



(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)



1-0033295

(51)⁷ C07D 471/04; A61K 31/444; A61K 31/519; A61K 31/541; A61P 19/00; A61P 35/00; A61K 31/4375; A61K 31/5377 (13) B

(21) 1-2017-03668

(22) 19/02/2016

(86) PCT/US2016/018787 19/02/2016

(87) WO 2016/134320 25/08/2016

(30) 62/118,698 20/02/2015 US; 62/170,936 04/06/2015 US

(45) 25/09/2022 414

(43) 25/01/2018 358A

(73) INCYTE CORPORATION (US)

1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803, United States of America

(72) LU, Liang (CN); SHEN, Bo (CN); SOKOLSKY, Alexander (US); WANG, Xiaozhao (CN); WU, Liangxing (CN); YAO, Wenqing (US); YE, Yingda (CN).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT DỊ VÒNG CÓ HAI VÒNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ FGFR VÀ CHẾ PHẨM DƯỢC CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất dị vòng có hai vòng và các chế phẩm dược chứa các hợp chất này, là các chất ức chế enzym FGFR3 và/hoặc FGFR4 hữu ích trong điều trị các chứng bệnh liên quan đến FGFR.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất dị vòng có hai vòng và các chế phẩm được chứa các hợp chất này, là các chất ức chế enzym FGFR và hữu ích trong điều trị các chứng bệnh liên quan đến FGFR như ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGFR) là họ kinaza tyrosin thụ thể liên kết với các phối tử yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGF). Có bốn protein FGFR (FGFR1-4) có khả năng liên kết với các phối tử và có liên quan đến sự điều hòa của nhiều quy trình sinh lý bao gồm phát triển mô, hình thành mạch, sự lành vết thương và điều hòa chuyển hóa. Sau khi gắn với phối tử, các thụ thể sẽ trải qua quá trình dị dime hóa và phosphoryl hóa dẫn đến sự kích thích hoạt tính kinaza protein và tăng nhiều protein nội bào kết nối với thụ thể. Các tương tác này hỗ trợ quá trình hoạt hóa của mảng đường truyền tín hiệu nội bào bao gồm Ras-MAPK, AKT-PI3K, phospholipase C quan trọng đối với sự tăng trưởng, tăng sinh và sự sống của tế bào (Được xem xét trong Eswarakumar và cộng sự Cytokine & Growth Factor Reviews (Tập chí Cytokin & Yếu tố tăng trưởng), 2005).

Sự hoạt hóa bất thường của đường này qua biểu hiện quá mức của các phối tử FGF hay FGFR hoặc các đột biến hoạt hóa trong FGFR có thể dẫn tới sự phát triển, tiến triển khối u, và sự kháng lại các liệu pháp điều trị ung thư thông thường. Trong bệnh ung thư ở người, sự thay đổi di truyền bao gồm khuếch đại gen, chuyển vị nhiễm sắc thể và đột biến soma đã dẫn đến sự hoạt hóa thụ thể không phụ thuộc vào phối tử như đã được mô tả. Giải trình tự ADN quy mô lớn cho hàng ngàn mẫu khối u đã cho thấy các thành phần của đường FGFR nằm trong số các thành phần thường bị đột biến nhất trong bệnh ung thư ở người. Nhiều đột biến hoạt hóa này đồng nhất với các đột biến dòng mầm dẫn tới các hội chứng loạn sản xương. Các cơ chế dẫn đến sự truyền tín hiệu bất thường phụ thuộc phối tử trong các chứng bệnh ở người bao gồm sự biểu hiện quá mức của các FGFR và các thay đổi trong sự cắt nối FGFR dẫn đến việc các thụ thể có nhiều hoạt tính liên kết phối tử pha tạp (Xem lại trong Knights và Cook Pharmacology & Therapeutics (Dược lý học & Thuốc điều trị), 2010; Turner và Grose, Nature Reviews Cancer (Tập chí nghiên cứu về ung thư), 2010). Do

đó, sự phát triển của các chất ức chế nhắm đích FGFR có thể hữu ích trong điều trị lâm sàng các căn bệnh có hoạt tính FGF hoặc FGFR tăng cao.

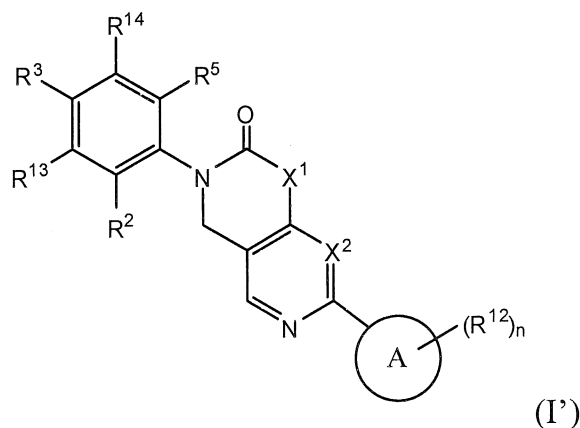
Các loại ung thư có liên quan đến FGF/FGFR bao gồm, nhưng không giới hạn trong các loại sau: các loại ung thư biểu mô (ví dụ, ung thư biểu mô bàng quang, vú, cổ, đại trực tràng, nội mạc tử cung, dạ dày, đầu cổ, thận, gan, phổi, buồng trứng, tuyến tiền liệt); các bệnh lý huyết học ác tính (ví dụ, đau tủy, ung thư hạch bạch huyết lympho bào mạn tính, bệnh bạch cầu tế bào T ở người trưởng thành, bệnh bạch cầu cấp dòng tủy, ung thư hạch bạch huyết không Hodgkin, u tăng sinh tủy, và macroglobulin huyết Waldenstrom); và các u khác (ví dụ, u nguyên bào đệm, u hắc tố ác tính, và ung thư mô liên kết). Ngoài vai trò trong các u gây bệnh ung thư, hoạt tính của FGFR cũng có liên quan đến các chứng rối loạn xương và tế bào sụn bao gồm, nhưng không giới hạn trong các hội chứng vô sản sụn và liền sớm khớp sọ.

Cụ thể, trục truyền tín hiệu FGFR4-FGF19 có liên quan đến sự sinh bệnh của một số bệnh ung thư bao gồm bệnh ung thư biểu mô tế bào gan (Heinzle và cộng sự, Cur. Pharm. Des. (Thiết kế dược phẩm ngày nay) 2014, 20:2881). Biểu hiện lạc vị của FGF19 trong chuột chuyển gen đã được minh chứng là dẫn tới sự hình thành khối u trong gan và kháng thể trung hòa đối với FGF19 đã được tìm ra để ức chế sự tăng trưởng khối u ở chuột. Ngoài ra, đã quan sát thấy sự biểu hiện quá mức của FGFR4 trong nhiều loại khối u bao gồm ung thư biểu mô tế bào gan, các bệnh ung thư đại trực tràng, vú, tuyến tụy, tuyến tiền liệt, phổi và tuyến giáp. Ngoài ra, các đột biến hoạt hóa trong FGFR4 đã được báo cáo trong ung thư mô liên kết (Taylor và cộng sự JCI 2009, 119:3395). Do đó, việc nhắm đích FGFR bằng các chất ức chế phân tử nhỏ chọn lọc có thể có lợi ích trong điều trị bệnh ung thư và các chứng bệnh khác.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất các hợp chất ức chế chọn lọc nhắm đích FGFR có lợi ích trong điều trị bệnh ung thư và các chứng bệnh khác.

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I'):



hoặc muối dược dụng của nó, trong đó các biến hợp phần sẽ được xác định trong bản mô tả này.

Trong phương án khác, sáng chế cung cấp các chế phẩm dược bao gồm hợp chất có công thức (I'), hoặc muối dược dụng của nó, và ít nhất một chất mang hoặc tá dược dược dụng.

Trong phương án khác, sáng chế cung cấp các phương pháp ức chế enzyme FGFR3 và/hoặc FGFR4. Phương pháp bao gồm bước cho enzyme tiếp xúc với hợp chất có công thức (I'), hoặc muối dược dụng của nó hoặc chế phẩm bao gồm các hợp chất có công thức (I').

Trong phương án khác, sáng chế cung cấp phương pháp điều trị chứng bệnh liên quan đến hoạt tính hoặc biểu hiện bất thường của enzyme FGFR, như FGFR3 và/hoặc FGFR4. Phương pháp bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng một lượng hữu hiệu hợp chất có công thức (I'), hoặc muối dược dụng của nó hoặc chế phẩm bao gồm các hợp chất có công thức (I').

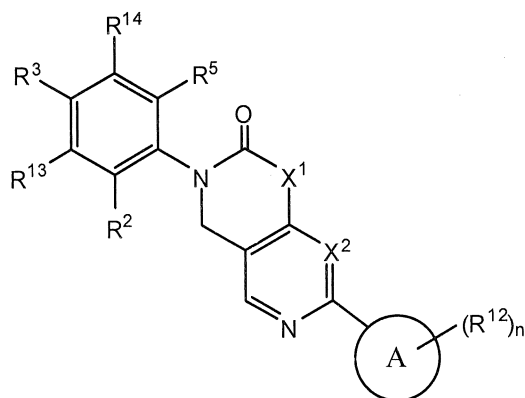
Trong phương án khác nữa, sáng chế cung cấp các hợp chất có công thức (I') để sử dụng trong điều trị chứng bệnh liên quan đến hoạt tính hoặc biểu hiện bất thường của enzyme FGFR3 và/hoặc FGFR4.

Trong phương án khác, sáng chế cung cấp phương pháp điều trị chứng rối loạn qua trung gian enzyme FGFR3 và/hoặc FGFR4, hoặc đột biến của nó, ở bệnh nhân cần điều trị. Phương pháp bao gồm bước cho bệnh nhân sử dụng hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này hoặc muối dược dụng của nó hoặc chế phẩm bao gồm hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này.

Trong phương án khác, sáng chế cung cấp việc sử dụng các hợp chất có công thức (I') trong điều chế dược phẩm để sử dụng trong điều trị.

Mô tả chi tiết sáng chế*Các hợp chất*

Trong một phương án, sáng chế cung cấp hợp chất có công thức (I'):



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

vòng A là C₆₋₁₀ aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh có nguyên tử cacbon và 1 đến 4 nguyên tử khác loại làm cạnh của vòng được chọn từ N, O, và S, trong đó mỗi N và S tùy chọn có thể được oxy hóa;

mỗi R¹² được chọn độc lập từ halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, OC(O)R^a, OC(O)NR^aR^a, NR^aR^a, NR^aOR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, C(=NR^a)R^a, C(=NR^a)NR^aR^a, NR^aC(=NR^a)NR^aR^a, NR^aS(O)R^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aS(O)₂NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^a, S(O)₂R^a, và S(O)₂NR^aR^a, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- mỗi nhóm được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b được chọn độc lập;

hoặc hai nhóm thế R¹² liên kề trong vòng A cùng với các nguyên tử gắn với chúng, tạo vòng xycloalkyl 5 hay 6 cạnh, vòng heteroxycloalkyl 5 đến 6 cạnh, vòng phenyl hoặc heteroaryl 5 đến 6 cạnh ngưng tụ, trong đó heteroxycloalkyl hoặc heteroaryl có 1-2 nguyên tử khác loại làm cạnh của vòng được chọn từ O, N, và S;

mỗi R^a được chọn độc lập từ H, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋

$_4$ alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- của R^a mỗi nhóm được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế R^d được chọn độc lập;

hoặc hai nhóm thế R^a bất kỳ gắn với cùng nguyên tử N, cùng với nguyên tử N gắn với chúng, tạo nhóm heteroxycloalkyl 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^h được chọn độc lập;

mỗi R^b được chọn độc lập từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, CN, NO₂, OR^c, SR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, C(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NR^c)NR^cR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, NR^cS(O)R^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c, và S(O)₂NR^cR^c; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- của R^b mỗi nhóm được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế R^f được chọn độc lập;

mỗi R^c được chọn độc lập từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- đã nêu của R^c mỗi nhóm được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế R^f được chọn độc lập;

hoặc hai nhóm thế R^c bất kỳ gắn với cùng nguyên tử N, cùng với nguyên tử N gắn với chúng, tạo nhóm heteroxycloalkyl 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^h được chọn độc lập;

mỗi R^d được chọn độc lập từ C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, halo, CN, OR^e, SR^e, C(O)R^e, C(O)NR^eR^e, C(O)OR^e, OC(O)R^e, OC(O)NR^eR^e, NR^eR^e, NR^eC(O)R^e, NR^eC(O)NR^eR^e, NR^eC(O)OR^e, C(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NR^e)NR^eR^e, S(O)R^e, S(O)NR^eR^e, S(O)₂R^e, NR^eS(O)₂R^e, NR^eS(O)₂NR^eR^e, và S(O)₂NR^eR^e;

mỗi R^f được chọn độc lập từ C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, halo, CN, OR^g , SR^g , $C(O)R^g$, $C(O)NR^gR^g$, $C(O)OR^g$, $OC(O)R^g$, $OC(O)NR^gR^g$, NR^gR^g , $NR^gC(O)R^g$, $NR^gC(O)NR^gR^g$, $NR^gC(O)OR^g$, $C(=NR^g)NR^gR^g$, $NR^gC(=NR^g)NR^gR^g$, $S(O)R^g$, $S(O)NR^gR^g$, $S(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2NR^gR^g$, và $S(O)_2NR^gR^g$;

mỗi R^h được chọn độc lập từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl 4-7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl 5-6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^i , SR^i , $C(O)R^i$, $C(O)NR^iR^i$, $C(O)OR^i$, $OC(O)R^i$, $OC(O)NR^iR^i$, NR^iR^i , $NR^iC(O)R^i$, $NR^iC(O)NR^iR^i$, $NR^iC(O)OR^i$, $C(=NR^i)NR^iR^i$, $NR^iC(=NR^i)NR^iR^i$, $S(O)R^i$, $S(O)NR^iR^i$, $S(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2NR^iR^i$, và $S(O)_2NR^iR^i$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl 4-7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl 5-6 cạnh đã nêu của R^h được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^j được chọn độc lập;

mỗi R^j được chọn độc lập từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, CN, OR^k , SR^k , $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NR^kR^k , $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $NR^kC(O)OR^i$, $C(=NR^k)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^k)NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, và $S(O)_2NR^kR^k$;

mỗi R^e , R^g , R^i hoặc R^k được chọn độc lập từ H, C_{1-4} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-4} alkenyl, và C_{2-4} alkynyl, trong đó C_{1-4} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{2-4} alkenyl hoặc C_{2-4} alkynyl được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế được chọn độc lập từ OH, CN, amino, halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylamino, di(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} haloalkoxy;

hoặc hai nhóm thế R^e bất kỳ gắn với cùng nguyên tử N, cùng với nguyên tử N gắn với chúng, tạo nhóm heteroxycloalkyl 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^h được chọn độc lập;

hoặc hai nhóm thế R^g bất kỳ gắn với cùng nguyên tử N, cùng với nguyên tử N gắn với chúng, tạo nhóm heteroxycloalkyl 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^h được chọn độc lập;

hoặc hai nhóm thế R^i bất kỳ gắn với cùng nguyên tử N, cùng với nguyên tử N gắn với chúng, tạo nhóm heteroxycloalkyl 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^h được chọn độc lập;

X^1 là $-CR^{10}R^{11}-$ hoặc $-NR^7-$

X^2 là N hoặc CR^6 ;

R^{13} là H, CN, $NR^{c4}R^{d4}$, OR^1 hoặc $-C(O)NHR^e$, trong đó R^1 là C_{1-3} alkyl hoặc C_{1-3} haloalkyl;

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

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

R^{14} là H, CN, $NR^{c4}R^{d4}$, OR^4 hoặc $-C(O)NHR^g$, trong đó R^4 là C_{1-3} alkyl hoặc C_{1-3} haloalkyl;

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

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

R^7 được chọn từ H, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O, và S, và heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O, và S, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-; trong đó các nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-7 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- đã nêu của R^7 mỗi nhóm được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế được chọn độc lập từ R^{10A} ; hoặc hai nhóm thế R^{10A} gắn với các nguyên tử vòng liền kề của vòng aryl hoặc heteroaryl của R^7 , cùng với các nguyên tử gắn với chúng, tạo vòng C_{5-6} xycloalkyl ngưng tụ hoặc vòng heteroxycloalkyl 5 đến 6 cạnh ngưng tụ chứa 1-2 nguyên tử khác loại làm cạnh của vòng được chọn độc lập từ O, N, và S, trong đó các nguyên tử nitơ và lưu huỳnh mỗi loại tùy chọn được oxy hóa và vòng C_{5-6} xycloalkyl ngưng tụ hoặc vòng heteroxycloalkyl 5 đến 6 cạnh ngưng tụ được tùy chọn thay thế bằng 1 hoặc 2 nhóm R^{19} được chọn độc lập;

R^{10} và R^{11} mỗi loại được chọn độc lập từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, gốc heteroaryl có 5-10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc

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

hoặc, R¹⁰ và R¹¹ cùng với nguyên tử cacbon gắn với chúng, tạo nhóm xycloalkyl có 3, 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh hoặc nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 cạnh; trong đó nhóm xycloalkyl có 3, 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh và nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 cạnh đã nêu mỗi nhóm được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 R^{10A};

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

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

hoặc, R^{c4} và R^{d4} cùng với nguyên tử nitơ gắn với chúng, tạo nhóm heteroxycloalkyl 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế được chọn độc lập từ R¹⁹;

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

mỗi R¹⁹ được chọn độc lập từ halo, CN, NO₂, OR^{a9}, SR^{a9}, C(O)R^{b9}, C(O)NR^{c9}R^{d9}, C(O)OR^{a9}, OC(O)R^{b9}, OC(O)NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}C(O)R^{b9}, NR^{c9}C(O)OR^{a9}, NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}S(O)R^{b9}, NR^{c9}S(O)₂R^{b9}, NR^{c9}S(O)₂NR^{c9}R^{d9}, S(O)R^{b9}, S(O)NR^{c9}R^{d9},

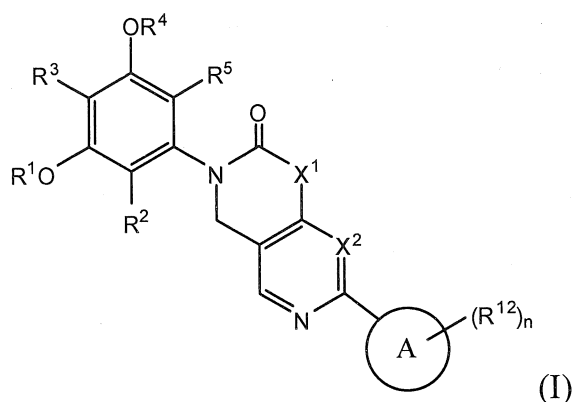
$S(O)_2R^{b9}$, $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{3-6} -xycloalkyl và C_{1-4} haloalkyl; trong đó C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{3-6} -xycloalkyl và C_{1-4} haloalkyl của R^{19} mỗi loại còn được tùy chọn thay thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^{20} được chọn độc lập từ H, halo, CN, NO_2 , OR^q , SR^q , $C(O)R^q$, $C(O)NR^qR^q$, $C(O)OR^q$, $OC(O)R^q$, $OC(O)NR^qR^q$, NR^qR^q , $NR^qC(O)R^q$, $NR^qC(O)OR^q$, $NR^qC(O)NR^qR^q$, $NR^qS(O)R^q$, $NR^qS(O)_2R^q$, $NR^qS(O)_2NR^qR^q$, $S(O)R^q$, $S(O)NR^qR^q$, $S(O)_2R^q$, $S(O)_2NR^qR^q$, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{3-6} -xycloalkyl và C_{1-4} haloalkyl, trong đó mỗi R^q là H hoặc C_{1-4} alkyl một cách độc lập;

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

mỗi R^{b9} là C_{1-4} alkyl một cách độc lập; và

chỉ số dưới n bằng 0, 1, 2 hoặc 3.

Trong một số phương án, sáng chế cung cấp hợp chất có công thức (I):



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

vòng A là C_{6-10} aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có chứa cacbon và 1 đến 4 nguyên tử khác loại làm cạnh của vòng được chọn từ N, O, và S;

mỗi R^{12} được chọn độc lập từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NR^aR^a , NR^aOR^a , $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^a)R^a$, $C(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, và $S(O)_2NR^aR^a$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10}

xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- mỗi nhóm được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b được chọn độc lập;

hoặc hai nhóm thế R^{12} liền kề trong vòng A cùng với các nguyên tử gắn với chúng, tạo vòng xycloalkyl 5 hay 6 cạnh, vòng heteroxycloalkyl 5 đến 6 cạnh, vòng phenyl hoặc heteroaryl 5 đến 6 cạnh ngưng tụ, trong đó heteroxycloalkyl hoặc heteroaryl có 1-2 nguyên tử khác loại làm cạnh của vòng được chọn từ O, N, và S;

mỗi R^a được chọn độc lập từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- của R^a mỗi nhóm được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế R^d được chọn độc lập;

hoặc hai nhóm thế R^a bất kỳ gắn với cùng nguyên tử N, cùng với nguyên tử N gắn với chúng, tạo nhóm heteroxycloalkyl 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^h được chọn độc lập;

mỗi R^b được chọn độc lập từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, CN, NO_2 , OR^c , SR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, $C(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$, NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, và $S(O)_2NR^cR^c$;

mỗi R^c được chọn độc lập từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- đã nêu mỗi nhóm được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế R^f được chọn độc lập;

hoặc hai nhóm thế R^c bất kỳ gắn với cùng nguyên tử N, cùng với nguyên tử N gắn với chúng, tạo nhóm heteroxycloalkyl 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^h được chọn độc lập, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl 4-7 cạnh, C_{6-10} aryl hoặc heteroaryl 5-6 cạnh là R^h được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^j được chọn độc lập;

mỗi R^d được chọn độc lập từ C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, halo, CN, OR^e , SR^e , $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, NR^eR^e , $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $NR^eC(O)OR^e$, $C(=NR^e)NR^eR^e$, $NR^eC(=NR^e)NR^eR^e$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$, và $S(O)_2NR^eR^e$;

mỗi R^f được chọn độc lập từ C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, halo, CN, OR^g , SR^g , $C(O)R^g$, $C(O)NR^gR^g$, $C(O)OR^g$, $OC(O)R^g$, $OC(O)NR^gR^g$, NR^gR^g , $NR^gC(O)R^g$, $NR^gC(O)NR^gR^g$, $NR^gC(O)OR^g$, $C(=NR^g)NR^gR^g$, $NR^gC(=NR^g)NR^gR^g$, $S(O)R^g$, $S(O)NR^gR^g$, $S(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2NR^gR^g$, và $S(O)_2NR^gR^g$;

mỗi R^h được chọn độc lập từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl 4-7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl 5-6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^i , SR^i , $C(O)R^i$, $C(O)NR^iR^i$, $C(O)OR^i$, $OC(O)R^i$, $OC(O)NR^iR^i$, NR^iR^i , $NR^iC(O)R^i$, $NR^iC(O)NR^iR^i$, $NR^iC(O)OR^i$, $C(=NR^i)NR^iR^i$, $NR^iC(=NR^i)NR^iR^i$, $S(O)R^i$, $S(O)NR^iR^i$, $S(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2NR^iR^i$, và $S(O)_2NR^iR^i$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl 4-7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl 5-6 cạnh đã nêu được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^j được chọn độc lập;

mỗi R^j được chọn độc lập từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, CN, OR^k , SR^k , $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NR^kR^k , $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $NR^kC(O)OR^i$, $C(=NR^k)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^k)NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, và $S(O)_2NR^kR^k$;

mỗi R^e , R^g , R^i hoặc R^k được chọn độc lập từ H, C_{1-4} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-4} alkenyl, và C_{2-4} alkynyl, trong đó C_{1-4} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{2-4} alkenyl hoặc C_{2-4} alkynyl được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế được chọn độc lập từ OH, CN, amino, halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylamino, đi(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} haloalkoxy;

hoặc hai nhóm thế R^e bất kỳ gắn với cùng nguyên tử N, cùng với nguyên tử N gắn với chúng, tạo nhóm heteroxycloalkyl 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^h được chọn độc lập;

hoặc hai nhóm thế R^g bất kỳ gắn với cùng nguyên tử N, cùng với nguyên tử N gắn với chúng, tạo nhóm heteroxycloalkyl 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^h được chọn độc lập;

hoặc hai nhóm thế R^i bất kỳ gắn với cùng nguyên tử N, cùng với nguyên tử N gắn với chúng, tạo nhóm heteroxycloalkyl 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^h được chọn độc lập;

X^1 là $-CR^{10}R^{11}-$ hoặc $-NR^7-$

X^2 là N hoặc CR^6 ;

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

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

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

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

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

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

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

hoặc, R^{10} và R^{11} cùng với nguyên tử cacbon gắn với chúng, tạo nhóm xycloalkyl có 3, 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh hoặc nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 cạnh; trong đó nhóm xycloalkyl có 3, 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh và nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 cạnh đã nêu mỗi nhóm được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 R^{10A} ;

mỗi R^{10A} được chọn độc lập từ halo, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, gốc heteroaryl có 5-6 cạnh chứa cacbon

và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O, và S, và gốc heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O, và S; trong đó các nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, phenyl, C₃₋₆ xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh đã nêu của R^{10A} mỗi nhóm được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế được chọn độc lập từ R¹⁹;

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

hoặc, R^{c4} và R^{d4} cùng với nguyên tử nitơ gắn với chúng, tạo nhóm heteroxycloalkyl 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế được chọn độc lập từ R¹⁹;

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

mỗi R¹⁹ được chọn độc lập từ halo, CN, NO₂, OR^{a9}, SR^{a9}, C(O)R^{b9}, C(O)NR^{c9}R^{d9}, C(O)OR^{a9}, OC(O)R^{b9}, OC(O)NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}C(O)R^{b9}, NR^{c9}C(O)OR^{a9}, NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}S(O)R^{b9}, NR^{c9}S(O)₂R^{b9}, NR^{c9}S(O)₂NR^{c9}R^{d9}, S(O)R^{b9}, S(O)NR^{c9}R^{d9}, S(O)₂R^{b9}, S(O)₂NR^{c9}R^{d9}, C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl, C₃₋₆xycloalkyl và C₁₋₄ haloalkyl; trong đó C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl, C₃₋₆-xycloalkyl và C₁₋₄ haloalkyl mỗi loại còn được tùy chọn thay thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R²⁰ được chọn độc lập từ H, halo, CN, NO₂, OR^q, SR^q, C(O)R^q, C(O)NR^qR^q, C(O)OR^q, OC(O)R^q, OC(O)NR^qR^q, NR^qR^q, NR^qC(O)R^q, NR^qC(O)OR^q, NR^qC(O)NR^qR^q, NR^qS(O)R^q, NR^qS(O)₂R^q, NR^qS(O)₂NR^qR^q, S(O)R^q, S(O)NR^qR^q, S(O)₂R^q, S(O)₂NR^qR^q, C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl, C₃₋₆-xycloalkyl và C₁₋₄ haloalkyl, trong đó mỗi R^q là H hoặc C₁₋₄alkyl một cách độc lập;

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

mỗi R^{b9} là C₁₋₄ alkyl một cách độc lập; và

chỉ số dưới n bằng 0, 1, 2 hoặc 3.

Trong một số phương án về các hợp chất có công thức (I') hoặc (I):

vòng A là C₆₋₁₀ aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có chứa cacbon và 1 đến 4 nguyên tử khác loại làm cạnh của vòng được chọn từ N, O, và S;

mỗi R^{12} được chọn độc lập từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NR^aR^a , NR^aOR^a , $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^a)R^a$, $C(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, và $S(O)_2NR^aR^a$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- mỗi nhóm được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b được chọn độc lập;

hoặc hai nhóm thế R^{12} liền kề trong vòng A cùng với các nguyên tử gắn với chúng, tạo vòng xycloalkyl 5 hay 6 cạnh, vòng heteroxycloalkyl 5 đến 6 cạnh, vòng phenyl hoặc heteroaryl 5 đến 6 cạnh ngưng tụ, trong đó heteroxycloalkyl hoặc heteroaryl có 1-2 nguyên tử khác loại làm cạnh của vòng được chọn từ O, N, và S;

mỗi R^a được chọn độc lập từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- với tư cách là R^a mỗi nhóm được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế R^d được chọn độc lập;

hoặc hai nhóm thế R^a bất kỳ gắn với cùng nguyên tử N, cùng với nguyên tử N gắn với chúng, tạo nhóm heteroxycloalkyl 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^h được chọn độc lập;

mỗi R^b được chọn độc lập từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, CN, NO_2 , OR^c , SR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, $C(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$, NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, và $S(O)_2NR^cR^c$;

mỗi R^c được chọn độc lập từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl

5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- đã nêu mỗi nhóm được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế R^f được chọn độc lập;

hoặc hai nhóm thế R^e bất kỳ gắn với cùng nguyên tử N, cùng với nguyên tử N gắn với chúng, tạo nhóm heteroxycloalkyl 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^h được chọn độc lập;

mỗi R^d được chọn độc lập từ C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, halo, CN, OR^e, SR^e, C(O)R^e, C(O)NR^eR^e, C(O)OR^e, OC(O)R^e, OC(O)NR^eR^e, NR^eR^e, NR^eC(O)R^e, NR^eC(O)NR^eR^e, NR^eC(O)OR^e, C(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NR^e)NR^eR^e, S(O)R^e, S(O)NR^eR^e, S(O)₂R^e, NR^eS(O)₂R^e, NR^eS(O)₂NR^eR^e, và S(O)₂NR^eR^e;

mỗi R^f được chọn độc lập từ C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, halo, CN, OR^g, SR^g, C(O)R^g, C(O)NR^gR^g, C(O)OR^g, OC(O)R^g, OC(O)NR^gR^g, NR^gR^g, NR^gC(O)R^g, NR^gC(O)NR^gR^g, NR^gC(O)OR^g, C(=NR^g)NR^gR^g, NR^gC(=NR^g)NR^gR^g, S(O)R^g, S(O)NR^gR^g, S(O)₂R^g, NR^gS(O)₂R^g, NR^gS(O)₂NR^gR^g, và S(O)₂NR^gR^g;

mỗi R^h được chọn độc lập từ C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, heteroxycloalkyl 4-7 cạnh, C₆₋₁₀ aryl, heteroaryl 5-6 cạnh, C₁₋₆ haloalkyl, halo, CN, ORⁱ, SRⁱ, C(O)Rⁱ, C(O)NRⁱRⁱ, C(O)ORⁱ, OC(O)Rⁱ, OC(O)NRⁱRⁱ, NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)Rⁱ, NRⁱC(O)NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)ORⁱ, C(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, S(O)Rⁱ, S(O)NRⁱRⁱ, S(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂NRⁱRⁱ, và S(O)₂NRⁱRⁱ, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, heteroxycloalkyl 4-7 cạnh, C₆₋₁₀ aryl, và heteroaryl 5-6 cạnh đã nêu được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^j được chọn độc lập;

mỗi R^j được chọn độc lập từ halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, CN, OR^k, SR^k, C(O)R^k, C(O)NR^kR^k, C(O)OR^k, OC(O)R^k, OC(O)NR^kR^k, NR^kR^k, NR^kC(O)R^k, NR^kC(O)NR^kR^k, NR^kC(O)ORⁱ, C(=NR^k)NR^kR^k, NR^kC(=NR^k)NR^kR^k, S(O)R^k, S(O)NR^kR^k, S(O)₂R^k, NR^kS(O)₂R^k, NR^kS(O)₂NR^kR^k, và S(O)₂NR^kR^k;

mỗi R^e, R^g, Rⁱ hoặc R^k được chọn độc lập từ H, C₁₋₄ alkyl, C₆₋₁₀aryl, C₁₋₄ haloalkyl, C₂₋₄ alkenyl, và C₂₋₄ alkynyl, trong đó C₁₋₄ alkyl, C₆₋₁₀aryl, C₂₋₄ alkenyl hoặc C₂₋₄ alkynyl được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế được chọn độc lập từ OH, CN, amino, halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkylthio, C₁₋₄ alkylamino, đi(C₁₋₄ alkyl)amino, C₁₋₄ haloalkyl, và C₁₋₄ haloalkoxy;

hoặc hai nhóm thế R^e bất kỳ gắn với cùng nguyên tử N, cùng với nguyên tử N gắn với chúng, tạo nhóm heteroxycloalkyl 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^h được chọn độc lập;

hoặc hai nhóm thế R^g bất kỳ gắn với cùng nguyên tử N, cùng với nguyên tử N gắn với chúng, tạo nhóm heteroxycloalkyl 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^h được chọn độc lập;

hoặc hai nhóm thế R^i bất kỳ gắn với cùng nguyên tử N, cùng với nguyên tử N gắn với chúng, tạo nhóm heteroxycloalkyl 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^h được chọn độc lập;

X^1 là $-CR^{10}R^{11}-$ hoặc $-NR^7-$

X^2 là N hoặc CR^6 ;

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

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

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

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

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

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

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

R^{10} và R^{11} mỗi loại được chọn độc lập từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, gốc heteroaryl có 5-10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O, và S, và gốc heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh

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

hoặc, R¹⁰ và R¹¹ cùng với nguyên tử cacbon gắn với chúng, tạo nhóm xycloalkyl có 3, 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh hoặc nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 cạnh; trong đó nhóm xycloalkyl có 3, 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh và nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 cạnh đã nêu mỗi nhóm được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 R^{10A};

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

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

hoặc, R^{c4} và R^{d4} cùng với nguyên tử nitơ gắn với chúng, tạo nhóm heteroxycloalkyl 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế được chọn độc lập từ R¹⁹;

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

mỗi R¹⁹ được chọn độc lập từ halo, CN, NO₂, OR^{a9}, SR^{a9}, C(O)R^{b9}, C(O)NR^{c9}R^{d9}, C(O)OR^{a9}, OC(O)R^{b9}, OC(O)NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}C(O)R^{b9}, NR^{c9}C(O)OR^{a9}, NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}S(O)R^{b9}, NR^{c9}S(O)₂R^{b9}, NR^{c9}S(O)₂NR^{c9}R^{d9}, S(O)R^{b9}, S(O)NR^{c9}R^{d9}, S(O)₂R^{b9}, S(O)₂NR^{c9}R^{d9}, C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl, C₃₋₆xycloalkyl và C₁₋₄ haloalkyl;

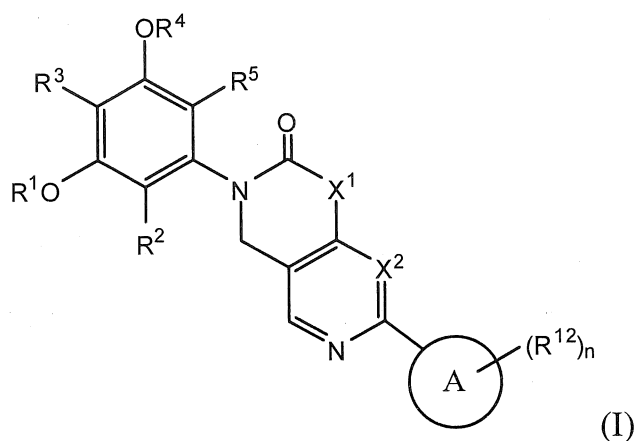
trong đó C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{3-6} -xycloalkyl và C_{1-4} haloalkyl mỗi loại còn được tùy chọn thay thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^{20} được chọn độc lập từ H, halo, CN, NO_2 , OR^q , SR^q , $C(O)R^q$, $C(O)NR^qR^q$, $C(O)OR^q$, $OC(O)R^q$, $OC(O)NR^qR^q$, NR^qR^q , $NR^qC(O)R^q$, $NR^qC(O)OR^q$, $NR^qC(O)NR^qR^q$, $NR^qS(O)R^q$, $NR^qS(O)_2R^q$, $NR^qS(O)_2NR^qR^q$, $S(O)R^q$, $S(O)NR^qR^q$, $S(O)_2R^q$, $S(O)_2NR^qR^q$, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{3-6} -xycloalkyl và C_{1-4} haloalkyl, trong đó mỗi R^q là H hoặc C_{1-4} alkyl một cách độc lập

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

mỗi R^{b9} là C_{1-4} alkyl một cách độc lập; và

chỉ số dưới n bằng 0, 1, 2 hoặc 3.

Trong một phương án, sáng chế cung cấp hợp chất có công thức (I):



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

vòng A là C_{6-10} aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có chứa cacbon và 1 đến 4 nguyên tử khác loại làm cạnh của vòng được chọn từ N, O, và S;

mỗi R^{12} được chọn độc lập từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NR^aR^a , NR^aOR^a , $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^a)R^a$, $C(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, và $S(O)_2NR^aR^a$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10}

xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- mỗi nhóm được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b được chọn độc lập;

hoặc hai nhóm thế R¹² liên kề trong vòng A cùng với các nguyên tử gắn với chúng, tạo vòng xycloalkyl 5 hay 6 cạnh, vòng heteroxycloalkyl 5 đến 6 cạnh, vòng phenyl hoặc heteroaryl 5 đến 6 cạnh ngưng tụ, trong đó heteroxycloalkyl hoặc heteroaryl có 1-2 nguyên tử khác loại làm cạnh của vòng được chọn từ O, N, và S;

mỗi R^a được chọn độc lập từ H, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- với tư cách là R^a mỗi nhóm được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế R^d được chọn độc lập;

hoặc hai nhóm thế R^a bất kỳ gắn với cùng nguyên tử N, cùng với nguyên tử N gắn với chúng, tạo nhóm heteroxycloalkyl 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^h được chọn độc lập;

mỗi R^b được chọn độc lập từ halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, CN, NO₂, OR^c, SR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, C(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NR^c)NR^cR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, NR^cS(O)R^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c, và S(O)₂NR^cR^c;

mỗi R^c được chọn độc lập từ H, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- đã nêu mỗi nhóm được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế R^f được chọn độc lập;

hoặc hai nhóm thế R^c bất kỳ gắn với cùng nguyên tử N, cùng với nguyên tử N gắn với chúng, tạo nhóm heteroxycloalkyl 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^h được chọn độc lập, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, heteroxycloalkyl 4-7 cạnh, C₆₋₁₀ aryl hoặc heteroaryl 5-6 cạnh là R^h được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^j được chọn độc lập;

mỗi R^d được chọn độc lập từ C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, halo, CN, OR^e , SR^e , $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, NR^eR^e , $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $NR^eC(O)OR^e$, $C(=NR^e)NR^eR^e$, $NR^eC(=NR^e)NR^eR^e$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$, và $S(O)_2NR^eR^e$;

mỗi R^f được chọn độc lập từ C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, halo, CN, OR^g , SR^g , $C(O)R^g$, $C(O)NR^gR^g$, $C(O)OR^g$, $OC(O)R^g$, $OC(O)NR^gR^g$, NR^gR^g , $NR^gC(O)R^g$, $NR^gC(O)NR^gR^g$, $NR^gC(O)OR^g$, $C(=NR^g)NR^gR^g$, $NR^gC(=NR^g)NR^gR^g$, $S(O)R^g$, $S(O)NR^gR^g$, $S(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2NR^gR^g$, và $S(O)_2NR^gR^g$;

mỗi R^h được chọn độc lập từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl 4-7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl 5-6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^i , SR^i , $C(O)R^i$, $C(O)NR^iR^i$, $C(O)OR^i$, $OC(O)R^i$, $OC(O)NR^iR^i$, NR^iR^i , $NR^iC(O)R^i$, $NR^iC(O)NR^iR^i$, $NR^iC(O)OR^i$, $C(=NR^i)NR^iR^i$, $NR^iC(=NR^i)NR^iR^i$, $S(O)R^i$, $S(O)NR^iR^i$, $S(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2NR^iR^i$, và $S(O)_2NR^iR^i$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl 4-7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl 5-6 cạnh đã nêu được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^j được chọn độc lập;

mỗi R^j được chọn độc lập từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, CN, OR^k , SR^k , $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NR^kR^k , $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $NR^kC(O)OR^i$, $C(=NR^k)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^k)NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, và $S(O)_2NR^kR^k$;

mỗi R^e , R^g , R^i hoặc R^k được chọn độc lập từ H, C_{1-4} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-4} alkenyl, và C_{2-4} alkynyl, trong đó C_{1-4} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{2-4} alkenyl hoặc C_{2-4} alkynyl được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế được chọn độc lập từ OH, CN, amino, halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylamino, di(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} haloalkoxy;

hoặc hai nhóm thế R^e bất kỳ gắn với cùng nguyên tử N, cùng với nguyên tử N gắn với chúng, tạo nhóm heteroxycloalkyl 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^h được chọn độc lập;

hoặc hai nhóm thế R^g bất kỳ gắn với cùng nguyên tử N, cùng với nguyên tử N gắn với chúng, tạo nhóm heteroxycloalkyl 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^h được chọn độc lập;

hoặc hai nhóm thế R^i bất kỳ gắn với cùng nguyên tử N, cùng với nguyên tử N gắn với chúng, tạo nhóm heteroxycloalkyl 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^h được chọn độc lập;

X^1 là $-CR^{10}R^{11}-$ hoặc $-NR^7-$

X^2 là N hoặc CR^6 ;

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

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

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

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

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

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

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

hoặc, R^{10} và R^{11} cùng với nguyên tử cacbon gắn với chúng, tạo nhóm xycloalkyl có 3, 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh hoặc nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 cạnh; trong đó nhóm xycloalkyl có 3, 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh và nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 cạnh đã nêu mỗi nhóm được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 R^{10A} ;

mỗi R^{10A} được chọn độc lập từ halo, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, gốc heteroaryl có 5-6 cạnh chứa cacbon

và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O, và S, và gốc heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O, và S; trong đó các nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, phenyl, C₃₋₆ xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh đã nêu của R^{10A} mỗi nhóm được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế được chọn độc lập từ R¹⁹;

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

hoặc, R^{c4} và R^{d4} cùng với nguyên tử nitơ gắn với chúng, tạo nhóm heteroxycloalkyl 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế được chọn độc lập từ R¹⁹;

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

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

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

mỗi R^{b9} là C₁₋₄ alkyl một cách độc lập; và

chỉ số dưới n bằng 0, 1, 2 hoặc 3.

Trong một số phương án, R⁷ được chọn từ H, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, phenyl, C₃₋₆ xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O, và S, và gốc heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O, và S; trong đó các nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, phenyl, C₃₋₆ xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh đã nêu của R⁷ mỗi nhóm được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế được chọn độc lập từ R^{10A}.

Trong một số phương án, R⁷ là C₁₋₆ alkyl, phenyl, benzyl, C₃₋₆ xycloalkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, (heteroxycloalkyl 4 -10 cạnh)-C₁₋₄

alkyl-, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, hoặc (heteroaryl 5-10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, mỗi nhóm trong các nhóm này được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^{10A} được chọn độc lập; hoặc hai nhóm thế R^{10A} gắn với các nguyên tử vòng liền kề của vòng aryl hoặc heteroaryl của R⁷, tùy chọn cùng với các nguyên tử gắn với chúng, tạo vòng C₅₋₆ xycloalkyl ngưng tụ hoặc vòng heteroxycloalkyl 5 đến 6 cạnh ngưng tụ chứa 1-2 nguyên tử khác loại làm cạnh của vòng được chọn độc lập từ O, N, và S, trong đó các nguyên tử nitơ và lưu huỳnh mỗi loại tùy chọn được oxy hóa và vòng C₅₋₆ xycloalkyl ngưng tụ hoặc vòng heteroxycloalkyl 5 đến 6 cạnh ngưng tụ được tùy chọn thay thế bằng 1 hoặc 2 nhóm R¹⁹ được chọn độc lập.

R⁷ là C₁₋₆ alkyl, xyclopropylmetyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, 4-flobenzyl, tetrahydrofuran-3-yl, (3-metylisoxazol-5-yl)metyl, (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl, (5-xyclopropylisoxazol-3-yl)metyl, 5-metylisoxazol-3-yl)metyl, 4-flophenyl, (1-etylpyrazol-4-yl)metyl, benzothiazol-6-yl, 1-metyl-5-oxopyrrolidin-3-yl, 1-axetylpipeidin-4-yl, 2,3-dihiđro-1,4-benzodioxin-6-ylmetyl, 1-t-butoxycarbonylpipeidin-4-yl, 4-xyanophenyl, 4-pyrimidinyl, 2-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl, 1-metylpyrazol-3-yl, 1-metylpyrazol-4-yl, (1,5-dimetylpyrazol-4-yl)metyl, hoặc (5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl.

Trong một số phương án, R⁷ là C₁₋₆ alkyl, xyclopropylmetyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, 4-flobenzyl, (3-metylisoxazol-5-yl)metyl, (5-xyclopropylisoxazol-3-yl)metyl, 4-flophenyl, (1-etylpyrazol-4-yl)metyl, 1-axetylpipeidin-4-yl, 2,3-dihiđro-1,4-benzodioxin-6-ylmetyl, 1-t-butoxycarbonylpipeidin-4-yl, 4-xyanophenyl, 4-pyrimidinyl, 2-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl, 1-metylpyrazol-3-yl, (1,5-dimetylpyrazol-4-yl)metyl, hoặc (5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl.

Trong một số phương án, R⁷ là C₁₋₆ alkyl, xyclopropylmetyl, xyclopentyl, 4-flobenzyl, tetrahydrofuran-3-yl, (3-metylisoxazol-5-yl)metyl, (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl, (5-xyclopropylisoxazol-3-yl)metyl, 5-metylisoxazol-3-yl)metyl, 4-flophenyl, (1-etylpyrazol-4-yl)metyl, benzothiazol-6-yl, 1-metyl-5-oxopyrrolidin-3-yl, 1-axetylpipeidin-4-yl, 2,3-dihiđro-1,4-benzodioxin-6-ylmetyl, 4-xyanophenyl, 4-pyrimidinyl, (1,5-dimetylpyrazol-4-yl)metyl, hoặc (5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl.

Trong một số phương án, R⁷ là metyl, isopropyl, pyridazin-4-yl, (2-metoxypyridin-4-yl)metyl, (6-metoxypyridin-3-yl)metyl, 3-xyanophenyl, pyrimidin-5-yl, isoquinolin-7-yl, 4-metylcarbamoylbenzyl, (5-etylisoxazol-3-yl)metyl, pyrimidin-4-ylmetyl, 3-xyano-4-flophenyl, (5-etyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl, (2-metylpyridin-4-yl)metyl, pyridin-4-ylmetyl, pyrazin-2-yl, 1-(metylsulfonyl)pipeidin-4-yl, (1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl,

3,4-điflobenzyl, 2-xyano-5-pyridyl, 2-metylbenzo[d]oxazol-6-yl, 4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl, 3-xyano-5-flophenyl, 5-xyano-2-pyridyl, oxazol-5-ylmetyl, 4-xyano-5-metoxyphephenyl, (5-metyloxazol-2-yl)metyl, xyclopropyl, pyrimidin-5-ylmetyl, pyrazin-2-ylmetyl, pyridin-3-yl, 6-metylpyrazin-2-yl, pyridazin-3-ylmetyl, 3-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)phenyl, 1-xyanoxyclopropyl, 2-pyridyl, (5-isopropylisoxazol-3-yl)metyl, pyridin-2-ylmetyl, (2-metylthiazol-4-yl)metyl, (1-metyl-5-oxopyrrolidin-3-yl)metyl, 4-(xyanometyl)phenyl, 4-(metylsulfonyl)phenyl, 3-flophenyl, 1-metyl-1H-pyrazol-3-yl, (1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl, 3,4-điflophenyl, 3,5-điflophenyl, 4-metoxyphephenyl, pyrimidin-2-yl, 5-etylpyrazin-2-yl, 5-metylpyrazin-2-yl, (tetrahydrofuran-3-yl)metyl, 3-metoxyphephenyl, 2-flophenyl, 3-(metylsulfamoyl)phenyl, 5-metoxypyrazin-2-yl, 4-(đimetylcarbamoyl)phenyl, 2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl, 5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl, (2-etoxypyridin-4-yl)metyl, (1-metyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-4-yl)metyl, (1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metyl, 2-oxoindolin-5-yl, 2-metyl-3-oxoisindolin-5-yl, (2-metylpyrimidin-4-yl)metyl, 1-(metylcarboxy)piperidin-4-yl, 4-(metoxycarbonylamino)phenyl, (1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl, (1-xyanometyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl, (1-xyclopropylmetyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl, (1-(2,2-đifloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)metyl, 1H-pyrazol-4-yl, 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl, 1-etyl-1H-pyrazol-4-yl, 1-propyl-1H-pyrazol-4-yl, 1H-indazol-6-yl, 1H-indazol-5-yl, pyrimidin-4-yl, xyclobutyl, 3-pyridyl, 2-metoxetyl, xyclopropylmetyl, etyl, 4-xyanophenyl, (1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl, (5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl, hoặc 1-metyl-1H-pyrazol-4-yl.

Trong một số phương án, các hợp chất có công thức (I') hoặc (I) có hoạt tính ức chế chọn lọc đối với enzym FGFR4 hoặc đột biến bất kỳ của nó hơn là các enzym FGFR khác. Trong một số phương án khác, các hợp chất có công thức (I') hoặc (I) có hoạt tính ức chế chọn lọc đối với enzym FGFR3 hoặc đột biến bất kỳ của nó hơn là các enzym FGFR khác. Trong một số phương án khác, các hợp chất có công thức (I') hoặc (I) có hoạt tính ức chế kép chọn lọc đối với cả enzym FGFR3 và FGFR4 hoặc đột biến bất kỳ của nó.

Trong một số phương án về các hợp chất có công thức (I') hoặc (I), vòng A là C₆₋₁₀ aryl. Trong một số trường hợp, vòng A là phenyl. Trong một trường hợp, vòng A là 1-naphtyl hoặc 2-naphtyl.

Trong một số phương án về các hợp chất có công thức (I') hoặc (I), vòng A là phenyl và hai nhóm thế R¹² liền kề trong vòng phenyl, cùng với các nguyên tử cacbon gắn với chúng, tạo vòng xycloalkyl 3 đến 7 cạnh ngưng tụ. Trong một số trường hợp, vòng A là phenyl và

hai nhóm thế R^{12} liền kề trong vòng phenyl, cùng với các nguyên tử cacbon gắn với chúng, tạo vòng xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl hoặc xycloheptyl ngưng tụ.

Trong một số phương án về các hợp chất có công thức (I') hoặc (I), vòng A là phenyl và hai nhóm thế R^{12} liền kề trong vòng phenyl, cùng với các nguyên tử cacbon gắn với chúng, tạo vòng heteroxycloalkyl 4 đến 6 cạnh ngưng tụ. Trong một số trường hợp, vòng A là phenyl và hai nhóm thế R^{12} liền kề trong vòng phenyl, cùng với các nguyên tử cacbon gắn với chúng, tạo vòng 2-oxetanyl, 2-tetrahydrofuranyl, 3-tetrahydrofuranyl, 2-tetrahydrothiophenyl, 3-tetrahydrothiophenyl, 1,1-dioxotetrahydrothiophen-2-yl, 1,1-dioxotetrahydrothiophen-3-yl, 2-tetrahydropyranyl, 3-tetrahydropyranyl, 4-tetrahydropyranyl, 3,6-dihydro-2H-pyranyl, 3,4-dihydro-2H-pyranyl, 1-azetidiny, 2-azetidiny, 3-azetidiny, 1-pyrolidinyl, 2-pyrolidinyl, 3-pyrolidinyl, 2-oxo-pyrolidin-1-yl, 2-oxo-pyrolidin-3-yl, 2-oxo-pyrolidin-4-yl, 2-oxo-pyrolidin-5-yl, 1-piperidinyl, 2-piperidinyl, 3-piperidinyl, 4-piperidinyl, 2-oxo-piperidin-1-yl, 2-oxo-piperidin-3-yl, 2-oxo-piperidin-4-yl, 2-oxo-piperidin-5-yl, 2-oxo-piperidin-6-yl, 1-piperazinyl, 2-piperazinyl, 4-morpholiny, 3-morpholiny hoặc 2-morpholiny ngưng tụ.

Trong một số phương án về các hợp chất có công thức (I') hoặc (I), vòng A là heteroaryl 5 cạnh. Trong một số phương án, vòng A là heteroaryl 5 cạnh được chọn từ pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, thiophenyl, thiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, hoặc furanyl. Trong một số phương án, vòng A là pyrazolyl hoặc imidazolyl. Trong một số phương án, vòng A là pyrazolyl. Trong một số phương án, vòng A là 4-pyrazolyl.

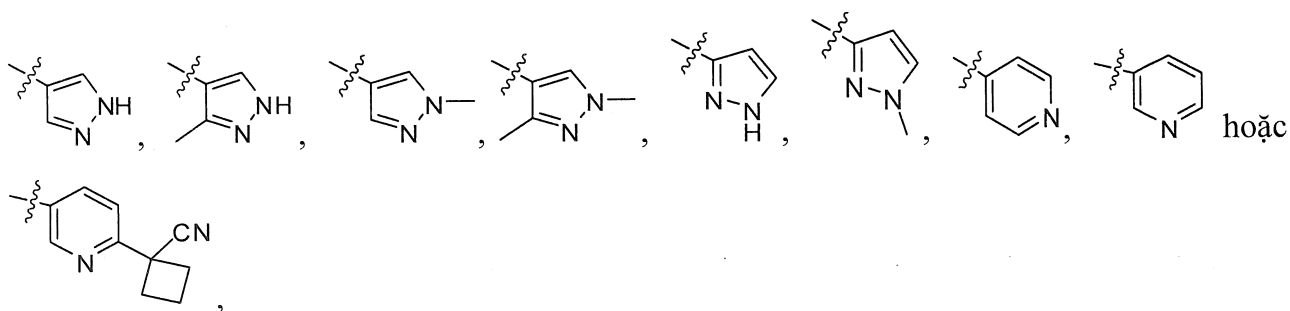
Trong một số phương án về các hợp chất có công thức (I') hoặc (I), vòng A là heteroaryl 5 cạnh được chọn từ 1-pyrolyl, 2-pyrolyl, 3-pyrolyl, 1-pyrazolyl, 3-pyrazolyl, 4-pyrazolyl, 1-imidazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl, 2-oxazolyl, 4-oxazolyl, 5-oxazolyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl, 3-isoxazolyl, 4-isoxazolyl, 5-isoxazolyl, 3-isothiazolyl, 4-isothiazolyl, 5-isothiazolyl, 1,2,3-triazol-1-yl, 1,2,3-triazol-2-yl, 1,2,3-triazol-3-yl, 1,2,3-triazol-4-yl, 1,2,3-triazol-5-yl, 1,2,4-triazol-1-yl, 1,2,4-triazol-2-yl, 1,2,4-triazol-3-yl, 1,2,4-triazol-4-yl, 1,2,4-triazol-5-yl, 1-oxa-2,3-diazol-4-yl, 1-oxa-2,3-diazol-5-yl, 1-oxa-2,4-diazol-3-yl, 1-oxa-2,4-diazol-5-yl, 1-oxa-2,5-diazol-3-yl, 1-oxa-2,5-diazol-4-yl, 1-thia-2,3-diazol-4-yl, 1-thia-2,3-diazol-5-yl, 1-thia-2,4-diazol-3-yl, 1-thia-2,4-diazol-5-yl, 1-thia-2,5-diazol-3-yl, 1-thia-2,5-diazol-4-yl, 1-tetrazolyl, 3-tetrazolyl, 1H-5-tetrazolyl, 3H-5-tetrazolyl, 2-furanyl, 3-furanyl, 2-thiopenyl, và 3-thiopenyl.

Trong một số phương án về các hợp chất có công thức (I') hoặc (I), vòng A là heteroaryl 6 cạnh. Trong một số phương án, vòng A được chọn từ pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl,

pyrimidinyl, và triazinyl. Trong một số phương án về các hợp chất có công thức (I') hoặc (I), vòng A là heteroaryl 6 cạnh được chọn từ 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-pyrazinyl, 3-pyridazinyl, 4-pyridazinyl, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl, 1,2,3-triazin-4-yl, 1,2,3-triazin-5-yl, 1,3,5-triazin-2-yl, 1,2,4-triazin-3-yl, 1,2,4-triazin-5-yl, và 1,2,4-triazin-6-yl.

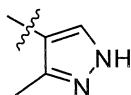
Trong một số phương án, vòng A là pyridyl. Trong một số phương án khác, vòng A là phenyl hoặc heteroaryl 6 cạnh. Trong một số phương án khác, vòng A là phenyl hoặc pyridyl.

Trong một số phương án, vòng A là



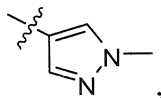
mỗi chất trong các chất này được tùy chọn thay thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^{12} như được xác định trong bản mô tả này.

Trong một số phương án, vòng A là



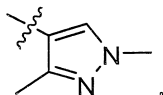
được thay thế bằng R^{12} như được xác định trong bản mô tả này.

Trong một số phương án, vòng A là

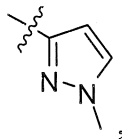


được tùy chọn thay thế bằng R^{12} .

Trong một số phương án, vòng A là

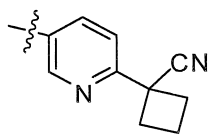


Trong một số phương án, vòng A là



được tùy chọn thay thế bằng R^{12} .

Trong một số phương án, vòng A là



Trong một số phương án về các hợp chất có công thức (I'), R^{13} là H, CN, $NR^{c4}R^{d4}$, OR^1 hoặc $-C(O)NHR^e$, trong đó R^1 là C_{1-3} alkyl hoặc C_{1-3} haloalkyl và R^{14} là H, CN, $NR^{c4}R^{d4}$, OR^4 hoặc $-C(O)NHR^g$, trong đó R^4 là C_{1-3} alkyl hoặc C_{1-3} haloalkyl. Trong các phương án khác, R^{13} là OR^1 và R^{14} là OR^4 . Trong các phương án khác, R^{13} là $-C(O)NHR^e$ và R^{14} là OR^4 . Trong các phương án khác, mỗi R^{13} và R^{14} đều là OCH_3 . Trong các phương án khác, R^{13} là $-C(O)NHR^e$ và R^{14} là OR^4 . Trong các phương án khác, mỗi R^{13} và R^{14} đều được chọn độc lập từ C_{1-4} alkyl-NHC(O)- và OCH_3 . Trong một phương án, R^{13} là $-C(O)NHC_{1-6}$ alkyl và R^{14} là OR^4 . Trong một phương án khác, R^{13} là $-C(O)NHC_{1-6}$ alkyl và R^{14} là OCH_3 . Trong một phương án khác, R^{13} là $-C(O)NHCH_3$ và R^{14} là OCH_3 . Trong một số phương án, R^{13} là H và R^{14} là CN, $NR^{c4}R^{d4}$, OR^4 hoặc $-C(O)NHR^g$.

Trong một số phương án về các hợp chất có công thức (I') hoặc (I), mỗi R^2 và R^5 đều là H, halo, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, CN, hoặc C_{1-3} alkoxy một cách độc lập. Trong các phương án khác, mỗi R^2 và R^5 đều là halogen một cách độc lập. Trong một số trường hợp, R^2 và R^5 đều là halogen. Trong phương án ưu tiên, R^2 và R^5 là F.

Trong một số phương án về các hợp chất có công thức (I') hoặc (I), mỗi R^1 và R^4 đều là C_{1-3} alkyl, hoặc C_{1-3} haloalkyl một cách độc lập. Trong một số trường hợp, mỗi R^1 và R^4 đều là C_{1-3} alkyl một cách độc lập. Trong các trường hợp khác, mỗi R^1 và R^4 đều là metyl, etyl, propyl, CF_3 , CF_2H hoặc CFH_2 một cách độc lập. Trong phương án ưu tiên, R^1 và R^4 là CH_3 .

Trong một số phương án về các hợp chất có công thức (I') hoặc (I), R^3 là H, halo, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, CN, hoặc C_{1-3} alkoxy. Trong một số trường hợp, R^3 là H, F, Cl, C_{1-3} alkyl, CF_3 , CF_3O , CFH_2 , CHF_2 , $OCFH_2$ hoặc $OCHF_2$. Trong phương án ưu tiên, R^3 là H.

Trong một số phương án về các hợp chất có công thức (I') hoặc (I), mỗi R^{10} và R^{11} đều là C_{1-6} alkyl một cách độc lập. Trong một số trường hợp, R^{10} và R^{11} đều là methyl. Trong một số phương án, R^{10} và R^{11} , cùng với nguyên tử cacbon gắn với chúng, tạo nhóm xycloalkyl 3, 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, được tùy chọn thay thế bằng 1 hoặc 2 nhóm R^{10A} được chọn độc lập. Trong một số trường hợp, R^{10} và R^{11} , cùng với nguyên tử cacbon gắn với chúng, tạo xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl hoặc xycloheptyl, mỗi nhóm được tùy chọn thay thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{10A} . Trong một phương án ưu tiên, R^{10} và R^{11} , cùng với nguyên tử cacbon gắn với chúng, tạo xyclopropyl, được tùy chọn thay thế bằng 1 hoặc 2 nhóm R^{10A} được chọn độc lập. Trong một số phương án, R^{10} và R^{11} là H. Trong một số phương án nhất định, mỗi R^{10} và R^{11} đều được chọn độc lập từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl và C_{2-6} alkynyl mỗi nhóm được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế được chọn độc lập từ R^{10A} .

Trong một số phương án về các hợp chất có công thức (I') hoặc (I), R^{10} và R^{11} , cùng với nguyên tử cacbon gắn với chúng, tạo nhóm heteroxycloalkyl 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, được tùy chọn thay thế bằng 1 hoặc 2 nhóm R^{10A} được chọn độc lập. Trong một số trường hợp, R^{10} và R^{11} , cùng với nguyên tử cacbon gắn với chúng, tạo 2-oxetanyl, 2-tetrahydrofuranyl, 3-tetrahydrofuranyl, 2-tetrahydropyranyl, 3-tetrahydropyranyl, 4-tetrahydropyranyl, 3,6-dihydro-2H-pyranyl, 3,4-dihydro-2H-pyranyl, 1-azetidiny, 2-azetidiny, 3-azetidiny, 1-pyrolidinyl, 2-pyrolidinyl, 3-pyrolidinyl, 1-piperidinyl, 2-piperidinyl, 3-piperidinyl, 4-piperidinyl, 1-piperazinyl, 2-piperazinyl, 4-morpholinyl, 3-morpholinyl hoặc 2-morpholinyl, 1-azepanyl, 2-azepanyl, 3-azepanyl, 4-azepanyl, 2-oxepanyl, 3-oxepanyl hoặc 4-oxepanyl, mỗi nhóm trong các nhóm này được tùy chọn thay thế bằng 1 hoặc 2 R^{10A} được chọn độc lập.

Trong một số phương án, R^{10A} là halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, $-C(O)R^{b4}$, hoặc $-C(O)OR^{b4}$; hoặc hai nhóm thế R^{10A} gắn với các nguyên tử vòng liên kề của vòng aryl hoặc heteroaryl của R^7 , tùy chọn cùng với các nguyên tử gắn với chúng, tạo vòng heteroxycloalkyl 5 đến 6 cạnh chứa 1-2 nguyên tử khác loại làm cạnh của vòng được chọn độc lập từ O, N, và S, trong đó các nguyên tử nitơ và lưu huỳnh mỗi loại tùy chọn được oxy hóa.

Trong một số phương án, R^{10A} là F, Cl, CH_3 , C_{1-6} alkyl, CN, $-C(O)C_{1-4}$ alkyl hoặc $-C(O)OC_{1-4}$ alkyl; hoặc hai nhóm thế R^{10A} gắn với các nguyên tử vòng liên kề của vòng aryl hoặc

heteroaryl của R^7 , tùy chọn cùng với các nguyên tử gắn với chúng, tạo vòng tetrahydrofuran, tetrahydropyran, 1,4-dioxan, morpholin, tetrahydrothiopyran hoặc tetrahydrothiophen, mỗi nhóm trong các nhóm này được tùy chọn thay thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^{19} .

Trong một số phương án, R^{10A} là F, CH_3 , CN, $-C(O)CH_3$, hoặc xyclopropyl.

Trong một số phương án, R^{10} và R^{11} , cùng với nguyên tử cacbon gắn với chúng, tạo xyclopropyl.

Trong một số phương án về các hợp chất có công thức (I') hoặc (I), X^1 là $-CR^{10}R^{11}$ - hoặc $-NR^7$ -. Trong một phương án, X^1 là $-CR^{10}R^{11}$ -. Trong một phương án khác, X^1 là $-NR^7$ -. Trong một trường hợp, X^1 là CH_2 hoặc NH.

Trong một số phương án về các hợp chất có công thức (I') hoặc (I), X^1 là NR^7 , trong đó R^7 là C_{1-6} alkyl, phenyl, benzyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, (heteroxycloalkyl 4 -10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, hoặc (heteroaryl 5-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, mỗi nhóm trong các nhóm này được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^{10A} được chọn độc lập; hoặc hai nhóm thế R^{10A} gắn với các nguyên tử vòng liền kề của vòng aryl hoặc heteroaryl của R^7 , cùng với các nguyên tử gắn với chúng, tạo vòng C_{5-6} xycloalkyl ngưng tụ hoặc vòng heteroxycloalkyl 5 đến 6 cạnh ngưng tụ chứa 1-2 nguyên tử khác loại làm cạnh của vòng được chọn độc lập từ O, N, và S, trong đó các nguyên tử nitơ và lưu huỳnh mỗi loại tùy chọn được oxy hóa; và trong đó một hoặc hai nguyên tử vòng trong vòng C_{5-6} xycloalkyl ngưng tụ hoặc heteroxycloalkyl 5 đến 6 cạnh ngưng tụ được tùy chọn thay thế bằng nhóm carbonyl, và vòng C_{5-6} xycloalkyl ngưng tụ hoặc heteroxycloalkyl 5 đến 6 cạnh ngưng tụ được tùy chọn thay thế bằng 1 hoặc 2 nhóm R^{19} được chọn độc lập. Trong một số trường hợp, R^{10A} là halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, $-C(O)R^{b4}$, hoặc $-C(O)OR^{b4}$; hoặc hai nhóm thế R^{10A} gắn với các nguyên tử vòng liền kề của vòng aryl hoặc heteroaryl của R^7 , cùng với các nguyên tử gắn với chúng, tạo vòng heteroxycloalkyl 5 đến 6 cạnh chứa 1-2 nguyên tử khác loại làm cạnh của vòng được chọn độc lập từ O, N, và S, trong đó các nguyên tử nitơ và lưu huỳnh mỗi loại tùy chọn được oxy hóa. Trong các trường hợp khác, R^{10A} là F, Cl, CH_3 , C_{1-6} alkyl, CN, $-C(O)C_{1-4}$ alkyl hoặc $-C(O)OC_{1-4}$ alkyl; hoặc hai nhóm thế R^{10A} gắn với các nguyên tử vòng liền kề của vòng aryl hoặc heteroaryl của R^7 , cùng với các nguyên tử gắn với chúng, tạo vòng tetrahydrofuran, tetrahydropyran, 1,4-dioxan, morpholin, tetrahydrothiopyran hoặc tetrahydrothiophen, mỗi nhóm trong các nhóm này được tùy chọn thay thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^{19} .

Trong một số phương án về các hợp chất có công thức (I') hoặc (I), X^1 là NR^7 , trong đó R^7 là C_{1-6} alkyl, xyclopropylmetyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, 4-flobenzyl, (3-metylisoxazol-5-yl)metyl, (5-xyclopropylisoxazol-3-yl)metyl, 4-flophenyl, (1-ethylpyrazol-4-yl)metyl, 1-axetylpipeđin-4-yl, 2,3-đihydro-1,4-benzodioxin-6-ylmetyl, 1-t-butoxycarbonylpipeđin-4-yl, 4-xyanophenyl, 4-pyrimidinyl, 2-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl, 1-metylpyrazol-3-yl, (1,5-đimetylpyrazol-4-yl)metyl hoặc (5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl.

Trong một số phương án về các hợp chất có công thức (I') hoặc (I), X^2 là N hoặc CR^6 . Trong các phương án khác, X^2 là N hoặc CH. Trong một phương án ưu tiên, X^2 là N. Trong phương án ưu tiên khác, X^2 là CH.

Trong một số phương án về các hợp chất có công thức (I') hoặc (I), mỗi R^{12} được chọn độc lập từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, CN, OR^a , SR^a , $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NR^aR^a , NR^aOR^a , $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, và $S(O)_2NR^aR^a$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- mỗi nhóm được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^b .

Trong một số phương án, mỗi R^{12} được chọn độc lập từ F, Cl, CN, CH_3 , CH_2CH_3 , NH_2 , OCH_3 , $-C(O)NH(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $NHC(O)CH_3$, $NHS(O)_2CH_3$, $NHS(O)_2R^a$, $C(O)R^a$, $-CH_2C(O)R^a$, $-CH_2CH_2R^a$, morpholinosulfonyl, imidazolyl, 4-morpholiny, (3-xyanopyrrolidin-1-yl)metyl, 2-xyanoprop-2-yl, 1-xyanoxyclobutyl, 1-xyanoxyclopropyl, benzyl, pyridylmetyl, 1,1-đioxothiolan-3-yl, 1-metylsulfonylazetidin-3-yl, 1-axetyl-3-(xyanometyl)azetidin-3-yl, và $-CH_2-(4\text{-morpholiny})$, trong đó R^a là 4-morpholiny.

Trong một số phương án, mỗi R^{12} được chọn độc lập từ F, Cl, CN, CH_3 , CH_2CH_3 , NH_2 , $-C(O)NH(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $NHC(O)CH_3$, $NHS(O)_2CH_3$, $C(O)R^a$, $-CH_2C(O)R^a$, $-CH_2CH_2R^a$, morpholinosulfonyl, imidazolyl, 4-morpholiny, (3-xyanopyrrolidin-1-yl)metyl, 2-xyanoprop-2-yl, 1-xyanoxyclobutyl, pyridylmetyl, 1,1-đioxothiolan-3-yl, 1-axetyl-3-(xyanometyl)azetidin-3-yl, và $-CH_2-(4\text{-morpholiny})$, trong đó R^a là 4-morpholiny.

Trong một số phương án về các hợp chất có công thức (I') hoặc (I), mỗi R^{12} là NH_2 , CH_3 , F, CN, 1-piperidinyl, 1-piperazinyl. hoặc 4-morpholiny một cách độc lập.

Trong một số phương án, mỗi R^{12} được chọn độc lập từ $-NH_2$, $-NHOH$, $-NHO^a$, $-NHR^a$, $-NHC(O)R^a$, $-NHC(O)NHR^a$, $-NHS(O)_2R^a$, $-C(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, halo, CN, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl- C_{1-4} alkyl, heteroaryl 5-6 cạnh, heteroaryl 5-6 cạnh- C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl 4-6 cạnh, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh) - C_{1-4} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl- C_{1-4} alkyl, heteroaryl 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl 4-6 cạnh, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- được tùy chọn thay thế bằng 1-3 R^b ; và C_{1-6} alkoxy hoặc C_{1-4} haloalkoxy được tùy chọn thay thế bằng 1-3 R^d .

Trong một số phương án, mỗi R^{12} là F, Cl, CN, CH_3 , NH_2 , OCH_3 , $NHS(O)_2R^a$, $C(O)R^a$, $-CH_2C(O)R^a$, imidazolyl, 4-morpholiny, $-CH_2-(4-morpholiny)$, (3-xyanopyrrolidin-1-yl)metyl, 1-cycano-1-metyl-etyl, 1-xyanoxyclobutyl, 1-xyanoxyclopropyl, benzyl, 1,1-dioxothiolan-3-yl, 1-metylsulfonylazetidín-3-yl, 1-axetyl-3-(xyanometyl)azetidín-3-yl và $-CH_2-(4-morpholiny)$ một cách độc lập, trong đó R^a là 4-morpholiny.

Trong một số phương án, mỗi R^{12} là F, Cl, CN, CH_3 , NH_2 , OCH_3 , $NHS(O)_2R^a$, $C(O)R^a$, imidazolyl, 4-morpholiny, và $-CH_2-(4-morpholiny)$, trong đó R^a là 4-morpholiny.

Trong một số phương án, R^{12} là H, metyl, etyl, CN, xyanometyl, 2-xyanoetyl, 1-xyanoxyclobutyl, 3-morpholinopropyl, 1-(metylsulfonyl)pyrrolidin-3-yl, (1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)etyl, (4-metoxypiperidin-1-yl)etyl, 2-morpholinoetyl, 2-morpholino-2-oxoetyl, đimetylamo, (3-metoxypyrrolidin-1-yl)etyl, (1,1-dioxido-1,2-thiazinan-3-yl)metyl, 1-metylpyrrolidin-3-yl, (đimetylamo)etyl, 2-(piperidin-4-yl)etyl, (1-(metylsulfonyl)azetidín-3-yl)metyl, (1-axetylazetidín-3-yl)metyl, 1-axetylpyrrolidin-3-yl, (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl, etylcarbamoyl, xyclopropylcarbamoyl, (2-hydroxyetyl)carbamoyl, propylcarbamoyl, isopropylcarbamoyl, 1-cycanoxyclopropyl, carbamoyl, morpholino, 1-xyanometylpyrrolidin-1-yl, hoặc pyridín-3-ylmetyl.

Trong một số phương án, chỉ số dưới n bằng 0, 1, hoặc 2. Trong một số phương án, chỉ số dưới n bằng 0. Trong một số phương án, chỉ số dưới n bằng 1. Trong phương án khác, chỉ số dưới n bằng 2. Trong phương án khác, chỉ số dưới n bằng 3.

Trong một số phương án:

Vòng A là vòng phenyl hoặc heteroaryl 6 cạnh;

R^{10} và R^{11} là C_{1-6} alkyl;

hoặc, R^{10} và R^{11} , cùng với nguyên tử cacbon gắn với chúng, tạo nhóm xycloalkyl 3, 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, được tùy chọn thay thế bằng 1 hoặc 2 nhóm R^{10A} được chọn độc lập.

mỗi R^{12} được chọn độc lập từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, CN, NO_2 , OR^a , $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, NR^aR^a , NR^aOR^a , $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, và $S(O)_2NR^aR^a$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- mỗi nhóm được tùy chọn thay thế bằng 1-3 nhóm thế R^b được chọn độc lập;

mỗi R^b được chọn độc lập từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, CN, NO_2 , OR^c , SR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, và $S(O)_2NR^cR^c$; và

mỗi R^c được chọn độc lập từ H và C_{1-6} alkyl; và
chỉ số dưới n bằng 0, 1, 2 hoặc 3.

Trong một số phương án:

X^1 là $CR^{10}R^{11}$;

X^2 là CH;

Vòng A là vòng phenyl hoặc heteroaryl 6 cạnh;

R^{10} và R^{11} là C_{1-6} alkyl;

hoặc, R^{10} và R^{11} , cùng với nguyên tử cacbon gắn với chúng, tạo nhóm xycloalkyl 3, 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, được tùy chọn thay thế bằng 1 hoặc 2 nhóm R^{10A} được chọn độc lập.

mỗi R^{12} được chọn độc lập từ halo, CN, NR^aR^a , NR^aOR^a , $NHC(O)R^a$,

$NHS(O)_2R^a$, $C(O)R^a$, $S(O)_2R^a$, OR^a , C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, heteroaryl 5-6 cạnh, và heteroxycloalkyl 4-6 cạnh, trong đó C_{1-6} alkyl, heteroaryl 5-6 cạnh, hoặc heteroxycloalkyl 4-6 cạnh đã nêu được tùy chọn thay thế bằng 1-3 R^b ;

mỗi R^b được chọn độc lập từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, CN, NO_2 , OR^c , SR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, và $S(O)_2NR^cR^c$;

mỗi R^c được chọn độc lập từ H và C_{1-6} alkyl; và

chỉ số dưới n bằng 0, 1, 2 hoặc 3.

Trong một số phương án:

X^1 là $CR^{10}R^{11}$;

X^2 là CH;

Vòng A là phenyl hoặc pyridyl;

R^{10} và R^{11} là C_{1-6} alkyl;

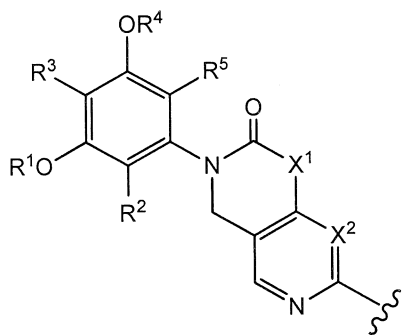
hoặc, R^{10} và R^{11} , cùng với nguyên tử cacbon gắn với chúng, tạo nhóm xycloalkyl 3, 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, được tùy chọn thay thế bằng 1 hoặc 2 nhóm R^{10A} được chọn độc lập;

mỗi R^{12} được chọn độc lập từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, heteroaryl 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl 4-6 cạnh, (heteroxycloalkyl 4-6 cạnh)- C_{1-2} alkyl-, CN, OR^a , $C(O)R^a$, NR^aR^a , $NR^aS(O)_2R^a$, và $S(O)_2R^a$;

mỗi R^a được chọn độc lập từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh; và

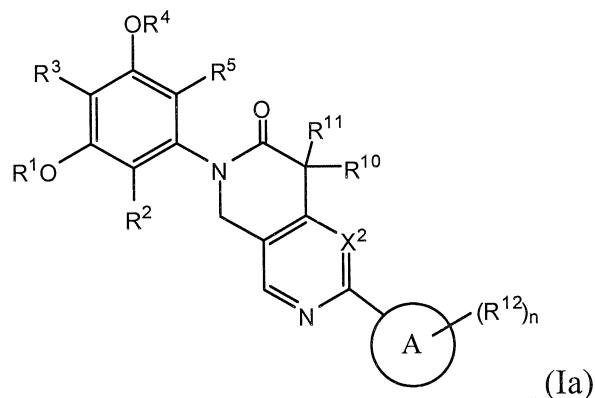
chỉ số dưới n bằng 0, 1, 2 hoặc 3.

Trong một số phương án, khi vòng A là vòng heteroaryl 5-6 cạnh, thì vòng A sẽ được kết nối bằng nguyên tử cacbon đến gốc bên dưới tại điểm được chỉ thị theo đường hình sóng:



Các công thức con

Trong một số phương án, các hợp chất có công thức (I') hoặc (I) có công thức con (Ia):



hoặc muối được dụng của chúng, trong đó các biến vòng A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , X^2 và n như được xác định trong phương án bất kỳ về các hợp chất có công thức (I') hoặc (I).

Trong một số phương án về các hợp chất có công thức (Ia):

vòng A là C_{6-10} aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có chứa cacbon và 1 đến 4 nguyên tử khác loại làm cạnh của vòng được chọn từ N, O, và S;

mỗi R^{12} được chọn độc lập từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NR^aR^a , NR^aOR^a , $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^a)R^a$, $C(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, và $S(O)_2NR^aR^a$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- mỗi nhóm được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b được chọn độc lập từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, CN, NO_2 , OR^c , SR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, $C(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$, NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, và $S(O)_2NR^cR^c$; hoặc hai nhóm thế R^{12} liên kề trong vòng A cùng với các nguyên tử gắn với chúng, tạo vòng xycloalkyl 5 hay 6 cạnh, vòng heteroxycloalkyl 5 đến 6 cạnh, vòng phenyl hoặc heteroaryl 5 đến 6 cạnh ngưng tụ, trong đó heteroxycloalkyl hoặc heteroaryl có 1-2 nguyên tử khác loại làm cạnh của vòng được chọn từ O, N, và S;

mỗi R^a được chọn độc lập từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-,

C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- đã nêu được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế R^d được chọn độc lập từ C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, halo, CN, OR^e, SR^e, C(O)R^e, C(O)NR^eR^e, C(O)OR^e, OC(O)R^e, OC(O)NR^eR^e, NR^eR^e, NR^eC(O)R^e, NR^eC(O)NR^eR^e, NR^eC(O)OR^e, C(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NR^e)NR^eR^e, S(O)R^e, S(O)NR^eR^e, S(O)₂R^e, NR^eS(O)₂R^e, NR^eS(O)₂NR^eR^e, và S(O)₂NR^eR^e;

mỗi R^c được chọn độc lập từ H, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- đã nêu được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế R^f được chọn độc lập từ C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, halo, CN, OR^g, SR^g, C(O)R^g, C(O)NR^gR^g, C(O)OR^g, OC(O)R^g, OC(O)NR^gR^g, NR^gR^g, NR^gC(O)R^g, NR^gC(O)NR^gR^g, NR^gC(O)OR^g, C(=NR^g)NR^gR^g, NR^gC(=NR^g)NR^gR^g, S(O)R^g, S(O)NR^gR^g, S(O)₂R^g, NR^gS(O)₂R^g, NR^gS(O)₂NR^gR^g, và S(O)₂NR^gR^g;

hoặc hai R^a bất kỳ gắn với cùng nguyên tử N, cùng với nguyên tử N gắn với chúng, tạo nhóm heteroxycloalkyl 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^h được chọn độc lập từ C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, heteroxycloalkyl 4-7 cạnh, C₆₋₁₀ aryl, heteroaryl 5-6 cạnh, C₁₋₆ haloalkyl, halo, CN, ORⁱ, SRⁱ, C(O)Rⁱ, C(O)NRⁱRⁱ, C(O)ORⁱ, OC(O)Rⁱ, OC(O)NRⁱRⁱ, NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)Rⁱ, NRⁱC(O)NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)ORⁱ, C(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, S(O)Rⁱ, S(O)NRⁱRⁱ, S(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂NRⁱRⁱ, và S(O)₂NRⁱRⁱ, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, heteroxycloalkyl 4-7 cạnh, C₆₋₁₀ aryl, và heteroaryl 5-6 cạnh được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^j được chọn độc lập từ halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, CN, OR^k, SR^k, C(O)R^k, C(O)NR^kR^k, C(O)OR^k, OC(O)R^k, OC(O)NR^kR^k, NR^kR^k, NR^kC(O)R^k, NR^kC(O)NR^kR^k, NR^kC(O)ORⁱ, C(=NR^k)NR^kR^k, NR^kC(=NR^k)NR^kR^k, S(O)R^k, S(O)NR^kR^k, S(O)₂R^k, NR^kS(O)₂R^k, NR^kS(O)₂NR^kR^k, và S(O)₂NR^kR^k;

hoặc hai nhóm R^c bất kỳ gắn với cùng nguyên tử N, cùng với nguyên tử N gắn với chúng, tạo nhóm heteroxycloalkyl 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^h được chọn độc lập;

hoặc hai nhóm thế R^e bất kỳ cùng với nguyên tử nitơ gắn với chúng, tạo nhóm heteroxycloalkyl 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^h được chọn độc lập;

hoặc hai nhóm thế R^g bất kỳ gắn với cùng nguyên tử N, cùng với nguyên tử N gắn với chúng, tạo nhóm heteroxycloalkyl 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^h được chọn độc lập;

hoặc hai nhóm thế R^i bất kỳ gắn với cùng nguyên tử N, cùng với nguyên tử N gắn với chúng, tạo nhóm heteroxycloalkyl 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^h được chọn độc lập;

mỗi R^e , R^g , R^i hoặc R^k được chọn độc lập từ H, C_{1-4} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-4} alkenyl, và C_{2-4} alkynyl, trong đó C_{1-4} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{2-4} alkenyl hoặc C_{2-4} alkynyl được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế được chọn độc lập từ OH, CN, amino, halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylamino, di(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} haloalkoxy;

X^2 là N hoặc CR^6 ;

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

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

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

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

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

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

R^{10} được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, gốc heteroaryl có 5-10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O, và S, và gốc heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3

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

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

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

hoặc, R^{c4} và R^{d4} cùng với nguyên tử nitơ gắn với chúng, tạo nhóm heteroxycloalkyl 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế được chọn độc lập từ R¹⁹;

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

R¹¹ được chọn từ C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, và C₁₋₆ haloalkyl; trong đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl và C₂₋₆ alkynyl đã nêu mỗi nhóm được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế được chọn độc lập từ R¹⁹;

hoặc, R¹⁰ và R¹¹ cùng với nguyên tử cacbon gắn với chúng, tạo nhóm xycloalkyl có 3, 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh hoặc nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 cạnh; trong đó nhóm xycloalkyl có 3, 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh và nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 cạnh đã nêu mỗi nhóm được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 R^{10A};

mỗi R¹⁹ được chọn độc lập từ halo, CN, NO₂, OR^{a9}, SR^{a9}, C(O)R^{b9}, C(O)NR^{c9}R^{d9}, C(O)OR^{a9}, OC(O)R^{b9}, OC(O)NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}C(O)R^{b9}, NR^{c9}C(O)OR^{a9},

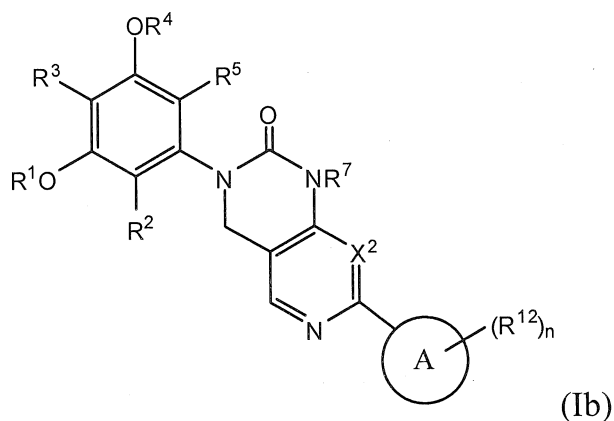
$\text{NR}^{\text{c9}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c9}}\text{R}^{\text{d9}}$, $\text{NR}^{\text{c9}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b9}}$, $\text{NR}^{\text{c9}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b9}}$, $\text{NR}^{\text{c9}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c9}}\text{R}^{\text{d9}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b9}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c9}}\text{R}^{\text{d9}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b9}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c9}}\text{R}^{\text{d9}}$, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, và C_{1-4} haloalkyl;

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

mỗi R^{b9} là C_{1-4} alkyl một cách độc lập; và

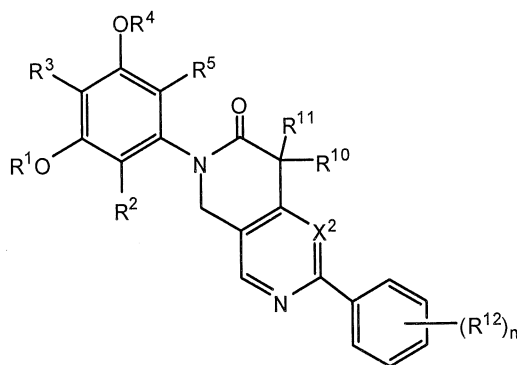
n là số nguyên bằng 0, 1, 2 hoặc 3. Trong một số phương án, các hợp chất có công thức (Ia) có hoạt tính ức chế chọn lọc đối với enzym FGFR4 hoặc đột biến bất kỳ của nó. Trong các phương án khác, các hợp chất có công thức (Ia) có hoạt tính ức chế chọn lọc đối với enzym FGFR3 hoặc đột biến bất kỳ của nó. Trong các phương án khác, các hợp chất có công thức (Ia) có hoạt tính ức chế chọn lọc đối với cả enzym FGFR3 và FGFR4 hoặc đột biến bất kỳ của nó.

Trong một số phương án, các hợp chất có công thức (I') hoặc (I) có công thức con (Ib):



hoặc muối được dùng của chúng, trong đó các biến vòng A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{12} , X^2 và n như được xác định trong phương án bất kỳ về các hợp chất có công thức (I') hoặc (I). Trong một số phương án, R^7 là H, halo, CN, hoặc C_{1-6} alkyl. Trong một phương án, R^7 là H hoặc C_{1-6} alkyl.

Trong một số phương án, các hợp chất có công thức (I') hoặc (I) có công thức con (Ic):



(Ic)

hoặc muối được dụng của chúng, trong đó các biến R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , X^2 và n như được xác định trong phương án bất kỳ về các hợp chất có công thức (I') hoặc (I).

Trong một số phương án,

R^2 là F hoặc Cl;

R^5 là F hoặc Cl;

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

mỗi R^{10A} được chọn độc lập từ halo, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, gốc heteroaryl có 5-6 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O, và S, và gốc heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O, và S; trong đó các nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh đã nêu của R^{10a} mỗi nhóm được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế được chọn độc lập từ R^{19} ;

mỗi R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , và R^{d4} được chọn độc lập từ H, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, gốc heteroaryl có 5-6 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc

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

hoặc, R^{c4} và R^{d4} cùng với nguyên tử nitơ gắn với chúng, tạo nhóm heteroxycloalkyl 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế được chọn độc lập từ R¹⁹;

R^{e4} là H hoặc C₁₋₄ alkyl;

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

hoặc, R¹⁰ và R¹¹ cùng với nguyên tử cacbon gắn với chúng, tạo nhóm xycloalkyl có 3, 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh hoặc nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh; trong đó nhóm xycloalkyl có 3, 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh và nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh đã nêu mỗi nhóm được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 R^{10A};

mỗi R¹⁹ được chọn độc lập từ halo, CN, NO₂, OR^{a9}, SR^{a9}, C(O)R^{b9}, C(O)NR^{c9}R^{d9}, C(O)OR^{a9}, OC(O)R^{b9}, OC(O)NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}C(O)R^{b9}, NR^{c9}C(O)OR^{a9}, NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}S(O)R^{b9}, NR^{c9}S(O)₂R^{b9}, NR^{c9}S(O)₂NR^{c9}R^{d9}, S(O)R^{b9}, S(O)NR^{c9}R^{d9}, S(O)₂R^{b9}, S(O)₂NR^{c9}R^{d9}, C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl, C₃₋₆xycloalkyl và C₁₋₄ haloalkyl; trong đó C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl, C₃₋₆-xycloalkyl và C₁₋₄ haloalkyl mỗi loại còn được tùy chọn thay thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R²⁰ được chọn độc lập từ H, halo, CN, NO₂, OR^q, SR^q, C(O)R^q, C(O)NR^qR^q, C(O)OR^q, OC(O)R^q, OC(O)NR^qR^q, NR^qR^q, NR^qC(O)R^q, NR^qC(O)OR^q, NR^qC(O)NR^qR^q, NR^qS(O)R^q, NR^qS(O)₂R^q, NR^qS(O)₂NR^qR^q, S(O)R^q, S(O)NR^qR^q, S(O)₂R^q, S(O)₂NR^qR^q, C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl, C₃₋₆-xycloalkyl và C₁₋₄ haloalkyl, trong đó mỗi R^q là H hoặc C₁₋₄alkyl một cách độc lập

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

R^{b9} là C₁₋₄ alkyl.

Trong một số phương án, X² là N.

Trong một số phương án, X² là CR⁶.

Trong một số phương án, R⁶ là H, halo, CN, hoặc C₁₋₆ alkyl. Trong một số phương án, R⁶ là N.

Trong một số phương án, R⁶ là C₁₋₆ alkyl. Trong một số phương án, R⁶ là metyl. Trong một số phương án, R⁶ là halo. Trong một số phương án, R⁶ là CN.

Trong một số phương án, R¹ là C₁₋₃ alkyl. Trong một số phương án, R¹ là metyl.

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

Trong một số phương án, R^3 là H.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Trong một số phương án, mỗi R^{10} và R^{11} đều là C_{1-6} alkyl. Trong một số phương án, R^{10} và R^{11} đều là metyl.

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

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

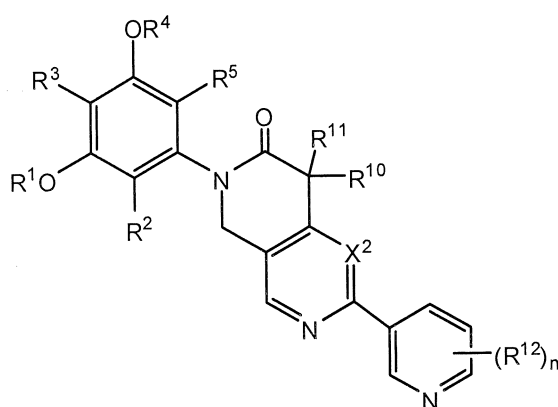
Trong một số phương án, R^{10} và R^{11} , cùng với nguyên tử cacbon gắn với chúng, tạo nhóm xyclopropyl, được tùy chọn thay thế bằng 1 hoặc 2 R^{10A} . Trong một số phương án, R^{10} và R^{11} , cùng với nguyên tử cacbon gắn với chúng, tạo nhóm xyclobutyl, được tùy chọn thay

thế bằng 1 hoặc 2 R^{10A} . Trong một số phương án, R^{10} và R^{11} , cùng với nguyên tử cacbon gắn với chúng, tạo nhóm xyclopentyl, được tùy chọn thay thế bằng 1 hoặc 2 R^{10A} . Trong một số phương án, R^{10} và R^{11} , cùng với nguyên tử cacbon gắn với chúng, tạo nhóm xyclohexyl, được tùy chọn thay thế bằng 1 hoặc 2 R^{10A} .

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

Trong một số phương án, R^{10} và R^{11} , cùng với nguyên tử cacbon gắn với chúng, tạo nhóm tetrahydropyranyl, nhóm tetrahydrofuranyl, nhóm tetrahydrothiophen, nhóm pyrrolidinyl, hoặc nhóm piperidinyl. Trong một số phương án, R^{10} và R^{11} cùng với nguyên tử cacbon gắn với chúng, tạo nhóm tetrahydropyranyl. Trong một số phương án, R^{10} và R^{11} , cùng với nguyên tử cacbon gắn với chúng, tạo nhóm tetrahydropyranyl, được tùy chọn thay thế bằng 1 hoặc 2 R^{10A} . Trong một số phương án, R^{10} và R^{11} cùng với nguyên tử cacbon gắn với chúng, tạo nhóm tetrahydrofuranyl. Trong một số phương án, R^{10} và R^{11} , cùng với nguyên tử cacbon gắn với chúng, tạo nhóm tetrahydrofuranyl, được tùy chọn thay thế bằng R^{10A} . Trong một số phương án, R^{10} và R^{11} cùng với nguyên tử cacbon gắn với chúng, tạo nhóm azetidiny. Trong một số phương án, R^{10} và R^{11} , cùng với nguyên tử cacbon gắn với chúng, tạo nhóm azetidiny, được tùy chọn thay thế bằng R^{10A} .

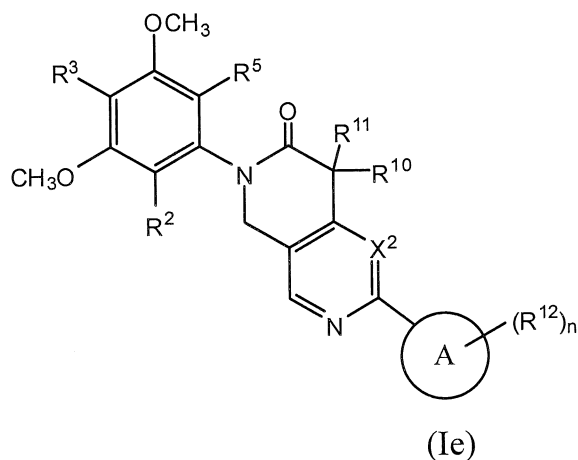
Trong một số phương án, các hợp chất có công thức (I'), (I) hoặc (Ia) có công thức con (Id):



(Id)

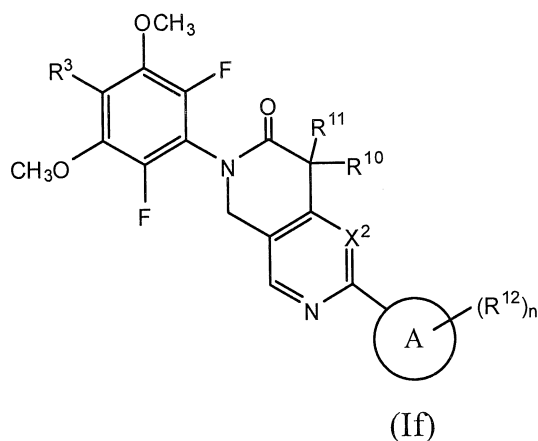
hoặc muối được dụng của chúng, trong đó X^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} , R^{11} , R^{12} và n như được xác định trong phương án bất kỳ về công thức (I') hoặc (I) như được mô tả trong bản mô tả này.

Trong một số phương án, các hợp chất có công thức (I'), (I) hoặc (Ia) có công thức con (Ie):



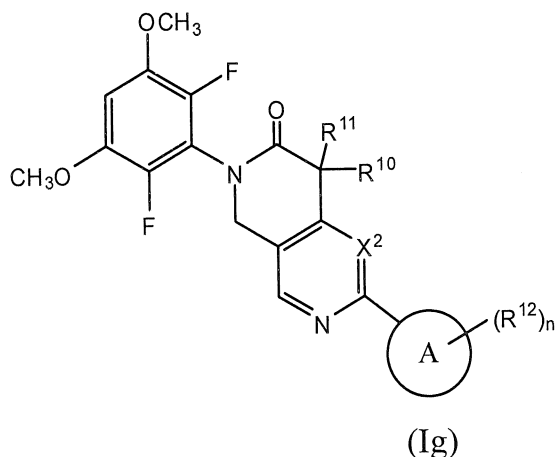
hoặc muối được dụng của chúng, trong đó vòng A, R^2 , R^3 , R^5 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , X^2 và n như được xác định trong phương án bất kỳ về công thức (I') hoặc (I) như được mô tả trong bản mô tả này.

Trong một số phương án, các hợp chất có công thức (I'), (I), (Ia) hoặc (Ie) có công thức con (If):



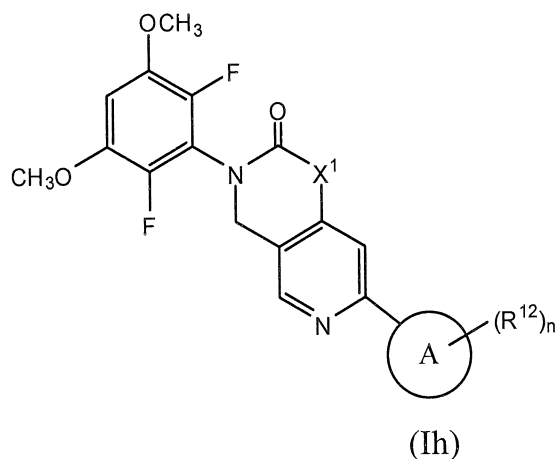
hoặc muối được dụng của chúng, trong đó vòng A, R^3 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , X^2 và n như được xác định trong phương án bất kỳ về các hợp chất có công thức (I') hoặc (I) như được mô tả trong bản mô tả này.

Trong một số phương án, các hợp chất có công thức (I'), (I), (Ie) hoặc (If) có công thức con (Ig):



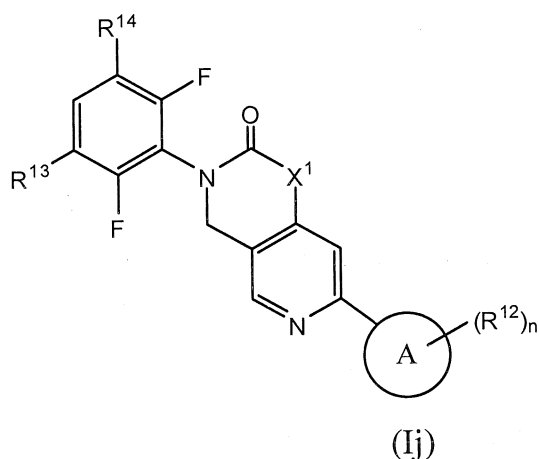
hoặc muối được dụng của chúng, trong đó vòng A, R^{10} , R^{11} , X, R^{12} và n như được xác định trong phương án bất kỳ về các hợp chất có công thức (I') hoặc (I) như được mô tả trong bản mô tả này. Trong một số phương án về các hợp chất có công thức (Ie), X^2 là N. Trong các phương án khác, X^2 là CH. Trong một phương án, vòng A là phenyl. Trong phương án khác, vòng A là heteroaryl 5 cạnh được chọn từ 1-pyrollyl, 2-pyrollyl, 3-pyrollyl, 1-pyrazolyl, 3-pyrazolyl, 4-pyrazolyl, 1-imidazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl, 2-oxazolyl, 4-oxazolyl, 5-oxazolyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl, 3-isoxazolyl, 4-isoxazolyl, 5-isoxazolyl, 3-isothiazolyl, 4-isothiazolyl, 5-isothiazolyl, 1,2,3-triazol-1-yl, 1,2,3-triazol-2-yl, 1,2,3-triazol-3-yl, 1,2,3-triazol-4-yl, 1,2,3-triazol-5-yl, 1,2,4-triazol-1-yl, 1,2,4-triazol-2-yl, 1,2,4-triazol-3-yl, 1,2,4-triazol-4-yl, 1,2,4-triazol-5-yl, 1-oxa-2,3-diazol-4-yl, 1-oxa-2,3-diazol-5-yl, 1-oxa-2,4-diazol-3-yl, 1-oxa-2,4-diazol-5-yl, 1-oxa-2,5-diazol-3-yl, 1-oxa-2,5-diazol-4-yl, 1-thia-2,3-diazol-4-yl, 1-thia-2,3-diazol-5-yl, 1-thia-2,4-diazol-3-yl, 1-thia-2,4-diazol-5-yl, 1-thia-2,5-diazol-3-yl, 1-thia-2,5-diazol-4-yl, 1-tetrazolyl, 3-tetrazolyl, 1H-5-tetrazolyl, 3H-5-tetrazolyl, 2-furanyl, 3-furanyl, 2-thiopenyl, hoặc 3-thiophenyl. Trong phương án khác, vòng A là 2-pyridyl, 3-pyridyl hoặc 4-pyridyl. Trong một số phương án về các hợp chất có công thức (Ie), mỗi R^{12} được chọn độc lập từ NH_2 , CH_3 , F, CN, 1-piperidinyl, methylcarbonyl, 1-piperazinyl hoặc 4-morpholinyl. Trong một phương án, chỉ số dưới n bằng 0. Trong một phương án, chỉ số dưới n bằng 1. Trong phương án khác, chỉ số dưới n bằng 2. Trong phương án khác, chỉ số dưới n bằng 3.

Trong một số phương án, các hợp chất có công thức (I') hoặc (I) có công thức con (Ih):



Các biến X^1 , vòng A, R^{12} và n như được xác định trong phương án bất kỳ về các hợp chất có công thức (I') hoặc (I) như được mô tả trong bản mô tả này. Trong một số trường hợp nhất định, X^1 là $-CR^{10}R^{11}-$ hoặc $-NR^7-$. Trong một số trường hợp nhất định, X^1 là $-CR^{10}R^{11}-$, trong đó R^{10} và R^{11} cùng nhau tạo vòng C_{3-6} xycloalkyl. Trong một phương án, R^{10} và R^{11} cùng nhau tạo vòng xyclopropyl. Trong các trường hợp khác, X^1 là $-NR^7-$. Trong một phương án, R^7 là C_{1-6} alkyl. Trong một phương án, R^7 là etyl. Trong một số trường hợp, vòng A là phenyl hoặc 3-pyridyl. Trong một trường hợp, vòng A là 4-pyrazolyl.

Trong một số phương án, các hợp chất có công thức (I') có công thức con (Ij):



Các biến R^{13} , R^{14} , X^1 , vòng A, R^{12} và n như được xác định trong phương án bất kỳ về các hợp chất có công thức (I') hoặc (I) như được mô tả trong bản mô tả này. Trong một số phương án khác, R^{13} là $-C(O)NHC_{1-6}$ alkyl và R^{14} là OCH_3 . Trong một số trường hợp nhất định, X^1 là $-CR^{10}R^{11}-$ hoặc $-NR^7-$. Trong một số trường hợp nhất định, X^1 là $-CR^{10}R^{11}-$, trong

đó R^{10} và R^{11} cùng nhau tạo vòng C_{3-6} xycloalkyl. Trong một phương án, R^{10} và R^{11} cùng nhau tạo vòng xyclopropyl. Trong các trường hợp khác, X^1 là $-NR^7$.

Cần hiểu rằng để cho rõ ràng hơn, một số đặc điểm nhất định của sáng chế được mô tả trong bản mô tả này trong ngữ cảnh của các phương án riêng biệt cũng có thể được trình bày kết hợp trong một phương án. Ngược lại, để mô tả ngắn gọn, các đặc điểm khác nhau của sáng chế được mô tả trong ngữ cảnh của một phương án cũng có thể được trình bày riêng hoặc trình bày trong tổ hợp con bất kỳ.

Các định nghĩa

Tại các chỗ khác nhau trong bản mô tả này, các nhóm thế được cấu thành từ các hợp chất của sáng chế được bộc lộ theo các nhóm hoặc theo các khoảng. Mục đích cụ thể là sáng chế bao gồm mỗi và mọi tổ hợp con riêng biệt của các thành phần của các nhóm và khoảng này. Ví dụ, thuật ngữ “ C_{1-6} alkyl” cụ thể được dự kiến biểu thị từng chất metyl, etyl, C_3 alkyl, C_4 alkyl, C_5 alkyl, và C_6 alkyl.

Các vòng aryl, heteroaryl, xycloalkyl, và heteroxycloalkyl khác nhau được mô tả tại các chỗ khác nhau trong bản mô tả này. Trừ khi được quy định khác, các vòng này có thể được gắn với phân tử còn lại tại cạnh vòng bất kỳ nếu hóa trị cho phép. Ví dụ, thuật ngữ “vòng pyridin” hoặc “pyridinyl” có thể chỉ vòng pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, hoặc pyridin-4-yl.

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

Đối với các hợp chất của sáng chế trong đó biến xuất hiện nhiều hơn một lần, mỗi biến có thể là một gốc khác nhau được chọn độc lập từ nhóm xác định biến. Ví dụ, trong đó cấu trúc được mô tả là có hai nhóm R cùng có mặt trong cùng hợp chất, hai nhóm R có thể đại diện các gốc khác nhau được chọn một cách độc lập từ nhóm xác định cho R .

Trong bản mô tả này, “được tùy chọn thay thế” có nghĩa là có thể được thay thế hoặc không được thay thế.

Trong bản mô tả này, “được thay thế” có nghĩa là nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm không phải hydro. Cần hiểu rằng sự thay thế một nguyên tử đã cho bị giới hạn theo hóa trị.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “C_{i-j},” trong đó i và j là các số nguyên, được sử dụng kết hợp với nhóm hóa học, biểu thị một khoảng bao gồm số nguyên tử cacbon trong nhóm hóa học với i-j xác định khoảng. Ví dụ, C₁₋₆ alkyl chỉ nhóm alkyl có 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 nguyên tử cacbon.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “alkyl,” sử dụng riêng hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ nhóm hydrocacbon bão hòa có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Trong một số phương án, nhóm alkyl chứa 1 đến 6, 1 đến 4 hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về các gốc alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn trong các nhóm hóa học như metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, *n*-pentyl, 2-metyl-1-butyl, 3-pentyl, *n*-hexyl, 1,2,2-trimetylpropyl, và v.v. Trong một số phương án, nhóm alkyl là metyl, etyl, hoặc propyl.

Trong bản mô tả này, “alkenyl,” sử dụng riêng hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ nhóm alkyl có một hoặc nhiều liên kết kép cacbon-cacbon. Trong một số phương án, nhóm alkyl chứa 2 đến 6, hoặc 2 đến 4 nguyên tử cacbon. Ví dụ về các nhóm alkenyl bao gồm, nhưng không giới hạn trong các nhóm etenyl, *n*-propenyl, isopropenyl, *n*-butenyl, *sec*-butenyl, v.v.

Trong bản mô tả này, “alkynyl,” sử dụng riêng hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ nhóm alkyl có một hoặc nhiều liên kết ba cacbon-cacbon. Trong một số phương án, nhóm alkynyl chứa 2 đến 6, hoặc 2 đến 4 nguyên tử cacbon. Ví dụ về các nhóm alkynyl bao gồm, nhưng không giới hạn trong các nhóm etynyl, propyn-1-yl, propyn-2-yl, v.v.

Trong bản mô tả này, “halo” hoặc “halogen,” sử dụng riêng hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, bao gồm flo, clo, bromo, và iodo. Trong một số phương án, halo là F hoặc Cl. Trong một số phương án, halo là F.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “haloalkyl,” sử dụng riêng hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ nhóm alkyl có các nhóm thế nguyên tử halogen có hóa trị đến mức đầy đủ, các nhóm này có thể giống hoặc khác nhau. Trong một số phương án, các nguyên tử halogen là các nguyên tử flo. Trong một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 6, 1 đến 4 hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon. Ví dụ về các nhóm haloalkyl bao gồm CF₃, C₂F₅, CHF₂, CCl₃, CHCl₂, C₂Cl₅, v.v.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “alkoxy,” sử dụng riêng hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ nhóm có công thức -O-alkyl. Trong một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 6, 1 đến 4 hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon. Ví dụ về các nhóm alkoxy bao gồm metoxy, etoxy, propoxy (ví dụ, *n*-propoxy và isopropoxy), *t*-butoxy, v.v. Trong một số phương án, alkoxy là metoxy.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “alkoxy”, sử dụng riêng hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ nhóm có công thức -O-(haloalkyl). Trong một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 6, 1 đến 4 hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon. Ví dụ về nhóm haloalkoxy là -OCF₃.

Trong bản mô tả này, “amino”, sử dụng riêng hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ NH₂.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “alkylamino”, sử dụng riêng hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ nhóm có công thức -NH(alkyl). Trong một số phương án, nhóm alkylamino có 1 đến 6, hoặc 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Ví dụ về các nhóm alkylamino bao gồm metylamino, etylamino, propylamino (ví dụ, n-propylamino và isopropylamino), v.v.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “dialkylamino”, sử dụng riêng hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ nhóm có công thức -N(alkyl)₂. Ví dụ về các nhóm dialkylamino bao gồm dimethylamino, diethylamino, dipropylamino (ví dụ, di(n-propyl)amino và di(isopropyl)amino), v.v. Trong một số phương án, mỗi nhóm alkyl có 1 đến 6, hoặc 1 đến 4 nguyên tử cacbon một cách độc lập.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “alkylthio”, sử dụng riêng hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ nhóm có công thức -S-alkyl. Trong một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 6, hoặc 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “xycloalkyl”, sử dụng riêng hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ hydrocacbon vòng không thơm bao gồm các nhóm alkyl và alkenyl đóng vòng. Các nhóm xycloalkyl có thể bao gồm hệ đơn vòng hay đa vòng (ví dụ, có 2, 3, hoặc 4 vòng ngưng tụ, có cầu hay xoắn). Đồng thời bao gồm trong định nghĩa về xycloalkyl là các nhóm có một hay nhiều vòng thơm (ví dụ, các vòng aryl hoặc heteroaryl) ngưng tụ (tức là, có liên kết chung với) với vòng xycloalkyl, ví dụ, các dẫn xuất benzo của xyclopentan, xyclohexen, xyclohexan, v.v, hoặc dẫn xuất pyrido của xyclopentan hoặc xyclohexan. Các nguyên tử cacbon tạo vòng của nhóm xycloalkyl có thể được tùy chọn thay thế bởi oxo. Các nhóm xycloalkyl còn bao gồm các xycloalkylden. Thuật ngữ “xycloalkyl” đồng thời bao gồm các nhóm xycloalkyl (ví dụ, các gốc hydrocacbon vòng không thơm chứa ít nhất một cacbon đầu cầu, như adamantan-1-yl) và các nhóm spiroxycloalkyl (ví dụ, các gốc hydrocacbon vòng không thơm chứa ít nhất hai vòng ngưng tụ tại một nguyên tử cacbon đơn, như spiro[2.5]octan v.v). Trong một số phương án, nhóm xycloalkyl có 3 đến 10 cạnh vòng, hoặc 3 đến 7 cạnh vòng, hoặc 3 đến 6 cạnh vòng. Trong một số phương án, nhóm xycloalkyl là đơn vòng hoặc có hai vòng. Trong một số phương án, nhóm xycloalkyl là đơn vòng. Trong một số phương

án, nhóm xycloalkyl là nhóm xycloalkyl đơn vòng C_{3-7} . Ví dụ về các nhóm xycloalkyl bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xyclohexadienyl, xycloheptatrienyl, norbornyl, norpinyl, norcarnyl, tetrahyđronaphtalenyl, octahyđronaphtalenyl, indanyl, v.v. Trong một số phương án, nhóm xycloalkyl là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “heteroxycloalkyl”, sử dụng riêng hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ hệ vòng hoặc vòng không thơm, mà tùy chọn có thể chứa một hoặc nhiều alkenylen hoặc nhóm alkynylen là một phần của cấu trúc vòng, cấu trúc này có ít nhất một cạnh vòng là nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ nitơ, lưu huỳnh, oxy, và phospho. Các nhóm heteroxycloalkyl có thể bao gồm hệ đơn vòng hay đa vòng (ví dụ, có 2, 3, hoặc 4 vòng ngưng tụ, có cầu hay xoắn). Trong một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl là nhóm đơn vòng hoặc hai vòng có 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ nitơ, lưu huỳnh, và oxy. Đồng thời bao gồm trong định nghĩa về heteroxycloalkyl là các gốc có một hay nhiều vòng thơm (ví dụ, các vòng aryl hoặc heteroaryl) ngưng tụ (tức là, có liên kết chung với) với vòng heteroxycloalkyl không thơm, ví dụ, 1,2,3,4-tetrahyđro-quinolin v.v. Các nhóm heteroxycloalkyl cũng có thể bao gồm các nhóm heteroxycloalkyl đầu cầu (ví dụ nhóm heteroxycloalkyl chứa ít nhất một nguyên tử đầu cầu, như azaadamantan-1-yl v.v.) và các nhóm spiroheteroxycloalkyl (ví dụ, gốc heteroxycloalkyl chứa ít nhất hai vòng ngưng tụ tại một nguyên tử đơn, như [1,4-đioxa-8-aza-spiro[4.5]decan-N-yl] v.v. Trong một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl có 3 đến 10 nguyên tử tạo vòng, 4 đến 10 nguyên tử tạo vòng, hoặc 3 đến 8 nguyên tử tạo vòng. Trong một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl có 1 đến 5 nguyên tử khác loại, 1 đến 4 nguyên tử khác loại 1 đến 3 nguyên tử khác loại hoặc 1 đến 2 nguyên tử khác loại. Các nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử khác loại trong (các) vòng của nhóm heteroxycloalkyl có thể được oxy hóa để tạo carbonyl, oxit N, hoặc nhóm sulfonyl (hoặc liên kết oxy hóa khác) hoặc nguyên tử nitơ có thể được tạo thành bậc bốn. Trong một số phương án, phần heteroxycloalkyl là nhóm heteroxycloalkyl đơn vòng C_{2-7} . Trong một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl là vòng morpholin, vòng pyrrolidin, vòng piperazin, vòng piperidin, vòng dihyđropyran, vòng tetrahyđropyran, tetrahyropyridin, vòng azetidin, hoặc vòng tetrahyđrofuran.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “aryl”, sử dụng riêng hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ gốc hydrocarbon thơm đơn vòng hay đa vòng (ví dụ, có 2 vòng ngưng tụ), như, nhưng không giới hạn trong các chất phenyl, 1-naphtyl, 2-naphtyl, v.v. Trong một số phương án, các

nhóm aryl có 6 đến 10, hoặc 6 nguyên tử cacbon. Trong một số phương án, nhóm aryl là đơn vòng hoặc có hai vòng. Trong một số phương án, nhóm aryl là phenyl hoặc naphthyl.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “heteroaryl”, sử dụng riêng hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ gốc hydrocarbon thơm đơn vòng hay đa vòng (ví dụ, có 2 hoặc 3 vòng ngưng tụ), có một hoặc nhiều cạnh vòng là nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Trong một số phương án, nhóm heteroaryl là nhóm đơn vòng hoặc hai vòng có 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ nitơ, lưu huỳnh, và oxy. Ví dụ về các nhóm heteroaryl bao gồm, nhưng không giới hạn trong các nhóm pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, furyl, thienyl, imidazolyl, thiazolyl, indolyl, pyrrol, oxazolyl, benzofuryl, benzothienyl, benzthiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, indazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, isothiazolyl, purinyl, carbazolyl, benzimidazolyl, indolinyl, pyrrolyl, azolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, benzisoxazolyl, imidazo[1,2-b]thiazolyl v.v. Các nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử khác loại trong (các) vòng của nhóm heteroaryl có thể được oxy hóa để tạo carbonyl, oxit N, hoặc nhóm sulfonyl (hoặc liên kết oxy hóa khác) hoặc nguyên tử nitơ có thể được tạo thành bậc bốn, miễn là bản chất thơm của vòng được giữ ổn định. Trong một phương án, nhóm heteroaryl là nhóm heteroaryl 5 đến 10 cạnh. Trong phương án khác, nhóm heteroaryl là nhóm heteroaryl 5 đến 6 cạnh.

Các hợp chất được mô tả trong tài liệu này có thể là không đối xứng (ví dụ, có một hoặc nhiều tâm lập thể). Tất cả các chất đồng phân lập thể, như chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang đã có trong dự kiến của sáng chế, trừ khi được chỉ dẫn khác. Các hợp chất của sáng chế mà chứa nguyên tử cacbon được thể không đối xứng có thể được cô lập ở dạng quay quang hoặc triệt quang. Các phương pháp đối với cách để tạo ra các dạng quay quang từ các vật chất khởi đầu bất hoạt về mặt quang học là được biết tới trong lĩnh vực, như bằng việc phân giải hỗn hợp triệt quang hoặc bằng việc tổng hợp chọn lọc lập thể. Nhiều chất đồng phân hình học của olefin, liên kết đôi C=N và tương tự cũng có thể có mặt trong các hợp chất được mô tả trong tài liệu này và tất cả các chất đồng phân có thể ổn định này được dự định trong sáng chế. Các chất đồng phân hình học cis và trans của các hợp chất của sáng chế được mô tả và có thể được cô lập như hỗn hợp gồm các chất đồng phân hoặc như các dạng chất đồng phân được phân chia.

Việc phân giải hỗn hợp triệt quang gồm các hợp chất có thể được thực hiện bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực. Phương pháp ví dụ bao gồm tái kết tinh phân đoạn sử dụng axit phân giải không đối xứng mà là axit hữu cơ tạo muối quay quang. Các tác nhân phân giải

thích hợp dùng cho phương pháp tái kết tinh phân đoạn là, ví dụ các axit quay quang, như các dạng D và L của axit tartric, axit điaxetyltartric, axit đibenzoyltartric, axit mandelic, axit malic, axit lactic hoặc các axit camphorsulfonic quay quang khác nhau. Các tác nhân phân giải khác thích hợp dùng cho phương pháp kết tinh phân đoạn bao gồm các dạng tinh khiết về mặt đồng phân lập thể của metyl-benzyl-amin (ví dụ, các dạng *S* và *R* hoặc các dạng tinh khiết về mặt đồng phân không đối quang), 2-phenylglyxinol, norephedrin, ephedrin, N-metylephedrin, xyclohexyletylamin, 1,2-điaminoxyclohexan và các dạng tương tự.

Việc phân giải hỗn hợp triệt quang cũng có thể được thực hiện bằng giải hấp trên cột được đóng gói với tác nhân phân giải quay quang (ví dụ, đinitrobenzoylphenylglyxin). Chế phẩm dung môi giải hấp thích hợp có thể được xác định bởi chuyên gia có kỹ năng trong ngành.

Các hợp chất của sáng chế cũng bao gồm các dạng hỗ biến. Các dạng hỗ biến là kết quả của sự hoán đổi liên kết đơn với liên kết đôi liên kề cùng với sự di trú đồng thời của proton. Các dạng hỗ biến bao gồm các chất hỗ biến di biến proton mà là trạng thái proton hoá đồng phân có cùng công thức thực nghiệm và tổng điện tích. Các chất hỗ biến di biến proton ví dụ bao gồm các cặp keton - enol, các cặp amit - axit imidic, các cặp lactam - lactim, các cặp enamín - imin và các dạng vòng ở đó proton có thể chiếm giữ hai hoặc nhiều vị trí của hệ dị vòng, ví dụ, 1H- và 3H-imidazol, 1H-, 2H- và 4H-1,2,4-triazol, 1H- và 2H-isoindol và 1H- và 2H-pyrazol. Các dạng hỗ biến có thể là cân bằng hoặc bị khoá trong không gian thành một dạng bằng việc thể thích hợp.

Các hợp chất của sáng chế cũng bao gồm tất cả các chất đồng vị của các nguyên tử xuất hiện trong các hợp chất trung gian hoặc cuối cùng. Các chất đồng vị bao gồm các nguyên tử có cùng số nguyên tử nhưng số khối khác nhau. Ví dụ, các chất đồng vị của hydro bao gồm triti và đoteri.

Thuật ngữ “hợp chất,” như được sử dụng trong tài liệu này có nghĩa là bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể, chất đồng phân hình học, chất hỗ biến và các chất đồng vị có cấu trúc được mô tả.

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

Theo một số phương án, các hợp chất của sáng chế, hoặc muối của chúng, là hầu như được cô lập. Thuật ngữ “hầu như được cô lập” có nghĩa rằng hợp chất được tách ít nhất một phần hoặc hầu như được tách ra khỏi môi trường mà trong đó nó được tạo thành hoặc được phát hiện. Việc tách một phần có thể bao gồm, ví dụ chế phẩm được làm giàu với hợp chất

của sáng chế. Việc tách một phần đáng kể có thể bao gồm các chế phẩm chứa ít nhất khoảng 50 %, ít nhất khoảng 60 %, ít nhất khoảng 70 %, ít nhất khoảng 80 %, ít nhất khoảng 90 %, ít nhất khoảng 95 %, ít nhất khoảng 97 % hoặc ít nhất khoảng 99 % khối lượng hợp chất của sáng chế hoặc muối của nó. Các phương pháp cô lập các hợp chất và các muối của chúng là thông thường trong lĩnh vực.

Cụm từ “dược dụng” được dùng trong tài liệu này đề cập tới các hợp chất, vật chất, dược phẩm và/hoặc các dạng liều mà là, nằm trong phạm vi của phán quyết y khoa đúng đắn, thích hợp để sử dụng khi tiếp xúc với mô của con người và động vật mà không có độ độc quá mức, kích thích, đáp ứng dị ứng hoặc vấn đề khác hoặc biến chứng, tương xứng với tỷ lệ lợi ích/rủi ro hợp lý.

Sáng chế cũng bao gồm các muối dược dụng của các hợp chất được mô tả trong tài liệu này. Như được sử dụng trong tài liệu này, thuật ngữ “muối dược dụng” đề cập tới các dẫn xuất của hợp chất được bộc lộ trong đó hợp chất gốc được biến đổi bằng cách chuyển hoá nhóm axit hoặc bazơ đang tồn tại thành dạng muối của nó. Các ví dụ về muối dược dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối của axit vô cơ hoặc hữu cơ chứa các gốc bazơ như các amin; các muối kiềm hoặc hữu cơ chứa các gốc axit như axit carboxylic; và tương tự. Các muối dược dụng của sáng chế bao gồm các muối không độc của hợp chất gốc được tạo thành, ví dụ, từ các axit vô cơ hoặc hữu cơ không độc. Các muối dược dụng của sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc, hợp chất này chứa gốc bazơ hoặc axit bằng các phương pháp hoá học thông thường. Thông thường, các muối này có thể được tạo ra bằng cách cho các dạng axit hoặc bazơ tự do của các hợp chất này phản ứng với lượng hợp thức của bazơ hoặc axit thích hợp trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ hoặc trong hỗn hợp gồm nước và dung môi hữu cơ; thông thường, môi trường không chứa nước như ete, etyl axetat, rượu (ví dụ, metanol, etanol, iso-propanol hoặc butanol) hoặc axetonitril (acetonitrile-ACN) là được ưu tiên. Danh mục các muối thích hợp được tìm thấy trong *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Tài liệu Khoa học Dược phẩm của Remington), xuất bản lần thứ 17, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, trang 1418 và *Journal of Pharmaceutical Science* (Tạp chí Khoa học Dược phẩm), 66, 2 (1977), nội dung của các tạp chí này được kết hợp đầy đủ vào tài liệu này bằng viện dẫn.

Sau đây là các cụm từ viết tắt có thể được sử dụng trong bản mô tả này: AcOH (axit axetic); Ac₂O (anhydrit axetic); aq. (chứa nước); atm. (khí quyển); Boc (*t*-butoxycarbonyl); br (rộng); Cbz (carboxybenzyl); calc. (được tính); d (nhóm đôi); dd (nhóm đôi của các nhóm đôi); DCM (điclorometan); DEAD (dietyl azodicarboxylat) DIAD (*N,N'*-diisopropyl

azidodicarboxylat); DIPEA (*N,N*-diisopropyletylamin); DMF (*N,N*-dimetylformamit); Et (etyl); EtOAc (etyl axetat); g (gram); h (giờ); HATU (*N,N,N',N',N'*-tetrametyl-*O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)uronium hexaflophosphat); HCl (axit clohydric); HPLC (sắc ký lỏng hiệu năng cao); Hz (hec); J (hằng số ngẫu hợp); LCMS (sắc ký lỏng – khối phổ); m (đa trùng); M (mol); *m*CPBA (axit 3-cloperoxybenzoic); MgSO₄ (magie sulfat); MS (Khối phổ); Me (metyl); MeCN (axetonitril); MeOH (metanol); mg (miligram); min. (phút); mL (mililit); mmol (milimol); N (tiêu chuẩn); NaHCO₃ (natri bicacbonat); NaOH (natri hydroxit); Na₂SO₄ (natri sulfat); NH₄Cl (amoni clorua); NH₄OH (amoni hydroxit); nM (nanomol); NMR (Phổ cộng hưởng từ hạt nhân); OTf (triflometansulfonat); Pd (paladi); Ph (phenyl); pM (picomol); PMB (para-metoxibenzyl); POCl₃ (phospho clorua); RP-HPLC (sắc ký lỏng hiệu năng cao pha ngược); s (nhóm đơn); t (nhóm ba hoặc bậc ba); TBS (tert-butylđimetylsilyl); tert (bậc ba); tt (nhóm ba của các nhóm ba); *t*-Bu (*tert*-butyl); TFA (axit trifloaxetic); THF (tetrahydrofuran); µg (microgam); µL (microlít); µM (micromol); wt% (phần trăm khối lượng).

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “tế bào” chỉ tế bào *trong ống nghiệm*, ngoài *cơ thể sống* hoặc *trong cơ thể sống*. Trong một số phương án, tế bào *ngoài cơ thể sống* có thể là một phần của mẫu mô được cắt ra từ một sinh vật như động vật có vú. Trong một số phương án, tế bào *trong ống nghiệm* có thể là tế bào trong môi trường nuôi cấy tế bào. Trong một số phương án, tế bào *trong cơ thể sống* có thể là một tế bào sống trong một sinh vật như động vật có vú.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “tiếp xúc” chỉ việc tập hợp lại các nhóm chỉ định trong một hệ *trong ống nghiệm* hoặc hệ *trong cơ thể sống*. Ví dụ, “cho tiếp xúc” enzym FGFR4 với hợp chất của sáng chế bao gồm bước cho cá nhân hoặc bệnh nhân, như con người, có FGFR, sử dụng hợp chất của sáng chế, và, ví dụ, bước đưa hợp chất của sáng chế vào mẫu chứa tiêu bản tế bào hoặc tiêu bản tinh chế chứa enzym FGFR4.

Như được sử dụng trong tài liệu này, thuật ngữ “cá thể” hoặc “đối tượng mắc bệnh,” được sử dụng có thể thay thế cho nhau, đề cập tới động vật bất kỳ, bao gồm động vật có vú, tốt hơn là chuột nhắt, chuột cống, các động vật gặm nhấm khác, thỏ, chó, mèo, lợn, gia súc, cừu, ngựa hoặc động vật linh trưởng và tốt nhất là con người.

Trong bản mô tả này, cụm từ “lượng điều trị hữu hiệu” đề cập tới lượng hoạt chất hoặc dược chất tạo ra đáp ứng sinh học hoặc dược học trong mô, cơ thể, động vật, cá thể hoặc con người mà nhà nghiên cứu, bác sĩ thú y, bác sĩ y khoa hoặc thầy thuốc lâm sàng khác đang tìm kiếm.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “điều trị” hoặc “sự điều trị” đề cập tới 1) sự ngăn ngừa bệnh; ví dụ ngăn ngừa bệnh, tình trạng hoặc rối loạn ở cá thể mà có khả năng mắc bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn nhưng chưa trải qua hoặc thể hiện bệnh lý hoặc triệu chứng của bệnh; 2) ức chế bệnh; ví dụ, ức chế bệnh, tình trạng hoặc rối loạn ở cá thể đang trải qua hoặc đang thể hiện bệnh lý hoặc triệu chứng của bệnh, tình trạng hoặc rối loạn (nghĩa là, làm ngừng sự tiến triển hơn nữa của bệnh lý và/hoặc triệu chứng); hoặc 3) cải thiện bệnh; ví dụ, cải thiện bệnh, tình trạng hoặc rối loạn ở cá thể đang trải qua hoặc thể hiện bệnh lý hoặc triệu chứng của bệnh, tình trạng hoặc rối loạn (nghĩa là, làm đẩy lùi bệnh lý và/hoặc triệu chứng);

Tổng hợp

Có thể điều chế các hợp chất của sáng chế, bao gồm các muối của chúng, bằng các kỹ thuật tổng hợp hữu cơ đã biết và theo các phương pháp tổng hợp khả thi khác nhau.

Có thể thực hiện các phản ứng để điều chế các hợp chất của sáng chế trong các dung môi phù hợp, các dung môi này có thể được chuyên gia trong ngành tổng hợp hữu cơ chọn. Các dung môi phù hợp về cơ bản có thể không phản ứng với các nguyên liệu ban đầu (các chất phản ứng), các chất trung gian, hoặc các sản phẩm tại nhiệt độ thực hiện phản ứng, ví dụ, các nhiệt độ có thể nằm trong khoảng từ nhiệt độ đông của dung môi đến nhiệt độ sôi của dung môi. Có thể thực hiện phản ứng đã cho trong một dung môi hoặc hỗn hợp của nhiều hơn một dung môi. Dựa trên phản ứng cụ thể, chuyên gia trong ngành có thể chọn các dung môi phù hợp cho bước phản ứng cụ thể.

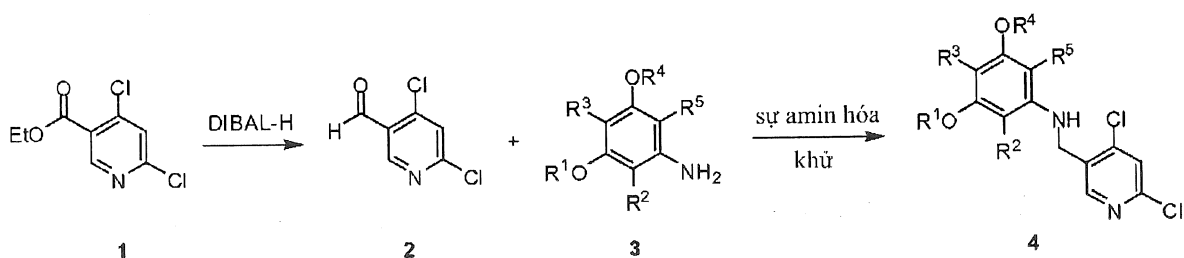
Điều chế các hợp chất của sáng chế có thể liên quan đến việc bảo vệ và việc mất đi sự bảo vệ của các nhóm hóa học khác nhau. Sự cần thiết của việc bảo vệ và việc mất đi sự bảo vệ, và việc lựa chọn các nhóm bảo vệ phù hợp có thể được chuyên gia trong ngành xác định. Có thể tham khảo hóa học của các nhóm bảo vệ, ví dụ, trong T.W. Greene và P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (Các nhóm bảo vệ trong tổng hợp hữu cơ), Ấn bản lần thứ ba; Wiley & Sons, Inc., New York (1999), tài liệu này được kết hợp đầy đủ vào bản mô tả này bằng viện dẫn.

Có thể theo dõi các phản ứng theo phương pháp phù hợp bất kỳ đã biết trong ngành. Ví dụ, có thể theo dõi sự hình thành sản phẩm bằng các phương tiện kính quang phổ, phổ cộng hưởng từ hạt nhân (ví dụ, ^1H hoặc ^{13}C), phổ hồng ngoại, đo quang phổ (ví dụ, phổ UV-visible (từ ngoại - khả kiến)), hoặc khối phổ, hoặc bằng sắc ký như sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) hoặc sắc ký lớp mỏng.

Trong bản mô tả này, các cụm từ “nhiệt độ xung quanh”, “nhiệt độ phòng”, và “r.t.” là các cụm từ thông dụng trong ngành, thường chỉ nhiệt độ, ví dụ, nhiệt độ phản ứng, bằng khoảng nhiệt độ của phòng trong đó có thực hiện phản ứng, ví dụ, nhiệt độ bằng từ khoảng 20 °C đến khoảng 30 °C.

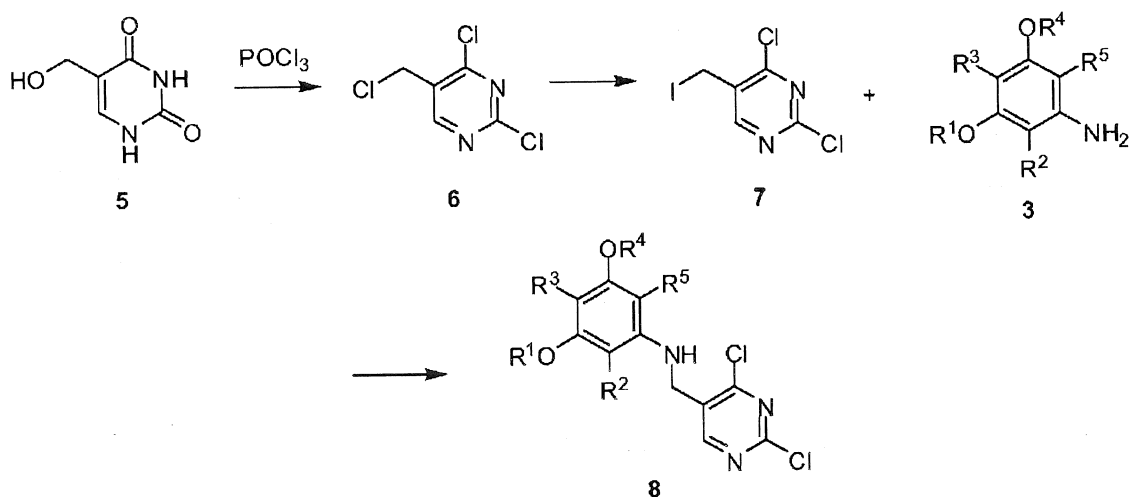
Các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được chuyên gia trong ngành điều chế theo các phương pháp điều chế đã biết trong ngành. Các ví dụ về các phương pháp tổng hợp để điều chế các hợp chất của sáng chế được cung cấp trong các Sơ đồ dưới đây.

Sơ đồ 1



Sự tổng hợp hợp chất 4 được trình bày trong **Sơ đồ 1**. Este 1 có thể bị khử thành aldehyt tương ứng 2 bằng cách sử dụng DIBAL-H. Sự amin hóa khử aldehyt này với anilin 3 có thể tạo diclopyridin 4.

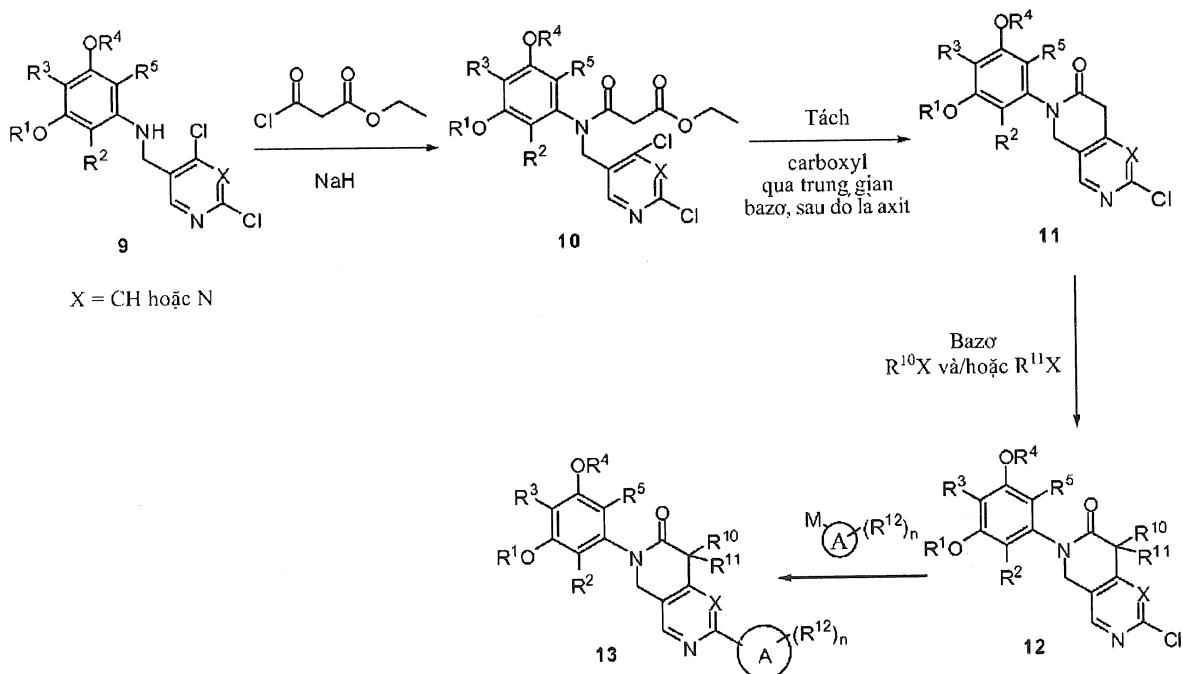
Sơ đồ 2



Diclopyrimidin 8 có thể được điều chế bằng các phương pháp trong **Sơ đồ 2**. Xử lý 5-(hydroxymethyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion với POCl₃ có thể tạo trichlorua 6, chất này có thể

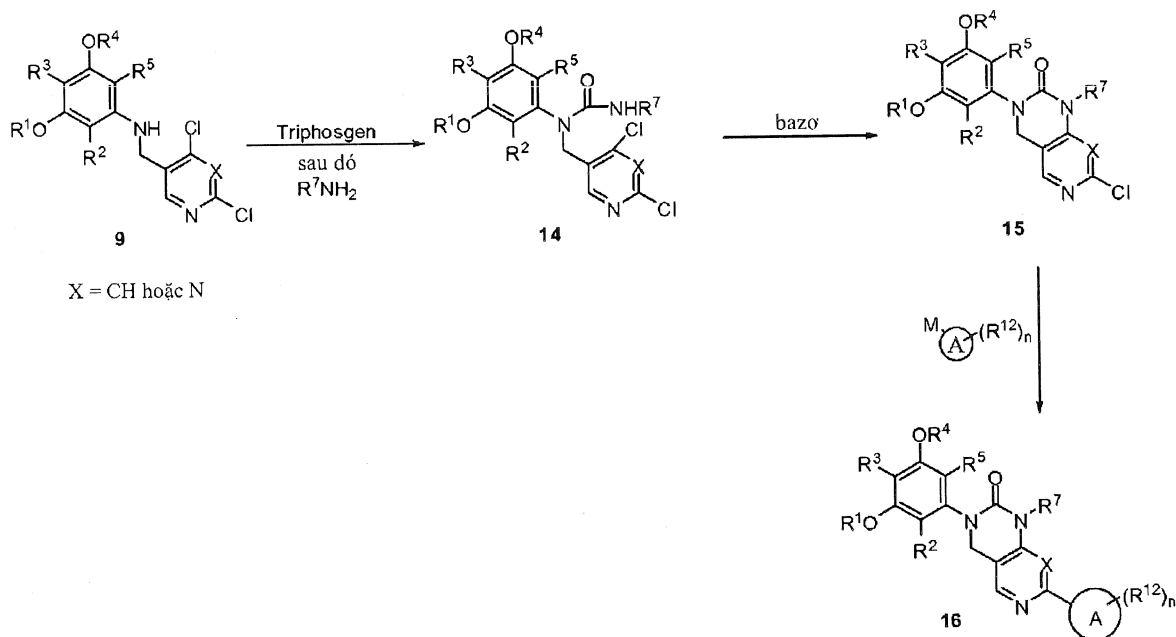
được chuyển hóa thành iotua **7** bằng cách sử dụng NaI. Hợp chất **7** có thể cặp đôi với anilin **3**, với sự có mặt của bazơ như *i*Pr₂NEt, Cs₂CO₃, hoặc NaH, để tạo diclopyrimidin **8**.

Sơ đồ 3



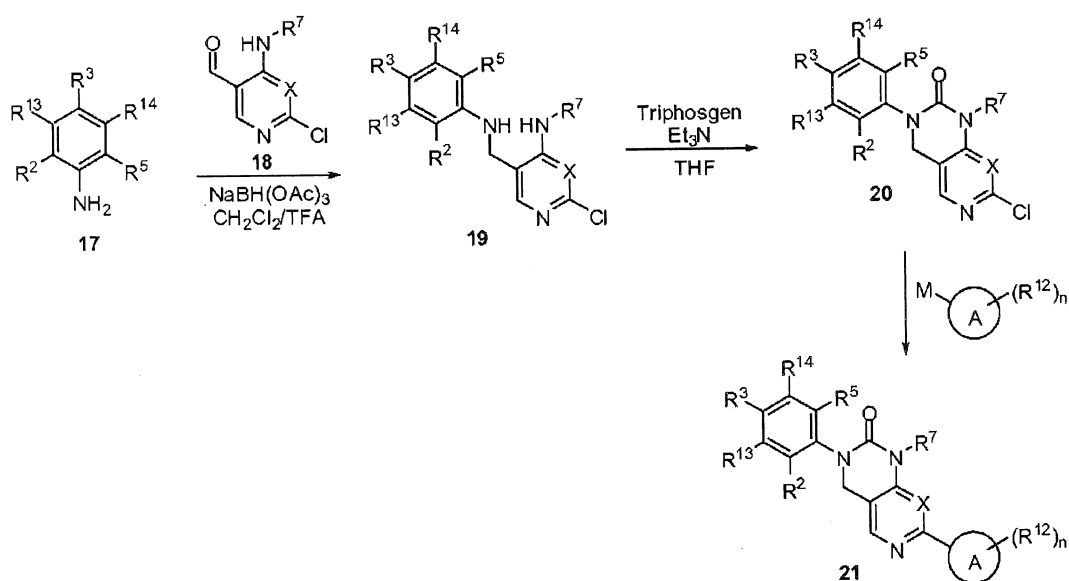
Sự tổng hợp hợp chất **13** được trình bày trong Sơ đồ 3. Hợp chất **9** có thể được xử lý bằng ethyl 3-clo-3-oxopropanoat và NaH trong THF để tạo amit **10**. Lactam **11** có thể được điều chế bằng cách xử lý các hợp chất **10** bằng bazơ mạnh, như NaH hoặc Cs₂CO₃ trong DMF, và sau đó bằng quy trình tách carboxyl qua trung gian axit, như HCl. Có thể thu được lactam thế α **12** bằng cách xử lý hợp chất **11** với bazơ, như NaH hoặc Cs₂CO₃ trong DMF hoặc axetonitril, và sau đó bổ sung các halogenua R¹⁰X và/hoặc R¹¹X (X là halo như Cl, Br, hoặc I). Clorua **12** có thể được chuyển hóa thành hợp chất **13**, trong đó M là axit boronic, este boronic hoặc kim loại được thể phù hợp (ví dụ, M là B(OH)₂, Sn(Bu)₃, hoặc ZnBr), trong các điều kiện Suzuki tiêu chuẩn {ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như, nhưng không giới hạn trong các chất sau, [1,1'-bis(đi-xyclohexylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) và bicacbonat hoặc bazơ cacbonat}, hoặc trong các điều kiện Stille tiêu chuẩn [ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như, nhưng không giới hạn trong Pd(dba)₂] hoặc trong các điều kiện Negishi tiêu chuẩn [ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như, nhưng không giới hạn trong tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)].

Sơ đồ 4



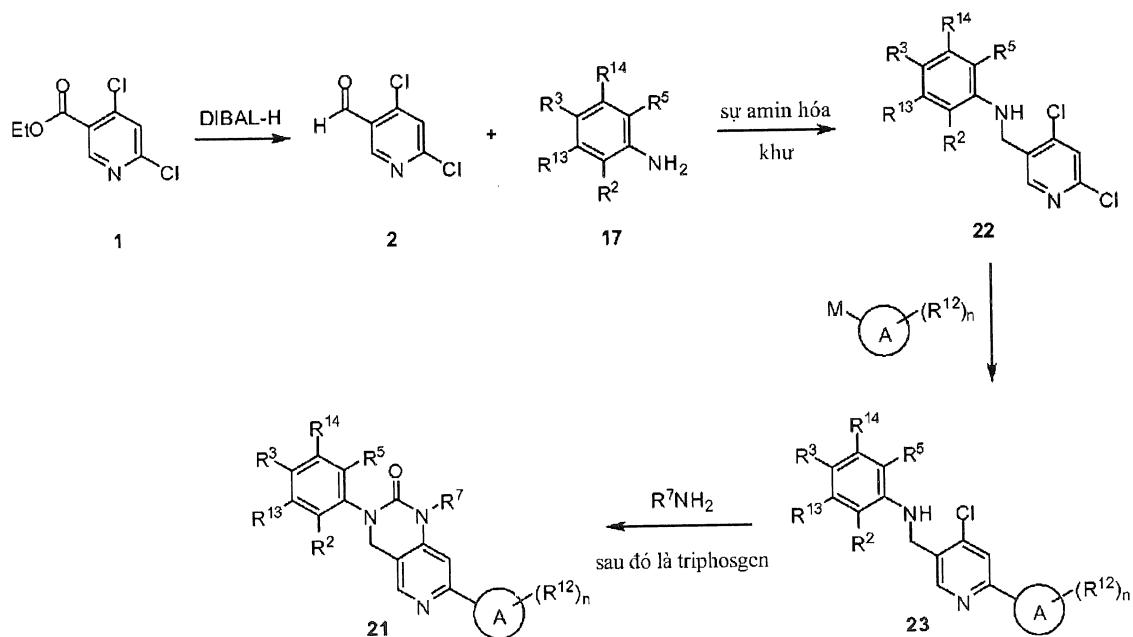
Có thể tổng hợp hợp chất **16** theo quy trình được trình bày trong Sơ đồ 4. Theo đó, hợp chất **9** trước hết được xử lý bằng triphosgen với sự có mặt của bazơ như pyridin, và sau đó bằng amin R^7NH_2 với sự có mặt của bazơ khác (ví dụ DIPEA) để tạo hợp chất ure **14**. Sau khi xử lý bằng bazơ chuẩn (ví dụ, Cs_2CO_3), việc tạo vòng của **14** diễn ra để tạo ure vòng **15**, chất này sau đó có thể được chuyển hóa thành hợp chất **16**, trong đó M là axit boronic, este boronic hoặc kim loại được thể phù hợp (ví dụ, M là $B(OH)_2$, $Sn(Bu)_3$, hoặc $ZnBr$). Phản ứng liên kết để tạo **16** có thể xảy ra trong các điều kiện Suzuki tiêu chuẩn {ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như, nhưng không giới hạn trong các chất sau, [1,1'-bis(đi-xyclohexylphosphino)feroxen]điclopaladi(II) và bicacbonat hoặc bazơ cacbonat}, hoặc trong các điều kiện Stille tiêu chuẩn [ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như, nhưng không giới hạn trong $Pd(dba)_2$] hoặc trong các điều kiện Negishi tiêu chuẩn [ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như, nhưng không giới hạn trong tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)].

Sơ đồ 5



Hợp chất **21** có thể được điều chế bằng các phương pháp tổng hợp được mô tả trong Sơ đồ 5. Sự amin hóa khử aldehyt **18** này với anilin **17** có thể tạo hợp chất **19**. Hợp chất **19** được xử lý bằng triphosgen với sự có mặt của bazơ như triethylamin để tạo ure **20**. Hợp chất **20** sau đó có thể được chuyển hóa thành hợp chất **21**, trong đó M là axit boronic, este boronic hoặc kim loại được thể phù hợp (ví dụ, M là $\text{B}(\text{OH})_2$, $\text{Sn}(\text{Bu})_3$, hoặc ZnBr). Phản ứng liên kết để tạo **21** có thể xảy ra trong các điều kiện Suzuki tiêu chuẩn {ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như, nhưng không giới hạn trong các chất sau, [1,1'-bis(đi-xyclohexylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) và bicacbonat hoặc bazơ cacbonat}, hoặc trong các điều kiện Stille tiêu chuẩn [ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như, nhưng không giới hạn trong $\text{Pd}(\text{dba})_2$] hoặc trong các điều kiện Negishi tiêu chuẩn [ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như, nhưng không giới hạn trong tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)].

Sơ đồ 6



Có thể tổng hợp hợp chất **21** bằng cách sử dụng quy trình khác được trình bày trong Sơ đồ 6. Este **1** có thể bị khử thành aldehyt tương ứng **2** bằng cách sử dụng DIBAL-H. Sự amin hóa khử aldehyt này với anilin **17** có thể tạo hợp chất **22**. Hợp chất **22** sau đó được chuyển hóa thành hợp chất **23**, trong đó M là axit boronic, este boronic hoặc kim loại được thể phù hợp (ví dụ, M là $B(OH)_2$, $Sn(Bu)_3$, hoặc $ZnBr$). Phản ứng liên kết để tạo **23** có thể xảy ra trong các điều kiện Suzuki tiêu chuẩn {ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như, nhưng không giới hạn trong các chất sau, [1,1'-bis(di-xyclohexylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) và bicacbonat hoặc bazơ cacbonat}, hoặc trong các điều kiện Stille tiêu chuẩn [ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như, nhưng không giới hạn trong $Pd(dba)_2$] hoặc trong các điều kiện Negishi tiêu chuẩn [ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như, nhưng không giới hạn trong tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)]. Hợp chất **23** có thể liên kết Buchwald với amin R^7NH_2 trong các điều kiện tiêu chuẩn {ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như, nhưng không giới hạn trong (2'-aminobiphenyl-2-yl)(clo)[dixyclohexyl(2',6'-diisopropoxybiphenyl-2-yl)phosphoranyl]paladi và bazơ, như, nhưng không giới hạn trong, xesi cacbonat hoặc natri *tert*-butylat} sau đó được đóng vòng bằng triphosgen với sự có mặt của bazơ như triethylamin để tạo hợp chất **21**.

Các phương pháp sử dụng

Các hợp chất của bản mô tả này có thể ức chế hoạt tính của enzym FGFR. Ví dụ, các hợp chất được bộc lộ của bản mô tả này có thể được sử dụng để ức chế chọn lọc hoạt tính của enzym FGFR3 và/hoặc FGFR4 trong tế bào hoặc ở cá thể hoặc bệnh nhân cần ức chế enzym bằng cách cho tế bào, cá thể hoặc bệnh nhân sử dụng một lượng hợp chất ức chế của sáng chế.

Trong một số phương án, các hợp chất của sáng chế có tính chọn lọc cho enzym FGFR4 hơn ít nhất một enzym trong các enzym FGFR1, FGFR2, và/hoặc FGFR3. Trong một số phương án, các hợp chất của sáng chế có hoạt tính ức chế chọn lọc cho enzym FGFR4 hơn FGFR1, FGFR2, và FGFR3. Trong một số phương án, các hợp chất của sáng chế có tính chọn lọc cho enzym FGFR4 hơn VEGFR2. Trong một số phương án, tính chọn lọc gấp ít nhất 2 lần, ít nhất 3 lần, ít nhất 5 lần, ít nhất 10 lần, ít nhất 25 lần, ít nhất 50 lần, hoặc ít nhất 100 lần.

Trong một số phương án, các hợp chất của sáng chế có hoạt tính ức chế chọn lọc cho enzym FGFR3 hơn là cho ít nhất một enzym trong các enzym FGFR1 và/hoặc FGFR2 và/hoặc FGFR4. Trong một số phương án, các hợp chất của sáng chế có tính chọn lọc cho enzym FGFR3 hơn là FGFR1 và FGFR2. Trong một số phương án, các hợp chất của sáng chế có tính chọn lọc cho enzym FGFR3 hơn FGFR1. Trong một số phương án, các hợp chất của sáng chế có tính chọn lọc cho enzym FGFR3 hơn FGFR4. Trong một số phương án, các hợp chất của sáng chế có tính chọn lọc cho enzym FGFR3 hơn VEGFR2. Trong một số phương án, tính chọn lọc của hợp chất của sáng chế đối với FGFR3 hơn FGFR1 và/hoặc FGFR2 và/hoặc FGFR4 ít nhất 2 lần, ít nhất 3 lần, ít nhất 5 lần, ít nhất 10 lần, ít nhất 25 lần, ít nhất 50 lần, hoặc ít nhất 100 lần.

Là các chất ức chế FGFR3 và/hoặc FGFR4 chọn lọc, hợp chất của sáng chế có lợi trong điều trị các loại bệnh khác nhau liên quan đến biểu hiện hoặc hoạt tính bất thường của enzym FGFR3 và/hoặc FGFR4 hoặc các phối tử FGFR. Các hợp chất ức chế FGFR sẽ có lợi trong việc cung cấp phương tiện ngăn chặn sự tăng trưởng hoặc cảm ứng cơ chế tế bào tự chết theo chương trình ở các khối u, cụ thể bằng cách ức chế sự hình thành mạch. Do đó có thể dự kiến rằng các hợp chất sẽ có ích trong điều trị hoặc ngăn ngừa các rối loạn tăng sinh như các bệnh ung thư. Cụ thể, các khối u có đột biến hoạt động của các kinaza tyrosin thụ thể hoặc tăng biểu hiện kinaza tyrosin thụ thể có thể đặc biệt nhạy cảm với các chất ức chế.

Trong một số phương án, hoạt tính của FGFR4, hoặc đột biến của nó, bị ức chế không thể đảo ngược. Trong một số phương án, hoạt tính của FGFR4, hoặc đột biến của nó, bị ức chế không thể đảo ngược bằng cách điều hòa cộng hóa trị Cys 552 của FGFR4.

Trong một số phương án, sáng chế cung cấp phương pháp điều trị rối loạn qua trung gian FGFR4 ở bệnh nhân mắc rối loạn này, bao gồm bước cho bệnh nhân đã nêu sử dụng một lượng hữu hiệu hợp chất theo sáng chế, hoặc chế phẩm được dụng của nó.

Là các chất ức chế FGFR3 chọn lọc, hợp chất của sáng chế có lợi trong điều trị các loại bệnh khác nhau liên quan đến biểu hiện hoặc hoạt tính bất thường của enzym FGFR3 hoặc các phối tử FGFR.

Trong một số phương án, sáng chế cung cấp phương pháp điều trị rối loạn qua trung gian FGFR3 ở bệnh nhân mắc rối loạn này, bao gồm bước cho bệnh nhân đã nêu sử dụng một lượng hữu hiệu hợp chất theo sáng chế, hoặc chế phẩm được dụng của nó.

Trong một số phương án, các hợp chất của sáng chế hữu ích trong điều trị bệnh ung thư. Các ví dụ về bệnh ung thư bao gồm ung thư bàng quang, ung thư vú, ung thư cổ, ung thư đại trực tràng, ung thư ruột non, ung thư ruột kết, ung thư trực tràng, ung thư hậu môn, ung thư nội mạc tử cung, ung thư dạ dày, ung thư đầu và cổ (ung thư thanh quản, hạ hầu, vòm họng, họng miệng, môi, và miệng), ung thư thận, ung thư gan (ví dụ như ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư biểu mô tế bào đường mật), ung thư phổi (ví dụ, ung thư biểu mô tuyến, ung thư phổi tế bào nhỏ và ung thư biểu mô phổi không phải tế bào nhỏ, ung thư biểu mô nhiều tế bào nhỏ và không phải nhiều tế bào nhỏ, ung thư biểu mô phế quản, u tuyến phế quản, u nguyên bào màng phổi), ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tinh hoàn, ung thư tử cung, ung thư thực quản, ung thư bàng quang túi mật, ung thư tuyến tụy (ví dụ ung thư biểu mô tuyến tụy ngoại tiết), ung thư dạ dày, ung thư tuyến giáp, ung thư tuyến cận giáp, ung thư da (ví dụ: ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư mô liên kết Kaposi, ung thư da tế bào Merkel), và ung thư não (ví dụ như u tế bào hình sao, u nguyên bào tủy, u màng não thất, u ngoại bì thần kinh, u tuyến tủy).

Các ví dụ khác về ung thư bao gồm các bệnh lý huyết học ác tính như bệnh bạch cầu hoặc u lympho, đa u tủy, ung thư hạch bạch huyết lympho bào mạn tính, bệnh bạch cầu tế bào T ở người trưởng thành, u lympho tế bào B, ung thư hạch bạch huyết tế bào T tại da, bệnh bạch cầu cấp dòng tủy, ung thư hạch bạch huyết Hodgkin hoặc không Hodgkin, u tăng sinh tủy (bệnh đa hồng cầu nguyên phát, tăng tiểu cầu tiên phát, và xơ tủy nguyên phát), macroglobulin huyết Waldenstrom, u lympho tế bào lông, u lympho tủy xương mạn tính, ung thư hạch bạch huyết nguyên bào lympho cấp, u lympho liên quan đến AIDS, và ung thư hạch bạch huyết Burkitt.

Các bệnh ung thư khác có thể điều trị được bằng các hợp chất của sáng chế bao gồm u mắt, u nguyên bào đệm, u hắc tố ác tính, và ung thư mô liên kết, ung thư mô liên kết bạch

huyết, và ung thư xương. Các hợp chất của sáng chế cũng có thể hữu ích trong ức chế sự di căn của khối u.

Trong một số phương án, sáng chế cung cấp phương pháp điều trị ung thư biểu mô tế bào gan ở bệnh nhân cần điều trị bệnh này, bao gồm bước cho bệnh nhân sử dụng hợp chất có công thức (I') hoặc (I) hoặc hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, hoặc chế phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I') hoặc (I) hoặc hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này.

Trong một số phương án, sáng chế cung cấp phương pháp điều trị ung thư mô liên kết, ung thư thực quản, ung thư vú, ung thư đầu và cổ ở bệnh nhân cần điều trị bệnh này, bao gồm bước cho bệnh nhân sử dụng hợp chất có công thức (I') hoặc (I) hoặc hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, hoặc chế phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I') hoặc (I) hoặc hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này.

Trong một số phương án, sáng chế cung cấp phương pháp điều trị bệnh ung thư, trong đó bệnh ung thư được chọn từ ung thư tế bào gan, ung thư vú, ung thư bàng quang, ung thư đại trực tràng, u hắc tố ác tính, u trung biểu mô, ung thư phổi, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tuyến tụy, ung thư tinh hoàn, ung thư tuyến giáp, ung thư biểu mô tế bào vảy, u nguyên bào đệm, nguyên bào thần kinh, ung thư tử cung, ung thư mô liên kết.

Ngoài các u gây bệnh ung thư, các hợp chất của sáng chế cũng hữu ích trong điều trị các rối loạn xương và tế bào sụn bao gồm, nhưng không giới hạn trong, hội chứng vô sản sụn, thiếu sản sụn, bệnh lùn, loạn sản xương gây tử vong (TD) (các dạng lâm sàng TDI và TD II), hội chứng Apert, hội chứng Crouzon, hội chứng Jackson-Weiss, hội chứng xoắn da Beare-Stevenson, hội chứng Pfeiffer, và hội chứng liên sớm khớp sọ. Trong một số phương án, sáng chế cung cấp phương pháp điều trị bệnh nhân mắc các chứng rối loạn xương và tế bào sụn bao gồm, nhưng không giới hạn trong, hội chứng vô sản sụn, thiếu sản sụn, bệnh lùn, loạn sản xương gây tử vong (TD) (các dạng lâm sàng TDI và TD II), hội chứng Apert, hội chứng Crouzon, hội chứng Jackson-Weiss, hội chứng xoắn da Beare-Stevenson, hội chứng Pfeiffer, và hội chứng liên sớm khớp sọ. Phương pháp bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng hợp chất có công thức (I') hoặc (I) hoặc hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, hoặc chế phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I') hoặc (I) hoặc hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này.

Các hợp chất của sáng chế cũng có thể hữu ích trong điều trị các rối loạn giảm phosphat huyết bao gồm, ví dụ, còi xương do giảm phosphat huyết liên kết nhiễm sắc thể X, còi xương do

giảm phosphat huyết lặn nhiễm sắc thể thường, còi xương do giảm phosphat huyết trội nhiễm sắc thể thường, và chứng nhuyễn xương cảm ứng bởi khối u. Trong một số phương án, sáng chế cung cấp phương pháp điều trị bệnh nhân mắc các chứng rối loạn giảm phosphat huyết bao gồm, nhưng không giới hạn trong còi xương do giảm phosphat huyết liên kết nhiễm sắc thể X, còi xương do giảm phosphat huyết lặn nhiễm sắc thể thường, còi xương do giảm phosphat huyết trội nhiễm sắc thể thường, và chứng nhuyễn xương cảm ứng bởi khối u. Phương pháp bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng hợp chất có công thức (I') hoặc (I) hoặc hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, hoặc chế phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I') hoặc (I) hoặc hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này.

Các hợp chất của sáng chế cũng có thể còn hữu ích trong điều trị các chứng bệnh về xơ hóa, như triệu chứng bệnh hoặc rối loạn được đặc trưng bởi sự xơ hóa. Các ví dụ về các chứng bệnh về xơ hóa bao gồm xơ gan, viêm cầu thận, xơ phổi, xơ hóa hệ thống, viêm khớp dạng thấp, và sự lành vết thương.

Liệu pháp điều trị kết hợp

Có thể sử dụng một hoặc nhiều dược chất hoặc phương pháp điều trị bổ sung như, ví dụ, thuốc kháng vi rút, thuốc hóa trị liệu hoặc thuốc kháng ung thư khác, các thuốc tăng cường miễn dịch, thuốc ức chế miễn dịch, bức xạ, vắc xin kháng khối u và kháng vi rút, liệu pháp cytokin (ví dụ, IL2, GM-CSF, v.v.), và/hoặc chất ức chế kinaza tyrosin, kết hợp với hợp chất có công thức (I') hoặc (I) hoặc hợp chất được mô tả trong bản mô tả này để điều trị bệnh, tình trạng hoặc rối loạn liên quan đến FGFR. Các tác nhân này có thể được kết hợp với hợp chất của sáng chế ở dạng bào chế đơn hoặc các tác nhân có thể được dùng một cách đồng thời hoặc theo trình tự dưới dạng các dạng bào chế riêng biệt.

Các thuốc kháng vi rút phù hợp dự kiến được sử dụng kết hợp với các hợp chất của sáng chế có thể bao gồm các chất ức chế phiên mã ngược nucleosit và nucleotit (NRTI), các chất ức chế phiên mã ngược không nucleosit (NNRTI), các chất ức chế proteaza và các thuốc kháng vi rút khác.

Ví dụ về NRTI phù hợp bao gồm zidovudine (AZT); didanosine (ddl); zalcitabine (ddC); stavudine (d4T); lamivudine (3TC); abacavir (1592U89); adefovir dipivoxil [bis(POM)-PMEA]; lobucavir (BMS-180194); BCH-10652; emtricitabine [(-)-FTC]; beta-L-FD4 (còn được gọi là beta-L-D4C và có tên là beta-L-2', 3'-đicleoxy-5-flo-cytidine); DAPD, ((-)-beta-D-2,6,-diamino-purin đioxolan); và lodenosine (FddA). Các NNRTI phù

hợp điển hình bao gồm nevirapine (BI-RG-587); delaviradine (BHAP, U-90152); efavirenz (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (1-(etoxy-metyl)-5-(1-metyletyl)-6-(phenylmetyl)-(2,4(1H,3H)-pyrimidin-2,4-dione); và (+)-calanolide A (NSC-675451) và B. Các chất ức chế proteaza phù hợp điển hình bao gồm saquinavir (Ro 31-8959); ritonavir (ABT-538); indinavir (MK-639); nelfinavir (AG-1343); amprenavir (141W94); lasinavir (BMS-234475); DMP-450; BMS-2322623; ABT-378; và AG-1549. Các thuốc kháng vi rút khác bao gồm hydroxyurea, ribavirin, IL-2, IL-12, pentafuside và Yisum Project No.11607.

Các chất phù hợp để sử dụng kết hợp với các hợp chất của sáng chế để điều trị bệnh ung thư bao gồm các thuốc hóa trị liệu, liệu pháp kháng ung thư đích, liệu pháp miễn dịch hoặc liệu pháp xạ trị. Các hợp chất của sáng chế này có thể hữu hiệu khi kết hợp với các chất kháng hormon khác để điều trị ung thư vú và các khối u khác. Các ví dụ phù hợp là các thuốc kháng estrogen bao gồm nhưng không giới hạn trong tamoxifen và toremifene, các chất ức chế aromatase bao gồm nhưng không giới hạn trong letrozole, anastrozole, và exemestane, adrenocorticosteroid (ví dụ, prednison), progestin (ví dụ megastrol axetat), và các chất đối kháng thụ thể estrogen (ví dụ fulvestrant). Các chất kháng hormon phù hợp để sử dụng trong điều trị ung thư tuyến tiền liệt và các loại ung thư khác cũng có thể được kết hợp với các hợp chất của sáng chế. Chúng bao gồm các chất kháng androgen bao gồm nhưng không giới hạn trong flutamil, bicalutamit, và nilutamit, các chất tương tự hormon giải phóng hormon tạo thể vàng (LHRH) bao gồm leuprolide, goserelin, triptorelin, và histrelin, các chất đối kháng LHRH (ví dụ degarelix), các chất ức chế thụ thể androgen (ví dụ, enzalutamit) và các chất ức chế sản xuất androgen (ví dụ abiraterone).

Các hợp chất của sáng chế có thể được kết hợp với hoặc theo tuần tự với các chất kháng kinaza thụ thể màng khác, cụ thể cho các bệnh nhân đã phát triển tính kháng tiên phát hoặc kháng tập nhiễm đối với liệu pháp điều trị đích. Các thuốc điều trị này bao gồm các chất ức chế hoặc kháng thể kháng EGFR, Her2, VEGFR, c-Met, Ret, IGFR1, hoặc Flt-3 và kháng các kinaza protein dung hợp liên quan đến ung thư như Bcr-Abl và EML4-Alk. Các chất ức chế kháng EGFR bao gồm gefitinib và erlotinib, và các chất ức chế kháng EGFR/Her2 bao gồm nhưng không giới hạn trong dacomitinib, afatinib, lapatinib và neratinib. Các kháng thể kháng EGFR bao gồm nhưng không giới hạn trong cetuximab, panitumumab và necitumumab. Các chất ức chế c-Met có thể được sử dụng kết hợp với các chất ức chế FGFR. Các chất này bao gồm onartumzumab, tivantinib, và INC-280. Các chất

kháng Abl (hoặc Bcr-Abl) bao gồm imatinib, dasatinib, nilotinib, và ponatinib và các chất kháng Alk (hoặc EML4-ALK) bao gồm crizotinib.

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

Sự hoạt hóa các đường truyền tín hiệu nội bào là thường gặp trong ung thư, và các chất nhắm đích các thành phần của các đường này đã được kết hợp với các chất nhắm đích thụ thể để tăng cường hiệu lực và giảm tính kháng. Các ví dụ về các chất có thể kết hợp với các hợp chất của sáng chế bao gồm các chất ức chế đường PI3K-AKT-mTOR, các chất ức chế đường Raf-MAPK, các chất ức chế đường JAK-STAT và các chất ức chế các protein chaperone và sự tiến triển của chu kỳ tế bào.

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

Các chất phù hợp khác để sử dụng kết hợp với các hợp chất của sáng chế bao gồm các kết hợp hóa trị liệu như các nhóm đôi gốc platin sử dụng trong bệnh ung thư phổi và các khối u rắn khác (cisplatin hoặc carboplatin bổ sung gemcitabine; cisplatin hoặc carboplatin bổ sung docetaxel; cisplatin hoặc carboplatin bổ sung paclitaxel; cisplatin hoặc carboplatin bổ sung pemetrexed) hoặc gemcitabine bổ sung các hạt liên kết paclitaxel (Abraxane®).

Các thuốc hóa trị liệu hoặc thuốc kháng ung thư khác phù hợp bao gồm, ví dụ, các tác nhân alkyl hóa (bao gồm, nhưng không giới hạn, hơi cay nitơ, các chất dẫn xuất etylenimin, alkyl sulfonat, nitrosourea và triazene) như hơi cay uraxil, clormetin, xyclophosphamit (Cytosan™),

ifosfamid, melphalan, chlorambucil, pipobroman, trietylen-melamin, triethylthio-phosphoramin, busulfan, carmustine, lomustine, streptozocin, dacarbazine, và temozolomide.

Các chất phù hợp khác để sử dụng kết hợp với các hợp chất của sáng chế bao gồm: dacarbazine (DTIC), tùy chọn, cùng với các thuốc hóa trị liệu khác như carmustine (BCNU) và cisplatin; “chế độ Dartmouth” gồm có DTIC, BCNU, cisplatin và tamoxifen; kết hợp cisplatin, vinblastine, và DTIC; hoặc temozolomide. Có thể kết hợp các hợp chất của sáng chế với các thuốc dùng trong liệu pháp miễn dịch bao gồm các cytokin như interferon alpha, interleukin 2, và yếu tố hoại tử khối u (TNF).

Các thuốc hóa trị liệu hoặc thuốc kháng ung thư khác phù hợp bao gồm, ví dụ, các chất chống chuyển hóa (bao gồm, nhưng không giới hạn, chất đối kháng axit folic, chất tương tự pyrimidin, chất tương tự purine và các chất ức chế adenosin deaminaza) như methotrexate, 5-flouracil, floxuridine, cytarabine, 6-mercaptopurine, 6-thioguanine, fludarabine phosphate, pentostatine, và gemcitabine.

Các thuốc hóa trị liệu hoặc thuốc kháng ung thư khác phù hợp còn bao gồm, ví dụ, một số sản phẩm thiên nhiên và các chất dẫn xuất của chúng (ví dụ, các alkaloid từ dừa cạn, kháng sinh kháng khối u, enzym, lymphokine và epipodophyllotoxin) như vinblastine, vincristine, vindesine, bleomycin, dactino-mycin, daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, idarubicin, ara-C, paclitaxel (TAXOL™), mithramycin, deoxycoformycin, mitomycin-C, L-asparaginase, interferon (cụ thể IFN- α), etoposide, và teniposide.

Các chất gây độc tế bào khác bao gồm navelbene, CPT-11, anastrozole, letrozole, capecitabine, reloxafine, cyclophosphamid, ifosamid, và droloxafine.

Cũng phù hợp là các chất gây độc tế bào như epipodophyllotoxin; enzym chống ung thư; chất ức chế topoisomerase; procarbazine; mitoxantrone; các chất phức platin như cis-platin và carboplatin; các chất điều hòa đáp ứng sinh học; các chất ức chế tăng trưởng; các thuốc điều trị kháng hormon; leucovorin; tegafur; và yếu tố tăng trưởng tạo máu.

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

Các thuốc chống ung thư khác còn bao gồm các loại giúp ức chế sự di chuyển tế bào miễn dịch như các chất đối kháng thụ thể chemokin, bao gồm CCR2 và CCR4.

Các thuốc chống ung thư khác còn bao gồm các loại giúp làm tăng cường hệ miễn dịch như các chất bổ trợ hoặc truyền tế bào T nhận nuôi.

Các vắc xin kháng ung thư bao gồm các tế bào tua, các peptit tổng hợp, các vắc xin ADN và các vi rút tái tổ hợp.

Các chuyên gia trong ngành đã biết các phương pháp sử dụng an toàn và hiệu quả đối với hầu hết các loại thuốc hóa trị liệu này. Ngoài ra, việc sử dụng chúng đã được mô tả trong các tài liệu tiêu chuẩn. Ví dụ, việc sử dụng nhiều loại thuốc hóa trị liệu đã được mô tả trong “Physicians’ Desk Reference” (Dược thư tham khảo dành cho bác sĩ) (PDR, ví dụ, ấn phẩm năm 1996, Medical Economics Company, Montvale, NJ), tài liệu này được kết hợp đầy đủ vào bản mô tả này bằng viện dẫn.

Các chế phẩm dược và dạng bào chế

Khi được sử dụng làm dược phẩm, các hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng dưới dạng các chế phẩm dược là sự kết hợp của hợp chất của sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, và ít nhất một chất mang dược dụng. Các chế phẩm này có thể được tạo ra theo cách đã được biết đến trong lĩnh vực dược phẩm và có thể được dùng theo nhiều đường, phụ thuộc vào nếu việc điều trị cục bộ hoặc toàn thân được mong muốn và phụ thuộc vào khu vực sẽ được điều trị. Có thể sử dụng thuốc tại chỗ (bao gồm qua mắt và màng nhầy bao gồm dùng trong mũi, âm đạo và trực tràng), qua phổi (ví dụ, bằng việc hít vào hoặc bơm vào bột hoặc sol khí, bao gồm bằng máy xông khí dung; trong khí quản hoặc trong mũi, qua da và biểu bì), mắt, miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Các phương pháp dùng thuốc qua đường mắt có thể bao gồm sử dụng tại chỗ (thuốc nhỏ mắt), tiêm dưới kết mạc, quanh mắt hoặc tiêm nội nhãn hoặc đưa vào bằng ống thông có bóng chặn hoặc đặt vào mắt bằng phẫu thuật trong túi kết mạc. Việc dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm tiêm hoặc truyền trong tĩnh mạch, trong động mạch, dưới da, trong màng bụng hoặc trong cơ; hoặc trong hộp sọ, ví dụ, trong nội tuỷ mạc hoặc trong não thất. Dùng ngoài đường tiêu hóa có thể ở dạng một liều cao hoặc có thể là, ví dụ bằng bơm truyền liên tục. Dược phẩm và dạng chế phẩm để dùng khu trú có thể bao gồm miếng đắp qua da, thuốc mỡ, thuốc xức ngoài da, kem, gel, giọt nhỏ, viên thuốc đạn, phun, dạng lỏng và dạng bột. Các chất mang thông thường dùng trong dược phẩm, nước, bột hoặc gốc dạng dầu, chất gây lắng và tương tự có thể là cần thiết hoặc mong muốn.

Sáng chế này cũng bao gồm các chế phẩm dược chứa một hoặc nhiều hợp chất của sáng chế nêu trên kết hợp với một hoặc nhiều chất mang dược dụng làm hoạt chất. Trong sản xuất chế phẩm của sáng chế, hoạt chất thường được trộn với tá dược, được pha loãng bằng tá dược hoặc được bao bọc bên trong đồ chứa ở dạng, ví dụ viên nang, túi, giấy hoặc đồ chứa khác. Khi tá dược có tác dụng làm chất pha loãng, nó có thể là vật chất dạng rắn, bán rắn hoặc dạng lỏng,

mà có tác dụng làm tá dược dạng lỏng, chất mang hoặc môi trường dùng cho hoạt chất. Theo đó, chế phẩm có thể ở dạng viên nén, viên tròn, bột, viên hình thoi, túi, viên nhện, cốm ngọt, huyền phù, nhũ tương, dung dịch, xi-rô, sol khí (như dạng rắn hoặc trong môi trường lỏng), thuốc mỡ chứa ví dụ, đến 10 % khối lượng hoạt chất, nang gelatin mềm và cứng, viên thuốc đạn, dung dịch vô trùng có thể tiêm và bột đóng gói vô trùng.

Khi sản xuất dược phẩm, hoạt chất có thể được nghiền để tạo thành kích cỡ hạt thích hợp trước khi tổ hợp với hoạt chất khác. Nếu hoạt chất hầu như không thể hoà tan, nó có thể được nghiền đến kích cỡ hạt nhỏ hơn 200 mesh (0,074 mm). Nếu hoạt chất hầu như hoà tan trong nước, kích cỡ hạt có thể được điều chỉnh bằng cách nghiền để tạo ra sự phân bố hầu như đồng nhất trong chế phẩm, ví dụ khoảng 40 mesh (0,400 mm).

Một số ví dụ về tá dược thích hợp bao gồm lactoza, dextroza, sucroza, sorbitol, manitol, tinh bột, chất gôm Ả-rập, canxi phosphat, alginat, tragacanth, gelatin, canxi silicat, xenluloza vi tinh thể, polyvinylpyrrolidon, xenluloza, nước, xi-rô và metyl xenluloza. Chế phẩm còn có thể bao gồm: chất bôi trơn như bột talc, magie stearat và dầu khoáng; chất làm ướt; chất tạo nhũ tương và tạo huyền phù; chất bảo quản như metyl- và propylhydroxybenzoat; chất tạo ngọt; và chất tạo hương vị. Chế phẩm của sáng chế có thể được bào chế sao cho sau khi dùng, hoạt chất có tác dụng nhanh, kéo dài hoặc chậm đối với người bệnh bằng các quy trình đã biết trong ngành.

Chế phẩm có thể được bào chế ở dạng bào chế đơn vị, mỗi liều chứa từ khoảng 5 đến khoảng 100 mg, thường là khoảng 10 mg đến khoảng 30 mg hoạt chất. Thuật ngữ “dạng bào chế đơn vị” đề cập tới các đơn vị riêng biệt về mặt vật lý thích hợp làm các liều đơn nhất dùng cho đối tượng là con người và các động vật có vú khác, mỗi đơn vị chứa lượng định trước của hoạt chất được tính toán để tạo ra tác dụng điều trị mong muốn, kết hợp với tá dược thích hợp dùng trong dược phẩm.

Hoạt chất có thể là hữu hiệu trong một khoảng liều rộng và thường được dùng với lượng hữu hiệu về mặt dược phẩm. Tuy nhiên, cần hiểu rằng lượng của hợp chất thực tế được dùng thường sẽ được xác định bởi thầy thuốc, tùy theo các tình trạng liên quan, bao gồm tình trạng bệnh sẽ được điều trị, đường dùng được chọn, hợp chất thực tế được dùng, tuổi, trọng lượng và sự đáp ứng của từng người bệnh, mức trầm trọng về triệu chứng của người bệnh và tương tự.

Để tạo ra chế phẩm dạng rắn như viên nén, hoạt chất chính được trộn với tá dược dùng trong dược phẩm để tạo thành tiền dược phẩm dạng rắn chứa hỗn hợp đồng nhất gồm hợp chất của sáng chế. Khi mô tả các tiền dược phẩm này là đồng nhất, có nghĩa là hoạt chất được

phân tán đồng đều trong toàn bộ chế phẩm sao cho chế phẩm có thể được chia nhỏ một cách dễ dàng thành các dạng bào chế đơn vị có hiệu lực bằng nhau như viên nén, viên thuốc tròn và viên nang. Tiền dược phẩm dạng rắn này sau đó được chia nhỏ thành các dạng bào chế đơn vị được mô tả ở trên chứa, ví dụ, từ 0,1 đến 500 mg hoạt chất của sáng chế.

Viên nén hoặc viên thuốc tròn của sáng chế có thể được bao ngoài hoặc được hóa hợp để tạo thành dạng bào chế có ưu điểm tác dụng kéo dài. Ví dụ, viên nén hoặc viên thuốc tròn có thể bao gồm thành phần liều bên trong và liều bên ngoài, thành phần liều bên ngoài là ở dạng vỏ bọc so với thành phần liều bên trong. Hai thành phần có thể được phân tách bởi lớp tan trong ruột có tác dụng kháng sự phân rã trong dạ dày và cho phép thành phần bên trong nguyên vẹn đi vào trong tá tràng hoặc được giải phóng chậm. Nhiều vật chất có thể được sử dụng cho lớp tan trong ruột hoặc lớp bao ngoài, các vật chất này bao gồm một số axit polymeric và hỗn hợp gồm axit polymeric với các vật chất này như sen-lắc, rượu xetylic và xenluloza axetat.

Các dạng lỏng trong đó hợp chất và chế phẩm của sáng chế có thể được hợp nhất để dùng qua đường miệng hoặc đường tiêm bao gồm các dung dịch chứa nước, xi-rô được tạo hương vị thích hợp, huyền phù chứa nước hoặc dầu và nhũ tương được tạo hương vị với dầu có thể ăn được như dầu hạt bông, dầu vừng, dầu dừa hoặc dầu lạc, cũng như còn ngọt và tá được dạng lỏng tương tự dùng trong dược phẩm.

Các chế phẩm dùng để hít vào hoặc bơm vào bao gồm các dung dịch và huyền phù trong dung môi chứa nước hoặc hữu cơ được dụng hoặc hỗn hợp chứa chúng và bột. Các chế phẩm dạng lỏng hoặc dạng rắn có thể chứa các tá dược được dụng thích hợp như được mô tả ở trên. Theo một số phương án, chế phẩm được dùng qua đường miệng hoặc đường hô hấp qua mũi tạo tác dụng cục bộ hoặc toàn thân. Chế phẩm có thể được tạo khí dung bằng việc sử dụng các khí trợ. Các dung dịch được tạo khí dung có thể được hít vào một cách trực tiếp từ dụng cụ tạo khí dung hoặc dụng cụ tạo khí dung có thể được gắn vào mặt nạ nhồi gạc hoặc máy thở áp suất dương liên tục. Các chế phẩm dạng dung dịch, huyền phù hoặc bột có thể được dùng qua đường miệng hoặc qua mũi từ các dụng cụ truyền chế phẩm theo cách thích hợp.

Lượng của hợp chất hoặc chế phẩm được dùng cho người bệnh sẽ thay đổi phụ thuộc vào hợp chất hoặc chế phẩm sẽ được dùng, mục đích dùng, như phòng bệnh hoặc liệu pháp điều trị, tình trạng của người bệnh, cách dùng và tương tự. Trong các cách áp dụng điều trị, chế phẩm có thể được dùng cho người bệnh đã mắc bệnh với lượng đủ để chữa bệnh hoặc ít nhất làm ngừng một phần triệu chứng của bệnh và các biến chứng của nó. Các liều hữu hiệu sẽ phụ thuộc vào tình trạng bệnh được điều trị cũng như sự đánh giá của bác sĩ thăm

khám, phụ thuộc vào các nhân tố như mức trầm trọng của bệnh, tuổi, trọng lượng và tình trạng bệnh tổng thể của người bệnh và các nhân tố tương tự.

Các chế phẩm được dùng cho người bệnh có thể ở dạng chế phẩm được mô tả ở trên. Các chế phẩm này có thể được vô trùng bằng các kỹ thuật vô trùng thông thường hoặc có thể được lọc vô trùng. Dung dịch nước có thể được đóng gói để sử dụng như được làm khô lạnh, được phẩm khô lạnh được tổ hợp với chất mang nước vô trùng trước khi dùng. Độ pH của chế phẩm chứa hợp chất thường sẽ nằm trong khoảng từ 3 đến 11, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 5 đến 9 và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 7 đến 8. Cần hiểu rằng việc sử dụng một vài trong số các tá dược, chất mang hoặc chất làm ổn định ở trên sẽ dẫn đến sự hình thành các muối dùng trong dược phẩm.

Liều điều trị của các hợp chất của sáng chế có thể thay đổi theo, ví dụ, việc sử dụng cụ thể theo điều trị được thực hiện, cách dùng hợp chất, sức khỏe và tình trạng của người bệnh và sự đánh giá của bác sĩ kê đơn. Tỷ lệ hoặc nồng độ của hợp chất của sáng chế trong chế phẩm có thể thay đổi phụ thuộc vào một số nhân tố bao gồm liều, đặc điểm hoá học (ví dụ, tính kỵ nước) và đường dùng. Ví dụ, hợp chất của sáng chế có thể được cung cấp trong dung dịch đậm chứa nước sinh lý chứa từ khoảng 0,1 đến khoảng 10 % trọng lượng/thể tích của hợp chất để dùng ngoài đường tiêu hoá. Một vài khoảng liều thông thường nằm trong khoảng từ 1 µg/kg đến 1 g/kg thể trọng/ngày. Theo một số phương án, khoảng liều nằm trong khoảng từ 0,01 mg/kg đến 100 mg/kg thể trọng/ngày. Liều cũng phụ thuộc vào các biến số này như loại và mức độ tiến triển của bệnh hoặc rối loạn, trạng thái sức khỏe tổng thể của người bệnh cụ thể, hiệu quả sinh học liên quan của hợp chất được chọn, chế phẩm chứa tá dược và đường dùng của nó. Các liều hữu hiệu có thể được ngoại suy từ đường cong đáp ứng liều thu được *trong ống nghiệm* hoặc các hệ thử nghiệm mô hình động vật.

Hợp chất của sáng chế cũng có thể được bào chế kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất bổ sung, các hợp chất này có thể bao gồm dược chất bất kỳ như các thuốc kháng vi rút, vắc xin, kháng thể, các thuốc tăng cường miễn dịch, thuốc ức chế miễn dịch, thuốc kháng viêm, v.v.

Các hợp chất được gắn nhãn và các phương pháp xét nghiệm

Phương án khác của sáng chế đề cập đến các hợp chất của sáng chế gắn nhãn huỳnh quang, nhãn spin, kim loại nặng hoặc phóng xạ, không những hữu ích trong việc tạo ảnh mà còn hữu ích trong các thử nghiệm, cả *trong ống nghiệm* và *trong cơ thể sống*, để định vị và định lượng enzym FGFR trong các mẫu mô, bao gồm con người, và để xác định các phối tử

enzym FGFR bằng liên kết ỨC CHẾ của hợp chất được gắn nhãn. Theo đó, sáng chế bao gồm các xét nghiệm enzym FGFR chứa các hợp chất gắn nhãn này.

Sáng chế còn bao gồm các hợp chất gắn nhãn đồng vị của sáng chế. Hợp chất “gắn nhãn đồng vị” hoặc “gắn nhãn phóng xạ” là hợp chất của sáng chế trong đó một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế hoặc được thế bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác khối lượng nguyên tử hoặc chỉ số khối lượng thường thấy trong tự nhiên (tức là xuất hiện một cách tự nhiên). Các đồng vị phóng xạ phù hợp có thể được hợp nhất vào các hợp chất của sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn trong ^2H (còn được viết là D thay cho deuteri), ^3H (còn được viết là T thay cho triti), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I và ^{131}I . Đồng vị phóng xạ hợp nhất với các hợp chất gắn nhãn phóng xạ tức thời sẽ tùy vào cách sử dụng cụ thể của hợp chất được gắn nhãn phóng xạ. Ví dụ, đối với các xét nghiệm cạnh tranh và gắn nhãn enzym FGFR *trong ống nghiệm*, các hợp chất hợp nhất ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , hoặc ^{35}S thường sẽ là hữu ích nhất. Đối với các ứng dụng để tạo ảnh phóng xạ ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br hoặc ^{77}Br thường sẽ là hữu ích nhất.

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

Các phương pháp tổng hợp để hợp nhất các đồng vị phóng xạ vào các hợp chất hữu cơ được áp dụng cho các hợp chất của sáng chế và là các phương pháp đã biết trong ngành.

Hợp chất gắn nhãn phóng xạ của sáng chế có thể được dùng trong xét nghiệm sàng lọc để xác định/đánh giá các hợp chất. Nhìn chung, hợp chất mới được tổng hợp hoặc xác định (tức là hợp chất thử nghiệm) có thể được đánh giá về khả năng của nó trong việc làm giảm liên kết của hợp chất gắn nhãn phóng xạ của sáng chế với enzym FGFR4. Theo đó, khả năng của hợp chất thử nghiệm trong việc cạnh tranh với hợp chất gắn nhãn phóng xạ để liên kết với enzym FGFR4 liên quan trực tiếp đến ái lực liên kết của nó.

Kit

Sáng chế cũng bao gồm kit dùng trong dược phẩm hữu ích, ví dụ trong điều trị hoặc ngăn ngừa các chứng bệnh hoặc rối loạn, chứng béo phì, tiểu đường và các chứng bệnh khác liên quan đến FGFR được đề cập đến trong bản mô tả này, mà bao gồm một hoặc nhiều dụng cụ chứa chứa chế phẩm dược bao gồm lượng điều trị hữu hiệu của hợp chất của sáng chế. Kit này còn có thể bao gồm, nếu muốn, một hoặc nhiều trong số các thành phần kit dùng trong dược phẩm thông thường khác, như, ví dụ đồ chứa có một hoặc nhiều vật mang

được dụng, đồ chứa bổ sung, v.v, như sẽ thấy rõ một cách dễ dàng đối với chuyên gia có kỹ năng trong ngành. Các hướng dẫn, như tờ hướng dẫn bên trong hoặc nhãn hàng hoá, cho biết lượng của các thành phần sẽ được dùng, các chỉ dẫn sử dụng và/hoặc các chỉ dẫn để trộn các thành phần, cũng có thể được bao gồm trong kit.

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn bằng các ví dụ cụ thể. Các ví dụ sau đây được đưa ra chỉ với mục đích minh hoạ và không có ý làm giới hạn sáng chế theo cách bất kỳ. Các chuyên gia trong ngành sẽ nhận biết một cách dễ dàng nhiều tham số không tới hạn mà có thể được thay đổi hoặc biến đổi để về cơ bản đạt được cùng kết quả. Các hợp chất của các Ví dụ là các chất ức chế một hoặc nhiều FGFR như được mô tả dưới đây.

VÍ DỤ THỰC HIỆN SÁNG CHẾ

Các quy trình thí nghiệm các hợp chất của sáng chế được trình bày dưới đây. Thực hiện tinh chế LC-MS điều chế đối với một số hợp chất điều chế trên các hệ thống phân đoạn theo khối Waters. Sự sắp xếp, quy trình và phần mềm điều khiển thiết bị cơ sở cho hoạt động của hệ thống đã được mô tả chi tiết trong tài liệu. Xem, ví dụ “Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS” (Hai bơm trong cấu hình pha loãng cột cho LC-MS điều chế), K. Blom, *J. Combi. Chem. (Tạp chí hóa học tổ hợp)*, 4, 295 (2002); “Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification” (“Tối ưu hóa cấu hình LC-MS điều chế và Các phương pháp tinh chế tổng hợp song song”), K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, *J. Combi. Chem. (Tạp chí hóa học tổ hợp)*, 5, 670 (2003); và “Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization” (“Tinh chế LC-MS điều chế: Tối ưu hóa phương pháp theo hợp chất nâng cao”), K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Combi. Chem. (Tạp chí hóa học tổ hợp)*, 6, 874-883 (2004). Các hợp chất được tách thường trải qua khối phổ sắc ký lỏng (LCMS) phân tích để kiểm tra độ tinh khiết trong các điều kiện sau: Thiết bị; Agilent 1100 series, LC/MSD, Cột: Waters Sunfire™ C₁₈ cỡ hạt 5 µm, 2,1 x 5,0 mm, Dung dịch đệm: pha động A: TFA 0,025 % trong nước và pha động B: axetonitril; gradien 2 % đến 80 % B trong 3 phút với lưu lượng 2,0 mL/phút.

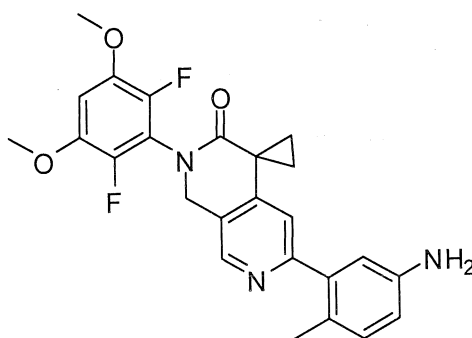
Một số hợp chất được điều chế cũng được tách trong phạm vi điều chế bằng sắc lý lỏng hiệu năng cao pha đảo (RP-HPLC) với đầu dò MS hoặc sắc ký nhanh (silica gel) như được trình bày trong các Ví dụ. Các điều kiện cột sắc lý lỏng hiệu năng cao pha đảo (RP-HPLC) điều chế điển hình như sau:

tinh chế pH = 2: Waters Sunfire™ C₁₈ cỡ hạt 5 µm, cột 19 x 100 mm, rửa giải với pha động A: TFA 0,1 % (axit trifloaxetic) trong nước và pha động B: axetonitril; lưu lượng là 30 mL/phút, gradien tách được tối ưu cho từng hợp chất bằng cách sử dụng quy trình Tối ưu hóa phương pháp theo hợp chất cụ thể như được mô tả trong tài liệu [xem “Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization” (“Tinh chế LC-MS điều chế: Tối ưu hóa phương pháp theo hợp chất nâng cao”), K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem. (Tập chí hóa học tổ hợp)*, **6**, 874-883 (2004). Thông thường, lưu lượng sử dụng với cột 30 x 100 mm là 60 mL/phút.

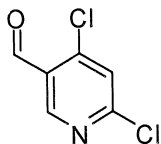
tinh chế pH = 10: Waters XBridge C₁₈ cỡ hạt 5 µm, cột 19 x 100 mm, rửa giải với pha động A: NH₄OH 0,15 % trong nước và pha động B: axetonitril; lưu lượng là 30 mL/phút, gradien tách được tối ưu cho từng hợp chất bằng cách sử dụng quy trình Tối ưu hóa phương pháp theo hợp chất cụ thể như được mô tả trong tài liệu [xem “Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization” (“Tinh chế LC-MS điều chế: Tối ưu hóa phương pháp theo hợp chất nâng cao”), K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem. (Tập chí hóa học tổ hợp)*, **6**, 874-883 (2004). Thông thường, lưu lượng sử dụng với cột 30 x 100 mm là 60 mL/phút.

Ví dụ 1

6'-(5-amino-2-metylphenyl)-2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on

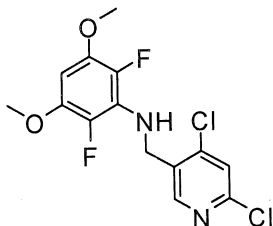


Bước 1: 4,6-điclonicotinalđehyt



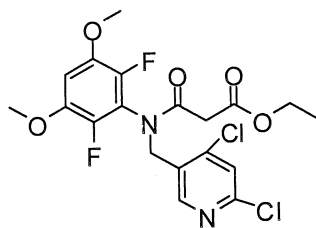
Dung dịch được khuấy 2,4-điclo-5-carboxypyridin (10,0 g, 45,4 mmol) trong metylen clorua (100,0 mL), được thêm diisobutyl nhôm hydrua trong metylen clorua (50,0 mL, 1,0 M, 50,0 mmol) từng giọt ở -78 °C. Sau 2 giờ, phản ứng được dập tắt bằng dung dịch muối Rochelle bão hòa. Sau khi khuấy trong 12 giờ, dung dịch chứa nước được tách chiết với DCM (3×150 mL). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô đặc *trong chân không* để tạo aldehyt thô (7,51 g, 42,9 mmol), được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo. LC-MS được tính cho C₆H₄Cl₂NO [M+H]⁺ m/z: 176,0; tìm được 176,0.

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



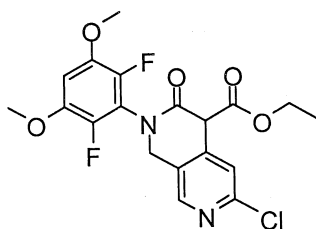
Dung dịch được khuấy 2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin (9,03 g, 47,7 mmol), natri triaxetoxylborohydrua (38,0 g, 180 mmol) trong metylen clorua (60 mL) / axit trifloaxetic (30, mL) được bổ sung 4,6-điclonicotinaldehyt (8,00 g, 45,5 mmol) theo từng phần nhỏ ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, các chất dễ bay hơi bị loại bỏ *trong chân không* và NaHCO₃ chứa nước bão hòa (200 mL) được thêm vào. Hỗn hợp thu được được tách chiết với DCM (3 x 150 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô trên Na₂SO₄, và được cô đặc. Cặn được tinh chế trên silica gel (rửa giải với 0 đến 0-40 % EtOAc trong hexan) để thu được sản phẩm mong muốn (15,0 g). LC-MS được tính cho C₁₄H₁₃Cl₂F₂N₂O₂ [M+H]⁺ m/z: 349,0; tìm được 349,1.

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



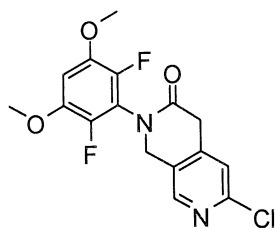
Dung dịch được khuấy *N*-[(4,6-điclopyrđin-3-yl)metyl]-2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin (3,50 g, 10,0. mmol) trong tetrahydrofuran (20 mL) được bổ sung NaH (60 % w/w trong dầu khoáng, 421 mg, 10,5 mmol) ở nhiệt độ phòng. Sau 10 phút, ethyl malonyl clorua (1,92 mL, 15,0 mmol) được bổ sung từng giọt. Sau 1 giờ nữa, phản ứng bị dập tắt bằng NH₄Cl chứa nước bão hòa, và được tách chiết với DCM (3×100 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô trên Na₂SO₄, và được cô đặc. Cặn được tinh chế trên silica gel (rửa giải với 0 đến 0-35 % EtOAc trong hexan) để thu được sản phẩm mong muốn (4,20 g, 9,1 mmol). LC-MS được tính cho C₁₉H₁₉Cl₂F₂N₂O₅ [M+H]⁺ m/z: 463,1; tìm được 463,1.

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



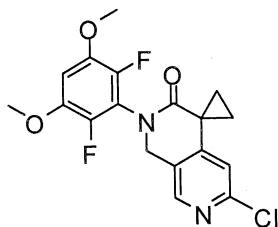
Dung dịch được khuấy ethyl 3-[[4,6-điclopyrđin-3-yl)metyl](2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)amino]-3-oxopropanoat (1,50 g, 3,24 mmol) trong DMF (15 mL) được bổ sung NaH (60 % w/w trong dầu khoáng, 337 mg, 8,42 mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được sau đó được gia nhiệt đến 110 °C. Sau 5 giờ, phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng, và NH₄Cl chứa nước bão hòa (50 mL) được thêm vào để tạo kết tủa. Sau khi lọc, chất rắn được làm khô *trong chân không* để tạo sản phẩm đóng vòng thô (0,95 g, 2,23 mmol). LC-MS được tính cho C₁₉H₁₈ClF₂N₂O₅ [M+H]⁺ m/z: 427,1; tìm được 427,0.

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



Dung dịch được khuấy ethyl 6-clo-2-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2,7- naphtyridin-4-carboxylat (0,95 g, 2,23 mmol) trong 1,4-đioxan (5 mL) được bổ sung hydro clorua (4,0 M trong đioxan, 2 mL, 8 mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 100 °C. Sau 4 giờ, phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng, được dập tắt bằng NaHCO₃ chứa nước bão hòa, và được tách chiết với DCM (3×100 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô trên Na₂SO₄, và được cô đặc. Cặn được tinh chế trên silica gel (rửa giải với 0 đến 0-30 % EtOAc trong DCM) để thu được sản phẩm mong muốn (0,75 g, 2,12 mmol). LC-MS được tính cho C₁₆H₁₄ClF₂N₂O₃ [M+H]⁺ m/z: 355,1; tìm được 355,1.

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



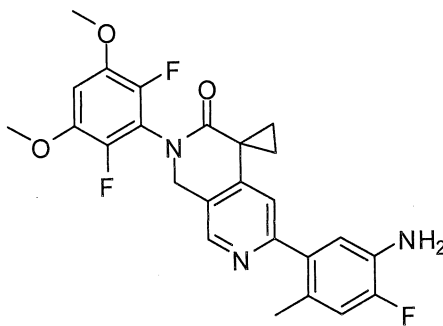
Dung dịch được khuấy 6-clo-2-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1,4-đihydro-2,7-naphtyridin-3(2H)-on (1,50 g, 4,23 mmol) trong DMF (10 mL) được bổ sung xesi cacbonat (3,03 g, 9,30 mmol) và 1-bromo-2-clo-etan (701 μL, 8,46 mmol) một cách tuần tự ở nhiệt độ phòng. Sau 5 giờ, phản ứng bị dập tắt bằng NH₄Cl chứa nước bão hòa, và được tách chiết với DCM (3×75 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô trên Na₂SO₄, và được cô đặc. Cặn được tinh chế trên silica gel (rửa giải với 0 đến 0-50 % EtOAc trong hexan) để thu được sản phẩm mong muốn (1,20 g, 3,15 mmol). LC-MS được tính cho C₁₈H₁₆ClF₂N₂O₃ [M+H]⁺ m/z: 381,1; tìm được 381,1.

Bước 7: 6'-(5-amino-2-metylphenyl)-2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on

Hỗn hợp 6'-clo-2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1',2'-đihydro-3'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'-on (30,0 mg, 0,0788 mmol), axit (5-amino-2-metylphenyl)boronic (17,8 mg, 0,118 mmol), natri cacbonat (18,4 mg, 0,173 mmol), và [1,1'-bis(đi-xyclohexylphosphino)feroxen]diclopalađi(II) (3,0 mg, 0,0039 mmol) trong rượu *tert*-butyl (3,0 mL) / nước (3,0 mL) được khuấy và gia nhiệt ở 90 °C. Sau 2 giờ, hỗn hợp phản ứng bị dập tắt bằng NH₄Cl chứa nước bão hòa, được chiết xuất bằng metylen clorua. Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc, và được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế trên HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn (22 mg) là muối TFA của nó. LC-MS được tính cho C₂₅H₂₄F₂N₃O₃ [M+H]⁺m/z: 452,2; tìm được 452,2.

Ví dụ 2

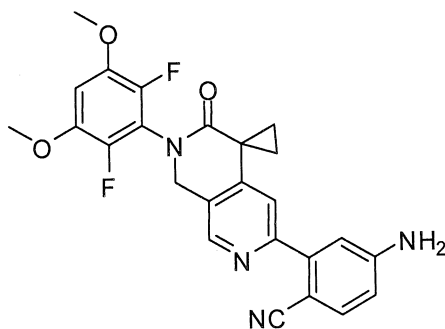
6'-(5-amino-4-flo-2-metylphenyl)-2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình trong Ví dụ 1, bước 7, với 2-flo-4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)anilin thay thế axit (5-amino-2-metylphenyl)boronic. LCMS được tính cho C₂₅H₂₃F₃N₃O₃ [M+H]⁺ m/z: 470,2; Tìm được: 470,2.

Ví dụ 3:

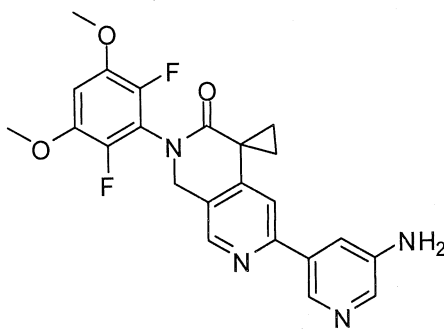
4-amino-2-(2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-đihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-6'-yl)benzonitril



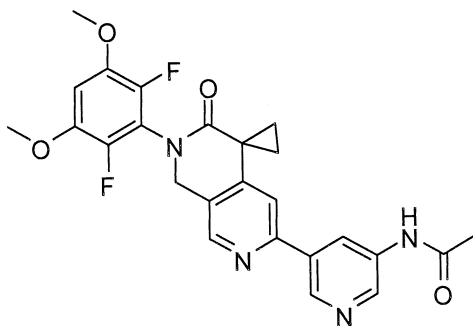
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình trong Ví dụ 1, bước 7, với 4-amino-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitril thay thế axit (5-amino-2-metylphenyl)boronic. LCMS được tính cho $C_{25}H_{21}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 463,2; Tìm được: 463,2.

Ví dụ 4

6'-(5-aminopyridin-3-yl)-2'-(2,6-điflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on



Bước 1: *N*-(5-(2'-(2,6-điflo-3,5-dimetoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-đihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-6'-yl)pyridin-3-yl)axetamit



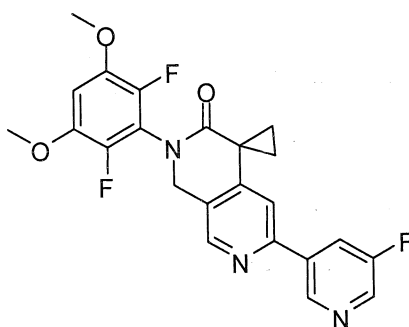
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình trong ví dụ 1, bước 7, với N-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-3-yl]axetamit thay thế axit (5-amino-2-metylphenyl)boronic. LCMS được tính cho $C_{25}H_{23}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 481,2; Tìm được: 481,2.

Bước 2: 6'-(5-aminopyridin-3-yl)-2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on

Dung dịch được khuấy N-{5-[2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-đihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-6'-yl]pyridin-3-yl}axetamit (0,048 g, 0,10 mmol) trong ethanol (3,0 mL) được bổ sung kali hydroxit (2,0 M trong nước, 0,15 mL, 0,30 mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 60 °C qua đêm. Phản ứng bị dập tắt bằng NH_4Cl chứa nước bão hòa và các chất dễ bay hơi bị loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong metylen clorua và được rửa bằng NH_4Cl chứa nước bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc, và được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế trên HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo sản phẩm mong muốn (26 mg) là muối TFA của nó, LCMS được tính cho $C_{23}H_{21}F_2N_4O_3$ $(M+H)^+$ m/z :439,2; Tìm được: 439,2.

Ví dụ 5

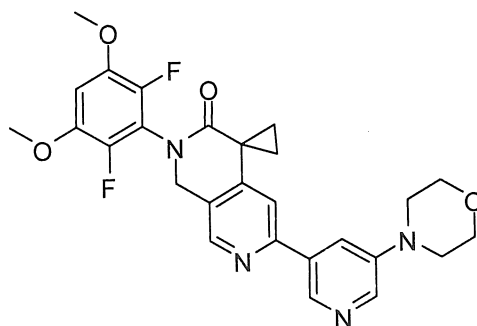
2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-6'-(5-flopyridin-3-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình trong Ví dụ 1, bước 7, với axit (5-flopyridin-3-yl)boronic thay thế axit (5-amino-2-metylphenyl)boronic. LCMS được tính cho $C_{23}H_{19}F_3N_3O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 442,1; Tìm được: 442,2.

Ví dụ 6

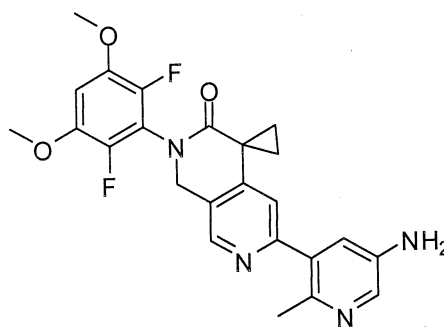
2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-6'-(5-morpholinopyridin-3-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on



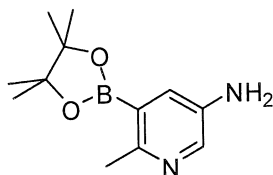
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình trong ví dụ 1, bước 7, với 4-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-3-yl]morpholin thay thế axit (5-amino-2-metylphenyl)boronic. LCMS được tính cho $C_{27}H_{27}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 509,2; Tìm được: 509,2.

Ví dụ 7

6'-(5-amino-2-metylpyridin-3-yl)-2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on



Bước 1: 6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyridin-3-amin



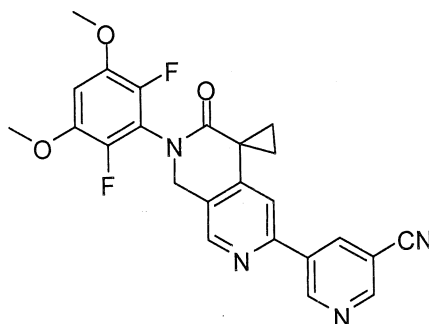
Hỗn hợp được khuấy 5-bromo-6-methylpyridin-3-amin (0,100 g, 0,535 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametyl-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanyl] (0,136 g, 0,535 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopalađi(II) tạo phức với điclometan (1:1) (42 mg, 0,051 mmol), và kali axetat (0,150 g, 1,53 mmol) trong 1,4-đioxan (5,0 mL) được gia nhiệt ở 110 °C. Sau 2 giờ, phản ứng bị dập tắt bằng NH₄Cl chứa nước bão hòa và được tách chiết bằng DCM (3×30 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô trên Na₂SO₄, và được cô đặc. Sản phẩm thô được phân lập được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần phải tinh chế thêm.

Bước 2: 6'-(5-amino-2-methylpyridin-3-yl)-2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxypheyl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình trong ví dụ 1, bước 7, với 6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-3-amin thay thế axit (5-amino-2-methylphenyl)boronic. LCMS được tính cho C₂₄H₂₃F₂N₄O₃ [M+H]⁺ m/z: 453,2; Tìm được: 453,2.

Ví dụ 8

5-(2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxypheyl)-3'-oxo-2',3'-đihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-6'-yl)nicotinonitril

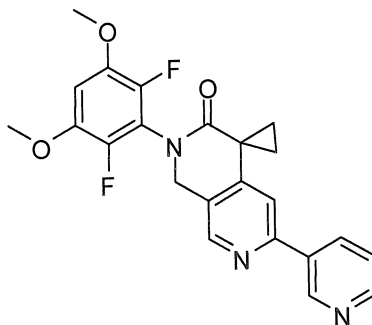


Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình trong Ví dụ 7, Bước 1 đến bước 2, với 5-bromonicotinonitril thay thế 5-bromo-6-

methylpyridin-3-amin trong bước 1. LCMS được tính cho $C_{24}H_{19}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 449,1;
 Tìm được: 449,1.

Ví dụ 9

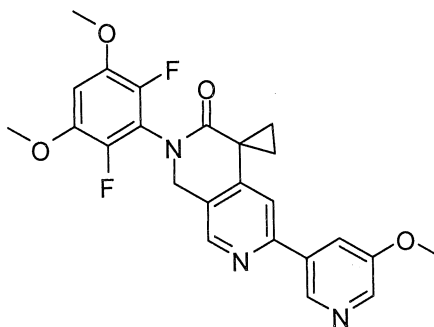
2'-(2,6-điflo-3,5-đimethoxyphenyl)-6'-(pyridin-3-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-
 [2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình trong Ví dụ 1, bước 7, với axit pyridin-3-ylboronic thay thế axit (5-amino-2-methylphenyl)boronic. LCMS được tính cho $C_{23}H_{20}F_2N_3O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 424,2; Tìm được: 424,2.

Ví dụ 10

2'-(2,6-điflo-3,5-đimethoxyphenyl)-6'-(5-metoxypyridin-3-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-
 [2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on

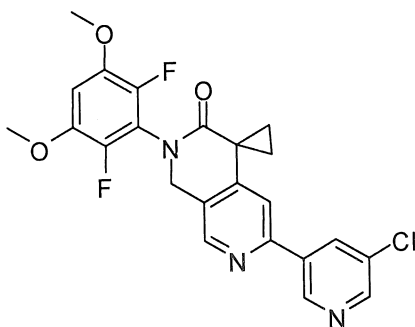


Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình trong Ví dụ 1, bước 7, với 3-methoxy-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-

yl)pyridin thay thế axit (5-amino-2-metylphenyl)boronic. LCMS được tính cho $C_{24}H_{22}F_2N_3O_3$
 $[M+H]^+$ m/z: 454,2; Tìm được: 454,1.

Ví dụ 11

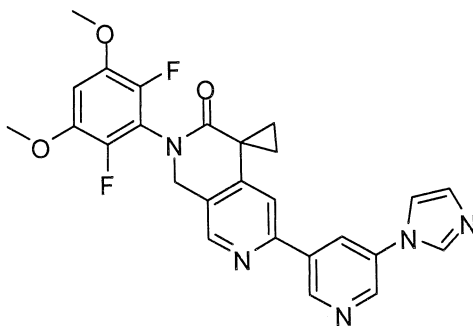
6'-(5-clopyridin-3-yl)-2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-
 [2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình trong Ví dụ 1, bước 7, với 3-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin thay thế axit (5-amino-2-metylphenyl)boronic. LCMS được tính cho $C_{23}H_{19}ClF_2N_3O_3$
 $[M+H]^+$ m/z: 458,1; Tìm được: 458,1.

Ví dụ 12

6'-(5-(1H-imidazol-1-yl)pyridin-3-yl)-2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on

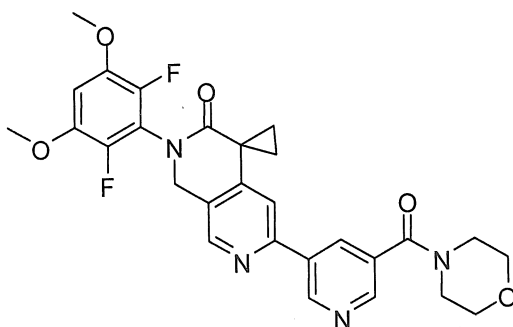


Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình trong Ví dụ 1, bước 7, với 3-(1H-imidazol-1-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-

đioxaborolan-2-yl)pyridin thay thế axit (5-amino-2-metylphenyl)boronic. LCMS được tính cho $C_{26}H_{22}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 490,2; Tìm được: 490,1.

Ví dụ 13

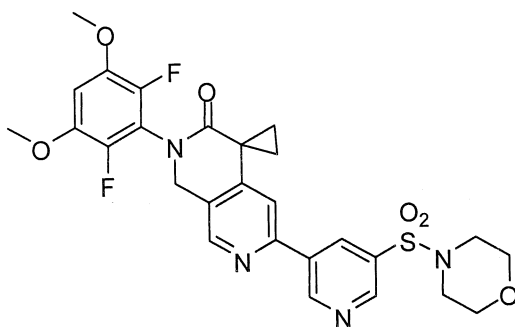
2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6'-(5-(morpholin-4-carbonyl)pyridin-3-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình trong ví dụ 1, bước 7, với morpholino(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyridin-3-yl)metanon thay thế axit (5-amino-2-metylphenyl)boronic. LCMS được tính cho $C_{28}H_{27}F_2N_4O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 537,2; Tìm được: 537,2.

Ví dụ 14

2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6'-(5-(morpholinosulfonyl)pyridin-3-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on

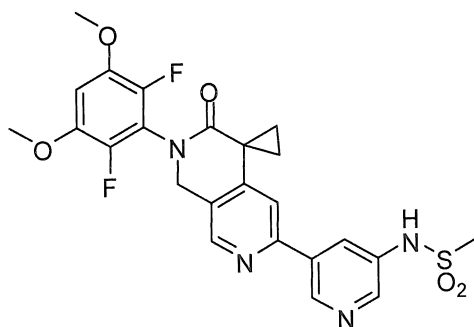


Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình trong ví dụ 1, bước 7, với 4-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyridin-3-

ylsulfonyl)morpholin thay thế axit (5-amino-2-metylphenyl)boronic. LCMS được tính cho $C_{27}H_{27}F_2N_4O_6S$ $[M+H]^+$ m/z: 573,2; Tìm được: 573,2.

Ví dụ 15

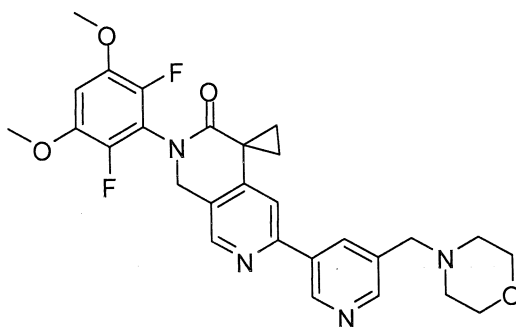
N-(5-(2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-đihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-6'-yl)pyridin-3-yl)metansulfonamit



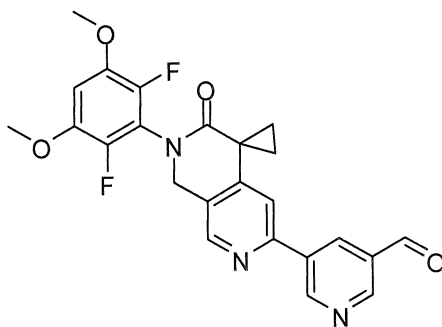
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình trong ví dụ 1, bước 7, với N-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-3-yl)metansulfonamit thay thế axit (5-amino-2-metylphenyl)boronic. LCMS được tính cho $C_{24}H_{23}F_2N_4O_5S$ $[M+H]^+$ m/z: 517,1; Tìm được: 517,1.

Ví dụ 16

2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6'-(5-(morpholinometyl)pyridin-3-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on



Bước 1: 5-(2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-đihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-6'-yl)nicotinalđehyt



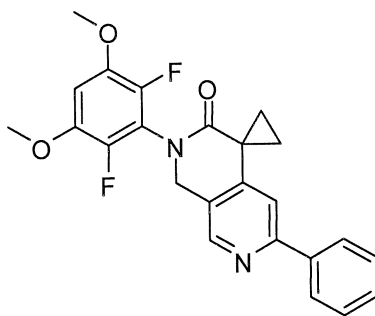
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình trong Ví dụ 1, bước 7, với N5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)nicotinalđehyt thay thế axit (5-amino-2-metylphenyl)boronic. LCMS được tính cho $C_{24}H_{20}F_2N_3O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 452,1; Tìm được: 452,1.

Bước 2: 2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-6'-(5-(morpholinometyl)pyridin-3-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on

Dung dịch được khuấy 5-[2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-đihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-6'-yl]nicotinalđehyt (20 mg, 0,04 mmol) và morpholin (7,7 μ L, 0,088 mmol) trong metylen clorua (5,0 mL) được bổ sung axit axetic (0,198 mL, 3,49 mmol) ở nhiệt độ phòng. Sau 15 phút, natri triaxetoxyborohyđrua (18,7 mg, 0,0884 mmol) được thêm vào. Sau 1 giờ nữa, phần dễ bay hơi bị loại bỏ và cặn được tinh chế trên HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn (10 mg) là muối TFA của nó. LCMS được tính cho $C_{28}H_{29}F_2N_4O_4$ $(M+H)^+$: m/z :523,2 Tìm được: 523,2.

Ví dụ 17

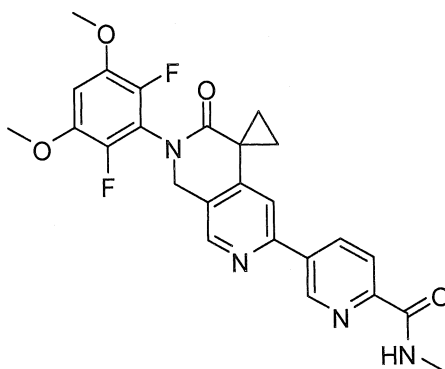
2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-6'-phenyl-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình trong Ví dụ 1, bước 7, với axit phenylboronic thay thế axit (5-amino-2-metylphenyl)boronic. LCMS được tính cho $C_{24}H_{21}F_2N_2O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 423,2; Tìm được: 423,1.

Ví dụ 18

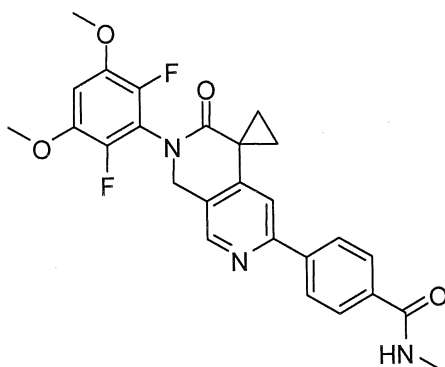
5-(2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-đihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-6'-yl)-N-metylpicolinamit



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình trong Ví dụ 1, bước 7, với N-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)picolinamit thay thế axit (5-amino-2-metylphenyl)boronic. LCMS được tính cho $C_{25}H_{23}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 481,2; Tìm được: 481,1.

Ví dụ 19

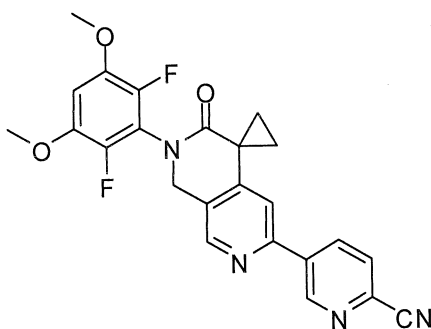
4-(2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-đihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-6'-yl)-N-metylbenzamidit



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình trong Ví dụ 1, bước 7, với axit 4-(methylcarbamoyl)phenylboronic thay thế axit (5-amino-2-methylphenyl)boronic. LCMS được tính cho $C_{26}H_{24}F_2N_3O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 480,2; Tìm được: 480,2.

Ví dụ 20

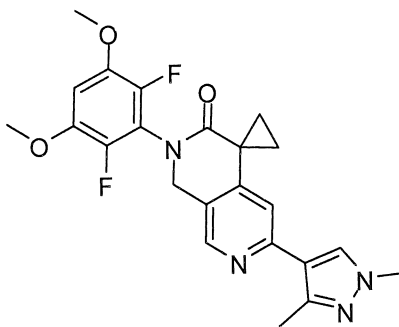
5-(2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-đihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-6'-yl)picolinonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình trong Ví dụ 1, bước 7, với 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)picolinonitril thay thế axit (5-amino-2-methylphenyl)boronic. LCMS được tính cho $C_{24}H_{19}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 449,1; Tìm được: 449,1.

Ví dụ 21

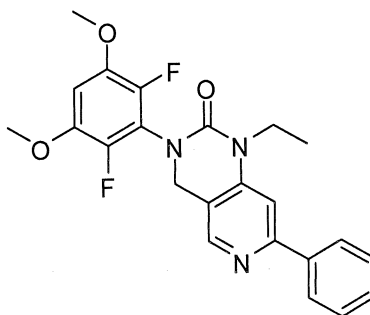
2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-6'-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1',2'-đihydro-3'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'-on



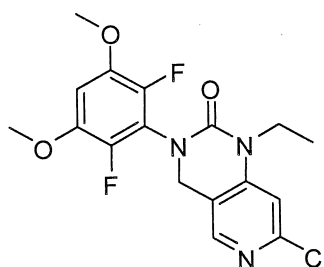
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình trong Ví dụ 1, Bước 7, với 1,3-đimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol thay thế axit (5-amino-2-metylphenyl)boronic. LCMS được tính cho $C_{23}H_{23}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 441,2; Tìm được: 441,2. 1H NMR (500 MHz, dmso) δ 8,36 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,06 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,78 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,71-1,73 (m, 2H), 1,55-1,57 (m, 2H).

Ví dụ 22

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



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



Dung dịch triphosgen (344 mg, 1,16 mmol) trong CH_2Cl_2 (12 mL, 190 mmol) ở 0°C trước hết được bổ sung pyridin (0,250 mL, 3,09 mmol). Hỗn hợp sau đó được khuấy ở 0°C trong 10 phút, và được bổ sung dung dịch *N*-[(4,6-diclopyridin-3-yl)metyl]-2,6-diflo-3,5-dimetoxy anilin (900 mg, 2,58 mmol) trong CH_2Cl_2 (8,0 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, và được bổ sung etylamin trong THF (2,0 M, 6,4 mL, 13 mmol), sau đó là *N,N*-diisopropyletylamin (920 μL , 5,3 mmol). Hỗn hợp thu được sau đó được làm ấm đến nhiệt độ phòng, được khuấy qua đêm, được dập tắt bằng dung dịch NaHCO_3 (chứa nước) bão hòa, và được tách chiết bằng EtOAc (3 x 20 mL). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc để tạo hợp chất thô trung gian được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

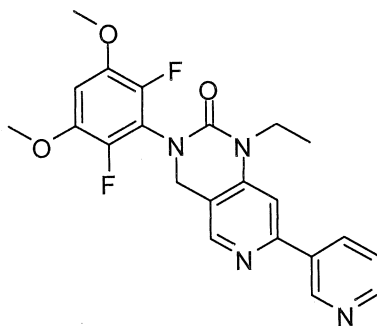
Hợp chất thô trung gian thu được từ bước trên trước hết được hòa tan trong DMF (20 mL), và được bổ sung Cs_2CO_3 (1,70 g, 5,2 mmol). Hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy ở 95°C trong 5 giờ cho đến khi hoàn thành, được làm mát đến nhiệt độ phòng, được dập tắt bằng nước, và được tách chiết bằng EtOAc (3 x 20 mL). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc. Chất thu được được lọc qua sắc ký cột (25 % đến 55 % EtOAc trong hexan) để tạo ra sản phẩm là chất rắn màu vàng nhạt. LC-MS được tính cho $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 384,1; tìm được 384,1.

Bước 2: 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-etyl-7-phenyl-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on

Hỗn hợp 7-clo-3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-etyl-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on (35,0 mg, 0,0912 mmol), natri cacbonat (19,3 mg, 0,18 mmol), axit phenylboronic (16,7 mg, 0,14 mmol), và Pd-127 (6,9 mg, 0,0091 mmol) trong rượu *tert*-butyl (1,0 mL) và nước (1,0 mL) trước hết được loại khí bằng nitơ, và sau đó được khuấy và gia nhiệt ở 90°C trong 3 giờ. Hỗn hợp thu được sau đó được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng với nước, và được tách chiết bằng EtOAc (3 x 1,5 mL). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc. Sau đó chất thu được được tinh chế qua LC/MS điều chế pH 2 (MeCN/nước với TFA) để tạo ra sản phẩm là chất rắn màu trắng (muối TFA). LC/MS được tính cho $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 426,2; tìm được 426,1.

Ví dụ 23

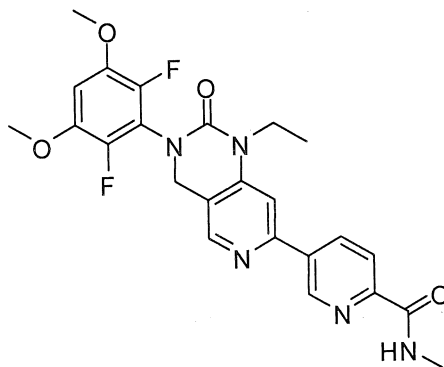
3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-etyl-7-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình trong Ví dụ 22, bước 2, với 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin, thay thế axit phenylboronic. LC/MS được tính cho $C_{22}H_{21}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 427,2; Tìm được: 427,1.

Ví dụ 24

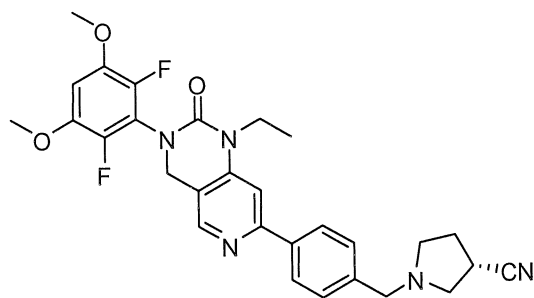
5-(3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-etyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)-N-metylpicolinamit



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình trong Ví dụ 21, bước 2, với N-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)picolinamit thay thế axit phenyl boronic. LC/MS được tính cho $C_{24}H_{24}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 484,2; Tìm được: 484,1.

Ví dụ 25

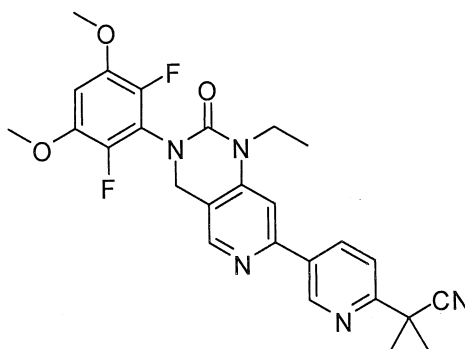
(S)-1-(4-(3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-etyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)benzyl)pyrrolidin-3-carbonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình trong Ví dụ 22, Bước 2, với (S)-1-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)pyrrolidin-3-carbonitril thay thế axit phenyl boronic. LC/MS được tính cho $C_{29}H_{30}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 534,2; Tìm được: 534,2.

Ví dụ 26

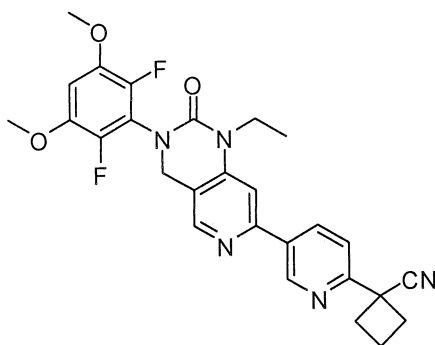
2-(5-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-ethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)pyridin-2-yl)-2-methylpropionitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình trong Ví dụ 22, Bước 2, với 2-methyl-2-(5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)propionitril thay thế axit phenyl boronic. LC/MS được tính cho $C_{26}H_{26}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 494,2; Tìm được: 494,2.

Ví dụ 27

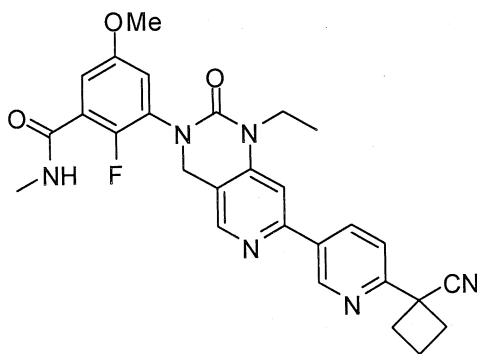
1-(5-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-ethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)pyridin-2-yl)cyclobutancarbonitril



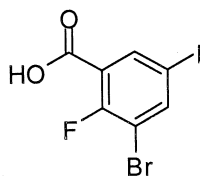
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình trong Ví dụ 22, Bước 2, với 1-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)xyclobutancarbonitril thay thế axit phenyl boronic. LC/MS được tính cho $C_{27}H_{26}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 506,2; Tìm được: 506,2. 1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9,34 – 9,32 (m, 1H), 8,55 (dd, $J = 8,2, 2,4$ Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,78 – 7,74 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,07 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,06 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,91 (s, 6H), 2,87 – 2,80 (m, 2H), 2,79 – 2,73 (m, 2H), 2,35 – 2,26 (m, 1H), 2,13 – 2,05 (m, 1H), 1,23 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

Ví dụ 28

3-(7-(6-(1-xyanoxyclobutyl)pyridin-3-yl)-1-etyl-2-oxo-1,2-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-3(4H)-yl)-2-flu-5-metoxi-N-metylbenzamid

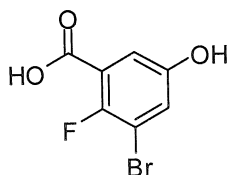


Bước 1: Axit 3-bromo-2-flu-5-iodobenzoic



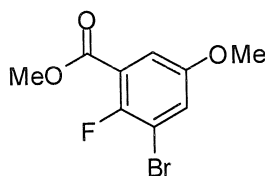
Hỗn hợp axit 3-bromo-2-flobenzoic (1,50 g, 6,85 mmol) trong axit sulfuric (5,0 mL) ở 0 °C được bổ sung N-iodosuxinimit (1,62 g, 7,19 mmol) theo từng phần. Hỗn hợp thu được được làm ấm đến nhiệt độ phòng, và được liên tục khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được dập tắt bằng nước lạnh, và kết tủa được thu bằng cách lọc, được rửa bằng nước lạnh, và được làm khô trong chân không để tạo sản phẩm là chất rắn màu trắng, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo (2,36 g, 91 %). LC-MS được tính cho $C_7H_4BrFIO_2$ $[M+H]^+$ m/z: 344,8; tìm được 344,7.

Bước 2: Axit 3-bromo-2-flo-5-hydroxybenzoic



Hỗn hợp axit 3-bromo-2-flo-5-iodobenzoic (2,15 g, 6,23 mmol), đồng(I) oxit (130 mg, 0,94 mmol), và NaOH (1,25 g, 31,2 mmol) trong nước (20 mL) được khuấy ở 100 °C qua đêm. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng và lọc. Dung dịch lọc được axit hóa bằng 2M HCl (chứa nước) đến khi đạt ~pH 1, và được tách chiết bằng EtOAc. Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc để tạo sản phẩm là chất rắn màu vàng, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo (1,41 g, 96 %). LC-MS được tính cho $C_7H_5BrFO_3$ $[M+H]^+$ m/z: 234,9; tìm được 234,9.

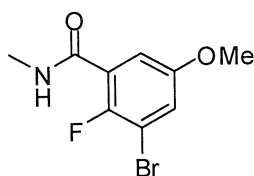
Bước 3: methyl 3-bromo-2-flo-5-metoxybenzoat



Hỗn hợp axit 3-bromo-2-flo-5-hydroxybenzoic (4,88 g, 20,8 mmol) trong N,N-dimetylformamit (20 mL) ở nhiệt độ phòng trước hết được bổ sung K_2CO_3 (8,60 g, 62,3 mmol), sau đó là MeI (2,84 mL, 45,6 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80 °C trong 1 giờ, được

làm mát đến nhiệt độ phòng, được dập tắt bằng nước, và được tách chiết bằng EtOAc. Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc. Sau đó chất thô được tinh chế sử dụng sắc ký cột (0 % đến 30 % EtOAc trong hexan) để tạo ra sản phẩm là chất rắn màu vàng (4,87 g, 89 %). LC-MS được tính cho $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrFO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 263,0; tìm được 263,0.

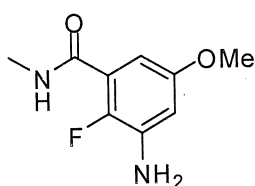
Bước 4: 3-bromo-2-fluoro-5-methoxy-N-methylbenzamid



Hỗn hợp methyl 3-bromo-2-fluoro-5-methoxybenzoat (200 mg, 0,76 mmol) trong metanol (7,5 mL)/nước (2,5 mL) ở nhiệt độ phòng được bổ sung NaOH (152 mg, 3,80 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, và được bổ sung 1,0 M HCl trong nước (4,56 mL, 4,56 mmol). Hỗn hợp thu được được tách chiết bằng EtOAc, và hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc để tạo hợp chất trung gian axit carboxylic, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Axit carboxylic thu được từ bước trước được cho hòa tan trong CH_2Cl_2 (7,5 mL), và được bổ sung tuần tự thuốc thử BOP (404 mg, 0,912 mmol), 2,0 M Metylamin trong THF (1,52 mL, 3,04 mmol), và Et_3N (0,424 mL, 3,04 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ trước khi bị dập tắt bằng nước, và được tách chiết với CH_2Cl_2 . Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc. Sau đó cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (0 % đến 50 % EtOAc trong hexan) để tạo ra sản phẩm là chất rắn màu trắng. LC-MS được tính cho $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrFNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 262,0; tìm được 262,0.

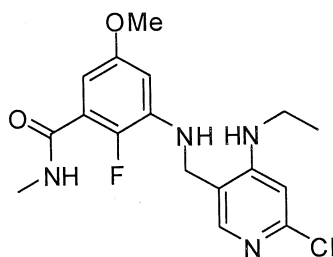
Bước 5: 3-amino-2-fluoro-5-methoxy-N-methylbenzamid



Hỗn hợp 3-bromo-2-fluoro-5-methoxy-N-methylbenzamid (205 mg, 0,78 mmol), benzophenone imin (157 μ L, 0,94 mmol), (9,9-dimethyl-9H-xanten-4, 5-diyl)bis(diphenylphosphin) (45 mg, 0,078 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (36 mg, 0,039 mmol), và Cs_2CO_3 (381 mg, 1,17 mmol) trong 1,4-dioxan (3,0 mL) được thổi bằng nitơ, và được khuấy ở 95 °C trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng với nước, và được tách chiết bằng EtOAc. Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (25 % đến 55 % EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất trung gian imin, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Hợp chất trung gian imin thu được từ bước trước được cho hòa tan trong THF (3,0 mL), và được bổ sung 1,0 M HCl trong nước (1,0 mL, 1,0 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, được trung hòa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa, và được tách chiết với EtOAc. Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc. Sau đó cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (0 % đến 10 % MeOH/ CH_2Cl_2) để tạo ra sản phẩm là chất rắn màu vàng (132 mg, 85 % qua hai bước). LC-MS được tính cho $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{FN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 199,1; tìm được 199,1.

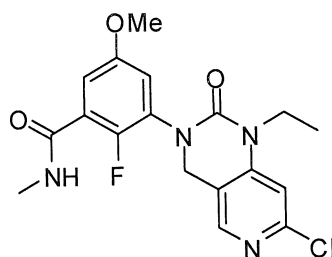
Bước 6: 3-({[6-clo-4-(etylamin)pyridin-3-yl]metyl}amino)-2-fluoro-5-methoxy-N-metylbenzamid



Dung dịch 3-amino-2-fluoro-5-methoxy-N-metylbenzamid (132 mg, 0,66 mmol) và 6-clo-4-(etylamin)nicotinaldehyt (147 mg, 0,80 mmol) trong CH_2Cl_2 (3,0 mL) ở nhiệt độ phòng trước tiên được bổ sung axit trifloaxetic (1,0 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (211 mg, 1,00 mmol) được thêm vào theo bốn phần trong khoảng thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ nữa trước khi bị dập tắt bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa, và được tách chiết với EtOAc. Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc. Sau đó chất thô được tinh chế sử dụng sắc

ký cột (0 % đến 60 % EtOAc trong hexan) để tạo ra sản phẩm là chất rắn màu vàng (171 mg, 70 %). LC-MS được tính cho $C_{17}H_{21}ClFN_4O_2$ $[M+H]^+$ m/z: 367,1; tìm được 367,1.

Bước 7: 3-(7-clo-1-etyl-2-oxo-1,2-dihiđropyriđo[4,3-d]pyrimidin-3(4H)-yl)-2-flo-5-metoxi-N-metylbenzamid



Dung dịch 3-([6-clo-4-(etyl-amino)pyriđin-3-yl]metyl)amino)-2-flo-5-metoxi-N-metylbenzamid (131 mg, 0,36 mmol) trong THF (5,0 mL) ở nhiệt độ phòng được bổ sung Et_3N (200 μ L, 1,4 mmol), sau đó là triphosgen (85 mg, 0,28 mmol) trong THF (1,0 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó 1,0 M NaOH trong nước (1,4 mL, 1,4 mmol) được thêm vào và hỗn hợp thu được được khuấy trong một giờ nữa trước khi được tách chiết với EtOAc. Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc. Cặn được tinh chế sử dụng sắc ký cột (0 %-50 % EtOAc trong hexan) để tạo ra sản phẩm là dầu không màu (137 mg, 98 %). LC-MS được tính cho $C_{18}H_{19}ClFN_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 393,1; tìm được 393,1.

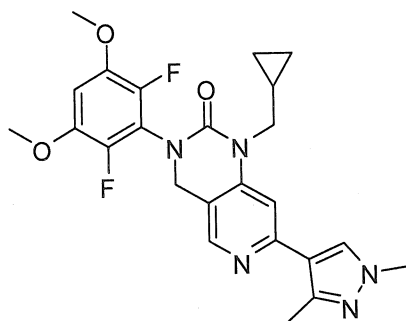
Bước 8: 3-(7-(6-(1-xyanoxyclobutyl)pyriđin-3-yl)-1-etyl-2-oxo-1,2-dihiđropyriđo[4,3-d]pyrimidin-3(4H)-yl)-2-flo-5-metoxi-N-metylbenzamid

Hỗn hợp 3-(7-clo-1-etyl-2-oxo-1,4-dihiđropyriđo[4,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl)-2-flo-5-metoxi-N-metylbenzamid (20 mg, 0,051 mmol), [1,1'-bis(di-xyclohexylphosphino)feroxen]điclopaladi(II) (7,7 mg, 0,010 mmol), Na_2CO_3 (11 mg, 0,10 mmol), và 1-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-2-yl]xyclobutancarbonitril (22 mg, 0,076 mmol) trong nước (1,0 mL)/t-BuOH (1,0 mL) được thổi bằng nitơ, và được khuấy ở 100 °C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, và được tách chiết bằng EtOAc. Hỗn hợp các lớp hữu cơ được cô đặc, và được tinh chế trên HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm là chất rắn màu trắng

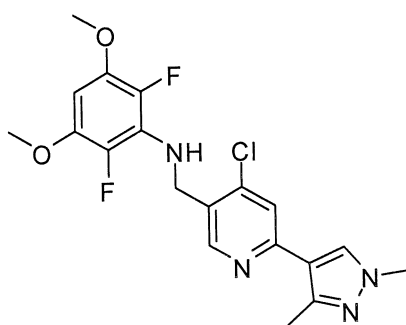
(muối TFA). LC-MS được tính cho $C_{28}H_{28}FN_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z : 515,2; tìm được 515,2. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,34 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,56 (dd, $J = 8,3, 2,3$ Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,26 (dd, $J = 5,9, 3,2$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J = 4,9, 3,3$ Hz, 1H), 4,87 (s, 3H), 4,05 (q, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,89 – 2,66 (m, 6H), 2,35 – 2,21 (m, 1H), 2,09 (ddd, $J = 20,4, 9,0, 5,4$ Hz, 1H), 1,23 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H).

Ví dụ 29

1-(xyclopropylmetyl)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



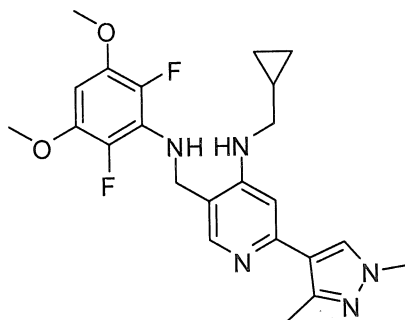
Bước 1: N -{[4-clo-6-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]metyl}-2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin



N -[(4,6-điclopyridin-3-yl)metyl]-2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin (1,58 g, 4,52 mmol), 1,3-đimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (1,00 g, 4,52 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (520 mg, 0,45 mmol) và kali cacbonat (2,50 g, 18,1 mmol) trong lọ được hòa tan trong hỗn hợp nước (7,1 mL) và 1,4-đioxan (20 mL) Hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy ở 120 °C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt với dung

dịch natri bicacbonat bão hòa và được tách chiết ba lần với etyl axetat. Hỗn hợp chiết xuất được làm khô trên natri sulfat và được cô đặc. Cặn được tinh chế trên silica gel (50-100 % etyl axetat trong hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,55 g, 31,6 mmol). LC-MS được tính cho $C_{19}H_{19}ClF_2N_4O_2$ $[M+H]^+$ m/z: 409,1, tìm được 409,1.

Bước 2: N-(xyclopropylmetyl)-5-((2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenylamino)metyl)-2-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-4-amin



Các điều kiện A:

Dung dịch N-{[4-clo-6-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]metyl}-2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin (50,0 mg, 0,122 mmol), (2'-aminobiphenyl-2-yl)(clo)[dixyclohexyl(2',6'-điisopropoxybiphenyl-2-yl)phosphoranyl]paladi (10 mg, 0,01 mmol), natri *tert*-butoxit (21 mg, 0,22 mmol), và xyclopropyl metylamin (15,6 μ L, 0,183 mmol) trong 1,4-đioxan (700 μ L) được gia nhiệt ở 90 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với điclotetan và được lọc qua lớp Celite. Dung dịch lọc được cô đặc và cặn được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC-MS được tính cho $C_{23}H_{28}F_2N_5O_2$ $[M+H]^+$ m/z: 444,2, tìm được 444,2.

Các điều kiện B

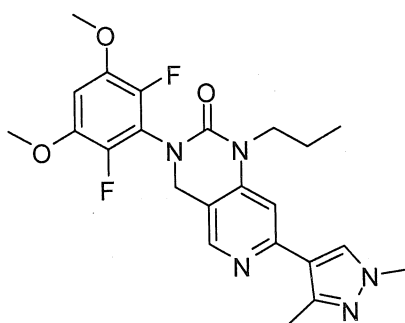
Dung dịch N-{[4-clo-6-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]metyl}-2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin (50,0 mg, 0,122 mmol), (2'-aminobiphenyl-2-yl)(clo)[dixyclohexyl(2',6'-điisopropoxybiphenyl-2-yl)phosphoranyl]paladi (10 mg, 0,01 mmol), xesi cacbonat (71 mg, 0,366 mmol), và xyclopropylmetylamin (15,6 μ L, 0,183 mmol) trong *tert*-butanol (800 μ L) được gia nhiệt ở 100 °C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với điclotetan và được lọc qua lớp Celite. Dung dịch lọc được cô đặc và cặn được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 3: 1-(xyclopropylmetyl)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-đihydropyriđo[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on

Phần cặn thô từ bước trước được hòa tan trong tetrahydrofuran (1,5 mL). Trietylamin (68,2 μ L, 0,489 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được làm lạnh đến 0 °C. Triphosgen (36,3 mg, 0,122 mmol) được thêm vào theo một phần và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó bị dập tắt bằng 1 N NaOH và được khuấy thêm 1 giờ nữa ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được pha loãng với nước và được tách chiết với etyl axetat ba lần. Hỗn hợp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế trên HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn (22 mg) là muối TFA của nó. LC-MS được tính cho $C_{24}H_{26}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+ m/z$: 470,2, tìm được 470,2.

Ví dụ 30

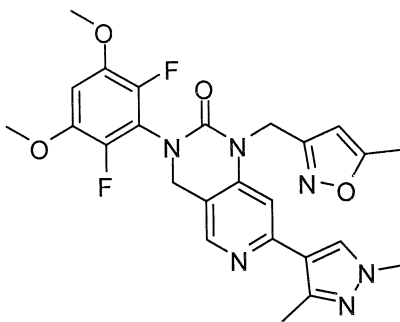
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-propyl-3,4-đihydropyriđo[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình trong Ví dụ 29, bước 2 (Điều kiện A) và *bước 3*, với *n*-propyl amin thay thế xyclopropylmetylamin trong *bước 2*. LCMS được tính cho $C_{23}H_{26}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+ m/z$: 458,2; Tìm được: 458,2.

Ví dụ 31

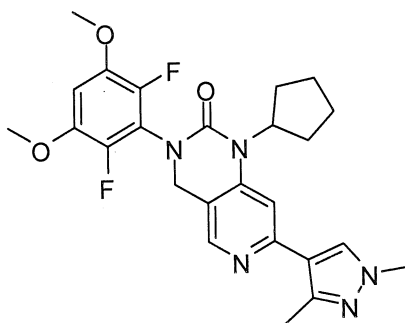
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-((5-metylisoxazol-3-yl)metyl)-3,4-đihydropyriđo[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình trong Ví dụ 29, bước 2 (Điều kiện B) và bước 3, với 1-(5-methylisoxazol-3-yl)metanamin thay thế xyclopropylmetylamin trong bước 2. LCMS được tính cho $C_{25}H_{25}F_2N_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 511,2; Tìm được: 511,1. 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,36 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,09 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,13 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 3,90 (s, 6H), 3,82 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

Ví dụ 32

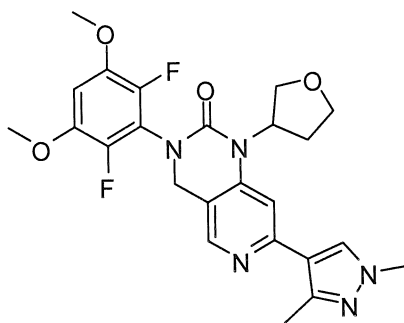
1-xyclopentyl-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình trong Ví dụ 29, bước 2 (Điều kiện A) và bước 3, với xyclopentylamin thay thế xyclopropylmetylamin trong bước 2. LCMS được tính cho $C_{25}H_{28}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 484,2; Tìm được: 484,2.

Ví dụ 33

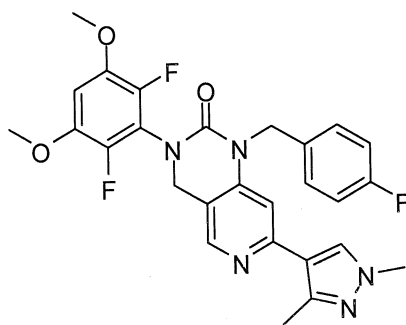
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình trong Ví dụ 29, bước 2 (Điều kiện A) và bước 3, với tetrahydrofuran-3-amin (muối HCl) thay thế xyclopropylmetylamin trong bước 2. LCMS được tính cho $C_{24}H_{26}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 486,2; Tìm được: 486,2.

Ví dụ 34

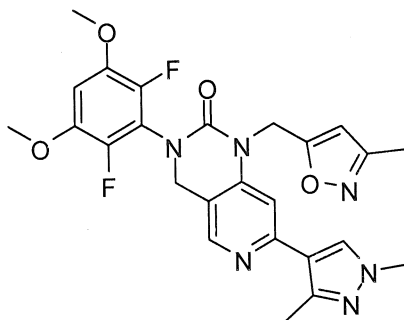
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(4-flobenzyl)-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình trong Ví dụ 29, bước 2 (Điều kiện A) và bước 3, với 4-flobenzyl amin thay thế xyclopropylmetylamin trong bước 2. LCMS được tính cho $C_{27}H_{25}F_3N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 524,2; Tìm được: 524,1.

Ví dụ 35

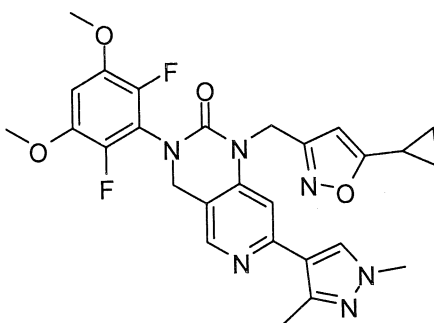
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-((3-metylisoxazol-5-yl)metyl)-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình trong Ví dụ 29, bước 2 (Điều kiện B) và bước 3, với 1-(3-metylisoxazol-5-yl)metanamin thay thế xyclopropylmetylamin trong bước 2. LCMS được tính cho $C_{25}H_{25}F_2N_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 511,2; Tìm được: 511,2.

Ví dụ 36

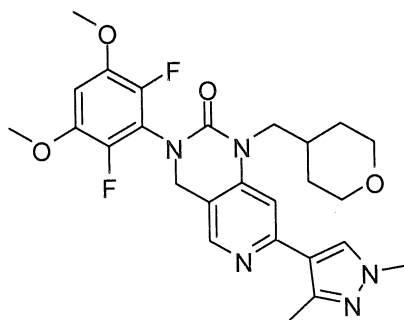
1-((5-xyclopropylisoxazol-3-yl)metyl)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình trong Ví dụ 29, bước 2 (Điều kiện B) và bước 3, với 1-(5-xyclopropylisoxazol-3-yl)metanamin thay thế xyclopropylmetylamin trong bước 2. LCMS được tính cho $C_{27}H_{27}F_2N_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 537,2; Tìm được: 537,2.

Ví dụ 37

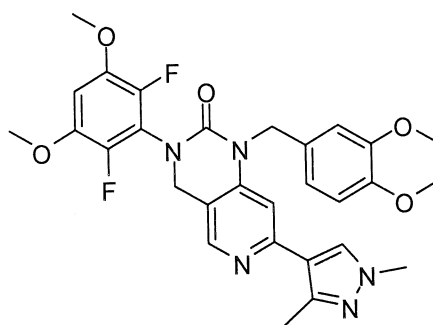
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình trong Ví dụ 29, bước 2 (Điều kiện A) và bước 3, với 1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methanamin thay thế xyclopropylmetylamin trong bước 2. LCMS được tính cho $C_{26}H_{30}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 514,2; Tìm được: 514,2.

Ví dụ 38

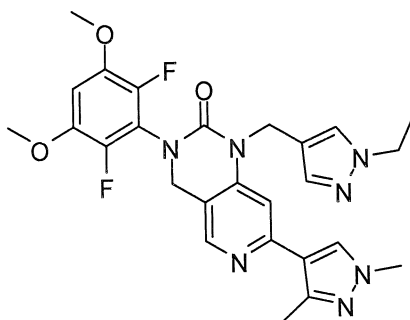
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-((2,3-đihydrobenzo[b][1,4]đioxin-6-yl)metyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình trong Ví dụ 29, bước 2 (Điều kiện B) và bước 3, với 1-(3,4-đihydro-2H-chromen-6-yl)methanamin thay thế xyclopropylmetylamin trong bước 2. LCMS được tính cho $C_{29}H_{28}F_2N_5O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 564,2; Tìm được: 564,2.

Ví dụ 39

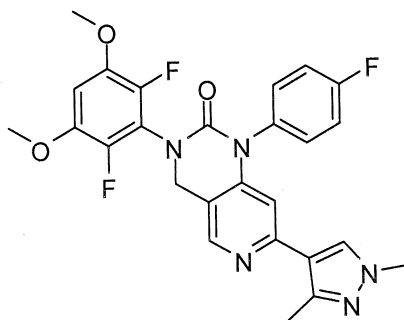
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình trong Ví dụ 29, bước 2 (Điều kiện B) và bước 3, với 1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)metanamin thay thế xyclopropylmetylamin trong bước 2. LCMS được tính cho $C_{26}H_{28}F_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 524,2; Tìm được: 524,1. 1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8,39 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,11 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,08 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,93 (s, 6H), 3,86 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,31 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Ví dụ 40

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(4-flophenyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on

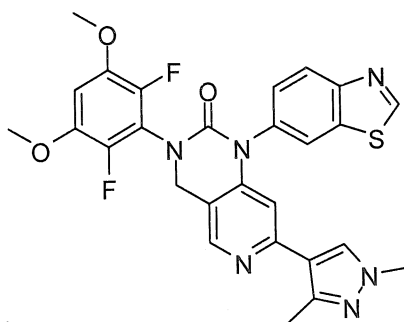


Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình trong Ví dụ 29, bước 2 (Điều kiện A) và bước 3, với 4-flo anilin thay thế xyclopropylmetylamin trong bước 2. LCMS được tính cho $C_{26}H_{23}F_3N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 510,2; Tìm được: 510,1. 1H NMR

(600 MHz, DMSO) δ 8,43 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,55 – 7,49 (m, 2H), 7,46 – 7,40 (m, 2H), 7,09 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,91 (s, 6H), 3,77 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

Ví dụ 41

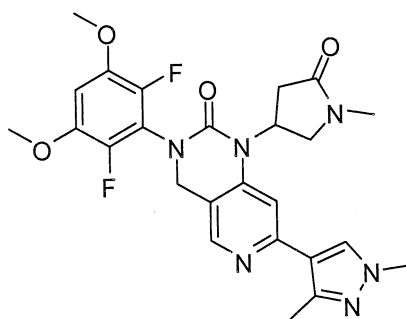
1-(1,3-benzothiazol-6-yl)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình trong Ví dụ 29, bước 2 (Điều kiện B) và bước 3, với 1,3-benzothiazol-6 amin thay thế xyclopropylmetylamin trong bước 2. LCMS được tính cho $C_{27}H_{23}F_2N_6O_3S$ $[M+H]^+$ m/z: 549,1; Tìm được: 549,1.

Ví dụ 42

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(1-metyl-5-oxopyrrolidin-3-yl)-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on

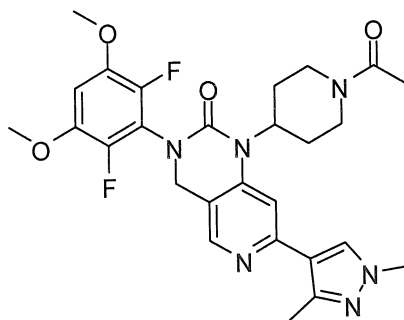


Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình trong Ví dụ 29, bước 2 (Điều kiện B) và bước 3, với 4-amino-1-metylpyrrolidin-2-on

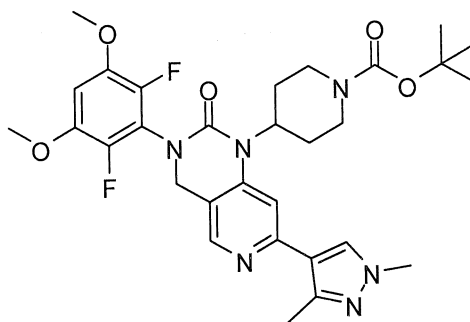
thay thế xyclopropylmetylamin trong bước 2. LCMS được tính cho $C_{25}H_{27}F_2N_6O_4$ $[M+H]^+$
 m/z : 513,2; Tìm được: 513,2.

Ví dụ 43

1-(1-axetylpiiperidin-4-yl)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on

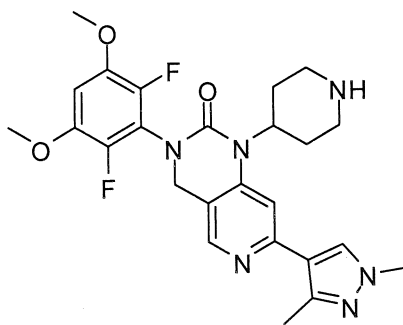


Bước 1: *tert*-butyl 4-(3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxo-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)piperidin-1-carboxylat



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình trong Ví dụ 29, bước 2 (Điều kiện B) và bước 3, với 4-amino-1-metylpyrrolidin-2-on thay thế xyclopropylmetylamin trong bước 2. LCMS được tính cho $C_{30}H_{37}F_2N_6O_5$ $[M+H]^+$
 m/z : 599,3; Tìm được: 599,2.

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



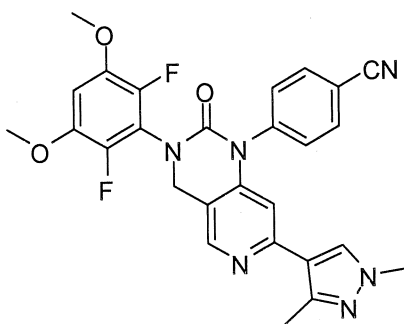
Phần cặn thô từ bước 1 được bổ sung metanol (1 mL) và 4,0 M HCl trong 1,4-đioxan (1 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó cô đặc. Phần thô được tinh chế trên HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn (24 mg) là muối bis-TFA của nó. LCMS được tính cho $C_{25}H_{29}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 499,2; Tìm được: 499,2.

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

Sản phẩm từ bước 2 (9,8 mg, 0,0135 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (200 μ L) và pyridin (5,5 μ L, 0,0675 mmol) được thêm vào, sau đó là axetyl clorua (2,9 μ L, 0,0405 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, sau đó được tinh chế trên HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn (5 mg) là muối TFA của nó. LCMS được tính cho $C_{27}H_{31}F_2N_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 541,2; Tìm được: 541,2.

Ví dụ 44

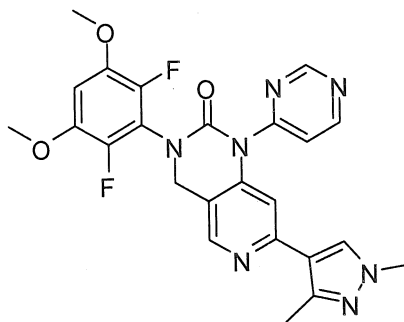
4-(3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxo-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)benzonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình trong Ví dụ 29, bước 2 (Điều kiện A) và bước 3, với 4-aminobenzonitril thay thế xyclopropylmetylamin trong bước 2. LCMS được tính cho $C_{27}H_{23}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 517,2; Tìm được: 517,1. 1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8,45 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 4,7$ Hz, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 4,7$ Hz, 2H), 7,10 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,91 (s, 6H), 3,77 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

Ví dụ 45

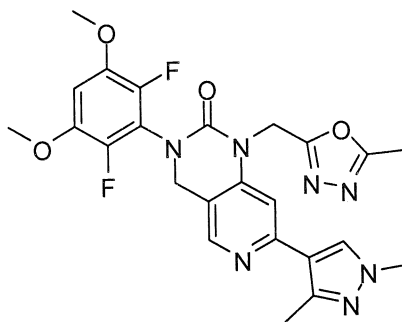
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-pyrimidin-4-yl-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình trong Ví dụ 29, bước 2 (Điều kiện A) và bước 3, với 5-aminopyrimidin thay thế xyclopropylmetylamin trong bước 2. LCMS được tính cho $C_{24}H_{22}F_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 494,2; Tìm được: 494,1. 1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9,32 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 9,09 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,85 (dd, $J = 5,3, 1,3$ Hz, 1H), 7,10 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,91 (s, 6H), 3,76 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

Ví dụ 46

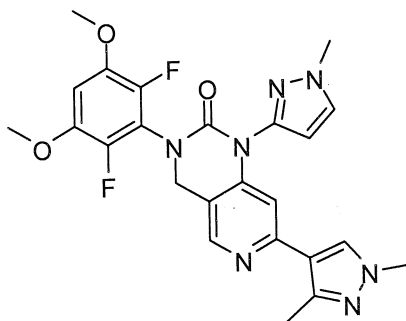
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-[(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl]-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình trong Ví dụ 29, bước 2 (Điều kiện B) và bước 3, với 1-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metanamin thay thế xyclopropylmetylamin trong bước 2. LCMS được tính cho $C_{24}H_{24}F_2N_7O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 512,2; Tìm được: 512,2. 1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8,40 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,10 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 3,90 (s, 6H), 3,83 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Ví dụ 47

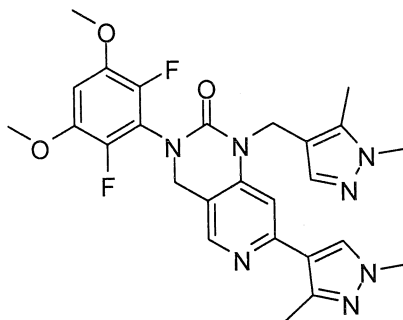
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình trong Ví dụ 29, bước 2 (Điều kiện B) và bước 3, với 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin thay thế xyclopropylmetylamin trong bước 2. LCMS được tính cho $C_{24}H_{24}F_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 496,2; Tìm được: 496,2. 1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8,46 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 7,10 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,92 (s, 6H), 3,81 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

Ví dụ 48

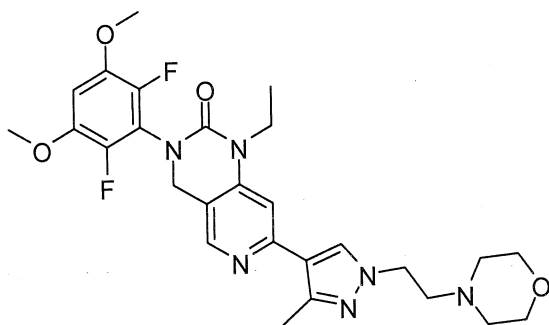
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-[(1,5-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



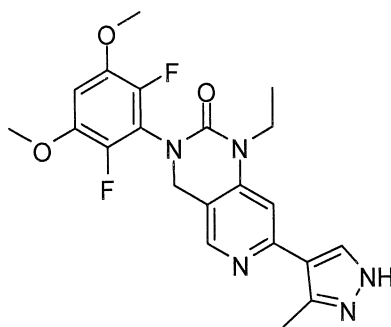
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình trong Ví dụ 29, bước 2 (Điều kiện B) và bước 3, với 1-(1,5-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)metanamin thay thế xyclopropylmetylamin trong bước 2. LCMS được tính cho $C_{26}H_{28}F_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 524,2; Tìm được: 524,2. 1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8,37 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,10 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 3,92 (s, 6H), 3,85 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

Ví dụ 49

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-7-(3-metyl-1-(2-morpholinoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



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



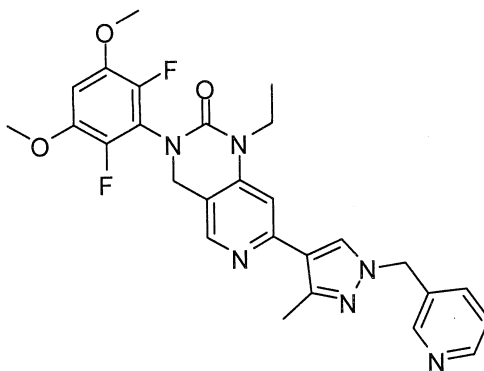
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình trong Ví dụ 22, bước 2, với 3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol, thay thế axit phenylboronic. LCMS được tính cho $C_{21}H_{21}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 430,2; Tìm được: 430,2.

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

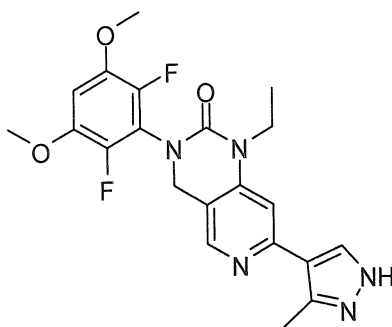
Hỗn hợp 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-7-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on (170,0 mg, 0,3959 mmol), xesi cacbonat (520,0 mg, 1,6 mmol), và 2-(4-morpholin)etyl bromua hydroclorua (164,0 mg, 0,712 mmol) trong axetonitril (5,0 mL) được khuấy và gia nhiệt ở 90 °C trong 12 giờ. Hỗn hợp thu được sau đó được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng với nước, và được tách chiết bằng EtOAc (3 x 15 mL). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc. Sau đó chất thu được được tinh chế qua LC/MS điều chế pH 2 (MeCN/nước với TFA) để tạo ra sản phẩm là chất rắn màu trắng (muối TFA). LC/MS được tính cho $C_{27}H_{33}F_2N_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 543,2; tìm được 543,2. 1H NMR (500 MHz, dmso) δ 8,42 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,07 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,55 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,99 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,64 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,22 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). Chú ý: Tín hiệu cho 8 proton trên morpholin rất rộng và bị ẩn trong thời điểm ban đầu.

Ví dụ 50

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-7-(3-metyl-1-(pyridin-3-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



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



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình trong Ví dụ 22, bước 2, với 3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol, thay thế axit phenylboronic. LCMS được tính cho $C_{21}H_{22}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 430,2; Tìm được: 430,2.

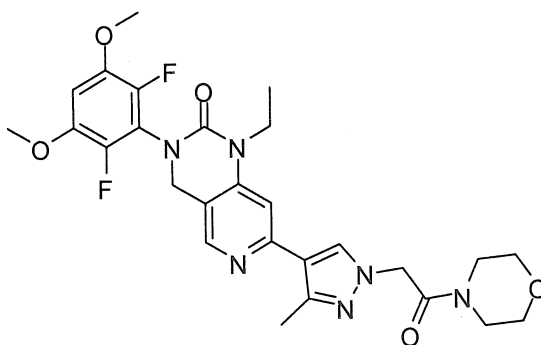
Bước 2: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-7-(3-metyl-1-(pyridin-3-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on

Hỗn hợp 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-7-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on (20,0 mg, 0,0466 mmol), xesi cacbonat (61,3 mg, 0,1883 mmol), và 3-(bromometyl)pyridin hydrobromua (21,2 mg, 0,0838 mmol) trong axetonitril (0,6 mL) được khuấy và gia nhiệt ở 90 °C trong 12 giờ. Hỗn hợp thu được sau đó được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng với nước, và được tách chiết bằng EtOAc (3 x 2 mL). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc. Sau đó chất thu được được tinh chế qua LC/MS điều chế pH 2 (MeCN/nước với TFA) để tạo ra

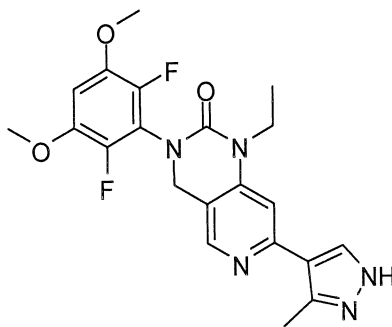
sản phẩm là chất rắn màu trắng (muối TFA). LC/MS được tính cho $C_{27}H_{26}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+ m/z$: 521,2; tìm được 521,2.

Ví dụ 51

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-7-(3-metyl-1-(2-morpholino-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



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



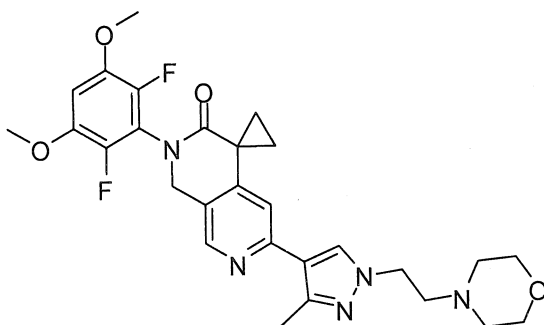
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình trong Ví dụ 22, bước 2, với 3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol, thay thế axit phenylboronic. LCMS được tính cho $C_{21}H_{22}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+ m/z$: 430,2; Tìm được: 430,2.

Bước 2: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-7-(3-metyl-1-(2-morpholino-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on

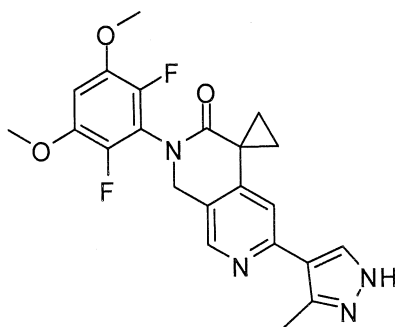
Hỗn hợp 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-7-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on (20,0 mg, 0,0466 mmol), xesi cacbonat (61,3 mg, 0,1883 mmol), và 2-clo-1-morpholinoetanon (13,7 mg, 0,0838 mmol) trong axetonitril (0,6 mL) được khuấy và gia nhiệt ở 90 °C trong 12 giờ. Hỗn hợp thu được sau đó được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng với nước, và được tách chiết bằng EtOAc (3 x 2 mL). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô đặc. Sau đó chất thu được được tinh chế qua LC/MS điều chế pH 2 (MeCN/nước với TFA) để tạo ra sản phẩm là chất rắn màu trắng (muối TFA). LC/MS được tính cho C₂₇H₃₁F₂N₆O₅ [M+H]⁺m/z: 557,2; tìm được 557,2.

Ví dụ 52

2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-6'-(3-metyl-1-(2-morpholinoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on



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



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình trong Ví dụ 1, Bước 7, với 3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-

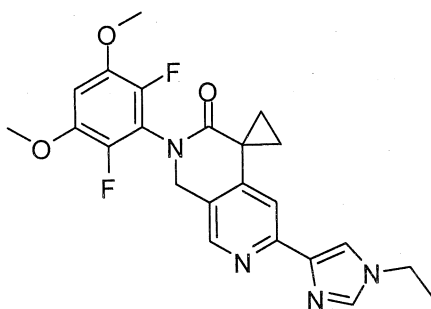
pyrazol thay thế axit (5-amino-2-metylphenyl)boronic. LCMS được tính cho $C_{22}H_{21}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 427,1; Tìm được: 427,1.

Bước 2: 2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-6'-(3-metyl-1-(2-morpholinoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on

Hỗn hợp 2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-6'-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on (17,0 mg, 0,0399 mmol), xesi cacbonat (40,0 mg, 0,1 mmol), và 2-(4-morpholin)etyl bromua hydroclorua (23,0 mg, 0,1 mmol) trong axetonitril (0,5 mL) được khuấy và gia nhiệt ở 90 °C trong 12 giờ. Hỗn hợp thu được sau đó được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng với nước, và được tách chiết bằng EtOAc (3 x 2 mL). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc. Sau đó chất thu được được tinh chế qua LC/MS điều chế pH 2 (MeCN/nước với TFA) để tạo ra sản phẩm là chất rắn màu trắng (muối TFA). LC/MS được tính cho $C_{28}H_{31}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 540,2; tìm được 540,2. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,41 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,14 – 6,98 (m, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,49 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,73 – 3,49 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,86 – 1,64 (m, 2H), 1,56 (q, $J = 3,9$ Hz, 2H).

Ví dụ 53

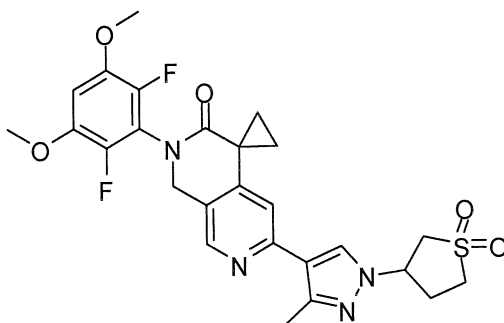
2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-6'-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on



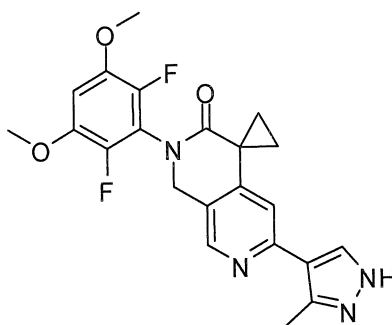
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình trong Ví dụ 1, bước 7, với 1-etyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-imidazol thay thế axit (5-amino-2-metylphenyl)boronic. LCMS được tính cho $C_{23}H_{23}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 441,2; Tìm được: 441,2.

Ví dụ 54

2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-6'-[1-(1,1-đioxidotetrahydro-3-thienyl)-3-metyl-1H-pyrazol-4-yl]-1',2'-đihydro-3'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'-on



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



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình trong Ví dụ 1, Bước 7, với 3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol thay thế axit (5-amino-2-metylphenyl)boronic. LCMS được tính cho $C_{22}H_{21}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 427,1; Tìm được: 427,1.

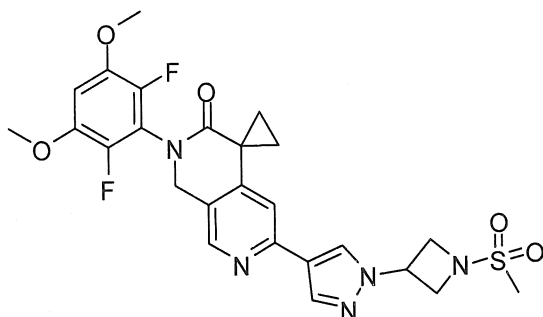
Bước 2: 2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-6'-[1-(1,1-đioxidotetrahydro-3-thienyl)-3-metyl-1H-pyrazol-4-yl]-1',2'-đihydro-3'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'-on

Hỗn hợp 2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-6'-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on (20,0 mg, 0,0469 mmol), xesi cacbonat (40,0 mg, 0,1 mmol), và 3-Bromotetrahydrothiophen 1,1-đioxit (23,0 mg, 0,12 mmol) trong axetonitril (0,6 mL) được khuấy và gia nhiệt ở 90 °C trong 12 giờ. Hỗn hợp thu được sau đó

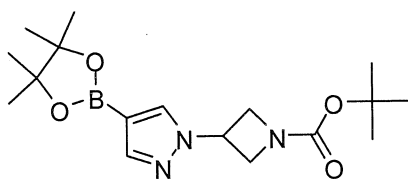
được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng với nước, và được tách chiết bằng EtOAc (3 x 2 mL). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô đặc. Sau đó chất thu được được tinh chế qua LC/MS điều chế pH 2 (MeCN/nước với TFA) để tạo ra sản phẩm là chất rắn màu trắng (muối TFA). LC/MS được tính cho C₂₆H₂₇F₂N₄O₅S [M+H]⁺m/z: 545,2; tìm được 545,2.

Ví dụ 55

2'-(2,6-điflo-3,5-đimethoxyphenyl)-6'-(1-(1-(methylsulfonyl)azetidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'(2'H)-on

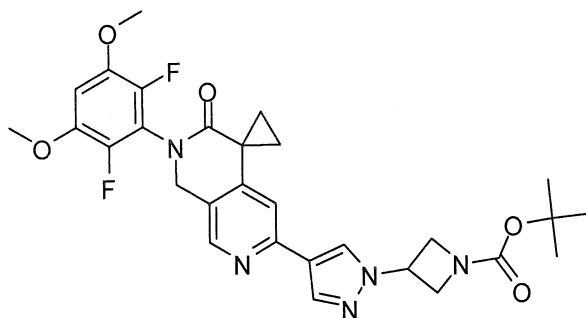


Bước 1: *tert*-butyl 3-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-1-carboxylat



Hỗn hợp 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (19,4 mg, 0,10 mmol), xesi cacbonat (49,0 mg, 0,15 mmol), và *tert*-butyl 3-iodoazetidin-1-carboxylat (31,0 mg, 0,11 mmol) trong axetonitril (0,5 mL) được khuấy và gia nhiệt ở 90 °C trong 12 giờ. Hỗn hợp thu được được làm mát đến nhiệt độ phòng, và phản ứng bị dập tắt bằng NH₄Cl chứa nước bão hòa, và được tách chiết với DCM (3x2 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô trên Na₂SO₄, và được cô đặc. Sản phẩm thô được phân lập được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần phải tinh chế thêm.

Bước 2: *tert-butyl 3-(4-(2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-đihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-6'-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-1-carboxylat*



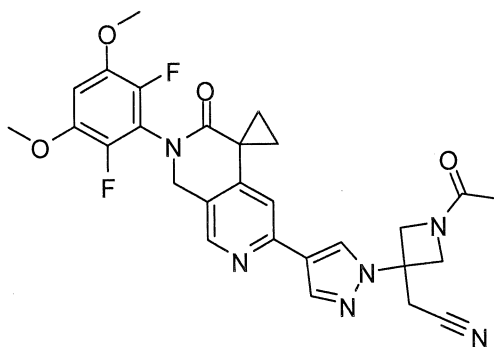
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình trong ví dụ 1, bước 7, với *tert-butyl 3-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-1-carboxylat* thay thế axit (5-amino-2-methylphenyl)boronic. Sản phẩm thô được phân lập được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần phải tinh chế thêm.

Bước 3: *2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-6'-(1-(1-(metylsulfonyl)azetidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'(2'H)-on*

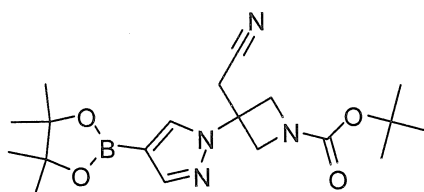
tert-Butyl 3-(4-(2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-đihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-6'-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-1-carboxylat bị hòa tan trong dung dịch hydro clorua, 4,0 M trong đioxan (1 mL), và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng thô được cô đặc, và sau đó được hòa tan trong DCM (0,6 mL). Sau khi được làm mát xuống 0 °C, triethylamin (0,023 mL, 0,16 mmol) và metansulfonyl clorua (0,010 mL, 0,129 mmol) được thêm từ từ vào hỗn hợp phản ứng. Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Phản ứng bị dập tắt bằng NaHCO₃ chứa nước bão hòa (2 mL) và được tách chiết với EtOAc (3 x 2 mL). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô đặc. Sau đó chất thu được được tinh chế qua LC/MS điều chế pH 2 (MeCN/nước với TFA) để tạo ra sản phẩm là chất rắn màu trắng (muối TFA). LC/MS được tính cho C₂₅H₂₆F₂N₄O₅S [M+H]⁺m/z: 545,2; tìm được 545,2.

Ví dụ 56

2-(1-axetyl-3-(4-(2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-đihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-6'-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-3-yl)axetonitril

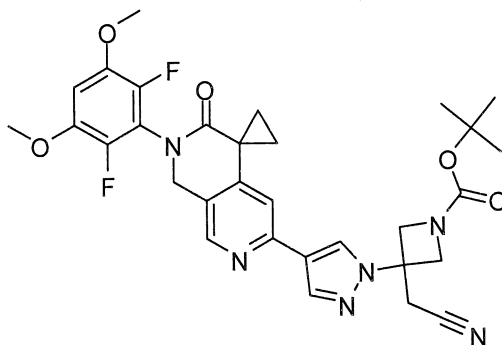


Bước 1: tert-butyl 3-(xyanometyl)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-1-carboxylat



Hỗn hợp 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (19,4 mg, 0,10 mmol), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (0,0313 mL, 0,209 mmol), và tert-butyl 3-(xyanometylen)azetidin-1-carboxylat (19,4 mg, 0,10 mmol) trong axetonitril (0,5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng bị dập tắt bằng NH_4Cl chứa nước bão hòa, và được tách chiết với DCM (3×2 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô trên Na_2SO_4 , và được cô đặc. Sản phẩm thô được phân lập được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần phải tinh chế thêm.

Bước 2: tert-butyl 3-(xyanometyl)-3-(4-(2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-đihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-6'-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-1-carboxylat



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình trong ví dụ 1, bước 7, với tert-butyl 3-(xyanometyl)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-1-carboxylat thay thế axit (5-amino-2-metylphenyl)boronic. Sản phẩm thô được phân lập được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần phải tinh chế thêm.

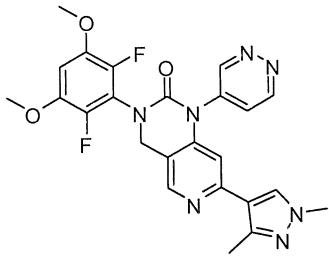
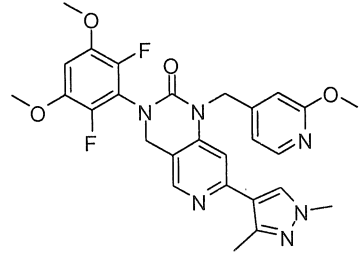
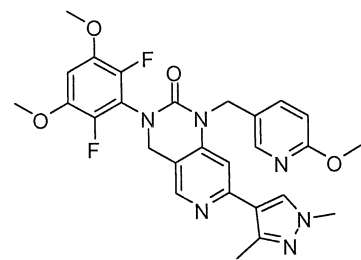
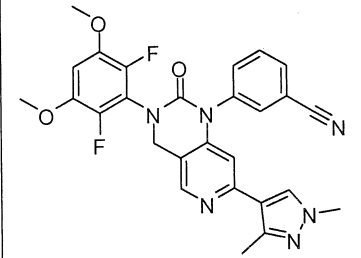
Bước 3: 2-(1-axetyl-3-(4-(2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-đihydro-1'H-spiro[xylopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-6'-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-3-yl)axetonitril

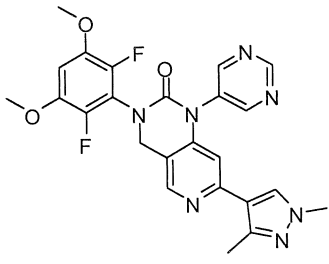
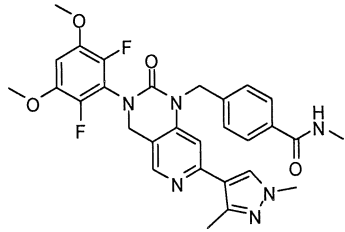
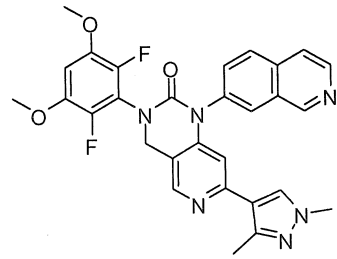
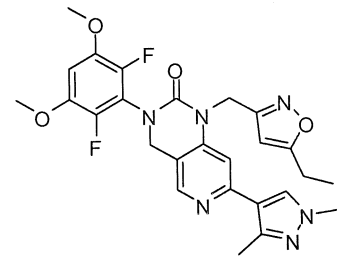
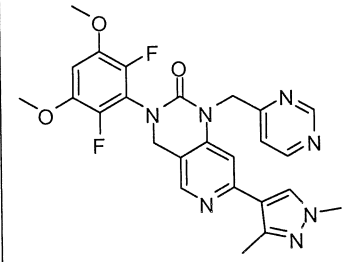
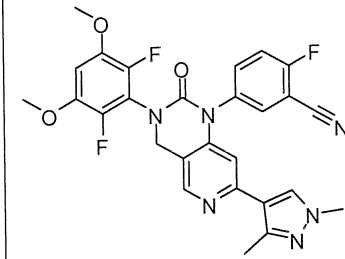
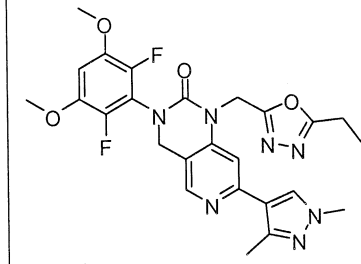
tert-Butyl 3-(xyanometyl)-3-(4-(2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-đihydro-1'H-spiro[xylopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-6'-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-1-carboxylat bị hòa tan trong dung dịch hydro clorua, 4,0 M trong đioxan (1 mL), và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng thô được cô đặc, và sau đó được hòa tan trong DCM (0,6 mL). Sau khi được làm mát xuống 0 °C, trietylamin (0,015 mL, 0,11 mmol) và axetyl clorua (0,010 mL, 0,140 mmol) được thêm từ từ vào hỗn hợp phản ứng. Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Phản ứng bị dập tắt bằng NaHCO₃ chứa nước bão hòa (2 mL) và được tách chiết với EtOAc (3 x 2 mL). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô đặc. Sau đó chất thu được được tinh chế qua LC/MS điều chế pH 2 (MeCN/nước với TFA) để tạo ra sản phẩm là chất rắn màu trắng (muối TFA). LC/MS được tính cho C₂₈H₂₇F₂N₆O₄ [M+H]⁺m/z: 549,2; tìm được 549,2.

Bảng 5: Các hợp chất trong **Bảng 5** được điều chế bằng cách tương tự như trong **Ví dụ 29** sử dụng đơn thể amin phù hợp và sử dụng phương pháp A hoặc B trong **Bước 2** như được lưu ý ở phần dưới.

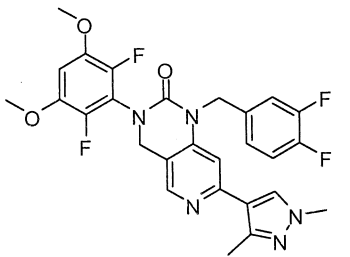
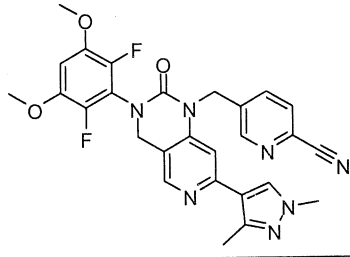
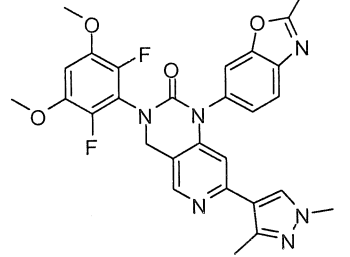
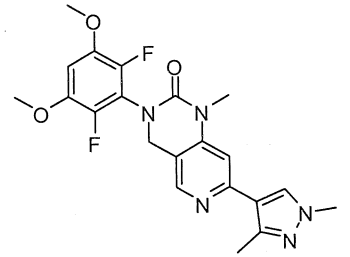
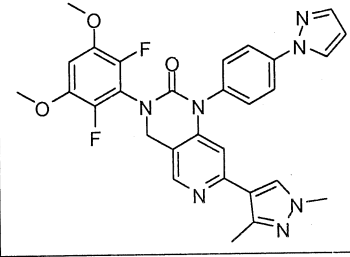
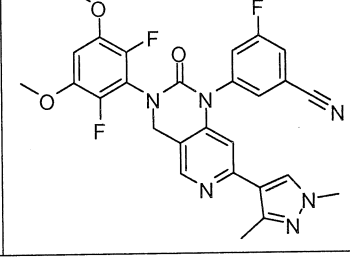
Bảng 5:

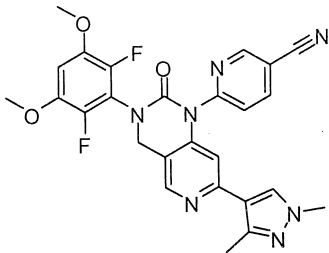
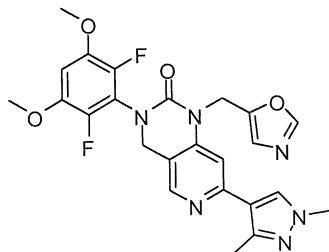
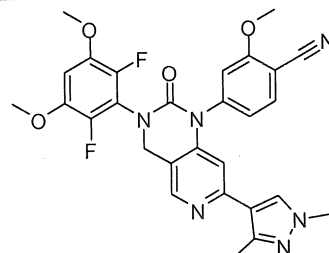
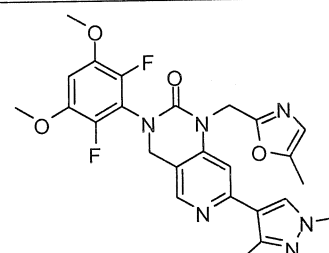
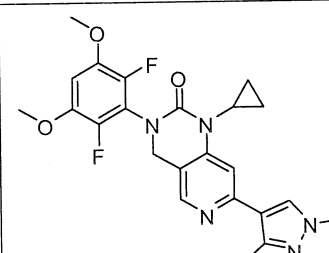
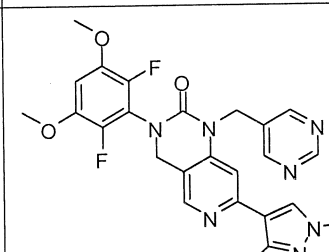
Ví dụ	Phương pháp	Tên/ ¹ H NMR	Cấu trúc	LCMS (M+H) ⁺
-------	-------------	-------------------------	----------	-------------------------

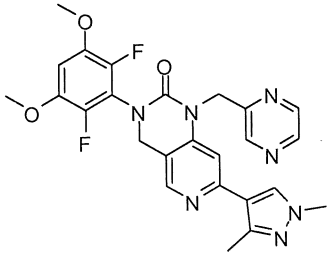
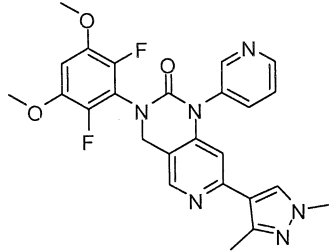
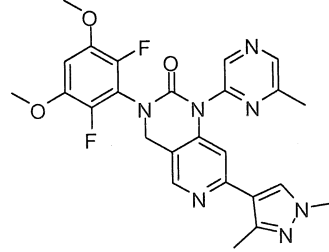
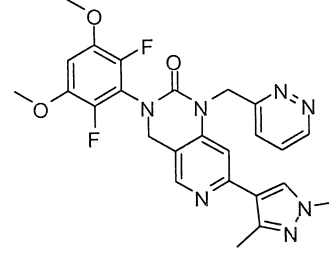
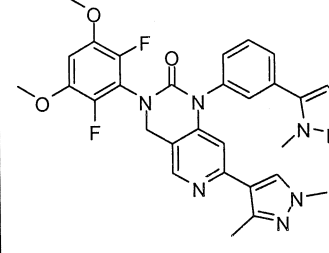
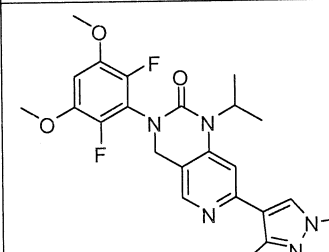
57	B	3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(pyridazin-4-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on: ¹ H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9,48 (dd, <i>J</i> = 5,5, 1,1 Hz, 1H), 9,42 (dd, <i>J</i> = 2,6, 1,1 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,99 (dd, <i>J</i> = 5,6, 2,6 Hz, 1H), 7,09 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,90 (s, 6H), 3,73 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).		494,2
58	B	3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-((2-metoxypyridin-4-yl)metyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on		537,2
59	B	3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on: ¹ H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8,37 (s, 1H), 8,21 – 8,16 (m, 2H), 7,65 (dd, <i>J</i> = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,16 – 7,07 (m, 2H), 6,84 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,92 (s, 6H), 3,82 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).		537,2
60	A	3-(3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxo-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)benzonitril		517,2

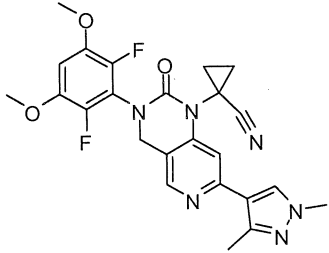
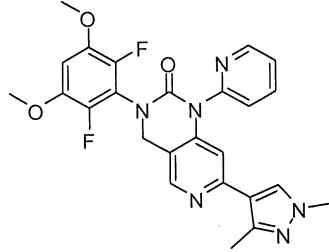
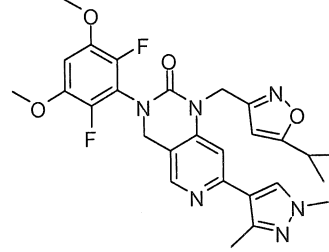
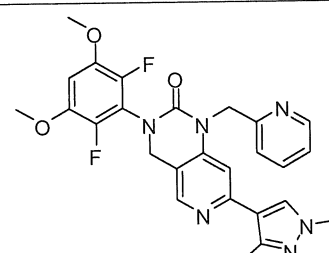
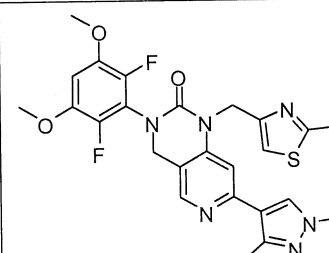
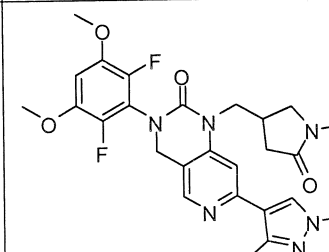
61	B	3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(pyrimidin-5-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on		494,2
62	B	4-((3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxo-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)metyl)-N-metylbenzamid		563,2
63	A	3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(isoquinolin-7-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on		543,2
64	B	3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-((5-etylisoxazol-3-yl)metyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on		525,2
65	B	3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(pyrimidin-4-ylmetyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on		508,2
66	A	5-(3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxo-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)-2-flobenzonitril		535,2
67	B	3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-((5-etyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl)-3,4-		526,2

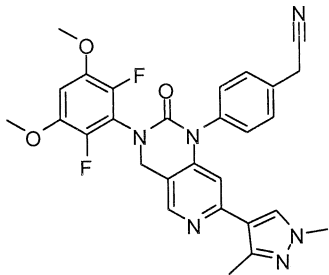
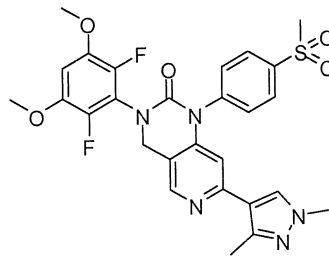
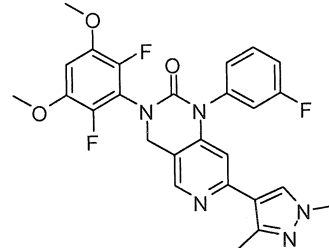
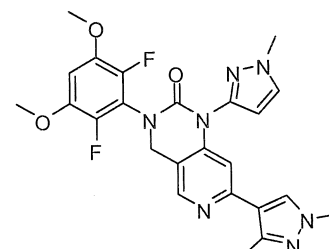
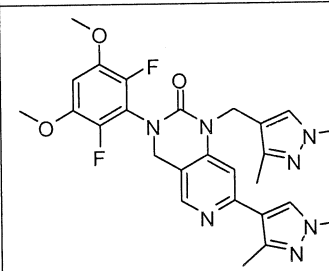
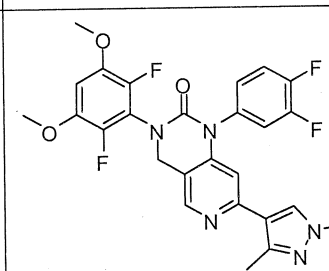
		3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on		
68	B	3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-((2-metylpyridin-4-yl)metyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on		521,2
69	B	3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(pyridin-4-ylmetyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on: ¹ H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8,74 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 7,09 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,91 (s, 6H), 3,78 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).		507,2
70	B	3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(pyrazin-2-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on		494,2
71	A	3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on		577,2
72	B	3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on		510,2

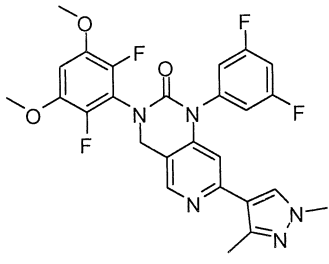
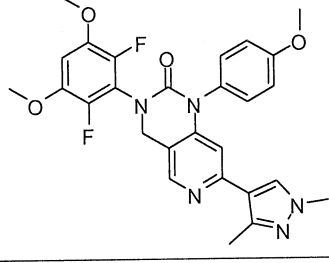
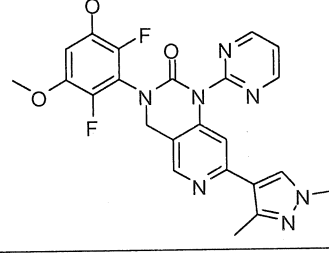
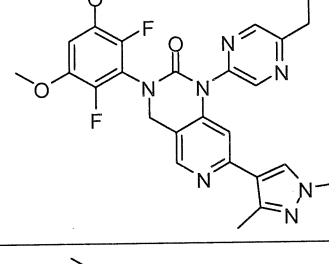
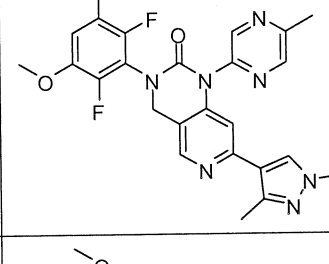
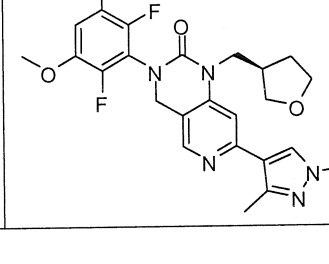
73	B	3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(3,4-diflobenzyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on		542,2
74	B	5-((3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxo-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)methyl)picolinonitril		532,2
75	B	3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(2-(metylbenzo[d]oxazol-6-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on		547,2
76	A	3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-metyl-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on		430,2
77	A	1-(4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl)-3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on		558,2
78	A	3-(3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxo-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)-5-flobenzonitril		535,2

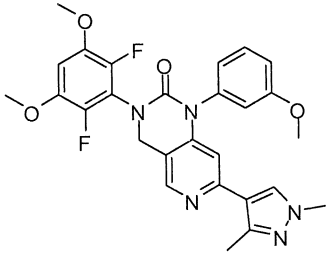
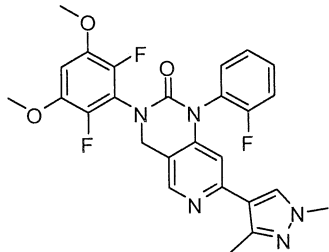
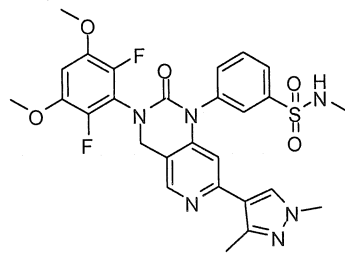
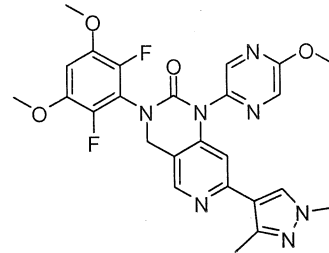
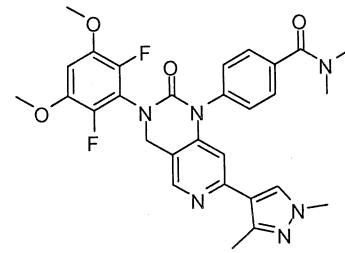
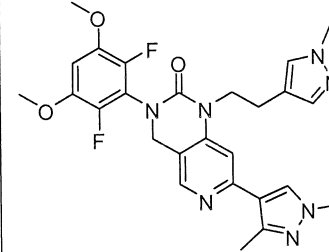
79	B	6-(3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxo-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)nicotinonitril		518,2
80	B	3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(oxazol-5-ylmetyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on		497,2
81	A	4-(3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxo-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxybenzonitril		547,2
82	B	3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-((5-metyloxazol-2-yl)metyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on		511,2
83	A	1-xyklopropyl-3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on		456,2
84	B	3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(pyrimidin-5-ylmetyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on		508,2

85	B	3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(pyrazin-2-ylmetyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on		508,2
86	A	3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on		493,2
87	B	3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(6-metylpyrazin-2-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on		508,2
88	B	3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(pyridazin-3-ylmetyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on		508,2
89	B	3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(3-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)phenyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on		573,2
90	A	3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-isopropyl-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on		458,2

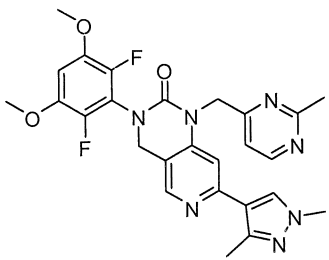
91	B	1-(3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxo-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)xyclopropanacarbonitril		481,2
92	A	3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(pyridin-2-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on		493,2
93	B	3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-((5-isopropylisoxazol-3-yl)metyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on		539,2
94	A	3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(pyridin-2-ylmetyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on		507,2
95	B	3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-((2-metylthiazol-4-yl)metyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on		527,2
96	B	3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-((1-metyl-5-oxopyrolidin-3-yl)metyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on		527,2

97	A	2-(4-(3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxo-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)phenyl)axetonitril		531,2
98	A	3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(4-(metylsulfonyl)phenyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on		570,2
99	A	3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(3-flophenyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on		510,2
100	B	3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on		496,2
101	B	3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-((1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on		524,2
102	A	3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(3,4-diflophenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on		528,2

103	A	3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(3,5-diflophenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on		528,2
104	A	3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(4-metoxyphenyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on		522,2
105	B	3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on		494,2
106	B	3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(5-etylpyrazin-2-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on		522,2
107	B	3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on		508,2
108	A	(R)-3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-((tetrahydrofuran-3-yl)metyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on		500,2

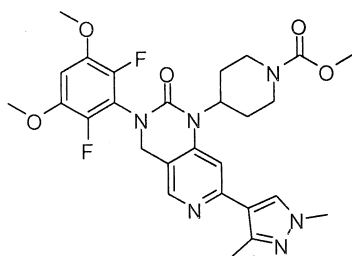
109	A	3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(3-metoxyphenyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on		522,2
110	A	3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(2-flophenyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on		510,2
111	A	3-(3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxo-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)-N-metylbenzensulfonamit		585,2
112	B	3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on		524,2
113	A	4-(3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxo-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)-N,N-dimetylbenzamid		563,2
114	A	3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on		524,2

115	B	3-(2,6-diflo-3,5-dimethoxyphenyl)-7-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on		574,2
116	B	3-(2,6-diflo-3,5-dimethoxyphenyl)-7-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-((2-ethoxypyridin-4-yl)methyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on		551,2
117	B	3-(2,6-diflo-3,5-dimethoxyphenyl)-7-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-((1-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)methyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on		537,2
118	B	3-(2,6-diflo-3,5-dimethoxyphenyl)-7-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-((1-methyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)methyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on		561,2
119	B	3-(2,6-diflo-3,5-dimethoxyphenyl)-7-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(2-oxoindolin-5-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on		547,2
120	B	3-(2,6-diflo-3,5-dimethoxyphenyl)-7-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(2-methyl-3-oxoisindolin-5-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on		561,2

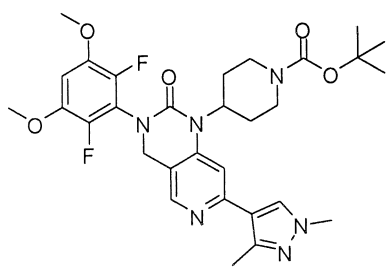
121	B	3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-((2-metylpyrimidin-4-yl)metyl)-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on		522,2
-----	---	--	--	-------

Ví dụ 122

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

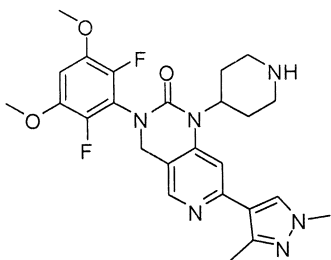


Bước 1. Điều chế *tert*-butyl 4-(3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxo-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)piperidin-1-carboxylat



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các quy trình sử dụng trong Ví dụ 29, Bước 2 (Điều kiện B) và Bước 3, với *tert*-butyl 4-aminopiperidin-1-carboxylat thay thế 4-aminometyl pyridin trong Bước 2. LCMS được tính cho C₃₀H₃₇F₂N₆O₅ [M+H]⁺ m/z: 599,1; Tìm được: 599,1.

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



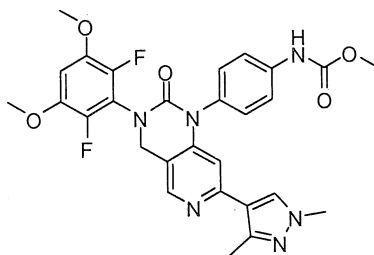
Cặn thô từ *Bước 1* nêu trên được bổ sung metanol (1 mL) và 4,0 M HCL 1,4-đioxan (1 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó được cô đặc. Phần thô được tinh chế trên HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn (24 mg) là muối bis-TFA của nó. LCMS được tính cho $C_{25}H_{29}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 499,2; Tìm được: 499,1.

Bước 3. Điều chế methyl 4-(3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxo-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)piperidin-1-carboxylat

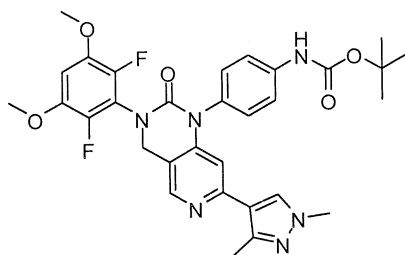
Dung dịch 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-piperidin-4-yl-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on (7,00 mg, 0,0140 mmol) trong tetrahydrofuran (500 μ L) được bổ sung N,N-diisopropyletylamin (9,78 μ L, 0,0562 mmol) và methyl cloformat (1,63 μ L, 0,0211 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm, sau đó được pha loãng với metanol và được tinh chế trực tiếp bằng HPLC pha đảo (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn là muối TFA tương ứng. LCMS được tính cho $C_{27}H_{31}F_2N_6O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 557,2, tìm được 557,2.

Ví dụ 123

Methyl 4-(3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxo-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)phenylcarbammat.

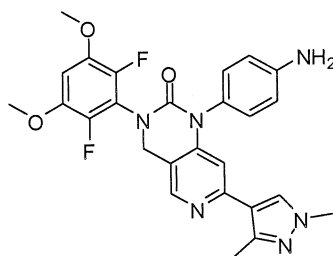


Bước 1. tert-butyl 4-(3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxo-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)phenylcarbamate



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các quy trình sử dụng trong *Ví dụ 29, Bước 2* (Điều kiện B) và *Bước 3*, với tert-butyl 4-aminophenylcarbamate thay thế 4-aminometyl pyridin trong *Bước 2*. LCMS được tính cho $C_{31}H_{33}F_2N_6O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 607,2; Tìm được: 607,2

Bước 2. Điều chế 1-(4-aminophenyl)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on.



Cặn thô từ *Bước 1* nêu trên được bổ sung metanol (1 mL) và 4,0 M HCL 1,4-đioxan (1 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó được cô đặc. Phần thô được tinh chế bằng sắc ký cột (0-10 % metanol trong diclometan). LCMS được tính cho $C_{26}H_{25}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 507,2; Tìm được: 507,2.

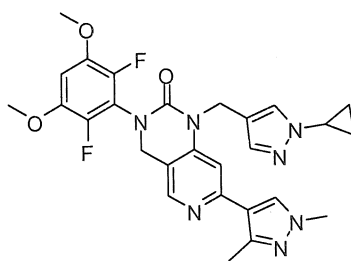
Bước 3. Điều chế metyl 4-(3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxo-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)phenylcarbamate.

Dung dịch 1-(4-aminophenyl)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on (7,00 mg, 0,0140 mmol) trong tetrahydrofuran (500 μ L) được bổ sung N,N-diisopropyletylamin (9,78 μ L,

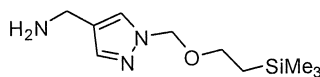
0,0562 mmol) và methyl cloformat (1,63 μ L, 0,0211 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm, sau đó được pha loãng với metanol và được tinh chế trực tiếp bằng HPLC pha đảo (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn là muối TFA tương ứng. LC-MS được tính cho $C_{28}H_{27}F_2N_6O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 565,2, tìm được 565,2.

Ví dụ 124

1-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



Bước 1. Điều chế (1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)metanamin



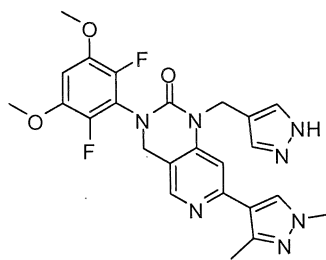
Dung dịch ethyl 1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-4-carboxylat (500 mg, 2 mmol) trong tetrahydrofuran (2 mL) được bổ sung lithi 2,0 M tetrahydroaluminat trong tetrahydrofuran (1,11 mL, 2,22 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, sau đó được dập tắt bằng cách thêm 20 μ L nước, 20 μ L dung dịch NaOH chứa nước 15 %, sau đó thêm 60 μ L nước. Sau khi khuấy thêm 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được lọc qua lớp Celite và được cô đặc.

Cặn nêu trên trong metylen clorua (10 mL) được bổ sung trietylamin (644 μ L, 4,62 mmol) và hỗn hợp được làm mát đến 0 độ. Metansulfonyl clorua (143 μ L, 1,85 mmol) được bổ sung từng giọt và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, sau đó được làm lạnh lại đến 0 độ và được dập tắt bằng cách cẩn thận bổ sung 2 mL nước. Hỗn hợp được rửa với nước muối và lớp chứa nước được tách chiết với metylen clorua bổ sung. Hỗn hợp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và được cô đặc.

Cặn được hòa tan trong N,N-đimetylformamit (10 mL) và bổ sung natri nitrua (180 mg, 2,77 mmol). Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng, sau đó được đập tắt ở 0 độ bằng cách bổ sung 1,5 mL nước. Hỗn hợp được pha loãng với ete dietyl và các lớp được phân tách. Sau đó lớp hữu cơ được rửa với nước và nước muối, sau đó được làm khô trên natri sulfat và được cô đặc.

Cặn được hòa tan trong 1,4-Đioxan (1,5 mL) và bổ sung triphenylphosphin liên kết với nhựa (924 mg, 2,77 mmol). Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ, sau đó bổ sung hỗn hợp gồm đioxan:nước (tổng 1,5 mL) với tỷ lệ 4:1 và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Nhựa được loại ra bằng cách lọc và dung dịch lọc được cô đặc để tạo ra hợp chất mong muốn, được sử dụng mà không cần tiếp tục tinh chế trong bước tiếp theo. LC-MS được tính cho $C_{10}H_{22}N_3OSi$ $[M+H]^+$ m/z: 228,2, tìm được 228,2.

Bước 2. Điều chế 1-((1H-pyrazol-4-yl)metyl)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



Hỗn hợp N-{[4-clo-6-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]metyl}-2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin (50 mg, 0,1 mmol), 1-(1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)metanamin (41,7 mg, 0,183 mmol), (2'-aminobiphenyl-2-yl)(clo)[đixyclohexyl(2',6'-điisopropoxybiphenyl-2-yl)phosphoranyl]paladi (9,5 mg, 0,012 mmol) và xesi cacbonat (120 mg, 0,367 mmol) được bổ sung rượu tert-butyl (2 mL) và bình phản ứng được hút chân không và được nạp lại với nitơ ba lần. Sau đó hỗn hợp được khuấy ở 100 độ qua đêm, tại thời điểm mà LCMS cho thấy sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với diclometan và được lọc qua lớp Celite. Dung dịch lọc được cô đặc.

Cặn được hòa tan trong tetrahydrofuran (2,2 mL) và bổ sung triethylamin (68,2 μ L, 0,489 mmol). Sau khi làm mát đến 0 độ, triphosgen (36,3 mg, 0,122 mmol) được bổ sung vào theo một phần và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó được

dập tắt bằng cách bổ sung 1N NaOH và được khuấy thêm 1 giờ nữa. Sau đó hỗn hợp được tách chiết với etyl axetat và lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và được cô đặc.

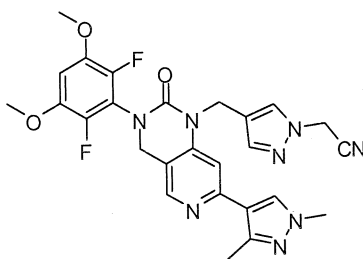
Cặn được hòa tan trong axit trifloaxetic (1,0 mL) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Phân tích LCMS cho thấy sự chuyển hóa hoàn toàn thành sản phẩm mong muốn. Hỗn hợp được cô đặc, sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột (50-100 % etyl axetat trong hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn là bột màu nâu. LC-MS được tính cho $C_{24}H_{24}F_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 496,2, tìm được 496,2.

Bước 3. Điều chế 1-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on.

Hỗn hợp 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(1H-pyrazol-4-ylmetyl)-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on (10 mg, 0,02 mmol), axit xyclopropylboronic (6,93 mg, 0,0807 mmol), natri carbonat (8,56 mg, 0,0807 mmol), đồng(II) điaxetat (7,33 mg, 0,0404 mmol) và 2,2'-bipyridin (6,30 mg, 0,0404 mmol) được hòa tan trong 1,2-dicloetan (200 μ L) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 95 độ qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng với metanol và được tinh chế trực tiếp bằng HPLC pha đảo (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng. LC-MS được tính cho $C_{27}H_{28}F_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 536,2, tìm được 536,2.

Ví dụ 125

2-(4-((3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxo-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)axetonitril

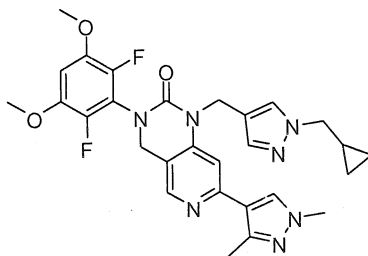


Dung dịch 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(1H-pyrazol-4-ylmetyl)-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on (*Ví dụ 124, Bước 2*; 17 mg, 0,034 mmol) trong N,N-đimetylformamit (500 μ L) ở 0 độ được bổ sung natri hydrua (4,12 mg,

0,172 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 0 độ trong 10 phút. Sau đó bổ sung bromoaxetonitril (23,9 μ L, 0,343 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau đó hỗn hợp phản ứng được pha loãng với metanol và được tinh chế trực tiếp bằng HPLC pha đảo (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn là muối TFA tương ứng. LC-MS được tính cho $C_{26}H_{25}F_2N_8O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 535,2, tìm được 535,2.

Ví dụ 126

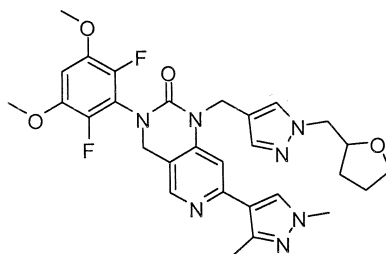
1-((1-(xyclopropylmetyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các quy trình sử dụng trong *Ví dụ 125*, với xyclopropylmetyl bromua thay thế bromoaxetonitril. LCMS được tính cho $C_{28}H_{30}F_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 550,2; Tìm được: 550,2.

Ví dụ 127

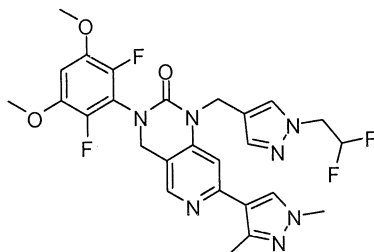
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-((1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các quy trình sử dụng trong *Ví dụ 125*, với 2-(bromometyl)tetrahydrofuran thay thế bromoaxetonitril. LCMS được tính cho $C_{29}H_{32}F_2N_7O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 580,2; Tìm được: 580,2.

Ví dụ 128

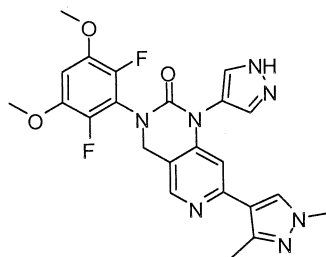
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-((1-(2,2-đifloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



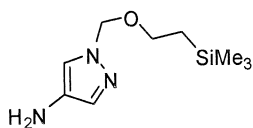
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các quy trình sử dụng trong *Ví dụ 125*, với 2-bromo-1,1-đifloetan thay thế bromoaxetonitril. LCMS được tính cho $C_{26}H_{26}F_4N_7O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 560,2; Tìm được: 560,2.

Ví dụ 129

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(1H-pyrazol-4-yl)-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



Bước 1. Điều chế 1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol-4-amin



Dung dịch 4-nitro-1H-pyrazol 0 độ (250 mg, 2,2 mmol) trong tetrahydrofuran (10 mL) được bổ sung natri hydrua (60 % khối lượng trong dầu khoáng, 63,7 mg,

2,65 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút tại nhiệt độ này. Sau đó bổ sung từng giọt [β -(Trimethylsilyl)etoxy]metyl clorua (430 μ L, 2,43 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm 1 giờ nữa ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước muối và được tách chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (10-80 % etyl axetat trong hexan) để tạo ra nitro pyrazol được bảo vệ bởi hợp chất trung gian.

Cặn được hòa tan trong etyl axetat (2,5 mL) và bổ sung 10 % paladi trên cacbon (240 mg, 0,11 mmol). Bình phản ứng được hút chân không và được nạp lại với khí hydro (0,1 MPa (1 atm)) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được lọc qua lớp Celite và được cô đặc. Cặn được sử dụng mà không cần tiếp tục tinh chế trong bước tiếp theo. LCMS được tính cho $C_9H_{20}N_3OSi$ $[M+H]^+$ m/z: 214,1; Tìm được: 214,2.

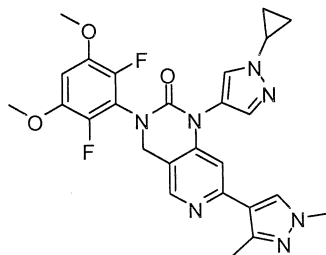
Bước 2. Điều chế 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(1H-pyrazol-4-yl)-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on.

Hỗn hợp N-{[4-clo-6-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]metyl}-2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin (50 mg, 0,1 mmol), 1-{[2-(trimethylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-4-amin (39,1 mg, 0,183 mmol), RuPhos Pd G2 (9,5 mg, 0,012 mmol) và xesi cacbonat (120 mg, 0,367 mmol) được bổ sung rượu tert-butyl (2 mL) và bình phản ứng được hút chân không và được nạp đầy nitơ ba lần. Sau đó hỗn hợp được khuấy ở 100 độ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với diclometan và được lọc qua lớp Celite. Dung dịch lọc được cô đặc.

Cặn được hòa tan trong tetrahydrofuran (2,2 mL) và bổ sung trietylamin (68,2 μ L, 0,489 mmol). Sau khi làm mát đến 0 độ, triphosgen (36,3 mg, 0,122 mmol) được bổ sung vào trong một phần và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó được dập tắt bằng cách bổ sung 1 N NaOH và được khuấy thêm 1 giờ nữa. Sau đó hỗn hợp được tách chiết với etyl axetat và lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (0-15 % metanol trong diclometan) để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu nâu nhạt. Chất rắn này được tinh chế tiếp tục bằng HPLC pha đảo (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn là muối TFA tương ứng. LCMS được tính cho $C_{23}H_{22}F_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 482,2; Tìm được: 482,2.

Ví dụ 130

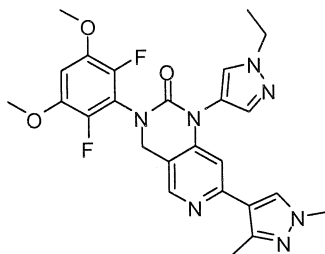
1-(1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các quy trình sử dụng trong *Ví dụ 124, Bước 3* với sản phẩm của *Ví dụ 129* dùng làm nguyên liệu ban đầu. LCMS được tính cho $C_{26}H_{26}F_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 522,2; Tìm được: 522,2.

Ví dụ 131

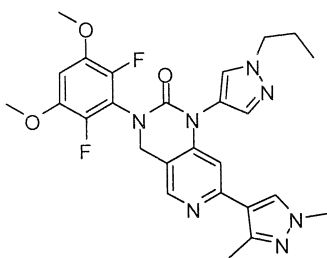
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các quy trình sử dụng trong *Ví dụ 125* với 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(1H-pyrazol-4-yl)-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on (*Ví dụ 129*) thay thế 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(1H-pyrazol-4-ylmetyl)-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on và etyl iodua thay thế bromoaxetonitril. LCMS được tính cho $C_{25}H_{26}F_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 510,2; Tìm được: 510,2.

Ví dụ 132

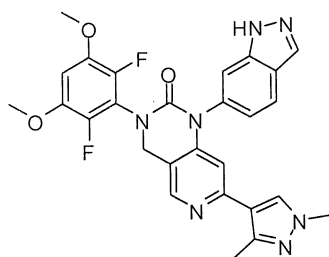
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



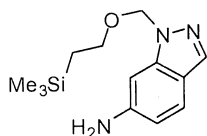
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các quy trình sử dụng trong *Ví dụ 131* với propyl iodua thay thế ethyl iodua. LCMS được tính cho $C_{26}H_{28}F_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 524,2; Tìm được: 524,2.

Ví dụ 133

3-(2,6-difluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-7-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(1H-indazol-6-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



Bước 1. Điều chế 1-((2-(trimethylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-6-amin.



Dung dịch 5-nitroindazol (250 mg, 1,5 mmol) trong tetrahydrofuran (10 mL) ở 0 độ được bổ sung natri hydrua (60 % huyền phù trong dầu khoáng, 67 mg, 1,7 mmol) và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút ở 0 độ. Sau đó bổ sung từng giọt $[\beta$ -(Trimethylsilyl)etoxy]metyl clorua (320 μ L, 1,8 mmol) và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 1 giờ, tại điểm mà LCMS xác nhận sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước và được pha loãng với ethyl axetat. Các lớp được phân tách và lớp chứa nước được tách chiết với ethyl axetat bổ sung. Hỗn hợp

hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng cột (0-35 % ethyl axetat trong hexan) để tạo ra chất trung gian mong muốn.

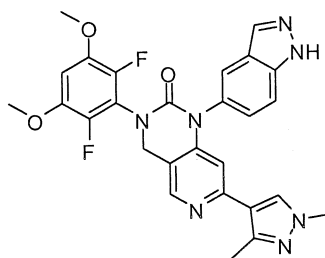
Cặn nêu trên được hòa tan trong ethyl axetat (10 mL) và bổ sung 10 % paladi trên cacbon (0,16 g, 0,15 mmol). Sau đó phản ứng được đặt dưới áp suất bóng khí hydro và được khuấy qua đêm, sau đó được lọc và cô đặc để tạo ra sản phẩm mong muốn được tinh chế bằng sắc ký cột (0-20 % metanol trong diclometan). LCMS được tính cho $C_{13}H_{22}N_3OSi$ $[M+H]^+$ m/z: 264,2; Tìm được: 264,2.

Bước 2. Điều chế 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(1H-indazol-6-yl)-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on.

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các quy trình sử dụng trong *Ví dụ 29, Bước 2* (Điều kiện B) và *Bước 3*, với sản phẩm từ *Bước 1* thay thế xyclopropylmetylamin trong *Bước 2*. LCMS được tính cho $C_{27}H_{24}F_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 532,2; Tìm được: 532,2.

Ví dụ 134

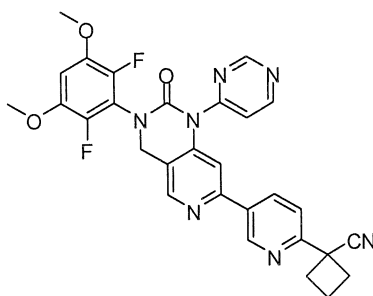
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(1H-indazol-5-yl)-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



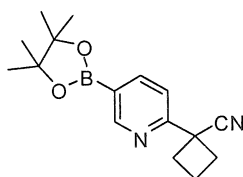
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các quy trình sử dụng trong *Ví dụ 133* với 4-nitroimidazol thay thế 5-nitroimidazol. LCMS được tính cho $C_{27}H_{24}F_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 532,2; Tìm được: 532,2.

Ví dụ 135

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

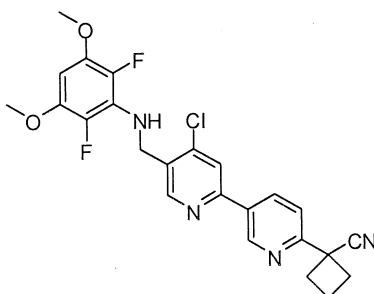


Bước 1. Điều chế 1-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)xyclobutancacbonitril.



Hỗn hợp 1-(6-bromopyridin-3-yl)xyclobutancacbonitril (500 mg, 2 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametyl-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanyl] (802 mg, 3,16 mmol), kali axetat (621 mg, 6,33 mmol), và [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen] điclopalađi (II) (92 mg, 0,13 mmol) trong 1,4-dioxan (8 mL) trước hết được thổi với khí nitơ, và sau đó được khuấy ở 90 °C qua đêm. Sau đó hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng với etyl axetat, được lọc qua lớp celite, và được cô đặc. Sau đó chất thô được tinh chế thông qua sắc ký cột (0 % đến 30 % EtOAc trong hexan) để tạo ra sản phẩm là chất rắn màu vàng. LCMS được tính cho $C_{10}H_{12}BN_2O_2$ $[M+H \text{ cho axit boronic}]^+$ m/z: 203,1; Tìm được: 203,1.

Bước 2. Điều chế 1-(4-clo-5-((2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenylamino)metyl)-2,3'-bipyridin-6'-yl)xyclobutancacbonitril.



Hỗn hợp N-[(4,6-diclopýridin-3-yl)metyl]-2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin (400 mg, 1 mmol), 1-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]xyclobutancacbonitril (330 mg, 1,2 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (120 mg, 0,10 mmol) và kali cacbonat (580 mg, 4,2 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp 1,4-đioxan (5 mL) và nước (1 mL). Bình phản ứng được hút chân không và được nạp lại với nitơ, sau đó được gia nhiệt đến 120 độ trong 2 giờ, tại điểm mà LCMS cho biết sự chuyển hóa gần như hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng natri bicacbonat chứa nước bão hòa và được tách chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (0-30 % etyl axetat trong hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng nhạt. LCMS được tính cho $C_{24}H_{22}ClF_2N_4O_2$ $[M+H]^+$ m/z: 471,1; Tìm được: 471,1.

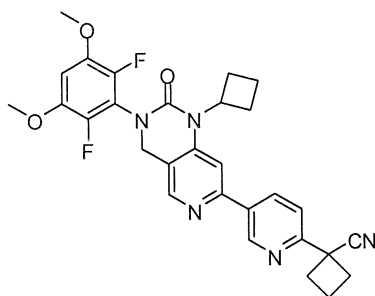
Bước 3. Điều chế 1-(5-(3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-oxo-1-(pyrimidin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)pyridin-2-yl)xyclobutancacbonitril

Hỗn hợp 1-(4-clo-5-[(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)amino]metyl)-2,3'-bipyridin-6'-yl)xyclobutancacbonitril (30,0 mg, 0,0637 mmol), pyrimidin-4-amine (9,09 mg, 0,0956 mmol), RuPhos Pd G2 (4,9 mg, 0,0064 mmol) và xesi cacbonat (62,3 mg, 0,191 mmol) được hòa tan trong rượu tert-butyl (0,6 mL) và bình phản ứng được hút chân không và được nạp lại với nitơ ba lần. Sau đó phản ứng được khuấy ở 95 độ qua đêm. Phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung natri bicacbonat chứa nước bão hòa, sau đó được pha loãng với etyl axetat. Các lớp được phân tách và lớp chứa nước được tách chiết với etyl axetat bổ sung. Hỗn hợp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và được cô đặc.

Cặn được hòa tan trong tetrahydrofuran (0,75 mL) và bổ sung triethylamin (25,8 mg, 0,255 mmol). Sau khi làm mát đến 0 độ, triphosgen (18,9 mg, 0,0637 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó được pha loãng với metanol và được tinh chế bằng HPLC pha ngược (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn là muối TFA tương ứng. LCMS được tính cho $C_{29}H_{24}F_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 556,2; Tìm được: 556,2.

Ví dụ 136

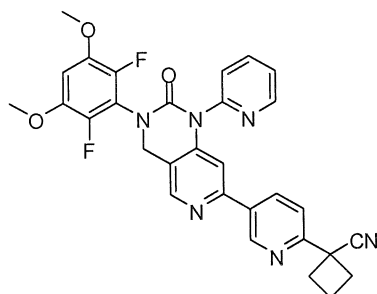
1-(5-(1-xyclobutyl-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)pyridin-2-yl)xyclobutancacbonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các quy trình sử dụng trong *Ví dụ 135, Bước 3* với xyclobutylamin thay thế pyrimidin-4-amin. LCMS được tính cho $C_{29}H_{28}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 532,2; Tìm được: 532,2.

Ví dụ 137

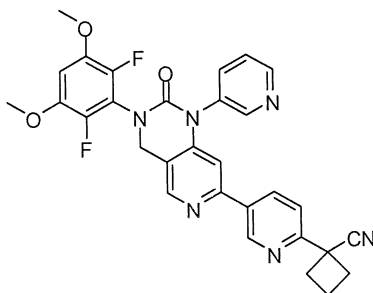
1-(5-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-2-oxo-1-(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)pyridin-2-yl)xyclobutancacbonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các quy trình sử dụng trong *Ví dụ 135, Bước 3* với 2-aminopyridin thay thế pyrimidin-4-amin. LCMS được tính cho $C_{30}H_{25}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 555,2; Tìm được: 555,2.

Ví dụ 138

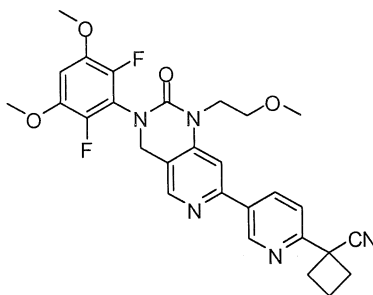
1-(5-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-2-oxo-1-(pyridin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)pyridin-2-yl)xyclobutancacbonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các quy trình sử dụng trong *Ví dụ 135, Bước 3* với 3-aminopyridin thay thế pyrimidin-4-amin. LCMS được tính cho $C_{30}H_{25}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 555,2; Tìm được: 555,2.

Ví dụ 139

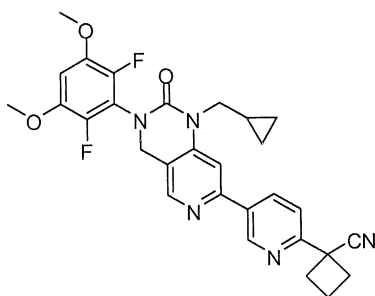
1-(5-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-(2-methoxyethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)pyridin-2-yl)xyclobutancacbonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các quy trình sử dụng trong *Ví dụ 135, Bước 3* với 2-methoxy etylamin thay thế pyrimidin-4-amin. LCMS được tính cho $C_{28}H_{28}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 536,2; Tìm được: 536,2.

Ví dụ 140

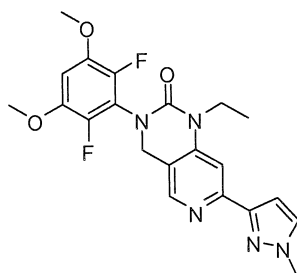
1-(5-(1-xyclopropylmetyl-3-(2,6-difluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)pyridin-2-yl)xyclobutancacbonitril



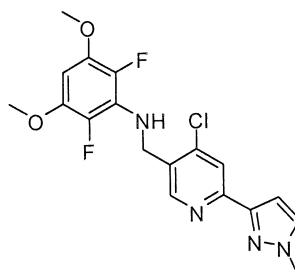
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các quy trình sử dụng trong *Ví dụ 135*, *Bước 3* với xyclopropylmetyl amin thay thế pyrimidin-4-amin. LCMS được tính cho $C_{29}H_{28}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 532,2; Tìm được: 532,2.

Ví dụ 141

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-7-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



Bước 1. Điều chế N-((4-clo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pyridin-3-yl)metyl)-2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin.



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các quy trình sử dụng trong *Ví dụ 135*, *Bước 2* với 1-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol thay thế 1-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-

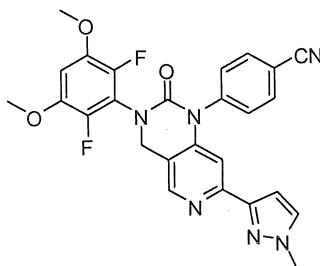
yl)pyridin-2-yl)xyclobutancarbonitril. LCMS được tính cho $C_{18}H_{18}ClF_2N_4O_2$ $[M+H]^+$ m/z: 395,1; Tìm được: 395,1.

Bước 2. Điều chế 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-7-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on.

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các quy trình sử dụng trong *Ví dụ 135, Bước 3* với *N-((4-clo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pyridin-3-yl)metyl)-2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin* (*Bước 1*) thay thế *1-(4-clo-5-((2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenylamino)metyl)-2,3'-bipyridin-6'-yl)xyclobutancarbonitril* và etylamin thay thế pyrimidin-4-amin. LCMS được tính cho $C_{21}H_{22}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 430,2; Tìm được: 430,2.

Ví dụ 142

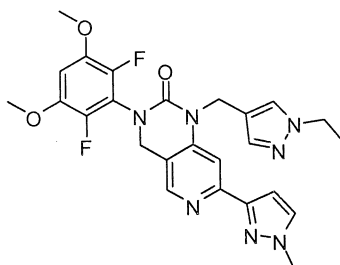
4-(3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-oxo-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)benzonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các quy trình sử dụng trong *Ví dụ 141, Bước 2* với 4-amino benzonitril thay thế etylamin. LCMS được tính cho $C_{26}H_{21}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 503,2; Tìm được: 503,2.

Ví dụ 143

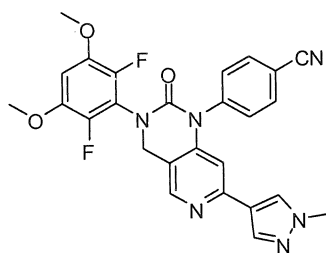
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-7-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



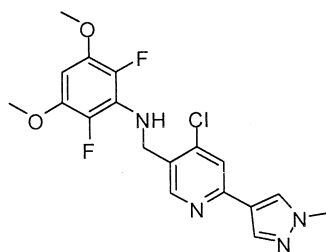
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các quy trình sử dụng trong *Ví dụ 141*, *Bước 2* (1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)metanamin thay thế etylamin. LCMS được tính cho $C_{25}H_{26}F_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 510,2; Tìm được: 510,2.

Ví dụ 144

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



Bước 1. Điều chế N-((4-clo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)metyl)-2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin.



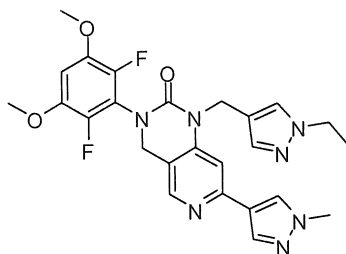
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các quy trình sử dụng trong *Ví dụ 135*, *Bước 2* với 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol thay thế 1-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)xyclobutancacbonitril. LCMS được tính cho $C_{18}H_{18}ClF_2N_4O_2$ $[M+H]^+$ m/z: 395,1; Tìm được: 395,1.

Bước 2. Điều chế 4-(3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxo-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)benzonitril.

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các quy trình sử dụng trong *Ví dụ 135, Bước 3* với 4-amino benzonitril thay thế pyrimidin-4-amin. LCMS được tính cho $C_{26}H_{21}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 503,2; Tìm được: 503,2.

Ví dụ 145

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-7-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on

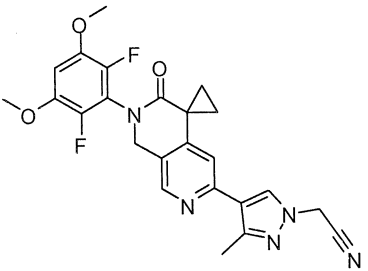
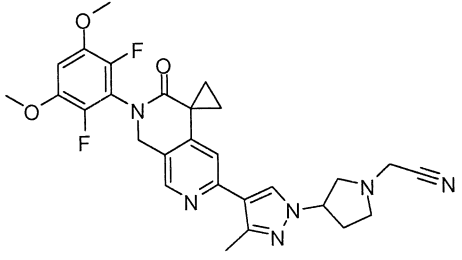
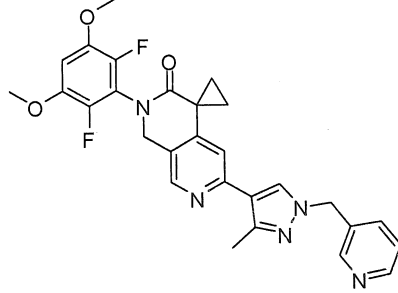
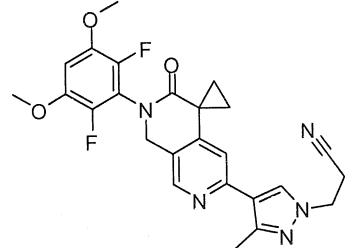
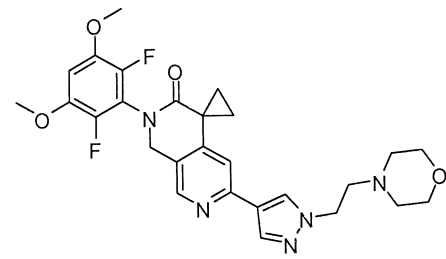
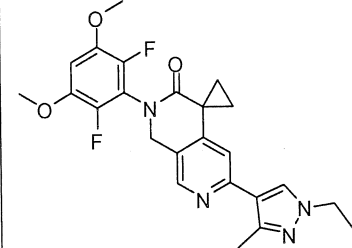


Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các quy trình sử dụng trong *Ví dụ 144, Bước 2* với (1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)metanamin thay thế 4-amino benzonitril. LCMS được tính cho $C_{25}H_{26}F_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 510,2; Tìm được: 510,2.

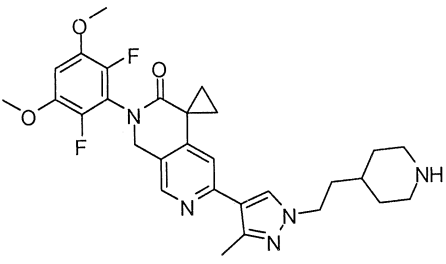
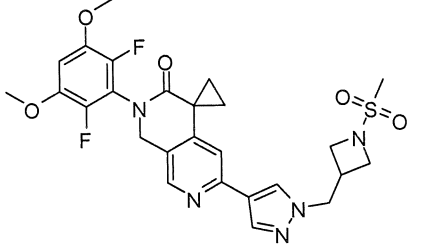
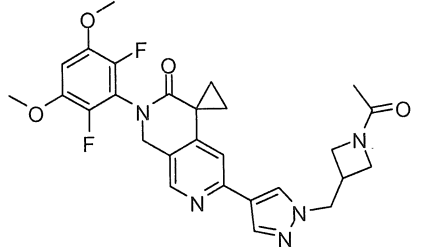
Bảng 6. Các hợp chất trong Bảng 6 được điều chế theo các quy trình tổng hợp được trình bày trong Sơ đồ 3 và Ví dụ 1, sử dụng các nguyên liệu ban đầu phù hợp

Ví dụ	Tên	Cấu trúc	LCMS (M+H) ⁺
146	2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-6'-(3-metyl-1-(3-morpholinopropyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on		554,1

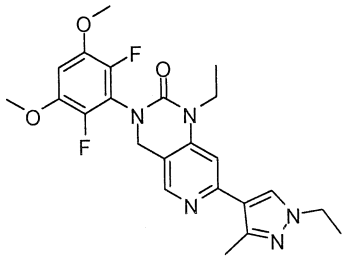
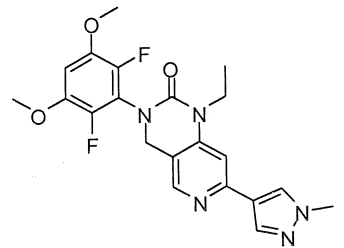
147	2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6'-(1-(1-(metylsulfonyl)pyrolidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on		560,1
148	2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6'-(1-(2-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on		602,3
149	1-(4-(2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-dihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-6'-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutancarbonitril		506,2
150	6'-(1-(1-axetylpyrolidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on		524,2
151	2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6'-(1-(3-morpholinopropyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on		540,1
152	2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6'-(1-(2-(4-metoxypiperidin-1-yl)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on		554,2

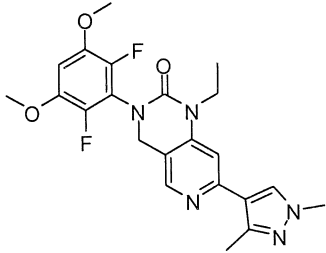
153	2-(4-(2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-dihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-6'-yl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)axetonitril		466,2
154	2-(3-(4-(2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-dihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-6'-yl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrolidin-1-yl)axetonitril		535,1
155	2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6'-(3-metyl-1-(pyridin-3-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on		518,1
156	3-(4-(2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-dihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-6'-yl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)propannitril		480,1
157	2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6'-(1-(2-morpholinoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on		526,2
158	2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6'-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on		455,1

159	2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6'-(3-metyl-1-(2-morpholino-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on		554,2
160	2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6'-(2-(dimethylamino)thiazol-4-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on		473,1
161	2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6'-(1-(2-(3-metoxypyrolidin-1-yl)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on		540,2
162	2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6'-{1-[(1,1-dioxido-1,2-thiazinan-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-yl}-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on		560,1
163	2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6'-(3-metyl-1-(1-metylpyrolidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on		510,2
164	2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6'-(1-(2-(dimethylamino)etyl)-3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on		498,4

165	2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-6'-(3-metyl-1-(2-(piperidin-4-yl)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on		538,2
166	2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-6'-(1-((1-(metylsulfonyl)azetidin-3-yl)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on		560,1
167	6'-(1-((1-axetylazetidin-3-yl)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on		524,2

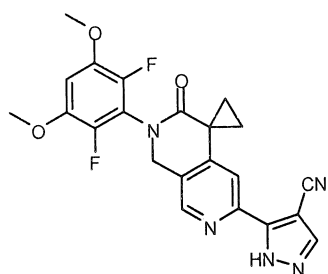
Bảng 7. Các hợp chất trong Bảng 7 được điều chế theo các quy trình tổng hợp được trình bày trong Sơ đồ 4 và Ví dụ 22, sử dụng các nguyên liệu ban đầu phù hợp

Ví dụ	Tên/ ¹ H NMR	Cấu trúc	LCMS (M+H)+
168	3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-7-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on: ¹ H NMR (500 MHz, dmso) δ 8,38 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,09 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,14 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 4,02 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,91 (s, 6H), 2,45 (s, 3H), 1,41 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,23 (t, J = 7,0 Hz, 3H).		458,2
169	3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-7-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on		430,2

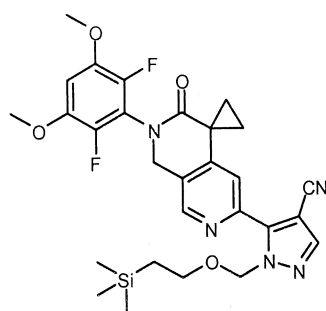
170	3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-etyl-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on		444,2
-----	--	--	-------

Ví dụ 171

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



Bước 1: 5-(2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-đihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-6'-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril



6'-clo-2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1',2'-đihydro-3'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'-on (0,507 g, 1,33 mmol), 1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-4-cacbonitril (0,342 g, 1,53 mmol), paladi axetat (29,9 mg, 0,133 mmol), axit trimetylxetic (34,0 mg, 0,333 mmol), kali cacbonat (0,552 g, 4,00 mmol) và đi-1-đamantyl(butyl)phosphin (71,6 mg, 0,200 mmol) được trộn trong *N,N*-đimetylformamit (2,67 mL) và 1,4-đioxan (2,67 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 130 °C trong 1,5 giờ. Phản thô được pha loãng với DCM, và được lọc qua Celite. Dung dịch lọc được cô đặc. Cặn được

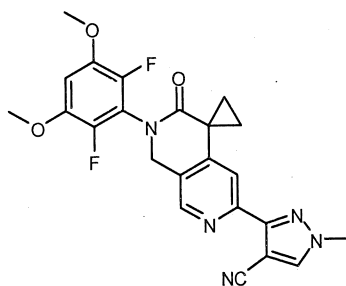
tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (35-60 % EtOAc/Hex) để tạo ra 760 mg sản phẩm liên kết mong muốn (không tinh khiết 100 %). $R_f = 0,41$ (50 % EtOAc/Hex). LC/MS được tính cho $C_{28}H_{32}F_2N_5O_4Si$ $[M+H]^+$ m/z : 568,2; tìm được: 568,2.

Bước 2: 5-(2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-đihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-6'-yl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril

Axit trifloaxetic (0,464 mL, 6,02 mmol) được bổ sung vào dung dịch 5-[2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-đihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-6'-yl]-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-4-cacbonitril (171 mg, 0,301 mmol) trong DCM. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ. Hỗn hợp tạo ra được cô đặc, và NH_4OH trong MeOH được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Phần thô được pha loãng với nước và được tách chiết với DCM. Pha hữu cơ được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (4-10 % MeOH/DCM) để tạo ra 49,0 mg sản phẩm. LC/MS được tính cho $C_{22}H_{18}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z : 438,1; tìm được: 438,2.

Ví dụ 172

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

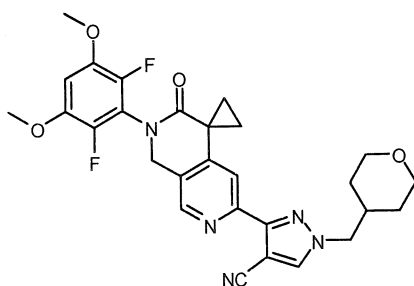


Xesi Cacbonat (13,1 mg, 0,0402 mmol) được bổ sung vào dung dịch 5-[2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-đihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-6'-yl]-1H-pyrazol-4-cacbonitril (*Ví dụ 171*: 8,8 mg, 0,020 mmol) trong N,N -đimetylformamit (150 μ L), tiếp theo là metyl iotua (7,14 mg, 0,0503 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Phần thô được pha loãng với DCM và được lọc. Dung dịch lọc được cô đặc. Cặn được pha loãng với MeOH và được tinh chế qua LC/MS điều chế pH 2

(MeCN/nước với TFA) để tạo ra sản phẩm là chất rắn màu trắng (muối TFA). LC/MS được tính cho $C_{23}H_{20}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 452,2; tìm được: 452,2.

Ví dụ 173

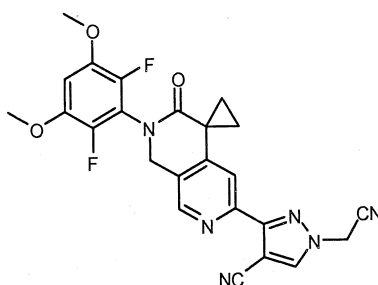
3-(2'-(2,6-điflo-3,5-đimethoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-đihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-6'-yl)-1-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril



Xesi Cacbonat (10,4 mg, 0,0320 mmol) được bổ sung vào dung dịch 5-[2'-(2,6-điflo-3,5-đimethoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-đihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-6'-yl]-1H-pyrazol-4-cacbonitril (*Ví dụ 171*: 7,0 mg, 0,016 mmol) và 4-(bromometyl)tetrahydro-2H-pyran (7,16 mg, 0,0400 mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (120 μ L). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Phần thô được pha loãng với DCM và được lọc. Dung dịch lọc được cô đặc. Cặn được pha loãng với MeOH và được tinh chế qua LC/MS điều chế pH 2 (MeCN/nước với TFA) để tạo ra sản phẩm là chất rắn màu trắng (muối TFA). LC/MS được tính cho $C_{28}H_{28}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 536,2; tìm được: 536,1.

Ví dụ 174

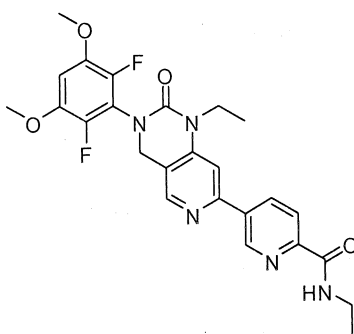
1-(xyanometyl)-3-(2'-(2,6-điflo-3,5-đimethoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-đihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-6'-yl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril



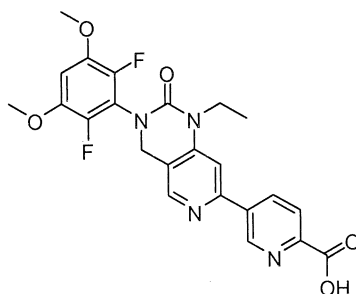
Xesi Cacbonat (10,4 mg, 0,0320 mmol) được bổ sung vào dung dịch 5-[2'-(2,6-điflo-3,5-đimethoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-đihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-6'-yl]-1H-pyrazol-4-carbonitril (*Ví dụ 171*: 7,0 mg, 0,016 mmol) và bromoaxetonitril (4,80 mg, 0,0400 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (120 μ L). Hỗn hợp được khuấy ở 40 °C trong 2 giờ. Phần thô được pha loãng với DCM và được lọc. Dung dịch lọc được cô đặc. Cặn được pha loãng với MeOH và được tinh chế qua LC/MS điều chế pH 2 (MeCN/nước với TFA) để tạo ra sản phẩm là chất rắn màu trắng (muối TFA). LC/MS được tính cho $C_{24}H_{19}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z : 477,1; tìm được: 477,2.

Ví dụ 175

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



Bước 1: Axit 5-(3-(2,6-điflo-3,5-đimethoxyphenyl)-1-etyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)picolini



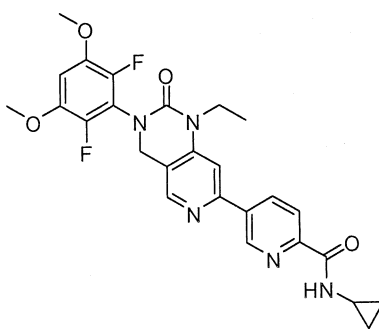
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các quy trình sử dụng trong *Ví dụ 22*, *Bước 2* với axit 6-(methoxycarbonyl)pyridin-3-ylboronic thay thế axit phenyl boronic. LC/MS được tính cho $C_{23}H_{21}F_2N_4O_5$ $[M+H]^+$ m/z : 471,1; Tìm được: 471,2.

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

Hỗn hợp axit 5-(3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)picolinic (10 mg, 0,021 mmol) từ bước trước, Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphoni hexaflophosphat (11 mg, 0,025 mmol), và Et₃N (15 µL, 0,11 mmol) trong DMF (1,5 mL) ở nhiệt độ phòng được bổ sung EtNH₂ (2,0 M trong THF, 53 µL, 0,11 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, được pha loãng với MeOH, và được tinh chế trực tiếp qua LC/MS điều chế pH 2 (MeCN/nước với TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (muối TFA). LC/MS được tính cho C₂₅H₂₆F₂N₅O₄ [M+H]⁺ m/z: 498,2; Tìm được: 498,2. ¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9,32 (dd, *J* = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 8,87 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,67 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,15 (dd, *J* = 8,2, 0,7 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,07 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,07 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,90 (s, 6H), 3,42 – 3,32 (m, 2H), 1,23 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,15 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ví dụ 176

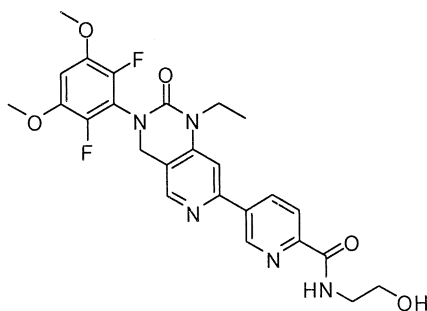
N-xyclopropyl-5-(3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)picolinamit



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các quy trình sử dụng trong *Ví dụ 175*, *Bước 2* với xyclopropylamin thay thế EtNH₂ (2,0 M trong THF). LC/MS được tính cho C₂₆H₂₆F₂N₅O₄ [M+H]⁺ m/z: 510,2; Tìm được: 510,2.

Ví dụ 177

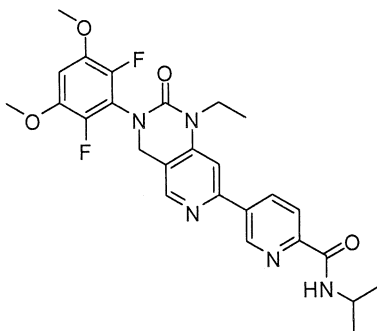
5-(3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)-N-(2-hydroxyetyl)picolinamit



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các quy trình sử dụng trong *Ví dụ 175, Bước 2* với etanolamin thay thế EtNH₂ (2,0 M trong THF). LC/MS được tính cho C₂₅H₂₆F₂N₅O₅ [M+H]⁺ m/z: 514,2; Tìm được: 514,2.

Ví dụ 178

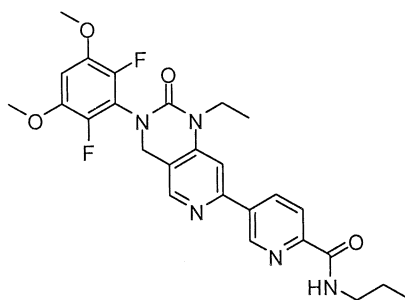
5-(3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)-N-isopropylpicolinamit



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các quy trình sử dụng trong *Ví dụ 175, Bước 2*, với 2-propanamin thay thế EtNH₂ (2,0 M trong THF). LC/MS được tính cho C₂₆H₂₈F₂N₅O₄ [M+H]⁺ m/z: 512,2; Tìm được: 512,2.

Ví dụ 179

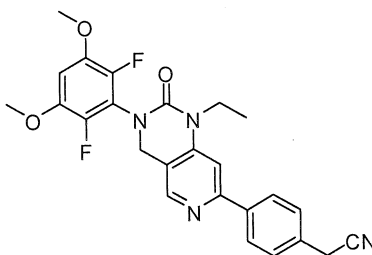
5-(3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)-N-propylpicolinamit



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các quy trình sử dụng trong *Ví dụ 175, Bước 2*, với 1-propanamin thay thế EtNH₂ (2,0 M trong THF). LC/MS được tính cho C₂₆H₂₈F₂N₅O₄ [M+H]⁺ m/z: 512,2; Tìm được: 512,2.

Ví dụ 180

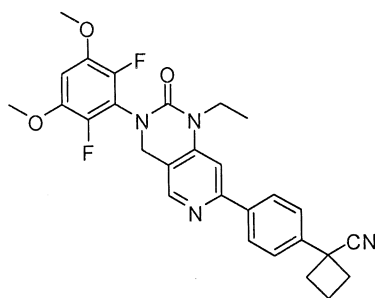
2-(4-(3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)phenyl)axetonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các quy trình sử dụng trong *Ví dụ 22, bước 2*, với axit 4-(xyanometyl)phenylboronic thay thế axit phenyl boronic. LC/MS được tính cho C₂₅H₂₃F₂N₄O₃ [M+H]⁺ m/z: 465,2; Tìm được: 465,1.

Ví dụ 181

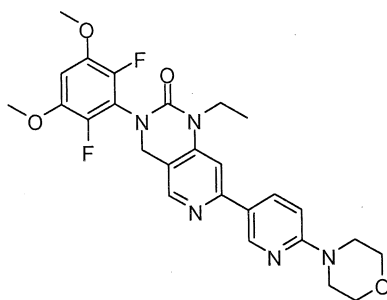
1-(4-(3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)phenyl)xyclobutancacbonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các quy trình sử dụng trong *Ví dụ 22, Bước 2*, với 1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)xyclobutancarbonitril thay thế axit phenyl boronic. LC/MS được tính cho $C_{28}H_{27}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 505,2; Tìm được: 505,2.

Ví dụ 182

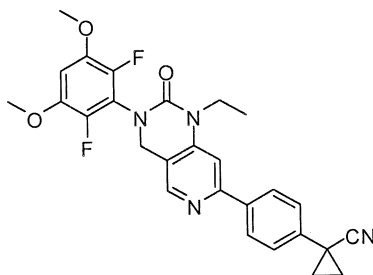
3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxypheyl)-1-etyl-7-(6-morpholinopyridin-3-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các quy trình sử dụng trong *Ví dụ 22, Bước 2*, với 4-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)morpholin thay thế axit phenyl boronic. LC/MS được tính cho $C_{26}H_{28}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 512,2; Tìm được: 512,2.

Ví dụ 183

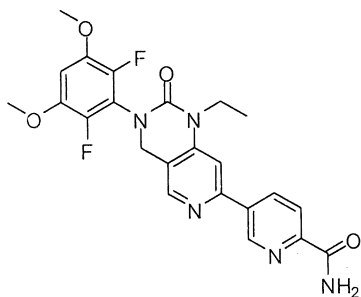
1-(4-(3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxypheyl)-1-etyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)phenyl)xyclopropancarbonitril



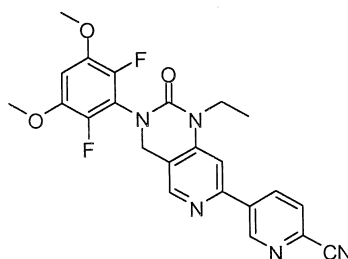
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các quy trình sử dụng trong *Ví dụ 22, Bước 2*, với axit 4-(1-cyano-2-methylcyclopropyl)phenylboronic thay thế axit phenyl boronic. LC/MS được tính cho $C_{27}H_{25}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 491,2; Tìm được: 491,2.

Ví dụ 184

5-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-ethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)picolinamit



Bước 1: 5-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-ethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)picolinonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các quy trình sử dụng trong *Ví dụ 22, Bước 2*, với 5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-

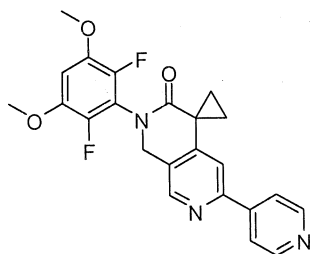
yl)picolinonitril thay thế axit phenyl boronic. LC/MS được tính cho $C_{23}H_{20}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z : 452,2; Tìm được: 452,1.

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

Hỗn hợp 5-(3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridō[4,3-d]pyrimidin-7-yl)picolinonitril (94 mg, 0,21 mmol) trong dung dịch NaOH (1,0 M trong H_2O) (1,20 mL) và etanol (3,6 mL) được khuấy ở 80 °C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm mát ở nhiệt độ phòng, được dập tắt với dung dịch HCL (12,0 M trong H_2O , 120 μ L), và được cô đặc. Sau đó chất thô được tinh chế qua LC/MS điều chế pH 2 (MeCN/nước với TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (muối TFA). LC/MS được tính cho $C_{23}H_{22}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z : 470,2; Tìm được: 470,1.

Ví dụ 185

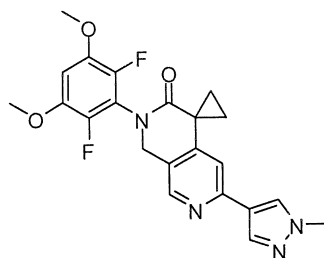
2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-6'-(pyridin-4-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các quy trình sử dụng trong *Ví dụ 1*, *Bước 7*, với 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin thay thế axit (5-amino-2-methylphenyl)boronic. LC/MS được tính cho $C_{23}H_{20}F_2N_3O_3$ $[M+H]^+$ m/z : 424,1; Tìm được: 424,2.

Ví dụ 186

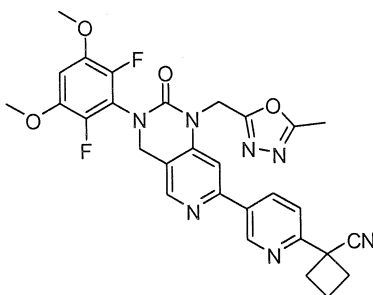
2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-6'-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1',2'-đihydro-3'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các quy trình sử dụng trong *Ví dụ 1, Bước 7*, với 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol thay thế axit (5-amino-2-metylphenyl)boronic. LC/MS được tính cho $C_{22}H_{21}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 427,2; Tìm được: 427,1.

Ví dụ 187

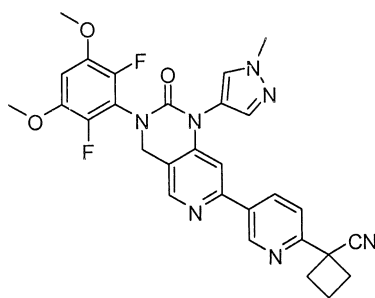
1-(5-{3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-[(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl}pyridin-2-yl)xyclobutancacbonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các quy trình sử dụng trong *Ví dụ 135, Bước 3* với 1-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metanamin thay thế pyrimidin-4-amin. LCMS được tính cho $C_{29}H_{26}F_2N_7O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 574,2; Tìm được: 574,2.

Ví dụ 188

1-{5-[3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl]pyridin-2-yl}xyclobutancacbonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các quy trình sử dụng trong *Ví dụ 135, Bước 3* với 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin thay thế pyrimidin-4-amin. LCMS được tính cho $C_{29}H_{26}F_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 558,2; Tìm được: 558,1.

Ví dụ A

Xét nghiệm enzym FGFR

Hiệu lực chất ức chế của các hợp chất được lấy làm ví dụ đã được đo trong xét nghiệm enzym đo lường sự phosphoryl hóa peptit bằng các phép đo FRET để phát hiện sự hình thành sản phẩm. Các chất ức chế được pha loãng tuần tự trong DMSO và lượng có thể tích 0,5 μ L được cho vào các lỗ của đĩa 384 lỗ. Đối với FGFR3, thể tích 10 μ L enzym FGFR3 (Millipore) được pha loãng trong dung dịch đệm xét nghiệm (50 mM HEPES, 10 mM $MgCl_2$, 1 mM EGTA, Tween-20 0,01 %, 5 mM DTT, pH 7,5) được cho vào đĩa và được ủ trước trong khoảng thời gian 5-10 phút và lên đến 4 giờ. Các đối chứng phù hợp (không có enzym và enzyme không có chất ức chế) đều có trên đĩa. Xét nghiệm được bắt đầu bằng việc bổ sung 10 μ L dung dịch chứa cơ chất peptit EQEDEPEGDYFEWLE được biotin hóa (SỐ ID TRÌNH TỰ: 1) và ATP (các nồng độ cuối lần lượt là 500 nM và 140 μ M) trong dung dịch đệm xét nghiệm vào các lỗ. Đĩa được ủ ở 25 °C trong 1 giờ. Các phản ứng kết thúc bằng việc bổ sung 10 μ L/lỗ dung dịch dập tắt (50 mM Tris, 150 mM NaCl, 0,5 mg/mL BSA, pH 7,8; 30 mM EDTA với các thuốc thử Perkin Elmer Lance với 3,75 nM kháng thể Eu PY20 và 180 nM APC-Streptavidin). Đĩa được cân bằng trong ~1 giờ trước khi quét các lỗ trên thiết bị đọc đĩa PheraStar (BMG Labtech).

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

GraphPad prism3 được sử dụng để phân tích dữ liệu. Các giá trị IC_{50} thu được bằng cách làm khớp dữ liệu với phương trình về đáp ứng liều sigma với độ dốc thay đổi. $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{Log}IC_{50} - X) * \text{HillSlope}))}$ trong đó X là lôgarit của nồng độ và Y là sự đáp ứng. Các hợp chất có IC_{50} nhỏ hơn hoặc bằng 1 μM được xem là hoạt tính.

Các hợp chất của sáng chế được tìm thấy là các chất ức chế chọn lọc của FGFR3 và/hoặc FGFR4 theo các xét nghiệm enzym FGFR. Các hợp chất có Công thức (I') và (I) và tất cả hợp chất được mô tả trong tài liệu này đã được thử nghiệm và biểu hiện IC_{50} nhỏ hơn 1 μM .

Bảng 1 cung cấp dữ liệu IC_{50} cho các hợp chất của sáng chế được xét nghiệm trong Xét nghiệm enzym FGFR sau khi pha loãng trong dung dịch đệm xét nghiệm, được cho vào đĩa và được ủ trước trong 4 giờ. Ký hiệu: “+” biểu thị IC_{50} nhỏ hơn 10 nM; “++” biểu thị IC_{50} lớn hơn hoặc bằng 10 nM nhưng nhỏ hơn 30 nM; “+++” biểu thị IC_{50} lớn hơn hoặc bằng 30 nM nhưng nhỏ hơn 200 nM; và “++++” biểu thị IC_{50} lớn hơn hoặc bằng 200 nM. Bảng 2 cung cấp các tỷ lệ IC_{50} biểu thị tính chọn lọc FGFR4. Bảng 2A cung cấp các tỷ lệ IC_{50} biểu thị tính chọn lọc FGFR3 của hợp chất.

Bảng 1

Ví dụ số	FGFR1 IC_{50} (nM)	FGFR2 IC_{50} (nM)	FGFR3 IC_{50} (nM)	FGFR4 IC_{50} (nM)
1	++++	++++	++++	+++
2	++++	++++	++++	+++
3	++++	++++	++++	++
4	+++	+++	+++	+
5	+++	++	++	+
6	++++	++++	+++	+
7	++++	++++	++++	+++
8	++++	++++	+++	++
9	+++	+++	++	++
10	+++	++	++	+
11	++++	++++	++++	++
12	++++	+++	+++	+
13	++++	+++	+++	+
14	++++	+++	+++	+
15	+++	+++	+++	+
16	++++	+++	+++	+

17	++++	+++	++	++
18	++	+	+	++
19	++	+	+	+
20	+++	++	++	++
21	++	+	+	++
22	+++	++	++	++
23	+++	+	+	+
24	++	+	+	++
25	++	+	+	++
26	++	+	+	++
27	++	+	+	++
28	++++	+++	+++	++++
29	++	+	+	++
30	++	+	+	++
31	++	+	+	++
32	++	+	+	++
33	+++	+	+	+++
34	+++	++	+	+++
35	++	+	+	++
36	++	+	+	++
37	++	+	+	+++
38	+++	++	+	+++
39	++	+	+	+
40	+++	+	+	+++
41	+++	++	++	+++
42	++++	+++	+++	++++
43	++++	+++	++	+++
44	+++	++	+	+++
45	+++	++	+	+++
46	++	+	+	++
47	+++	+	+	+++
48	++	+	+	++
49	+++	+	+	+++

50	+++	++	++	++
51	++++	+++	+++	++++
52	+++	++	+	++
53	++	+	+	++
54	+++	+	+	++
55	++	+	+	+
56	++++	+++	+++	+++
57	++++	+++	++	+++
58	+++	+	+	++
59	+++	++	++	+++
60	+++	++	+	+++
61	++++	+++	++	++++
62	+++	++	+	+++
63	+++	++	+	+++
64	+++	++	+	+++
65	+++	+	+	+++
66	++++	+++	++	+++
67	+++	+	+	+++
68	+++	++	+	+++
69	+++	++	+	+++
70	+++	++	++	+++
71	+++	+++	++	+++
72	+	+	+	+
73	+++	++	++	+++
74	+++	+++	++	+++
75	+++	+++	++	+++
76	+++	+++	++	+++
77	++	+	+	+++
78	+++	++	+	+++
79	+++	+	+	+++
80	+++	++	+	+++
81	+++	++	++	++++
82	+++	+	+	+++

83	+++	+++	++	++++
84	+++	+	+	+++
85	+++	++	+	+++
86	+++	++	++	+++
87	+++	+	+	+++
88	+	+	+	+
89	++	+	+	+++
90	+++	++	+	+++
91	+++	+	+	+++
92	+++	++	++	+++
93	+++	+	+	+++
94	+	+	+	++
95	++	+	+	+++
96	+++	++	++	+++
97	+++	+	+	+++
98	+++	++	++	+++
99	+++	+	+	+++
100	+++	++	++	+++
101	+	+	+	++
102	+++	++	++	+++
103	+++	++	++	+++
104	++	+	+	+++
105	+++	++	++	+++
106	+++	+++	++	+++
107	+++	++	++	+++
108	+++	++	++	+++
109	++	+	+	+++
110	++	+	+	+++
111	++	+	+	+++
112	+++	+	+	+++
113	+++	+	++	+++
114	+++	++	++	+++
115	+++	+	+	+++

122	++++	++	++	+++
123	++++	+	+	++
124	+	+	+	+
125	++++	+	++	+++
129	++	+	+	+++
130	++++	++	++	+++
131	++++	++	++	++++
132	++++	++	++	+++
133	++	+	+	+++
134	++	+	+	+++
135	++++	+	+	+++
146	++++	++	+	+++
147	++	+	+	+
148	++++	++	+	++
149	++++	+	+	+++
150	+	+	+	+
151	+	+	+	+
152	++	+	+	++
153	++++	++	+	++
154	++++	++	++	+++
155	++++	++++	++	+++
156	++++	++	+	++
157	++	+	+	+
158	++++	+	+	++
159	++++	++	++	+++
160	++	+	+	++
161	++	+	+	++
162	++	+	+	+
163	++++	+	+	+++
164	++++	++	++	+++
165	++	+	+	++
166	++	+	+	++
167	+	+	+	++

168	++	+	+	++
169	+	+	+	++
170	++	+	+	++
171	+++	+++	+++	+
172	++++	++++	++++	++
173	++++	++++	++++	++
174	++++	++++	++++	++
175	+++	+	+	+++
176	++	+	+	++
177	++	+	+	++
178	++	+	+	++
179	++	+	+	++
180	+++	+	+	++
181	+++	+	+	+++
182	++	+	+	++
183	++	+	+	+++
184	++	+	+	++
185	++	+	+	++
186	+	+	+	+
187	+++	+	+	+++
188	+++	++	++	+++

Bảng 2:

Ví dụ số	FGFR1/ FGFR4	FGFR2/ FGFR4	FGFR3/ FGFR4
1	>25	>25	>25
2	>10	>10	>10
3	>25	>25	>10
4	>25	>10	>10
5	>10	>5	>1
6	>100	>100	>25
7	>50	>25	>25
8	>50	>10	>10

9	>10	>1	>1
10	>25	>25	>10
11	>25	>25	>10
12	>50	>25	>10
13	>50	>25	>10
14	>50	>10	>1
15	>50	>25	>10
16	>50	>25	>10
171	>10	>10	>10
172	>50	>25	>10
173	>100	>100	>50
174	>100	>10	>25

Bảng 2A

Ví dụ số	FGFR1/ FGFR3	FGFR4/ FGFR3
4	>1	
5	>3	
6	>3	
7	>1	
8	>5	
9	>3	
10	>1	
11	>1	
12	>3	
13	>3	
14	>5	
15	>3	
16	>1	
17	>10	
18	>5	
19	>5	
20	>5	

21	>5	
22	>5	
23	>5	
24	>5	
25	>5	>5
26	>5	>5
27	>10	>10
28	>10	>25
29	>1	>5
30	>1	>5
31	>5	>10
32	>1	>5
33	>5	>5
34	>5	>10
35	>5	>10
36	>5	>10
37	>1	>10
38	>5	>5
39	>10	>10
40	>10	>10
41	>1	>5
42	>5	>1
43	>10	>5
44	>10	>10
45	>10	>10
46	>10	>10
47	>10	>10
48	>10	>10
49	>5	>1
50	>1	>1
51	>1	>1
52	>10	>1
53	>5	>5

54	>5	>1
55	>10	>5
56	>5	>1
57	>10	>10
58	>10	>10
59	>10	>10
60	>10	>5
61	>10	>5
62	>10	>5
63	>10	>5
z64	>10	>10
65	>5	>10
66	>5	>5
67	>5	>10
68	>5	>5
69	>5	>5
70	>5	>5
71	>5	>3
72	>5	>10
73	>5	>10
74	>5	>5
75	>5	>3
76	>5	>5
77	>5	>10
78	>5	>3
79	>5	>3
80	>5	>10
81	>5	>10
82	>5	>5
83	>5	>5
84	>5	>5
85	>5	>10
86	>5	>10

87	>5	>10
88	>5	>10
89	>5	>10
90	>5	>5
91	>5	>5
92	>5	>10
93	>5	>5
94	>5	>10
95	>5	>10
96	>5	>5
97	>5	>10
98	>5	>10
99	>5	>5
100	>5	>5
101	>5	>10
102	>3	>10
103	>3	>5
104	>3	>5
105	>3	>5
106	>3	>5
107	>3	>10
108	>3	>3
109	>3	>10
110	>3	>5
111	>3	>5
112	>3	>5
113	>3	>5
114	>3	>5
115	>3	>5
122	>5	>5
123	>5	>3
124	>10	>10
125	>5	>5

129	>5	>10
130	>5	>5
131	>3	>10
132	>3	>5
133	>3	>5
134	>3	>5
135	>5	>10
146	>10	>5
147	>10	>3
148	>10	>3
149	>5	>3
150	>5	>5
151	>5	>5
152	>5	>3
153	>5	>3
154	>5	>3
155	>5	>1
156	>5	>1
157	>5	>3
158	>5	>3
159	>5	>3
160	>5	>5
161	>5	>3
162	>5	>1
163	>3	>3
164	>3	>3
165	>3	>3
166	>3	>3
167	>3	>3
168	>5	>3
169	>3	>5
170	>3	>5
175	>10	>5

176	>10	>5
177	>5	>10
178	>5	>5
179	>5	>10
180	>5	>5
181	>5	>10
182	>5	>5
183	>3	>10
184	>5	>5
185	>3	>3
186	>5	>5
187	>10	>10
188	>5	>5

Bảng 3 cung cấp dữ liệu IC_{50} cho các hợp chất của sáng chế được xét nghiệm trong Xét nghiệm enzym FGFR sau khi pha loãng trong dung dịch đệm xét nghiệm, được cho vào đĩa và được ủ trước trong 5 đến 10 phút. Ký hiệu: “+” biểu thị IC_{50} nhỏ hơn 10 nM; “++” biểu thị IC_{50} lớn hơn hoặc bằng 10 nM nhưng nhỏ hơn 30 nM; “+++” biểu thị IC_{50} lớn hơn hoặc bằng 30 nM nhưng nhỏ hơn 200 nM; và “++++” biểu thị IC_{50} lớn hơn hoặc bằng 200 nM. Bảng 4 cung cấp các tỷ lệ về dữ liệu IC_{50} , biểu thị tính chọn lọc FGFR4.

Bảng 3

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

11	++++	++++	+++	++
12	++++	+++	+++	+
13	++++	+++	+++	+
14	++++	+++	++	+
15	+++	+++	+++	+
16	++++	+++	+++	+
57	+++	+++	++	++++
58	++	+	+	++
59	+++	++	++	+++
69	+++	+	+	+++
116	++	+	+	++
117	+++	++	++	+++
118	+++	++	++	+++
119	++	+	+	++
120	+++	++	++	+++
121	++	+	+	+++
126	++	+	+	+++
127	+++	++	++	+++
128	+	+	+	++
136	+++	++	++	+++
137	+++	++	++	+++
138	+++	++	++	+++
139	+++	+	+	+++
140	+++	+	++	+++
141	+++	++	+	+++
142	+++	+++	++	+++
143	+++	++	+	+++
144	+++	++	++	+++
145	+	+	+	++
168	++	+	+	++
169	+	+	+	++
170	++	+	+	++
175	++	+	+	++

186	+	+	+	+
187	++	+	+	+++

Bảng 4

Ví dụ số	FGFR1/ FGFR4	FGFR2/ FGFR4	FGFR3/ FGFR4
1	>25	>25	>50
2	>10	>10	>10
3	>25	>25	>25
4	>10	>10	>5
5	>10	>5	>4
6	>100	>100	>50
7	>25	>10	>10
8	>50	>10	>10
9	>5	>1	>1
10	>25	>10	>10
11	>50	>20	>25
12	>50	>25	>20
13	>50	>20	>10
14	>25	>5	>5
15	>50	>25	>10
16	>25	>10	>10

Ví dụ B

Các xét nghiệm tế bào FGFR4 và trong cơ thể sống

Hoạt tính ức chế FGFR4 của các hợp chất ví dụ trong các tế bào, mô, và/hoặc động vật có thể được chứng minh theo một hoặc nhiều xét nghiệm hoặc mẫu được mô tả trong ngành như, ví dụ, trong French và cộng sự “Targeting FGFR4 Inhibits Hepatocellular Carcinoma in Preclinical Mouse Models” (Nhắm đích FGFR4 ức chế ung thư biểu mô tế bào gan ở các mẫu chuột cận lâm sàng) PLoS ONE, tháng 5/2012, tập 7, số 5, e36713, tài liệu này cũng được kết hợp vào bản mô tả này bằng viện dẫn.

Ví dụ C

Các xét nghiệm phosphoryl hóa FGFR trên cơ sở tế bào

Hiệu quả ức chế của các hợp chất khi phosphoryl hóa FGFR trong các dòng tế bào liên quan (các dòng tế bào ung thư Ba/F3-FGFR3, KMS-11, RT112, KatoIII, H-1581 và dòng tế bào HUVEC) có thể được đánh giá bằng các xét nghiệm miễn dịch đặc hiệu cho phosphoryl hóa FGFR. Các tế bào bị bỏ đói trong môi trường với huyết thanh giảm (0,5 %) và không có FGF1 trong 4 đến 18 giờ phụ thuộc vào dòng tế bào, sau đó được xử lý với từng chất ức chế với các nồng độ khác nhau trong 1-4 giờ. Đối với một số dòng tế bào, như Ba/F3-FGFR3 và KMS-11, các tế bào được kích thích với Heparin (20 $\mu\text{g/mL}$) và FGF1 (10 ng/mL) trong 10 phút. Các phần chiết protein toàn tế bào được điều chế bằng cách ủ trong dung dịch đệm ly giải với các chất ức chế proteaza và phosphatasa [50 mM HEPES (pH 7,5), 150 mM NaCl, 1,5 mM MgCl_2 , 10 % Glyxerol, 1 % Triton X-100, 1 mM natri orthovanadat, 1 mM natri florua, aprotinin (2 $\mu\text{g/mL}$), leupeptin (2 $\mu\text{g/mL}$), pepstatin A (2 $\mu\text{g/mL}$), và phenylmetylsulfonyl florua (1 mM)] ở 4 °C. Các phần chiết protein được làm sạch mảnh vụn tế bào bằng cách ly tâm ở 14,000 x g trong 10 phút và được định lượng bằng thuốc thử xét nghiệm đĩa vi thể BCA (axit bicinchoninic) (Thermo Scientific).

Sự phosphoryl hóa thụ thể FGFR trong các phần chiết protein được xác định bằng các xét nghiệm miễn dịch bao gồm phương pháp western blotting (lai thấm protein), xét nghiệm miễn dịch liên kết với enzym (ELISA) hoặc các xét nghiệm miễn dịch dựa trên hạt (Luminex). Để phát hiện FGFR2 được phosphoryl hóa, có thể sử dụng bộ dụng cụ xét nghiệm ELISA thương mại DuoSet IC Human Phospho-FGF R2 α ELISA (R&D Systems, Minneapolis, MN). Đối với xét nghiệm, các tế bào KatoIII được đặt trong môi trường của Iscove được bổ sung FBS 0,2 % (50.000 tế bào / lỗ/ 100 μL) vào trong các đĩa đáy phẳng 96 lỗ được xử lý bằng môi trường nuôi cấy mô (Corning, Corning, NY), khi có hoặc không có các hợp chất thử nghiệm với một khoảng nồng độ và được ủ trong 4 giờ ở 37 °C, CO_2 5 %. Xét nghiệm dừng lại khi bổ sung 200 μL PBS lạnh và ly tâm. Các tế bào đã được rửa bị ly giải trong Dung dịch đệm ly giải tế bào (Cell Signaling, #9803) bằng Chất ức chế Proteaza (Calbiochem, #535140) và PMSF (Sigma, #P7626) trong 30 phút trên đá ướt. Các dung dịch thủy phân tế bào được làm đông băng ở -80 °C trước khi kiểm tra phân ước bằng bộ dụng cụ xét nghiệm DuoSet IC Human Phospho-FGF R2 α ELISA. GraphPad prism3 được sử dụng để phân tích dữ liệu. Các giá trị IC_{50} thu được bằng cách làm khớp dữ liệu với phương trình về đáp ứng liều sigma với độ dốc thay đổi.

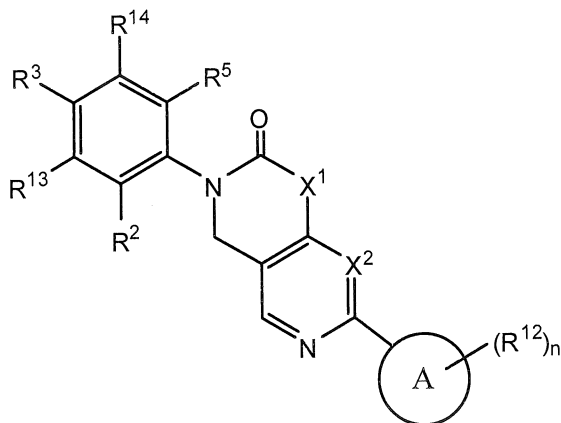
Để phát hiện FGFR3 được phosphoryl hóa, xét nghiệm miễn dịch dựa trên hạt đã được phát triển. Kháng thể đơn dòng ở chuột kháng FGFR3 người (R&D Systems, cat#MAB7661) được tiếp hợp với các vi cầu Luminex MAGplex, vùng hạt 20 và được sử dụng làm kháng thể bắt. Các tế bào RT-112 được cấy vào các đĩa nuôi cấy mô nhiều lỗ và được nuôi cấy đến khi hội lưu 70 %. Các tế bào được rửa với PBS và bị bỏ đói trong RPMI + FBS 0,5 % trong 18 giờ. Các tế bào được xử lý với 10 μ L nồng độ 10X của các hợp chất được pha loãng tuần tự trong 1 giờ ở 37 °C, CO₂ 5 % trước khi kích thích với 10 ng/mL FGF1 người và 20 μ g/mL Heparin trong 10 phút. Các tế bào được rửa với PBS lạnh và được ly giải bằng Dung dịch đệm tách chiết tế bào (Invitrogen) và được ly tâm. Các lớp bề mặt đã được làm sạch được làm đông băng ở -80 °C đến khi phân tích.

Đối với xét nghiệm, các dung dịch thủy phân tế bào được pha loãng với tỷ lệ 1:10 trong chất pha loãng xét nghiệm và được ủ với các hạt liên kết kháng thể bắt trong đĩa lọc 96 lỗ trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng trên máy lắc đĩa. Các đĩa được rửa ba lần bằng dụng cụ hút chân không và được ủ với kháng thể đa dòng ở thọ kháng phospho-FGF R1-4 (Y653/Y654) (R&D Systems cat# AF3285) trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng và được lắc. Các đĩa được rửa ba lần. Kháng thể chỉ thị được pha loãng, kháng thể phức hợp kháng RPE thọ ở dê (Invitrogen Cat. # LHB0002) được bổ sung và được ủ trong 30 phút và được lắc. Các đĩa được rửa ba lần. Các hạt được huyền phù hóa trong dung dịch đệm rửa và được lắc ở nhiệt độ phòng trong 5 phút và sau đó được đọc trên thiết bị Luminex 200 được cài đặt đếm 50 sự kiện cho mỗi mẫu, thiết lập cổng 7500-13500. Dữ liệu được biểu thị dưới dạng cường độ huỳnh quang trung bình (MFI). MFI từ các mẫu được xử lý hợp chất được chia theo các giá trị MFI từ các đối chứng DMSO để xác định phần trăm ức chế, và các giá trị IC₅₀ được tính bằng phần mềm GraphPad Prism. Các hợp chất có IC₅₀ nhỏ hơn hoặc bằng 1 μ M được xem là hoạt tính.

Từ mô tả trên đây, các chuyên gia trong ngành sẽ hiểu rõ các phương án cải biến khác nhau của sáng chế, ngoài các phương án được mô tả trong tài liệu này. Những phương án cải biến này cũng được dự kiến là thuộc phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ của bản mô tả này. Mỗi tham chiếu, bao gồm tất cả bằng sáng chế, đơn xin cấp bằng sáng chế và ấn phẩm, được nêu trong đơn xin cấp bằng sáng chế này được kết hợp đầy đủ vào bản mô tả bằng viện dẫn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I'):



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

vòng A là C₆₋₁₀ aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh có nguyên tử cacbon và 1 đến 4 nguyên tử khác loại làm cạnh của vòng được chọn từ N, O, và S, trong đó mỗi N và S tùy chọn có thể được oxy hóa;

mỗi R¹² được chọn độc lập từ halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, OC(O)R^a, OC(O)NR^aR^a, NR^aR^a, NR^aOR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, C(=NR^a)R^a, C(=NR^a)NR^aR^a, NR^aC(=NR^a)NR^aR^a, NR^aS(O)R^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aS(O)₂NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^a, S(O)₂R^a, và S(O)₂NR^aR^a, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- mỗi nhóm được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b được chọn độc lập;

hoặc hai nhóm thế R¹² liên kề trong vòng A cùng với các nguyên tử gắn với chúng, tạo vòng xycloalkyl 5 hoặc 6 cạnh, vòng heteroxycloalkyl 5 đến 6 cạnh, vòng phenyl hoặc heteroaryl 5 đến 6 cạnh ngưng tụ, trong đó heteroxycloalkyl hoặc heteroaryl có 1-2 nguyên tử khác loại làm cạnh của vòng được chọn từ O, N, và S;

mỗi R^a được chọn độc lập từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- của R^a mỗi nhóm được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế R^d được chọn độc lập;

hoặc hai nhóm thế R^a bất kỳ gắn với cùng nguyên tử N, cùng với nguyên tử N gắn với chúng, tạo nhóm heteroxycloalkyl 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^h được chọn độc lập;

mỗi R^b được chọn độc lập từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, CN, NO_2 , OR^c , SR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, $C(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$, NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, và $S(O)_2NR^cR^c$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- của R^b mỗi nhóm được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế R^f được chọn độc lập;

mỗi R^c được chọn độc lập từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- đã nêu của R^c mỗi nhóm được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế R^f được chọn độc lập;

hoặc hai nhóm thế R^c bất kỳ gắn với cùng nguyên tử N, cùng với nguyên tử N gắn với chúng, tạo nhóm heteroxycloalkyl 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^h được chọn độc lập;

mỗi R^d được chọn độc lập từ C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, halo, CN, OR^e , SR^e , $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, NR^eR^e , $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$,

$\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$, $\text{C}(=\text{NR}^e)\text{NR}^e\text{R}^e$, $\text{NR}^e\text{C}(=\text{NR}^e)\text{NR}^e\text{R}^e$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^e$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^e$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e$, $\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e$, $\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^e\text{R}^e$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^e\text{R}^e$;

mỗi R^f được chọn độc lập từ C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, halo, CN, OR^g , SR^g , $\text{C}(\text{O})\text{R}^g$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^g$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^g$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^g$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^g$, NR^gR^g , $\text{NR}^g\text{C}(\text{O})\text{R}^g$, $\text{NR}^g\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^g$, $\text{NR}^g\text{C}(\text{O})\text{OR}^g$, $\text{C}(=\text{NR}^g)\text{NR}^g\text{R}^g$, $\text{NR}^g\text{C}(=\text{NR}^g)\text{NR}^g\text{R}^g$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^g$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^g$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^g$, $\text{NR}^g\text{S}(\text{O})_2\text{R}^g$, $\text{NR}^g\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^g\text{R}^g$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^g\text{R}^g$;

mỗi R^h được chọn độc lập từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl 4-7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl 5-6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^i , SR^i , $\text{C}(\text{O})\text{R}^i$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^i\text{R}^i$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^i$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^i$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^i\text{R}^i$, NR^iR^i , $\text{NR}^i\text{C}(\text{O})\text{R}^i$, $\text{NR}^i\text{C}(\text{O})\text{NR}^i\text{R}^i$, $\text{NR}^i\text{C}(\text{O})\text{OR}^i$, $\text{C}(=\text{NR}^i)\text{NR}^i\text{R}^i$, $\text{NR}^i\text{C}(=\text{NR}^i)\text{NR}^i\text{R}^i$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^i$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^i\text{R}^i$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^i$, $\text{NR}^i\text{S}(\text{O})_2\text{R}^i$, $\text{NR}^i\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^i\text{R}^i$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^i\text{R}^i$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl 4-7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl 5-6 cạnh đã nêu của R^h được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^j được chọn độc lập;

mỗi R^j được chọn độc lập từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, CN, OR^k , SR^k , $\text{C}(\text{O})\text{R}^k$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^k\text{R}^k$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^k$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^k$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^k\text{R}^k$, NR^kR^k , $\text{NR}^k\text{C}(\text{O})\text{R}^k$, $\text{NR}^k\text{C}(\text{O})\text{NR}^k\text{R}^k$, $\text{NR}^k\text{C}(\text{O})\text{OR}^i$, $\text{C}(=\text{NR}^k)\text{NR}^k\text{R}^k$, $\text{NR}^k\text{C}(=\text{NR}^k)\text{NR}^k\text{R}^k$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^k$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^k\text{R}^k$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^k$, $\text{NR}^k\text{S}(\text{O})_2\text{R}^k$, $\text{NR}^k\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^k\text{R}^k$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^k\text{R}^k$;

mỗi R^e , R^g , R^i hoặc R^k được chọn độc lập từ H, C_{1-4} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-4} alkenyl, và C_{2-4} alkynyl, trong đó C_{1-4} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{2-4} alkenyl hoặc C_{2-4} alkynyl được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế được chọn độc lập từ OH, CN, amino, halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylamino, di(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} haloalkoxy;

hoặc hai nhóm thế R^e bất kỳ gắn với cùng nguyên tử N, cùng với nguyên tử N gắn với chúng, tạo nhóm heteroxycloalkyl 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^h được chọn độc lập;

hoặc hai nhóm thế R^g bất kỳ gắn với cùng nguyên tử N, cùng với nguyên tử N gắn với chúng, tạo nhóm heteroxycloalkyl 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^h được chọn độc lập;

hoặc hai nhóm thế R^i bất kỳ gắn với cùng nguyên tử N, cùng với nguyên tử N gắn với chúng, tạo nhóm heteroxycloalkyl 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^h được chọn độc lập;

X^1 là $-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}-$ hoặc $-\text{NR}^7-$

X^2 là N hoặc CR^6 ;

R^{13} là H, CN, $NR^{c4}R^{d4}$, OR^1 hoặc $-C(O)NHR^e$, trong đó R^1 là C_{1-3} alkyl hoặc C_{1-3} haloalkyl;

R^2 và R^5 là halogen;

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

R^{14} là H, CN, $NR^{c4}R^{d4}$, OR^4 hoặc $-C(O)NHR^g$, trong đó R^4 là C_{1-3} alkyl hoặc C_{1-3} haloalkyl;

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

R^7 được chọn từ H, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O, và S, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O, và S, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-; trong đó các nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-7 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- đã nêu của R^7 mỗi nhóm được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế được chọn độc lập từ R^{10A} ; hoặc hai nhóm thế R^{10A} gắn với các nguyên tử vòng liền kề của vòng aryl hoặc heteroaryl của R^7 , cùng với các nguyên tử gắn với chúng, tạo vòng C_{5-6} xycloalkyl ngưng tụ hoặc vòng heteroxycloalkyl 5 đến 6 cạnh ngưng tụ chứa 1-2 nguyên tử khác loại làm cạnh của vòng được chọn độc lập từ O, N, và S, trong đó các nguyên tử nitơ và lưu huỳnh mỗi loại tùy chọn được oxy hóa và vòng C_{5-6} xycloalkyl ngưng tụ hoặc vòng heteroxycloalkyl 5 đến 6 cạnh ngưng tụ được tùy chọn thay thế bằng 1 hoặc 2 nhóm R^{19} được chọn độc lập;

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

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

mỗi R^{10A} được chọn độc lập từ halo, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, gốc heteroaryl có 5-6 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O, và S, và gốc heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O, và S; trong đó các nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh đã nêu của R^{10A} mỗi nhóm được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế được chọn độc lập từ R^{19} ;

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

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

mỗi R^{e4} là H hoặc C_{1-4} alkyl một cách độc lập;

mỗi R^{19} được chọn độc lập từ halo, CN, NO_2 , OR^{a9} , SR^{a9} , $C(O)R^{b9}$, $C(O)NR^{c9}R^{d9}$, $C(O)OR^{a9}$, $OC(O)R^{b9}$, $OC(O)NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}C(O)R^{b9}$, $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$, $NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}S(O)R^{b9}$, $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$, $NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$, $S(O)R^{b9}$, $S(O)NR^{c9}R^{d9}$, $S(O)_2R^{b9}$, $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh và C_{1-4} haloalkyl, trong đó C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{3-6} -xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh và C_{1-4} haloalkyl của R^{19} mỗi loại còn được tùy chọn thay thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^{20} được chọn độc lập từ H, halo, CN, NO_2 , OR^q , SR^q , $C(O)R^q$, $C(O)NR^qR^q$, $C(O)OR^q$, $OC(O)R^q$, $OC(O)NR^qR^q$, NR^qR^q , $NR^qC(O)R^q$, $NR^qC(O)OR^q$, $NR^qC(O)NR^qR^q$, $NR^qS(O)R^q$, $NR^qS(O)_2R^q$, $NR^qS(O)_2NR^qR^q$, $S(O)R^q$, $S(O)NR^qR^q$, $S(O)_2R^q$, $S(O)_2NR^qR^q$, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{3-6} -xycloalkyl và C_{1-4} haloalkyl, trong đó mỗi R^q là H hoặc C_{1-4} alkyl một cách độc lập;

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

mỗi R^{b9} là C_{1-4} alkyl một cách độc lập; và

chỉ số dưới n bằng 0, 1, 2 hoặc 3.

2. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

vòng A là C_{6-10} aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh có nguyên tử cacbon và 1 đến 4 nguyên tử khác loại làm cạnh của vòng được chọn từ O, N, và S, trong đó mỗi N và S tùy chọn có thể được oxy hóa;

mỗi R^{12} được chọn độc lập từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NR^aR^a , NR^aOR^a , $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^a)R^a$, $C(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, và $S(O)_2NR^aR^a$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- mỗi nhóm được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b được chọn độc lập;

hoặc hai nhóm thế R^{12} liền kề trong vòng A cùng với các nguyên tử gắn với chúng, tạo vòng xycloalkyl 5 hay 6 cạnh, vòng heteroxycloalkyl 5 đến 6 cạnh, vòng phenyl hoặc

heteroaryl 5 đến 6 cạnh ngưng tụ, trong đó heteroxycloalkyl hoặc heteroaryl có 1-2 nguyên tử khác loại làm cạnh của vòng được chọn từ O, N, và S;

mỗi R^a được chọn độc lập từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- của R^a mỗi nhóm được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế R^d được chọn độc lập;

hoặc hai nhóm thế R^a bất kỳ gắn với cùng nguyên tử N, cùng với nguyên tử N gắn với chúng, tạo nhóm heteroxycloalkyl 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^h được chọn độc lập;

mỗi R^b được chọn độc lập từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, CN, NO₂, OR^c, SR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, C(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NR^c)NR^cR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, NR^cS(O)R^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c, và S(O)₂NR^cR^c; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- của R^b mỗi nhóm được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế R^f được chọn độc lập;

mỗi R^c được chọn độc lập từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- đã nêu của R^c mỗi nhóm được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế R^f được chọn độc lập;

hoặc hai nhóm thế R^c bất kỳ gắn với cùng nguyên tử N, cùng với nguyên tử N gắn với chúng, tạo nhóm heteroxycloalkyl 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^h được chọn độc lập;

mỗi R^d được chọn độc lập từ C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, halo, CN, OR^e , SR^e , $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, NR^eR^e , $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $NR^eC(O)OR^e$, $C(=NR^e)NR^eR^e$, $NR^eC(=NR^e)NR^eR^e$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$, và $S(O)_2NR^eR^e$;

mỗi R^f được chọn độc lập từ C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, halo, CN, OR^g , SR^g , $C(O)R^g$, $C(O)NR^gR^g$, $C(O)OR^g$, $OC(O)R^g$, $OC(O)NR^gR^g$, NR^gR^g , $NR^gC(O)R^g$, $NR^gC(O)NR^gR^g$, $NR^gC(O)OR^g$, $C(=NR^g)NR^gR^g$, $NR^gC(=NR^g)NR^gR^g$, $S(O)R^g$, $S(O)NR^gR^g$, $S(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2NR^gR^g$, và $S(O)_2NR^gR^g$;

mỗi R^h được chọn độc lập từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl 4-7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl 5-6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^i , SR^i , $C(O)R^i$, $C(O)NR^iR^i$, $C(O)OR^i$, $OC(O)R^i$, $OC(O)NR^iR^i$, NR^iR^i , $NR^iC(O)R^i$, $NR^iC(O)NR^iR^i$, $NR^iC(O)OR^i$, $C(=NR^i)NR^iR^i$, $NR^iC(=NR^i)NR^iR^i$, $S(O)R^i$, $S(O)NR^iR^i$, $S(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2NR^iR^i$, và $S(O)_2NR^iR^i$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl 4-7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl 5-6 cạnh đã nêu của R^h được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^j được chọn độc lập;

mỗi R^j được chọn độc lập từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, CN, OR^k , SR^k , $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NR^kR^k , $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $NR^kC(O)OR^i$, $C(=NR^k)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^k)NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, và $S(O)_2NR^kR^k$;

mỗi R^e , R^g , R^i hoặc R^k được chọn độc lập từ H, C_{1-4} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-4} alkenyl, và C_{2-4} alkynyl, trong đó C_{1-4} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{2-4} alkenyl hoặc C_{2-4} alkynyl được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế được chọn độc lập từ OH, CN, amino, halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylamino, di(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} haloalkoxy;

hoặc hai nhóm thế R^e bất kỳ gắn với cùng nguyên tử N, cùng với nguyên tử N gắn với chúng, tạo nhóm heteroxycloalkyl 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^h được chọn độc lập;

hoặc hai nhóm thế R^g bất kỳ gắn với cùng nguyên tử N, cùng với nguyên tử N gắn với chúng, tạo nhóm heteroxycloalkyl 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^h được chọn độc lập;

hoặc hai nhóm thế R^i bất kỳ gắn với cùng nguyên tử N, cùng với nguyên tử N gắn với chúng, tạo nhóm heteroxycloalkyl 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^h được chọn độc lập;

X^1 là $-CR^{10}R^{11}-$ hoặc $-NR^7-$

X^2 là N hoặc CR^6 ;

R^{13} là H, CN, $NR^{c4}R^{d4}$, OR^1 hoặc $-C(O)NHR^e$, trong đó R^1 là C_{1-3} alkyl hoặc C_{1-3} haloalkyl;

R^2 và R^5 là halogen;

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

R^{14} là H, CN, $NR^{c4}R^{d4}$, OR^4 hoặc $-C(O)NHR^g$, trong đó R^4 là C_{1-3} alkyl hoặc C_{1-3} haloalkyl;

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

R^7 được chọn từ H, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O, và S, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O, và S, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-; trong đó các nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-7 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- đã nêu của R^7 mỗi nhóm được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế được chọn độc lập từ R^{10A} ; hoặc hai nhóm thế R^{10A} gắn với các nguyên tử vòng liền kề của vòng aryl hoặc heteroaryl của R^7 , cùng với các nguyên tử gắn với chúng, tạo vòng C_{5-6} xycloalkyl ngưng tụ hoặc vòng heteroxycloalkyl 5 đến 6 cạnh ngưng tụ chứa 1-2 nguyên tử khác loại làm cạnh của vòng được chọn độc lập từ O, N, và S, trong đó các nguyên tử nitơ và lưu huỳnh mỗi loại tùy

chọn được oxy hóa và vòng C₅₋₆ xycloalkyl ngưng tụ hoặc vòng heteroxycloalkyl 5 đến 6 cạnh ngưng tụ được tùy chọn thay thế bằng 1 hoặc 2 nhóm R¹⁹ được chọn độc lập;

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

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

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

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

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

mỗi R^{e4} là H hoặc C_{1-4} alkyl một cách độc lập;

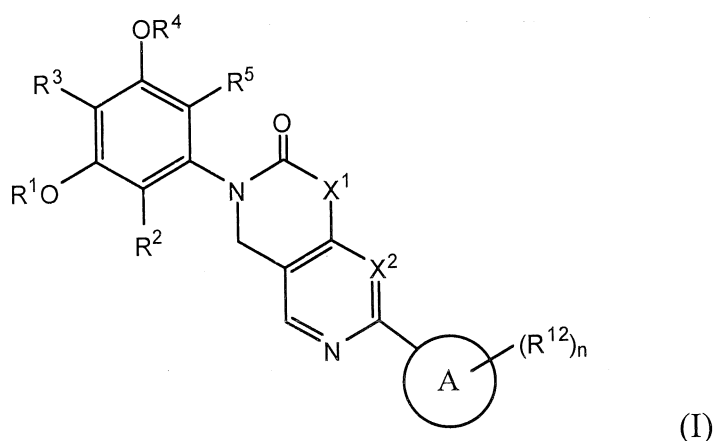
mỗi R^{19} được chọn độc lập từ halo, CN, NO_2 , OR^{a9} , SR^{a9} , $C(O)R^{b9}$, $C(O)NR^{c9}R^{d9}$, $C(O)OR^{a9}$, $OC(O)R^{b9}$, $OC(O)NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}C(O)R^{b9}$, $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$, $NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}S(O)R^{b9}$, $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$, $NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$, $S(O)R^{b9}$, $S(O)NR^{c9}R^{d9}$, $S(O)_2R^{b9}$, $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{3-6} -xycloalkyl, và C_{1-4} haloalkyl, trong đó C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{3-6} -xycloalkyl, và C_{1-4} haloalkyl của R^{19} mỗi loại còn được tùy chọn thay thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^{20} được chọn độc lập từ H, halo, CN, NO_2 , OR^q , SR^q , $C(O)R^q$, $C(O)NR^qR^q$, $C(O)OR^q$, $OC(O)R^q$, $OC(O)NR^qR^q$, NR^qR^q , $NR^qC(O)R^q$, $NR^qC(O)OR^q$, $NR^qC(O)NR^qR^q$, $NR^qS(O)R^q$, $NR^qS(O)_2R^q$, $NR^qS(O)_2NR^qR^q$, $S(O)R^q$, $S(O)NR^qR^q$, $S(O)_2R^q$, $S(O)_2NR^qR^q$, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{3-6} -xycloalkyl và C_{1-4} haloalkyl, trong đó mỗi R^q là H hoặc C_{1-4} alkyl một cách độc lập;

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

mỗi R^{b9} là C_{1-4} alkyl một cách độc lập; và

chỉ số dưới n bằng 0, 1, 2 hoặc 3.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, có công thức (I):



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

vòng A là C_{6-10} aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có chứa cacbon và 1 đến 4 nguyên tử khác loại làm cạnh của vòng được chọn từ O, N, và S;

mỗi R^{12} được chọn độc lập từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NR^aR^a , NR^aOR^a , $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^a)R^a$, $C(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, và $S(O)_2NR^aR^a$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- mỗi nhóm được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b được chọn độc lập;

hoặc hai nhóm thế R^{12} liền kề trong vòng A cùng với các nguyên tử gắn với chúng, tạo vòng xycloalkyl 5 hay 6 cạnh, vòng heteroxycloalkyl 5 đến 6 cạnh, vòng phenyl hoặc heteroaryl 5 đến 6 cạnh ngưng tụ, trong đó heteroxycloalkyl hoặc heteroaryl có 1-2 nguyên tử khác loại làm cạnh của vòng được chọn từ O, N, và S;

mỗi R^a được chọn độc lập từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- với tư cách là R^a mỗi nhóm được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế R^d được chọn độc lập;

hoặc hai nhóm thế R^a bất kỳ gắn với cùng nguyên tử N, cùng với nguyên tử N gắn với chúng, tạo nhóm heteroxycloalkyl 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^h được chọn độc lập;

mỗi R^b được chọn độc lập từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, CN, NO_2 , OR^c , SR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, $C(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$, NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, và $S(O)_2NR^cR^c$;

mỗi R^c được chọn độc lập từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl

5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- đã nêu mỗi nhóm được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế R^f được chọn độc lập;

hoặc hai nhóm thế R^e bất kỳ gắn với cùng nguyên tử N, cùng với nguyên tử N gắn với chúng, tạo nhóm heteroxycloalkyl 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^h được chọn độc lập;

mỗi R^d được chọn độc lập từ C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, halo, CN, OR^e, SR^e, C(O)R^e, C(O)NR^eR^e, C(O)OR^e, OC(O)R^e, OC(O)NR^eR^e, NR^eR^e, NR^eC(O)R^e, NR^eC(O)NR^eR^e, NR^eC(O)OR^e, C(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NR^e)NR^eR^e, S(O)R^e, S(O)NR^eR^e, S(O)₂R^e, NR^eS(O)₂R^e, NR^eS(O)₂NR^eR^e, và S(O)₂NR^eR^e;

mỗi R^f được chọn độc lập từ C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, halo, CN, OR^g, SR^g, C(O)R^g, C(O)NR^gR^g, C(O)OR^g, OC(O)R^g, OC(O)NR^gR^g, NR^gR^g, NR^gC(O)R^g, NR^gC(O)NR^gR^g, NR^gC(O)OR^g, C(=NR^g)NR^gR^g, NR^gC(=NR^g)NR^gR^g, S(O)R^g, S(O)NR^gR^g, S(O)₂R^g, NR^gS(O)₂R^g, NR^gS(O)₂NR^gR^g, và S(O)₂NR^gR^g;

mỗi R^h được chọn độc lập từ C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, heteroxycloalkyl 4-7 cạnh, C₆₋₁₀ aryl, heteroaryl 5-6 cạnh, C₁₋₆ haloalkyl, halo, CN, ORⁱ, SRⁱ, C(O)Rⁱ, C(O)NRⁱRⁱ, C(O)ORⁱ, OC(O)Rⁱ, OC(O)NRⁱRⁱ, NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)Rⁱ, NRⁱC(O)NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)ORⁱ, C(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, S(O)Rⁱ, S(O)NRⁱRⁱ, S(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂NRⁱRⁱ, và S(O)₂NRⁱRⁱ, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, heteroxycloalkyl 4-7 cạnh, C₆₋₁₀ aryl, và heteroaryl 5-6 cạnh đã nêu được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^j được chọn độc lập;

mỗi R^j được chọn độc lập từ halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, CN, OR^k, SR^k, C(O)R^k, C(O)NR^kR^k, C(O)OR^k, OC(O)R^k, OC(O)NR^kR^k, NR^kR^k, NR^kC(O)R^k, NR^kC(O)NR^kR^k, NR^kC(O)ORⁱ, C(=NR^k)NR^kR^k, NR^kC(=NR^k)NR^kR^k, S(O)R^k, S(O)NR^kR^k, S(O)₂R^k, NR^kS(O)₂R^k, NR^kS(O)₂NR^kR^k, và S(O)₂NR^kR^k;

mỗi R^e, R^g, Rⁱ hoặc R^k được chọn độc lập từ H, C₁₋₄ alkyl, C₆₋₁₀aryl, C₁₋₄ haloalkyl, C₂₋₄ alkenyl, và C₂₋₄ alkynyl, trong đó C₁₋₄ alkyl, C₆₋₁₀aryl, C₂₋₄ alkenyl hoặc C₂₋₄ alkynyl được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế được chọn độc lập từ OH, CN, amino, halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkylthio, C₁₋₄ alkylamino, đi(C₁₋₄ alkyl)amino, C₁₋₄ haloalkyl, và C₁₋₄ haloalkoxy;

hoặc hai nhóm thế R^e bất kỳ gắn với cùng nguyên tử N, cùng với nguyên tử N gắn với chúng, tạo nhóm heteroxycloalkyl 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^h được chọn độc lập;

hoặc hai nhóm thế R^g bất kỳ gắn với cùng nguyên tử N, cùng với nguyên tử N gắn với chúng, tạo nhóm heteroxycloalkyl 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^h được chọn độc lập;

hoặc hai nhóm thế R^i bất kỳ gắn với cùng nguyên tử N, cùng với nguyên tử N gắn với chúng, tạo nhóm heteroxycloalkyl 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^h được chọn độc lập;

X^1 là $-CR^{10}R^{11}-$ hoặc $-NR^7-$

X^2 là N hoặc CR^6 ;

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

R^2 và R^5 là halogen;

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

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

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

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

R^{10} và R^{11} mỗi loại được chọn độc lập từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, gốc heteroaryl có 5-10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O, và S, và gốc heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O, và S;

trong đó các nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh đã nêu của R¹⁰ và R¹¹ mỗi nhóm được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 R^{10A};

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

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

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

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

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

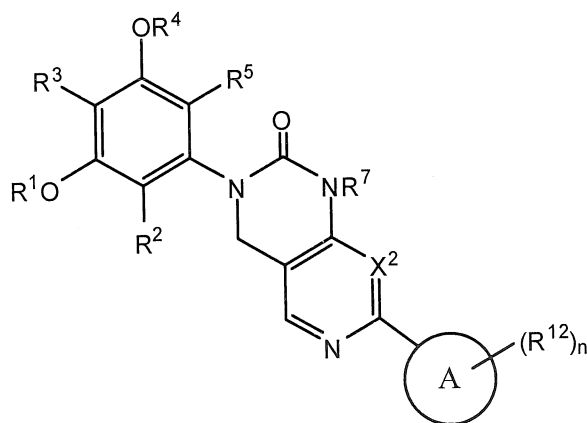
mỗi R¹⁹ được chọn độc lập từ halo, CN, NO₂, OR^{a9}, SR^{a9}, C(O)R^{b9}, C(O)NR^{c9}R^{d9}, C(O)OR^{a9}, OC(O)R^{b9}, OC(O)NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}C(O)R^{b9}, NR^{c9}C(O)OR^{a9}, NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}S(O)R^{b9}, NR^{c9}S(O)₂R^{b9}, NR^{c9}S(O)₂NR^{c9}R^{d9}, S(O)R^{b9}, S(O)NR^{c9}R^{d9},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

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

mỗi R^{b9} là C_{1-4} alkyl một cách độc lập; và

chỉ số dưới n bằng 0, 1, 2 hoặc 3.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm 1-3, có công thức (Ib):



(Ib)

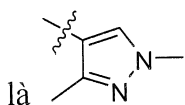
hoặc muối được dụng của nó.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm 1-4, hoặc muối được dụng của nó, trong đó vòng A là heteroaryl có 5 cạnh.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm 1-4, hoặc muối được dụng của nó, trong đó vòng A là heteroaryl có 5 cạnh được chọn từ pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, thiophenyl, thiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl và furanyl.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm 1-4, hoặc muối được dụng của nó, trong đó vòng A là 4-pyrazolyl.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm 1-4, hoặc muối được dụng của nó, trong đó vòng A



9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm 1-8, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^2 và R^5 là F.

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm 1-9, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

(a) R^1 và R^4 mỗi loại là C_{1-3} alkyl; hoặc

(b) R^1 và R^4 mỗi loại là methyl.

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm 1-10, hoặc muối được dụng của nó, trong đó X^2 là N hoặc CH.

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm 1-10, hoặc muối được dụng của nó, trong đó X^2 là CH.

13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm 1-12, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

(a) mỗi R^{12} được chọn độc lập từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, CN, OR^a , SR^a , $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NR^aR^a , NR^aOR^a , $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, và $S(O)_2NR^aR^a$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} cycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- mỗi nhóm được tùy chọn thay thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế R^b ; hoặc

(b) mỗi R^{12} được chọn độc lập từ $-NH_2$, $-NHOH$, $-NHO^aR^a$, $-NHR^a$, $-NHC(O)R^a$, $-NHC(O)NHR^a$, $-NHS(O)_2R^a$, $-C(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, halo, CN, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl- C_{1-4} alkyl, heteroaryl 5-6 cạnh, heteroaryl 5-6 cạnh- C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl 4-6 cạnh, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl- C_{1-4} alkyl, heteroaryl 5-6 cạnh, heteroaryl 5-6 cạnh- C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl 4-6 cạnh, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- được tùy chọn thay thế bằng 1-3 R^b ; và C_{1-6} alkoxy hoặc C_{1-4} haloalkoxy được tùy chọn thay thế bằng 1-3 R^d ; hoặc

(c) mỗi R^{12} được chọn độc lập từ F, Cl, CN, CH_3 , CH_2CH_3 , NH_2 , OCH_3 , $-C(O)NH(C_{1-4}alkyl)$, $NHC(O)CH_3$, $NHS(O)_2CH_3$, $NHS(O)_2R^a$, $C(O)R^a$, $-CH_2C(O)R^a$, $-CH_2CH_2R^a$, morpholinosulfonyl, imidazolyl, 4-morpholinyl, (3-xyanopyrrolidin-1-yl)metyl, 2-xyanoprop-2-yl, 1-xyanoxyclobutyl, 1-xyanoxyclopropyl, benzyl, pyridylmetyl, 1,1-đioxothiolan-3-yl, 1-metylsulfonylazetidin-3-yl, 1-axetyl-3-(xyanometyl)azetidin-3-yl, và $-CH_2-(4-morpholinyl)$, trong đó R^a là 4-morpholinyl.

14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm 1-12, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^{12} độc lập là NH_2 , CH_3 , F, CN, 1-piperidinyl, 1-piperazinyl, hoặc 4-morpholinyl.

15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm 1-14, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^7 là C_{1-6} alkyl, phenyl, benzyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, heteroaryl 5-10 cạnh, hoặc (heteroaryl 5-10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, mỗi nhóm được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^{10A} được chọn độc lập; hoặc hai nhóm thế R^{10A} gắn với các nguyên tử vòng liền kề của vòng aryl hoặc heteroaryl của R^7 , tùy chọn cùng với các nguyên tử gắn với chúng, tạo vòng C_{5-6} xycloalkyl ngưng tụ hoặc vòng heteroxycloalkyl 5 đến 6 cạnh ngưng tụ chứa 1-2 nguyên tử khác loại làm cạnh của vòng được chọn độc lập từ O, N, và S, trong đó các nguyên tử nitơ và lưu huỳnh mỗi loại tùy chọn được oxy hóa và vòng C_{5-6} xycloalkyl ngưng tụ hoặc vòng heteroxycloalkyl 5 đến 6 cạnh ngưng tụ được tùy chọn thay thế bằng 1 hoặc 2 nhóm R^{19} được chọn độc lập.

16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm 1-14, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^7 là C_{1-6} alkyl, xyclopropylmetyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, 4-flobenzyl, tetrahydrofuran-3-yl, (3-metylisoxazol-5-yl)metyl, (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl, (5-xyclopropylisoxazol-3-yl)metyl, 5-metylisoxazol-3-yl)metyl, 4-flophenyl, (1-etylpyrazol-4-yl)metyl, benzothiazol-6-yl, 1-metyl-5-oxopyrrolidin-3-yl, 1-axetyl-piperidin-4-yl, 2,3-đihydro-1,4-benzodioxin-6-ylmetyl, 1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yl, 4-xyanophenyl, 4-pyrimidinyl, 2-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl, 1-metylpyrazol-3-yl, 1-metylpyrazol-4-yl, (1,5-đimetylpyrazol-4-yl)metyl, hoặc (5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl.

17. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm 1-14, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^7 được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-6} cycloalkyl, heteroaryl 5-6 cạnh có nguyên tử cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O và S, và gốc heteroxycloalkyl 4-7 cạnh có nguyên tử cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O và S; trong đó các nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, phenyl, C_{3-6} cycloalkyl, heteroaryl 5-6 cạnh, và heteroxycloalkyl 4-7 cạnh nêu trên của R^7 mỗi nhóm được tùy chọn thay thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế được chọn độc lập từ R^{10A} .

18. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm 1-17, hoặc muối được dụng của nó, trong đó chỉ số dưới n bằng 0, 1 hoặc 2.

19. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này:

(a) được chọn từ:

6'-(5-amino-2-methylphenyl)-2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on;

6'-(5-amino-4-flo-2-methylphenyl)-2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on;

4-amino-2-(2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-đihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-6'-yl)benzonitril;

6'-(5-aminopyridin-3-yl)-2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on;

2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-6'-(5-flopyridin-3-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on;

2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-6'-(5-morpholinopyridin-3-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on;

6'-(5-amino-2-methylpyridin-3-yl)-2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on;

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

2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-6'-(pyridin-3-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on;

2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-6'-(5-metoxypyridin-3-yl)-1'H-spiro[xyclopropane-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on;
 6'-(5-cloropyridin-3-yl)-2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on;
 6'-(5-(1H-imidazol-1-yl)pyridin-3-yl)-2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on;
 2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-6'-(5-(morpholine-4-cacbonyl)pyridin-3-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on;
 2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-6'-(5-(morpholinosulfonyl)pyridin-3-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on;
 N-(5-(2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-đihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-6'-yl)pyridin-3-yl)metansulfonamit; và
 2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-6'-(5-(morpholinometyl)pyridin-3-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on,
 hoặc muối được dụng của chúng; hoặc

(b) được chọn từ:

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-7-(pyridin-3-yl)-3,4-đihdropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
 5-(3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)-N-metylpicolinamit;
 (S)-1-(4-(3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)benzyl)pyrolidin-3-cacbonitril;
 2-(5-(3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)pyridin-2-yl)-2-metylpropannitril;
 1-(5-(3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)pyridin-2-yl)xyclobutancacbonitril;
 1-(xyclopropylmetyl)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-đihdropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-propyl-3,4-đihdropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-((5-metylisoxazol-3-yl)metyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
 1-xyclopentyl-3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(4-flobenzyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-((3-metylisoxazol-5-yl)metyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
 1-((5-xyclopropylisoxazol-3-yl)metyl)-3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(4-flophenyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
 1-(1,3-benzothiazol-6-yl)-3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(1-metyl-5-oxopyrolidin-3-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
 1-(1-axetyl Piperidin-4-yl)-3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
 4-(3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxo-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)benzonitril;
 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-pyrimidin-4-yl-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-[(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-[(1,5-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-7-(3-metyl-1-(2-morpholinoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-7-(3-metyl-1-(pyridin-3-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-7-(3-metyl-1-(2-morpholino-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;

2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-6'-(3-metyl-1-(2-morpholinoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on;

2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-6'-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on;

2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-6'-[1-(1,1-đioxidotetrahydro-3-thienyl)-3-metyl-1H-pyrazol-4-yl]-1',2'-đihydro-3'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'-on;

2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-6'-(1-(1-(metylsulfonyl)azetidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on; và

2-(1-axetyl-3-(4-(2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-đihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-6'-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-3-yl)axetonitril;

hoặc muối được dụng của chúng; hoặc

(c) được chọn từ:

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(pyridazin-4-yl)-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-((2-metoxypyridin-4-yl)metyl)-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;

3-(3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxo-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)benzonitril

- 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(pyrimidin-5-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
- 4-((3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxo-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)metyl)-N-metylbenzamid;
- 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(isoquinolin-7-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
- 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-((5-ethylisoxazol-3-yl)metyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
- 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(pyrimidin-4-yl)metyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
- 5-(3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxo-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)-2-flobenzonitril;
- 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-((5-ethyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
- 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-((2-metylpyridin-4-yl)metyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
- 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(pyridin-4-yl)metyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
- 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(pyrazin-2-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
- 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
- 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
- 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(3,4-diflobenzyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
- 5-((3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxo-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)metyl)picolinonitril;
- 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(2-(metylbenzo[d]oxazol-6-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
- 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-metyl-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;

- 1-(4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl)-3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
- 3-(3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxo-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)-5-flobenzonitril
- 6-(3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxo-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)nicotinonitril;
- 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(oxazol-5-ylmetyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
- 4-(3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxo-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxybenzonitril;
- 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-((5-metyloxazol-2-yl)metyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
- 1-xyclopropyl-3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
- 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(pyrimidin-5-ylmetyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
- 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(pyrazin-2-ylmetyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
- 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
- 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(6-metylpiazin-2-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
- 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(pyridazin-3-ylmetyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
- 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(3-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)phenyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
- 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-isopropyl-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
- 1-(3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxo-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)xyclopropanacbonitril;
- 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(pyridin-2-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-((5-isopropylisoxazol-3-yl)metyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(pyridin-2-yl)metyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-((2-methylthiazol-4-yl)metyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-((1-metyl-5-oxopyrolidin-3-yl)metyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
 2-(4-(3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxo-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)phenyl)axetonitril;
 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(4-(metylsulfonyl)phenyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(3-flophenyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on
 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-((1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(3,4-diflophenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(3,5-diflophenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on
 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(4-metoxyphenyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(5-etylpyrazin-2-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on
 (R)-3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-((tetrahydrofuran-3-yl)metyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;

- 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(3-metoxyphe-
nol)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-on
- 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(2-flophenyl)-
3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-on
- 3-(3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxo-3,4-
dihidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-yl)-N-metylbenzensulfonamid;
- 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(5-
metoxypirazin-2-yl)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-on;
- 4-(3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxo-3,4-
dihidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-yl)-N,N-dimetylbenzamid;
- 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(2-(1-metyl-
1H-pyrazol-4-yl)etyl)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-on;
- 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(4-(5-metyl-
1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-on;
- 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-((2-
etoxypiridin-4-yl)metyl)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-on;
- 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-((1-metyl-2-
oxo-1,2-dihidropiridin-4-yl)metyl)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-on;
- 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-((1-metyl-1H-
benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metyl)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-on;
- 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(2-
oxoindolin-5-yl)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-on;
- 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(2-metyl-3-
oxoisindolin-5-yl)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-on;
- 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-((2-
metylpirimidin-4-yl)metyl)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-on;
- Metyl 4-(3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxo-
3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-yl)piperidin-1-carboxylat;
- Metyl 4-(3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxo-
3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-yl)phenylcarbamat;
- 1-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-
(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-on;

2-(4-((3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxo-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)axetonitril;
 1-((1-(xyclopropylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-((1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
 1-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(1H-indazol-6-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(1H-indazol-5-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
 1-(5-(3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-2-oxo-1-(pyrimidin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)pyridin-2-yl)xyclobutancacbonitril;
 1-(5-(1-xyclobutyl-3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)pyridin-2-yl)xyclobutancacbonitril;
 1-(5-(3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-2-oxo-1-(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)pyridin-2-yl)xyclobutancacbonitril;
 1-(5-(3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-2-oxo-1-(pyridin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)pyridin-2-yl)xyclobutancacbonitril;
 1-(5-(3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(2-metoxyetyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)pyridin-2-yl)xyclobutancacbonitril;

- 1-(5-(1-xyclopropylmetyl-3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)pyridin-2-yl)xyclobutancacbonitril;
- 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-etyl-7-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
- 4-(3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-oxo-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)benzonitril;
- 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-7-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
- 4-(3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxo-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)benzonitril;
- 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-7-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
- 2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6'-(3-metyl-1-(3-morpholinopropyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on;
- 2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6'-(1-(1-(metylsulfonyl)pyrolidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on;
- 2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6'-(1-(2-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on;
- 1-(4-(2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-dihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-6'-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutancacbonitril;
- 6'-(1-(1-axetylpyrolidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on;
- 2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6'-(1-(3-morpholinopropyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on;
- 2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6'-(1-(2-(4-metoxypiperidin-1-yl)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on;
- 2-(4-(2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-dihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-6'-yl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)axetonitril;
- 2-(3-(4-(2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-dihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-6'-yl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrolidin-1-yl)axetonitril;
- 2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6'-(3-metyl-1-(pyridin-3-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on;

3-(4-(2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-dihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-6'-yl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)propannitril;
 2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6'-(1-(2-morpholinoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on;
 2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6'-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on;
 2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6'-(3-metyl-1-(2-morpholino-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on;
 2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6'-(2-(dimetylamino)thiazol-4-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on;
 2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6'-(1-(2-(3-metoxypyrolidin-1-yl)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on;
 2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6'-{1-[(1,1-dioxido-1,2-thiazinan-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-yl}-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on;
 2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6'-(3-metyl-1-(1-metylpyrolidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on;
 2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6'-(1-(2-(dimetylamino)etyl)-3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on;
 2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6'-(3-metyl-1-(2-(piperidin-4-yl)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on;
 2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6'-(1-((1-(metylsulfonyl)azetidin-3-yl)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on;
 6'-(1-((1-axetylazetidin-3-yl)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on;
 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-etyl-7-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-etyl-7-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-7-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-etyl-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
 5-(2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-dihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-6'-yl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril;

- 3-(2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-dihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-6'-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonitril;
- 3-(2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-dihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-6'-yl)-1-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril;
- 1-(xyanometyl)-3-(2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-dihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-6'-yl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril;
- 5-(3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-etyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)-N-etylpicolinamit;
- N-xyclopropyl-5-(3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-etyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)picolinamit;
- 5-(3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-etyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)-N-(2-hydroxyetyl)picolinamit;
- 5-(3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-etyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)-N-isopropylpicolinamit;
- 5-(3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-etyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)-N-propylpicolinamit;
- 2-(4-(3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-etyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)phenyl)axetonitril;
- 1-(4-(3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-etyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)phenyl)xyclobutancacbonitril;
- 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-etyl-7-(6-morpholinopyridin-3-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
- 1-(4-(3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-etyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)phenyl)xyclopropanacacbonitril;
- 5-(3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-etyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)picolinamit;
- 2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6'-(pyridin-4-yl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on;
- 2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6'-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1',2'-dihydro-3'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'-on;
- 1-(5-{3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-[(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl}pyridin-2-yl)xyclobutancacbonitril; và

1-{5-[3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl]pyridin-2-yl}xyclobutancacbonitril;
hoặc muối được dụng của chúng.

20. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(pyridazin-4-yl)-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on, hoặc muối được dụng của nó.

21. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-pyrimidin-4-yl-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on, hoặc muối được dụng của nó.

22. Chế phẩm được bao gồm hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm 1 đến 21, hoặc muối được dụng của nó, và chất mang được dụng hoặc tá được.

23. Phương pháp ức chế enzym FGFR3 hoặc FGFR4, phương pháp này bao gồm: bước cho enzym FGFR3 hoặc FGFR4 tiếp xúc *in vitro* với hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm 1 đến 21, hoặc muối được dụng của chúng, hoặc chế phẩm theo điểm 22.

Liệt kê trình tự

<110> Incyte Corporation

<120> Các hợp chất dị vòng có hai vòng làm chất ức chế FGFR và chế phẩm dược chứa hợp chất này

<130> 20443-0393WO1

<150> US 62/170,936

<151> 2015-06-04

<150> US 62/118,698

<151> 2015-02-20

<160> 1

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 15

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Peptit tổng hợp

<400> 1

Glu Gln Glu Asp Glu Pro Glu Gly Asp Tyr Phe Glu Trp Leu Glu

1

5

10

15