, 0,78mmol) trong DCM (10ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 3h. Bổ sung từ từ hỗn hợp phản ứng vào nước (10ml). Chiết lớp nước bằng DCM (x3) và cô đặc dịch chiết hữu cơ gom được trong áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. (UPLC-MS 3) Rt = 0,55 phút; MS m/z [M+H]+ 334.

Chất trung gian 232B: (raxemic) N-(5-xyano-4-(((4-metylmorpholin-2-yl)metyl)amino)pyridin-2-yl)-6-(diflometyl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Từ chất trung gian 54 và 77, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 232. (UPLC-MS 3) Rt = 0,87 phút; MS m/z [M+H]+ 532,4.

Chất trung gian 232N: (*R*)-N-(5-xyano-4-((1,1,1-triflo-3-metoxypropan-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-6-(diflometyl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Từ chất trung gian 54 và 68B, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 232. (UPLC-MS 3) Rt = 1,33 phút; MS m/z [M+H]+ 546.

Chất trung gian 233I: N-(5-xyano-4-((2-(triflometoxy)etyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-((N-metylaxetamido)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Thêm từ từ LHMDS 1M trong THF (0,699ml, 0,699mmol) vào dung dịch chứa phenyl 7-(dimetoxymetyl)-6-((N-metylaxetamido)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-

carboxylat (chất trung gian 54A, 145mg, 0,349mmol) và 6-amino-4-((2-(triflometoxy)etyl)amino)nicotinonitril (chất trung gian 102E, 103mg, 0,419mmol) trong THF (6ml) ở -78°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78°C trong 30 phút, tiếp đó làm ấm đến nhiệt độ phòng qua đêm. Rót hỗn hợp phản ứng vào dung dịch NH_4Cl bão hòa. Chiết lớp nước bằng DCM (x2). Cô đặc dịch chiết hữu cơ gom được trong áp suất giảm. Việc tinh sạch sản phẩm thô bằng cách sắc ký trên silic tách rửa bằng 0 - 100% EtOAc trong heptan, tiếp đó tách rửa bằng 0 - 100% (DCM: MeOH + NH_3 0,1% 9:1) trong DCM thu được hợp chất nêu ở đề mục này. (UPLC-MS 3) Rt = 1,07 phút; MS m/z [M+H]+ 566.

Chất trung gian 235G: (raxemic) N-(5-xyano-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Bổ sung DMAP (127mg, 1,04mol) vào huyền phù đặc chứa 1-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)metyl)-4-metylpiperazin-2-on (chất trung gian 81, 317mg, 0,948mmol) và (raxemic) phenyl (5-xyano-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)pyridin-2-yl)carbamat (chất trung gian 96G, 545mg, 1,42mol) trong axetonitril (15ml). Bịt kín lọ nhỏ và đặt trong đĩa đã được gia nhiệt sơ bộ ở 90 °C và khuấy trong 1,5 giờ. Tiếp đó làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước axit xitric 5% trọng lượng. Chiết lớp nước bằng DCM (x3) và cô đặc dịch chiết hữu cơ gom được trong áp suất giảm. Việc tinh sạch sản phẩm thô bằng cách sắc ký trên silic tách rửa bằng EtOAc 0 -100% trong heptan tiếp đó bằng DCM đến MeOH 20% trong DCM chứa NH_3 0,1% thu được hợp chất nêu ở đề mục này. (UPLC-MS 3): Rt = 0,94 phút; MS m/z [M+H]+ 624.

Chất trung gian 236: N-(5-xyanopyridin-2-yl)-2-(dimetoxymetyl)-7,8-dihydro-5H-pyrido[2,3-b]azepin-9(6H)-cacboxamit.

Gia nhiệt hỗn hợp chứa 2-(dimetoxymetyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrido[2,3-b]azepin (chất trung gian 237, 35mg, 0,154mmol), phenyl (5-xyanopyridin-2-yl)carbamat (chất trung gian 240, 122mg, 0,509mmol) và DMAP (28,3mg, 0,231mmol) trong THF (1,7ml) ở hồi lưu trong 23 h. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước $NaHCO_3$ bão hòa và chiết

bằng DCM (3x). Làm khô các lớp hữu cơ gom được trên Na_2SO_4 và làm bay hơi. Sử dụng nguyên liệu thô cho cột silica RediSep® 40g và tinh sạch bằng sắc ký pha thường, tách rửa bằng 99:1 DCM/MeOH. Gom các phần chứa sản phẩm và làm bay hơi. Nghiền phần cặn với Et_2O và loại bỏ chất rắn bằng cách lọc. Cô đặc dịch lọc và nghiền phần cặn với MeOH để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. (UPLC-MS 6) t_R 1,06; ESI-MS 368,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 237: 2-(dimetoxymetyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrido[2,3-b]azepin.
Nạp lọ nhỏ vi sóng bằng hỗn hợp chứa tert-butyl 2-formyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[2,3-b]azepin-9(6H)-carboxylat (chất trung gian 238, 415mg, 1,277mmol) và monohydrat của axit p-toluensulfonic (110mg, 0,573mmol) trong MeOH (64ml), bịt kín và tiếp đó gia nhiệt ở 135 °C trong 3,5 h. Cô đặc hỗn hợp phản ứng và phần cặn phân bố giữa nước $NaHCO_3$ bão hòa và EtOAc. Chiết pha nước bằng EtOAc (2x) - làm khô các lớp hữu cơ gom được trên Na_2SO_4 và làm bay hơi. Sử dụng nguyên liệu thô cho cột silica RediSep® 120g và tinh sạch bằng sắc ký pha thường, giải hấp bằng EtOAc. Gom các phần chứa sản phẩm và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng nhạt. (UPLC-MS 6) t_R 0,60; ESI-MS 223,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 238: tert-butyl 2-formyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[2,3-b]azepin-9(6H)-carboxylat.
Tạo bọt khí ozon qua hỗn hợp chứa tert-butyl 2-vinyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[2,3-b]azepin-9(6H)-carboxylat (chất trung gian 239, 470mg, 1,66mmol) trong DCM (6,5ml) ở -78 °C. Sau 15 phút, xử lý chất trung gian ozonit bằng dimetyl sulfua (0,86ml, 11,62mmol) và tiếp đó làm ấm từ từ hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng. Sau 1,5 h, pha loãng hỗn hợp bằng H_2O và chiết bằng DCM (3x). Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và làm bay hơi để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. (UPLC-MS 6) t_R 1,04; ESI-MS 277,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 239: tert-butyl 2-vinyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[2,3-b]azepin-9(6H)-carboxylat.

Gia nhiệt hỗn hợp đã được loại khí chứa tert-butyl 2-clo-7,8-dihydro-5H-pyrido[2,3-b]azepin-9(6H)-carboxylat (690mg, 2,44mmol), kali triflo(vinyl)borat (344mg, 2,44mmol), $PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2 (199mg, 0,244mmol) và Cs_2CO_3 (2,00g, 6,1mmol) trong THF (50ml) và H_2O (10ml) ở 80 °C trong 3,5 h. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H_2O và chiết bằng DCM (2x). Làm khô các lớp hữu cơ gom được trên Na_2SO_4 và làm bay hơi. Sử dụng nguyên liệu thô cho cột silica RediSep® 120g và tinh sạch bằng sắc ký pha thường, tách rửa bằng 1:3 EtOAc/heptan. Gom các phần chứa sản phẩm và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng trắng nhờ nhờ. (UPLC-MS 6) t_R 1,18; ESI-MS 275,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 240: phenyl (5-xyanopyridin-2-yl)carbamat.

Từ 2-amino-5-xyanopyridin, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 108. (UPLC-MS 6) t_R 0,92; ESI-MS 240,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 253: phenyl 7-(dimetoxymetyl)-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-carboxylat.

Từ chất trung gian 81, tổng hợp theo cách tương tự chất trung gian 38, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng nhạt. (UPLC-MS 6) t_R 0,73; ESI-MS 455,3 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 254: 1-isopropyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-amin.

Bổ sung axit trifloaxetic (2.,42ml, 31,4mmol) vào dung dịch chứa 1-isopropyl-N-(4-metoxybenzyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-amin (chất trung gian 25, 596mg, 2,01mmol) trong DCM (12ml) và tiếp đó khuấy hỗn hợp này ở 40 °C trong 24 h. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM và rửa bằng nước $NaHCO_3$ bão hòa (thoát khí mạnh) và H_2O. Chiết pha nước bằng DCM (2x). Làm khô các lớp hữu cơ gom được trên Na_2SO_4 và làm bay hơi. Sử dụng nguyên liệu thô cho cột silica RediSep® 24 g và tinh sạch bằng sắc ký pha thường, tách rửa bằng 9:1 CH_2Cl_2/MeOH. Gom các phần chứa sản phẩm và làm bay hơi

để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu be. (UPLC-MS 6) t_R 0,33; ESI-MS 177,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 255: 1-isopropyl-N-(4-metoxybenzyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-amin.
Tạo chân không hỗn hợp chứa 6-bromo-1-isopropyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin (chất trung gian 256, 2,134 g, 8,80mmol), 4-metoxybenzylamin (1,389ml, 10,38mmol), NaOt-Bu (1,308g, 13,20mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,14 g, 0,616mmol) và Xantphos (0,367 g, 0,616mmol) trong toluen (90ml) và nạp argon (3x) và tiếp đó gia nhiệt đến 100°C. Sau 17 h, làm ngừng hỗn hợp phản ứng bằng H_2O và chiết bằng EtOAc (3x). Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và làm bay hơi. Hòa tan nguyên liệu thô trong DCM và tiếp đó xử lý bằng nhựa PL-BnSH (công nghệ Agilent). Lọc hỗn hợp này và cô đặc. Sử dụng nguyên liệu thô cho cột silica RediSep® 120g và tinh sạch bằng sắc ký pha thường, tách rửa bằng 95:5 DCM/MeOH. Gom các phần chứa sản phẩm và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu be. (UPLC-MS 6) t_R 0,64; ESI-MS 297,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 256: 6-bromo-1-isopropyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin.
Gia nhiệt hỗn hợp chứa 6-bromo-N^4-isopropylpyridin-3,4-diamin (chất trung gian 257, 1,2g, 5,22mmol), trietylorthoformat (26,6ml, 156mmol) và TFA (0,24ml, 3,12mmol) ở 125°C trong 3,5 giờ và tiếp đó cô đặc. Pha loãng phần cặn bằng nước $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng EtOAc (3x). Làm khô các lớp hữu cơ gom được trên Na_2SO_4 và làm bay hơi. Nghiền nguyên liệu thô với hexan. Lọc huyền phù thu được để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu. (UPLC-MS 6) t_R 0,71; ESI-MS 240,0/242,0 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 257: 6-bromo-N^4-isopropylpyridin-3,4-diamin.
Bổ sung từng giọt dung dịch chứa 2-bromo-N-isopropyl-5-nitropyridin-4-amin (chất trung gian 258, 4,5g, 16,61mmol) trong HOAc (59ml) vào hỗn hợp chứa bột sắt (3,75g, 66,4mmol) trong HOAc (59ml) ở 70°C. Sau khi khuấy mạnh trong 6h, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H_2O và chiết bằng DCM (3x). Làm khô các lớp hữu cơ gom được trên

Na_2SO_4 và làm bay hơi. Sử dụng nguyên liệu thô cho cột silica RediSep® 80g và tinh sạch bằng sắc ký pha thường, tách rửa bằng gradien từ 5% đến 100% EtOAc/heptan. Gom các phần chứa sản phẩm và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu. (UPLC-MS 6) t_R 0,56; ESI-MS 230,0/232,0 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 258: 2-bromo-N-isopropyl-5-nitropyridin-4-amin.
Bổ sung từng giọt dung dịch chứa isopropylamin (17ml, 34,0mmol) trong THF (14ml) trong 1 h vào hỗn hợp chứa 2,4-dibromo-5-nitropyridin (4,94 g, 17,0mmol) trong THF (85ml) ở nhiệt độ phòng. Sau 5,5h, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H_2O và chiết bằng EtOAc (3x). Làm khô các lớp hữu cơ gom được trên Na_2SO_4 và làm bay hơi để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng. (UPLC-MS 6) t_R 1,03; ESI-MS 260,0/262,0 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 260: (raxemic) 7-(dimetoxymetyl)-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin.
Từ chất trung gian 261, tổng hợp theo cách tương tự chất trung gian 4, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất dầu màu vàng nhạt. (UPLC-MS 6) t_R 0,52; ESI-MS 223,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 261: 2-(dimetoxymetyl)-7-metyl-1,8-naphthyridin.
Từ 2-amino-6-metylnicotinaldehyt, tổng hợp theo cách tương tự chất trung gian 5, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. (UPLC-MS 6) t_R 0,62; ESI-MS 219,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 262: phenyl 7-(dimetoxymetyl)-6-((2-oxopyrolidin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-carboxylat.
Từ chất trung gian 154, tổng hợp theo cách tương tự chất trung gian 38, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột nhão màu vàng. (UPLC-MS 6) t_R 0,79; ESI-MS 508,3 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 264: (S)-6-bromo-7-(dimetoxymetyl)-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin (chất đồng phân đối ảnh 1) và (R)-6-bromo-7-(dimetoxymetyl)-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin (chất đồng phân đối ảnh 2).

(raxemic) 6-bromo-7-(dimetoxymetyl)-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin (chất trung gian 265) tinh sạch bằng sắc ký siêu tới hạn (30x250 mm cột ChiralCel OD-H, 60ml/phút, 100 bar (10.000Kpa), 38°C), tách rửa bằng gradien từ 0% đến 25% rượu isopropyl (với NH_4OH 0,1% đặc)/CO_2 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Chất đồng phân giải hấp nhanh hơn (chất đồng phân đối ảnh (S)): dầu không màu, (UPLC-MS 6) t_R 0,89; ESI-MS 301,1/303,1 $[M+H]^+$.

Chất đồng phân giải hấp chậm hơn (chất đồng phân đối ảnh (R)): chất rắn màu trắng, (UPLC-MS 6) t_R 0,90; ESI-MS 301,1/303,0 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 265: (raxemic) 6-bromo-7-(dimetoxymetyl)-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin.

Từ (raxemic) 7-(dimetoxymetyl)-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin (chất trung gian 260), tổng hợp theo cách tương tự chất trung gian 12, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu nâu nhạt. (UPLC-MS 6) t_R 0,90; ESI-MS 301,1/303,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 266: (raxemic) phenyl (5-xyano-4-((2-oxopiperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)carbamat.

Từ chất trung gian 267, tổng hợp theo cách tương tự chất trung gian 108, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. (UPLC-MS 6) t_R 0,80; ESI-MS 367,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 267: (raxemic) 6-amino-4-((2-oxopiperidin-4-yl)metoxy)nicotinonitril.

Từ (raxemic) 4-(hydroxymetyl)piperidin-2-on, tổng hợp theo cách tương tự chất trung gian 20, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu be. (UPLC-MS 6) t_R 0,42; ESI-MS 247,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 268: (S)-1-((2-(dimetoxymetyl)-7-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)metyl)-4-metylpiperazin-2-on.

Từ (S)-6-bromo-7-(dimetoxymetyl)-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin (chất trung gian 264 (chất đồng phân đối ảnh 1)), tổng hợp theo cách tương tự chất trung gian 81, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu. (UPLC-MS 6) t_R 0,39; ESI-MS 349,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 276: N-(4-(bixyclo[1,1,1]pentan-1-ylamino)-5-xyanopyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Bổ sung dung dịch chứa 6-amino-4-(bixyclo[1,1,1]pentan-1-ylamino)nicotinonitril (chất trung gian 277, 61mg, 0,305mMol) trong DMF khan (1,5ml) vào dung dịch chứa di(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metanon (50mg, 0,305mMol) trong DMF (1,5ml) ở 0 °C. Sau khi khuấy trong 1,5 h ở nhiệt độ phòng, bổ sung dung dịch chứa 1-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)metyl)-4-metylpiperazin-2-on (chất trung gian 81, 60mg, 0,179mmol) trong DMF (1,5ml) bổ sung. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 18 h ở nhiệt độ phòng, tiếp đó làm bay hơi trực tiếp lên isolut và tinh sạch bằng sắc ký pha thường: cột silica RediSep® 12g; giải hấp bằng EtOAc tiếp đó là Gradien DCM đến MeOH 10% trong DCM. Gom phần chứa sản phẩm và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng. (UPLC-MS 6) t_R 1,00; ESI-MS 561,3 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 277: 6-amino-4-(bixyclo[1,1,1]pentan-1-ylamino)nicotinonitril.

Gia nhiệt hỗn hợp chứa bixyclo[1,1,1]pentan-1-ylamin (201mg, 1,68mmol), 6-amino-4-flonicotinonitril (chất trung gian 21, 230mg, 1,68mmol) và diisopropyletylamin (1,47ml, 8,39mmol) trong DMA (3ml) ở 80 °C trong bình phản ứng kín có vách ngăn trong 48 h. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng trong 5 h ở 120 °C và 18 h ở 80 °C, tiếp đó làm mát, làm bay hơi và tinh sạch hai lần bằng sắc ký pha thường sử dụng các cột RediSep® 24 g, tách rửa bằng gradien từ heptan đến EtOAc. Gom phần chứa sản phẩm và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,94 (s, 1H), 6,88 (s, br, 2H), 6,42 (d, br, 1H), 5,99 (s, 1H), 2,50 (s, 1H), 2,11 (s, 6H).

Chất trung gian 283: phenyl (5-xyano-4-(thiophen-2-ylmetoxy)pyridin-2-yl)carbamat.
Bổ sung từng giọt phenyl cloformat (3,46ml, 27,6mmol) vào hỗn hợp chứa 6-amino-4-(thiophen-2-ylmetoxy)nicotinonitril (chất trung gian 284, 2,90g, 12,54mmol) và pyridin (4,46ml, 55,2mmol) trong THF (100ml) ở nhiệt độ phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 16 h ở nhiệt độ phòng và tiếp đó phân bố giữa EtOAc và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, rửa lớp hữu cơ bằng bão hòa nước muối, làm khô trên $MgSO_4$ và làm bay hơi. Tinh sạch phần cặn bằng sắc ký pha thường: cột RediSep® 80g, tách rửa bằng gradien từ heptan đến EtOAc. Gom phần chứa sản phẩm và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu be. (UPLC-MS 3) t_R 1,14; ESI-MS 352,0 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 284: 6-amino-4-(thiophen-2-ylmetoxy)nicotinonitril.
Từ chất trung gian 21 và thiophen-2-ylmetanol, tổng hợp theo cách tương tự chất trung gian 97, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. (UPLC-MS 3) t_R 0,75; ESI-MS 232,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 285: phenyl (5-xyano-4-(isopropylthio)pyridin-2-yl)carbamat.
Từ chất trung gian 286, tổng hợp theo cách tương tự chất trung gian 96, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. (UPLC-MS 3) t_R 1,19; ESI-MS 314,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 286: 6-amino-4-(isopropylthio)nicotinonitril.
Bổ sung natri propan-2-thiolat (1,59g, 15,68mmol) vào 6-amino-4-flonicotinonitril (chất trung gian 21, 2,15g, 15,68mmol), trong THF (75ml) và khuấy hỗn hợp này trong 16 h ở nhiệt độ phòng. Bổ sung thêm natri propan-2-thiolat (1,59g, 15,68mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 4 ngày nữa, tiếp đó phân bố giữa dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và EtOAc, rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$ và làm bay hơi. Tinh sạch phần cặn bằng sắc ký pha thường: cột RediSep® 80g,

tách rửa bằng gradien từ heptan đến EtOAc. Gom phần chứa sản phẩm, làm bay hơi và tái kết tinh từ EtOAc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. (UPLC-MS 3) t_R 0,78; ESI-MS 194,0 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 287: *tert*-butyl (5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)carbamat.
Gia nhiệt hỗn hợp chứa tert-butyl (4-clo-5-xyanopyridin-2-yl)carbamat (chất trung gian 288, 9,8g, 38,6mmol), 2-metoxyetylamin (5,8g, 77,3mmol) và DIPEA (6g, 46,4mmol) trong DMSO (80ml) gia nhiệt ở 65-70 °C trong 24 h và giám sát bằng cách sắc ký cho đến khi sự chuyển hóa hoàn thành. Tiếp đó, làm mát dung dịch này đến nhiệt độ phòng và kết tủa từ từ chất rắn màu trắng. tiếp đó bổ sung từ từ nước (20ml) trong 1 h. Khuấy huyền phù này trong 1h nữa, lọc và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 9,87 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,86 (s, 9H), 3,51 (t, 2H), 3,36 (t, 2H), 3,28 (s, 3H), 1,47 (s, 9H).

Chất trung gian 288: tert-butyl (4-clo-5-xyanopyridin-2-yl)carbamat.
Loại khí hỗn hợp chứa 2,4-diclo-5-xyanopyridin (10g, 57,8mmol), *tert*-butyl carbamat (8,2g, 70,5mMol), $Pd(OAc)_2$ (0,26g, 1,1mmol), Xantphos (1,34 g, 2,3mmol) và K_2CO_3 (12g, 87mmol) trong THF (150ml) 3x bằng nitơ. Tiếp đó gia nhiệt hỗn hợp ở 70 °C trong 4-5 h và giám sát bằng cách sắc ký cho đến khi sự chuyển hóa hoàn thành. Sau khi hoàn thành phản ứng, bổ sung thêm THF (100ml) và gia nhiệt hỗn hợp này ở 70 °C trong 1 h nữa và tiếp đó làm mát đến nhiệt độ phòng. Tiếp đó, lọc huyền phù qua đệm xelit để loại bỏ chất rắn này. Tiếp đó, cô đặc dịch lọc và chưng cất đồng sôi bằng etyl axetat trước khi lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 10,82 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 1,49 (s, 9H).

Chất trung gian 289: N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.
Bổ sung *cis*-2,6-dimetylpiperazin (19mg, 0,163mmol) vào 6-(clometyl)-N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-

1(2H)-cacboxamit (65mg, 0,137mmol), được phân lập dưới dạng sản phẩm đôi trong quy trình điều chế chất trung gian 169, và Et_3N (47 µl, 0,339mmol) trong DCM (0,5ml) ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy 4 h ở nhiệt độ phòng phân bố hỗn hợp phản ứng giữa nước và DCM, chiết 2x bằng DCM, làm khô các lớp hữu cơ gom được trên Na_2SO_4 và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng thủy tinh màu vàng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,42 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,76 (t, 1H), 5,51 (s, 1H), 3,88 - 3,79 (m, 2H), 3,46 - 3,26 (m, 5H), 3,26 - 3,17 (m, 16H), 2,74 (t, 2H), 2,70 - 2,59 (m, 2H), 2,55 - 2,46 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,46 (t, 2H), 0,81 (d, 6H).

Chất trung gian 290: N-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-6-(1,3-dioxolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-1-cacboxamit.
Từ chất trung gian 96 và 291, nhưng sử dụng DMF thay cho THF ở 90 °C, theo cách tương tự chất trung gian 236. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng trắng nhờ nhờ. (UPLC-MS 6) t_R 1,13; ESI-MS 396,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 291: 6-(1,3-dioxolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin.
Khuấy hỗn hợp chứa 6-(1,3-dioxolan-2-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (chất trung gian 292, 0,283g, 1,443mmol), và Raney nickel (0,140 g) trong EtOH (30ml) trong khí quyển hydro khí quyển (5 bar) ở 95 °C trong lò hấp. Bổ sung thêm Raney nickel (0,140 g) sau 22 h. Sau 27 h, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng, rót lên trên thiết bị lọc sợi thủy tinh, rửa qua bằng EtOH bổ sung và cô đặc để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này dưới dạng chất dầu màu nâu. Sử dụng hỗn hợp này mà không cần tinh sạch trong bước tiếp theo. (UPLC-MS 6) t_R 0,38; ESI-MS 193,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 292: 6-(1,3-dioxolan-2-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin.
Khuấy hỗn hợp chứa 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-6-carbaldehyt (840mg, 5,60mmol), etylen glycol (3,13ml, 56,0mmol) và propylphosphonic anhydrit (50% trong EtOAc, 3,34ml, 5,60mmol) trong EtOAc (15ml) ở 80 °C. Sau 18 h, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng, pha loãng bằng nước $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng EtOAc (3x). Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và làm bay hơi. Sử dụng nguyên

liệu thô cho cột silica RediSep® 120g và tinh sạch bằng sắc ký pha thường, giải hấp bằng EtOAc. Gom các phần chứa sản phẩm và làm bay hơi. Nghiền phần cặn với Et_2O để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. (UPLC-MS 6) t_R 0,66; ESI-MS 191,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 298: etyl 2-((2-((tert-butoxycarbonyl)amino)etyl)amino)-2-metylpropanoat.

Bổ sung etyl 2-bromo-2-metylpropanoat (2,0g, 13,47mmol) vào *tert*-butyl (2-aminoetyl)carbamat (2,0g, 12,48mmol) và K_2CO_3 (4,31g, 31,2mmol) trong DMF (35ml) ở nhiệt độ phòng. Sau 18 h ở nhiệt độ phòng phân bố hỗn hợp phản ứng giữa nước $NaHCO_3$ bão hòa và EtOAc, chiết 2x bằng EtOAc, làm khô các lớp hữu cơ gom được trên Na_2SO_4 và làm bay hơi. Hấp thụ sơ bộ phần cặn vào isolut và tinh sạch bằng sắc ký pha thường: cột RediSep® 120g, tách rửa bằng gradien từ DCM đến 9:1 DCM chứa 0,3% NH_3. Gom các phần chứa sản phẩm và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,74 (t, 1H), 4,07 (q, 2H), 2,95 (q, 2H), 2,45 - 2,35 (m, 2H), 2,17 - 2,02 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,19 (d, 9H).

Chất trung gian 302: N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-((3,3,4-trimetyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Từ chất trung gian 75 và 303, kết hợp theo cách tương tự chất trung gian 80. Hấp thụ sơ bộ sản phẩm thô lên trên isolut và tinh sạch bằng sắc ký thông thường, sử dụng cột RediSep® 12g, tách rửa bằng gradien từ DCM đến DCM 95:5 MeOH bằng NH_3 1%. Gom phần chứa sản phẩm, làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 13,72 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 5,23 (t, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,01 (t, 2H), 3,67 - 3,60 (m, 3H), 3,48 (s, 8H), 3,40 (s, 3H), 3,24 (s, 2H), 2,91 - 2,71 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 1,97 (m, 2H), 1,61 (s, 6H).

Chất trung gian 303: 1-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)metyl)-3,3,4-trimetylpiperazin-2-on.

Khuấy hỗn hợp chứa 1-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)metyl)-3,3-dimetylpiperazin-2-on (chất trung gian 304, 100mg, 0,287mmol), formaldehyt (36,5% trong nước, 22 µl, 0,290mmol) và trietylamin (100 µl, 0,721mmol) trong MeOH (2ml) ở nhiệt độ phòng trong 22 ngày trước khi được phân bố giữa nước $NaHCO_3$ bão hòa và DCM, chiết 2x bằng DCM, làm khô các lớp hữu cơ gom được trên Na_2SO_4 và làm bay hơi. Hấp thụ sơ bộ nguyên liệu thô vào isolut và tinh sạch bằng sắc ký pha thường: cột RediSep 4 g, tách rửa bằng gradien từ DCM đến 95:5 DCM: MeOH chứa NH_3 1%. Gom các phần chứa sản phẩm và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng thủy tinh không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,03 (s, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,42 - 3,35 (m, 8H), 3,20 - 3,13 (m, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,87 (m, 2H), 1,36 (s, 6H).

Chất trung gian 304: 1-((2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)metyl)-3,3-dimetylpiperazin-2-on.

Từ chất trung gian 41 và 305, tổng hợp theo cách tương tự chất trung gian 123. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,22 (s, 6H), 1,68 - 1,79 (m, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,82 (t, 2H), 3,05 (t, 2H), 3,17 - 3,28 (m, 9H), 4,47 (s, 2H), 5,00 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,86 (s, 1H).

Chất trung gian 305: etyl 2-((2-aminoetyl)amino)-2-metylpropanoate hydroclorua.

Bổ sung dung dịch chứa hydro clorua trong 1,4-dioxan (1,6ml, 52,7mmol) vào dung dịch chứa etyl 2-((2-((tert-butoxycarbonyl)amino)etyl)amino)-2-metylpropanoat (chất trung gian 298, 1,45g, 5,29mmol) trong 1,4-dioxan (9ml) ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy 1 ngày, bổ sung thêm hydro clorua trong 1,4-dioxan (5ml). Sau 1 ngày nữa, làm bay hơi hỗn hợp phản ứng để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng trắng nhờ nhờ.

Chất trung gian 307: 6-bromo-*N*-(5-xyanopyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit.

Xử lý dung dịch chứa phenyl 6-bromo-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-carboxylat (chất trung gian 11, 640mg, 1,57mmol) và 6-aminonicotinonitril (206mg, 1,73mmol) trong THF (10ml) ở -10°C bằng LHMDS (1M trong THF, 1,89ml, 1,89mmol) và khuấy trong 2 h. Làm ngừng hỗn hợp phản ứng bằng nước NH_4Cl bão hòa. Rửa lớp hữu cơ bằng nước (2x) và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Hòa tan nguyên liệu thô trong lượng nhỏ DCM và tiếp đó, bổ sung MeOH để kết tủa sản phẩm. Thu chất rắn màu trắng bằng cách lọc và rửa bằng MeOH để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. (UPLC-MS 1) t_R 1,18 phút; ESI-MS 432,0, 434,0 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 308: phenyl 7-(dimetoxymetyl)-6-metoxy-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-carboxylat.

Xử lý từng giọt dung dịch chứa 7-(dimetoxymetyl)-6-metoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin (chất trung gian 309, 76mg, 0,319mmol) và diphenylcacbonat (137mg, 0,638mmol) trong THF (2ml) ở -15 °C bằng LHMDS (1M trong THF, 0,35ml, 0,35mMol) và khuấy trong 25 phút. Tiếp đó, làm ngừng hỗn hợp phản ứng bằng nước NH_4Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc (2x). Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường (hộp silica gel 12g, heptan/EtOAc 100:0 đến 0:100) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất dầu màu vàng. (UPLC-MS 1) t_R 0,93 phút; ESI-MS 360,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 309: 7-(dimetoxymetyl)-6-metoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin.

Xử lý dung dịch chứa 6-bromo-7-(dimetoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin (chất trung gian 2, 253mg, 0,881mmol) trong MeOH (0,85ml) trong argon bằng NaOMe (5,4 M trong MeOH, 0,816ml, 4,41mmol), sục bằng argon, xử lý bằng CuBr (253mg, 1,76mmol). Bịt kín lọ nhỏ và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 120 °C trong 15 h. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng, xử lý bằng nước NH_4Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc (2x). Rửa lại các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và cô đặc. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường (hộp silica gel 12g, heptan/EtOAc

100:0 đến 0:100) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất dầu màu vàng nhạt. (UPLC-MS 1) t_R 0,73 phút; ESI-MS 239,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 310: *N*-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit.

Bổ sung dung dịch chứa LHMDS trong THF (0,9 M, 2,32ml, 2,09mmol) vào phenyl 7-(dimetoxymetyl)-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-carboxylat (chất trung gian 311, 700mg, 0,95mMol) và 6-amino-4-((2-metoxyetyl)amino)nicotinonitril (chất trung gian 75, 183mg, 0,95mMol) trong THF (10ml) làm mát ở -78 °C bằng đá khô / bể axeton. Sau khi khuấy trong 2h ở – 78 °C bổ sung nước NH_4Cl, làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ phòng và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$ và làm bay hơi. Tiếp đó, tinh sạch phần cặn bằng sắc ký pha thường sử dụng cột RediSep® 24 g, tách rửa bằng gradien từ hexan đến EtOAc 50% trong hexan. Tiếp đó, gom các phần chứa sản phẩm và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. (UPLC-MS 3) t_R 1,07 phút; ESI-MS 511,4 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 311: 7-(dimetoxymetyl)-6-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin.

Bổ sung dung dịch chứa LHMDS trong THF (0,9 M, 4,82ml, 4,33mmol) vào 7-(dimetoxymetyl)-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin (chất trung gian 312, 871mg, 2,89mmol) và làm mát diphenyl cacbonat (750mg, 3,47mmol) trong THF (20ml) ở -78 °C bằng đá khô / bể axeton. Sau khi khuấy trong 30 phút ở – 78 °C bổ sung nước NH_4Cl, làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ phòng và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$ và làm bay hơi. Tiếp đó, tinh sạch phần cặn bằng sắc ký pha thường sử dụng cột RediSep® 40g, tách rửa bằng gradien từ hexan đến EtOAc 50% trong hexan. Tiếp đó, gom các phần chứa sản phẩm và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. (UPLC-MS 3) t_R 0,98 phút; ESI-MS 413,3 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 312: 7-(dimetoxymetyl)-6-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin.

Khuấy huyền phù chứa Pd 10% trên cacbon (0,34 g) trong dung dịch chứa 6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-7-(dimetoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin (chất trung gian 313, 0,94g, 3,24mmol) trong THF (60ml) và MeOH (20ml) trong khí quyển hydro ở nhiệt độ phòng trong 56h, mà ở điểm đó tiêu thụ 1 đương lượng hydro. Sục hỗn hợp phản ứng bằng argon, lọc và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu be. (UPLC-MS 3) t_R 0,54 phút; ESI-MS 293,3 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 313: 6-(3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-yl)-7-(dimetoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin.

Gia nhiệt hỗn hợp chứa 6-bromo-7-(dimetoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin (chất trung gian 12, 1,0g, 3,48mmol), 2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (1,49g, 6,96mmol) và $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,24 g, 0,35mMol) trong dung dịch nước Na_2CO_3 (2M, 5,2ml) và 1,2-dimetoxyetan (40ml) trong 1,5 h ở 100 °C trong khí quyển argon. Tiếp đó, phân bố hỗn hợp phản ứng đã được làm mát giữa dung dịch nước $NaHCO_3$ và EtOAc, rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$ và làm bay hơi. Tiếp đó, tinh sạch phần cặn bằng sắc ký pha thường sử dụng cột RediSep® 40g, tách rửa bằng gradien từ DCM đến MeOH 10% trong DCM. Tiếp đó, gom các phần chứa sản phẩm và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,96 (s, 1H), 6,52 (s, br, 1H), 5,54 (s, br, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,17 – 4,14 (m, 2H), 3,77 (t, 2H), 3,28 – 3,21 (m, 2H), 3,25 (s, 6H), 2,65 (t, 2H), 2,26 – 2,20 (m, 2H), 1,80 – 1,72 (m, 2H). (UPLC-MS 3) t_R 0,55 phút; ESI-MS 291,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 314: N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Bịt kín huyền phù chứa 6-bromo-*N*-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit (chất trung gian 315, 41mg, 0,081mmol), pinacoleste của axit 1,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-boronic (19mg, 0,083mmol), $PdCl_2$(dppf) (6mg, 8,20µmol) và nước Na_2CO3 bão hòa (100 µl) trong DME (300 µl) trong lọ nhỏ và nạp argon. Tiếp đó, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 120 °C trong 15 phút trong vi sóng. Bổ sung thêm pinacoleste của axit 1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-boronic (5mg, 0,022mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 120°C trong 5 phút trong vi sóng. Pha loãng huyền phù bằng DCM và nước, tách các pha và chiết lớp nước bằng DCM. Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước, làm khô sử dụng Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột silica gel tách rửa bằng gradien của MeOH (1-5%) trong DCM. Gom các phần sản phẩm, làm bay hơi và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng màng phim màu cam. (UPLC-MS 3) t_R 0,94 phút; ESI-MS 521,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,24 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,09 – 4,04 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,63 (t, 2H), 3,51 – 3,45 (m, 2H), 3,41 (s, 9H), 2,85 (t, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,06 – 1,99 (m, 2H).

Chất trung gian 315: 6-bromo-N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Bổ sung LHMDS (1M trong THF, 0,36ml, 0,360mmol) vào dung dịch chứa phenyl 6-bromo-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-carboxylat (chất trung gian 11, 148mg, 0,345mMol) và 6-amino-4-((2-metoxyetyl)amino)nicotinonitril (chất trung gian 75, 70mg, 0,346mmol) trong THF (3ml) ở -70 °C và khuấy trong 35 phút. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến -25 °C, khuấy trong 5 phút và làm mát đến -70 °C trong khi khuấy trong 30 phút. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến -15 °C, khuấy trong 10 phút, làm mát đến -70 °C và làm ngừng bằng nước NH_4Cl bão hòa. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và etyl axetat, tách các lớp và chiết lớp nước bằng etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước, làm khô sử dụng Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột silica gel tách rửa bằng gradien etyl axetat (90 – 100%) trong heptan. Gom các phần sản phẩm, làm bay hơi và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng. (UPLC-MS 3) t_R 1,16 phút, ESI-MS 505,1

$[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,23 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,26 – 5,21 (m, 1H), 4,06 – 4,00 (m, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,51 – 3,44 (m, 8H), 3,40 (s, 3H), 2,84 (t, 2H), 2,03 – 1,96 (m, 2H).

Chất trung gian 316: N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Bịt kín huyền phù chứa 6-bromo-*N*-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit (chất trung gian 315, 290mg, 0,574mmol), pinacol este của axit 1-metylpyrazolboronic (190mg, 0,886mmol), $PdCl_2$(dppf) (43mg, 59µmol) và nước Na_2CO3 bão hòa (0,7ml) trong DME (2,1ml) trong lọ nhỏ và nạp argon. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 120 °C trong 20 phút trong vi sóng. Pha loãng huyền phù bằng DCM và nước, tách các pha và chiết lớp nước bằng DCM (2x). Làm khô các lớp hữu cơ gom được sử dụng Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột silica gel tách rửa bằng gradien của MeOH (1-10%) trong DCM, tiếp đó là sự tinh sạch khác bằng cách tách rửa bằng gradien của MeOH (1-5%) trong DCM. Gom phần chứa sản phẩm, làm bay hơi và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng nhựa màu cam. (UPLC-MS 3) t_R 0,95 phút; ESI-MS 507,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 317: N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-(2-metylthiazol-5-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Bịt kín huyền phù chứa 6-bromo-*N*-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit (chất trung gian 315, 300mg, 0,594mmol), pinacol este của axit 2-metylthiazol-5-boronic (250mg, 1,066mmol), $PdCl_2$(dppf) (43,4mg, 59µmol) và nước Na_2CO3 bão hòa (0,7ml) trong DME (2,5ml) trong lọ nhỏ và nạp argon. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 120 °C trong 20 phút trong vi sóng. Pinacol este của axit metylthiazol-5-boronic (20mg, xmmol), nạp hỗn hợp phản ứng bằng argon và khuấy ở 120°C trong 10 phút trong vi sóng. Pha loãng huyền phù bằng

DCM và nước Na_2CO3 bão hòa, tách các pha và chiết lớp nước bằng DCM. Làm khô các lớp hữu cơ gom được sử dụng Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột silica gel tách rửa bằng gradien của MeOH (1-10%) trong DCM, tiếp đó là sự tinh sạch khác bằng cách tách rửa bằng gradien của EtOAc (70-100%) trong hexan. Gom phần chứa sản phẩm, làm bay hơi và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu. (UPLC-MS 3) t_R 1,09 phút; ESI-MS 524,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 318: N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(thiophen-2-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Bịt kín huyền phù chứa 6-bromo-*N*-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit (chất trung gian 315, 50mg, 0,099mmol), pinacol este của axit thiophen-2-boronic (25mg, 0,119mmol), $PdCl_2$(dppf) (8mg, 10,9µmol) và nước Na_2CO3 bão hòa (140 µl) trong DME (420 µl) trong lọ nhỏ và nạp argon. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 120 °C trong 15 phút trong vi sóng. Pha loãng huyền phù bằng DCM và nước, tách các pha và chiết lớp nước bằng DCM (2x). Làm khô các lớp hữu cơ gom được sử dụng Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột silica gel tách rửa bằng gradien của MeOH (2-4%) trong DCM, tiếp đó là sự tinh sạch khác bằng cách tách rửa bằng gradien của EtOAc (70-100%) trong hexan. Gom các phần sản phẩm, làm bay hơi và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. (UPLC-MS 3) t_R 1,23 phút; ESI-MS 509,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (s, 1H), 7,62 – 7,55 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,18 – 7,13 (m, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,66 (t, 2H), 3,48 (s, 11H), 2,91 (t, 2H), 2,09 – 2,00 (m, 2H).

Chất trung gian 319: *N*-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-(1*H*-imidazol-1-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit.

Bổ sung dung dịch chứa LHMDS (1M trong THF, 260 µL, 0,260mmol) vào huyền phù chứa phenyl 7-(dimetoxymetyl)-6-(1H-imidazol-1-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-carboxylat (chất trung gian 320, 49,7mg, 0,126mmol) và 6-amino-4-((2-metoxyetyl)amino)nicotinonitril (chất trung gian 75, 25mg, 0,130mmol) trong THF (1ml)

ở -70 °C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở -65 °C trong 90 phút. Làm ngừng hỗn hợp phản ứng bằng nước NH_4Cl bão hòa và pha loãng bằng etyl axetat và nước. Tách các lớp và chiết lớp nước bằng etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khô sử dụng Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột silica gel tách rửa bằng gradien của MeOH (2-3%) trong DCM. Gom phần chứa sản phẩm, làm bay hơi và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. (UPLC-MS 3) t_R 0,79 phút; ESI-MS 493,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13,38 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,29 – 5,21 (m, 2H), 4,13 – 4,05 (m, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,53 – 3,45 (m, 2H), 3,43 (s, 6H), 3,41 (s, 3H), 2,90 (t, 2H), 2,11 – 2,00 (m, 2H).

Chất trung gian 320: Phenyl 7-(dimetoxymetyl)-6-(1*H*-imidazol-1-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-carboxylat.

Bổ sung từng giọt dung dịch chứa LHMDS trong THF (1M, 500 µL, 0,500mmol) vào dung dịch chứa 7-(dimetoxymetyl)-6-(1*H*-imidazol-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin (chất trung gian 321, 130mg, 0,474mmol) và diphenylcacbonat (105mg, 0,490mmol) trong THF (2,2ml) ở -25 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 85 phút ở -25 °C, tiếp đó làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 45 phút, đặt trong tủ lạnh và lưu giữ vào cuối tuần ở 4°C. Tiếp đó, làm mát hỗn hợp phản ứng đến – 65 °C và bổ sung thêm LHMDS (500 µl, 0,500mmol) và làm ấm nó đến -45 °C đến -35°C và khuấy trong 80 phút. Làm ngừng hỗn hợp phản ứng bằng nước NH_4Cl bão hòa, pha loãng bằng etyl axetat và nước. Tách các pha và chiết pha nước bằng etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khô sử dụng Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột silica gel tách rửa bằng gradien của MeOH (1-5%) trong DCM. Gom các phần sản phẩm, làm bay hơi và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. (UPLC-MS 3) t_R 0,78 phút; ESI-MS 395,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,75 (s, 1H), 7,44 – 7,34 (m, 3H), 7,25 – 7,15 (m, 5H), 5,11 (s, 1H), 4,04 – 3,96 (m, 2H), 3,34 (s, 6H), 2,90 (t, 2H), 2,15 – 2,04 (m, 2H).

Chất trung gian 321: 7-(dimetoxymetyl)-6-(1H-imidazol-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin.

Gia nhiệt huyền phù chứa 6-bromo-7-(dimetoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin (chất trung gian 12, 200mg, 0,696mmol), imidazol (66mg, 0,969mmol), Cs_2CO_3 (454mg, 1,393mmol) và CuI (27mg, 0,142mmol) trong DMF (1,4ml) đến 120°C trong 19 h. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat và nước, tách các lớp và chiết lớp nước bằng etyl axetat (7x). Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng nước và nước muối, làm khô sử dụng Na_2SO_4, lọc, làm bay hơi và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng. (UPLC-MS 3) tR 0,45 phút, ESI-MS 275,1 [M+H]+.

Chất trung gian 323: N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Bịt kín huyền phù chứa 6-bromo-*N*-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit (chất trung gian 315, 49,9mg, 0,099mmol), axit 3-pyridinboronic (14mg, 0,108mmol), $PdCl_2$(dppf) (7mg, 9,57µmol) và nước Na_2CO3 bão hòa (160 µl) trong DME (480 µl) trong lọ nhỏ và nạp argon. Tiếp đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở 120 °C trong 15 phút trong vi sóng. Pha loãng huyền phù bằng DCM và nước, tách các pha và chiết lớp nước bằng DCM. Gom các lớp hữu cơ, làm khô sử dụng Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột silica gel tách rửa bằng gradien của MeOH (1-5%) trong DCM. Gom các phần sản phẩm, làm bay hơi và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng màng không màu. (UPLC-MS 3) t_R 0,97 phút; ESI-MS 504,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,66 – 8,62 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,83 (dt, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,24 (t, 1H), 4,11 – 4,06 (m, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,48 (q, 2H), 3,42 – 3,36 (m, 9H), 2,90 (t, 2H), 2,04 (q, 2H).

Chất trung gian 324: N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Bịt kín huyền phù chứa 6-bromo-*N*-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit (chất trung gian 315, 50,9mg, 0,101mmol), pinacoleste của axit 1-metylpyrazol-5-boronic (23,9mg, 0,111mmol), $PdCl_2$(dppf) (8mg, 10,93µmol) và nước Na_2CO3 bão hòa (160 µl) trong DME (480 µl) trong lọ nhỏ và nạp argon. Tiếp đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở 120 °C trong 15 phút trong vi sóng. Bổ sung thêm pinacoleste của axit 1-metylpyrazol-5-boronic (10mg, 0,047mmol) và $PdCl_2$(dppf) (8mg, 10,93µmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong vi sóng trong 15 phút ở 120°C. Pha loãng huyền phù bằng DCM và nước, tách các pha và chiết lớp nước bằng DCM. Gom các lớp hữu cơ, làm khô sử dụng Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột silica gel tách rửa bằng gradien của MeOH (1-5%) trong DCM. Gom phần chứa sản phẩm, làm bay hơi và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng màng mỏng màu vàng. (UPLC-MS 3) t_R 0,98 phút; ESI-MS 507,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 328: *N*-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit.

Từ chất trung gian 75 và 329, kết hợp theo cách tương tự chất trung gian 319 và 320. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột silica gel tách rửa bằng gradien của MeOH (1-5%) trong DCM. Gom phần chứa sản phẩm, làm bay hơi và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. (UPLC-MS 3) t_R 0,92 phút; ESI-MS 508,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 13,40 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,20 (t, 1H), 4,04 – 3,99 (m, 2H), 3,60 – 3,52 (m, 2H), 3,44 – 3,28 (m, 11H), 2,84 (t, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,01 – 1,92 (m, 2H).

Chất trung gian 329: 7-(dimetoxymetyl)-6-(3-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin.

Gia nhiệt huyền phù chứa 6-bromo-7-(dimetoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin (chất trung gian 12) (300mg, 1,045mMol), 3-metyl-1H-1,2,4-triazole (104mg, 1,254mmol), Cs_2CO_3 (720mg, 2,210mmol) và CuI (40mg, 0,210mmol) trong DMF (2ml) đến 120 °C trong khoảng 6 h. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat

và nước, tách các lớp và chiết lớp nước bằng etyl axetat (3x). Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng nước và nước muối, làm khô sử dụng Na_2SO_4, lọc, làm bay hơi. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột silica gel tách rửa bằng gradien của MeOH (1-10%) trong DCM. Gom các phần sản phẩm, làm bay hơi và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng nhựa màu cam. (UPLC-MS 3) t_R 0,57 phút; ESI-MS 290,1 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,21 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 3,51 – 3,41 (m, 2H), 3,36 (s, 6H), 2,75 (t, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,97 – 1,86 (m, 2H).

Chất trung gian 330: (raxemic) N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-(3-metyl-2-oxopyrolidin-1-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Bổ sung từng giọt dung dịch chứa 6-amino-4-((2-metoxyetyl)amino)nicotinonitril (chất trung gian 75, 81mg, 0,422mmol) trong DMF khan (0,5ml) vào hỗn hợp chứa di(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)metanon (77mg, 0,422mmol) và DMF (0,5ml) làm mát ở 0 °C. Sau khi khuấy trong 2h ở 0 °C bổ sung dung dịch chứa (raxemic) 1-(2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)-3-metylpyrolidin-2-on (chất trung gian 331, 68mg, 0,212mmol) trong DMF (0,5ml). Làm ấm huyền phù đến nhiệt độ phòng, tiếp tục khuấy trong 21 h và làm ngừng bằng cách bổ sung MeOH. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc, tách các pha và chiết pha nước bằng EtOAc. Rửa các pha hữu cơ gom được bằng nước và nước muối, làm khô sử dụng Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột silica gel tách rửa bằng gradien của MeOH (0-5%) trong DCM. Gom các phần chứa sản phẩm, cô đặc và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng phần cặn không màu. (UPLC-MS 3) t_R 0,96 phút, ESI-MS 524,4 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 331: (raxemic) 1-(2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)-3-metylpyrolidin-2-on.

Gia nhiệt huyền phù chứa 6-bromo-7-(dimetoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin (chất trung gian 12, 150mg, 0,522mmol), (raxemic) 3-metylpyrolidin-2-on (75mg, 0,719mmol), K_3PO_4 (235mg, 1,107mmol) và CuI (10mg, 0,053mmol) trong dioxan (1ml) đến 120 °C trong 135 phút. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng,

bổ sung (1R,2R)-(-)-1,2-diaminoxyclohexan (7 µL, 0,058mmol) và gia nhiệt hỗn hợp này đến 120 °C và khuấy trong 10 h. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat và nước, tách các lớp và chiết lớp nước bằng etyl axetat. Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng nước và nước muối, làm khô sử dụng Na_2SO_4, lọc, làm bay hơi. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột silica gel tách rửa bằng gradien của MeOH (1-10%) trong DCM. Gom các phần sản phẩm, làm bay hơi và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu. (UPLC-MS 3) t_R 0,55 phút; ESI-MS 306,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 332: N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-(3-oxomorpholino)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit. Bổ sung từng giọt dung dịch chứa 6-amino-4-((2-metoxyetyl)amino)nicotinonitril (chất trung gian 75, 683mg, 3,56mmol) trong DMF khan (6ml) vào hỗn hợp chứa di(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)metanon (648mg, 3,56mmol) và DMF (6ml) đã được làm mát ở 0 °C. Sau khi khuấy trong 1 h ở 0 °C làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng và bổ sung dung dịch chứa 4-(2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)morpholin-3-on (chất trung gian 333, 683mg, 1,78mmol) trong DMF (6ml). Làm ấm huyền phù này đến nhiệt độ phòng, tiếp tục khuấy trong 17 h và làm ngừng bằng cách bổ sung MeOH. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước, lọc để loại bỏ các tạp chất rắn và rửa bánh lọc bằng EtOAc. Pha loãng dịch lọc bằng nước muối và EtOAc, tách các pha và chiết pha nước bằng EtOAc (2x). Rửa các pha hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khô sử dụng Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột silica gel tách rửa bằng gradien của MeOH (nước NH_3 0,3%, 1-6%) trong DCM. Gom các phần chứa sản phẩm, cô đặc. kết tủa chất rắn từ DCM và n-hexan, nghiền bằng sóng âm, lọc và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. (UPLC-MS 3) t_R 0,83 phút, ESI-MS 526,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,31 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,88 (t, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,23 (d, 2H), 4,10 – 3,84 (m, 4H), 3,71 – 3,24 (m, 15H), 2,92 – 2,82 (m, 2H), 1,98 – 1,87 (m, 2H).

Chất trung gian 333: 4-(2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)morpholin-3-on.

Huyền phù chứa 6-bromo-7-(dimetoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin (chất trung gian 12, 1g, 3,48mmol), morpholin-3-on (0,423g, 4,18mmol), K_3PO_4 (1,552g, 7,31mmol), CuI (0,066g, 0,348mmol) và (1S,2S)-xyclohexan-1,2-diamin (0,063ml, 0,522mmol) trong dioxan (7ml) gia nhiệt đến 120 °C trong 4 ngày. Cô đặc dung môi và tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột silica gel tách rửa bằng gradien của MeOH (1-3%) trong DCM. Gom các phần sản phẩm, làm bay hơi và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng nhựa màu cam. (UPLC-MS 3) t_R 0,43 phút; ESI-MS 308,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 334: N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-(2-oxooxazolidin-3-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Bổ sung từng giọt dung dịch chứa 6-amino-4-((2-metoxyetyl)amino)nicotinonitril (chất trung gian 75, 629mg, 3,271mmol) trong DMF khan (5ml) vào hỗn hợp chứa di(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)metanon (596mg, 2,86mmol) và DMF (5ml) đã được làm mát ở 0 °C. Sau khi khuấy trong 1 h ở 0 °C làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng và bổ sung dung dịch chứa 3-(2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)oxazolidin-2-on (chất trung gian 335, 685mg, 1,635mMol) trong DMF (5ml). Làm ấm huyền phù này đến nhiệt độ phòng, tiếp tục khuấy trong 18h và làm ngừng bằng cách bổ sung MeOH. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước, lọc để loại bỏ các tạp chất rắn và rửa bánh lọc bằng EtOAc. Pha loãng dịch lọc bằng nước muối và EtOAc, tách các pha và chiết pha nước bằng EtOAc (2x). Làm khô các pha hữu cơ gom được sử dụng Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột silica gel tách rửa bằng gradien của MeOH (chứa 0,3% nước NH_3, 0-4%) trong DCM, tiếp đó là tinh sạch tiếp trên silica gel tách rửa bằng hỗn hợp chứa MeOH (chứa 0,3% của nước NH_3)/DCM (98/2). Gom các phần chứa sản phẩm, cô đặc. Tạo huyền phù chất rắn trong EtOAc, nghiền bằng sóng âm, lọc và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. (UPLC-MS 3) t_R 0,86 phút, ESI-MS 512,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,30 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,88 (t, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,47 (t, 2H), 3,98 – 3,87 (m, 4H), 3,53 (t, 2H), 3,43 – 3,28 (m, 11H), 2,85 (t, 2H), 1,96 – 1,86 (m, 2H).

Chất trung gian 335: 3-(2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)oxazolidin-2-on.

Gia nhiệt huyền phù chứa 6-bromo-7-(dimetoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin (chất trung gian 2) (1g, 3,48mmol), oxazolidin-2-on (0,364 g, 4,18mmol), K_3PO_4 (1,552g, 7,31mmol), CuI (0,066g, 0,348mmol) và (1S, 2S)-xyclohexan-1,2-diamin (0,063ml, 0,522mmol) trong dioxan (7ml) đến 120 °C trong 4 ngày. Cô đặc dung môi và tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột silica gel tách rửa bằng gradien của MeOH (chứa 0,3% của nước NH_3, 0-10%) trong DCM. Gom các phần sản phẩm, làm bay hơi và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng nhựa màu cam. (UPLC-MS 3) t_R 0,44 phút; ESI-MS 294,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 7,14 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,39 (dd, 2H), 3,79 (dd, 2H), 3,31 – 3,19 (m, 8H), 2,69 – 2,61 (m, 2H), 1,80 – 1,70 (m, 2H).

Chất trung gian 336: (raxemic) N-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-(tetrahydrofuran-3-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Khuấy hỗn hợp chứa (raxemic) 7-(dimetoxymetyl)-6-(tetrahydrofuran-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin (Chất trung gian 337, 230mg, 0,45mMol), phenyl (5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)carbamat (Chất trung gian 96, 405mg, 1,36mmol) và DMAP (170mg, 1,36mmol) trong DMF (2,7ml) ở 90 °C. Sau 1 h, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng, pha loãng bằng H_2O và chiết bằng EtOAc (3x). Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng H_2O và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và làm bay hơi. Sử dụng nguyên liệu thô cho cột silica RediSep 12g và tinh sạch bằng sắc ký pha thường, tách rửa bằng bằng gradien từ 1% đến 100% EtOAc/heptan. Gom các phần chứa sản phẩm và làm bay hơi. Sử dụng vật liệu thu được cho cột silica RediSep 12g và tinh sạch bằng sắc ký pha thường, tách rửa bằng gradien từ 1% đến 50% MeOH/DCM. Gom các phần chứa sản phẩm và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. (UPLC-MS 6) t_R 1,28; ESI-MS 482,3 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 337: (raxemic) 7-(dimetoxymetyl)-6-(tetrahydrofuran-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin.

Tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục này theo cách tương tự chất trung gian 312, bằng cách thay thế 2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan bằng 2-(2,5-dihydrofuran-3-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất dầu màu vàng nhạt nhớt, đục. (UPLC-MS 3) t_R 0,50 phút; ESI-MS 279,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 338: tert-butyl 4-(8-((5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)carbamoyl)-2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)piperidin-1-carboxylat.

Tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục này theo cách tương tự chất trung gian 336 bằng cách thay thế (raxemic) 7-(dimetoxymetyl)-6-(tetrahydrofuran-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin bằng tert-butyl 4-(2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)piperidin-1-carboxylat (Chất trung gian 339). Thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. (UPLC-MS 3) t_R 1,51 phút, ESI-MS 595,3 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 339: tert-butyl 4-(2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)piperidin-1-carboxylat.

Tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục này theo cách tương tự chất trung gian 312 bằng cách thay thế 2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan bằng tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bọt màu trắng. (UPLC-MS 3) t_R 0,80 phút; ESI-MS 392,3 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 340: N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

Từ chất trung gian 75 và 341, kết hợp theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 332. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng. (UPLC-MS 3) t_R 0,71; ESI-MS 566,6 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 341: 7-(dimetoxymetyl)-6-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin.

Làm lạnh hỗn hợp chứa 7-(dimetoxymetyl)-6-(piperidin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin hydroclorua (Chất trung gian 342, 0,94 g, 2,294mmol), 3-oxetanon (0,777 g, 10,78mmol) và Et_3N (0,96ml, 6,88mmol) trong 1,2-dicloetan (50ml) đến 0 °C, xử lý bằng natri triaxetoxybohydrua (1,54g, 6,88mmol) và tiếp đó làm ấm từ từ đến nhiệt độ phòng. Sau 1,5 h, rót hỗn hợp phản ứng vào H_2O và làm bay hơi đến khô. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng cách sắc ký pha đảo (Reprosil C18/250x30 mm/5 um, TFA 0,1% trong H_2O/axetonitril 70:30 đến 5:95). Xử lý các phần chứa sản phẩm bằng $NaHCO_3$ và tiếp đó cô đặc đến khô. Tạo huyền phù phần cặn trong MeOH, khuấy trong 1 h và lọc, rửa bằng MeOH bổ sung. Làm bay hơi dịch lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng. (UPLC-MS 3) t_R 0,34 phút; ESI-MS 348,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 342: 7-(dimetoxymetyl)-6-(piperidin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin hydroclorua.

Khuấy hỗn hợp chứa tert-butyl 4-(2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)piperidin-1-carboxylat (Chất trung gian 339, 1,0g, 2,20mmol) và HCl 3M trong MeOH (7ml) khuấy ở 60 °C. Sau khi khuấy trong 13 h, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng và làm bay hơi. Pha loãng phần cặn bằng MeOH và làm bay hơi lại (4x). Thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu. (UPLC-MS 3) t_R 0,31 phút; ESI-MS 292,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 343: N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-6-(1-(2,2-difloetyl)piperidin-4-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit

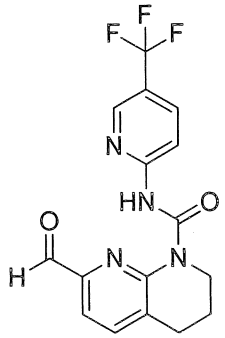
Từ chất trung gian 75 và 344, kết hợp theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 332. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu ghi nhạt. (UPLC-MS 3) t_R 0,95; ESI-MS 574,4 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 344: 6-(1-(2,2-difloetyl)piperidin-4-yl)-7-(dimetoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin.

Khuấy hỗn hợp chứa 7-(dimetoxymetyl)-6-(piperidin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin hydroclorua (Chất trung gian 342, 0,78g, 2,14mmol), 1,1-diflo-2-iodoetan (0,63g, 3,22mmol) và K_2CO_3 (0,89g, 6,43mmol) trong DMF (20ml) ở 70 °C. Sau 16 h, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng, pha loãng bằng H_2O và chiết bằng EtOAc (3x). Rửa các pha hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và làm bay hơi. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng cách sắc ký pha đảo (Reprosil C18/250x30 mm/5 um, 35ml/phút, TFA 0,1% trong H_2O/axetonitril 95:5 đến 40:60 trong 25 phút, tiếp đó đến 5:95 trong 1 phút). Xử lý các phần chứa sản phẩm bằng $NaHCO_3$ và tiếp đó cô đặc để loại bỏ axetonitril. Pha loãng phần cặn nước bằng H_2O và chiết bằng EtOAc (2x). Làm khô các pha hữu cơ gom được trên Na_2SO_4 và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng. (UPLC-MS 3) t_R 0,41; ESI-MS 356,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: 7-formyl-*N*-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



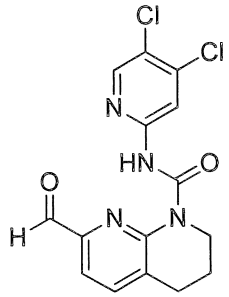
Xử lý dung dịch chứa 7-(dimetoxymetyl)-*N*-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (chất trung gian 1, 64,5mg, 0,163mmol) trong THF (0,4ml) ở nhiệt độ phòng bằng nước (0,6ml) và HCl đặc (0,20ml). Sau khi thêm, bổ sung thêm THF (0,2ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2,5 h. Tiếp theo, bổ sung NMP (0,1ml) tiếp đó là TFA (0,10ml, 1,3mmol) và khuấy dung dịch thu được

trong 2 h. Tiếp đó, làm ngừng phản ứng bằng cách bổ sung nước $NaHCO_3$ bão hòa (thoát khí) và chiết bằng EtOAc (2x). Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường (hộp silica gel 12g, heptan/EtOAc 100:0 đến 0:100) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,78 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,76 – 8,70 (m, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 4,05 – 3,97 (m, 2H), 2,96 (t, 2H), 2,02 - 1,91 (m, 2H).

(UPLC-MS 1) t_R 1,19 phút; ESI-MS 351,0 $[M+H]^+$

Ví dụ 2: *N*-(4,5-diclopyridin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit.



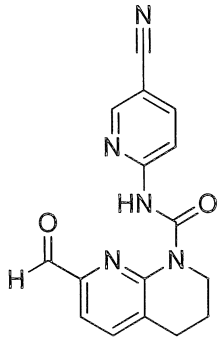
Bổ sung trietylamin (0,141ml, 1,01mmol) vào dung dịch chứa phosgen (dung dịch 20% trong toluen, 0,186ml, 0,353mmol) trong THF (2ml). Bổ sung từng giọt dung dịch chứa 7-(dimetoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin (chất trung gian 4, 70mg, 0,336mmol) trong THF (2ml) vào huyền phù màu trắng thu được. Khuấy huyền phù màu vàng thu được ở nhiệt độ phòng trong 1 h. Bổ sung 4,5-diclopyridin-2-amin (65,7mg, 0,403mmol) trong THF (1ml) vào hỗn hợp này và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16h. Lọc hỗn hợp phản ứng qua đệm silica gel và rửa bằng heptan/EtOAc 1:1 (35ml), cô đặc dịch lọc. Hòa tan phần cặn trong dioxan (1ml) và xử lý bằng HCl (4 M trong dioxan, 1ml, 4,0mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 2h, pha loãng bằng DCM và làm ngừng bằng nước $NaHCO_3$ bão hòa. Thu lớp hữu cơ và chiết lớp nước bằng DCM. Làm khô các lớp hữu cơ gom được trên Na_2SO4 khan và cô đặc trong áp suất giảm. Hòa tan

sản phẩm thô trong axetonitril/NMP/TFA, lọc qua thiết bị lọc dạng phun (0,2µm) và tinh sạch bằng LC-MS pha đảo điều chế (RP 1). Gom các phần trong và làm đông khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,73 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 4,03 - 3,95 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,01-1,90 (m, 2H).

(UPLC-MS 1) Điều chế mẫu trong MeOH; t_R 1,15, 1,28 phút; ESI-MS 383,1 $[M+MeOH+H]^+$, 351,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 3: *N*-(5-xyanopyridin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit.

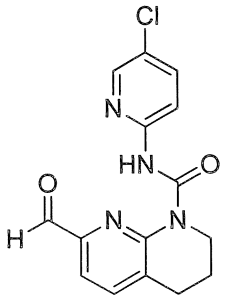


Xử lý dung dịch chứa *N*-(5-xyanopyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (chất trung gian 2, 150mg, 0,424mmol) trong THF (3ml) bằng nước (2,25ml) và HCl đặc (0,75ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 phút ở nhiệt độ phòng. Làm ngừng phản ứng này bằng cách bổ sung nước $NaHCO_3$ bão hòa (thoát khí) và chiết bằng DCM (3x). Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường (hộp silica gel 12g, heptan/EtOAc 100:0 đến 0:100) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,86 (s, 1H), 9,96 (d, 1H), 8,80 (dd, 1H), 8,27 (dd, 1H), 8,22 (dd, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 4,30 - 3,96 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,03 - 1,90 (m, 2H).

(UPLC-MS 1) t_R 0,98 phút; ESI-MS 308,1 $[M+H]^+$.

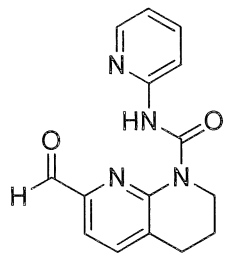
Ví dụ 4: *N*-(5-clopyridin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



Từ chất trung gian 4 và 5-clopyridin-2-amin, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 2.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,54 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,92 (dd, 2H), 7,66 (d, 1H), 4,03 - 3,96 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 1,90 – 1,99 (m, 2H).

Ví dụ 5: 7-formyl-*N*-(pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

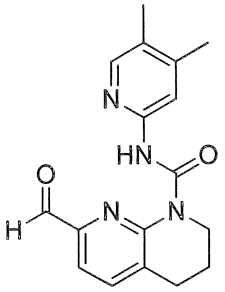


Từ chất trung gian 4 và pyridin-2-amin, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 2.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,49 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,88 - 7,79 (m, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,11 (dd, 1H), 4,04 - 3,96 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,00 - 1,89 (m, 2H).

(UPLC-MS 1) Điều chế mẫu trong MeOH; t_R 0,68, 0,83 phút; ESI-MS 315,1 $[M+MeOH+H]^+$, 283,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 6: *N*-(4,5-dimetylpyridin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

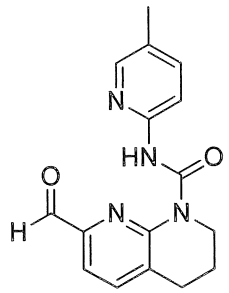


Từ chất trung gian 4 và 4,5-dimetylpyridin-2-amin, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 2. Tinh sạch lại bằng sắc ký pha thường ((hộp silica gel 4g, heptan/EtOAc 100:0 đến 0:100).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,39 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 4,03 – 3,95 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,00 – 1,89 (m, 2H).

(UPLC-MS 1) t_R 0,79; ESI-MS 311,6 $[M+H]^+$.

Ví dụ 7: 7-formyl-*N*-(5-metylpyridin-2-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

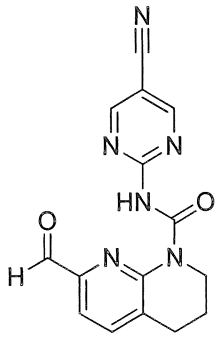


Từ chất trung gian 4 và 5-metylpyridin-2-amin, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 2. Tinh sạch lại bằng sắc ký pha thường ((hộp silica gel 4g, heptan/EtOAc 100:0 đến 0:100).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,26 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,19 – 8,13 (m, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,93 – 7,86 (m, 1H), 7,67 – 7,57 (m, 2H), 4,02 – 3,94 (m, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,99 – 1,88 (m, 2H).

(UPLC-MS 1) t_R 0,86; ESI-MS 297,5 $[M+H]^+$.

Ví dụ 8: *N*-(5-xyanopyrimidin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



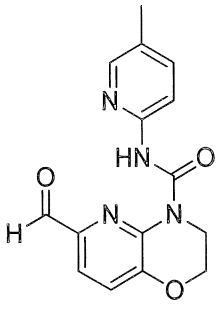
Từ chất trung gian 6, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 3.

Tinh sạch lại bằng cách sắc ký pha đảo (hộp C18 4,3g, TFA 0,1% trong nước/axetonitril 95:5 đến 5:95).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14,00 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 9,13 (s, 2H), 7,95 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 4,00 – 3,91 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,00 – 1,88 (m, 2H).

(UPLC-MS 1) t_R 0,76; ESI-MS 309,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 9: 6-formyl-*N*-(5-metylpyridin-2-yl)-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-cacboxamit.



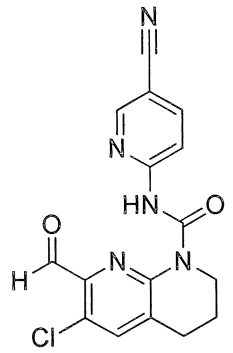
Hòa tan 6-bromo-*N*-(5-metylpyridin-2-yl)-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-cacboxamit (chất trung gian 1A, 110mg, 0,284mmol) hòa tan trong THF (3ml). Sục dung dịch bằng argon và làm mát đến -78 °C. Tiếp theo, bổ sung từng giọt *n*-BuLi (1,4 M trong hexan, 0,506ml, 0,709mmol) và khuấy hỗn hợp này trong 1 h ở -78 °C trước khi bổ sung

DMF (200µl, 2,58mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 h ở -78 °C và tiếp đó làm ấm từ từ đến nhiệt độ phòng. Làm ngừng hỗn hợp phản ứng bằng nước NH_4Cl bão hòa và pha loãng bằng EtOAc. Tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường ((hộp silica gel 4g, heptan/EtOAc 80:20 đến 0:100) tiếp đó là sắc ký siêu tới hạn điều chế (SFC 1, cột Hilic) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,83 (s, 1H) 9,89 (s, 1H) 8,18 (d, 1H) 7,97 (d, 1H) 7,73 (d, 1H) 7,64 (dd, 1H) 7,60 (d, 1H) 4,40 - 4,44 (m, 2H) 4,12 - 4,16 (m, 2H) 2,26 (s, 3H).

(UPLC-MS 2) t_R 3,01; ESI-MS 299,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 10: 6-clo-*N*-(5-xyanopyridin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

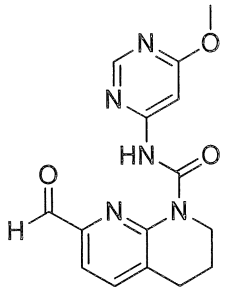


Từ chất trung gian 7, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 3.

Tinh sạch lại bằng SFC (SFC 1, cột SiOH)

(UPLC-MS 1) điều chế mẫu trong MeOH, t_R 0,81, 1,00, 1,03; ESI-MS 360,0 $[M+H_2O+H]^+$, 374,0 $[M+MeOH+H]^+$, 342,0 $[M+H]^+$.

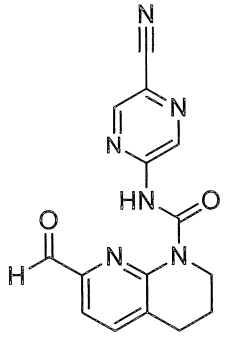
Ví dụ 11: 7-formyl-*N*-(6-metoxypyrimidin-4-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



Từ chất trung gian 6A, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 3.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,63 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 4,00 – 3,94 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,94 (t, 2H), 2,01 – 1,89 (m, 2H).
(UPLC-MS 1) t_R 0,94; ESI-MS 313,8 $[M+H]^+$.

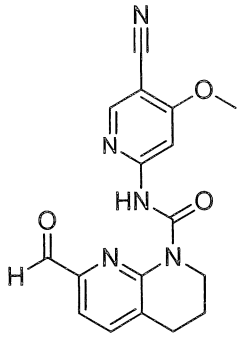
Ví dụ 12: *N*-(5-xyanopyrazin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



Xử lý *N*-(5-xyanopyrazin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (chất trung gian 2A, 32mg, 0,090mmol) bằng HCl (4M trong dioxan, 2ml, 65,8mmol) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 h. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không đến khô. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường ((hộp silica gel 4g, DCM/(DCM/MeOH 9:1) 100:0 đến 0:100). Thu phần chứa sản phẩm và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

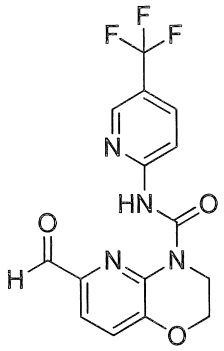
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14,12 (s, 1H) 9,95 (s, 1H) 9,46 (d, 1H) 8,99 (d, 1H) 7,98 (d, 1H) 7,73 (d, 1H) 3,99 - 4,05 (m, 2H) 2,96 (t, 2H) 1,92 - 2,01 (m, 2H).
(UPLC-MS 1) t_R 0,97; ESI-MS 309,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 13: *N*-(5-xyano-4-metoxypyridin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



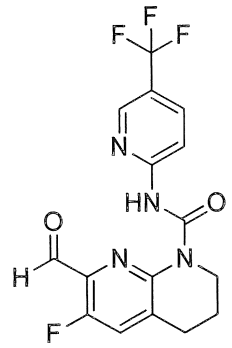
Xử lý *N*-(5-xyano-4-metoxypyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (chất trung gian 2B, 36mg, 0,094mmol) bằng HCl (4 M trong dioxan, 2ml, 65,8mmol). Khuấy dung dịch này ở nhiệt độ phòng trong 1 h. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không. Nghiền phần cặn với EtOAc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,84 (s, 1H) 9,94 (s, 1H) 8,60 (s, 1H) 7,91 - 7,98 (m, 2H) 7,68 (d, 1H) 3,97 - 4,03 (m, 5H) 2,95 (t, 2H) 1,91 - 2,00 (m, 2H).
(UPLC-MS 1) t_R 1,01; ESI-MS 338,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ 14: 6-formyl-*N*-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-cacboxamit.



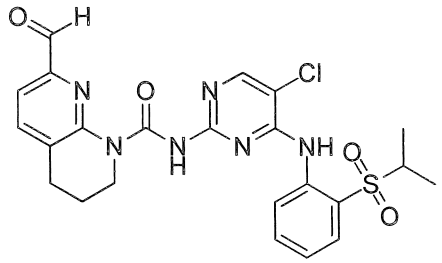
Từ chất trung gian 2C, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 9.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,32 (s, 1H) 9,91 (s, 1H) 8,74 - 8,77 (m, 1H) 8,20 - 8,30 (m, 2H) 7,76 (d, 1H) 7,63 (d, 1H) 4,42 - 4,47 (m, 1H) 4,13 - 4,19 (m, 2H).
(UPLC-MS 1) t_R 1,11; ESI-MS 352,7 $[M+H]^+$.

Ví dụ 15: 6-flo-7-formyl-*N*-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



Từ chất trung gian 10, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 3.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,31 (s, 1H) 10,09 (s, 1H) 8,72 - 8,75 (m, 1H) 8,16 - 8,29 (m, 2H) 7,96 (d, 1H) 3,96 - 4,01 (m, 2H) 2,97 (t, 2H) 1,90 - 1,99 (m, 2H).
(UPLC-MS 1) t_R 1,14; ESI-MS 369,5 $[M+H]^+$.

Ví dụ 16: *N*-(5-clo-4-((2-(isopropylsulfonyl)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

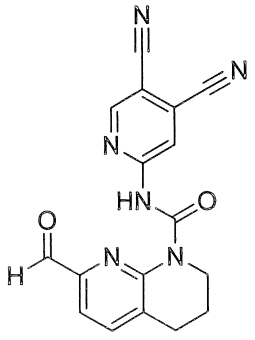


Xử lý *N*-(5-clo-4-((2-(isopropylsulfonyl)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (chất trung gian 2E, 25mg, 0,045mMol) bằng HCl (4 M trong dioxan, 2ml, 8,00mmol) và một vài giọt nước và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2h. Làm ngừng phản ứng này bằng cách bổ sung nước $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng DCM (3x). Làm khô các lớp hữu cơ gom được trên Na_2SO4 khan, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Nghiền nguyên liệu thô trong hỗn hợp nóng của EtOAc/heptan 10:1, tiếp đó ly tâm huyền phù, loại bỏ pha lỏng, bổ sung heptan và ly tâm nó lại. Loại bỏ pha lỏng và làm khô chất rắn trong chân không cao để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,63 (s, 1H) 9,90 (s, 1H) 9,85 (s, 1H) 9,25 (d, 1H) 8,50 (s, 1H) 7,92 (d, 1H) 7,85 (dd, 1H) 7,76 - 7,83 (m, 1H) 7,65 (d, 1H) 7,34 - 7,42 (m, 1H) 3,96 - 4,02 (m, 2H) 3,51 (s, 1H) 2,94 (t, 2H) 1,89 - 1,98 (m, 2H) 1,18 (d, 6H)

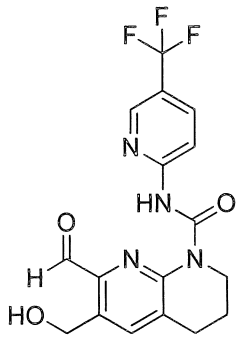
(UPLC-MS 1) t_R 1,16; ESI-MS 515,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 17: *N*-(4,5-dixyanopyridin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



Hòa tan *N*-(4,5-dixyanopyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (chất trung gian 2F, 15mg, 0,040mmol) trong THF (0,6ml) và nước (0,6ml) và xử lý ở nhiệt độ phòng bằng HCl đặc (0,10ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 1,5 h, pha loãng trong EtOAc và rửa bằng nước $NaHCO_3$ bão hòa (2x) và nước muối. Làm khô các lớp hữu cơ gom được trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Nghiền phần cặn với MeOH, lọc chất rắn và làm khô qua đêm ở 40 °C trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14,20 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 9,08 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 4,05 – 3,97 (m, 2H), 2,96 (t, 2H), 2,02 – 1,91 (m, 2H).
(UPLC-MS 1) t_R 1,04; ESI-MS 333,1 $[M+H]^+$.

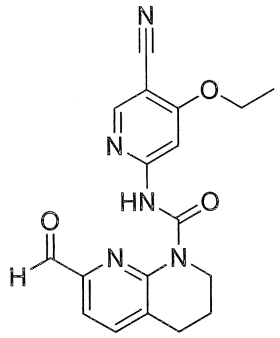
Ví dụ 18: 7-formyl-6-(hydroxymetyl)-*N*-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



Xử lý dung dịch chứa 7-(dimetoxymetyl)-6-(hydroxymetyl)-*N*-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (chất trung gian 14, 18mg, 0,042mmol) trong THF (0,8ml) bằng nước (0,6ml) và HCl đặc (0,2ml) và khuấy trong 15 phút. Làm ngừng hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung nước $NaHCO_3$ bão hòa (thoát khí), chiết bằng DCM (3x). Làm khô các lớp hữu cơ gom được trên Na_2SO4 khan, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Nghiền nguyên liệu thô bằng EtOAc/heptan 10:1, lọc và làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) chỉ ra hỗn hợp trùng một phần của hợp chất nêu ở đề mục này (Minor) và lactol vòng 5 cạnh tương ứng (Major) theo tỷ lệ ~1:2,1 như được xác định

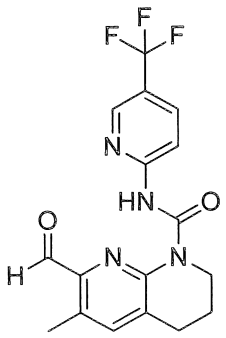
bằng sự tích hợp tín hiệu ở 13,87 và 13,38 ppm. δ Major: 13,38 (s, 1H), 8,69 – 8,66 (m, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,19 (td, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,19 (dd, 1H), 5,09 – 5,01 (m, 1H), 4,94 – 4,87 (m, 1H), 4,06 – 3,89 (m, 2H), 2,89 (t, 2H), 2,00 – 1,88 (m, 2H); Minor: 13,87 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 8,75 – 8,72 (m, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,19 (td, 1H), 8,03 (s, 1H), 5,50 (t, 1H), 4,94 – 4,87 (m, 2H), 4,06 – 3,89 (m, 2H), 2,98 (t, 2H), 2,00 – 1,88 (m, 2H).
(UPLC-MS 1) t_R 0,97, 1,05; ESI-MS 381,1, 381,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 19: *N*-(5-xyano-4-etoxypyridin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



Từ chất trung gian 2G, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 18.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,81 (s, 1H) 9,94 (s, 1H) 8,58 (s, 1H) 7,89 - 7,98 (m, 2H) 7,67 (d, 1H) 4,29 (q, 2H) 3,95 - 4,03 (m, 2H) 2,95 (t, 2H) 1,91 - 2,00 (m, 2H) 1,42 (t, 3H).
(UPLC-MS 1) t_R 1,08; ESI-MS 352,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 20: 7-formyl-6-metyl-*N*-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

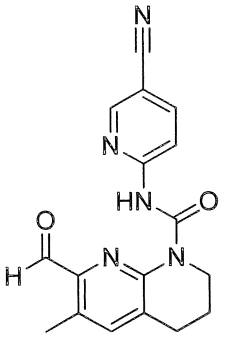


Từ chất trung gian 17, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 3.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,90 (s, 1H) 10,12 (s, 1H) 8,70 - 8,75 (m, 1H) 8,27 (d, 1 H) 8,19 (dd, 1H) 7,75 (s, 1H) 3,94 - 4,02 (m, 2H) 2,91 (t, 2H) 2,54 (s, 3H) 1,90 - 1,99 (m, 2H).

(UPLC-MS 3) t_R 1,30; ESI-MS 365,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 21: *N*-(5-xyanopyridin-2-yl)-7-formyl-6-metyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

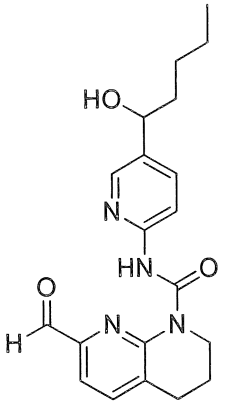


Từ chất trung gian 18, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 3.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,97 (s, 1H) 10,11 (s, 1H) 8,77 - 8,82 (m, 1H) 8,20 - 8,28 (m, 2H) 7,76 (s, 1 H) 3,95 - 4,01 (m, 2H) 2,91 (t, 2H) 2,54 (s, 3 H) 1,90 - 1,98 (m, 2H).

(UPLC-MS 3) t_R 1,10; ESI-MS 322,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 22: (raxemic) 7-formyl-*N*-(5-(1-hydroxypentyl)pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

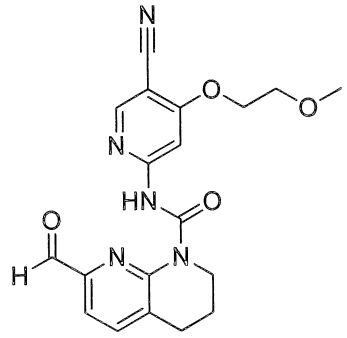


Từ chất trung gian 19, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 3.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13,46 (s, 1H), 10,15 (d, 1H), 8,27 – 8,24 (m, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,67 – 7,63 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 4,68 (t, 1H), 4,14 – 4,09 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,09 – 2,02 (m, 2H), 1,89 – 1,66 (m, 2H), 1,43 – 1,27 (m, 4H), 0,88 (t, 3H).

(UPLC-MS 3) t_R 1,03; ESI-MS 369,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 23: *N*-(5-xyano-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

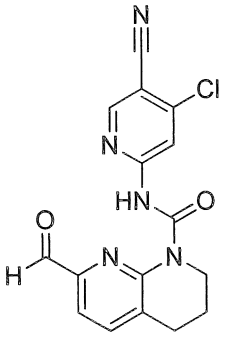


Từ chất trung gian 2I, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 3.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,81 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,97 – 7,92 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 4,38 – 4,33 (m, 2H), 4,02 – 3,97 (m, 2H), 3,78 – 3,72 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,95 (t, 2H), 2,00 – 1,92 (m, 2H).

(UPLC-MS 3) t_R 1,02; ESI-MS 382,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 24: *N*-(4-clo-5-xyanopyridin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

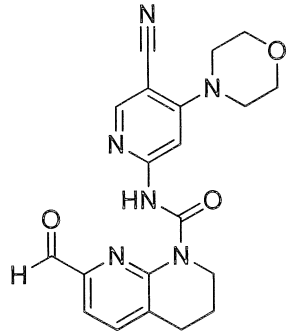


Từ chất trung gian 2J, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 3.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 14,06 (s, 1H) 9,95 (s, 1H) 8,89 (s, 1H) 8,37 (s, 1H) 7,96 (d, 1H) 7,70 (d, 1H) 3,96 - 4,02 (m, 2H) 2,96 (t, 2H) 1,92 - 2,00 (m, 2H).

(UPLC-MS 3) t_R 1,14; ESI-MS 342,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 25: *N*-(5-xyano-4-morpholinopyridin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

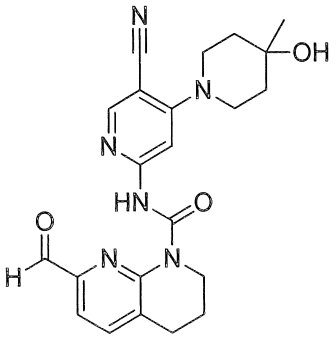


Từ chất trung gian 23, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 3.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,65 (s, 1 H) 9,93 (s, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 7,93 (d, 1 H) 7,78 (s, 1 H) 7,66 (d, 1 H) 3,96 - 4,01 (m, 2 H) 3,74 - 3,80 (m, 4 H) 3,40 - 3,46 (m, 4 H) 2,95 (t, 2 H) 1,89 - 1,99 (m, 2 H)

(UPLC-MS 3) t_R 1,02; ESI-MS 393,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 26: *N*-(5-xyano-4-(4-hydroxy-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

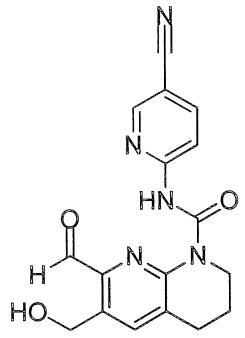


Từ chất trung gian 24, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 3.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,57 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,95 – 7,90 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,02 – 3,94 (m, 2H), 3,67 – 3,58 (m, 2H), 3,43 – 3,35 (m, 2H), 2,94 (t, 2H), 1,99 – 1,89 (m, 2H), 1,65 – 1,58 (m, 4H), 1,19 (s, 3H).

(UPLC-MS 3) t_R 0,98; ESI-MS 421,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 27: *N*-(5-xyanopyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

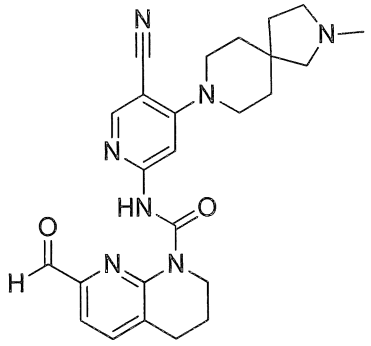


Từ chất trung gian 25, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 18.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) chỉ ra hỗn hợp trùng một phần của hợp chất nêu ở đề mục này (minor) và lactol vòng 5 cạnh tương ứng (Major) theo tỷ lệ ~1:3,1 như được xác định bằng sự tích hợp tín hiệu ở 13,93 và 13,48 ppm. Major: δ 13,48 (s, 1H), 8,77 – 8,74 (m, 1H), 8,31 – 8,20 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 5,09 – 5,01 (m, 1H),

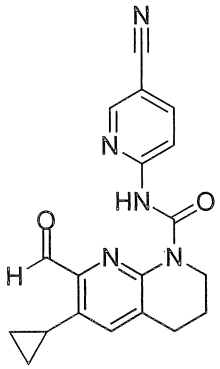
4,95 – 4,87 (m, 1H), 4,06 – 3,88 (m, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,02 – 1,86 (m, 2H); minor: 13,93 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,82 – 8,78 (m, 1H), 8,31 – 8,20 (m, 2H), 8,06 – 8,01 (m, 1H), 5,51 (t, 1H), 4,95 – 4,87 (m, 2H), 4,06 – 3,88 (m, 2H), 2,98 (t, 2H), 2,02 – 1,86 (m, 2H).
(UPLC-MS 3) t_R 0,81, 0,86; ESI-MS 338,1, 338,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 28: *N*-(5-xyano-4-(2-metyl-2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-yl)pyridin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



Hòa tan *N*-(4-clo-5-xyanopyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (chất trung gian 2J, 40mg, 0,103mmol) và 2-metyl-2,8-diazaspiro[4,5]decan (31,8mg, 0,206mmol) trong DMF (1ml) trong argon. Khuấy hỗn hợp này ở 100 °C trong 2h. Bổ sung KF (12,0mg, 0,206mmol) và K_2CO_3 (42,8mg, 0,309mmol) vào hỗn hợp phản ứng và khuấy nó ở 100°C trong 3h. Tiếp theo, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng, xử lý bằng HCl đặc (200 µl) và khuấy trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng trong EtOAc và rửa bằng nước $NaHCO_3$ bão hòa (2x) và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường ((hộp silica gel 4g, heptan/EtOAc 100:0 đến 0:100) tiếp theo là sắc ký siêu tới hạn (SFC 1, pha tĩnh dietylaminopropyl, cột DEAP) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13,65 (s, 1H) 10,13 (s, 1H) 8,30 (s, 1H) 7,79 (s, 1H) 7,61 - 7,71 (m, 2H) 4,07 - 4,14 (m, 2H) 3,42 - 3,58 (m, 4H) 2,97 (t, 2H) 2,60 (t, 2H) 2,35 (s, 3H) 2,03 - 2,11 (m, 2H) 1,67 - 1,84 (m, 8H).
(UPLC-MS 3) t_R 0,76; ESI-MS 460,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 29: *N*-(5-xyanopyridin-2-yl)-6-xyclopropyl-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

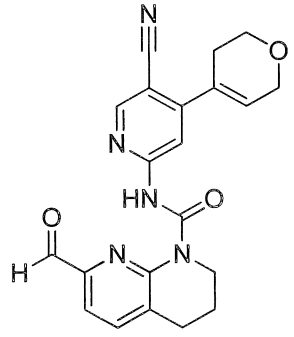


Từ chất trung gian 26, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 3.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 13,96 (s, 1H) 10,23 (s, 1H) 8,78 - 8,83 (m, 1H) 8,19 - 8,29 (m, 2H) 7,46 (s, 1H) 3,91 - 4,01 (m, 2H) 2,85 - 2,99 (m, 3H) 1,87 - 1,97 (m, 2H) 1,04 - 1,10 (m, 2H) 0,80 - 0,87 (m, 2H).

(UPLC-MS 3) t_R 1,17; ESI-MS 348,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 30: *N*-(5-xyano-4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)pyridin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

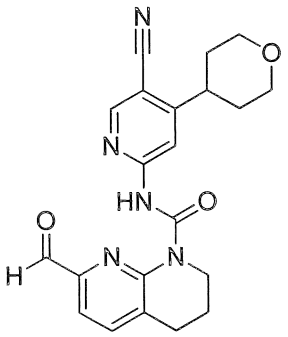


Từ chất trung gian 27, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 3.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,86 (s, 1H) 9,96 (s, 1H) 8,75-8,80 (m, 1H) 8,18 (s, 1H) 7,95 (d, 1H) 7,69 (d, 1H) 6,35 - 6,42 (m, 1H) 4,28 (q, 2H) 3,96 - 4,02 (m, 2H) 3,86 (t, 2H) 2,95 (t, 2H) 1,90 - 1,98 (m, 2H).

(UPLC-MS 3) t_R 1,08; ESI-MS 390,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 31: *N*-(5-xyano-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyridin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

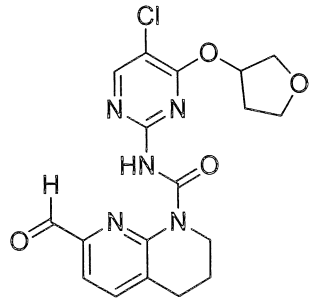


Từ chất trung gian 28, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 3.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,84 (s, 1H) 9,95 (s, 1H) 8,74 (s, 1H) 8,23 (s, 1H) 7,95 (d, 1H) 7,68 (d, 1H) 3,97 - 4,04 (m, 4H) 3,44 - 3,54 (m, 2H) 3,04 - 3,14 (m, 1H) 2,95 (t, 2H) 1,92 - 1,98 (m, 2H) 1,65 - 1,84 (m, 4H).

(UPLC-MS 3) t_R 1,07; ESI-MS 392,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 32: (raxemic) *N*-(5-clo-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyrimidin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

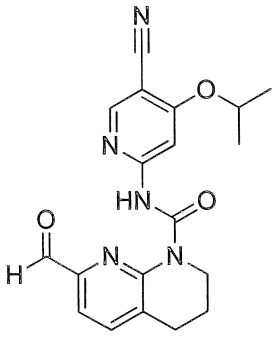


Từ chất trung gian 29, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 3.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,73 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 5,73 – 5,66 (m, 1H), 4,05 – 3,93 (m, 3H), 3,92 – 3,83 (m, 2H), 3,83 – 3,75 (m, 1H), 2,94 (t, 2H), 2,40 – 2,28 (m, 1H), 2,15 – 2,04 (m, 1H), 1,98 – 1,89 (m, 2H).

(UPLC-MS 3) t_R 0,98; ESI-MS 404,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 33: *N*-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

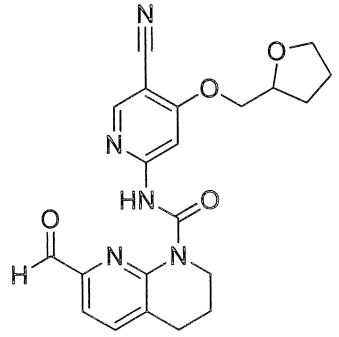


Từ chất trung gian 32, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 3.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13,87 (br. s., 1 H), 10,14 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,62 - 7,74 (m, 2 H), 4,82 - 4,92 (m, 1 H), 4,08 - 4,16 (m, 2 H), 2,98 (t, 2 H), 2,03 - 2,13 (m, 2 H), 1,47 (d, 6 H).

(UPLC-MS 3) t_R 1,16; ESI-MS 366,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 34: (raxemic) *N*-(5-xyano-4-((tetrahydrofuran-2-yl)metoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

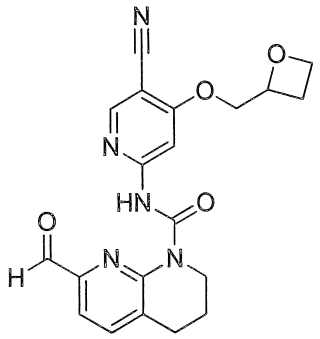


Từ chất trung gian 2K, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 3.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,82 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,91 - 7,97 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 4,21 - 4,30 (m, 2H), 4,14 - 4,20 (m, 1H), 3,96 - 4,02 (m, 2H), 3,79 - 3,86 (m, 1H), 3,67 - 3,74 (m, 1H), 2,95 (t, 2H), 1,72 - 2,08 (m, 6H).

(UPLC-MS 3) t_R 1,09; ESI-MS 408,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 35: (raxemic) *N*-(5-xyano-4-(oxetan-2-ylmetoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

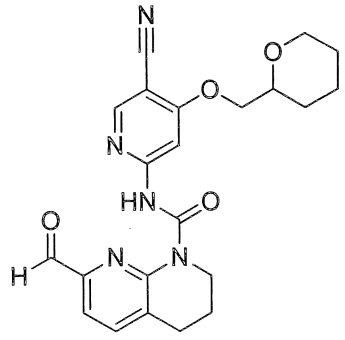


Từ chất trung gian 2L, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 3.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,84 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 5,11 - 5,02 (m, 1H), 4,59 - 4,50 (m, 2H), 4,43 - 4,32 (m, 2H), 4,03 - 3,96 (m, 2 H), 2,97 (s, 1H), 2,83 - 2,71 (m, 1H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,01 - 1,91 (m, 2H).

(UPLC-MS 3) t_R 0,99; ESI-MS 394,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 36: (raxemic) *N*-(5-xyano-4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)metoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

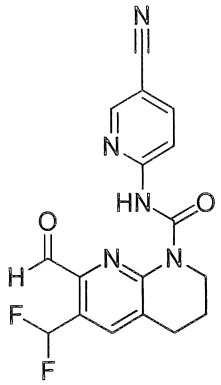


Từ chất trung gian 2M, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 3.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,82 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,89 - 7,98 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 4,10 - 4,22 (m, 2H), 3,96 - 4,04 (m, 2H), 3,86 - 3,95 (m, 1H), 3,67 -

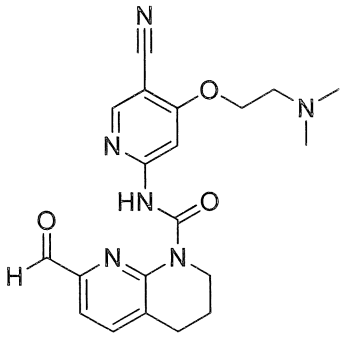
3,76 (m, 1H), 3,37 - 3,47 (m, 1H), 2,95 (t, 2H), 1,90 - 2,01 (m, 2H), 1,80 - 1,89 (m, 1H), 1,63 - 1,71 (m, 1H), 1,34 - 1,59 (m, 4H).
(UPLC-MS 3) t_R 1,18; ESI-MS 422,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 37: *N*-(5-xyanopyridin-2-yl)-6-(diflometyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



Bổ sung HCl đặc (0,017ml) vào dung dịch chứa *N*-(5-xyanopyridin-2-yl)-6-(diflometyl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (chất trung gian 35, 11mg, 0,027mmol) trong THF (0,5ml) và H_2O (0,1ml), khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 8h, tiếp đó bổ sung HCl đặc (0,033ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 20 h. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng DCM (3x). Tiếp đó làm khô pha hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,68 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,82 (dd, 1H), 8,29 (dd, 1H), 8,23 (dd, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,57 (t, 1H), 4,05 – 3,99 (m, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,02 – 1,93 (m, 2H).
(UPLC-MS 3) t_R 1,12; ESI-MS 358,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 38: *N*-(5-xyano-4-(2-(dimetylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

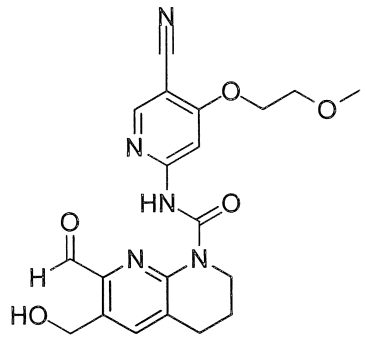


Từ chất trung gian 2N, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 3.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ13,82 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,92 - 7,97 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 4,30 (t, 2H), 3,97 - 4,03 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,25 (s, 6H), 1,90 - 2,00 (m, 2H)

(UPLC-MS 3) t_R 0,67; ESI-MS 395,2 $[M+H]^+$.

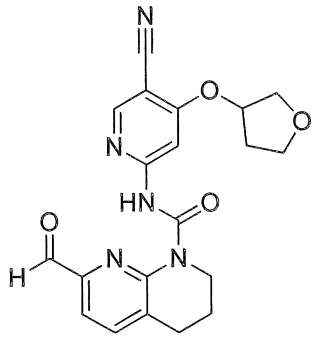
Ví dụ 39: *N*-(5-xyano-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



Bổ sung HCl đặc (0,5ml) vào dung dịch chứa 6-(((*tert-butyl*dimetylsilyl)oxy)metyl)-*N*-(5-xyano-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (chất trung gian 37, 98mg, 0,171mmol) trong THF (1ml) và H_2O (1ml), khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 6h. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng DCM (2x). Tiếp đó làm khô pha hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi. Nghiền nguyên liệu thô trong EtOAc/heptan tiếp đó là làm khô trong chân không thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột không màu.

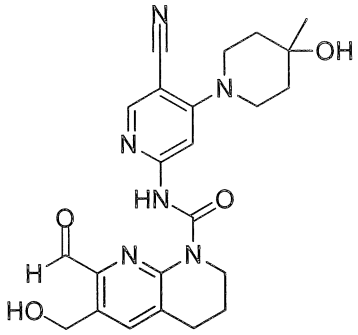
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) chỉ ra hỗn hợp trùng một phần của hợp chất nêu ở đề mục này (Minor) và lactol vòng 5 cạnh tương ứng (Major) in a ~1:2,8 ratio như được xác định bằng sự tích hợp tín hiệu ở 13,90 và 13,42 ppm. δ Major: 13,42 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,02 - 7,10 (m, 1 H), 6,14 - 6,23 (m, 1H), 5,05 (dd, 1H), 4,86 - 4,94 (m, 1H) 4,29 - 4,38 (m, 2H), 3,88 - 4,03 (m, 2H), 3,71 - 3,77 (m, 2H), 2,88 (t, 2H), 1,86 - 2,00 (m, 2H). Minor: 13,90 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 5,51 (t, 1 H), 4,86 - 4,94 (m, 2H), 4,29 - 4,38 (m, 2H), 3,88 - 4,03 (m, 2H), 3,71 - 3,77 (m, 2H), 2,98 (t, 2H), 1,86 - 2,00 (m, 2H).
(UPLC-MS 3) t_R 0,87, 0,91; ESI-MS 412,2, 412,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 40: (raxemic) *N*-(5-xyano-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



Từ chất trung gian 2O, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 3.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,83 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,90 - 7,97 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 5,24 - 5,31 (m, 1H), 3,97 - 4,03 (m, 2H), 3,85 - 3,95 (m, 3H), 3,75 - 3,83 (m, 1H), 2,95 (t, 2H), 2,29 - 2,40 (m, 1H), 2,02 - 2,12 (m, 1H), 1,90 - 2,00 (m, 2H).
(UPLC-MS 3) t_R 1,02; ESI-MS 394,1 $[M+H]^+$.

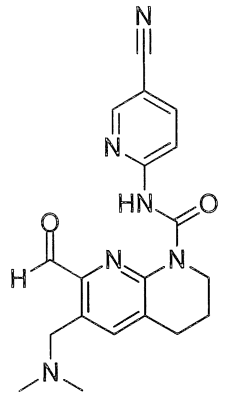
Ví dụ 41: *N*-(5-xyano-4-(4-hydroxy-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



Từ chất trung gian 37A, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 39.

(UPLC-MS 3) t_R 0,83, 0,87; ESI-MS 451,2, 451,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 42: 7-axetyl-*N*-(5-xyanopyridin-2-yl)-6-((dimetylamino)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

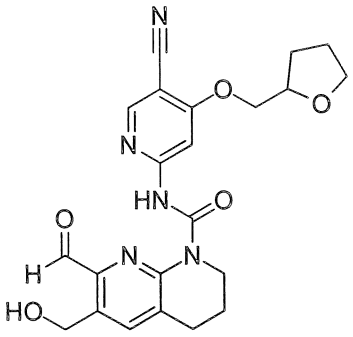


Từ chất trung gian 43, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 3.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,87 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,80 (dd, 1H), 8,29 – 8,19 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 4,03 – 3,94 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,00 – 1,90 (m, 2H).

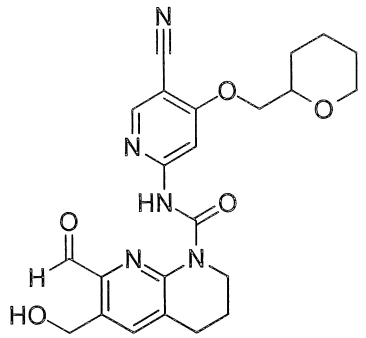
(UPLC-MS 3) t_R 0,61; ESI-MS 365,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 43: (raxemic) *N*-(5-xyano-4-((tetrahydrofuran-2-yl)metoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



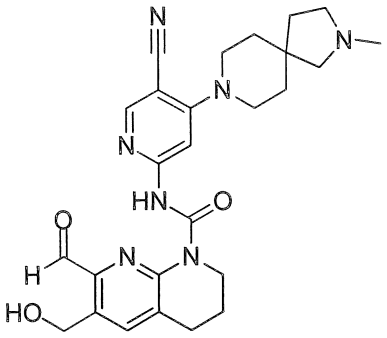
Từ chất trung gian 37B, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 3. (UPLC-MS 3) t_R 0,92, 0,97; ESI-MS 438,2, 438,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 44: (raxemic) *N*-(5-xyano-4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)metoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



Từ chất trung gian 37C, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 3. (UPLC-MS 3) t_R 1,02, 1,07; ESI-MS 452,2, 452,2 $[M+H]^+$.

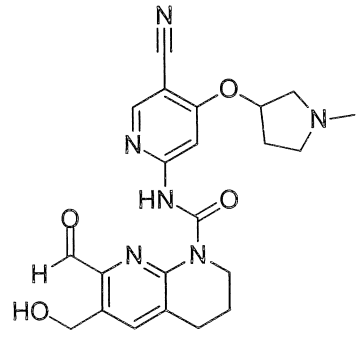
Ví dụ 45: *N*-(5-xyano-4-(2-metyl-2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-yl)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



Bổ sung formaldehyt (37% trong H_2O, 0,035ml, 0,463mmol) và AcOH (2,65 µl, 0,046mmol) vào huyền phù chứa *N*-(5-xyano-4-(2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-yl)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (chất trung gian 44, 22mg, 0,046mmol) trong DCM (0,5ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, tiếp đó bổ sung natri triaxetoxybohydrua (14,7mg, 0,069mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng DCM (2x). Tiếp đó làm khô pha hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường ((hộp silica gel 4g, DCM/(DCM/MeOH 9/1 + 1% Et_3N) 100:0 đến 0:100) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột không màu.

(UPLC-MS 3) t_R 0,65; ESI-MS 490,2 $[M+H]^+$.

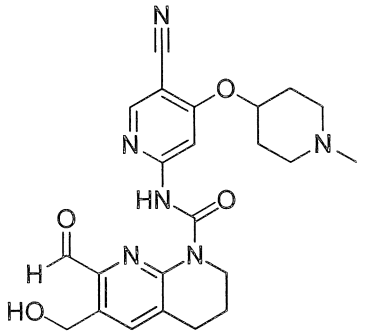
Ví dụ 46: (raxemic) *N*-(5-xyano-4-((1-metylpyrolidin-3-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



Từ chất trung gian 37E, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 39.

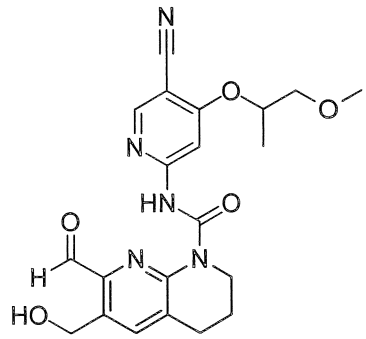
(UPLC-MS 3) t_R 0,58; ESI-MS 437,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 47: *N*-(5-xyano-4-((1-metylpiperidin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



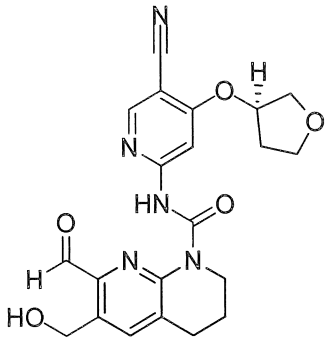
Từ chất trung gian 37F, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 39. (UPLC-MS 3) t_R 0,60; ESI-MS 451,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 48: (raxemic) *N*-(5-xyano-4-((1-metoxypropan-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



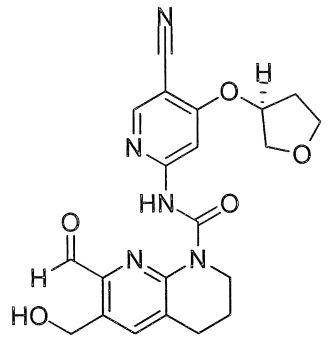
Từ chất trung gian 37G, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 39. (UPLC-MS 3) t_R 0,93, 0,94, 0,98; ESI-MS 426,2, 426,2, 426,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 49: (*R*)-*N*-(5-xyano-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



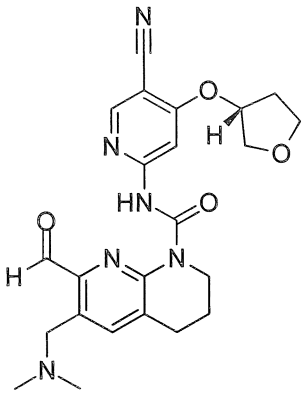
Từ chất trung gian 37H, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 39. (UPLC-MS 3) t_R 0,85, 0,90; ESI-MS 424,2, 424,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 50: (*S*)-*N*-(5-xyano-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



Từ chất trung gian 37I, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 39. (UPLC-MS 3) t_R 0,85, 0,89; ESI-MS 424,2, 424,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 51: (*R*)-*N*-(5-xyano-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-2-yl)-6-((dimetylamino)metyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

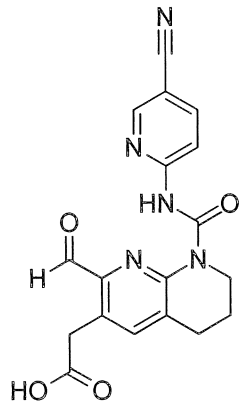


Từ chất trung gian 37J, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 39.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,85 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 5,31 – 5,24 (m, 1H), 4,03 – 3,95 (m, 2H), 3,94 – 3,85 (m, 3H), 3,83 – 3,72 (m, 3H), 2,94 (t, 2H), 2,41 – 2,28 (m, 1H), 2,19 (s, 6H), 2,11 – 2,00 (m, 1H), 1,99 – 1,89 (m, 2H).

(UPLC-MS 3) t_R 0,65; ESI-MS 451,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 52: axit 2-(8-((5-xyanopyridin-2-yl)carbamoyl)-2-formyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)axetic.



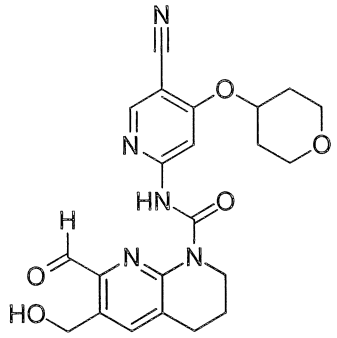
Bổ sung HCl đặc (0,5ml) vào hỗn hợp chứa *tert-butyl* 2-(8-((5-xyanopyridin-2-yl)carbamoyl)-2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)axetat (chất trung gian 48, 33mg, 0,071mmol) trong THF (1ml) và H_2O (1ml). Khuấy huyền phù ở nhiệt độ phòng trong 2 ngày, tiếp đó bổ sung HCl đặc (0,5ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2 ngày. Tiếp đó bổ sung HCl đặc (0,5ml) và khuấy hỗn hợp phản

ứng trong 1 h. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng DCM (5x). Axit hóa pha nước bằng HCl đặc và chiết bằng DCM (3x). Gom tất cả các pha nước và các pha hữu cơ và làm bay hơi. Tiến hành sắc ký pha đảo phần cặn (hộp C18 13g, TFA 0,1% trong nước/axetonitril 90:10 đến 0:100). Làm đông khô các phần chứa sản phẩm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,92 (s, 1H), 12,52 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 8,82 – 8,78 (m, 1H), 8,29 – 8,20 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 4,04 – 3,95 (m, 4H), 2,93 (t, 2H), 2,01 – 1,92 (m, 2H).

(UPLC-MS 3) t_R 0,86; ESI-MS 366,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 53: *N*-(5-xyano-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

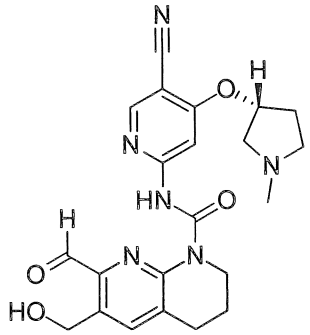


Hòa tan phenyl 6-(((*tert-butyl*dimetylsilyl)oxy)metyl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-carboxylat (chất trung gian 38, 40mg, 0,085mMol) và 6-amino-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)nicotinonitril (chất trung gian 45B, 22,3mg, 0,102mmol) trong THF (1ml) trong argon. Làm mát dung dịch thu được đến - 78 °C và xử lý từ từ bằng LHMDS (1M trong THF, 0,186ml, 0,186mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78 °C trong 45 phút và tiếp đó làm ấm từ từ đến nhiệt độ phòng. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước NH_4Cl bão hòa và chiết hai lần bằng DCM. Tiếp đó làm khô pha hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký siêu tới hạn điều chế (SFC 1, NH2 column). Cô đặc các phần chứa 6-(((*tert-butyl*dimetylsilyl)oxy)metyl)-*N*-(5-xyano-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit và tiếp đó hòa tan trong THF (1ml) và nước (1ml) và

xử lý bằng HCl đặc (0,14ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng 16 h ở nhiệt độ phòng. Làm ngừng hỗn hợp phản ứng bằng nước $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng DCM (3x). Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Xử lý nguyên liệu thô bằng lượng nhỏ DCM và tiếp đó tạo kết tủa sản phẩm bằng cách bổ sung heptan. Thu chất rắn bằng cách ly tâm và làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

(UPLC-MS 3) t_R 0,89, 0,93; ESI-MS 438,2, 438,2 $[M+H]^+$.

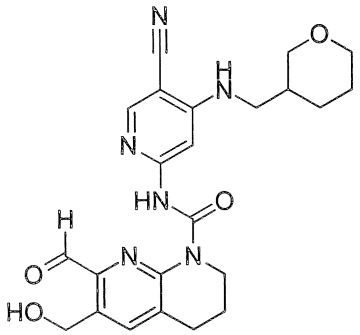
Ví dụ 54: (*R*)-*N*-(5-xyano-4-((1-metylpyrolidin-3-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



Từ chất trung gian 47B và 38, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 37 và Ví dụ 53.

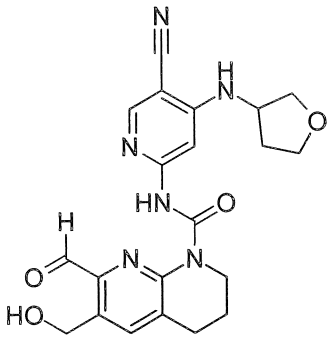
(UPLC-MS 3) t_R 0,58; ESI-MS 437,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 55: (raxemic) *N*-(5-xyano-4-(((tetrahydro-2H-pyran-3-yl)metyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



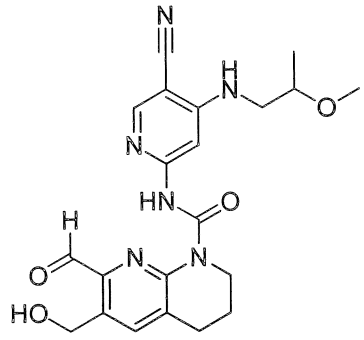
Từ chất trung gian 21 và 38, và (tetrahydro-2H-pyran-3-yl)metanamin, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 23 và 37, và Ví dụ 53.
(UPLC-MS 3) t_R 0,89; ESI-MS 451,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 56: (raxemic) *N*-(5-xyano-4-((tetrahydrofuran-3-yl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



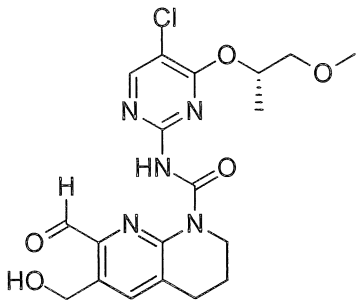
Từ chất trung gian 49A và 38, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 37 và Ví dụ 53.
(UPLC-MS 3) t_R 0,80, 0,84; ESI-MS 423,2, 423,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 57: (raxemic) *N*-(5-xyano-4-((2-metoxypropyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



Từ chất trung gian 49B và 38, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 37 và Ví dụ 53.
(UPLC-MS 3) t_R 0,90, 0,94; ESI-MS 425,2, 425,2 $[M+H]^+$.

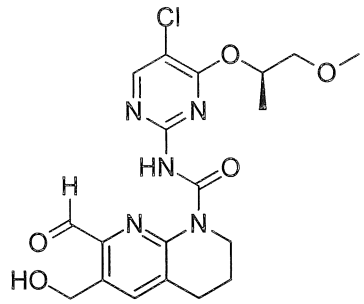
Ví dụ 58: (*S*)-*N*-(5-clo-4-((1-metoxypropan-2-yl)oxy)pyrimidin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



Từ chất trung gian 90 và 38, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 37 và Ví dụ 53.

(UPLC-MS 3) t_R 0,90, 0,95; ESI-MS 436,2, 436,2 $[M+H]^+$.

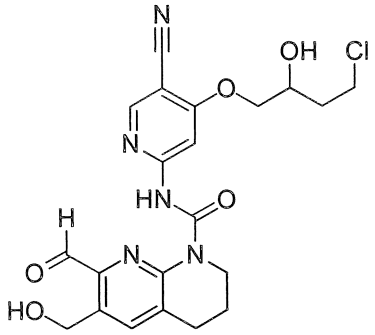
Ví dụ 59: (*R*)-*N*-(5-clo-4-((1-metoxypropan-2-yl)oxy)pyrimidin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



Từ chất trung gian 92 và 38, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 37 và Ví dụ 53.

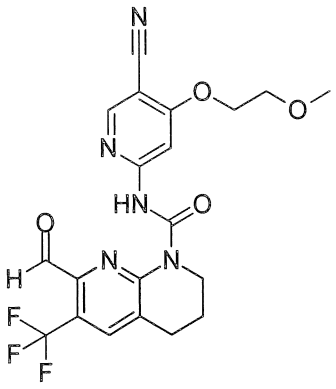
(UPLC-MS 3) t_R 0,90, 0,95; ESI-MS 436,2, 436,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 60: (raxemic) *N*-(4-(4-clo-2-hydroxybutoxy)-5-xyanopyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



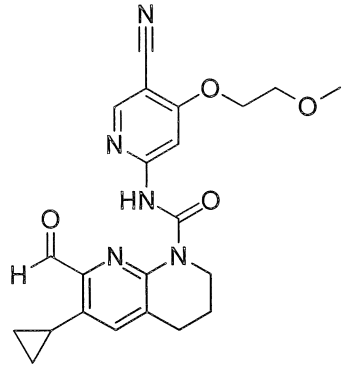
Hòa tan phenyl 6-(((*tert-butyl*dimetylsilyl)oxy)metyl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-carboxylat (chất trung gian 38, 105mg, 0,222mmol) và 6-amino-4-(oxetan-2-ylmetoxy)nicotinonitril (chất trung gian 34A, 54,7mg, 0,267mmol) trong THF (2ml) trong argon. Làm mát dung dịch thu được đến -78 °C và xử lý từ từ bằng LHMDS (1M trong THF, 0,489ml, 0,498mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78 °C trong 45 phút và tiếp đó làm ấm từ từ đến nhiệt độ phòng. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước NH_4Cl bão hòa và chiết hai lần bằng DCM. Tiếp đó làm khô pha hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký siêu tới hạn điều chế (SFC 1, NH2 column). Cô đặc các phần chứa 6-(((*tert-butyl*dimetylsilyl)oxy)metyl)-*N*-(5-xyano-4-(oxetan-2-ylmetoxy)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit và tiếp đó hòa tan trong THF (2ml) và nước (2ml) và xử lý bằng HCl đặc (0,39ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng 16 h ở nhiệt độ phòng. Làm ngừng hỗn hợp phản ứng bằng aq. sat. $NaHCO_3$ và chiết 3x bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Xử lý nguyên liệu thô bằng lượng nhỏ DCM và tiếp đó tạo kết tủa sản phẩm bằng cách bổ sung heptan. Thu chất rắn bằng cách ly tâm và làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. (UPLC-MS 3) t_R 0,89, 0,93; ESI-MS 460,2, 460,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 61: *N*-(5-xyano-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(triflometyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



Từ chất trung gian 50, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 39.
(UPLC-MS 3) t_R 0,98, 1,17; ESI-MS 468,2 $[M+H_2O+H]^+$, 450,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 62: *N*-(5-xyano-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)-6-xyclopropyl-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



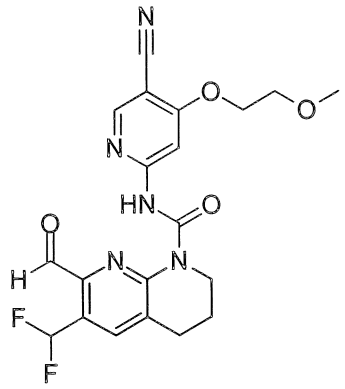
Thêm từ từ LHMDS (1M trong THF, 0,311ml, 0,311mmol) vào dung dịch chứa phenyl 6-xyclopropyl-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-carboxylat (chất trung gian 51A, 52mg, 0,141mmol) và 6-amino-4-(2-metoxyetoxy)nicotinonitril (chất trung gian 20, 30,0mg, 0,155mMol) trong THF (1ml) ở -78 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78 °C trong 30 phút và tiếp đó làm ấm đến nhiệt độ phòng. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước NH_4Cl bão hòa và chiết hai lần bằng DCM. Tiếp đó làm khô pha hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc. Sắc ký pha đảo phần cặn (hộp C18 13g, TFA 0,1% trong nước/axetonitril 90:10 đến 0:100) để thu được hỗn hợp chứa title compound và *N*-(5-xyano-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)-6-xyclopropyl-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-

1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit as bột màu trắng nhờ nhờ. Hòa tan nguyên liệu này trong THF (2ml) và H_2O (2ml), xử lý bằng HCl đặc (1,0ml), khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 1 h. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng DCM (2x). Tiếp đó làm khô pha hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất bột màu nâu nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,93 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,31 - 4,37 (m, 2H), 3,93 - 3,99 (m, 2H), 3,71 - 3,78 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,91 - 2,99 (m, 1H), 2,89 (t, 2H), 1,87 - 1,98 (m, 2H), 1,04 - 1,10 (m, 2H), 0,80 - 0,86 (m, 2H).

(UPLC-MS 3) t_R 1,21; ESI-MS 422,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 63: *N*-(5-xyano-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)-6-(diflometyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

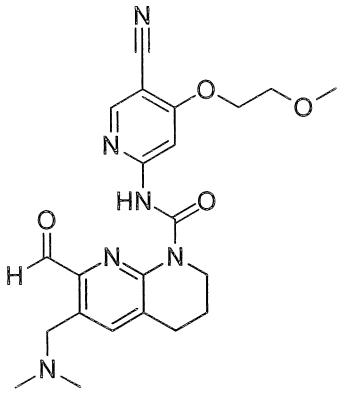


Từ chất trung gian 37L, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 3.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,66 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,57 (t, 1H), 4,33 - 4,39 (m, 2H), 3,97 - 4,05 (m, 2H), 3,72 - 3,78 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,01 (t, 2H), 1,93 - 2,03 (m, 2H).

(UPLC-MS 3) t_R 1,16; ESI-MS 432,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 64: *N*-(5-xyano-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)-6-((dimetylamino)metyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

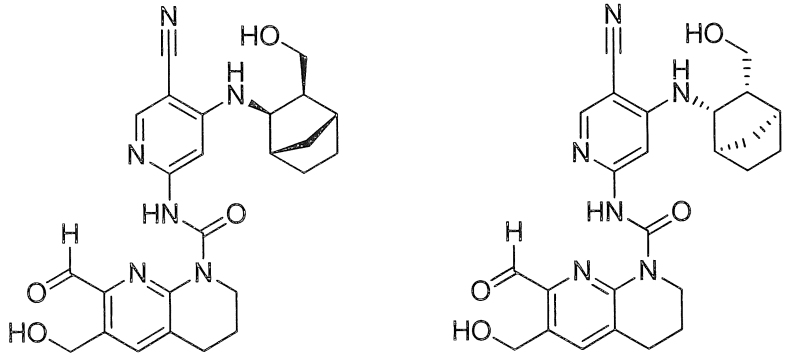


Từ chất trung gian 37M, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 3.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,83 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 4,32 - 4,37 (m, 2H), 3,95 - 4,01 (m, 2H), 3,72 - 3,77 (m, 4H), 3,35 (s, 3H), 2,94 (t, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,90 - 1,99 (m, 2H).

(UPLC-MS 3) t_R 0,66; ESI-MS 439,2 $[M+H]^+$.

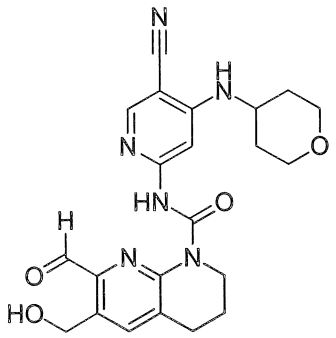
Ví dụ 65: (raxemic) *N*-(5-xyano-4-(((1S*,2R*,3S*,4R*)-3-(hydroxymetyl)bixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



Hòa tan raxemic 6-(((*tert-butyl*dimetylsilyl)oxy)metyl)-*N*-(5-xyano-4-(((1*S**,2*R**,3*S**,4*R**)-3-(((trietylsilyl)oxy)metyl)bixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (chất trung gian 37N, 64mg, 0,085mMol) trong THF (2ml) và nước (1ml) và xử lý bằng HCl đặc (0,28ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng 30 h ở nhiệt độ phòng. Tiếp đó, làm ngừng hỗn hợp phản ứng

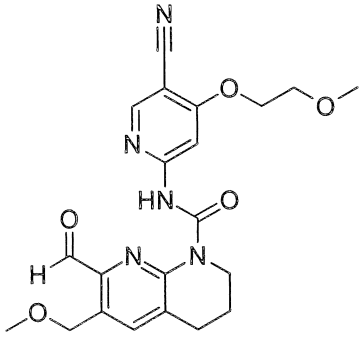
bằng nước $NaHCO_3$ bão hòa và chiết 3x bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Nghiền phần cặn với lượng nhỏ DCM và tiếp đó, tạo kết tủa sản phẩm bằng cách bổ sung heptan. Thu chất rắn bằng cách ly tâm và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.
(UPLC-MS 3) t_R 0,97, 1,01; ESI-MS 477,3, 477,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 66: *N*-(5-xyano-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



Từ chất trung gian 49C và 38, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế chất trung gian 37 và Ví dụ 53.
(UPLC-MS 3) t_R 0,83, 0,86; ESI-MS 437,3, 437,3 $[M+H]^+$.

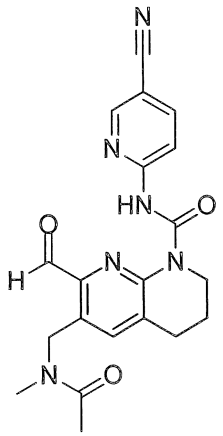
Ví dụ 67: *N*-(5-xyano-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(metoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



Từ chất trung gian 37O, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 39.

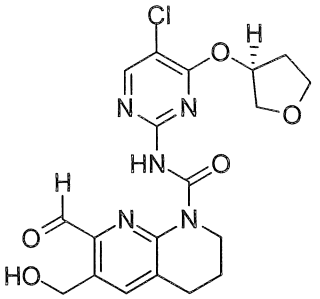
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,85 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,95 – 7,92 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,37 – 4,33 (m, 2H), 4,02 – 3,97 (m, 2H), 3,77 – 3,73 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,97 (t, 2H), 2,00 – 1,91 (m, 2H).
(UPLC-MS 3) t_R 1,13; ESI-MS 426,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 68: *N*-(5-xyanopyridin-2-yl)-7-formyl-6-((*N*-metylaxetamido)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



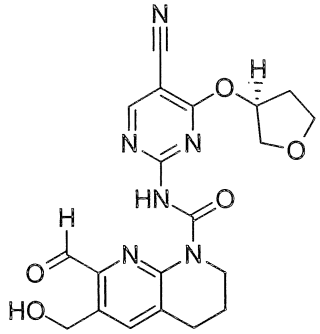
Từ chất trung gian 59, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 3.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,91 (s, 0,75H), 13,89 (s, 0,25H), 10,12 (s, 0,75H), 10,09 (s, 0,25H), 8,85 – 8,78 (m, 1H), 8,31 – 8,19 (m, 2H), 7,58 (s, 0,75H), 7,55 (s, 0,25H), 4,95 (s, 0,5H), 4,87 (s, 1,5H), 4,04 – 3,94 (m, 2H), 3,02 – 2,91 (m, 4,25H), 2,83 (s, 0,75H), 2,12 (s, 2,25H), 2,00 – 1,89 (m, 2,75H). hỗn hợp 3:1 của các romate.
(UPLC-MS 3) t_R 0,91; ESI-MS 393,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 69: (*S*)-*N*-(5-clo-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyrimidin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



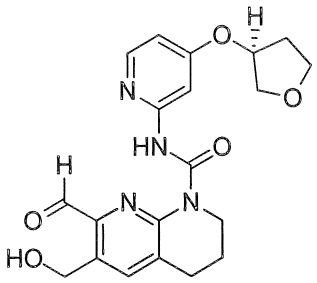
Từ chất trung gian 37P, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 39.
(UPLC-MS 3) t_R 0,82, 0,87; ESI-MS 434,2, 434,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 70: (*S*)-*N*-(5-xyano-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyrimidin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



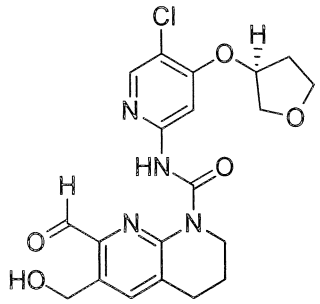
Hòa tan (*S*)-6-(((*tert-butyl*dimetylsilyl)oxy)metyl)-*N*-(5-xyano-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyrimidin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (chất trung gian 37Q, 76mg, 0,13mmol) trong THF (2ml) và nước (1ml), xử lý bằng HCl đặc (0,5ml) và khuấy trong 16 h ở nhiệt độ phòng. Làm ngừng hỗn hợp phản ứng bằng nước $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng DCM (3x). Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký siêu tới hạn điều chế (SFC 1, 4EP column) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.
(UPLC-MS 3) t_R 0,77, 0,79; ESI-MS 425,3, 425,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 71: (*S*)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-*N*-(4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



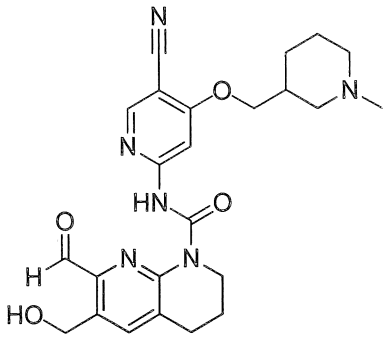
Từ chất trung gian 37R, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 39. (UPLC-MS 3) t_R 0,66; ESI-MS 399,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 72: (*S*)-*N*-(5-clo-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



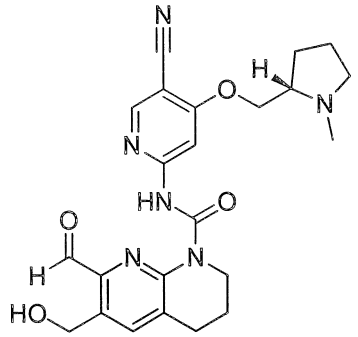
Từ chất trung gian 37S, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 39. (UPLC-MS 3) t_R 0,91, 0,92, 0,99; ESI-MS 433,2, 433,2, 433,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 73: (raxemic) *N*-(5-xyano-4-((1-metylpiperidin-3-yl)metoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



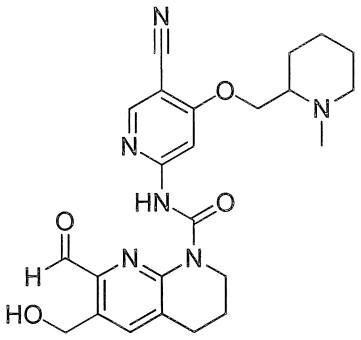
Từ chất trung gian 37T, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 39. (UPLC-MS 3) t_R 0,63; ESI-MS 465,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 74: (*S*)-*N*-(5-xyano-4-((1-metylpyrolidin-2-yl)metoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



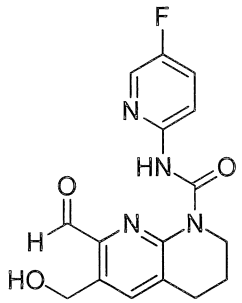
Từ chất trung gian 37U, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 39. (UPLC-MS 3) t_R 0,60; ESI-MS 451,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 75: (raxemic) *N*-(5-xyano-4-((1-metylpiperidin-2-yl)metoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



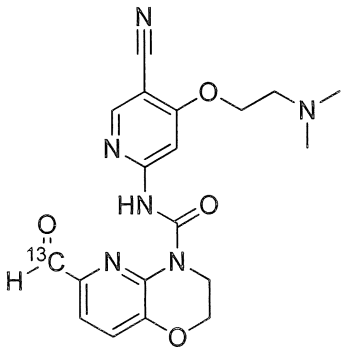
Từ chất trung gian 37V, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 39.
(UPLC-MS 3) t_R 0,63; ESI-MS 465,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 76: *N*-(5-flopyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



Từ chất trung gian 37W, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 39.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) chỉ ra hỗn hợp trùng một phần của hợp chất nêu ở đề mục này (Minor) và lactol vòng 5 cạnh tương ứng (Major) theo tỷ lệ ~1:1,5 như được xác định bằng sự tích hợp tín hiệu ở 13,56 và 13,10 ppm. δ Major: 13,10 (s, 1H), 8,27 - 8,32 (m, 1H), 8,07 - 8,15 (m, 1H), 7,71 - 7,80 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,18 (d, 1H), 5,05 (dd, 1H), 4,82 - 4,93 (m, 1H), 3,83 - 4,05 (m, 2H), 2,87 (t, 2H), 1,84 - 1,99 (m, 2H); Minor: 13,56 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,32 - 8,38 (m, 1H), 8,07 - 8,15 (m, 1H) 8,01 (s, 1H), 7,71 - 7,80 (m, 1H), 5,51 (t, 1H), 4,82 - 4,93 (m, 2H), 3,83 - 4,05 (m, 2H), 2,97 (t, 2H), 1,84 - 1,99 (m, 2H).
(UPLC-MS 3) t_R 0,83, 0,90; ESI-MS 331,1, 331,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 77: *N*-(5-xyano-4-(2-(dimetylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-6-form-^{13}C-yl-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-cacboxamit.



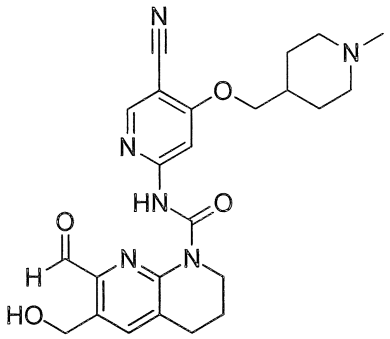
Xử lý dung dịch chứa 6-(dimetoxymeth-^{13}C-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin (chất trung gian 66, 20mg) và diphenyl cacbonat (30,4mg, 0,142mmol) trong THF (1ml) ở -78 °C bằng LHMDS (1M trong THF, 0,14ml, 0,14mmol) và khuấy trong 2 phút. Làm ấm phản ứng đến nhiệt độ phòng trong 35 phút. Làm ngừng hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung nước NH_4Cl bão hòa và chiết bằng DCM (3x). Làm khô các lớp hữu cơ gom được trên Na_2SO4 khan, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường ((hộp silica gel 4g, hepten/EtOAc 100:0 đến 0:100) tiếp đó là sắc ký pha đảo (hộp C18 4,3g, TFA 0,1% trong nước/axetonitril 90:10 đến 0:100) để thu được 6,2mg hỗn hợp ~1:0,7 chứa phenyl 6-(dimetoxymeth-^{13}C-yl)-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-carboxylat và phenyl 6-form-^{13}C-yl-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-carboxylat. Xử lý dung dịch chứa vật liệu này và 6-amino-4-(2-(dimetylamino)etoxy)nicotinonitril (chất trung gian 67, 7,8mg, 0,038mmol) trong THF (0,5ml) ở -78°C bằng LHMDS (1M trong THF, 0,072ml, 0,072mmol) và khuấy trong 45 phút. Làm ngừng hỗn hợp phản ứng bằng nước $NaHCO_3$ bão hòa, làm ấm đến nhiệt độ phòng và chiết bằng 3x DCM. Làm khô các lớp hữu cơ gom được trên Na_2SO4 khan, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường ((hộp silica gel 4g, DCM/(DCM/(1 M NH_3 trong MeOH) 9/1) 100:0 đến 0:100) để thu được *N*-(5-xyano-4-(2-(dimetylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-6-(dimetoxymeth-^{13}C-yl)-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-cacboxamit. Hòa tan nguyên liệu này trong THF (1ml) và H_2O (0,4ml), xử lý bằng HCl đặc (0,13ml) và khuấy trong 15 phút. Làm ngừng hỗn hợp phản ứng bằng nước $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng DCM (3x). Làm khô các lớp hữu cơ

gom được trên Na_2SO4 khan, lọc và cô đặc trong áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13,37 (s, 1H), 10,05 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 4,43 – 4,39 (m, 2H), 4,30 (t, 2H), 4,27 – 4,22 (m, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,38 (s, 6H).

(UPLC-MS 3) t_R 0,63, ESI-MS 398,2, $[M+H]^+$.

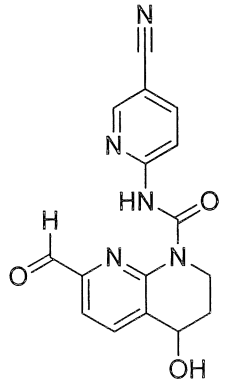
Ví dụ 78: *N*-(5-xyano-4-((1-metylpiperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



Từ chất trung gian 37X, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 39.

(UPLC-MS 3) t_R 0,62, ESI-MS 465,2, $[M+H]^+$.

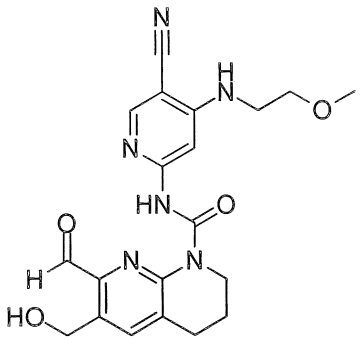
Ví dụ 79: (raxemic) *N*-(5-xyanopyridin-2-yl)-7-formyl-4-hydroxy-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



Từ chất trung gian 37Y, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 39.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,88 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,81 (dd, 1H), 8,20 - 8,30 (m, 2H), 8,15 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 5,93 (d, 1H), 4,73 - 4,82 (m, 1H), 4,03 - 4,13 (m, 1H), 3,89 - 4,00 (m, 1H), 2,09 - 2,20 (m, 1H), 1,80 - 1,92 (m, 1H).
(UPLC-MS 3) t_R 0,81, ESI-MS 324,1, $[M+H]^+$.

Ví dụ 80: *N*-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

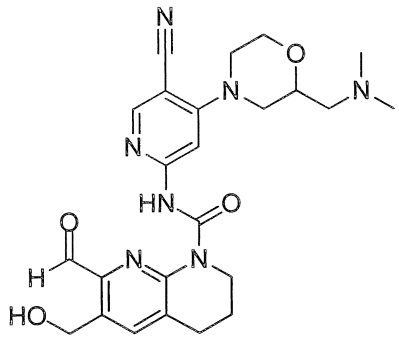


Xử lý dung dịch chứa 6-(((*tert-butyl*dimetylsilyl)oxy)metyl)-*N*-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (chất trung gian 74, 3,10g, 5,43mmol) trong THF (40ml) bằng H_2O (30ml) tiếp đó là bổ sung từng giọt HCl đặc (10ml) và khuấy trong 40 phút. Làm ngừng hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung nước $NaHCO_3$ bão hòa (thoát khí) và tiếp đó chiết bằng DCM (3x). Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO4 khan, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Xử lý phần cặn bằng EtOAc (25ml) và nghiền bằng sóng siêu âm cho đến khi thu được huyền phù màu trắng. Tiếp đó, bổ sung heptan (25ml) và lọc huyền phù thu được. Rửa chất rắn bằng heptan và làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) chỉ ra hỗn hợp trùng một phần của hợp chất nêu ở đề mục này (Minor) và lactol vòng 5 cạnh tương ứng (Major) theo tỷ lệ ~1:2,5 như được xác định bằng sự tích hợp tín hiệu ở 13,52 và 13,01 ppm. δ Major: 13,01 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,16 (dd, 1H), 5,04 (dd, 1H), 4,92 – 4,85 (m, 1H), 4,01 – 3,87 (m, 2H), 3,56 – 3,50 (m, 2H), 3,43 – 3,35 (m, 2H), 3,30 – 3,28 (m, 3H), 2,87 (t, 2H), 2,00 – 1,83 (m, 2H); Minor: 13,52 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 8,26 (s, 1H),

8,02 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,96 (t, 1H), 5,47 (t, 1H), 4,92 – 4,85 (m, 2H), 4,01 – 3,87 (m, 2H), 3,56 – 3,50 (m, 2H), 3,43 – 3,35 (m, 2H), 3,30 – 3,28 (m, 3H), 2,96 (t, 2H), 2,00 – 1,83 (m, 2H).

(UPLC-MS 3) t_R 0,82, ESI-MS 411,2, $[M+H]^+$.

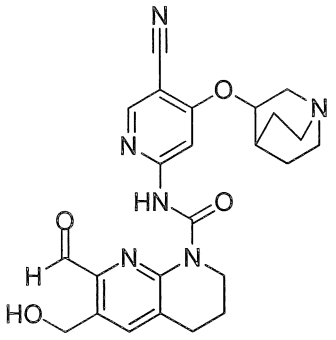
Ví dụ 81: (raxemic) N-(5-xyano-4-(2-((dimetylamino)metyl)morpholino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



Bổ sung nước axit clohydric (3M, 1ml) vào dung dịch chứa 6-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-N-(5-xyano-4-(2-((dimetylamino)metyl)morpholino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (chất trung gian 76, 168mg, 0,262mmol) trong THF (1,6ml) ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy trong 1h, bổ sung nước $NaHCO_3$ bão hòa, chiết hỗn hợp bằng DCM (3x), làm khô các lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 và làm bay hơi. Nghiền bằng sóng siêu âm phần cặn bằng EtOAc (2ml) và hexan (3ml) và tiếp đó lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

(UPLC-MS 6) t_R 0,60 và 0,61, ESI-MS 480,3, $[M+H]^+$.

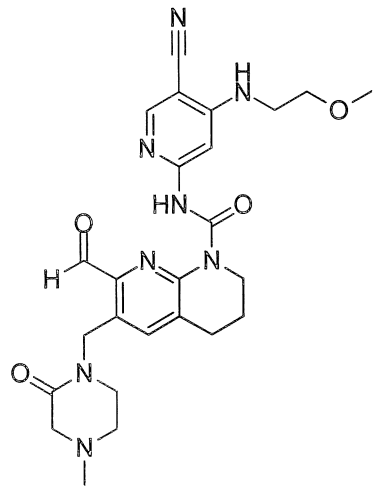
Ví dụ 82: (raxemic) N-(5-xyano-4-(quinuclidin-3-yloxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



Bổ sung nước axit clohydric (3M, 1ml) vào dung dịch chứa raxemic 6-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-N-(5-xyano-4-(quinuclidin-3-yloxy)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (chất trung gian 78, 120mg, 0,193mmol) trong THF (1,6ml) ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy trong 100 phút, bổ sung nước $NaHCO_3$ bão hòa, chiết hỗn hợp bằng DCM (3x), làm khô các lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 và làm bay hơi. Nghiền bằng sóng siêu âm phần cặn bằng EtOAc (2ml) và hexan (2ml) và tiếp đó lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng trắng nhờ nhờ.

(UPLC-MS 6) t_R 0,58 và 0,62, ESI-MS 463,3, $[M+H]^+$.

Ví dụ 83: *N*-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



Bổ sung axit clohydric đặc (0,40ml) vào dung dịch chứa *N*-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (chất trung gian 80, 470mg, 0,808mmol) trong THF (3ml) và nước (1ml) ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy trong 3 h ở nhiệt độ phòng, bổ sung nước $NaHCO_3$ bão hòa, chiết hỗn hợp bằng DCM (3x), làm khô các lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 và làm bay hơi. Nghiền bằng sóng siêu âm phần cặn bằng EtOAc (6ml) và pentan (6ml) và tiếp đó lọc. Thu được chất rắn màu trắng tiếp đó hòa tan trong DCM (6ml), bổ sung EtOAc (3ml), làm ấm dung dịch, bịt kín và giữ nguyên ở nhiệt độ phòng trong 2h. Lọc và làm khô thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,43 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,96 (t, br, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,96 – 3,90 (m, 2H), 3,52 - 3,46 (m, 2H), 3,39 – 3,33 (m, 2H), 3,30 – 3,21 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,02 (s, 2H), 2,93 – 2,86 (m, 2H), 2,61 – 2,56 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,95 – 1,85 (m, 2H).

(UPLC-MS 6) t_R 0,70, ESI-MS 507,2, $[M+H]^+$.

Điều chế các muối sau đây từ dạng bazơ tự do chứa *N*-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit bằng cách kết tủa bằng counterion thích hợp.

Malat với hệ số tỷ lượng 1:1 (mw 640,66), mp (DSC) 181,1 °C (khởi đầu): bổ sung axeton (2ml) vào hỗn hợp chứa axit malic (26,4mg, 0,197mmol) và *N*-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (100mg, 0,197mmol) và gia nhiệt hỗn hợp này trên khối nhỏ với các chu trình gia nhiệt – làm mát từ 55 đến 5 °C trong 7 chu trình lặp lại (tốc độ gia nhiệt: 1,5 °C/ phút, tốc độ làm mát: 0,25 °C/ phút). Thu chất rắn màu trắng bằng cách ly tâm và làm khô trong 18h ở 40 °C để thu được muối nêu ở đề mục này.

Tartrat với hệ số tỷ lượng 1:0,5 (mw 581,72), mp (DSC) 176,7 °C (khởi đầu). Điều chế dung dịch chứa axit tartaric (75,7mg) trong metanol (5ml) ở nhiệt độ phòng (0,1 M). Tiếp đó, bổ sung phần axit tartaric 0,1M trong dung dịch axeton (2ml) vào huyền phù chứa *N*-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (100mg) trong metanol (4ml)

và nghiền bằng sóng siêu âm hỗn hợp trong 1 phút tiếp đó gia nhiệt ở 55 °C kèm theo khuấy trong 2h. Tiếp đó, thu chất rắn màu trắng bằng cách lọc, rửa 2x bằng metanol (2ml), và làm khô trong 18h ở 40 °C trong chân không để thu được muối nêu ở đề mục này.

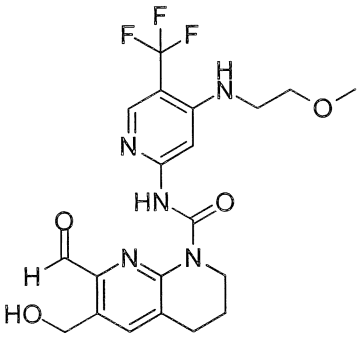
Tartrat có hệ số tỷ lượng 1:1 (mw 656,66), mp (DSC) 169,9 °C (khởi đầu): Điều chế dung dịch chứa axit tartaric (75,7mg) trong axeton (5ml) ở nhiệt độ phòng (0,1 M). Tiếp đó, bổ sung phần axit tartaric 0,1M trong dung dịch axeton (2ml) vào huyền phù chứa *N*-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (100mg) trong metanol (4ml) và nghiền bằng sóng siêu âm hỗn hợp trong 1 phút tiếp đó gia nhiệt ở 55 °C kèm theo khuấy trong 2h. Tiếp đó, thu chất rắn màu trắng bằng cách lọc, rửa 2x bằng axeton (2ml), và làm khô trong 18h ở 40 °C trong chân không để thu được muối nêu ở đề mục này.

Xitrat có hệ số tỷ lượng 1:0,5 (mw 602,73), mp (DSC) 168,4 °C (khởi đầu): Điều chế dung dịch chứa axit xitric (96,9mg) trong metanol (5ml) ở nhiệt độ phòng (0,1 M). Tiếp đó, bổ sung phần axit xitric 0,1M trong dung dịch metanol (2ml) vào huyền phù chứa *N*-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (100mg) trong metanol (4ml) và nghiền bằng sóng siêu âm hỗn hợp trong 1 phút tiếp đó gia nhiệt ở 55 °C kèm theo khuấy trong 2h. Tiếp đó, thu chất rắn màu trắng bằng cách lọc, rửa 2x bằng axeton (2ml), và làm khô trong 18h ở 40 °C trong chân không để thu được muối nêu ở đề mục này.

Xitrat có hệ số tỷ lượng 1:1 (mw 698,70), mp (DSC) 168,8 °C (khởi đầu): Điều chế dung dịch chứa axit xitric (96,9mg) trong axeton (5ml) ở nhiệt độ phòng (0,1 M). Tiếp đó, bổ sung phần axit xitric 0,1M trong dung dịch axeton (2ml) vào huyền phù chứa *N*-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (100mg) trong axeton (4ml) và nghiền bằng sóng siêu âm hỗn hợp trong 1 phút tiếp đó gia nhiệt ở 55 °C kèm theo khuấy trong 2h trước làm mát từ từ đến nhiệt độ phòng. Tiếp đó, thu chất rắn màu trắng bằng cách lọc, rửa 2x bằng axeton (2ml), và làm khô trong 18h ở 40°C trong chân không để thu được muối nêu ở đề mục này.

Theo cách khác, đặt N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (6,5g, 12,83mmol) trong bình phản ứng 4 cổ dung tích 500ml. Bổ sung 49ml axit axetic băng và khuấy huyền phù thu được ở 23 °C cho đến khi thu được hỗn hợp trong suốt. Trong bình thót cổ riêng, hòa tan axit 2-hydroxypropan-1,2,3-tricarboxylic khan (2,59g, 13,47mmol, 1,05 đương lượng) trong 49ml axit axetic băng ở 50°C cho đến khi thu được dung dịch trong suốt. Tiếp đó, bổ sung dung dịch này ở 23°C vào dung dịch N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit đã được điều chế. Khuấy hỗn hợp này trong 30 phút ở 23 °C và tiếp đó bổ sung từng giọt trong 1h vào 192ml etyl axetat đã được làm ấm đến 75 °C. Duy trì nhiệt độ trong khi bổ sung. Vào lúc cuối của sự bổ sung, làm mát từ từ nhiệt độ của hỗn hợp này đến 23 °C và duy trì 16h ở nhiệt độ này kèm khuấy nhẹ. Huyền phù đã được làm mát này đến 5-10 °C và lọc. Rửa bánh này bằng 15ml etyl axetat và 15ml axeton. Chuyển bánh thấm nước (khoảng 8,5g) vào bình thót cổ dung tích 500ml chứa 192ml axeton khô. Hồi lưu huyền phù thu được trong 24h. Lọc huyền phù và rửa bánh này 2 lần bằng 15ml axeton khô tiếp đó làm khô ở 50°C trong chân không trong một vài giờ để thu được muối nêu ở đề mục này.

Ví dụ 84: 7-formyl-6-(hydroxymetyl)-*N*-(4-((2-metoxyetyl)amino)-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

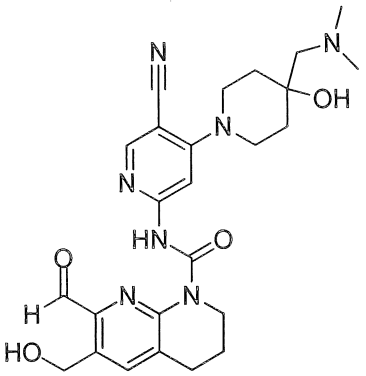


Từ chất trung gian 78A, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 82.

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ 60,44.

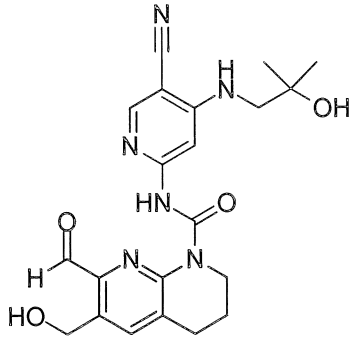
(UPLC-MS 6) t_R 0,88, ESI-MS 454,3, $[M+H]^+$.

Ví dụ 85: *N*-(5-xyano-4-(4-((dimetylamino)metyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



Từ chất trung gian 78B, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 82. (UPLC-MS 6) t_R 0,61, ESI-MS 494,4, $[M+H]^+$.

Ví dụ 86: *N*-(5-xyano-4-((2-hydroxy-2-metylpropyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

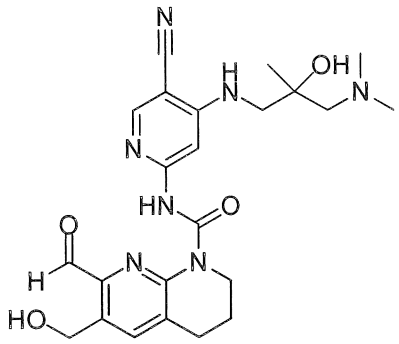


Bổ sung axit clohydric đặc (0,17ml) vào dung dịch chứa 6-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-*N*-(5-xyano-4-((2-hydroxy-2-metylpropyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (chất trung gian 78C, 30mg, 0,051mmol) trong THF (1ml) và nước (0,5ml) ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy trong 1 h ở nhiệt độ phòng bổ sung thêm axit clohydric đặc (0,17ml) và tiếp tục khuấy trong 4,5 giờ nữa. Tiếp đó, bổ sung nước $NaHCO_3$ bão hòa, chiết hỗn hợp bằng DCM (2x), làm khô các lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 và làm bay hơi. Tinh sạch phần cặn bằng

sắc ký điều chế pha đảo (RP 2) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

(UPLC-MS 6) t_R 0,78, ESI-MS 425,3, $[M+H]^+$.

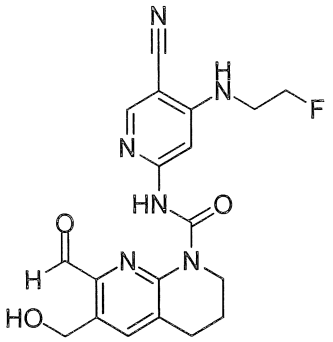
Ví dụ 87: (raxemic) *N*-(5-xyano-4-((3-(dimetylamino)-2-hydroxy-2-metylpropyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



Bổ sung axit clohydric đặc (0,17ml) vào dung dịch chứa 6-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-*N*-(5-xyano-4-((3-(dimetylamino)-2-hydroxy-2-metylpropyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (chất trung gian 78D, 33mg, 0,053mmol) trong THF (1ml) và nước (0,5ml) ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy trong 18h ở nhiệt độ phòng, tiếp đó bổ sung nước $NaHCO_3$ bão hòa, chiết hỗn hợp bằng DCM (2x), làm khô các lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 và làm bay hơi. Nghiền phần cặn với Et_2O để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

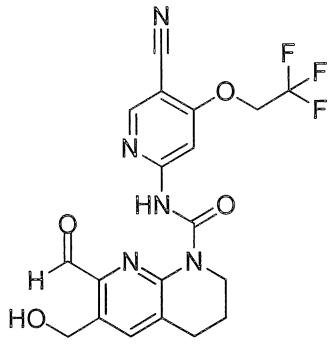
(UPLC-MS 6) t_R 0,78, ESI-MS 425,3, $[M+H]^+$.

Ví dụ 88: *N*-(5-xyano-4-((2-floetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



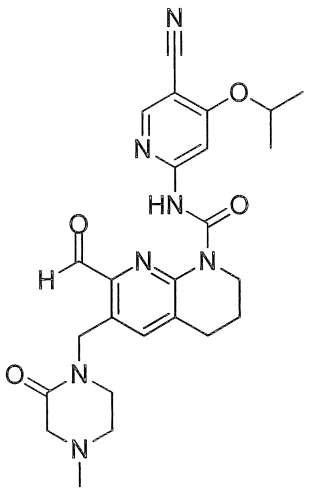
Từ chất trung gian 78E, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 87. (UPLC-MS 6) t_R 0,80, ESI-MS 399,2, $[M+H]^+$.

Ví dụ 89: *N*-(5-xyano-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



Từ chất trung gian 78F, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 87. (UPLC-MS 6) t_R 0,98 và 1,03 ESI-MS 436,2, $[M+H]^+$.

Ví dụ 92: N-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



Bổ sung axit clohydric đặc (0,15ml) vào dung dịch chứa N-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (chất trung gian 95, 188mg, 0,301mmol) trong THF (1,1ml) và nước (0,4ml) ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy trong 4 h ở nhiệt độ phòng, đánh giá phản ứng để được hoàn thành bằng HPLC/MS và bổ sung nước $NaHCO_3$ bão hòa, chiết hỗn hợp bằng DCM (3x), làm khô các lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 và làm bay hơi. Nghiền bằng sóng siêu âm phần cặn thô bằng EtOAc (6ml) và pentan (6ml) và tiếp đó lọc. Tiếp đó, gia nhiệt chất rắn màu trắng thu được và nghiền bằng sóng siêu âm bằng EtOAc đã được bổ sung (3ml). Việc lọc huyền phù đã được làm mát và làm khô thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,78 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,83 (septet, 1H), 3,99 – 3,95 (m, 2H), 3,30 – 3,25 (m, 2H), 3,04 (s, 2H), 2,94 – 2,90 (m, 2H), 2,61 – 2,56 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,96 – 1,88 (m, 2H), 1,36 (d, 6H).

(UPLC-MS 6) được ghi lại trong MeOH, t_R 0,83 và 0,88, ESI-MS 492,3 và 534,3, $[M+H]^+$ và $[M+MeOH+H]^+$.

Điều chế các muối sau đây từ các dạng bazơ tự do nêu trên chứa N-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit bằng cách kết tủa bằng counterion thích hợp.

Muối tartrat có hệ số tỷ lượng 1:1 (mw 641,63): Bổ sung dung dịch chứa axit L-(+)-tartaric trong axeton (0,1M, 2,03ml, 0,203mmol) vào huyền phù chứa N-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (100mg, 0,203mmol) trong axeton (5ml) ở nhiệt độ phòng. Làm ấm hỗn hợp này đến 55 °C, duy trì ở nhiệt độ này trong 3h và làm mát từ từ đến nhiệt độ phòng. Rửa chất kết tủa màu trắng đã được tạo ra bằng axeton và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

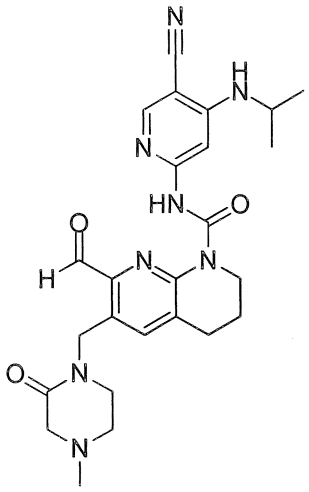
^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,80 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,86 (septet, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,00 – 3,95 (m, 2H), 3,31 – 3,26 (m, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,96 – 2,91 (m, 2H), 2,67 – 2,62 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,97 – 1,89 (m, 2H), 1,40 (d, 6H).

Muối tosylat có hệ số tỷ lượng 1:1 (mw 663,75): Bổ sung dung dịch chứa axit tosic trong axeton (0,1M, 2,03ml, 0,203mmol) vào huyền phù chứa N-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (100mg, 0,203mmol) trong axeton (5ml) ở nhiệt độ phòng. Làm ấm hỗn hợp này đến 55 °C, duy trì ở nhiệt độ này trong 3h và làm mát từ từ đến nhiệt độ phòng. Để dung dịch này ngoài không khí trong 18h và rửa chất kết tủa được tạo ra bằng axeton và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này,1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,81 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,86 (septet, 1H), 4,02 – 3,98 (m, 2H), 3,58 – 3,53 (br, m, 2H), 3,41 (br, s, 2H), 2,96 – 2,92 (m, 2H), 2,91 (br, s, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,98 – 1,90 (m, 2H), 1,41 (d, 6H).

Muối xitrat có hệ số tỷ lượng 1:1 (mw 683,68): Bổ sung dung dịch chứa axit xitric trong axeton (0,1M, 2,03ml, 0,203mmol) vào huyền phù chứa N-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (100mg, 0,203mmol) trong DCM (2ml) ở nhiệt độ phòng. Làm ấm hỗn hợp này với bể ở 65 °C, duy trì ở nhiệt độ này trong 10 phút và từ từ làm mát đến 5 °C. Thu chất kết tủa màu trắng đã được tạo ra, bổ sung axeton (5ml) và EtOH (1ml) và gia nhiệt hỗn hợp này ở 50 °C trong 3h. Làm mát hỗn hợp này đến 5°C, lọc và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,82 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,86 (septet, 1H), 4,01 – 3,97 (m, 2H), 3,33 – 3,28 (m, 2H), 3,14 (s, 2H), 2,97 – 2,93 (m, 2H), 2,74 (d, 2H), 2,72 – 2,67 (m, 2H), 2,65 (d, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,99 – 1,91 (m, 2H), 1,40 (d, 6H).

Ví dụ 95: N-(5-xyano-4-(isopropylamino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

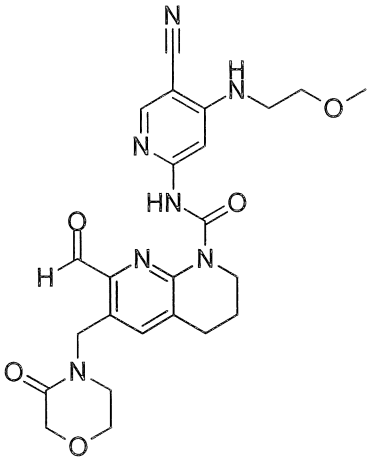


Từ chất trung gian 80A, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 92.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,45 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,62 (d, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,97 – 4,92 (m, 2H), 4,76 (septet, 1H), 3,25 – 3,21 (m, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,93 – 2,88 (m, 2H), 2,62 – 2,57 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,96 – 1,88 (m, 2H), 1,20 (d, 6H).

(UPLC-MS 6) t_R 0,81, ESI-MS 491,4, $[M+H]^+$.

Ví dụ 98: N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((3-oxomorpholino)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

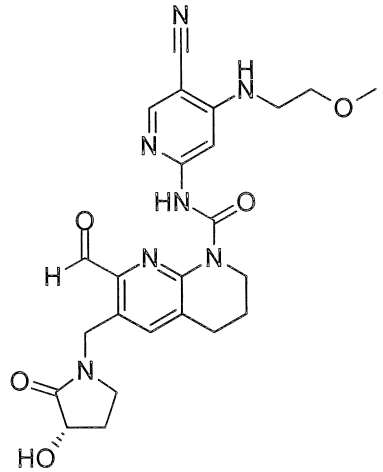


Từ chất trung gian 80B, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 92.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,59 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,98 (t, br, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 4,00 – 3,94 (m, 2H), 3,90 – 3,85 (m ,2H), 3,56 – 3,51 (m, 2H), 3,45 – 3,31 (m, 4H), 3,30 (s, 3H), 2,97 – 2,93 (m, 2H), 1,98 – 1,90 (m, 2H).

(UPLC-MS 6) t_R 0,88, ESI-MS 494,2, $[M+H]^+$.

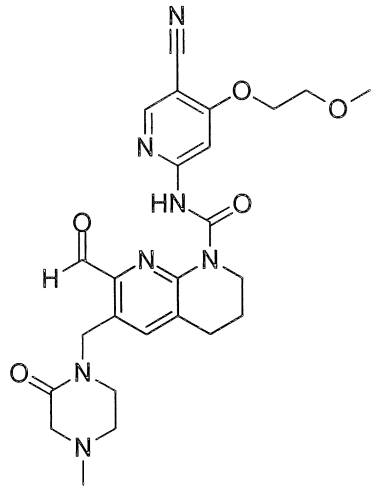
Ví dụ 100: (S)-N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((3-hydroxy-2-oxopyrolidin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



Bổ sung axit clohydric đặc (0,66ml) vào dung dịch chứa (S)-6-((3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-oxopyrolidin-1-yl)metyl)-N-(5-xyano-4-((2-

metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (chất trung gian 80C, 525mg, 0,803mmol) trong THF (10ml) và nước (2ml) ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy trong 15 h ở nhiệt độ phòng bổ sung nước $NaHCO_3$ bão hòa, chiết hỗn hợp bằng DCM (3x), làm khô các lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 và làm bay hơi. Nghiền bằng sóng siêu âm phần cặn bằng EtOAc (6ml) và pentan (6ml) và tiếp đó lọc. Tiếp đó, gia nhiệt chất rắn màu trắng thu được và khuấy bằng EtOAc (7ml) và DCM (3ml) trong 30 phút. Làm mát hỗn hợp này, bổ sung heptan (10ml) và lọc huyền phù để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.
(UPLC-MS 7) được ghi lại trong MeOH, t_R 0,69 và 0,78, ESI-MS 494,3, $[M+H]^+$ và 526,3 $[M+MeOH+H]^+$.

Ví dụ 101: N-(5-xyano-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



Bổ sung axit clohydric (4M, 8,6ml) vào dung dịch chứa N-(5-xyano-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (chất trung gian 107, 950mg, 1,72mmol) trong THF (15ml) ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy trong 4 h ở nhiệt độ phòng, bổ sung nước $NaHCO_3$ bão hòa, chiết hỗn hợp bằng DCM (3x), làm khô các lớp hữu cơ trên $MgSO_4$ và làm bay hơi. Khuấy phần cặn bằng EtOAc trong 20 phút tiếp đó pha loãng

bằng heptan và tiếp đó lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,83 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,38 - 4,32 (m, 2H), 4,01 – 3,95 (m, 2H), 3,79 – 3,73 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,29 – 3,23 (m, 2H), 3,06 (s, 2H), 2,97 – 2,91 (m, 2H), 2,65 – 2,59 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,98 – 1,92 (m, 2H).

(UPLC-MS 6) t_R 0,81 phút, ESI-MS 508,2, $[M+H]^+$.

Điều chế các muối sau đây từ các dạng bazơ tự do nêu trên chứa N-(5-xyano-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit bằng cách kết tủa bằng counterion thích hợp.

Malat có hệ số tỷ lượng 1:1 (mw 641,63): Bổ sung từng giọt dung dịch chứa axit L-malic (39,6mg, 0,296mmol) trong axeton (3ml) vào dung dịch chứa N-(5-xyano-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (150mg, 0,296mmol) trong axeton (2ml) ở nhiệt độ phòng và tiếp đó gia nhiệt hỗn hợp ở hồi lưu trong 30 phút. Để hỗn hợp đã được làm mát ngoài khí quyển cho đến khi giảm thể tích đến 3ml tiếp đó bịt kín và giữ 18 h ở 4 °C. Tiếp đó, thu chất rắn bằng cách lọc, rửa bằng Et_2O, và làm khô trong 18h ở 40 °C trong chân không để thu được muối nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu be.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,78 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,33 - 4,26 (m, 2H), 4,20 (t, 1H). 3,98 – 3,92 (m, 2H), 3,75 – 3,66 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,26 – 3,22 (m, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,92 – 2,85 (m, 2H), 2,63 – 2,51 (m, 3H), 2,42 – 2,36 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,03 (s, 1H), 1,96 – 1,88 (m, 2H).

Tosylat có hệ số tỷ lượng 1:1 (mw 679,75): Bổ sung từng giọt dung dịch chứa axit para-toluen sulphonic (49,1mg, 0,258mmol) trong axeton (3ml) vào dung dịch chứa N-(5-xyano-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (131mg, 0,258mmol) trong diclometan (5ml) đến nhiệt độ phòng. Sau khi việc bổ sung hoàn thành, bổ sung thêm diclometan (3ml) và khuấy hỗn hợp này trong 5 h ở nhiệt độ phòng. Tiếp đó, thu chất rắn màu trắng bằng cách lọc, rửa bằng axeton, và làm khô trong 18h ở 40 °C trong chân không để thu được muối nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,78 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,36 - 4,30 (m, 2H), 4,00 – 3,95 (m, 3H), 3,76 – 3,67 (m, 2H), 3,53 – 3,48 (s, br, 2H), 3,34 – 3,23 (m, 8H), 2,92 – 2,85 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,97 – 1,90 (m, 2H).

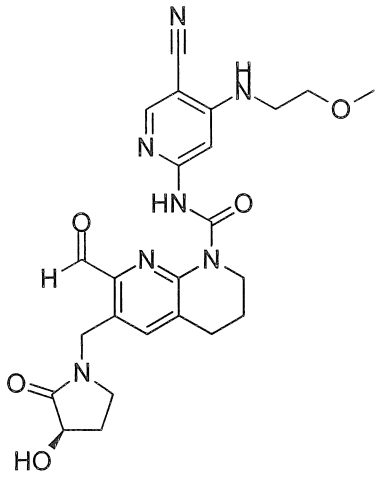
Tartrat có hệ số tỷ lượng 1:1 (mw 657,63): Bổ sung dung dịch chứa axit L-(+)-tartaric (44mg, 0,296mmol) trong axeton (5ml) vào huyền phù chứa N-(5-xyano-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (150mg, 0,296mmol) trong axeton (5ml) ở nhiệt độ phòng. Khuấy hỗn hợp này ở 50 °C trong 30 phút, gạn để loại bỏ lượng nhỏ chất không tan và làm mát từ từ đến nhiệt độ phòng. Thu chất kết tủa bằng cách lọc và làm khô trong chân không ở 50 °C để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu be.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,78 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,33 - 4,26 (m, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,98 – 3,92 (m, 2H), 3,75 – 3,66 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,27 – 3,23 (m, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,92 – 2,85 (m, 2H), 2,63 – 2,59 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,96 – 1,88 (m, 2H).

Muối xitrat có hệ số tỷ lượng 1:1 (mw 699,68): Bổ sung dung dịch chứa axit xitric (0,1M, 1,97ml, 0,197mmol) vào huyền phù chứa N-(5-xyano-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (100mg, 0,197mmol) trong axeton (5ml) ở nhiệt độ phòng. Khuấy hỗn hợp này ở 55 °C trong 3h, làm mát từ từ đến nhiệt độ phòng, thu chất kết tủa màu trắng bằng cách lọc và làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,84 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,38 - 4,32 (m, 2H), 4,02 – 3,96 (m, 2H), 3,79 – 3,73 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,31 – 3,25 (m, 2H), 3,14 (s, 2H), 2,98 – 2,92 (m, 2H), 2,74 (d, 2H), 2,73 – 2,68 (m, 2H), 2,65 (d, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,99 – 1,93 (m, 2H).

Ví dụ 105: (*R*)-N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((3-hydroxy-2-oxopyrolidin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

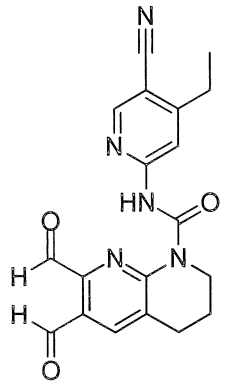


Từ chất trung gian 80F, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 100.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,49 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,99 (t, 1H), 5,60 (d, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,25 – 4,19 (m ,1H), 4,00 – 3,95 (m, 2H), 3,65 – 3,14 (m, 6H), 3,30 (s, 3H), 2,98 – 2,92 (m, 2H), 1,99 – 1,91 (m, 2H), 1,79 – 1,72 (m, 2H).

(UPLC-MS 6) t_R 0,79 phút, ESI-MS 494,3, $[M+H]^+$.

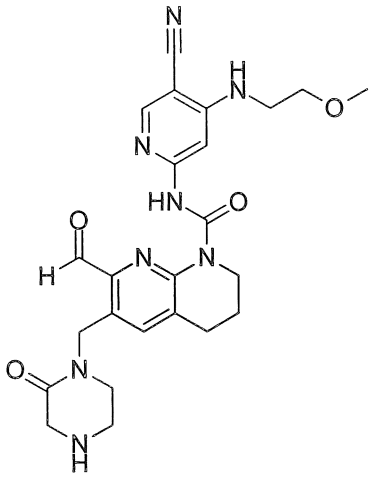
Ví dụ 106: N-(5-xyano-4-etylpyridin-2-yl)-6,7-diformyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



Bổ sung axit clohydric đặc (0,10ml) vào dung dịch chứa N-(5-xyano-4-etylpyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (chất trung gian 110, 50mg, 0,122mmol) trong THF (4ml) và nước (0,5ml) ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy trong 3 h, bổ sung thêm axit clohydric đặc (0,10ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng

trong 48 h nữa ở nhiệt độ phòng. Bổ sung nước $NaHCO_3$ bão hòa, chiết hỗn hợp bằng DCM (2x), làm khô các lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu be. (UPLC-MS 6) t_R 1,13 phút, ESI-MS 364,2, $[M+H]^+$.

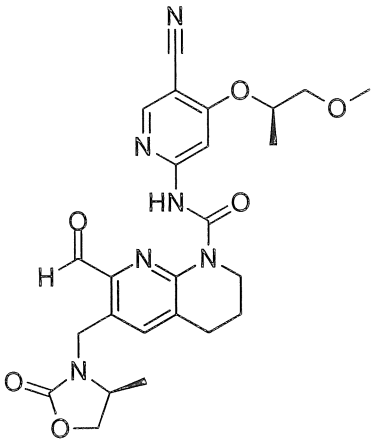
Ví dụ 110: N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit hydroclorua.



Bổ sung axit clohydric đặc (0,31ml) vào dung dịch chứa N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-((2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (chất trung gian 121, 250mg, 0,371mmol) trong THF (10ml) và nước (2ml) ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy trong 18h ở nhiệt độ phòng làm bay hơi hỗn hợp phản ứng. Tinh sạch phần cặn bằng HPLC pha đảo (RP 2) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,65 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 9,78 (s, br, 2H), 8,28 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,05 (t, br, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,99 – 3,92 (m, 2H), 3,85 - 3,74 (m, 2H), 3,57 – 3,36 (m, 8H), 3,29 (s, 3H), 2,98 – 2,90 (m, 2H), 1,99 – 1,92 (m, 2H). (UPLC-MS 7) t_R 0,63 phút, ESI-MS 493,4, $[M+H]^+$.

Ví dụ 115: N-(5-xyano-4-(((R)-1-metoxypropan-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(((S)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

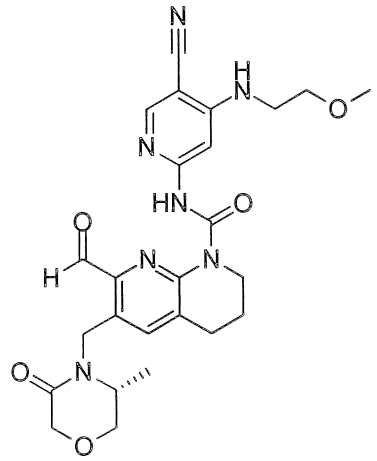


Từ chất trung gian 147, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 92. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký pha thường (cột RediSep® 12g) tách rửa bằng gradien từ CH_2Cl_2 đến MeOH 10% trong CH_2Cl_2. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bọt màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,83 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 4,91 – 4,82 (m, 1H), 4,77 (dd, 2H), 4,51 – 4,43 (m, 1H), 4,04 – 3,95 (m, 2H), 3,93 – 3,83 (m, 2H), 3,60 (d, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,98 – 2,93 (m, 2H), 2,00 – 1,91 (m, 2H), 1,35 (d, 3H), 1,16 (d, 3H).

(UPLC-MS 6) t_R 1,07 phút, ESI-MS 509,3, $[M+H]^+$.

Ví dụ 118: (*R*)-N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((3-metyl-5-oxomorpholino)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

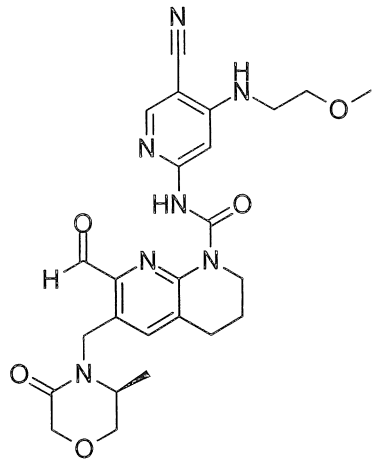


Từ chất trung gian 80G, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 92. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này trực tiếp dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,51 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,99 (t, br, 1H), 5,10 (d, 1H), 4,77 (d, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,99 – 3,94 (m, 2H), 3,89 (dd, 1H), 3,66 (dd, 1H), 3,54 – 3,44 (m, 3H), 3,40 – 3,34 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,99 - 2,92 (m, 2H), 1,98 – 1,90 (m, 2H), 1,19 (d, 3H).

(UPLC-MS 7) t_R 0,94 phút, ESI-MS 508,4, $[M+H]^+$.

Ví dụ 120: (*S*)-N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((3-metyl-5-oxomorpholino)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

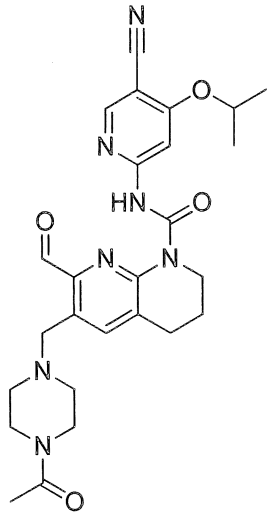


Từ chất trung gian 80H, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 92. Tinh sạch phần cặn thô bằng sắc ký pha thường: cột silica RediSep®, tách rửa bằng gradien từ heptan đến EtOAc. Gom phần chứa sản phẩm, làm bay hơi và nghiền bằng EtOAc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,50 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,98 (t, br, 1H), 5,10 (d, 1H), 4,77 (d, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,99 – 3,94 (m, 2H), 3,89 (dd, 1H), 3,66 (dd, 1H), 3,54 – 3,44 (m, 3H), 3,40 – 3,34 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,99 - 2,92 (m, 2H), 1,98 – 1,90 (m, 2H), 1,19 (d, 3H).

(UPLC-MS 7) t_R 0,94 phút, ESI-MS 508,4, $[M+H]^+$.

Ví dụ 134: 6-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit.

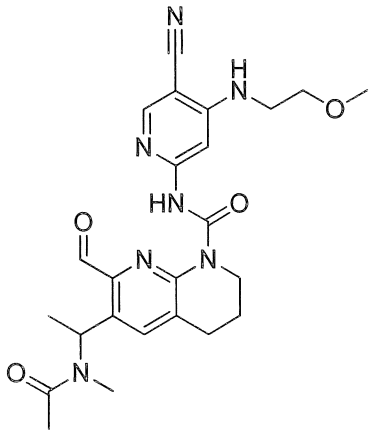


Từ chất trung gian 179, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 92. Nghiền sản phẩm thô bằng sóng siêu âm trong hỗn hợp chứa etyl axetat và n-hexan (1:1), lọc phần cặn, rửa bằng n-hexan bổ sung và làm khô, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

(UPLC-MS 3) t_R 0,89 phút; ESI-MS 506,3 $[M+H]^+$.

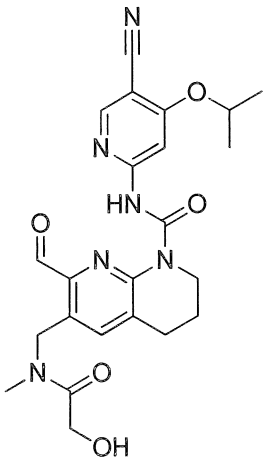
1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 13,88 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 4,88 – 4,80 (m, 1H), 4,13 – 4,07 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,49 – 3,45 (m, 2H), 2,97 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,55 – 2,50 (m, 2H), 2,48 – 2,43 (m, 2H), 2,11 – 2,03 (m, 5H), 1,45 (d, J = 6,1 Hz, 6H).

Ví dụ 135: (raxemic) *N*-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(1-(*N*-metylaxetamido)etyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit.



Từ chất trung gian 180, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 92. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng cách tạo huyền phù trong EtOAc, khuấy trong 2h, tiếp đó lọc và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.
(UPLC-MS 3) t_R 0,89 phút; ESI-MS 480,2 $[M+H]^+$.
1H NMR (600 MHz, DMSO-d6) (cho thấy hỗn hợp trùng của các rotame của hợp chất nêu ở đề mục này trong hỗn hợp thích hợp của 0,7:0,3) δ 13,51 (s, 0,3H), 13,43 (s, 0,7H), 10,12 (s, 0,7H), 10,04 (s, 0,3H), 8,29 (s, 0,3H), 8,28 (s, 0,7H), 7,92 (s, 0,3H), 7,89 (s, 0,7H), 7,53 (s, 1H), 7,03 (t, 0,3H), 6,99 (t, 0,7H), 6,29 – 6,20 (m, 0,7H), 5,96 – 5,88 (m, 0,3H), 4,02 – 3,93 (m, 2H), 3,53 (t, 2H), 3,44 – 3,37 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,02 – 2,93 (m, 2H), 2,89 (s, 2,1H), 2,68 (s, 0,9H), 2,10 (s, 0,9H), 2,02 – 1,89 (m, 4,1H), 1,53 (d, 0,9H), 1,44 (d, 2,1H).

Ví dụ 141: *N*-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-formyl-6-((2-hydroxy-*N*-metylaxetamido)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit.

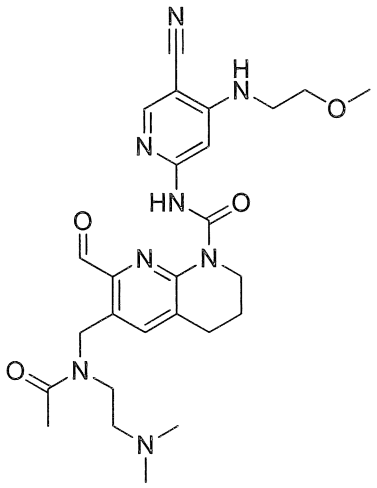


Bổ sung nước HCl 37% (1,12ml, 13,64mmol) vào dung dịch chứa 2-(((8-((5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)carbamoyl)-2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)metyl)(metyl)amino)-2-oxoetyl axetat (chất trung gian 195, 378mg, 0,682mmol) trong THF (1,7ml) và nước (1,7ml) ở nhiệt độ phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 9,5 h ở nhiệt độ phòng, làm ngừng bằng cách bổ sung nước $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng DCM (3x). Làm khô các lớp hữu cơ gom được sử dụng Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi. Hòa tan sản phẩm thô

trong DMF, lọc để loại bỏ tạp chất không tan và tinh sạch bằng HPLC điều chế pha đảo tách rửa bằng gradien của MeCN và nước (RP 5, H_2O/MeCN 95:05 đến 00:100 trong 20 phút). Thu các phần chứa sản phẩm, cô đặc, pha loãng với nước và bazơ hóa bằng $NaHCO_3$. Chiết hỗn hợp bằng DCM (2x), làm khô sử dụng Na_2SO_4, lọc và cô đặc. Nghiền chất rắn màu đỏ nhạt thu được trong MeCN, lọc và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

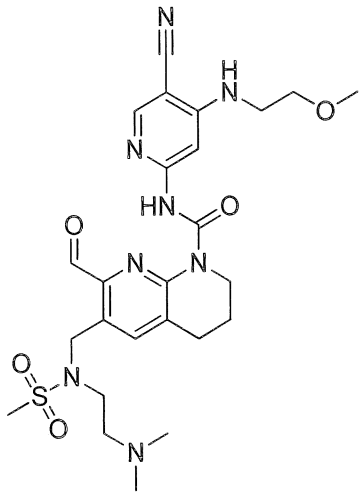
(UPLC-MS 3) t_R 0,72 phút; ESI-MS 469,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 143: *N*-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-6-((*N*-(2-(dimetylamino)etyl)axetamido)metyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit.



Từ chất trung gian 197A, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 92. Tạo huyền phù sản phẩm thô trong diisopropyl ete, nghiền bằng sóng siêu âm trong 5 phút, lọc và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu.
(UPLC-MS 3) t_R 0,68 phút; ESI-MS 523,3 $[M+H]^+$.
1H NMR (600 MHz, DMSO-d6) (cho thấy hỗn hợp trùng của các rotame của hợp chất nêu ở đề mục này trong hỗn hợp thích hợp của 0,7:0,3) δ 13,54 (s, 0,7H), 13,52 (s, 0,3H), 10,07 (s, 0,7H), 10,06 (s, 0,3H), 8,29 (s, 1H), 7,69 (s, 0,3H), 7,57 (s, 0,7H), 7,54 (s, 1H), 7,06 – 6,99 (m, 1H), 4,97 (s, 0,6H), 4,87 (s, 1,4H), 4,01 – 3,95 (m, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,43 – 3,36 (m, 4H), 3,30 (s, 3H), 2,97 (t, 0,6H), 2,93 (t, 1,4H), 2,38 (t, 1,4H), 2,30 (t, 0,6H), 2,19 – 2,08 (m, 8,1H), 1,97 – 1,90 (m, 2,9H).

Ví dụ 144: *N*-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-6-((*N*-(2-(dimetylamino)etyl)metylsulfonamido)metyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit.

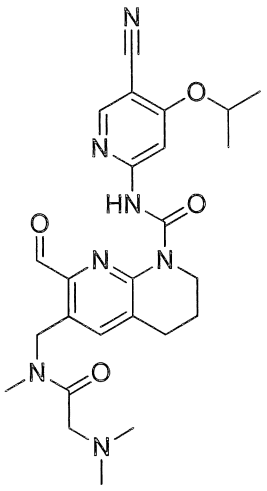


Từ chất trung gian 200, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 92. Hòa tan nguyên liệu thô trong Et_2O và tạo kết tủa bằng cách làm bay hơi dung môi. Lọc chất rắn thu được và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

(UPLC-MS 3) t_R 0,73 phút, ESI-MS 559,3 $[M+H]^+$.

1H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 13,54 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,02 (t, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,01 – 3,96 (m, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,43 – 3,37 (m, 2H), 3,31 – 3,25 (m, 5H), 3,11 (s, 3H), 2,96 (t, 2H), 2,28 (t, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,99 – 1,92 (m, 2H).

Ví dụ 145: *N*-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-6-((2-(dimetylamino)-*N*-metylaxetamido)metyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit.

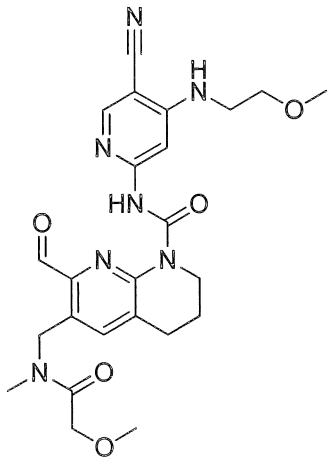


Từ chất trung gian 202, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 92. Phân lập phần cặn thô dưới dạng muối HCl sau khi kết tinh từ diisopropyl ete và DCM. Đối với bazơ tự do, chiết chất rắn từ nước Na_2CO3 bão hòa và DCM. Gom các pha hữu cơ và làm khô sử dụng Na_2SO_4, lọc và cô đặc dung môi. Hòa tan sản phẩm trong DCM, Et_2O và n-hexan và kết tủa bằng cách làm bay hơi từ từ dung môi. Lọc chất rắn thu được và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

(UPLC-MS 3) t_R 0,86 phút, ESI-MS 494,4 $[M+H]^+$.

1H NMR (600 MHz, DMSO-d6) (cho thấy hỗn hợp trùng của các rotame của hợp chất nêu ở đề mục này trong hỗn hợp thích hợp của 0,7:0,3) δ 13,85 (s, 0,3H), 13,84 (s, 0,7H), 10,10 (s, 0,7H), 10,08 (s, 0,3H), 8,59 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,57 (s, 0,3H), 7,54 (s, 0,7H), 5,07 (s, 0,6H), 4,88 – 4,81 (m, 2,4H), 4,02 – 3,97 (m, 2H), 3,20 (s, 1,4H), 3,06 (s, 2,1H), 3,04 (s, 0,6H), 2,98 (t, 0,6H), 2,93 (t, 1,4H), 2,82 (s, 0,9H), 2,24 (s, 4,2H), 2,13 (s, 1,8H), 1,99 – 1,92 (m, 2H), 1,40 (d, 6H).

Ví dụ 148: *N*-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((2-metoxy-*N*-metylaxetamido)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit.

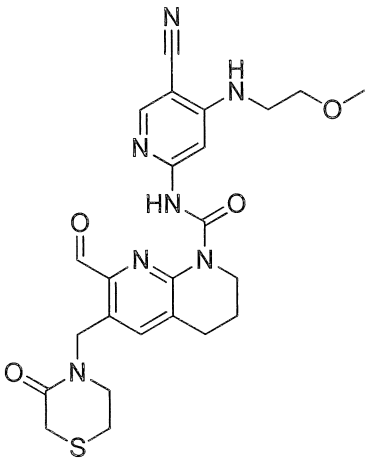


Từ chất trung gian 206, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 92. Hòa tan sản phẩm thô trong DCM và Et_2O và tạo kết tủa bằng cách làm bay hơi từ từ dung môi. Lọc chất rắn thu được và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu hồng nhạt.

(UPLC-MS 3) t_R 0,89 phút, ESI-MS 496,3 $[M+H]^+$.

1H NMR (600 MHz, DMSO-d6) (cho thấy hỗn hợp trùng của các rotame của hợp chất nêu ở đề mục này trong hỗn hợp thích hợp của 0,7:0,3) δ 13,52 (s, 0,7H), 13,51 (s, 0,3H), 10,07 (s, 0,7H), 10,04 (s, 0,3H), 8,28 (s, 1H), 7,58 – 7,54 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,05 – 6,98 (m, 1H), 4,89 (s, 0,6H), 4,87 (s, 1,4H), 4,25 (s, 1,4H), 4,08 (s, 0,6H), 4,01 – 3,95 (m, 2H), 3,56 – 3,51 (m, 2H), 3,42 – 3,37 (m, 2H), 3,36 – 3,32 (m, 6H), 3,00 – 2,91 (m, 4,1H), 2,83 (s, 0,9H), 1,98 – 1,91 (m, 2H).

Ví dụ 149: *N*-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((3-oxothiomorpholino)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit.

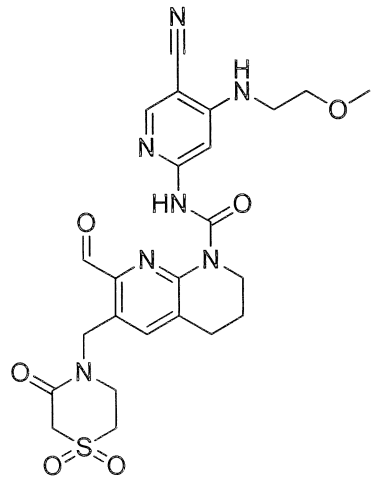


Từ chất trung gian 207, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 92. Hòa tan nguyên liệu thô trong DCM và Et_2O và tạo kết tủa bằng cách làm bay hơi từ từ dung môi. Lọc chất rắn thu được và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu hồng.

(UPLC-MS 3) t_R 0,95 phút, ESI-MS 510,4 $[M+H]^+$.

1H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 13,51 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,01 (t, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,00 – 3,92 (m, 2H), 3,66 – 3,58 (m, 2H), 3,53 (t, 2H), 3,42 – 3,37 (m, 4H), 3,30 (s, 3H), 2,97 – 2,87 (m, 4H), 1,98 – 1,91 (m, 2H).

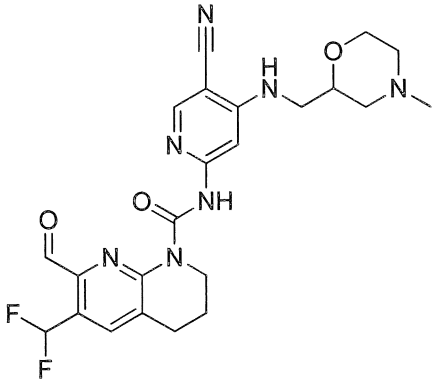
Ví dụ 150: *N*-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-6-((1,1-dioxido-3-oxothiomorpholino)metyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit.



Từ chất trung gian 213, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 92. Tạo huyền phù sản phẩm và nghiền bằng sóng siêu âm trong Et_2O. Lọc chất rắn, rửa bằng Et_2O và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. (UPLC-MS 3) t_R 0,85 phút, ESI-MS 542,3 $[M+H]^+$.

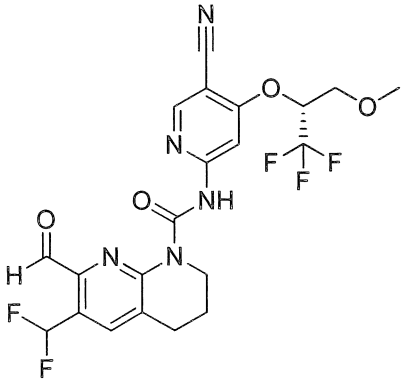
1H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 13,56 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,08 (t, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,07 – 4,01 (m, 2H), 3,85 – 3,80 (m, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,49 – 3,42 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,99 (t, 2H), 2,08 – 1,97 (m, 2H).

Ví dụ 161: (raxemic) N-(5-xyano-4-(((4-metylmorpholin-2-yl)metyl)amino)pyridin-2-yl)-6-(diflometyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



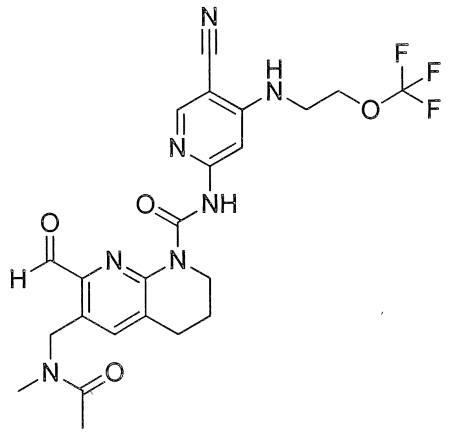
Bổ sung axit clohydric (4 M, 3,5ml) vào dung dịch chứa (raxemic) N-(5-xyano-4-(((4-metylmorpholin-2-yl)metyl)amino)pyridin-2-yl)-6-(diflometyl)-7-(dimetoxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (chất trung gian 232B, 55mg, 0,103mmol) trong THF (2ml) ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy trong 2h ở nhiệt độ phòng, bổ sung nước $NaHCO_3$ bão hòa và chiết hỗn hợp bằng DCM. Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và làm bay hơi. Nghiền phần cặn và nghiền bằng sóng siêu âm bằng DCM để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. (UPLC-MS 3) t_R 0,79 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 486,4.

Ví dụ 173: (R)-N-(5-xyano-4-((1,1,1-triflo-3-metoxypropan-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-6-(diflometyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



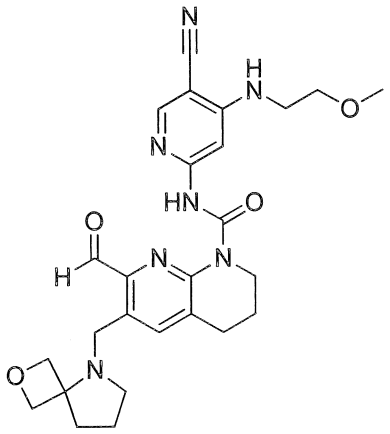
Từ chất trung gian 232N, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 161, nghiền chất rắn thô bằng Et_2O, tiếp đó lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.
(UPLC-MS 3) t_R 1,25 phút; MS m/z [M+H]+ 500,3.

Ví dụ 188: N-(5-xyano-4-((2-(triflometoxy)etyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((N-metylaxetamido)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



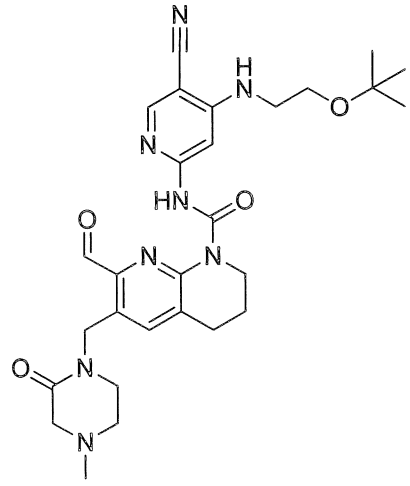
Từ chất trung gian 233I, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 161, tạo huyền phù nguyên liệu thô trong EtOAc và gia nhiệt ở 75°C trong 20 phút tiếp đó làm mát xuống và lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.
(UPLC-MS 3) t_R 1,01 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 520.

Ví dụ 193: 6-(2-oxa-5-azaspiro[3,4]octan-5-ylmetyl)-N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



Từ chất trung gian 120B, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 161, thu được hợp chất nêu ở đề mục này một cách trực tiếp.
(UPLC-MS 3) t_R 0,84 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 506.

Ví dụ 196: N-(4-((2-(tert-butoxy)etyl)amino)-5-xyanopyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

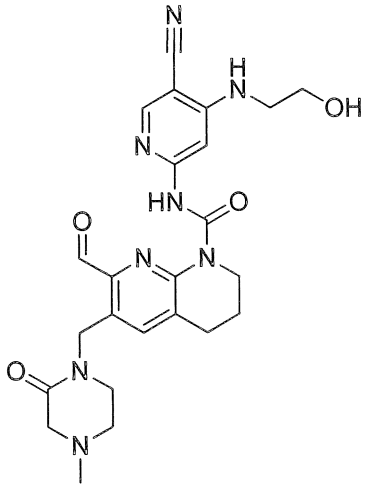


Bổ sung axit clohydric (4M, 10,9ml) vào dung dịch chứa N-(4-((2-(tert-butoxy)etyl)amino)-5-xyanopyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (chất trung gian 120C, 1,3g,

2,19mmol) trong THF (20ml) ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy trong 1 h ở nhiệt độ phòng, bổ sung nước $NaHCO_3$ bão hòa và chiết hỗn hợp bằng DCM. Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$ và làm bay hơi. Nghiền phần cặn với Et_2O để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

(UPLC-MS 3) t_R 0,90 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 549.

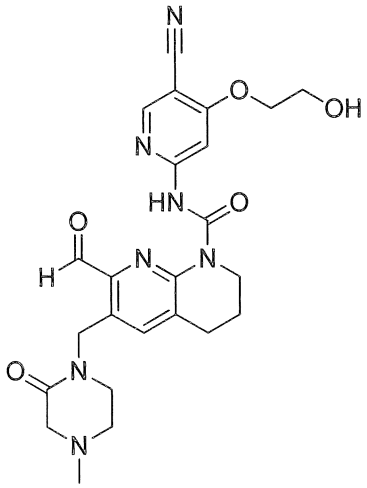
Ví dụ 197: N-(5-xyano-4-((2-hydroxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



Xử lý dung dịch chứa N-(4-((2-(tert-butoxy)etyl)amino)-5-xyanopyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (Ví dụ 196, 1,11g, 2,02mmol) trong DCM (10ml) bằng CF_3CO_2H (1,56ml, 20,23mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 48 h. Làm ngừng phản ứng này bằng cách bổ sung dung dịch bão hòa Na_2CO_3. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 16 h. Chiết lớp nước bằng DCM (x2) và cô đặc dịch chiết hữu cơ gom được trong áp suất giảm. Hòa tan chất rắn với lượng cực tiểu của DCM với một giọt MeOH, tiếp đó bổ sung Et_2O để thu được chất kết tủa mà được lọc. Nghiền chất rắn với Et_2O và lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

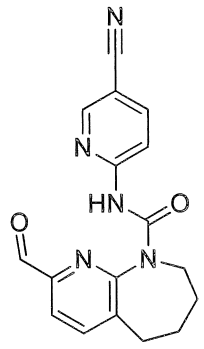
(UPLC-MS 3) t_R 0,56 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 493.

Ví dụ 199: N-(5-xyano-4-(2-hydroxyetoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



Từ chất trung gian 235G, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 161, tạo huyền phù nguyên liệu thô trong EtOAc, khuấy ở 85 °C trong 30 phút tiếp đó làm mát xuống đến nhiệt độ phòng và lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. (UPLC-MS 3) t_R 0,63 phút; MS m/z [M+H]+ 494.

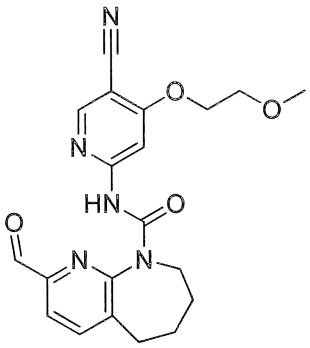
Ví dụ 201: N-(5-xyanopyridin-2-yl)-2-formyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[2,3-b]azepin-9(6H)-cacboxamit



Bổ sung axit clohydric đặc (0,65ml) vào dung dịch chứa N-(5-xyanopyridin-2-yl)-2-(dimetoxymetyl)-7,8-dihydro-5H-pyrido[2,3-b]azepin-9(6H)-cacboxamit (chất trung gian 236, 29mg, 0,079mmol) trong THF (0,9ml) ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy trong 1 h ở nhiệt độ phòng, bổ sung nước $NaHCO_3$ bão hòa và chiết hỗn hợp bằng DCM (3x). Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và làm bay hơi. Nghiền phần cặn với Et_2O để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

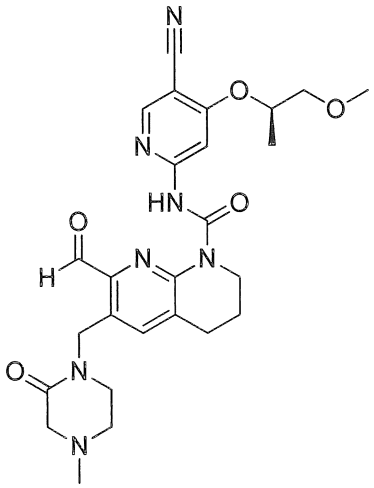
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,00 (br s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,67 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 3,73 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,72 (m, 2H). (UPLC-MS 6) t_R 0,93 phút, ESI-MS 322,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 202: N-(5-xyano-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)-2-formyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[2,3-b]azepin-9(6H)-cacboxamit



Từ chất trung gian 108 và 237, cặp đôi và khử bảo vệ theo cách tương tự chất trung gian 236 và Ví dụ 201, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,97 (br s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 4,34 (m, 2H), 3,84-3,64 (br m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,91 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,72 (m, 2H). (UPLC-MS 6) t_R 0,97 phút, ESI-MS 396,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 205: (R)-N-(5-xyano-4-((1-metoxypropan-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



Từ chất trung gian 145 và 81, kết hợp theo cách tương tự chất trung gian 236, nhưng sử dụng DMF thay cho THF, và khử bảo vệ theo cách tương tự Ví dụ 201, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng trắng nhờ nhờ.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,84 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,87 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,29 (m, 2H), 3,07 (s, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,34 (d, 3H).

(UPLC-MS 6) t_R 0,82 phút, ESI-MS 522,2 $[M+H]^+$.

Điều chế các muối sau đây từ các dạng bazơ tự do nêu trên chứa (*R*)-N-(5-xyano-4-((1-metoxypropan-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit bằng cách kết tủa bằng counterion thích hợp.

Tartrat có hệ số tỷ lượng 1:1 (mw 671,66): Bổ sung dung dịch chứa axit L-(+)-tartaric trong axeton (0,1M, 2,0ml, 0,200mmol) vào huyền phù chứa (*R*)-N-(5-xyano-4-((1-metoxypropan-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (103mg, 0,197mmol) trong axeton (4ml) ở nhiệt độ phòng. Làm ấm hỗn hợp này đến 55 °C, duy trì ở nhiệt độ này trong 2,5 giờ kèm theo nghiền bằng sóng siêu âm và tiếp đó làm mát từ từ đến 5 °C. Thu chất kết tủa được tạo ra bằng cách lọc và làm khô trong chân không ở 40 °C để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,83 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,87 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,29 (m, 2H), 3,09 (s, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,34 (d, 3H).

Tosylat có hệ số tỷ lượng 1:1 (mw 693,78): Bổ sung dung dịch chứa axit tosic trong axeton (0,1M, 2,0ml, 0,200mmol) vào huyền phù chứa (*R*)-N-(5-xyano-4-((1-metoxypropan-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (100mg, 0,192mmol) trong axeton (4ml) ở nhiệt độ phòng. Làm ấm hỗn hợp này đến 55 °C, duy trì ở nhiệt độ này trong 2,5 h kèm theo nghiền bằng sóng siêu âm và tiếp đó làm mát từ từ đến nhiệt độ phòng. Sau khi để yên 18h ở 5 °C, bổ sung n-hexan (6ml), thu chất rắn bằng cách lọc và tiếp đó làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,80 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,86 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,36 (br, m, 5H), 3,32 (s, 3H), 2,94 (s, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,34 (d, 3H).

Xitrat có hệ số tỷ lượng 1:1 (mw 713,71): Bổ sung dung dịch chứa axit xitric trong axeton (0,1M, 2,0ml, 0,200mmol) vào huyền phù chứa (*R*)-N-(5-xyano-4-((1-metoxypropan-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (100mg, 0,192mmol) trong axeton (4ml) ở nhiệt độ phòng. Làm ấm hỗn hợp này đến 55 °C, duy trì ở nhiệt độ này trong 2,5 h kèm theo nghiền bằng sóng siêu âm và tiếp đó làm mát từ từ đến nhiệt độ phòng. Sau khi để yên 18h ở 5 °C thu chất rắn bằng cách lọc, rửa bằng axeton và tiếp đó làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

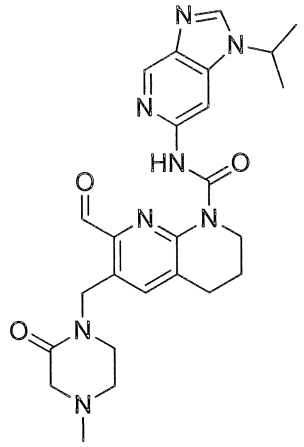
^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,81 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,85 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 3,13 (s, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,73 (d, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,64 (d, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,34 (d, 3H).

Malat có hệ số tỷ lượng 1:1 (mw 655,58): Bổ sung dung dịch chứa L-malic acid trong axeton (0,1M, 2,0ml, 0,200mmol) vào huyền phù chứa (*R*)-N-(5-xyano-4-((1-

metoxypropan-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (100mg, 0,192mmol) trong axeton (4ml) ở nhiệt độ phòng. Làm ấm hỗn hợp này đến 55 °C, duy trì ở nhiệt độ này trong 2,25 h kèm theo nghiền bằng sóng siêu âm và tiếp đó làm mát đến nhiệt độ phòng. Bổ sung n-Hexan (6ml), thu chất rắn bằng cách lọc và tiếp đó làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,84 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,87 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,99 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,29 (m, 2H), 3,09 (s, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,34 (d, 3H).

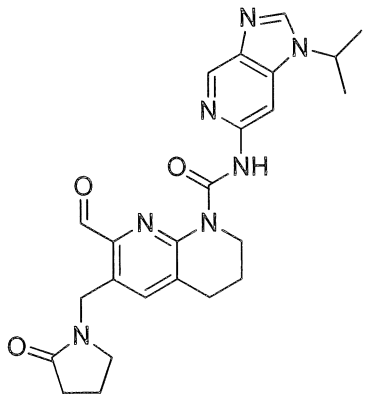
Ví dụ 216: 7-formyl-N-(1-isopropyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit



Từ chất trung gian 253 và 254, cặp đôi và khử bảo vệ theo cách tương tự chất trung gian 37 và Ví dụ 201, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu be.

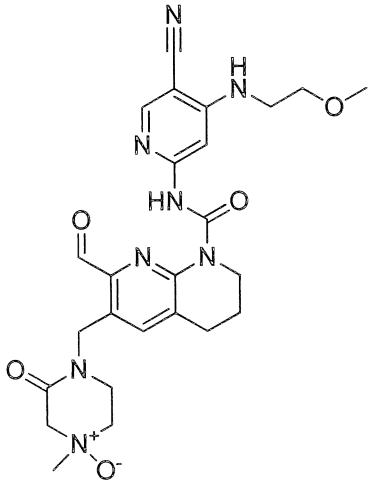
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,45 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,70 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,93 (m, 2H), 1,53 (d, 6H). (UPLC-MS 6) t_R 0,64 phút, ESI-MS 491,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 220: 7-formyl-N-(1-isopropyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-6-((2-oxopyrolidin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit



Từ chất trung gian 262 và 254, cặp đôi và khử bảo vệ theo cách tương tự chất trung gian 37 và Ví dụ 201, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,46 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,70 (m, 1H), 3,99 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 1,90-2,01 (m, 4H), 1,53 (d, 6H). (UPLC-MS 6) t_R 0,80 phút, ESI-MS 462,3 $[M+H]^+$.

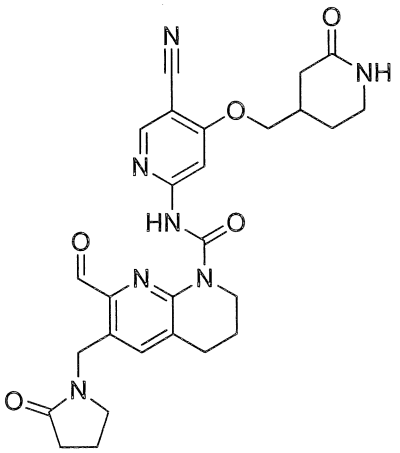
Ví dụ 222: 4-((8-((5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)carbamoyl)-2-formyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)metyl)-1-metyl-3-oxopiperazin 1-oxit



Bổ sung axit 3-clobenzoperoxoic (9,3mg, 0,041mmol) vào dung dịch chứa N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (Ví dụ 83, 20mg, 0,039mmol) trong $CHCl_3$ (0,1ml) ở 0 °C. Sau khi khuấy trong 20 phút, làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 2 h nữa. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM và rửa bằng nước $NaHCO_3$ bão hòa. Chiết lại lớp nước bằng DCM (2x). Làm khô các lớp hữu cơ gom được trên Na_2SO_4 và làm bay hơi. Nghiền phần cặn với Et_2O để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu tím nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,50 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,99 (m, 1H), 5,11 (d, 1H), 4,77 (d, 1H), 4,36 (d, 1H), 3,90-4,03 (m, 3H), 3,79 (m, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,24-3,37 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,86 (m, 2H), 1,94 (m, 2H). (UPLC-MS 6) t_R 0,67 phút, ESI-MS 523,3 $[M+H]^+$.

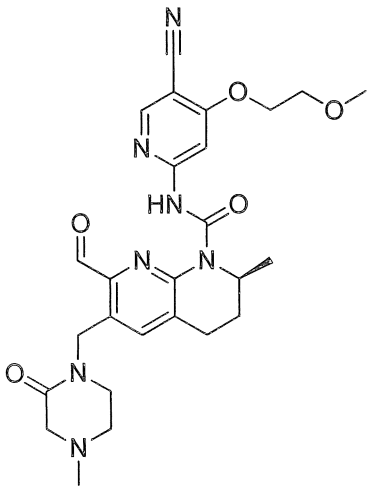
Ví dụ 225: (raxemic) N-(5-xyano-4-((2-oxopiperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((2-oxopyrolidin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit



Từ chất trung gian 266 và 154, cặp đôi và khử bảo vệ theo cách tương tự chất trung gian 236, nhưng sử dụng DMF thay cho THF, và Ví dụ 201, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

(UPLC-MS 6) t_R 0,83 phút, ESI-MS 532,3 $[M+H]^+$.

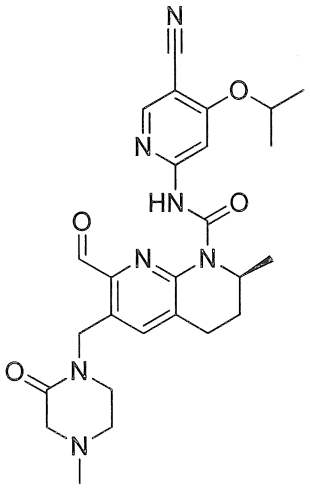
Ví dụ 226: (S)-N-(5-xyano-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-2-metyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit



Từ chất trung gian 108 và 268, cặp đôi và khử bảo vệ theo cách tương tự chất trung gian 236, nhưng sử dụng DMF thay cho THF, và Ví dụ 201, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,94 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 5,15 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,37 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 3,07 (s, 2H), 3,04-3,13 (m, 1H), 2,91-2,98 (m, 1H), 2,64 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,88-2,00 (m, 2H), 1,19 (d, 3H). (UPLC-MS 6) t_R 0,82 phút, ESI-MS 522,3 $[M+H]^+$.

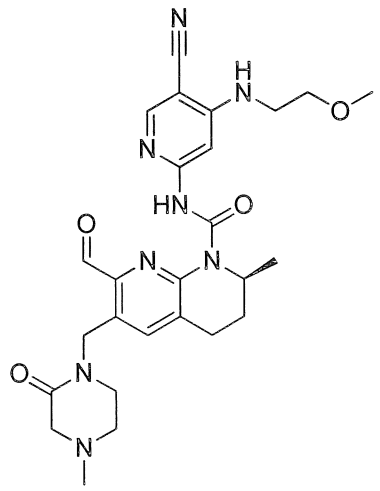
Ví dụ 227: (S)-N-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-formyl-2-metyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit



Từ chất trung gian 96 và 268, cặp đôi và khử bảo vệ theo cách tương tự chất trung gian 236, nhưng sử dụng DMF thay cho THF, và Ví dụ 201, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,91 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 5,15 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,88 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,07 (s, 2H), 3,03-3,12 (m, 1H), 2,91-2,98 (m, 1H), 2,64 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,88-1,99 (m, 2H), 1,41 (d, 3H), 1,40 (d, 3H), 1,19 (d, 3H). (UPLC-MS 6) t_R 0,94 phút, ESI-MS 506,3 $[M+H]^+$.

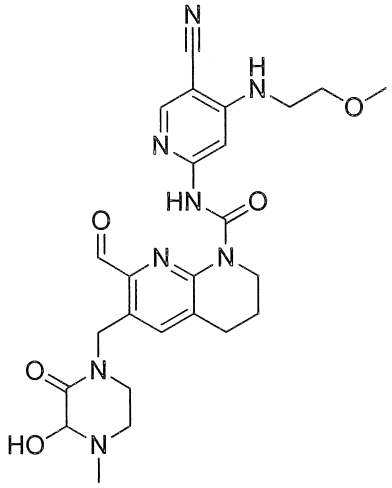
Ví dụ 228: (S)-N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-2-metyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit



Từ chất trung gian 75 và 268, cặp đôi và khử bảo vệ theo cách tương tự chất trung gian 80 và Ví dụ 201, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,58 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,98 (m, 1H), 5,14 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,27-3,32 (m, 2H), 3,02-3,14 (m, 3H), 2,90-2,97 (m, 1H), 2,59-2,70 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,86-1,98 (m, 2H), 1,18 (d, 3H). (UPLC-MS 6) t_R 0,76 phút, ESI-MS 521,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 229: (raxemic) N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((3-hydroxy-4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit

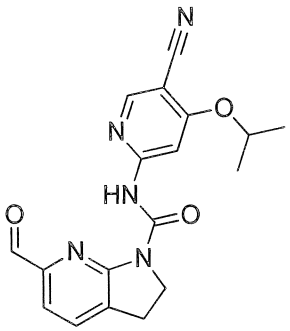


Khuấy dung dịch chứa 4-((8-((5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)carbamoyl)-2-formyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)metyl)-1-metyl-3-oxopiperazin 1-oxit (Ví dụ 222, 5mg, 0,01mmol) trong DMSO (1ml) ở nhiệt độ phòng. Sau 30 h, cô đặc hỗn hợp phản ứng và tinh sạch phần cặn bằng cách sắc ký pha đảo: cột Atlantis C18 T3 (3,5 um, 4,6 x 150mm, 45 °C), tách rửa bằng 1:1 axetonitril/nước (chứa 10 mM NH_4OAc, TFA 0,02%). Làm bay hơi phần chứa sản phẩm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu xám.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,50 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,11 (d, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,39 (d, 1H), 3,98 (m,

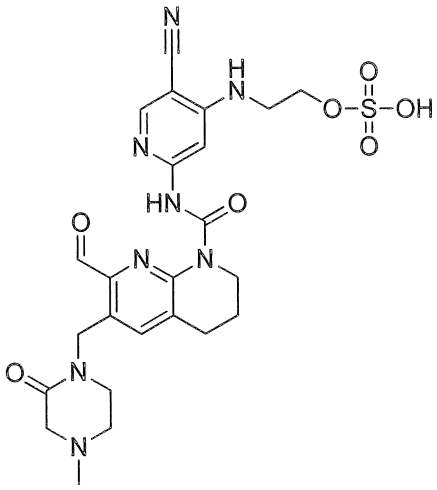
2H), 3,53 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,17 (m, 2H), 3,06 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,94 (m, 2H). (UPLC-MS 6) t_R 0,79 phút, ESI-MS 523,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 234: N-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-6-formyl-2,3-dihydro-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-1-cacboxamit.



Từ chất trung gian 290, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 201, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,06 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,14 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 1,40 (d, 6H). (UPLC-MS 6) t_R 1,08 phút, ESI-MS 352,2 $[M+H]^+$.

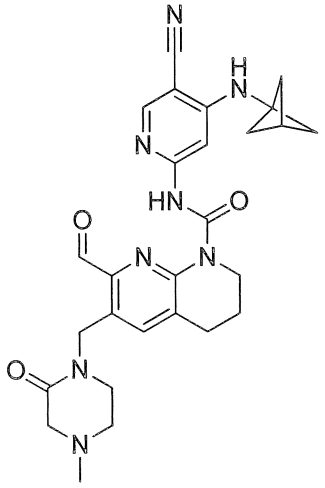
Ví dụ 236: 2-((5-xyano-2-(7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin-1-carboxamido)pyridin-4-yl)amino)etyl hydro sulfat



Bổ sung phức hợp trimetylamin sulphur trioxit (170mg, 1,22mmol) vào dung dịch đã được khuấy chứa N-(5-xyano-4-((2-hydroxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (Ví dụ 197, 120mg, 0,24mmol) trong DMF (2ml) ở nhiệt độ phòng. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 50 °C trong 3h, tiếp đó làm mát và sử dụng trực tiếp hỗn hợp phản ứng cho quy trình tinh sạch pha đảo (RP3). Gom phần chứa sản phẩm và làm bay hơi một phần để loại bỏ CH_3CN và giữ trong 18h ở 4 °C. Tiếp đó, thu hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng sau khi lọc và làm khô.

(UPLC-MS 6) t_R 0,52 phút, ESI-MS 573,1, $[M+H]^+$.

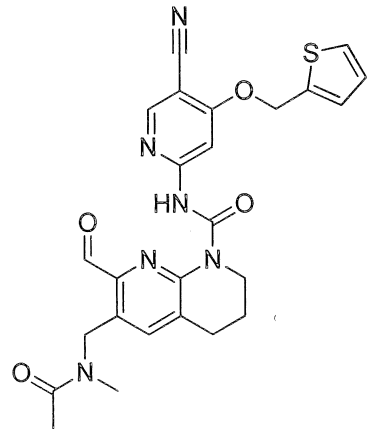
Ví dụ 237: N-(4-(bixyclo[1,1,1]pentan-1-ylamino)-5-xyanopyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit



Từ chất trung gian 276, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 92. Phần cặn thô was nghiền with Et_2O để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13,63 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,65 (s, br, 1H), 5,42 (s, 1H), 5,11 (s, br, 2H), 4,15 – 4,10 (m, 2H), 3,41 – 3,36 (m, 2H), 3,26 – 3,21 (m, 2H), 2,98 – 2,93 (m, 2H), 2,71 – 2,66 (m, 2H), 2,62 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,29 (s, 6H), 2,11 – 2,05 (m, 2H). (UPLC-MS 3) t_R 0,88 phút, ESI-MS 515,3, $[M+H]^+$.

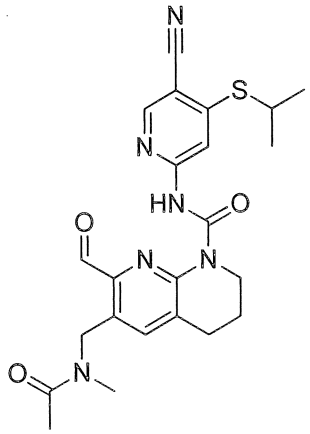
Ví dụ 239: N-(5-xyano-4-(thiophen-2-ylmetoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((N-metylaxetamido)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit



Từ chất trung gian 115 và 283, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 92. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) chỉ ra hỗn hợp chứa rotamers ở nhiệt độ phòng, δ 13,95 và 13,80 (s, 1H), 10,29 và 10,28 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,62 – 7,29 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,08 – 7,05 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,08 và 5,01 (s, 2H), 4,18 – 4,10 (m, 2H), 3,07 – 2,93 (m, 5H), 2,22 (s, 3H), 2,13 – 2,05 (m, 2H). (UPLC-MS 3) t_R 1,12 phút, ESI-MS 505,2, $[M+H]^+$.

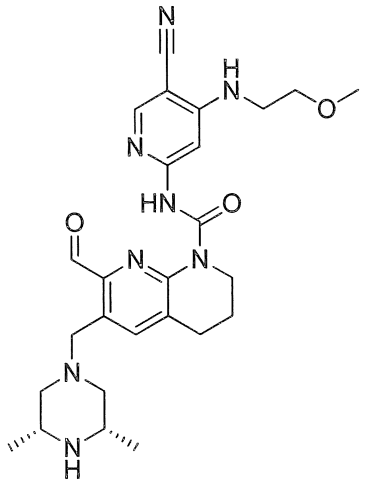
Ví dụ 240: N-(5-xyano-4-(isopropylthio)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((N-metylaxetamido)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit



Từ chất trung gian 115 và 285, phản ứng theo cách tương tự quy trình điều chế Ví dụ 92. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) (chỉ ra hỗn hợp chứa rotamers ở nhiệt độ phòng) δ 13,90 và 13,87 (s, 1H), 10,12 và 10,10 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,61 và 7,57 (s, 1H), 4,97 và 4,89 (s, 2H), 4,06 – 3,97 (m, 2H), 3,85 – 3,72 (m, 1H), 3,02 và 2,53 (s, 3H), 3,01 – 2,54 (m, 2H), 2,14 và 1,99 (s, 3H), 2,02 – 1,95 (m, 2H), 1,46 (d, 6H). (UPLC-MS 3) t_R 1,17 phút, ESI-MS 467,1, $[M+H]^+$.

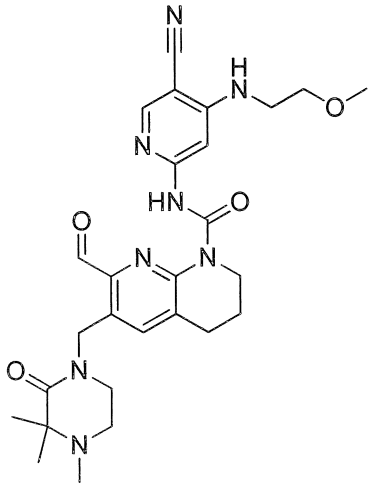
Ví dụ 242: N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-6-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit



Từ chất trung gian 289, phản ứng theo cách tương tự Ví dụ 92. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,44 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,94 (t, 1H), 4,03 - 3,92 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,40 (q, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,94 (t, 2H), 2,76 - 2,59 (m, 4H), 2,07 - 1,75 (m, 3H), 1,58 (t, 2H), 0,89 (d, 6H).

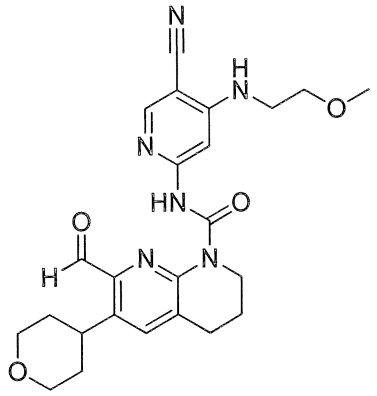
Ví dụ 245: N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((3,3,4-trimetyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit



Từ chất trung gian 302, phản ứng theo cách tương tự Ví dụ 92. Kết tinh nguyên liệu thô từ hỗn hợp Et_2O và hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,48 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,99 (t, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,00 - 3,93 (m, 2H), 3,53 (t, 2H), 3,39 (q, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,25 (t, 2H), 2,92 (t, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,93 (m, 2H), 1,24 (s, 6H).

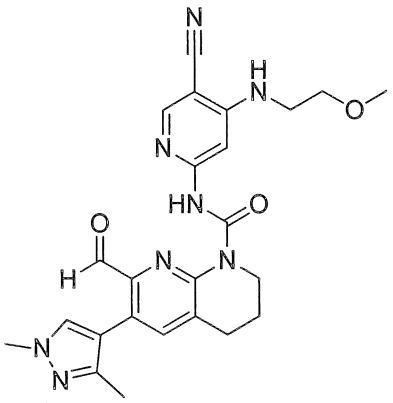
Ví dụ 249: N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



Bổ sung axit clohydric đặc (0,28ml) bổ sung vào dung dịch chứa N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (chất trung gian 310, 640mg, 0,689mmol) trong THF (6ml) và nước (2ml) ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy trong 4 h ở nhiệt độ phòng, bổ sung nước $NaHCO_3$ bão hòa, chiết hỗn hợp bằng DCM, làm khô các lớp hữu cơ trên $MgSO_4$ và làm bay hơi. Nghiền phần cặn với EtOAc và tiếp đó lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

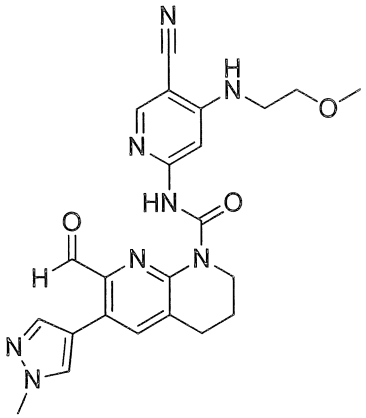
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,58 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,96 (t, br, 1H), 3,99 – 3,94 (m, 4H), 3,88 (t, 1H), 3,56 – 3,31 (m, 6H), 3,30 (s, 3H), 2,95 (t, 2H), 1,98 – 1,93 (m, 2H), 1,81 – 1,69 (m, 2H), 1,68 – 1,61 (m, 2H). (UPLC-MS 3) t_R 1,06 phút; ESI-MS 465,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 250: N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-6-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



Bổ sung nước HCl 37% (81 µL, 0,984mmol) vào dung dịch chứa *N*-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-(1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit (chất trung gian 314, 25,6mg, 0,049mmol) trong THF (250µL) và nước (250 µL) ở nhiệt độ phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 h ở nhiệt độ phòng, làm ngừng bằng cách bổ sung nước $NaHCO_3$ bão hòa và pha loãng bằng DCM. Tách các pha và chiết pha nước bằng DCM (2x). Làm khô các lớp hữu cơ gom được sử dụng Na_2SO_4, lọc và cô đặc dung môi. Tạo huyền phù sản phẩm thô và nghiền bằng sóng siêu âm trong EtOAc/heptan (1:1). Lọc chất rắn và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng.
(UPLC-MS 3) t_R 0,89 phút, ESI-MS 475,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 10,06 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,12 (t, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,65 (t, 2H), 3,54 – 3,47 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,96 (t, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,11 – 2,04 (m, 2H).

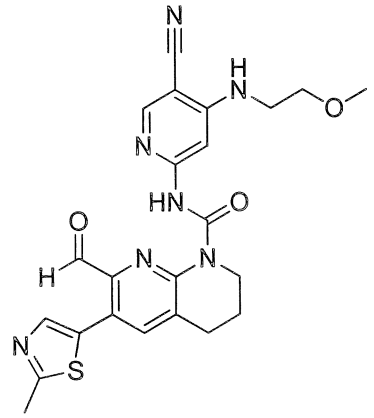
Ví dụ 251: N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



Từ chất trung gian 316, phản ứng theo cách tương tự Ví dụ 250. Hòa tan sản phẩm thô trong DCM và kết tủa bằng cách bổ sung n-hexan. Lọc chất rắn và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng.

(UPLC-MS 3) t_R 0,89 phút, ESI-MS 461,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13,71 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,14 – 4,07 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,66 – 3,61 (m, 2H), 3,52 – 3,45 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,96 (t, 2H), 2,12 – 2,01 (m, 2H).

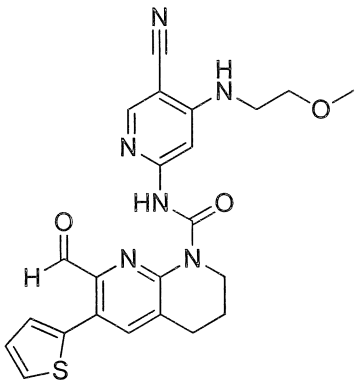
Ví dụ 252: N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(2-metylthiazol-5-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



Từ chất trung gian 317, phản ứng theo cách tương tự Ví dụ 250. Nghiền sản phẩm thô với hexan 5:1 etyl axetat, nghiền bằng sóng âm, lọc, rửa bằng etyl axetat và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu be.

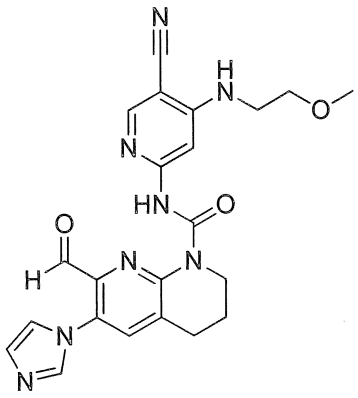
(UPLC-MS 3) t_R 1,00 phút, ESI-MS 478,2 [M+H]+.

Ví dụ 253: N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(thiophen-2-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



Từ chất trung gian 318, phản ứng theo cách tương tự Ví dụ 250. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột silica gel tách rửa bằng gradien của MeOH (2-3%) trong DCM. Nghiền sản phẩm thô với hexan 4:1 etyl axetat (7,5ml), nghiền bằng sóng âm, lọc và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng.
(UPLC-MS 3) t_R 1,13 phút, ESI-MS 463,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 10,15 (s, 1H), 8,38 (br s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,47 – 7,42 (m, 2H), 7,13 – 7,08 (m, 2H), 5,37 (s, 1H), 4,06 (t, 2H), 3,59 (t, 2H), 3,49 – 3,41 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,91 (t, 2H), 2,05 – 1,97 (m, 2H).

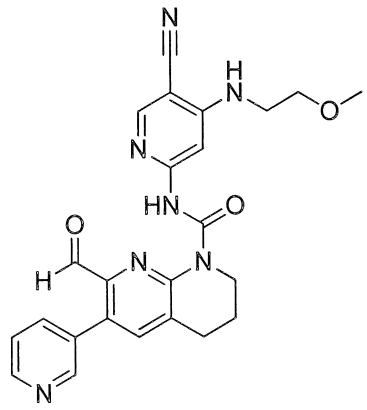
Ví dụ 254: N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(1H-imidazol-1-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



Từ chất trung gian 319, phản ứng theo cách tương tự Ví dụ 250. Tạo huyền phù sản phẩm thô trong etyl axetat, nghiền bằng sóng âm, lọc và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

(UPLC-MS 3) t_R 0,74 phút, ESI-MS 447,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 13,36 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,16 – 7,12 (m, 1H), 5,34 – 5,28 (m, 1H), 4,16 – 4,11 (m, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,51 – 3,44 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,01 (t, 2H), 2,14 – 2,07 (m, 2H).

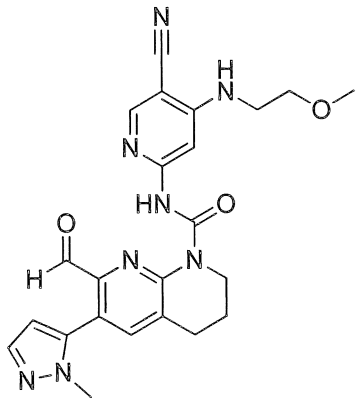
Ví dụ 256: N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



Từ chất trung gian 323, phản ứng theo cách tương tự Ví dụ 250. Tạo huyền phù sản phẩm thô trong heptan/etyl axetat (5:1), nghiền bằng sóng âm, lọc và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng.

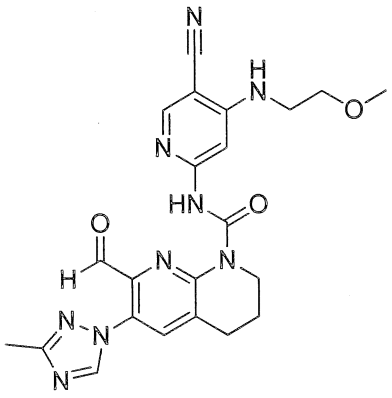
(UPLC-MS 3) t_R 0,90 phút, ESI-MS 458,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 10,12 (s, 1H), 8,72 – 8,68 (m, 1H), 8,63 – 8,59 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,73 – 7,68 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,45 – 7,39 (m, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,16 – 4,11 (m, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,52 – 3,46 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,00 (t, 2H), 2,14 – 2,06 (m, 2H).

Ví dụ 257: N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



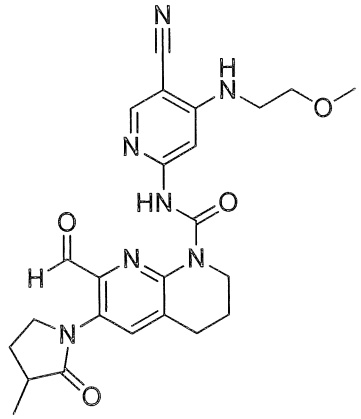
Từ chất trung gian 324, phản ứng theo cách tương tự Ví dụ 250. Hòa tan sản phẩm thô trong DCM và kết tủa bằng cách bổ sung n-hexan, lọc chất rắn và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng.
(UPLC-MS 3) t_R 0,93 phút, ESI-MS 461,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 260: N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



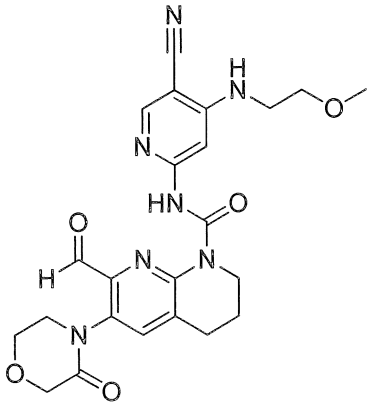
Từ chất trung gian 328, phản ứng theo cách tương tự Ví dụ 250. Tạo huyền phù sản phẩm thô trong EtOAc, nghiền bằng sóng âm, lọc, rửa bằng EtOAc và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng.
(UPLC-MS 3) t_R 0,85 phút, ESI-MS 462,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 261: (raxemic) N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(3-metyl-2-oxopyrolidin-1-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



Bổ sung nước HCl 37% (0,1ml, 3,29mmol) vào dung dịch chứa (raxemic) *N*-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-(3-metyl-2-oxopyrolidin-1-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit (chất trung gian 330, 63mg, 0,120mmol) trong THF (0,9ml) và nước (0,3ml) ở nhiệt độ phòng và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 4 h. Làm ngừng hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung nước Na_2CO3 bão hòa và pha loãng bằng DCM. Tách các pha và chiết pha nước bằng DCM. Làm khô các lớp hữu cơ gom được sử dụng Na_2SO_4, lọc và cô đặc dung môi. Kết tủa sản phẩm thô từ DCM và EtOAc, lọc và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng.
(UPLC-MS 3) t_R 0,91 phút, ESI-MS 478,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 13,20 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,96 (t, 1H), 4,03 – 3,93 (m, 2H), 3,89 – 3,81 (m, 1H), 3,79 – 3,72 (m, 1H), 3,57 – 3,50 (m, 2H), 3,43 – 3,35 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,94 (t, 2H), 2,69 – 2,59 (m, 1H), 2,47 – 2,35 (m, 1H), 1,98 – 1,91 (m, 2H), 1,86 – 1,76 (m, 1H), 1,19 (d, 3H).

Ví dụ 262: *N*-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(3-oxomorpholino)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit.

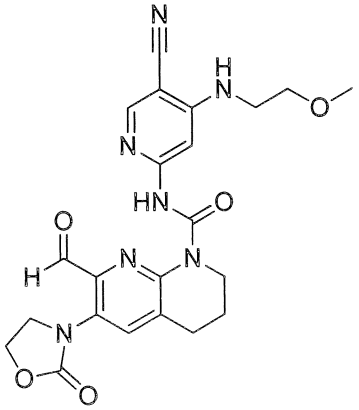


Từ chất trung gian 332, phản ứng theo cách tương tự Ví dụ 261, kết tủa sản phẩm thô từ DCM và EtOAc và lọc chất rắn và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng.

(UPLC-MS 3) t_R 0,80 phút, ESI-MS 480,2 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,24 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,96 (t, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,04 (t, 2H), 4,02 – 3,96 (m, 2H), 3,74 (t, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,45 – 3,36 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,95 (t, 2H), 2,02 – 1,90 (m, 2H).

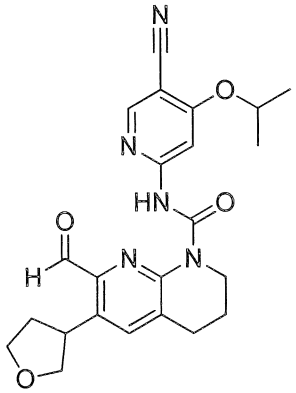
Ví dụ 263: *N*-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(2-oxooxazolidin-3-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit.



Từ chất trung gian 334, phản ứng theo cách tương tự Ví dụ 261, kết tủa sản phẩm thô từ DCM/EtOAc, lọc và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng.

(UPLC-MS 3) t_R 0,80 phút, ESI-MS 466,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,20 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,95 (t, 1H), 4,53 (dd, 2H), 4,06 (dd, 2H), 4,00 – 3,91 (m, 2H), 3,53 (t, 2H), 3,44 – 3,34 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,94 (t, 2H), 2,01 – 1,89 (m, 2H).

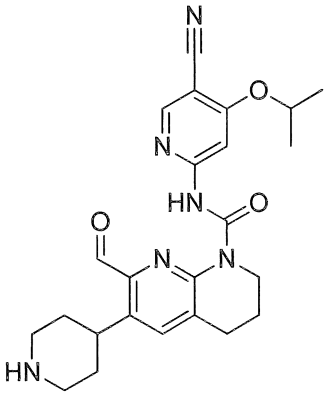
Ví dụ 264: (raxemic) *N*-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-formyl-6-(tetrahydrofuran-3-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-cacboxamit.



Bổ sung HCl đặc (0,26ml) vào dung dịch chứa (raxemic) N-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-(dimetoxymetyl)-6-(tetrahydrofuran-3-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit (chất trung gian 336, 157mg, 0,314mmol) trong THF (1,2ml) và H_2O (0,4ml) ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy trong 5 h ở nhiệt độ phòng, bổ sung nước $NaHCO_3$ bão hòa và chiết hỗn hợp bằng EtOAc (3x). Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và làm bay hơi. Nghiền phần cặn với Et_2O để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

(UPLC-MS 3) t_R 1,21 phút, ESI-MS 436,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,85 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,91-3,99 (m, 4H), 3,79 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 1,88-2,00 (m, 3H), 1,37 (d, 6H).

Ví dụ 265: N-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-formyl-6-(piperidin-4-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.

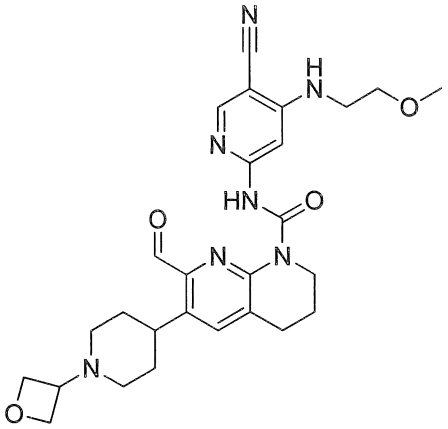


Khuấy hỗn hợp chứa tert-butyl 4-(8-((5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)carbamoyl)-2-(dimetoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl)piperidin-1-carboxylat (chất trung gian 338, 55mg) và HCl 4N trong dioxan (0,35ml) ở nhiệt độ phòng. Sau 3 h, bổ sung thêm HCl 4N trong dioxan (0,15ml). Sau 5 h, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng DCM (3x). Làm khô các pha hữu cơ gom được trên Na_2SO_4 và làm bay hơi. Nghiền phần cặn với Et_2O để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

(UPLC-MS 3) t_R 0,80/0,81 phút (tín hiệu rộng), ESI-MS 449,6 $[M+H]^+$.

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) chỉ ra hỗn hợp trùng một phần của hợp chất nêu ở đề mục này (Minor) và "bixyclic [3,2,2]" hemiaminal tương đương (Major) với tỷ lệ ~0,07:1 như được xác định bằng sự tích hợp tín hiệu ở 13,92 và 13,95 ppm. δ Major: 13,95 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 5,72 (d, 1H), 5,37 (d, 1H), 4,83 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,39 (d, 6H). δ Minor (không phải tất cả các tín hiệu đều nhìn thấy được): 13,92 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 5,76 (s, 1H).

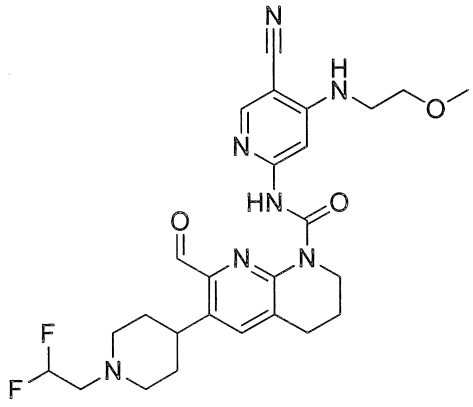
Ví dụ 266: N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



Từ chất trung gian 340, phản ứng theo cách tương tự Ví dụ 261, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng.

(UPLC-MS 3) t_R 0,71 phút, ESI-MS 566,6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,60 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,98 (m, 1H), 4,56 (m, 2H), 4,45 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,44 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,95 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,66-1,80 (m, 4H).

Ví dụ 267: N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-6-(1-(2,2-difloetyl)piperidin-4-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-cacboxamit.



Từ chất trung gian 343, phản ứng theo cách tương tự Ví dụ 261, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

(UPLC-MS 3) t_R 0,95 phút, ESI-MS 528,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,58 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,15 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,61 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,01 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,66 (m, 2H).

Thử nghiệm kinaza hóa sinh in-vitro đối với FGFR4

Tất cả các thử nghiệm được thực hiện trong các đĩa vi chuẩn độ 384 giếng. Mỗi đĩa thử nghiệm bao gồm các dịch pha loãng 8 điểm liên tục đối với 40 hợp chất thử nghiệm, cũng như bốn dịch pha loãng 8 điểm liên tục của staurosporin làm hợp chất tham chiếu, cộng với 16 đối chứng trên và 16 đối chứng dưới.

Các bước ủ và xử lý chất lỏng được thực hiện trên Innovadyne Nanodrop Express có lắp cánh tay robot (Thermo CatX, Caliper Twister II) và tủ ấm (Liconic STX40, Thermo Cytomat 2C450). Các đĩa thử nghiệm được điều chế bằng việc thêm 50nl/giếng dung dịch hợp chất trong DMSO 90%. Các phản ứng của kinaza được bắt đầu bằng việc bổ sung lần lượt 4,5µl/giếng dung dịch peptit/ATP (HEPES 50mM, độ pH là 7,5, DTT 1mM, Tween20 0,02%, BSA 0,02%, DMSO 0,6%, beta-glyxerophosphat 10mM, và natri orthovanadat 10µM, $MgCl_2$ 16mM, ATP 1122µM, peptit 4µM (5-Fluo-Ahx-KKKKEEIYFFFG-NH_2, Biosyntan GmbH) và 4,5µl/giếng của dung dịch enzym (50 mM HEPES, độ pH 7,5, DTT 1mM, Tween20 0,02%, BSA 0,02%, DMSO 0,6%, beta-glyxerophosphat 10 mM, và natri orthovanadat 10µM, $MgCl_2$ 16mM, FGFR4 6nM (GST-FGFR4(388-802), được điều chế nội bộ bằng cách biểu hiện ở tế bào côn trùng và bằng sắc ký ái lực). Các phản ứng kinaza được ủ ở 30°C trong 60 phút và tiếp đó được kết thúc bằng cách bổ sung 16µl/giếng của dung dịch dừng (100mM HEPES độ pH 7,5, DMSO 5%, chất phản ứng phủ Caliper 0,1%, EDTA 10mM, và Brij35 0,015%). Các đĩa có phản ứng kinaza đã kết thúc được chuyển đến các trạm làm việc Caliper LC3000 để đọc. Peptit phosphoryl hóa và peptit không phosphoryl hóa được tách bằng cách sử dụng kỹ thuật chuyển dịch độ di động vi dòng chảy Caliper. Ngắn gọn là, các mẫu từ các phản ứng kinaza đã kết thúc được đưa vào vi mạch. Chất phân tích được vận chuyển qua vi mạch bằng dòng chất đệm ổn định và sự di chuyển cơ chất peptit được giám sát bằng tín hiệu huỳnh quang của chất đánh dấu nó. Peptit phosphoryl hóa (sản phẩm) và peptit không phosphoryl hóa (cơ chất) được tách trong điện trường bằng tỷ số điện tích/khối lượng của

chúng. Các hoạt tính kinaza được tính từ lượng phospho-peptit được tạo ra. Các trị số IC_{50} được xác định từ phần trăm các trị số ức chế ở các nồng độ hợp chất khác nhau bằng cách phân tích hồi quy phi tuyến tính.

Điều chế dịch pha loãng hợp chất

Các hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong DMSO (10mM) và được chuyển vào các ống Matrix hình chữ V hoặc ống đáy phẳng dung tích 1,4ml chứa chất nền 2D đặc biệt. Các dung dịch gốc này được giữ ở +2 °C nếu không được sử dụng ngay. Đối với quy trình thử nghiệm, các lọ nhỏ này được rã đông và được xác định bằng máy quét theo đó bảng tiến hành thử nghiệm được tạo ra hướng dẫn các bước tiến hành thử nghiệm tiếp theo.

Các dịch pha loãng hợp chất được tạo ra trong các đĩa 96 giếng. Dạng thức đĩa này cho phép thử nghiệm tối đa 40 hợp chất thử nghiệm riêng lẻ ở 8 nồng độ (các điểm đơn lẻ) bao gồm 4 hợp chất tham chiếu. Phương thức pha loãng bao gồm việc tạo ra "đĩa pha loãng sơ bộ", "đĩa giống" và "đĩa thử nghiệm".

Đĩa pha loãng sơ bộ: các đĩa polypropylen 96 giếng được sử dụng làm đĩa pha loãng sơ bộ. Tổng cộng 4 đĩa pha loãng sơ bộ được điều chế chứa 10 hợp chất thử nghiệm mỗi hợp chất thử nghiệm trên các vị trí đĩa A1-A10, một hợp chất tiêu chuẩn ở A11 và một đối chứng DMSO ở A12. Tất cả các bước pha loãng được thực hiện trên robot HamiltonSTAR.

Đĩa giống: 30µL các dịch pha loãng hợp chất riêng lẻ bao gồm hợp chất tiêu chuẩn và các đối chứng của 4 "đĩa pha loãng sơ bộ" được chuyển vào "đĩa gốc" 384 bao gồm lần lượt các nồng độ sau đây 1'810, 362, 72,5, 54,6, 14,5, 2,9, 0,58 và 0,12µM, trong DMSO 90%.

Đĩa thử nghiệm: tiếp đó "đĩa thử nghiệm" được điều chế bằng cách hút bằng pipet 50nL mỗi dịch pha loãng hợp chất của các dịch pha loãng hợp chất của "đĩa giống" vào "đĩa thử nghiệm" 384 giếng bằng thiết bị phân phối HummingBird 384 kênh. Các đĩa này được sử dụng trực tiếp cho thử nghiệm mà được thực hiện ở tổng dung tích là 9,05µL. Điều này thu được nồng độ cuối của hợp chất là 10, 2,0, 0,4, 0,08, 0,016, 0,0032, 0,00064 và 0,000128µm và nồng độ cuối của DMSO là 0,5% trong thử nghiệm này.

Thử nghiệm kinaza tế bào in vitro đối với FGFR4

Dưới dạng kết quả đầu ra đối với hoạt tính kinaza FGFR4 tế bào, thử nghiệm đánh giá mức độ phosphoryl hóa tyrosin đối với FGFR4 được tiến hành. Theo đó, dòng tế bào BaF3-Tel-FGFR4 được tạo ra: các tế bào BaF3 được tải nạp ổn định bằng retrovirut mã hóa protein dung hợp chứa phần đầu amino của TEL (aa1-337) mà được dung hợp với miền tế bào chất của FGFR4, bao gồm miền yuxtamembrane. Sự có mặt của miền TEL làm trung gian cho sự hoạt hóa cơ định của FGFR4 kinaza được dung hợp bằng các oligome hóa, và do đó sự phosphoryl hóa tự động tại các vị trí của tyrosin.

ELISA bắt giữ trên cơ sở MSD (Meso Scale Discovery) được phát triển và sử dụng như sau:

- Xử lý tế bào: 250000 tế bào BaF3-Tel-FGFR4/giếng được tạo mầm trong các đĩa nuôi cấy mô 96 giếng (Corning Cat# 3359) trong 40uL môi trường sinh trưởng (RPMI-1640 (Amimed Cat#1-41F01-I) có bổ sung 10% huyết thanh bào thai bò, 10mM HEPES, 1mM Natri Pyruvat, 2mM Glutamin ổn định và 1x Penixilin-Streptomyxin). Bằng cách sử dụng thiết bị xử lý chất lỏng (Velocity 11 Bravo, Agilent), các dịch pha loãng 3 lần liên tục của hợp chất được điều chế trong DMSO, pha loãng sơ bộ trong môi trường sinh trưởng, tiếp đó chuyển 10uL/giếng vào các đĩa tế bào. Sau khi ủ trong 1 giờ ở 37°C/CO_2 5%, 50uL dung dịch đệm phân giải (NaCl 150mM, Tris (pH 7,5) 20mM, EDTA 1mM, EGTA 1mM, Triton X-100 1%, NaF 10mM, có bổ sung các chất ức chế proteaza (Complete Mini, Roche Cat# 11836153001) và phosphataza) các chất ức chế (Phosphatase Inhib I, SIGMA Cat# P2850; Phosphataza Inhib II, SIGMA Cat# P5726 theo hướng dẫn của nhà cung cấp) được bổ sung và ủ trong 30 phút trên đá kèm theo lắc ở tốc độ 300 vòng/phút. Tiếp đó, các đĩa mẫu được làm đông lạnh và bảo quản ở 70°C. Sau khi làm tan trên đá, các đĩa mẫu này được ly tâm trong 15 phút ở tốc độ 1200 vòng/phút ở 6°C.

- Thử nghiệm ELISA: các đĩa đa dãy 96 giếng (MSD, Cat# L15XB-3) được phủ trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng bằng 25uL/giếng kháng thể kháng H-TEL của chuột (Santa Cruz, Cat#sc-166835) mà đã được pha loãng 1:400 trong PBS/O. Sau khi bổ sung 150uL MSD-blocker A 3% (Cat# R93BA-1) trong TBS-T (50mM Tris, NaCl 150mM, 0,02%Tweeen-20), các đĩa được ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng kèm theo lắc. Tiếp đó, các đĩa được rửa 3 lần bằng 200uL/giếng TBS-T. Tiếp đó, 50uL dịch ly giải tế bào được chuyển đến đĩa đã

được phủ và ủ trong 15 giờ ở 4°C, tiếp đó rửa 3 lần bằng 200µl TBS-T/giếng và bổ sung 25µl/giếng kháng thể MSD SULFOTAGGED PY20 (MSD Cat# R32AP-5), pha loãng 1:250 trong TBS-T + 1% MSD Blocker A. Sau khi ủ trong 1h ở nhiệt độ phòng kèm với lắc, rửa các giếng 3 lần bằng 200µl TBS-T/giếng. Sau khi bổ sung 150µl chất đệm đọc MSD (MSD, Cat# R92TC-2) dung dịch gốc đã được pha loãng 1:4 bằng nước nano, sự tạo tín hiệu điện hóa phát quang được định lượng ngay trên SectorImager 6000 (MSD). Tính IC_{50}: Cho việc phân tích dữ liệu, tín hiệu nền của thử nghiệm được xác định trong các giếng chứa môi trường và dung dịch đệm phân giải, nhưng không có tế bào, và giá trị tương ứng được trừ từ tất cả các điểm dữ liệu. Hiệu quả của nồng độ hợp chất thử nghiệm cụ thể đối với sự phosphoryl hóa FGFR4 được thể hiện dưới dạng phần trăm kết quả đọc về điện hóa phát quang được hiệu chỉnh tín hiệu nền thu được đối với các tế bào được xử lý chỉ bằng chất dẫn thuốc (DMSO, 0,2% f.c.), mà được đặt là 100. Các nồng độ hợp chất dẫn đến sự ức chế tín hiệu nửa cực đại (IC_{50}) được xác định bằng cách khớp đường cong bốn thông số tiêu chuẩn (XLfit 5.4, IDBS).

Thử nghiệm tăng sinh tế bào

Thử nghiệm tăng sinh nhuộm xanh metylen (MBS): Hiệu quả của hợp chất đối với sự tăng sinh tế bào được đánh giá bằng cách sử dụng tế bào ung thư biểu mô gan HuH-7 thu được từ Japanese Collection of Research Bioresources Cell Bank (Cat# JCRB0403) và được nuôi cấy trong môi trường theo hướng dẫn của nhà cung cấp (DMEM glucoza cao (Amimed Cat# 1-26F01-I), huyết thanh bào thai bò 10% (Invitrogen Cat# 16140-071), natri pyruvat 1mM (Amimed Cat# 5-60F00-H), 1x Penixilin/Streptomyxin (Amimed Cat# 4-01F00-H)) ở 37°C trong tủ ấm được tạo ẩm CO_2 5%. Cụ thể là, 5000 tế bào/giếng được tạo mầm trong các đĩa môi trường nuôi cấy 96 giếng (TPP Cat# 92696) với tổng dung tích môi trường là 100µl/giếng và việc tăng dịch pha loãng hợp chất hoặc DMSO được bổ sung 24 giờ sau đó với ba bản sao. 72 giờ sau khi bổ sung hợp chất, các tế bào được cố định bằng cách bổ sung 25µL/giếng glutaraldehyt 20% (Sigma Aldrich Cat# G400-4) và được ủ trong 10 phút ở nhiệt độ phòng. Rửa tế bào ba lần bằng H_2O, 200µL/giếng và nhuộm 100µL/giếng xanh metylen 0,05% (ABCR GmbH Cat# AB117904) trong 10 phút ở nhiệt độ phòng. Rửa tế bào 3 lần bằng H_2O, 200µL/giếng và tiếp đó dung giải bằng cách bổ sung 200µL/giếng HCl 3% (Fluka Cat# 84422) trong 30 phút ở nhiệt độ phòng kèm

với lắc. Mật độ quang học được đo ở A650nm. Nồng độ của hợp chất tạo ra 50% ức chế liên quan đến các tế bào được xử lý DMSO được xác định (IC_{50}) sử dụng phần mềm XLFit.

Thử nghiệm CellTiter Glo (CTG): Hiệu quả chức năng của hợp chất đối với sự tăng sinh của tế bào được đánh giá sử dụng tế bào ung thư biểu mô gan HuH-7 thu được từ Japanese Collection of Research Bioresources Cell Bank (Cat# JCRB0403) và được nuôi cấy trong môi trường được đề xuất bởi nhà cung cấp (glucoza cao DMEM (Amimed Cat# 1-26F01-I), 10% huyết thanh bào thai bò (Invitrogen Cat# 16140-071), 1mM natri pyruvat (Amimed Cat# 5-60F00-H), 1x Penixilin/Streptomyxin (Amimed Cat# 4-01F00-H)) ở 37°C trong tủ ấm được tạo ẩm CO_2 5%. Sự ức chế sự tăng sinh/sự sống sót của tế bào do hợp chất thử nghiệm được đánh giá bằng cách định lượng mức ATP của tế bào sử dụng chất phản ứng CellTiter-Glo (CTG) (Promega, Cat# G7573). Một cách ngắn gọn, các tế bào được tạo mầm ở 3'000 tế bào/giếng /80 µl môi trường mới vào các đĩa 96 giếng được xử lý nuôi cấy mô (Costar Cat#3904), tiếp đó là bổ sung 20µl môi trường chứa dịch pha loãng hợp chất ở nồng độ gấp 5 lần nồng độ dự định cuối cùng của chúng. Hiệu quả liều- đáp ứng được đánh giá bằng các dịch pha loãng 3 lần liên tục của hợp chất thử nghiệm, bắt đầu ở 10µM. Sau khi ủ các tế bào này trong 3 ngày ở 37°C và CO_2 5%, hiệu quả của các chất ức chế đối với khả năng sống sót của tế bào được định lượng sau khi bổ sung 50µl CTG và đo mức độ phát quang (thời gian tích hợp: 500ms) theo hướng dẫn của nhà cung cấp, sử dụng đầu đọc đĩa kiểu đa thiết bị (M200Pro, TECAN, Switzerland). Để phân tích dữ liệu, giá trị tín hiệu nền của thử nghiệm được xác định trong các giếng chứa môi trường, nhưng không chứa tế bào, được trừ tất cả các điểm dữ liệu. Để có thể phân biệt hợp chất gây độc tính đối với tế bào và hợp chất ức chế sự sinh trưởng hoặc phân chia của tế bào, số lượng các tế bào sống sót được đánh giá so với số tế bào sống sót được quan sát ở thời điểm bổ sung hợp chất sử dụng đĩa tế bào riêng biệt (ngày 0). Hiệu quả của nồng độ hợp chất thử nghiệm cụ thể đối với sự tăng sinh/ sự sống sót của tế bào được biểu hiện dưới dạng tỷ lệ phần trăm kết quả đọc về mức độ phát quang cơ sở- và kết quả đọc về mức độ phát quang đã được hiệu chỉnh ở ngày thứ 0 thu được đối với các tế bào đã được xử lý chỉ bằng chất dẫn thuốc (DMSO, 0,1% f.c.), mà được đặt là 100%, trong đó kết quả đọc về mức độ phát quang đối với các giếng chỉ chứa

môi trường, nhưng không chứa tế bào, được đặt là -100% . Các nồng độ của hợp chất dẫn đến sự ức chế tăng trưởng nửa cực đại (GI50) được xác định khớp đường cong bốn thông số tiêu chuẩn (XLfit 5.2., IDBS, UK).

Ví dụ	Hóa sinh FGFR4 IC_{50} (nM)	BaF_3 FGFR4 IC_{50} (nM)	Sự tăng sinh HUH7 (nM)	
			MBS	CTG
1	13,3	n.d.	n.d.	n.d.
2	30,0	> 3000	n.d.	n.d.
3	15,8	108	>3000	>3000, >3000
4	21,0	916	>3000	n.d.
5	300	n.d.	n.d.	n.d.
6	110	n.d.	n.d.	n.d.
7	50,0	n.d.	n.d.	n.d.
8	45,0	131	>3000	n.d.
9	190	n.d.	n.d.	n.d.
10	23,0	317	>3000	n.d.
11	140	> 3000	n.d.	n.d.
12	33,0	n.d.	n.d.	n.d.
13	6,3	71,5	n.d.	n.d.
14	42,0	531	n.d.	n.d.
15	45,0	n.d.	n.d.	n.d.
16	0,2	n.d.	n.d.	n.d.
17	40,0	914	n.d.	n.d.
18	98,0	n.d.	n.d.	n.d.
19	5,4	n.d.	n.d.	n.d.
20	68,5	n.d.	n.d.	n.d.
21	32,5	78,0	n.d.	n.d.
22	230	2610	n.d.	n.d.

23	1,3	18,5	n.d.	>3000
24	24,0	> 3000	n.d.	n.d.
25	27,0	224	n.d.	n.d.
26	1,2	24,0	n.d.	n.d.
27	62,0	216	>3000	n.d.
28	3,4	-	n.d.	n.d.
29	20,0	126	n.d.	n.d.
30	5,5	428	n.d.	n.d.
31	17,0	150	n.d.	n.d.
32	6,3	79,0	n.d.	n.d.
33	0,7	29,0	n.d.	n.d.
34	1,1	23,0	n.d.	n.d.
35	0,3	34,0	n.d.	n.d.
36	1,2	33,0	n.d.	> 3000
37	19,0	n.d.	n.d.	n.d.
38	10,6	88,0	n.d.	n.d.
39	3,2	8,8	123	569
40	0,7	n.d.	n.d.	n.d.
41	6,0	9,5	n.d.	n.d.
42	800	> 3000	n.d.	n.d.
43	5,2	7,5	n.d.	n.d.
44	8,1	31,3	n.d.	1230
45	21,0	67,0	n.d.	n.d.
46	65,0	118	n.d.	n.d.
47	51,0	132	n.d.	n.d.
48	3,2	8,8	n.d.	n.d.
49	4,5	12,3	n.d.	463
50	4,1	13,8	270,3	436
51	31,0	418	n.d.	n.d.

52	28,0	> 3000	n.d.	n.d.
53	2,9	36,0	n.d.	n.d.
54	34,5	215	n.d.	n.d.
55	1,8	11,8	n.d.	202
56	1,7	12,0	n.d.	n.d.
57	3,9	11,3	n.d.	436
58	160	898	n.d.	n.d.
59	48,0	105	n.d.	n.d.
60	0,8	26,0	n.d.	n.d.
61	5,8	39,0	387	n.d.
62	8,3	18,3	n.d.	599
63	2,4	17,0	106	n.d.
64	160	713	n.d.	n.d.
65	0,8	14,6	n.d.	65
66	6,8	16,0	n.d.	n.d.
67	20,0	51,5	n.d.	n.d.
68	35,0	55,0	1092	n.d.
69	54,0	95,0	n.d.	n.d.
70	27,0	43,0	n.d.	n.d.
71	810	1570	n.d.	n.d.
72	21,0	57,5	n.d.	n.d.
73	11,0	22,5	n.d.	502,5
74	37,0	47,0	n.d.	n.d.
75	39,0	> 3000	n.d.	n.d.
76	620	1610, > 3000	n.d.	n.d.
77	43,0	n.d.	n.d.	n.d.
78	20,0	17,0	279	n.d.
79	32,5	194	n.d.	n.d.
80	2,9	7,5	72	168

81	n.d.	146	n.d.	n.d.
82	56,0	83,5	2008	n.d.
83	1,9	4,3	12	60.9
84	21,0	33,5	929	944
85	18,0	41,5	n.d.	638
86	4,9	12,0	n.d.	n.d.
87	17,5	17,0	n.d.	n.d.
88	2,3	n.d.	n.d.	n.d.
89	8,9	14,5	n.d.	n.d.
92	0,7	3,3	n.d.	38
95	0,7	5,5	n.d.	45
98	0,4	4,5	13	30,5
100	0,9	5,3	n.d.	23,5
101	2	7,0	82	142
105	0,8	6.2	n.d.	32,5
106	95	2530	n.d.	>3000
110	1,4	8,6	46	59,7
115	0,2	3,9	29	17,5
118	0,6	3,5	n.d.	101
120	0,3	4,8	n.d.	160
134	1,9	20,5	n.d.	450
135	58	100	n.d.	2850
141	0,3	3,9	43	36
143	2,0	16,7	104	171
144	2,3	18,5	n.d.	504
145	0,4	15,0	n.d.	154
148	0,3	3,8	112	45,5
149	0,1	5,3	n.d.	77,5
150	1,2	5,8	n.d.	45,5

161	2,5	17,3	126	200
173	33	142	n.d.	1360
188	0,4	5.2	n.d.	59
193	5,9	52,0	n.d.	2775
196	n,d,	18,0	n.d.	150
197	1,2	19,1	n.d.	146
199	2,3	19,3	n.d.	n.d.
201	660	> 3000	n.d.	> 3000
202	175	741	n.d.	> 3000
205	0,6	4.2	14,0	17,8
216	120	113	> 1000	> 3000
220	96	94	n.d.	> 3000
222	< 4,8	41,3	n.d.	n.d.
225	5,7	76,5	n.d.	1001
226	2,5	11	n.d.	134
227	0,7	11	n.d.	104
228	0,6	6.2	n.d.	62
229	1,9	n.d.	n.d.	n.d.
234	1,1	55	n.d.	n.d.
236	8,2	1129	n.d.	n.d.
237	1,9	19	n.d.	18,0
239	n,d,	19,6	n.d.	n.d.
240	< 0,1	11,1	n.d.	n.d.
242	2,6	27	n.d.	1775
245	n,d,	11,5	n.d.	103
249	2,5	8,7	53	222
250	6,7	14,5	n.d.	n.d.
251	n,d,	12,9	264	1335
252	3,0	20,7	52	395

253	n,d,	37	n.d.	n.d.
254	1,1	44,5	n.d.	1165
256	13,5	39,5	340	1359
257	12,0	17,5	656	n.d.
260	14,0	n.d.	n.d.	n.d.
261	12,5	35,5	n.d.	2540
262	8,8	34	n.d.	1635
263	0,2	11	n.d.	894
264	1,0	n.d.	n.d.	n.d.
265	3,5	87	n.d.	404
266	8,2	23	n.d.	193
267	1,2	16,7	n.d.	n.d.

n.d.: không xác định được

Các dữ liệu sau đây được đo và được coi là các giá trị ngoại lệ, và không được bao gồm trong bảng sau đây:

Ví dụ 66 trong thử nghiệm FGFR4 BaF_3 tế bào: trị số IC_{50} > 3000 và >3000 nM.

Ví dụ 236, ngoài các trị số IC_{50} được đo trong thử nghiệm FGFR4 tế bào BaF_3 và được thể hiện trong bảng nêu trên, các trị số IC_{50} >3000 nM được đo hai lần.

Các hợp chất (*S*)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-N-(4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit và N-(5-xyano-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((2-oxopyrolidin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit thể hiện tính hiệu quả trong thử nghiệm hóa sinh nêu trên có IC_{50}> 1uM. Tốt hơn là, (*S*)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-N-(4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit và N-(5-xyano-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((2-oxopyrolidin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit không phải là một phần của sáng chế.

Các hợp chất sau đây được điều chế theo cách tương tự các ví dụ được mô tả ở đây và có hoạt tính ức chế FGFR4 (IC_{50} Hóa sinh (nM)) và (IC_{50} tế bào (nM)) lần lượt trong thử nghiệm FGFR4 hóa sinh và/hoặc thử nghiệm FGFR4 tế bào BaF3 nêu trên như sau:

N-(5-xyano-4-isobutoxypyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; (UPLC-MS 6) t_R 0,78, ESI-MS 425,3, $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 100; IC_{50} tế bào: 2480;

N-(5-xyano-4-(morpholin-2-ylmetoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; (UPLC-MS 6) t_R 0,63, ESI-MS 453,4, $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 350;

N-(5-xyano-4-etylpyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 1,02, ESI-MS 366,2, $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 960;

N-(5-xyano-4-((2-hydroxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-6-(diflometyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;(UPLC-MS 6) t_R 0,91, ESI-MS 417,2, $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 1,0; IC_{50} tế bào: 5,5;

N-(5-xyano-4-etoxypyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;(LCMS (UPLC-MS 7) t_R 0,81 phút, ESI-MS 478,3, $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 1,3; IC_{50} tế bào: 6,9;

N-(5-xyano-4-(2,2-difloetoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 7) t_R 0,79 phút, ESI-MS 514,3, $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 1,2; IC_{50} tế bào: 6,7;

N-(5-xyano-4-(2-floetoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 7) t_R 0,75 phút, ESI-MS 496,3, $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 2,4; IC_{50} tế bào: 7,1;

N-(5-xyano-4-etylpyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 7) t_R 0,88, ESI-MS 462,2, $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 8,9; IC_{50} tế bào: 22,5;

(*S*)-N-(5-xyano-4-((1-metoxypropan-2-yl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((3-oxomorpholino)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0,96, ESI-MS 508,2, $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 2,5; IC_{50} tế bào: 5,7;

(R)-N-(5-xyano-4-((1-metoxypropan-2-yl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((3-oxomorpholino)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0,95, ESI-MS 508,3, $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 2,4; IC_{50} tế bào: 4,6;

(S)-N-(5-xyano-4-((1-metoxypropan-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((N-metylaxetamido)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 7) t_R 1,02, ESI-MS 481,4, $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 4,0; IC_{50} tế bào: 12.1;

(R)-N-(5-xyano-4-((1-metoxypropan-2-yl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((N-metylaxetamido)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 7) t_R 0,98min, ESI-MS 480,4, $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 1,8; IC_{50} tế bào: 4,5;

(S)-N-(5-xyano-4-((1-metoxypropan-2-yl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((N-metylaxetamido)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0,98min, ESI-MS 480,4, $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 1,0; IC_{50} tế bào: 4,2;

(S)-N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-6-((3-(dimetylamino)-2-oxopyrolidin-1-yl)metyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS(UPLC-MS 6) t_R 0,72 phút, ESI-MS 521,3, $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 0,9; IC_{50} tế bào: 5,3;

S)-N-(5-xyano-4-(2,2-difloetoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((3-hydroxy-2-oxopyrolidin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 6) Mẫu điều chế trong MeOH: t_R 0,86 và 0,91, ESI-MS 533,4, $[M+MeOH+H]^+$ và 501,4, $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 4,8; IC_{50} tế bào: 13,5;

(R)-N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-6-((3-(dimetylamino)-2-oxopyrolidin-1-yl)metyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0,73 phút, ESI-MS 521,3, $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 1,6; IC_{50} tế bào: 3,9;

(R)-N-(5-xyano-4-((1-metoxypropan-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((N-metylaxetamido)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 1,01 phút, ESI-MS 481,4, $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 0,5; IC_{50} tế bào: 3,7;

(R)-N-(5-xyano-4-(2,2-difloetoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((3-hydroxy-2-oxopyrolidin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 7) t_R 0,91, ESI-MS 501,4, $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 3,7; IC_{50} tế bào: 7,9;

N-(5-xyano-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((N-metylaxetamido)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 7) t_R 0,95, ESI-MS 467,4, $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 2.1; IC_{50} tế bào: 5,0;

d_3-(*R*)-N-(5-xyano-4-((1-metoxypropan-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((2-oxopyrolidin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamitLCMS (UPLC-MS 6) t_R 1,02, ESI-MS 496,4, $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 0,5; IC_{50} tế bào: 5,0;

d_3-(*R*)-N-(5-xyano-4-((1-metoxypropan-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((N-metylaxetamido)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 7) t_R 1,00, ESI-MS 484,4, $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 0,3; IC_{50} tế bào: 4,7;

d_3-*N*-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0,70, ESI-MS 510,3, $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 0,4; IC_{50} tế bào: 4,6;

N-(5-xyano-4-(isopropylamino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2*H*)-cacboxamit;(UPLC-MS 6) t_R 0,93, 0,95 phút; ESI-MS 395.1 $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 2,0; IC_{50} tế bào: 8,6;

N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((*N*-metylaxetamido)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2*H*)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0,90 phút; ESI-MS 466.2 $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 1,4; IC_{50} tế bào: 5,7;

N-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-formyl-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2*H*)-cacboxamit; LCMS(UPLC-MS 3) t_R 0,99 phút; ESI-MS 396.2 $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 2,8; IC_{50} tế bào: 9.1;

N-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-3-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2*H*)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 1,02 phút; ESI-MS 492.1 $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 1,7; IC_{50} tế bào: 17,0;

N-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2*H*)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0,88 phút; ESI-MS 478.2 $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 3,0; IC_{50} tế bào: 55,5;

N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-3-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2*H*)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0,83 phút; ESI-MS 507,3 $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 1,3; IC_{50} tế bào: 7,1;

N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((2-oxopyrolidin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2*H*)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 0,91 phút; ESI-MS 478.2 $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 1,1; IC_{50} tế bào: 3,6;

N-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-formyl-6-((2-oxopyrolidin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2*H*)-cacboxamit; LCMS(UPLC-MS 3) t_R 1,08 phút; ESI-MS 463.1 $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 0,7; IC_{50} tế bào: 7,0;

N-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-formyl-6-((2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2*H*)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS6) t_R 1,07 phút; ESI-MS 465.2 $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 1,3; IC_{50} tế bào: 5,6;

N-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-formyl-6-((3-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2*H*)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0,96 min ESI-MS 478.1 $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 1,6; IC_{50} tế bào: 23,5;

N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((*N*-metylpropionamido)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2*H*)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0,96 phút; ESI-MS 480,2 $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 0,6; IC_{50} tế bào: 4,0;

N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((*N*-metylisobutyramido)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2*H*)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 1,04 phút; ESI-MS 494,3 $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 1,2; IC_{50} tế bào: 5,9;

N-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-formyl-6-((*N*-metylisobutyramido)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2*H*)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 1,20 phút; ESI-MS 479,3 $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 1,2; IC_{50} tế bào: 12,5;

N-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-formyl-6-((*N*-metylpropionamido)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2*H*)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 1,14 phút; ESI-MS 465,3 $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 0,9; IC_{50} tế bào: 18,5;

N-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-formyl-6-((N-isopropylaxetamido)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 1,18 phút; ESI-MS 479,3 $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 1,1; IC_{50} tế bào: 13,2;

N-(4-(tert-butylamino)-5-xyanopyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2*H*)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0,90 phút; ESI-MS 505,3 $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 1,8; IC_{50} tế bào: 11,5;

N-(5-xyano-4-((2-hydroxy-2-metylpropyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2*H*)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 0,68 phút, ESI-MS 521,3 $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 0,9; IC_{50} tế bào: 4,8;
N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-6-((2-(dimetylamino)-*N*-metylaxetamido)metyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;(UPLC-MS 6) t_R 0,70 phút, ESI-MS 509.4 $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 0,2; IC_{50} tế bào: 6,1;
N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-6-((2-(dimetylamino)-*N*-etylaxetamido)metyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2*H*)-cacboxamit;(UPLC-MS 6) t_R 0,74 phút, ESI-MS 523,4 $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 0,5; IC_{50} tế bào: 5,5;
N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-6-((N-etylaxetamido)metyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2*H*)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0,95 phút, ESI-MS 480,4 $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 0,9; IC_{50} tế bào: 4,5;
N-(5-xyano-4-(etylamino)pyridin-2-yl)-6-((2-(dimetylamino)-*N*-etylaxetamido)metyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2*H*)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0,76 phút, ESI-MS 493,3 $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 0,2; IC_{50} tế bào: 10,2;
N-(5-xyano-4-(etylamino)pyridin-2-yl)-6-((2-(dimetylamino)-*N*-metylaxetamido)metyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2*H*)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0,72 phút, ESI-MS 479,3 $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 0,2; IC_{50} tế bào: 3,6;
N-(5-xyano-4-(isopropylamino)pyridin-2-yl)-6-((2-(dimetylamino)-*N*-etylaxetamido)metyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2*H*)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0,84 phút, ESI-MS 507,3 $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 0,8; IC_{50} tế bào: 10,4;
N-(5-xyano-4-(metylamino)pyridin-2-yl)-6-((2-(dimetylamino)-*N*-etylaxetamido)metyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2*H*)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0,71 phút, ESI-MS 479.2 $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 12,0; IC_{50} tế bào: 13,0;
N-(5-xyano-4-(metylamino)pyridin-2-yl)-6-((2-(dimetylamino)-*N*-metylaxetamido)metyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2*H*)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0,64 phút, ESI-MS 465,3 $[M+H]^+$; IC_{50} tế bào: 11,3;
N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-6-(diflometyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 4) t_R 1,12 phút; ESI-MS 431,3 $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 0,0; IC_{50} tế bào: 9,5;

(*S*)-N-(5-xyano-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-2-yl)-6-(diflometyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;(UPLC-MS 4) t_R 1,12 phút; MS m/z [M+H]+ 431,3: ; IC_{50} hóa sinh: 19,5; IC_{50} tế bào: 58,0;

N-(5-xyano-4-((1-metylpiperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)-6-(diflometyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 0,84 phút; MS m/z [M+H]+ 485,4; IC_{50} hóa sinh: 3,4; IC_{50} tế bào: 48,5;

N-(4-clo-5-xyanopyridin-2-yl)-6-(diflometyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 1,26 phút; MS m/z [M+H]+ 392.2/394,2; IC_{50} hóa sinh: 57,0; IC_{50} tế bào: 223;

N-(5-xyano-4-(3-(dimetylamino)-2,2-dimetylpropoxy)pyridin-2-yl)-6-(diflometyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 0,88 phút; MS m/z [M+H]+ 487,3 ; IC_{50} hóa sinh: 3,1; IC_{50} tế bào: 40,3;

N-(5-xyano-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl)-6-(diflometyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 1,22 phút; MS m/z [M+H]+ 456,2; IC_{50} hóa sinh: 110; IC_{50} tế bào: 165;

N-(5-xyano-4-isobutoxypyridin-2-yl)-6-(diflometyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;(UPLC-MS 3) t_R 1,34 phút; MS m/z [M+H]+ 430,3; IC_{50} hóa sinh: 30,0; IC_{50} tế bào: 139;

N-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-6-(diflometyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 1,26 phút; MS m/z [M+H]+ 416,2 ; IC_{50} hóa sinh: 1,2; IC_{50} tế bào: 21,0;

N-(5-xyano-4-((2-metoxypropyl)amino)pyridin-2-yl)-6-(diflometyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 1,17 phút; MS m/z [M+H]+ 445,2; IC_{50} hóa sinh: 1,1; IC_{50} tế bào: 18,8;

N-(5-xyano-4-(isopropylamino)pyridin-2-yl)-6-(diflometyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 4) t_R 1,23 phút; MS m/z [M+H]+ 415,2; IC_{50} hóa sinh: 1,3; IC_{50} tế bào: 20,3;

N-(5-xyano-4-((2-metoxy-2-metylpropyl)amino)pyridin-2-yl)-6-(diflometyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 1,24 phút; MS m/z [M+H]+ 459,3 ; IC_{50} hóa sinh: 5,9; IC_{50} tế bào: 37,0;

N-(5-xyano-4-((1-metoxy-2-metylpropan-2-yl)amino)pyridin-2-yl)-6-(diflometyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 1,29 phút; MS m/z [M+H]+ 459.2 ; IC_{50} hóa sinh: 4,3;

N-(5-xyano-4-(2-metoxyetoxy)pyrimidin-2-yl)-6-(diflometyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 1,03 phút; MS m/z [M+H]+ 433.2 ; IC_{50} hóa sinh: 28,0;

N-(5-xyano-4-(morpholin-2-ylmetoxy)pyridin-2-yl)-6-(diflometyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 0,82 phút; MS m/z [M+H]+ 473,3; IC_{50} tế bào: 10,8;

N-(5-xyano-4-((2-hydroxy-2-metylpropyl)amino)pyridin-2-yl)-6-(diflometyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 1,10 phút; MS m/z [M+H]+ 445,3; IC_{50} hóa sinh: 1,6; IC_{50} tế bào: 10,3;

d_3-(R)-N-(5-xyano-4-((1-metoxypropan-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-6-(diflometyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 1,19 phút; MS m/z [M+H]+ 449; IC_{50} hóa sinh: 0,1; IC_{50} tế bào: 9,7;

(R)-N-(5-xyano-4-((1-metoxypropan-2-yl)amino)pyridin-2-yl)-6-(diflometyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 1,17 phút; MS m/z [M+H]+ 445; IC_{50} hóa sinh: 1,2; IC_{50} tế bào: 19,0;

N-(5-xyano-4-(((4-metylmorpholin-2-yl)metyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((N-metylaxetamido)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 0,64 phút; MS m/z [M+H]+ 521,3; IC_{50} hóa sinh: 2,6; IC_{50} tế bào: 21,0;

N-(5-xyano-4-isobutoxypyridin-2-yl)-7-formyl-6-((N-metylaxetamido)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 1,17 phút; MS m/z [M+H]+ 465,3; IC_{50} hóa sinh: 1,3; IC_{50} tế bào: 6,0;

d_3-(R)-N-(5-xyano-4-((1-metoxypropan-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((3-oxomorpholino)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 7) t_R 0,98, ESI-MS 512,4, $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 0,2; IC_{50} tế bào: 3,7;

N-(5-xyano-4-((2-metoxy-2-metylpropyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((N-metylaxetamido)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 1,03 phút; MS m/z [M+H]+ 494,3; IC_{50} hóa sinh: 0,7; IC_{50} tế bào: 4,9;

(S)-N-(5-xyano-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((N-metylaxetamido)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 0,92 phút; MS m/z [M+H]+ 479,3; IC_{50} hóa sinh: 0,4;

N-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-formyl-6-((N-metylaxetamido)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 1,07 phút; MS m/z [M+H]+ 451,3; IC_{50} hóa sinh: 1,5;

N-(5-xyano-4-(isopropylamino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((N-metylaxetamido)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 1,00 phút; MS m/z [M+H]+ 450,3; IC_{50} hóa sinh: 0,4; IC_{50} tế bào: 2,5;

N-(5-xyano-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((N-metylaxetamido)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 1,05 phút; MS m/z [M+H]+ 491,2; IC_{50} hóa sinh: 0,5;

N-(5-xyano-4-((1-metoxypropan-2-yl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((N-metylaxetamido)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 0,97 phút; MS m/z [M+H]+ 480,3; IC_{50} hóa sinh: 0,8;

N-(5-xyano-4-((2-hydroxy-2-metylpropyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((N-metylaxetamido)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 0,85 phút; MS m/z [M+H]+ 480,3 ; IC_{50} hóa sinh: 1,6;

N-(5-xyano-4-((2-hydroxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((N-metylaxetamido)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 0,74 phút; MS m/z [M+H]+ 452; IC_{50} hóa sinh: 0,5; IC_{50} tế bào: 8,1;

N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-6-((3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl)metyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 0,67 phút; MS m/z [M+H]+ 507,4; IC_{50} hóa sinh: 0,5; IC_{50} tế bào: 63,0;

N-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-formyl-6-(pyrolidin-1-ylmetyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 0,83 phút; MS m/z [M+H]+ 449; IC_{50} hóa sinh: 26,4; IC_{50} tế bào: 854;

N-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-formyl-6-((N-metylmetylsulfonamido)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 1,13 phút; MS m/z [M+H]+ 487,2; IC_{50} hóa sinh: 0,8; IC_{50} tế bào: 23,0;

N-(5-xyano-4-metoxypyridin-2-yl)-6-((2,2-dimetylpyrolidin-1-yl)metyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 0,77 phút; MS m/z [M+H]+ 449; IC_{50} hóa sinh: 440; IC_{50} tế bào: > 3000;

N-(5-xyano-4-metoxypyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 0,73 phút; MS m/z [M+H]+ 464; IC_{50} hóa sinh: 4,8; IC_{50} tế bào: 10,2;

(S)-N-(5-xyano-4-(2-metoxypropoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 0,83 phút; MS m/z [M+H]+ 522; IC_{50} hóa sinh: 2,2; IC_{50} tế bào: 10,8;

N-(5-xyano-4-metoxypyrimidin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 0,62 phút; MS m/z [M+H]+ 465; IC_{50} hóa sinh: 49,0; IC_{50} tế bào: 75,0;

N-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-formyl-6-((2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 0,81 phút; MS m/z [M+H]+ 478; IC_{50} hóa sinh: 2,1; IC_{50} tế bào: 9,9;

(S)-N-(5-xyano-4-((1-metoxypropan-2-yl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0,77 phút, ESI-MS 521,2 $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 2,4; IC_{50} tế bào: 5,7;

N-(5-xyano-4-(etylamino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0,72 phút, ESI-MS 477.2 $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 3,4; IC_{50} tế bào: 12,0;

(S)-N-(5-xyano-4-((1-metoxypropan-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0,81, ESI-MS 522.2 $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 3,5; IC_{50} tế bào: 13,9;

(R)-N-(5-xyano-4-((1-metoxypropan-2-yl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0,80 phút, ESI-MS 521,3 $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 1,5; IC_{50} tế bào: 5,0;

(R)-N-(5-xyano-4-((1-metoxypropan-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((2-oxopyrolidin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 1,01 phút, ESI-MS 493.2 $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 0,3; IC_{50} tế bào: 2,3;

(S)-N-(5-xyano-4-((1-metoxypropan-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((2-oxopyrolidin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 1,01, ESI-MS 493.2 $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 4,6; IC_{50} tế bào: 7,6;

(R)-N-(5-xyano-4-((1-metoxypropan-2-yl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((2-oxopyrolidin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0,97 phút, ESI-MS 492,3 $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 0,6; IC_{50} tế bào: 4,8;

(S)-N-(5-xyano-4-((1-metoxypropan-2-yl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((2-oxopyrolidin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0,97 phút, ESI-MS 492.2 $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 1,9; IC_{50} tế bào: 4,9;

(S)-N-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-6-((4-(dimetylamino)-2-oxopyrolidin-1-yl)metyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0,81 phút, ESI-MS 506,3 $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 0,2; IC_{50} tế bào: 11,1;

N-(5-xyano-4-(metylamino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0,62/0,67 (đỉnh đôi), ESI-MS 463,3 $[M+H]^+$; IC_{50} tế bào: 3,7;

(R)-N-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-6-((4-(dimetylamino)-2-oxopyrolidin-1-yl)metyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0,83 phút, ESI-MS 506,3 $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 0,3; IC_{50} tế bào: 6,7;

7-formyl-N-(4-metoxy-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-6-((2-oxopyrolidin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 1,13, ESI-MS 478.2 $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 46,5; IC_{50} tế bào: 138;

(R)-N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-6-((4-(dimetylamino)-2-oxopyrolidin-1-yl)metyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0,67, ESI-MS 521,3 $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 0,2; IC_{50} tế bào: 6,1;

7-formyl-N-(4-metoxy-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0,92, ESI-MS 507,3 $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 89,5;

N-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-formyl-2-metyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 1,23, ESI-MS 380.2 $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 0,9; IC_{50} tế bào: 328;

(S)-N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-6-((4-(dimetylamino)-2-oxopyrolidin-1-yl)metyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0,67 phút, ESI-MS 521,3 $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 0,6; IC_{50} tế bào: 5,8;

(R)-6-bromo-N-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-formyl-2-metyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 1,27, ESI-MS 458.2/460.2 $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 21,0; IC_{50} tế bào: 168;

(S)-6-bromo-N-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-formyl-2-metyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 1,27, ESI-MS 458.2/460.2 $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 3,3; IC_{50} tế bào: 95,5;

d_3-(R)-N-(5-xyano-4-((1-metoxypropan-2-yl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((N-metylaxetamido)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0,96, ESI-MS 483,4, $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 0,1; IC_{50} tế bào: 3,7;

N-(5-xyano-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((3-oxomorpholino)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,84 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,37 - 4,32 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,02 – 3,96 (m, 2H), 3,90 – 3,85 (m, 2H), 3,78 – 3,74 (m, 2H), 3,36 – 3,29 (m, 5H), 2,99 – 2,94 (m, 2H), 1,98 – 1,92 (m, 2H); IC_{50} hóa sinh: 0,7; IC_{50} tế bào: 7,8;

N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-6-((4-etyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0,72, ESI-MS 521,3, $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 1,6; IC_{50} tế bào: 9,8;

7-formyl-N-(4-((2-metoxyetyl)amino)-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-6-((N-metylaxetamido)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0,94 phút, ESI-MS 509,5, $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 2,3; IC_{50} tế bào: 11,5;

6-bromo-N-(5-xyano-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) chỉ ra hỗn hợp trùng một phần của hợp chất nêu ở đề mục này (major) và hydrat (minor) theo tỷ lệ 3:2 như được xác định bằng sự tích hợp các tín hiệu st 13,96 và 13,43 ppm. δ 13,96 và 13,43 (s, 1H), 10,10 (s, 0,6H), 8,62 và 8,55 (s, 1H), 8,19 (s, 0,6H), 7,96 (s, 0,4H), 7,95 (s, 0,6H), 7,87 (s,

0,4H), 6,36 và 6,05 (s, br, 1H), 4,36 và 4,35 (s, 2H), 4,02 – 3,94 (m, 2H), 3,79 – 3,72 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,99 – 2,92 (m, 1,2H), 2,87 – 2,83 (m, 0,8H), 1,99 – 1,91 (m, 2H); IC_{50} hóa sinh: 0,2; IC_{50} tế bào: 8,9;

N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-4-hydroxy-6-((4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.48 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,98 (t, br, 1H), 5,96 (m, 1H), 4,93 (d, 2H), 4,76 – 4,61 (m, 1H), 4.23 – 4,15 (m, 1H), 4,03 – 3,91 (m, 1H), 3,72 – 3,60 (m, 3H), 3,55 – 3,36 (m, 4H), 3.28 – 3.24 (m, 2H), 3,06 (s, 2H), 2,74 – 2,71 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.28 – 2.22 (m, 1H), 1,97 – 1,90 (m, 1H);IC_{50} hóa sinh: 1,8; IC_{50} tế bào: 51,3;

N-(5-xyano-4-(isopropylamino)pyridin-2-yl)-6-((2-(dimetylamino)-N-metylaxetamido)metyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13.46 - 13,52 (m, 1 H), 10,05 - 10,09 (m, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.48 - 7,56 (m, 2 H), 6,63 - 6,76 (m, 1 H), 4,80 - 5,09 (m, 2 H), 3,91 - 4,02 (m, 2 H), 3,71 - 3,83 (m, 1 H), 3,05 - 3.23 (m, 3 H), 2,77 - 3,05 (m, 4 H), 2,07 - 2.28 (m, 6 H), 1,94 (quin, 2 H), 1,25 (d, 5 H); IC_{50} hóa sinh: 0,6; IC_{50} tế bào: 11,5;

N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-6-((3,3-dimetyl-2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13.48 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7,01 - 6,95 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,98 (t, 2H), 3,53 (t, 2H), 3.40 (q, 2H), 3.29 (d, 5H), 2,97 - 2,92 (m, 4H), 2,65 - 2,54 (m, 1H), 1,97 - 1,92 (m, 2H), 1,26 (s, 6H); IC_{50} hóa sinh: 0,1; IC_{50} tế bào: 5,9.

N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((2,2,4-trimetyl-6-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit;^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,52 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6,99 (t, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,00 - 3,93 (m, 2H), 3,53 (t, 2H), 3,39 (q, 2H), 3.29 (s, 3H), 3,09 (s, 2H), 2,93 (t, 2H), 2,55 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1,92 (m, 2H), 1,18 (s, 6H); IC_{50} hóa sinh: 1,4; IC_{50} tế bào: 11,0;

N-(5-xyano-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((2-oxopiperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit trifloaxetat; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 0,71, ESI-MS 494,2, $[M+H]^+$; IC_{50} hóa sinh: 4,6; IC_{50} tế bào: 56,0;

N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-6-(2,4-dimetylthiazol-5-yl)-7-formyl-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 1,04 phút, ESI-MS 492.2 [M+H]+; IC_{50} hóa sinh: 9,5; IC_{50} tế bào: 21,0;

N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(pyridin-4-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 0,87 phút, ESI-MS 458.2 [M+H]+; IC_{50} hóa sinh: 3,1; IC_{50} tế bào: 14,5;

N-(5-xyano-4-((2-metoxyetyl)amino)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 0,74 phút, ESI-MS 461,1 $[M+H]^+$; IC_{50} tế bào: 50,3;

Các dữ liệu sau đây được đo và được coi như là các giá trị ngoại lệ, và không được bao gồm trong danh sách nêu trên:

- (R)-N-(5-xyano-4-((1-metoxypropan-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-formyl-6-((N-metylaxetamido)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2H)-cacboxamit trong thử nghiệm FGFR4 BaF_3 tế bào; trị số IC_{50} là 174 nM.
- *N*-(5-xyano-4-isopropoxypyridin-2-yl)-7-formyl-6-((*N*-metylpropionamido)metyl)-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2*H*)-cacboxamit trong thử nghiệm FGFR4 tế bào BaF_3; trị số $IC_{50} > 3000$ nM.

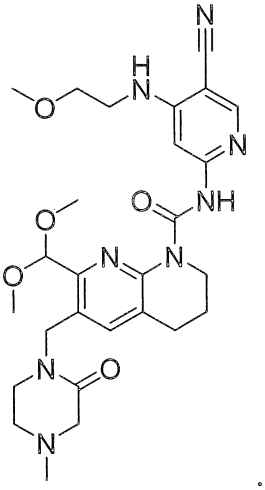
Dữ liệu so sánh

Tiến hành các thử nghiệm hóa sinh in vitro đối với FGFR1 (407-822), FGFR2 (406-821) và FGFR3 (411-806) theo cách tương tự với thử nghiệm hóa sinh in vitro đối với FGFR4 nêu trên, sử dụng các phần đã nêu của miền kinaza. Tất cả các ví dụ sau đây có trị số IC_{50} > 10000nM trong các thử nghiệm FGFR1, FGFR2 và FGFR3 hóa sinh: 1; 3; 8; 12; 13; 14; 19; 23; 38; 39; 48; 49; 50; 54; 55; 56; 62; 63; 64; 78; 79; 80; 82; 83; 84; 85; 87; 95; 98; 101; 110; 134; 141; 143; 148; 149; 150; 161; 197; 201; 202; 205; 216; 228; 234; 237; 249; 252; 261 và 265.

Như được thể hiện trong bảng và dữ liệu so sánh được thể hiện ở trên, các hợp chất theo sáng chế là chất ức chế FGFR4 chọn lọc tiềm năng.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất:



2. Hợp chất:

