



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ  
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)   
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ  
1-0045108  
(51)<sup>2020.01</sup> C07D 413/14; A61K 31/423; A61P (13) B  
37/00

---

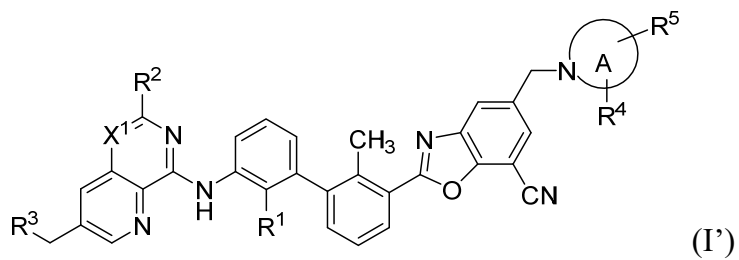
(21) 1-2020-06112 (22) 29/03/2019  
(86) PCT/US2019/025036 29/03/2019 (87) WO 2019/191707 03/10/2019  
(30) 62/650,821 30/03/2018 US; 62/687,964 21/06/2018 US  
(45) 25/04/2025 445 (43) 25/08/2021 401A  
(71) Incyte Corporation (US)  
1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803, United States of America  
(72) WU, Liangxing (CN); LI, Jingwei (CN); YAO, Wenqing (US).  
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

---

(54) HỢP CHẤT DỊ VÒNG DÙNG LÀM CHẤT ĐIỀU BIẾN MIỄN DỊCH VÀ ĐƯỢC  
PHÂN CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2020-06112

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất có Công thức (I') để sử dụng làm các chất điều biến miễn dịch, và các dược phẩm chứa các hợp chất này. Các hợp chất này hữu ích trong việc điều trị, ngăn ngừa hoặc cải thiện các bệnh hoặc các rối loạn như các bệnh ung thư hoặc các bệnh truyền nhiễm.



### **Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Đơn sáng chế này đề cập đến các hợp chất có hoạt tính được lý. Sáng chế đề xuất các hợp chất cũng như các chế phẩm của chúng và các phương pháp sử dụng chúng. Các hợp chất điều hòa khả năng tương tác protein/protein PD-1/PD-L1 và rất hữu ích trong việc điều trị các bệnh khác nhau bao gồm các bệnh truyền nhiễm và bệnh ung thư.

### **Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Hệ miễn dịch đóng vai trò quan trọng trong việc kiểm soát và loại trừ các bệnh như ung thư. Tuy nhiên, các tế bào ung thư thường phát triển các chiến lược để tránh hoặc ngăn chặn hệ thống miễn dịch nhằm tạo thuận lợi cho sự phát triển của các tế bào ung thư này. Một cơ chế như vậy đang làm thay đổi sự biểu hiện của các phân tử đồng kích thích và đồng ức chế được biểu hiện trên các tế bào miễn dịch (Postow et al, J. Clinical Oncology 2015, 1-9). Việc phong bế quá trình truyền tín hiệu của điểm kiểm soát ức chế miễn dịch, chẳng hạn như PD-1, đã được chứng minh là một phương thức điều trị đầy hứa hẹn và có hiệu quả.

Thụ thể gây chết tế bào theo chương trình-1 (PD-1), còn được gọi là CD279, là một thụ thể bề mặt tế bào được biểu hiện trên các tế bào T được hoạt hóa, các tế bào T giết chết tự nhiên, tế bào B và đại thực bào (Greenwald et al, Annu. Rev. Immunol 2005, 23:515–548; Okazaki và Honjo, Trends Immunol 2006, (4):195-201). Thụ thể này hoạt động như một hệ thống phản hồi tiêu cực bên trong nhằm ngăn chặn sự hoạt hóa của các tế bào T, từ đó làm giảm khả năng tự miễn dịch và thúc đẩy khả năng tự dung nạp. Ngoài ra, PD-1 còn được biết là đóng vai trò quan trọng trong việc ngăn chặn sự đáp ứng của tế bào T đặc hiệu kháng nguyên trong các bệnh như ung thư và truyền nhiễm virus (Sharpe et al, *Nat Immunol* 2007 8, 239–245; Postow et al, J. Clinical Oncol 2015, 1-9).

Cấu trúc của PD-1 bao gồm vùng chức năng tương tự vùng biến đổi globulin miễn dịch ngoại bào tiếp theo là vùng xuyên màng và vùng nội bào (Parry et al, Mol Cell Biol 2005, 9543–9553). Vùng nội bào chứa hai vị trí phosphoryl hóa nằm trong một motif ức chế trên cơ sở tyrosin của thụ thể miễn dịch và một motif chuyển đổi trên

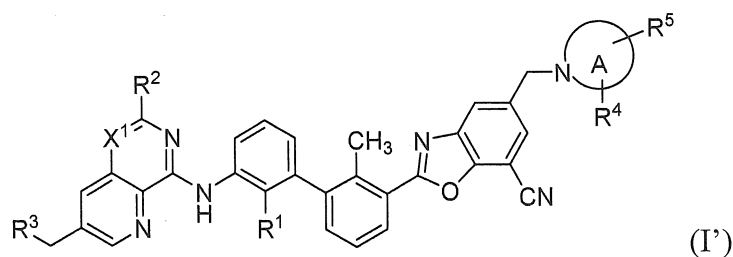
cơ sở tyrosin của thụ thể miễn dịch, cho thấy rằng PD-1 điều hòa chống lại các tín hiệu do thụ thể tế bào T tạo ra. PD-1 có hai phối tử, PD-L1 và PD-L2 (Parry et al, Mol Cell Biol 2005, 9543–9553; Latchman et al, Nat Immunol 2001, 2, 261–268), và chúng khác nhau về kiểu biểu hiện của chúng. Protein PD-L1 được tăng cường điều chỉnh trên các đại thực bào và tế bào đuôi gai để đáp ứng với lipopolysaccharit và liệu pháp GM-CSF, và trên các tế bào T và các tế bào B trên cơ sở truyền tín hiệu của thụ thể tế bào T và thụ thể tế bào B. PD-L1 cũng được biểu hiện ở mức cao ở hầu hết các tế bào khối u, và sự biểu hiện này còn được tăng thêm nữa sau khi điều trị bằng IFN- $\gamma$  (Iwai et al, PNAS 2002, 99(19):12293-7; Blank et al, Cancer Res 2004, 64(3):1140-5). Trong thực tế, tình trạng biểu hiện của PD-L1 ở khối u đã được chứng minh là tiên lượng được trong nhiều loại khối u (Wang et al, Eur J Surg Oncol 2015; Huang et al, Oncol Rep 2015; Sabatier et al, Oncotarget 2015, 6(7): 5449–5464). Sự biểu hiện của PD-L2, ngược lại, bị hạn chế hơn và được biểu hiện chủ yếu bởi các tế bào đuôi gai (Nakae et al, J Immunol 2006, 177:566-73). Việc liên kết PD-1 với các phối tử PD-L1 và PD-L2 trên các tế bào T tạo ra một tín hiệu ức chế quá trình tổng hợp IL-2 và IFN- $\gamma$ , cũng như quá trình tăng sinh tế bào do sự hoạt hóa thụ thể tế bào T gây ra (Carter et al, Eur J Immunol 2002, 32(3):634-43; Freeman et al, J Exp Med 2000, 192(7):1027-34). Cơ chế này liên quan đến việc thu gom các phosphatase SHP-1 hoặc SHP-2 để ức chế quá trình truyền tín hiệu của thụ thể tế bào T như sự phosphoryl hóa Syk và Lck (Sharpe et al, Nat Immunol 2007, 8, 239–245). Sự hoạt hóa trực tiếp tín hiệu PD-1 cũng làm giảm quá trình phosphoryl hóa vòng lặp hoạt hóa PKC- $\theta$ , quá trình này là cần thiết cho việc hoạt hóa con đường NF- $\kappa$ B và AP1, và để sản xuất cytokin như IL-2, IFN- $\gamma$  và TNF (Sharpe et al, Nat Immunol 2007, 8, 239–245; Carter et al, Eur J Immunol 2002, 32(3):634-43; Freeman et al, J Exp Med 2000, 192(7):1027-34).

Một số nguồn chứng minh từ các nghiên cứu tiền lâm sàng trên động vật cho thấy rằng PD-1 và các phối tử của nó điều hòa chống lại các đáp ứng miễn dịch. Chuột bị thiếu hụt PD-1 đã được chứng minh là phát triển bệnh viêm cầu thận tương tự bệnh luput và bệnh cơ tim giãn nở (Nishimura et al, Immunity 1999, 11:141–151; Nishimura et al, Science 2001, 291:319–322). Sử dụng mô hình LCMV về bệnh truyền nhiễm mạn tính, đã chứng minh được rằng mức độ tương tác PD-1/PD-L1 ức chế sự hoạt hóa, sự mở rộng và thu nhận các chức năng tác động của các tế bào T CD8 đặc hiệu với virus (Barber et al, Nature 2006, 439, 682-7). Cũng vậy, những dữ liệu này giúp phát triển một phương

pháp điều trị để phong bế tăng tín hiệu ức chế do PD-1 gây ra để tăng thêm hoặc "giải cứu" đáp ứng tế bào T. Theo đó, có nhu cầu về các hợp chất mới mà phong bế sự tương tác protein/protein PD-1/PD-L1.

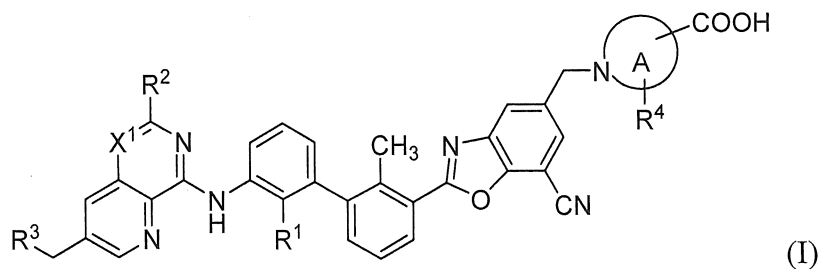
### Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến, trong số các đối tượng khác, hợp chất có Công thức (I')



hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó các biến về thành phần cấu tạo được xác định trong bản mô tả này.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có Công thức (I):



hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó các biến về thành phần cấu tạo được xác định trong bản mô tả này

Sáng chế cũng đề xuất được phẩm chứa hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, và một hoặc nhiều tá được hoặc chất mang được dụng.

Sáng chế còn đề xuất các phương pháp ức chế sự tương tác PD-1/PD-L1, phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân sử dụng hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng.

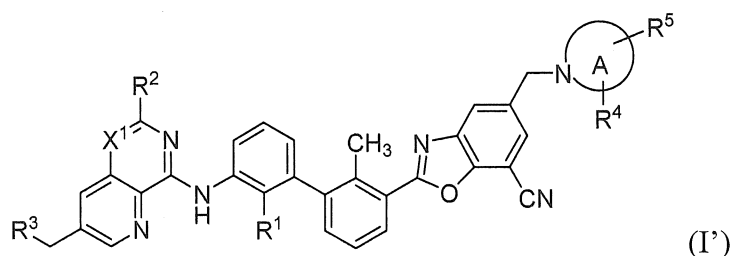
Sáng chế còn đề xuất các phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến việc ức chế tương tác PD-1/PD-L1, phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu trị bệnh của hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng.

Sáng chế còn đề xuất các phương pháp tăng cường, kích thích và/hoặc làm tăng phản ứng miễn dịch ở bệnh nhân, phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu trị bệnh của hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng.

### Mô tả chi tiết sáng chế

#### I. Hợp chất

Sáng chế đề cập đến, trong số các đối tượng khác, các hợp chất có Công thức (I'):



hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó:

vòng A là azetidinyl, pyrrolidinyl hoặc piperidinyl;

X<sup>1</sup> là CH hoặc N;

R<sup>1</sup> là metyl hoặc halo;

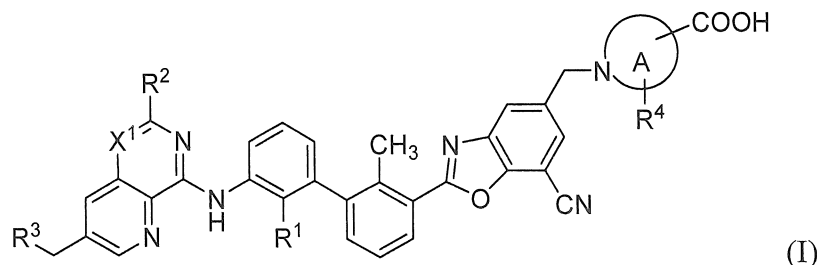
R<sup>2</sup> là C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> alkoxy, C<sub>1-4</sub> haloalkyl, C<sub>1-4</sub> haloalkoxy, C<sub>3-6</sub> xycloalkyl, C<sub>3-6</sub> xycloalkyl-C<sub>1-2</sub> alkyl-, OH, NH<sub>2</sub>, -NH-C<sub>1-4</sub> alkyl, -N(C<sub>1-4</sub> alkyl)<sub>2</sub>, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl-C<sub>1-2</sub> alkyl- có 4 đến 6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh và heteroxycloalkyl-C<sub>1-2</sub> alkyl- có 4 đến 6 cạnh mỗi nhóm có một hoặc hai nguyên tử khác loại là thành phần vòng được chọn từ O và N, và trong đó C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> alkoxy, C<sub>3-6</sub> xycloalkyl, C<sub>3-6</sub> xycloalkyl-C<sub>1-2</sub> alkyl-, -NH-C<sub>1-4</sub> alkyl, -N(C<sub>1-4</sub> alkyl)<sub>2</sub>, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh và heteroxycloalkyl-C<sub>1-2</sub> alkyl- có 4 đến 6 cạnh của R<sup>2</sup> mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN và OH;

R<sup>3</sup> được chọn từ (R)-3-hydroxy-3-metylpyrrolidin-1-yl, (S)-3-hydroxy-3-metylpyrrolidin-1-yl, (R)-3-hydroxypyrolidin-1-yl, (S)-3-hydroxypyrolidin-1-yl, (R)-2-hydroxy-2-metyl-etyl-amino, (S)-2-hydroxy-2-metyl-etyl-amino, (R)-2-hydroxy-1-metyl-etyl-amino và (S)-2-hydroxy-1-metyl-etyl-amino; và

$R^4$  là H hoặc  $C_{1-3}$  alkyl; và

$R^5$  là  $C(O)OH$ ,  $C(O)N(CH_3)_2$ ,  $C(O)NH(CH_3)$ , hoặc  $C(O)NH(CH_2)_2C(O)OH$ .

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (I):



hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó:

vòng A là azetidinyl, pyrrolidinyl hoặc piperidinyl;

$X^1$  là CH hoặc N;

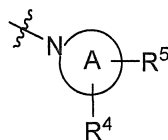
$R^1$  là methyl hoặc halo;

$R^2$  là  $C_{1-4}$  alkyl,  $C_{1-4}$  alkoxy,  $C_{1-4}$  haloalkyl,  $C_{1-4}$  haloalkoxy,  $C_{3-6}$  xycloalkyl,  $C_{3-6}$  xycloalkyl- $C_{1-2}$  alkyl-, OH,  $NH_2$ ,  $-NH-C_{1-4}$  alkyl,  $-N(C_{1-4}$  alkyl) $_2$ , heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl- $C_{1-2}$  alkyl- có 4 đến 6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh và heteroxycloalkyl- $C_{1-2}$  alkyl- có 4 đến 6 cạnh mỗi nhóm có một hoặc hai nguyên tử khác loại là thành phần vòng được chọn từ O và N, và trong đó  $C_{1-4}$  alkyl,  $C_{1-4}$  alkoxy,  $C_{3-6}$  xycloalkyl,  $C_{3-6}$  xycloalkyl- $C_{1-2}$  alkyl-,  $-NH-C_{1-4}$  alkyl,  $-N(C_{1-4}$  alkyl) $_2$ , heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh và heteroxycloalkyl- $C_{1-2}$  alkyl- có 4 đến 6 cạnh của  $R^2$  mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN và OH;

$R^3$  được chọn từ (R)-3-hydroxy-3-methylpyrrolidin-1-yl, (S)-3-hydroxy-3-methylpyrrolidin-1-yl, (R)-3-hydroxypyrolidin-1-yl, (S)-3-hydroxypyrolidin-1-yl, (R)-2-hydroxy-2-methyl-ethylamino, (S)-2-hydroxy-2-methyl-ethylamino, (R)-2-hydroxy-1-methyl-ethylamino và (S)-2-hydroxy-1-methyl-ethylamino; và

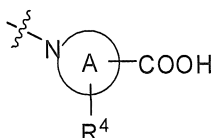
$R^4$  là H hoặc  $C_{1-3}$  alkyl.

Theo một số phương án, vòng A là pyrrolidinyl. Theo một số phương án, vòng A là piperidinyl. Theo các phương án khác, vòng A là piperidinyl.

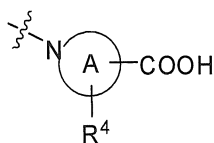


Theo một số phương án, gốc được chọn từ 4-carboxypiperidin-1-yl, 3-carboxypyrrolidin-1-yl, 3-methyl-3-carboxypyrrolidin-1-yl, 4-(N,N-

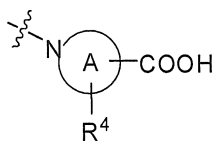
dimethylaminocarbonyl)piperidin-1-yl, 4-(N-methylaminocarbonyl)piperidin-1-yl, và 4-(2-carboxyethylaminocarbonyl)piperidin-1-yl, trong đó đường lượn sóng chỉ điểm gắn với phần còn lại của phân tử.



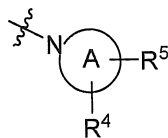
Theo một số phương án, gốc được chọn từ 4-carboxypiperidin-1-yl, 3-carboxypyrolidin-1-yl, và 3-methyl-3-carboxypyrolidin-1-yl, trong đó đường lượn sóng chỉ điểm gắn với phần còn lại của phân tử.



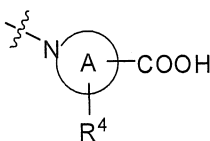
Theo một số phương án, gốc là 4-carboxypiperidin-1-yl, trong đó đường lượn sóng chỉ điểm gắn với phần còn lại của phân tử.



Theo một số phương án, gốc là 3-carboxypyrolidin-1-yl, trong đó đường lượn sóng chỉ điểm gắn với phần còn lại của phân tử. Theo một số phương án, 3-carboxypyrolidin-1-yl là (R)-3-carboxypyrolidin-1-yl. Theo một số phương án, 3-carboxypyrolidin-1-yl là (S)-3-carboxypyrolidin-1-yl.

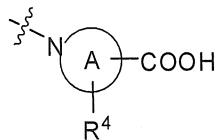


Theo một số phương án, gốc được chọn từ 4-(N,N-dimethylaminocarbonyl)piperidin-1-yl, 4-(N-methylaminocarbonyl)piperidin-1-yl, và 4-(2-carboxyethylaminocarbonyl)piperidin-1-yl, trong đó đường lượn sóng chỉ điểm gắn với phần còn lại của phân tử.



Theo một số phương án, gốc là 3-methyl-3-carboxypyrolidin-1-yl, trong đó đường lượn sóng chỉ điểm gắn với phần còn lại của phân tử. Theo một số phương án, 3-methyl-3-carboxypyrolidin-1-yl là (R)-3-methyl-3-carboxypyrolidin-1-yl.

Theo một số phương án, 3-metyl-3-carboxypyrolidin-1-yl là (S)-3-metyl-3-carboxypyrolidin-1-yl.



Theo một số phương án, gốc được chọn từ 4-carboxypiperidin-1-yl, (R)-3-carboxypyrolidin-1-yl, (S)-3-carboxypyrolidin-1-yl, (R)-3-metyl-3-carboxypyrolidin-1-yl và (S)-3-metyl-3-carboxypyrolidin-1-yl, trong đó đường lượn sóng chỉ điểm gắn với phần còn lại của phân tử.

Theo một số phương án,  $X^1$  là N. Theo một số phương án,  $X^1$  là CH.

Theo một số phương án,  $R^1$  là  $CH_3$  hoặc Cl. Theo một số phương án,  $R^1$  là  $CH_3$ . Theo một số phương án,  $R^1$  là halo (ví dụ, F, Cl, hoặc Br). Theo một số phương án,  $R^1$  là Cl.

Theo một số phương án,  $R^2$  là  $C_{1-4}$  alkyl,  $C_{1-4}$  alkoxy,  $C_{1-4}$  haloalkyl,  $C_{1-4}$  haloalkoxy,  $C_{3-6}$  xycloalkyl,  $C_{3-6}$  xycloalkyl- $C_{1-2}$  alkyl-, OH,  $NH_2$ , -NH- $C_{1-4}$  alkyl, -N( $C_{1-4}$  alkyl) $_2$ , 1-azetidiny, azetidin-1-ylmetyl, 1-pyrolidinyl, pyrolidin-1-ylmetyl, 1-piperidinyl, hoặc piperidin-1-ylmetyl, trong đó  $C_{1-4}$  alkyl,  $C_{1-4}$  alkoxy,  $C_{3-6}$  xycloalkyl,  $C_{3-6}$  xycloalkyl- $C_{1-2}$  alkyl-, -NH- $C_{1-4}$  alkyl, -N( $C_{1-4}$  alkyl) $_2$ , 1-azetidiny, azetidin-1-ylmetyl, 1-pyrolidinyl, pyrolidin-1-ylmetyl, 1-piperidinyl và piperidin-1-ylmetyl của  $R^2$  mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN và OH.

Theo một số phương án,  $R^2$  là  $C_{1-4}$  alkyl,  $C_{1-4}$  alkoxy,  $C_{1-4}$  haloalkyl,  $C_{1-4}$  haloalkoxy, OH,  $NH_2$ , -NH- $C_{1-4}$  alkyl, hoặc -N( $C_{1-4}$  alkyl) $_2$ , trong đó  $C_{1-4}$  alkyl,  $C_{1-4}$  alkoxy, -NH- $C_{1-4}$  alkyl, và -N( $C_{1-4}$  alkyl) $_2$  của  $R^2$  mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN và OH.

Theo một số phương án,  $R^2$  là  $C_{3-6}$  xycloalkyl,  $C_{3-6}$  xycloalkyl- $C_{1-2}$  alkyl-, 1-azetidiny, azetidin-1-ylmetyl, 1-pyrolidinyl, pyrolidin-1-ylmetyl, 1-piperidinyl, hoặc piperidin-1-ylmetyl, trong đó  $C_{3-6}$  xycloalkyl,  $C_{3-6}$  xycloalkyl- $C_{1-2}$  alkyl-, 1-azetidiny, azetidin-1-ylmetyl, 1-pyrolidinyl, pyrolidin-1-ylmetyl, 1-piperidinyl và piperidin-1-ylmetyl của  $R^2$  mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN và OH.

Theo một số phương án,  $R^2$  là metyl, etyl, isopropyl, metoxy, etoxy,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CFH_2$ ,  $OCF_3$ ,  $OCHF_2$ ,  $OCH_2F$ , xyclopropyl, xyclobutyl, xyclohexyl, xyclopropylmetyl,

xyclobutylmetyl, xyclohexylmetyl, OH, NH<sub>2</sub>, NHCH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 1-azetidiny, azetidin-1-ylmetyl, 1-pyrolidiny, pyrolidin-1-ylmetyl, 1-piperidiny hoặc piperidin-1-ylmetyl, trong đó metyl, etyl, isopropyl, metoxy, etoxy, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclohexyl, xyclopropylmetyl, xyclobutylmetyl, xyclohexylmetyl, NHCH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 1-azetidiny, azetidin-1-ylmetyl, 1-pyrolidiny, pyrolidin-1-ylmetyl, 1-piperidiny và piperidin-1-ylmetyl của R<sup>2</sup> mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế độc lập được chọn từ F, Cl, Br, CN và OH.

Theo một số phương án, R<sup>2</sup> là metyl, etyl, isopropyl, metoxy, etoxy, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CFH<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>F, OH, NH<sub>2</sub>, NHCH<sub>3</sub>, hoặc N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, trong đó metyl, etyl, isopropyl, metoxy, etoxy, NHCH<sub>3</sub>, và N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> của R<sup>2</sup> mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế độc lập được chọn từ F, Cl, Br, CN và OH.

Theo một số phương án, R<sup>2</sup> là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclohexyl, xyclopropylmetyl, xyclobutylmetyl, xyclohexylmetyl, 1-azetidiny, azetidin-1-ylmetyl, 1-pyrolidiny, pyrolidin-1-ylmetyl, 1-piperidiny hoặc piperidin-1-ylmetyl, trong đó xyclopropyl, xyclobutyl, xyclohexyl, xyclopropylmetyl, xyclobutylmetyl, xyclohexylmetyl, 1-azetidiny, azetidin-1-ylmetyl, 1-pyrolidiny, pyrolidin-1-ylmetyl, 1-piperidiny và piperidin-1-ylmetyl của R<sup>2</sup> mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế độc lập được chọn từ F, Cl, Br, CN và OH.

Theo một số phương án, R<sup>2</sup> là CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, xyclopropyl, hoặc CH<sub>2</sub>OH.

Theo một số phương án, R<sup>2</sup> là C<sub>1-4</sub> alkyl hoặc C<sub>1-4</sub> haloalkyl, mỗi nhóm trong các nhóm này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế độc lập được chọn từ F, Cl, Br, CN và OH.

Theo một số phương án, R<sup>2</sup> là C<sub>1-4</sub> alkyl hoặc C<sub>1-4</sub> haloalkyl. Theo một số phương án, R<sup>2</sup> là CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub> hoặc CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. Theo một số phương án, R<sup>2</sup> là C<sub>1-4</sub> alkyl như CH<sub>3</sub> và CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. Theo một số phương án, R<sup>2</sup> là CH<sub>3</sub>. Theo một số phương án, R<sup>2</sup> là CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. Theo một số phương án, R<sup>2</sup> là C<sub>1-4</sub> haloalkyl như CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, và CH<sub>2</sub>F. Theo một số phương án, R<sup>2</sup> là C<sub>1-4</sub> haloalkyl như CF<sub>3</sub> và CHF<sub>2</sub>. Theo một số phương án, R<sup>2</sup> là CF<sub>3</sub>. Theo một số phương án, R<sup>2</sup> là CHF<sub>2</sub>. Theo một số phương án, R<sup>2</sup> là CH<sub>2</sub>F.

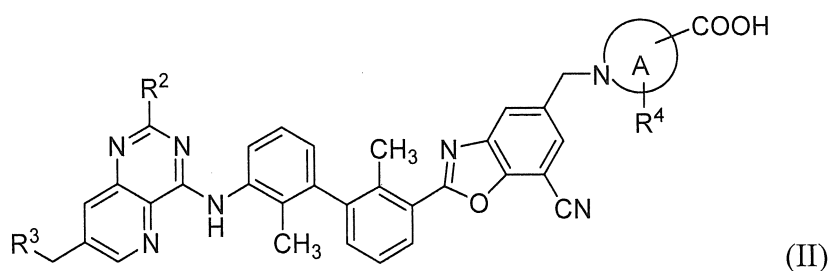
Theo một số phương án, R<sup>2</sup> là NH<sub>2</sub>, NHCH<sub>3</sub>, hoặc N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, trong đó NHCH<sub>3</sub> và N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> của R<sup>2</sup> mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế độc lập được chọn từ F, Cl, Br, CN và OH. Theo một số phương án, R<sup>2</sup> là NH<sub>2</sub>.

Theo một số phương án,  $R^2$  là xyclopropyl, xyclobutyl, hoặc xyclohexyl, trong đó xyclopropyl, xyclobutyl, và xyclohexyl của  $R^2$  mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế độc lập được chọn từ F, Cl, Br, CN và OH. Theo một số phương án,  $R^2$  là xyclopropyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế độc lập được chọn từ F, Cl, Br, CN và OH. Theo một số phương án,  $R^2$  là xyclopropyl.

Theo một số phương án,  $R^3$  là (R)-3-hydroxy-3-metylpyrrolidin-1-yl hoặc (S)-3-hydroxy-3-metylpyrrolidin-1-yl. Theo một số phương án,  $R^3$  là (R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl hoặc (S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl. Theo một số phương án,  $R^3$  là (R)-2-hydroxy-2-metyl-etyl-amino hoặc (S)-2-hydroxy-2-metyl-etyl-amino. Theo một số phương án,  $R^3$  là (R)-2-hydroxy-1-metyl-etyl-amino hoặc (S)-2-hydroxy-1-metyl-etyl-amino.

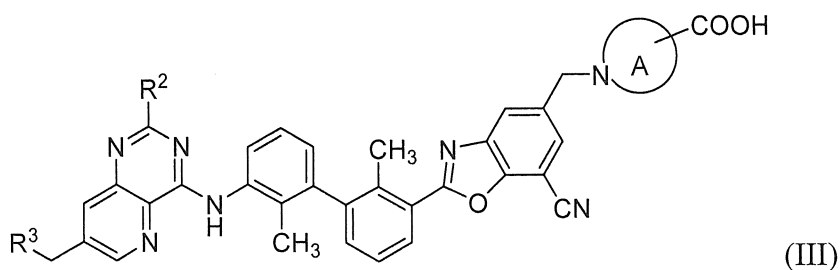
Theo một số phương án,  $R^4$  là H hoặc  $CH_3$ . Theo một số phương án,  $R^4$  là H. Theo một số phương án,  $R^4$  là  $C_{1-3}$  alkyl như  $CH_3$ .

Theo một số phương án, hợp chất được đề xuất ở đây là hợp chất có Công thức II:



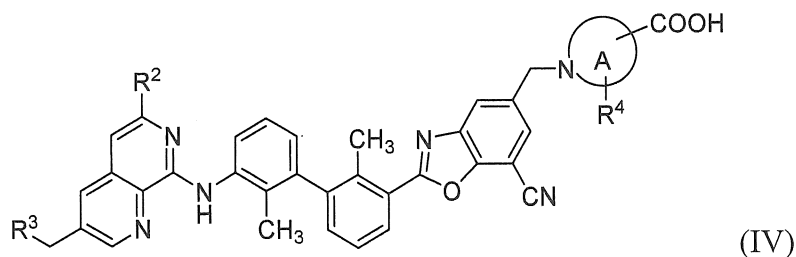
hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  và vòng A là như được mô tả ở đây.

Theo một số phương án, hợp chất được đề xuất ở đây là hợp chất có Công thức III:



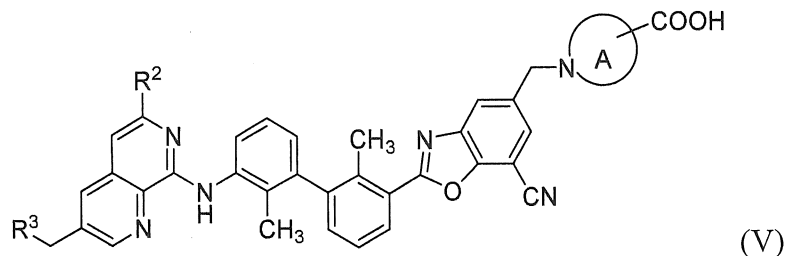
hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó  $R^2$ ,  $R^3$ , và vòng A là như được mô tả ở đây.

Theo một số phương án, hợp chất được đề xuất ở đây là hợp chất có Công thức IV:



hoặc muối được dùng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , và vòng A là như được mô tả ở đây.

Theo một số phương án, hợp chất được đề xuất ở đây là hợp chất có Công thức V:



hoặc muối được dùng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó  $R^2$ ,  $R^3$ , và vòng A là như được mô tả ở đây.

Theo một số phương án, hợp chất này được chọn từ:

axit 1-((7-xyano-2-(3'-(7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)-2-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic;

axit 1-((7-xyano-2-(3'-(7-((3-hydroxy-3-metylpyrolidin-1-yl)metyl)-2-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic;

axit 1-((7-xyano-2-(3'-(7-((3-hydroxy-3-metylpyrolidin-1-yl)metyl)-2-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic;

axit 1-((7-xyano-2-(3'-(7-((1-hydroxypropan-2-ylamino)metyl)-2-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic;

axit 1-((7-xyano-2-(3'-(7-((2-hydroxypropylamino)metyl)-2-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic;

axit 1-((7-xyano-2-(3'-(7-((-3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)-2-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)pyrolidin-3-carboxylic;

axit 1-((7-xyano-2-(3'-(7-((-3-hydroxy-3-metylpyrolidin-1-yl)metyl)-2-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)pyrolidin-3-carboxylic;

axit 1-((7-xyano-2-(3'-(7-((-3-hydroxy-3-metylpyrolidin-1-yl)metyl)-2-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)pyrolidin-3-carboxylic;

axit 1-((7-xyano-2-(3'-(7-((-1-hydroxypropan-2-ylamino)metyl)-2-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)pyrolidin-3-carboxylic;

axit 1-((7-xyano-2-(3'-(7-((-2-hydroxypropylamino)metyl)-2-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)pyrolidin-3-carboxylic;

axit 1-((7-xyano-2-(3'-(7-((-3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)-2-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)-3-metylpyrolidin-3-carboxylic;

axit 1-((7-xyano-2-(3'-(7-((-3-hydroxy-3-metylpyrolidin-1-yl)metyl)-2-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)-3-metylpyrolidin-3-carboxylic;

axit 1-((7-xyano-2-(3'-(7-((-3-hydroxy-3-metylpyrolidin-1-yl)metyl)-2-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)-3-metylpyrolidin-3-carboxylic;

axit 1-((7-xyano-2-(3'-(7-((-1-hydroxypropan-2-ylamino)metyl)-2-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)-3-metylpyrolidin-3-carboxylic;

axit 1-((7-xyano-2-(3'-(7-((-2-hydroxypropylamino)metyl)-2-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)-3-metylpyrolidin-3-carboxylic;

axit 1-((7-xyano-2-(3'-(2-(diflometyl)-7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic;

axit 1-((7-xyano-2-(3'-(2-(diflometyl)-7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)pyrolidin-3-carboxylic;

axit 1-((7-xyano-2-(3'-(2-(diflometyl)-7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)-3-metylpyrolidin-3-carboxylic;

axit 1-((7-xyano-2-(3'-(7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)-2-(triflometyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic;

axit 1-((7-xyano-2-(3'-(7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)-2-(triflometyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)pyrolidin-3-carboxylic; và

axit 1-((7-xyano-2-(3'-(7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)-2-(triflometyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)-3-metylpyrolidin-3-carboxylic,

hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

Theo một số phương án, hợp chất này được chọn từ:

axit 1-((7-xyano-2-(3'-(2-(diflometyl)-7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)pyrolidin-3-carboxylic;

axit 1-((7-xyano-2-(3'-(2-(diflometyl)-7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)-3-metylpyrolidin-3-carboxylic;

axit 1-((7-xyano-2-(3'-(2-(diflometyl)-7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)-4-metyl piperidin-4-carboxylic;

1-((7-xyano-2-(3'-(2-(diflometyl)-7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)-N,N-dimetyl piperidin-4-carboxamit;

1-((7-xyano-2-(3'-(2-(diflometyl)-7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)-N-metyl piperidin-4-carboxamit;

axit 3-(1-((7-xyano-2-(3'-(2-(diflometyl)-7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)piperidin-4-carboxamido)propanoic;

axit 1-((7-xyano-2-(3'-(2-xyclopropyl-7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)pyrolidin-3-carboxylic;

axit 1-((2-(3'-(2-amino-7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)-7-xyanobenzo[d]oxazol-5-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic;

axit 1-((7-xyano-2-(3'-(2-(diflometyl)-7-((3-hydroxy-3-metylpyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic;

axit 1-((7-xyano-2-(3'-(2-(hydroxymetyl)-7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic;

axit 1-((7-xyano-2-(3'-(3-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)-6-metyl-1,7-naphtyridin-8-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)pyrolidin-3-carboxylic; và

axit 1-((7-xyano-2-(3'-(6-(diflometyl)-3-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)-1,7-naphtyridin-8-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)-3-metylpyrolidin-3-carboxylic,

hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

Theo một số phương án, hợp chất này được chọn từ các ví dụ được đưa ra ở đây.

Cần phải đánh giá thêm được rằng các đặc điểm nhất định của sáng chế, mà để cho rõ ràng, được mô tả trong ngữ cảnh các phương án riêng biệt, có thể cũng được đề xuất ở dạng kết hợp trong một phương án duy nhất (trong khi các phương án này được dự định sẽ được kết hợp như thể được viết ở dạng nhiều đặc điểm phụ thuộc). Ngược lại, các đặc điểm khác nhau của sáng chế, để rút gọn, được mô tả theo ngữ cảnh một phương án duy nhất, cũng có thể được đề xuất theo cách riêng biệt hoặc ở dạng kết hợp

nhánh phụ phù hợp bất kỳ. Như vậy các đặc điểm được dự định sẽ được mô tả dưới dạng các phương án của các hợp chất có Công thức (I) có thể được kết hợp theo cách kết hợp thích hợp bất kỳ.

Ở nhiều đoạn khác nhau trong bản mô tả này, các đặc điểm nhất định của các hợp chất được mô tả dưới dạng các nhóm và các khoảng. Sáng chế đặc biệt được dự kiến bao gồm mỗi và mọi dạng kết hợp nhỏ riêng lẻ của các thành phần thuộc các nhóm và khoảng như vậy. Ví dụ, thuật ngữ "C<sub>1-6</sub> alkyl" được đặc biệt dự định để mô tả một cách riêng lẻ (không giới hạn) methyl, ethyl, C<sub>3</sub> alkyl, C<sub>4</sub> alkyl, C<sub>5</sub> alkyl và C<sub>6</sub> alkyl.

Thuật ngữ "có n cạnh," trong đó n là số nguyên, thường mô tả số nguyên tử tạo vòng trong một gốc mà số lượng nguyên tử tạo vòng bằng n. Ví dụ, piperidinyl là một ví dụ về vòng heterocycloalkyl có 6 cạnh, pyrazolyl là một ví dụ về vòng heteroaryl có 5 cạnh, pyridyl là một ví dụ về vòng heteroaryl có 6 cạnh và 1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen là một ví dụ về nhóm xycloalkyl có 10 cạnh.

Ở nhiều đoạn khác nhau trong bản mô tả này, các biến xác định các nhóm liên kết hóa trị hai có thể được mô tả. Mỗi nhóm thế liên kết được đặc biệt dự định là bao gồm hai dạng nhóm liên kết phía trước và phía sau của nhóm liên kết. Ví dụ, -NR(CR'R'')<sub>n</sub>- bao gồm cả hai nhóm -NR(CR'R'')<sub>n</sub>- và -(CR'R'')<sub>n</sub>NR- và được dự định để bộc lộ mỗi dạng một cách riêng lẻ. Trong trường hợp cấu trúc này đòi hỏi có nhóm liên kết, các biến Markush được liệt kê cho nhóm đó được hiểu là các nhóm liên kết. Ví dụ, nếu cấu trúc đòi hỏi có nhóm liên kết và định nghĩa về nhóm Markush cho biến đó liệt kê là "alkyl" hoặc "aryl" thì cần hiểu rằng "alkyl" hoặc "aryl" tương ứng là nhóm liên kết alkylen hoặc nhóm liên kết arylen.

Thuật ngữ "được thế" có nghĩa là nguyên tử hoặc nhóm các nguyên tử chính thức thay thế hydro dưới dạng "nhóm thế" được gắn vào một nhóm khác. Thuật ngữ "được thế", trừ khi có quy định khác, dùng để chỉ mức độ thế bất kỳ, ví dụ, thế một, hai, ba, bốn hoặc năm lần, khi sự thế này là được phép. Nhóm thế được chọn một cách độc lập, và sự thế có thể là ở vị trí dễ bị tác động hóa học bất kỳ. Cần phải hiểu rằng sự thế ở nguyên tử đã cho bị giới hạn bởi hóa trị. Cần phải hiểu rằng sự thế ở nguyên tử tạo ra một phân tử bền về mặt hóa học. Cụm từ "tùy ý được thế" có nghĩa là được thế hoặc không được thế. Thuật ngữ "được thế" nghĩa là nguyên tử hydro được loại bỏ và được thay thế bằng nhóm thế. Nhóm thế hóa trị hai đơn nhất, ví dụ, oxo, có thể thay thế hai nguyên tử hydro.

Thuật ngữ " $C_{n-m}$ " chỉ ra một khoảng phạm vi bao gồm các giá trị đầu cuối, trong đó  $n$  và  $m$  là các số nguyên và chỉ ra số cacbon. Các ví dụ bao gồm  $C_{1-4}$ ,  $C_{1-6}$  và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "alkyl" được sử dụng riêng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ nhóm hydrocacbon bão hòa có thể có mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Thuật ngữ " $C_{n-m}$  alkyl" chỉ nhóm alkyl có từ  $n$  đến  $m$  nguyên tử cacbon. Nhóm alkyl tương ứng chính xác với alkan với một liên kết C-H được thay thế bởi điểm gắn của nhóm alkyl này với phần còn lại của hợp chất này. Theo một số phương án, nhóm alkyl này chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon, hoặc 1 đến 2 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về các gốc alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các nhóm hóa học như metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, *tert*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl; các chất đồng đẳng cao hơn như 2-metyl-1-butyl, *n*-pentyl, 3-pentyl, *n*-hexyl, 1,2,2-trimetylpropyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "alkenyl" được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh tương ứng với nhóm alkyl có một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon. Nhóm alkenyl tương ứng chính xác với alken với một liên kết C-H được thay thế bởi điểm gắn của nhóm alkenyl này với phần còn lại của hợp chất này. Thuật ngữ " $C_{n-m}$  alkenyl" chỉ nhóm alkenyl có  $n$  đến  $m$  cacbon. Theo một số phương án, gốc alkenyl này chứa 2 đến 6, 2 đến 4, hoặc 2 đến 3 nguyên tử cacbon. Ví dụ các nhóm alkenyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, etenyl, *n*-propenyl, isopropenyl, *n*-butenyl, *sec*-butenyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "alkynyl" được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh tương ứng với nhóm alkyl có một hoặc nhiều liên kết ba cacbon-cacbon. Nhóm alkynyl tương ứng chính xác với alkyn với một liên kết C-H được thay thế bởi điểm gắn của nhóm alkyl này với phần còn lại của hợp chất này. Thuật ngữ " $C_{n-m}$  alkynyl" chỉ nhóm alkynyl có  $n$  đến  $m$  cacbon. Ví dụ các nhóm alkynyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, etynyl, propyn-1-yl, propyn-2-yl và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, gốc alkynyl chứa 2 đến 6, 2 đến 4, hoặc 2 đến 3 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "alkylen" được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ nhóm liên kết alkyl hóa trị hai. Nhóm alkylen tương ứng chính xác với alkan với hai liên kết C-H được thay thế bằng các điểm gắn của nhóm alkylen với phần còn lại của

hợp chất này. Thuật ngữ " $C_{n-m}$  alkylen" chỉ nhóm alkylen có từ  $n$  đến  $m$  nguyên tử cacbon. Các ví dụ về các nhóm alkylen bao gồm, nhưng không giới hạn ở, etan-1,2-diyl, propan-1,3-diyl, propan-1,2-diyl, butan-1,4-diyl, butan-1,3-diyl, butan-1,2-diyl, 2-metyl-propan-1,3-diyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "alkoxy" được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ nhóm có công thức  $-O\text{-alkyl}$ , trong đó nhóm alkyl này là như được định nghĩa trên đây. Thuật ngữ " $C_{n-m}$  alkoxy" chỉ nhóm alkoxy, nhóm alkyl của nhóm này có  $n$  đến  $m$  cacbon. Ví dụ các nhóm alkoxy bao gồm metoxy, etoxy, propoxy (ví dụ, *n*-propoxy và isopropoxy), *t*-butoxy và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, nhóm alkyl này có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "amino" chỉ nhóm có công thức  $-NH_2$ .

Thuật ngữ "carbamyl" chỉ nhóm có công thức  $-C(O)NH_2$ .

Thuật ngữ "carbonyl", được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ nhóm  $-C(=O)-$ , cũng có thể được viết là  $C(O)$ .

Thuật ngữ "xyano" hoặc "nitril" chỉ nhóm có công thức  $-C\equiv N$ , cũng có thể được viết là  $-CN$ .

Thuật ngữ "halo" hoặc "halogen", được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ fluoro, cloro, brom và iodo. Theo một số phương án, "halo" chỉ nguyên tử halogen được chọn từ F, Cl, hoặc Br. Theo một số phương án, các nhóm halo là F.

Thuật ngữ "haloalkyl" như được sử dụng ở đây chỉ nhóm alkyl trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro đã được thay thế bằng nguyên tử halogen. Thuật ngữ " $C_{n-m}$  haloalkyl" chỉ nhóm  $C_{n-m}$  alkyl có từ  $n$  đến  $m$  nguyên tử cacbon và từ ít nhất một lên đến  $\{2(n \text{ đến } m)+1\}$  nguyên tử halogen, có thể là giống hoặc khác nhau. Theo một số phương án, nguyên tử halogen là các nguyên tử flo. Theo một số phương án, nhóm haloalkyl có 1 đến 6 hoặc 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Ví dụ các nhóm haloalkyl bao gồm  $CF_3$ ,  $C_2F_5$ ,  $CHF_2$ ,  $CCl_3$ ,  $CHCl_2$ ,  $C_2Cl_5$  và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, nhóm haloalkyl là nhóm floalkyl.

Thuật ngữ "haloalkoxy", được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ nhóm có công thức  $-O\text{-haloalkyl}$ , trong đó nhóm haloalkyl là như được định nghĩa trên đây. Thuật ngữ " $C_{n-m}$  haloalkoxy" chỉ nhóm haloalkoxy, nhóm haloalkyl của nhóm này có  $n$  đến  $m$  cacbon. Ví dụ các nhóm haloalkoxy bao gồm triflometoxy và các

nhóm tương tự. Theo một số phương án, nhóm haloalkoxy này có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "oxo" chỉ nguyên tử oxy làm nhóm thế hóa trị hai, tạo thành nhóm cacbonyl khi được gắn với cacbon, hoặc được gắn với nguyên tử khác loại tạo thành nhóm sulfoxit hoặc sulfon, hoặc nhóm *N*-oxit. Theo một số phương án, các nhóm dị vòng tùy ý có thể được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế oxo (=O).

Thuật ngữ "sulfido" chỉ nguyên tử lưu huỳnh làm nhóm thế hóa trị hai, tạo thành nhóm thiocarbonyl (C=S) khi được gắn với cacbon.

Thuật ngữ "thơm" chỉ vòng cacbon hoặc dị vòng có một hoặc nhiều vòng chưa bão hòa nhiều lần có đặc tính thơm (*tức là*, có  $(4n + 2)$  electron chuyển vị  $\pi$  ( $\pi$ ) trong đó  $n$  là số nguyên).

Thuật ngữ "aryl," được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ nhóm hydrocacbon thơm, có thể là nhóm một vòng hoặc đa vòng (*ví dụ*, có 2 vòng ngưng tụ). Thuật ngữ " $C_{n-m}$  aryl" chỉ nhóm aryl có từ  $n$  đến  $m$  nguyên tử cacbon trên vòng. Các nhóm aryl bao gồm, *ví dụ*, phenyl, naphtyl, indanyl, indenyl và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, các nhóm aryl có từ 6 đến khoảng 10 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án các nhóm aryl có 6 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án các nhóm aryl có 10 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm aryl này là phenyl. Theo một số phương án, nhóm aryl này là naphtyl.

Thuật ngữ "nguyên tử khác loại" được sử dụng ở đây có nghĩa bao gồm bo, phospho, lưu huỳnh, oxy và nitơ.

Thuật ngữ "heteroaryl" hoặc "dị vòng thơm," được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ dị vòng thơm một vòng hoặc đa vòng có ít nhất một thành phần vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ bo, phospho, lưu huỳnh, oxy và nitơ. Theo một số phương án, vòng heteroaryl có 1, 2, 3 hoặc 4 thành phần vòng là nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Theo một số phương án, N tạo vòng bất kỳ trong gốc heteroaryl có thể là *N*-oxit. Theo một số phương án, heteroaryl có 5-14 nguyên tử trên vòng bao gồm nguyên tử cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 thành phần vòng là nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Theo một số phương án, heteroaryl này có 5-14, hoặc 5-10 nguyên tử trên vòng bao gồm nguyên tử cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 thành phần vòng là nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Theo một số phương án, heteroaryl này có 5-6 nguyên

từ trên vòng và 1 hoặc 2 thành phần vòng là nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Theo một số phương án, heteroaryl này là vòng heteroaryl có năm hoặc sáu cạnh. Theo các phương án khác, heteroaryl này là vòng heteroaryl hai vòng ngưng tụ có tám cạnh, chín cạnh hoặc mười cạnh. Các nhóm heteroaryl ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, pyridinyl (pyridyl), pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, azolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, furanyl, thiophenyl, quinolinyl, isoquinolinyl, naphthyridinyl (bao gồm 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,3- và 2,6-naphthyridin), indolyl, benzothiophenyl, benzofuranyl, benzisoxazolyl, imidazo[1,2-*b*]thiazolyl, purinyl, và các nhóm tương tự.

Vòng heteroaryl có năm cạnh là nhóm heteroaryl có năm nguyên tử trên vòng trong đó một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2 hoặc 3) nguyên tử trên vòng độc lập được chọn từ N, O và S. Các heteroaryl vòng năm cạnh lấy làm ví dụ bao gồm thienyl, furyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, 1,2,3-triazolyl, tetrazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-triazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl và 1,3,4-oxadiazolyl.

Vòng heteroaryl có sáu cạnh là nhóm heteroaryl có sáu nguyên tử trên vòng trong đó một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2 hoặc 3) nguyên tử trên vòng độc lập được chọn từ N, O và S. Các heteroaryl sáu cạnh lấy làm ví dụ là pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, triazinyl và pyridazinyl.

Thuật ngữ "xycloalkyl," được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ hệ vòng hydrocacbon không thơm (một vòng, hai vòng, hoặc đa vòng), bao gồm các nhóm alkyl được đóng vòng và alkenyl. Thuật ngữ " $C_{n-m}$  xycloalkyl" chỉ xycloalkyl mà có  $n$  đến  $m$  thành phần vòng là nguyên tử cacbon. Các nhóm xycloalkyl có thể bao gồm các nhóm một vòng hoặc đa vòng (ví dụ, có 2, 3 hoặc 4 vòng ngưng tụ) và các vòng xoắn. Các nhóm xycloalkyl có thể có 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, hoặc 14 cacbon tạo vòng ( $C_{3-14}$ ). Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl này có 3 đến 14 thành phần vòng, 3 đến 10 thành phần vòng, 3 đến 6 thành phần vòng, 3 đến 5 thành phần vòng, hoặc 3 đến 4 thành phần vòng. Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl này là nhóm một vòng. Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl này là nhóm một vòng hoặc hai vòng. Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl này là nhóm một vòng  $C_{3-6}$  xycloalkyl. Nguyên tử cacbon tạo vòng của nhóm xycloalkyl có thể tùy ý được oxy hóa để tạo thành nhóm oxo hoặc sulfido. Các nhóm xycloalkyl cũng bao gồm các

xycloalkyliden. Theo một số phương án, xycloalkyl là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl. Cũng bao gồm trong định nghĩa của xycloalkyl là các gốc mà có một hoặc nhiều vòng thơm ngưng tụ (*tức là*, có một liên kết chung với) với vòng xycloalkyl, *ví dụ*, các dẫn xuất benzo hoặc thienyl của xyclopentan, xyclohexan và các nhóm tương tự. Nhóm xycloalkyl chứa vòng thơm ngưng tụ có thể được gắn qua nguyên tử tạo vòng bất kỳ bao gồm nguyên tử tạo vòng của vòng thơm ngưng tụ. Các ví dụ về các nhóm xycloalkyl bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xyclohexadienyl, xycloheptatrienyl, norbornyl, norpinyl, norcarnyl, bixyclo[1.1.1]pentanyl, bixyclo[2.1.1]hexanyl, và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl này là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl.

Thuật ngữ "heteroxycloalkyl," được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ hệ vòng hoặc vòng không thơm, mà tùy ý có thể chứa một hoặc nhiều nhóm alkenylen là một phần của cấu trúc vòng, mà có ít nhất một thành phần vòng là nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ bo, nitơ, lưu huỳnh, oxy và phospho, và có 4-14 thành phần vòng, 4-10 thành phần vòng, 4-7 thành phần vòng, hoặc 4-6 thành phần vòng. Thuật ngữ "heteroxycloalkyl" bao gồm các nhóm heteroxycloalkyl một vòng có 4, 5, 6 và 7 cạnh. Các nhóm heteroxycloalkyl có thể bao gồm các hệ nhân một hoặc hai vòng hoặc đa vòng (*ví dụ*, có hai hoặc ba vòng ngưng tụ hoặc cầu nối) hoặc các vòng xoắn. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl là nhóm một vòng có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Nguyên tử cacbon và các nguyên tử khác loại tạo vòng của nhóm heteroxycloalkyl có thể tùy ý được oxy hóa để tạo thành nhóm oxo hoặc sulfido hoặc nhóm liên kết được oxy hóa khác (*ví dụ*, C(O), S(O), C(S) hoặc S(O)<sub>2</sub>, N-oxit v.v.) hoặc nguyên tử nitơ có thể được thế bốn bậc. Nhóm heteroxycloalkyl có thể được gắn qua nguyên tử cacbon tạo vòng hoặc nguyên tử khác loại tạo vòng. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl chứa 0 đến 3 liên kết đôi. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl chứa 0 đến 2 liên kết đôi. Cũng bao gồm trong định nghĩa của heteroxycloalkyl là các gốc mà có một hoặc nhiều vòng thơm được ngưng tụ (*tức là*, có một liên kết chung với) với vòng heteroxycloalkyl, *ví dụ*, các dẫn xuất benzo hoặc thienyl của piperidin, morpholin, azepin, v.v. Nhóm heteroxycloalkyl chứa vòng thơm ngưng tụ có thể được gắn qua nguyên tử tạo vòng bất kỳ bao gồm nguyên tử tạo vòng của vòng thơm ngưng tụ. Các ví dụ về các nhóm

heteroxycloalkyl bao gồm azetidinyl, azepanyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrofuranyl, dihydropyranyl, morpholino, 3-oxa-9-azaspiro[5.5]undecanyl, 1-oxa-8-azaspiro[4.5]decanyl, piperidinyl, piperazinyl, oxopiperazinyl, pyranyl, pyrrolidinyl, quinuclidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, tropanyl, 4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridinyl, và thiomorpholino.

Ở các đoạn nhất định, các định nghĩa hoặc các phương án chỉ các vòng cụ thể (ví dụ, vòng azetidin, vòng pyridin, v.v.). Trừ khi có quy định khác, các vòng này có thể được gắn với thành phần vòng bất với điều kiện rằng hóa trị của nguyên tử không vượt quá. Ví dụ, vòng azetidin có thể được gắn ở vị trí bất kỳ của vòng này, trong khi vòng azetidin-3-yl được gắn ở vị trí 3.

Các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể các hợp chất bất đối xứng (ví dụ, có một hoặc nhiều tâm bất đối xứng). Tất cả các chất đồng phân lập thể, như các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang, được dự định thuộc sáng chế trừ khi có quy định khác. Các hợp chất theo sáng chế mà chứa nguyên tử cacbon được thể bất đối xứng có thể được tách dưới các dạng raxemic hoặc quang hoạt. Các phương pháp để điều chế các dạng quang hoạt từ các vật liệu ban đầu bất hoạt quang học là được biết trong lĩnh vực này, như bằng kỹ thuật tách các hỗn hợp raxemic hoặc bằng cách tổng hợp lập thể chọn lọc. Nhiều chất đồng phân dị hình của olefin, cá liên kết đôi C=N và các liên kết tương tự cũng có thể có mặt trong các hợp chất được mô tả ở đây, và tất cả các chất đồng phân bền như vậy được dự định thuộc sáng chế. Các chất đồng phân dị hình *cis* và *trans* của các hợp chất theo sáng chế được mô tả và có thể được tách dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân hoặc dưới dạng các dạng đồng phân đã được tách.

Kỹ thuật tách các hỗn hợp raxemic của các hợp chất có thể được thực hiện bằng phương pháp bất kỳ trong số nhiều phương pháp được biết trong lĩnh vực này. Một phương pháp bao gồm tái kết tinh phân đoạn bằng cách sử dụng axit phân giải bất đối mà là axit hữu cơ tạo muối, quang hoạt. Các chất phân giải thích hợp để tái kết tinh phân đoạn là, ví dụ, các axit quang hoạt, như các dạng D và L của axit tartaric, axit diaxetyltartaric, axit dibenzoyltartaric, axit mandelic, axit malic, axit lactic hoặc nhiều axit camphorsulfonic quang hoạt khác nhau như axit  $\beta$ -camphorsulfonic. Các chất phân giải khác thích hợp cho các phương pháp kết tinh phân đoạn bao gồm các dạng tinh khiết về mặt đồng phân lập thể của  $\alpha$ -methylbenzylamin (ví dụ, các dạng *S* và *R*, hoặc các dạng

trinh khiết về mặt đồng phân không đối quang), 2-phenylglyxinol, norephedrin, ephedrin, *N*-metylephedrin, xyclohexyletylamin, 1,2-diaminoxyclohexan và các chất tương tự.

Kỹ thuật tách các hỗn hợp raxemic cũng có thể được thực hiện bằng cách rửa giải trên cột được nhồi chất phân giải quang hoạt (*ví dụ*, dinitrobenzoylphenylglyxin). Thành phần dung môi rửa giải thích hợp có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có cấu hình (*R*). Theo các phương án khác, hợp chất này có cấu hình (*S*). Trong các hợp chất có nhiều hơn một tâm bất đối xứng, mỗi trong số các tâm bất đối xứng trong hợp chất này độc lập có thể là dạng (*R*) hoặc dạng (*S*), trừ khi có quy định khác.

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

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể bao gồm tất cả các dạng đồng vị của các nguyên tử có trong các chất trung gian hoặc các sản phẩm cuối. Các dạng đồng vị bao gồm các đồng vị mà các nguyên tử của chúng có nguyên tử số giống nhau nhưng khác nhau về khối lượng nguyên tử. Ví dụ, các nguyên tử đồng vị của hydro bao gồm triti và đơteri. Một hoặc nhiều nguyên tử cấu thành các hợp chất theo sáng chế có thể được thay thế hoặc được thế bằng các nguyên tử đồng vị của các nguyên tử xuất hiện phong phú trong tự nhiên hoặc không tự nhiên. Theo một số phương án, hợp chất này bao gồm ít nhất một nguyên tử đơteri. Ví dụ, một hoặc nhiều nguyên tử hydro trong hợp chất theo sáng chế có thể được thay thế hoặc được thế bằng đơteri. Theo một số phương án, hợp chất này bao gồm hai hoặc nhiều nguyên tử đơteri. Theo một số phương án, hợp chất này bao gồm 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 hoặc 12 nguyên tử đơteri. Các phương pháp tổng hợp để đưa các đồng vị vào các hợp chất hữu cơ là được biết trong lĩnh vực này.

Thuật ngữ, "hợp chất," như được sử dụng ở đây có nghĩa bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể, đồng phân dị hình, các tautome và các đồng vị của các cấu trúc được mô tả. Thuật ngữ này cũng có nghĩa là chỉ các hợp chất theo sáng chế, bất kể chúng được điều chế như thế nào, ví dụ, bằng cách tổng hợp, qua các quy trình sinh học (ví dụ, trao đổi chất hoặc chuyển hóa enzym), hoặc kết hợp các phương pháp này.

Tất cả các hợp chất, và các muối được dụng của chúng, có thể được phát hiện cùng với các chất khác như nước và dung môi (*ví dụ*, các hydrat và solvat) hoặc có thể được tách. Khi ở trạng thái rắn, các hợp chất được mô tả ở đây và các muối của nó có thể xuất hiện ở nhiều dạng khác nhau và có thể, *ví dụ*, có dạng solvat, bao gồm hydrat. Các hợp chất này có thể ở dạng trạng thái rắn, như đa hình hoặc solvat, ngoại trừ có chỉ dẫn rõ ràng khác, chỉ dẫn trong bản mô tả này về các hợp chất và muối của chúng cũng được hiểu là bao hàm dạng trạng thái rắn bất kỳ của hợp chất này.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế, hoặc các muối của chúng, về cơ bản được tách. Thuật ngữ "về cơ bản được tách" có nghĩa là hợp chất này được tách ít nhất một phần hoặc đáng kể khỏi môi trường trong đó nó được tạo ra hoặc được phát hiện. Tách một phần có thể bao gồm, *ví dụ*, các thành phần được làm giàu trong các hợp chất theo sáng chế. Tách đáng kể có thể bao gồm các thành phần 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% theo khối lượng các hợp chất theo sáng chế, hoặc muối của chúng.

Cụm từ "được dụng" được sử dụng ở đây để chỉ các hợp chất, vật liệu, các chế phẩm này và/hoặc các dạng liều, trong phạm vi đánh giá y khoa hợp lý, thích hợp để sử dụng trong việc tiếp xúc với các mô của loại người hoặc động vật có vú không gây phản ứng độc tính, kích ứng, dị ứng quá mức, hoặc vấn đề hoặc biến chứng khác, tương xứng với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý.

Các thuật ngữ, "nhiệt độ môi trường" và "nhiệt độ trong phòng," như được sử dụng ở đây, được hiểu trong lĩnh vực này, và nói chung chỉ nhiệt độ, *ví dụ*, nhiệt độ phản ứng, mà là khoảng nhiệt độ của phòng trong đó phản ứng được tiến hành, *ví dụ*, nhiệt độ khoảng từ 20 °C đến khoảng 30 °C.

Sáng chế cũng bao gồm các muối được dụng của các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này. Thuật ngữ "các muối được dụng" chỉ các dẫn xuất của các hợp chất được bộc lộ trong đó hợp chất gốc được mô tả bằng cách chuyển hóa gốc axit hoặc bazơ sẵn

có thành dạng muối của nó. Các ví dụ về các muối được dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các muối axit khoáng và hữu cơ của các gốc bazơ như amin; các muối hữu cơ hoặc kiềm của các gốc axit như axit carboxylic; và các dạng tương tự. Các muối được dụng theo 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 được dụng theo sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc chứa gốc axit hoặc bazơ bằng các phương pháp hóa học thông thường. Nói chung, các muối này có thể được điều chế bằng cách cho dạng axit hoặc bazơ tự do của các hợp chất này phản ứng với lượng theo hệ số tỷ lệ lượng của axit hoặc bazơ thích hợp trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ, hoặc trong hỗn hợp của cả nước và dung môi hữu cơ; nói chung, môi trường không nước như ete, etyl axetat, rượu (ví dụ, metanol, etanol, iso-propanol hoặc butanol) hoặc axetonitril (MeCN) là được ưu tiên. Danh sách các muối thích hợp tìm được trong tài liệu: Remington's Pharmaceutical Sciences, xuất bản lần thứ 17, (Mack Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418, Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66(1), 1-19 và trong tài liệu: Stahl et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Wiley, 2002). Theo một số phương án, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này bao gồm các dạng N-oxit.

## II. Tổng hợp

Các hợp chất theo sáng chế, bao gồm các muối của chúng, có thể được điều chế bằng cách sử dụng các kỹ thuật tổng hợp hữu cơ đã biết và có thể được tổng hợp theo bất kỳ trong số nhiều con đường tổng hợp có thể có.

Các phản ứng để điều chế các hợp chất theo sáng chế có thể được tiến hành trong các dung môi thích hợp mà có thể được chọn dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ. Các dung môi thích hợp về cơ bản có thể không phản ứng với các vật liệu ban đầu (các chất phản ứng), các chất trung gian hoặc các sản phẩm ở nhiệt độ mà các phản ứng được tiến hành, ví dụ, nhiệt độ có thể nằm trong khoảng từ nhiệt độ kết đông của dung môi đến nhiệt độ sôi của dung môi. Phản ứng đã cho có thể được tiến hành trong một dung môi hoặc một hỗn hợp của nhiều hơn một dung môi. Tùy thuộc vào bước phản ứng cụ thể, các dung môi thích hợp cho bước phản ứng cụ thể có thể được chọn bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Việc điều chế các hợp chất theo sáng chế có thể bao gồm việc bảo vệ và khử bảo vệ các nhóm hóa học khác nhau. Sự cần thiết của việc bảo vệ và khử bảo vệ, và việc lựa chọn các nhóm bảo vệ thích hợp, có thể được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này xác định một cách dễ dàng. Hóa học về các nhóm bảo vệ được mô tả ví dụ trong các tài liệu: Kocienski, *Protecting Groups*, (Thieme, 2007); Robertson, *Protecting Group Chemistry*, (Oxford University Press, 2000); Smith *et al.*, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, và Structure*, xuất bản lần thứ 6. (Wiley, 2007); Petursson *et al.*, "Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry," *J. Chem. Educ.*, 1997, 74(11), 1297; và Wuts *et al.*, *Protective Groups in Organic Synthesis*, xuất bản lần thứ 4, (Wiley, 2006).

Các phản ứng có thể được kiểm tra bằng phương pháp thích hợp bất kỳ được biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, sự tạo thành sản phẩm có thể được kiểm tra bằng các phương tiện quang phổ, như phổ cộng hưởng từ hạt nhân (ví dụ,  $^1\text{H}$  hoặc  $^{13}\text{C}$ ), phổ hồng ngoại, quang phổ (ví dụ, UV-visible), phổ khối hoặc bằng các phương pháp sắc ký như sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) hoặc sắc ký lớp mỏng (TLC).

### III. Sử dụng các hợp chất

Các hợp chất theo sáng chế có thể ức chế hoạt tính tương tác protein/protein PD-1/PD-L1 và, vì vậy, là hữu ích trong việc điều trị các bệnh và các rối loạn liên quan đến hoạt tính của PD-1 và các bệnh và các rối loạn liên quan đến PD-L1 bao gồm mức độ tương tác của nó với các protein khác như PD-1 và B7-1 (CD80). Theo một số phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế, hoặc các muối được dùng hoặc các chất đồng phân lập thể của chúng, là hữu ích để sử dụng trong việc điều trị nhằm làm tăng cường, kích thích và/hoặc làm tăng khả năng miễn dịch ở bệnh ung thư, nhiễm trùng mạn tính hoặc nhiễm trùng máu, bao gồm sự tăng cường đáp ứng với tiêm chủng. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp ức chế sự tương tác protein/protein PD-1/PD-L1. Phương pháp này bao gồm việc cho cá nhân hoặc bệnh nhân sử dụng hợp chất có Công thức (I) hoặc có công thức bất kỳ trong số các công thức như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ và được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối được dùng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng. Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng một mình, kết hợp với các tác nhân hoặc các liệu pháp khác hoặc là chất phụ trợ hoặc tiền phụ trợ trị liệu để điều trị các bệnh và các rối loạn, bao gồm bệnh ung thư và các bệnh truyền nhiễm. Đối với các

cách sử dụng được mô tả trong bản mô tả này, hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất theo sáng chế, bao gồm cả phương án bất kỳ trong số các phương án của sáng chế, có thể được sử dụng.

Các hợp chất theo sáng chế ức chế sự tương tác protein/protein PD-1/PD-L1, dẫn đến sự phong bế con đường PD-1. Sự phong bế PD-1 có thể làm tăng cường phản ứng miễn dịch với các tế bào ung thư và các bệnh truyền nhiễm ở các loài động vật có vú, bao gồm cả con người. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến việc điều trị *in vivo* cho cá nhân hoặc bệnh nhân bằng cách sử dụng hợp chất có Công thức (I) hoặc muối hoặc chất đồng phân lập thể của chúng sao cho sự phát triển các khối u ung thư bị ức chế. Hợp chất có Công thức (I) hoặc có công thức bất kỳ trong số các công thức như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ và được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, có thể được sử dụng để ức chế sự phát triển các khối u ung thư. Cách khác, hợp chất có Công thức (I) hoặc có công thức bất kỳ trong số các công thức như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ và được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, có thể được sử dụng kết hợp với các chất khác hoặc các liệu pháp điều trị ung thư chuẩn, như được mô tả dưới đây. Theo một phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp ức chế sự phát triển của các tế bào khối u *in vitro*. Phương pháp này bao gồm việc cho các tế bào khối u tiếp xúc *in vitro* với hợp chất có Công thức (I) hoặc có công thức bất kỳ trong số các công thức như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ và được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối hoặc chất đồng phân lập thể của chúng. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến phương pháp ức chế sự phát triển của các tế bào khối u trong cá nhân hoặc bệnh nhân. Phương pháp này bao gồm việc cho cá nhân hoặc bệnh nhân cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu điều trị bệnh của hợp chất có Công thức (I) hoặc có công thức bất kỳ trong số các công thức như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ và được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối hoặc chất đồng phân lập thể của chúng.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh ung thư. Phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng, lượng hữu hiệu điều trị bệnh của hợp chất có Công thức (I) hoặc công thức bất kỳ trong số các công thức như

được mô tả trong bản mô tả này, hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ và được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối của chúng. Các ví dụ về bệnh ung thư bao gồm các bệnh mà sự tiến triển của chúng có thể được ức chế bằng cách sử dụng các hợp chất theo sáng chế và bệnh ung thư này thường đáp ứng liệu pháp miễn dịch.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp tăng cường, kích thích và/hoặc làm tăng phản ứng miễn dịch ở bệnh nhân. Phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu điều trị bệnh của hợp chất có Công thức (I) hoặc công thức bất kỳ trong số các công thức như được mô tả trong bản mô tả này, hợp chất hoặc chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ và được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối của hợp chất.

Các ví dụ về bệnh ung thư mà có thể điều trị được bằng cách sử dụng các hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ung thư xương, ung thư tụy, ung thư da, ung thư đầu và cổ, u hắc sắc tố da và trong mắt, ung thư tử cung, ung thư buồng trứng, ung thư trực tràng, ung thư vùng hậu môn, ung thư dạ dày, ung thư tinh hoàn, ung thư tử cung, ung thư biểu mô ống dẫn trứng, ung thư biểu mô nội mạc tử cung, ung thư nội mạc tử cung, ung thư biểu mô cổ tử cung, ung thư biểu mô âm đạo, ung thư biểu mô âm hộ, bệnh Hodgkin, u lymphô không phải dạng Hodgkin, ung thư thực quản, ung thư ruột non, ung thư hệ nội tiết, ung thư tuyến giáp, ung thư tuyến cận giáp, ung thư tuyến thượng thận, sacôm mô mềm, ung thư niệu đạo, ung thư dương vật, các bệnh bạch cầu cấp và mạn tính bao gồm bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính, ung thư máu cấp tính nguyên bào lympho, bệnh bạch cầu lymphô bào mạn tính, khối u rắn ở trẻ em, u lymphô bào, ung thư bàng quang, ung thư thận hoặc niệu đạo, ung thư biểu mô bết thận, khối u hệ thần kinh trung ương (CNS), u lymphô hệ thần kinh trung ương (CNS) tiên phát, tạo mạch khối u, u cột sống, u thần kinh đệm thân não, u tuyến yên, sacôm thể Kaposi, ung thư biểu bì, ung thư tế bào vảy, u lymphô tế bào T, bệnh ung thư do môi trường gây ra bao gồm các bệnh do thạch miên gây ra, và các dạng kết hợp của các bệnh ung thư này. Các hợp chất theo sáng chế cũng hữu ích để điều trị ung thư di căn, cụ thể là ung thư di căn biểu hiện PD-L1.

Theo một số phương án, các bệnh ung thư có thể điều trị được bằng các hợp chất theo sáng chế bao gồm u hắc sắc tố (ví dụ, u hắc sắc tố ác tính di căn, u hắc sắc tố ở da), ung thư thận (ví dụ ung thư biểu mô tế bào sáng), ung thư tuyến tiền liệt (ví dụ ung thư biểu mô tuyến tiền liệt kháng liệu pháp hooc-môn), ung thư vú (ví dụ, ung thư biểu mô

vú xâm lấn), ung thư ruột già và ung thư phổi (ví dụ ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, ung thư phổi tế bào nhỏ), ung thư đầu và cổ tế bào vảy (ví dụ, ung thư biểu mô tế bào vảy ở đầu và cổ), ung thư nội mô (ví dụ, ung thư bàng quang, ung thư bàng quang không xâm lấn cơ (NMIBC)) và ung thư gắn liền với tình trạng bất ổn định vi vệ tinh cao (MSI<sup>cao</sup>). Ngoài ra, sáng chế bao gồm việc kháng lại các bệnh ác tính tái phát mà sự tiến triển của chúng có thể được ức chế bằng cách sử dụng các hợp chất theo sáng chế.

Theo một số phương án, bệnh ung thư mà có thể điều trị được bằng cách sử dụng các hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, khối u rắn (ví dụ, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư đại tràng, ung thư thực quản, ung thư nội mạc tử cung, ung thư buồng trứng, ung thư tử cung, ung thư thận, ung thư gan, ung thư tụy, ung thư dạ dày, ung thư vú, ung thư phổi, ung thư đầu và cổ, ung thư tuyến giáp, u nguyên bào xốp, sacôm, ung thư bàng quang, v.v.), ung thư máu (ví dụ, u lymphô, bệnh bạch cầu như ung thư máu cấp tính nguyên bào lympho (ALL), ung thư máu cấp tính bạch cầu nguyên bào tủy (AML), bệnh bạch cầu lymphô bào mạn tính (CLL), ung thư máu mạn tính nguyên bào tủy (CML), u lymphô lan toả tế bào B lớn (DLBCL), u lymphô tế bào vỏ, u lymphô không phải dạng Hodgkin (bao gồm u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) kháng trị hoặc tái phát và các khối u nang tái phát), u lymphô dạng Hodgkin hoặc đa u tủy) và các dạng kết hợp của các bệnh ung thư này.

Theo một số phương án, bệnh ung thư có thể điều trị được bằng cách sử dụng các hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ung thư biểu mô đường mật, ung thư ống mật, ung thư đường mật, ung thư vú thể ba âm tính, sacôm cơ vân, ung thư phổi tế bào nhỏ, sacôm cơ trơn, ung thư biểu mô tế bào gan, sacôm Ewing, ung thư não, khối u não, u tế bào hình sao, u nguyên bào thần kinh, u sợi thần kinh, ung thư biểu mô tế bào đáy, sacôm sụn, sacôm biểu mô, ung thư mắt, ung thư ống dẫn trứng, ung thư đường tiêu hóa, u mô đệm đường tiêu hóa, bệnh bạch cầu tế bào lông, ung thư ruột, ung thư tế bào đảo, ung thư khoang miệng, ung thư vùng miệng, ung thư vòm họng, ung thư thanh quản, ung thư môi, ung thư trung biểu mô, ung thư cổ, ung thư khoang mũi, ung thư mắt, u hắc tố ở mắt, ung thư vùng chậu, ung thư trực tràng, ung thư biểu mô tế bào thận, ung thư tuyến nước bọt, ung thư xoang, ung thư cột sống, ung thư lưỡi, ung thư biểu mô hình ống, ung thư niệu đạo và ung thư niệu quản.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị bệnh hồng cầu hình liềm và bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm.

Theo một số phương án, các bệnh và chỉ định có thể điều trị được bằng cách sử dụng các hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở bệnh ung thư máu, sarcoma, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư đường dạ dày ruột, ung thư đường sinh dục niệu, ung thư gan, ung thư xương, ung thư hệ thần kinh, ung thư phụ khoa và ung thư da.

Các dạng ung thư máu lấy làm ví dụ bao gồm u lymphô và bệnh bạch cầu như ung thư máu cấp tính nguyên bào lympho (ALL), ung thư máu cấp tính bạch cầu nguyên bào tủy (AML), ung thư máu cấp tính bạch cầu tiền tủy bào (APL), bệnh bạch cầu lymphô bào mạn tính (CLL), ung thư máu mạn tính nguyên bào tủy (CML), u lymphô lan toả tế bào B lớn (DLBCL), u lymphô tế bào vỏ, u lymphô không phải dạng Hodgkin (bao gồm NHL kháng trị hoặc tái phát và các khối u nang tái phát), u lymphô dạng Hodgkin hoặc các bệnh tăng sinh tủy xương (ví dụ, xơ hóa tủy xương nguyên phát (PMF), đa hồng cầu nguyên phát (PV), tăng tiểu cầu bản chất (ET)), hội chứng loạn sản tủy (MDS), u lymphô cấp tính nguyên bào lympho tế bào T (T-ALL), đa u tủy (MM).

Bệnh sarcoma lấy làm ví dụ bao gồm sarcoma sụn, sarcoma Ewing, sarcoma xương, sarcoma cơ vân, sarcoma mạch, sarcoma xơ, sarcoma mỡ, u niêm, u cơ vân, rhabdomyosarcoma-sarcoma cơ vân, u xơ, u mỡ, u mô thừa hamartoma-Hamartoma, và u quái.

Các dạng ung thư phổi lấy làm ví dụ bao gồm ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC) (ví dụ, NSCLC tế bào vảy), ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư biểu mô phế quản (tế bào vảy, tế bào nhỏ không biệt hóa, tế bào lớn không biệt hóa, ung thư biểu mô tuyến), ung thư biểu mô phế nang (tiểu phế quản), u tuyến phế quản, u mô thừa sụn, và u trung biểu mô.

Các dạng ung thư đường dạ dày ruột lấy làm ví dụ bao gồm ung thư thực quản (ung thư biểu mô, ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư biểu mô tuyến, sarcoma cơ trơn, u lymphô), dạ dày (ung thư biểu mô, u lymphô, sarcoma cơ trơn, ung thư biểu mô tuyến), tuyến tụy (ung thư biểu mô tuyến ống, u đảo tụy, u tiết glucago, u dạ dày, khối u caxinoit, khối u ở tá tràng và phổi (vipoma)), ruột non (ung thư biểu mô tuyến, u lymphô, khối u caxinoit, sarcoma Kaposi, u cơ trơn, u mạch máu, u mỡ, u xơ thần kinh, u xơ), ruột già (ung thư biểu mô tuyến, u tuyến ống, u tuyến long nhung, u mô thừa, u mỡ) và ung thư đại kết tràng (ung thư biểu mô tuyến đại kết tràng).

Các dạng ung thư đường sinh dục niệu lấy làm ví dụ bao gồm ung thư thận (ung thư biểu mô tuyến, khối u Wilm [u nguyên bào thận]), bàng quang và niệu đạo (ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư biểu mô tế bào chuyển tiếp, ung thư biểu mô tuyến), tuyến

tiền liệt (ung thư biểu mô tuyến, sacôm) và tinh hoàn (u tinh bào tinh hoàn, u quái, ung thư biểu mô phôi, ung thư biểu mô quái, ung thư biểu mô nguyên bào nuôi, ung thư biểu mô, sacôm, ung thư biểu mô tế bào kẽ, u xơ, u xơ tuyến, u tuyến, u mỡ). Theo một số phương án, ung thư này là ung thư tiết niệu (ví dụ, ung thư biểu mô thận dạng u nhú, ung thư tế bào mầm tinh hoàn, ung thư biểu mô tế bào thận thể kị nhuộm màu, ung thư biểu mô thận tế bào sáng hoặc ung thư biểu mô tuyến tiền liệt).

Các dạng ung thư gan lấy làm ví dụ bao gồm u gan (ung thư biểu mô tế bào gan), ung thư biểu mô đường mật, u nguyên bào gan, sacôm mạch, u tuyến tế bào gan và u mạch máu.

Các dạng ung thư xương lấy làm ví dụ bao gồm, ví dụ, sacôm tạo xương (sacôm xương), sacôm xơ, u mô bào sợi ác tính, sacôm sụn, sacôm Ewing, u lympho ác tính (sacôm tế bào lưới), đa u tủy, u nguyên sống tế bào khổng lồ ác tính, u xương sụn (chồi xương sụn), u sụn lành tính, u nguyên bào sụn, u xơ sụn nhày, u xương dạng xương và u tế bào khổng lồ.

Các dạng ung thư hệ thần kinh lấy làm ví dụ bao gồm ung thư hộp sọ (u xương, u mạch máu, u hạt, u vàng, viêm xương biến dạng), màng não (u màng não, sacôm màng não, tăng sinh thần kinh đệm), não (u tế bào hình sao, u nguyên tủy bào, u thần kinh đệm, u màng não thất, u tế bào mầm tinh (u tuyến tủy pinealoma), u nguyên bào thần kinh đệm, u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng, u tế bào thần kinh đệm ít gai, u tế bào Schwann, u nguyên bào võng mạc, khối u bẩm sinh) và tủy sống (u sợi thần kinh, u màng não, u thần kinh đệm, sacôm), cũng như u nguyên bào thần kinh và bệnh Lhermitte-Duclos.

Các dạng ung thư phụ khoa lấy làm ví dụ bao gồm ung thư tử cung (ung thư biểu mô nội mạc tử cung), cổ tử cung (ung thư biểu mô cổ tử cung, loạn sản cổ tử cung tiền khối u), buồng trứng (ung thư biểu mô buồng trứng (ung thư biểu mô nang tuyến thanh dịch, ung thư biểu mô tuyến thanh dịch, ung thư biểu mô nang tuyến niêm dịch, ung thư biểu mô chưa phân loại), khối u tế bào hạt vỏ, khối u tế bào Sertoli-Leydig, u loạn phát tế bào mầm, u quái ác tính), âm hộ (ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư biểu mô trong biểu mô, ung thư biểu mô tuyến, sacôm xơ, u hắc sắc tố), âm đạo (ung thư biểu mô tế bào trong, ung thư biểu mô tế bào vảy, sacôm hình chùm (sacôm cơ vân phôi) và ống dẫn trứng (ung thư biểu mô).

Các dạng ung thư da lấy làm ví dụ bao gồm u hắc sắc tố, ung thư biểu mô tế bào

đáy, ung thư biểu mô tế bào vảy (ví dụ, ung thư biểu mô tế bào vảy của da), sacôm Kaposi, nốt ruồi loạn sản nevi, u mỡ, u mạch, u xơ da, và sẹo lồi. Theo một số phương án, các bệnh và chỉ định bệnh có thể điều trị được bằng cách sử dụng các hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh hồng cầu hình liềm (ví dụ, thiếu máu hồng cầu hình liềm), ung thư vú bộ ba âm tính (TNBC), hội chứng loạn sản tủy, ung thư tinh hoàn, ung thư ống mật, ung thư thực quản và ung thư biểu mô đường bài xuất hệ tiết niệu.

Việc phong bế con đường PD-1 bằng các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để điều trị các bệnh truyền nhiễm như nhiễm virus, vi khuẩn, nấm và ký sinh trùng. Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị các bệnh truyền nhiễm như nhiễm virus. Phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng, lượng hữu hiệu điều trị bệnh của hợp chất có Công thức (I) hoặc công thức bất kỳ trong số các công thức như được mô tả trong bản mô tả này, hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ và được mô tả trong bản mô tả này, muối của chúng. Các ví dụ về các bệnh truyền nhiễm virus có thể điều trị được bằng các phương pháp theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, virus gây suy giảm miễn dịch ở người, papillomavirus người, các virus gây cúm, virus viêm gan A, B, C hoặc D, adenovirus, poxvirus, virus herpes đơn dạng, cytomegalovirus ở người, virus gây hội chứng hô hấp cấp tính nghiêm trọng, virus ebola, và virus sởi. Theo một số phương án, các bệnh truyền nhiễm virus có thể điều trị được bằng các phương pháp theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, virus viêm gan (A, B, hoặc C), virus herpes (ví dụ, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II, và CMV, virus Epstein Barr), adenovirus, virus cúm, flavivirus, echovirus, rhinovirus, virus coxsackie, coronavirus, virus đồng bộ hô hấp, mumpsvirus, rotavirus, virus sởi, virus rubella, parvovirus, virus bệnh đậu bò, virus HTLV, virus sốt xuất huyết, papillomavirus, virus molluscum, poliovirus, virus bệnh dại, virus JC và virus lao và virus viêm não arbovirus.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị các bệnh nhiễm khuẩn. Phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng, lượng hữu hiệu điều trị bệnh của hợp chất có Công thức (I) hoặc công thức bất kỳ trong số các công thức như được mô tả trong bản mô tả này, hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ và được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối của chúng. Các ví dụ không giới hạn sáng chế về các bệnh nhiễm do vi khuẩn gây bệnh có thể được điều trị bằng các phương pháp

theo sáng chế bao gồm vi khuẩn chlamydia, vi khuẩn rickettsial, mycobacteria, staphylococci (tụ cầu khuẩn), streptococci (liên cầu khuẩn), pneumonococci (phế cầu khuẩn), meningococci và cầu khuẩn, klebsiella, proteus, serratia, pseudomonas, legionella, vi khuẩn bạch hầu, salmonella, trực khuẩn, vi khuẩn tả, vi khuẩn uốn ván, botulism (vi khuẩn ngộ độc thịt), vi khuẩn than, vi khuẩn dịch hạch, vi khuẩn leptospira và vi khuẩn gây bệnh Lyme.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị các bệnh nhiễm nấm. Phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng, lượng hữu hiệu điều trị bệnh của hợp chất có Công thức (I) hoặc công thức bất kỳ trong số các công thức như được mô tả trong bản mô tả này, hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ và được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối của chúng. Các ví dụ không giới hạn sáng chế về các bệnh nhiễm do nấm gây bệnh có thể được điều trị bằng các phương pháp theo sáng chế bao gồm bệnh do Candida (albicans, krusei, glabrata, tropicalis, v.v.), Cryptococcus neoformans, Aspergillus (fumigatus, niger, v.v.), Genus Mucorales (mucor, absidia, rhizophus), Sporothrix schenckii, Blastomyces dermatitidis, Paracoccidioides brasiliensis, Coccidioides immitis và Histoplasma capsulatum.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị các bệnh nhiễm ký sinh trùng. Phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng, lượng hữu hiệu điều trị bệnh của hợp chất có Công thức (I) hoặc công thức bất kỳ trong số các công thức như được mô tả trong bản mô tả này, hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ và được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối của chúng. Các ví dụ không giới hạn sáng chế về các bệnh nhiễm do ký sinh trùng gây bệnh có thể được điều trị bằng các phương pháp theo sáng chế bao gồm bệnh do Entamoeba histolytica, Balantidium coli, Naegleria fowleri, Acanthamoeba sp., Giardia lamblia, Cryptosporidium sp., Pneumocystis carinii, Plasmodium vivax, Babesia microti, Trypanosoma brucei, Trypanosoma cruzi, Leishmania donovani, Toxoplasma gondi, và Nippostrongylus brasiliensis.

Sáng chế đề xuất phương pháp điều trị các bệnh hoặc rối loạn thoái hóa thần kinh. Phương pháp này bao gồm việc sử dụng bệnh nhân cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có Công thức (I) hoặc hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức được mô tả ở đây, hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ và được mô tả ở đây, hoặc muối của nó. Các ví dụ không giới hạn phạm vi sáng chế

về các bệnh hoặc rối loạn thoái hóa thần kinh bao gồm bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, bệnh prion, bệnh norôn vận động, bệnh thất điều gai tiểu não and chứng teo cơ cột sống.

Có đề xuất rằng các hợp chất có Công thức (I), hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án về các hợp chất này, có thể có profin được lý thỏa đáng và các đặc tính sinh dược học đầy hứa hẹn, như profin độc tính, các đặc tính chuyển hóa và dược động học, tính hòa tan và tính thấm. Cần phải hiểu rằng việc xác định các đặc tính sinh dược học thích hợp nằm trong khả năng hiểu biết của người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này, ví dụ, xác định độc tính tế bào trong tế bào hoặc ức chế các đích hoặc kênh nhất định để xác định độc tính tiềm ẩn.

Các thuật ngữ "cá thể" hoặc "bệnh nhân," có thể được sử dụng hoán đổi cho nhau, dùng để chỉ loài động vật bất kỳ, bao gồm động vật có vú, tốt hơn là chuột nhắt, chuột hoang dại, các loài gặm nhấm khác, thỏ, chó, mèo, lợn, gia súc, cừu, ngựa hoặc động vật linh trưởng và tốt nhất là con người.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu điều trị bệnh" dùng để chỉ lượng hợp chất hoạt tính hoặc dược chất tạo ra phản ứng sinh học và y học trong mô, toàn thân, động vật, cá nhân hoặc người mà được nhà nghiên cứu, bác sỹ thú ý, bác sỹ y khoa hoặc bác sỹ lâm sàng khác tìm kiếm.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "điều trị" hoặc "việc điều trị" dùng để chỉ một hoặc nhiều tác dụng (1) ức chế bệnh; *ví dụ*, ức chế bệnh, tình trạng hoặc rối loạn ở cá nhân bị hoặc có biểu hiện bệnh lý hoặc có triệu chứng bệnh, tình trạng hoặc rối loạn (*tức là*, ngăn cản sự phát triển thêm của bệnh lý và/hoặc triệu chứng bệnh); và (2) cải thiện bệnh; *ví dụ*, làm thuyên giảm bệnh, tình trạng hoặc rối loạn ở cá nhân bị hoặc có biểu hiện bệnh lý hoặc có triệu chứng bệnh, tình trạng hoặc rối loạn (*tức là*, đảo ngược tình trạng bệnh lý và/hoặc triệu chứng bệnh) như làm giảm mức độ nghiêm trọng của bệnh.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế rất hữu ích trong việc ngăn ngừa hoặc giảm nguy cơ phát triển các bệnh bất kỳ được đề cập đến trong bản mô tả này; *ví dụ*, ngăn ngừa hoặc giảm nguy cơ phát triển bệnh, tình trạng hoặc rối loạn ở cá nhân có khả năng mắc bệnh, tình trạng hoặc rối loạn nhưng bị hoặc có biểu hiện bệnh lý hoặc triệu chứng bệnh.

### *Các liệu pháp kết hợp*

Sự sống sót và tiến triển của tế bào ung thư có thể bị tác động bởi sự rối loạn chức năng của nhiều con đường sinh học. Vì vậy, sẽ có thể là hữu ích nếu kết hợp các chất ức chế các cơ chế khác nhau, như các chất ức chế enzym, các chất ức chế truyền tín hiệu, các chất ức chế động học sợi nhiễm sắc hoặc các chất điều biến phản ứng miễn dịch, để điều trị các tình trạng như vậy. Việc nhắm đích nhiều hơn một con đường tín hiệu (hoặc nhiều hơn một phân tử sinh học tham gia vào một con đường tín hiệu nhất định) có thể làm giảm khả năng kháng thuốc phát sinh trong quần thể tế bào hoặc giảm độc tính của phương pháp điều trị.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều liệu pháp khác để điều trị các bệnh, như các bệnh ung thư hoặc các bệnh truyền nhiễm. Các ví dụ về các bệnh và các chỉ định có thể điều trị bằng các liệu pháp kết hợp bao gồm những liệu pháp được mô tả ở đây. Các ví dụ về bệnh ung thư bao gồm khối u rắn và các khối u không rắn, như khối u lỏng, bệnh ung thư máu. Các ví dụ về các bệnh truyền nhiễm bao gồm bệnh truyền nhiễm virus, bệnh nhiễm khuẩn, bệnh nhiễm nấm hoặc bệnh nhiễm ký sinh trùng. Ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với một hoặc nhiều các chất ức chế của các kinaza dưới đây để điều trị ung thư: Akt1, Akt2, Akt3, BCL2, CDK, TGF- $\beta$ R, PKA, PKG, PKC, CaM-kinaza, phosphorylaza kinaza, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IDH2, IGF-1R, IR-R, PDGF $\alpha$ R, PDGF $\beta$ R, PI3K (alpha, beta, gama, delta, và phức hợp hoặc có tính chọn lọc), CSF1R, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, PARP, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, TAM kinaza (Axl, Mer, Tyro3), FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK và B-Raf. Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế dưới đây để điều trị các bệnh ung thư hoặc các bệnh truyền nhiễm. Các ví dụ không giới hạn sáng chế về các chất ức chế mà có thể được kết hợp với các hợp chất theo sáng chế để điều trị ung thư và các bệnh truyền nhiễm bao gồm chất ức chế FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 hoặc FGFR4, ví dụ, pemigatinib (INCY54828), INCB62079), chất ức chế JAK (JAK1 và/hoặc JAK2, ví dụ, ruxolitinib, barixitinib hoặc itacitinib (INCB39110)), chất ức chế IDO (ví dụ, epacadostat, NLG919 hoặc BMS-986205, MK7162), chất ức chế

LSD1 (ví dụ, INCB59872 và INCB60003), chất ức chế TDO, chất ức chế PI3K-delta, (ví dụ Parsaclisib (INCB50465) và INCB50797), chất ức chế PI3K-gama như chất ức chế chọn lọc PI3K-gama, chất ức chế Pim, (ví dụ INCB53914), chất ức chế EGFR (cũng được biết là Erb-1 hoặc HER-1; ví dụ erlotinib, gefitinib, vandetanib, orsimertinib, cetuximab, necitumumab, hoặc panitumumab), chất ức chế VEGFR hoặc chất phong bế con đường VEGFR (ví dụ bevacizumab, pazopanib, sunitinib, sorafenib, axitinib, regorafenib, ponatinib, cabozantinib, axitinib, vandetanib, ramucirumab, lenvatinib, ziv-aflibercept), chất ức chế PARP (ví dụ olaparib, rucaparib, veliparib, talazoparib, hoặc niraparib), chất ức chế CSF1R, các kinaza tyrosin thụ thể TAM (Tyro-3, Axl, và Mer), chất đối kháng thụ thể adenosin (ví dụ, chất đối kháng thụ thể A2a/A2b), chất ức chế HPK1, chất ức chế thụ thể chemokine (ví dụ chất ức chế CCR2 hoặc CCR5), chất ức chế phosphatase SHP1/2, chất ức chế deacetylase histon (HDAC) như chất ức chế HDAC8, chất ức chế tạo mạch, chất ức chế thụ thể interleukin, chất ức chế các thành viên thuộc họ có đầu cuối brom và nhóm bổ sung (ví dụ, các chất ức chế vùng chức năng brom hoặc các chất ức chế BET như INCB54329 và INCB57643) chất ức chế arginaza (INCB001158), chất ức chế PARP (như rucaparib hoặc olaparib), sitravatinib, dạng kết hợp của chất ức chế B-Raf - chất ức chế MEK (như encorafenib cộng binimetinib, dabrafenib cộng trametinib, hoặc cobimetinib cộng vemurafenib), và chất đối kháng thụ thể adenosin hoặc các dạng kết hợp của các chất này.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với chất đối kháng TLR7 (ví dụ imiquimod).

Các hợp chất theo sáng chế có thể còn được sử dụng kết hợp với các phương pháp khác để điều trị bệnh ung thư, ví dụ bằng hóa trị liệu, xạ trị, liệu pháp nhắm đích khối u, liệu pháp phụ trợ, liệu pháp miễn dịch và phẫu thuật. Các ví dụ về liệu pháp miễn dịch bao gồm liệu pháp điều trị xytokin (ví dụ, liệu pháp interferon, GM-CSF, G-CSF, IL-2), liệu pháp miễn dịch CRS-207, vắc-xin ung thư, kháng thể đơn dòng, kháng thể đặc hiệu kép hoặc đa đặc hiệu, liên hợp thuốc kháng thể, liệu pháp truyền tế bào T nuôi, các chất chủ vận thụ thể Toll, các chất chủ vận STING, các chất chủ vận RIG-I, liệu pháp virus ly giải tế bào ung thư và các phân tử nhỏ điều hòa miễn dịch, bao gồm thalidomide hoặc chất ức chế JAK1/2, chất ức chế PI3Kδ và các chất tương tự. Các hợp chất có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều thuốc chống ung thư, như chất hóa trị liệu. Ví dụ về các chất hóa trị liệu bao gồm thuốc bất kỳ trong số các thuốc sau:

abarelix, aldesleukin, alemtuzumab, alitretinoin, allopurinol, altretamin, anastrozol, arsenic trioxit, asparaginaza, azaxitidin, bevaxizumab, bexaroten, barixitinib, bleomycin, bortezomib, busulfan để tiêm tĩnh mạch, busulfan dùng theo đường miệng, calusteron, capecitabin, carboplatin, carmustin, cetuximab, chlorambucil, cisplatin, cladribin, clofarabin, xyclophosphamit, xytarabin, dacarbazin, dactinomycin, dalteparin natri, dasatinib, daunorubixin, dexitabin, denileukin, denileukin difitox, dexrazoxan, docetaxel, doxorubixin, dromostanolon propionat, eculizumab, epirubixin, erlotinib, estramustin, etopozit phosphat, etoposit, exemestan, fentanyl xitrat, filgrastim, floxuridin, fludarabin, flouraxil, fulvestrant, gefitinib, gemxitabin, gemtuzumab ozogamixin, goserelin axetat, histrelin axetat, ibritumomab tiuxetan, idarubixin, ifosfamid, imatinib mesylat, interferon alfa 2a, irinotecan, lapatinib ditosylat, lenalidomit, letrozol, leucovorin, leuprolit axetat, levamisol, lomustin, meclorethamin, megestrol axetat, melphalan, mercaptopurin, methotrexat, methoxsalen, mitomycin C, mitotan, mitoxantron, nandrolon phenpropionat, nelarabin, nofetumomab, oxaliplatin, paclitaxel, pamidronat, panitumumab, pegaspargaza, pegfilgrastim, dinatri được pemetrex hóa, pentostatin, pipobroman, plicamycin, procarbazin, quinacrin, rasburicaza, rituximab, ruxolitinib, sorafenib, streptozoxin, sunitinib, sunitinib maleat, tamoxifen, temozolomit, teniposit, testolacton, thalidomit, thioguanin, thiotepa, topotecan, toremifen, tositumomab, trastuzumab, tretinoin, mù tạc uraxil, valrubixin, vinblastin, vincristin, vinorelbin, vorinostat và zoledronat.

(Các) chất tác nhân ung thư khác bao gồm cả các liệu pháp kháng thể như trastuzumab (Herceptin), các kháng thể với các phân tử đồng kích thích như CTLA-4 (ví dụ, ipilimumab), 4-1BB (ví dụ, urelumab, utomilumab), các kháng thể với PD-1 và PD-L1, hoặc các kháng thể với xytokin (IL-10, TGF- $\beta$ , v.v.). Các ví dụ về các kháng thể với PD-1 và/hoặc PD-L1 mà có thể được kết hợp với các hợp chất theo sáng chế để điều trị các bệnh ung thư hoặc các bệnh truyền nhiễm như các bệnh truyền nhiễm virus, vi khuẩn, nấm và ký sinh trùng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab, avelumab và SHR-1210.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch để điều trị bệnh, như bệnh ung thư và bệnh truyền nhiễm. Các chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch lấy làm ví dụ bao gồm chất ức chế các phân tử điểm kiểm soát miễn dịch như CBL-B, CD27, CD28, CD40, CD122, CD96,

CD73, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK, PI3K delta, PI3K gama, TAM, arginaza, CD137 (còn được gọi là 4-1BB), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, TIGIT, CD112R, VISTA, PD-1, PD-L1 và PD-L2. Theo một số phương án, phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là phân tử kích thích điểm kiểm soát được chọn từ CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR và CD137. Theo một số phương án, phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là phân tử ức chế điểm kiểm soát được chọn từ A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, và VISTA. Theo một số phương án, các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất được chọn từ các chất ức chế KIR, các chất ức chế TIGIT, các chất ức chế LAIR1, các chất ức chế CD160, các chất ức chế 2B4 và các chất ức chế TGF $\beta$ .

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là kháng thể kháng PD1, kháng thể kháng PD-L1, hoặc kháng thể kháng CTLA-4.

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế PD-1, ví dụ, kháng thể đơn dòng kháng PD-1. Theo một số phương án, kháng thể đơn dòng kháng PD-1 là nivolumab, pembrolizumab (còn được gọi là MK-3475), pidilizumab, SHR-1210, PDR001, hoặc AMP-224. Theo một số phương án, kháng thể đơn dòng kháng PD-1 là nivolumab hoặc pembrolizumab. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD1 là pembrolizumab.

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế PD-L1, ví dụ, kháng thể đơn dòng kháng PD-L1. Theo một số phương án, kháng thể đơn dòng kháng PD-L1 là BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (còn được gọi là RG7446), hoặc MSB0010718C. Theo một số phương án, kháng thể đơn dòng kháng PD-L1 là MPDL3280A hoặc MEDI4736.

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế CTLA-4, ví dụ, kháng thể kháng CTLA-4. Theo một số phương án, kháng thể kháng CTLA-4 là ipilimumab hoặc tremelimumab.

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế LAG3, ví dụ, kháng thể kháng LAG3. Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG3 là BMS-986016, LAG525 hoặc INCAGN2385.

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế TIM3, ví dụ, kháng thể kháng TIM3. Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM3 là INCAGN2390, MBG453, hoặc TSR-022.

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế GITR, ví dụ, kháng thể kháng GITR. Theo một số phương án, kháng thể kháng GITR là TRX518 hoặc MK-4166, INCAGN1876, MK-1248, AMG228, BMS-986156, GWN323, hoặc MEDI1873.

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế OX40, ví dụ, kháng thể kháng OX40 hoặc protein dung hợp OX40L. Theo một số phương án, kháng thể kháng OX40 là MEDI0562. Theo một số phương án, protein dung hợp OX40L là MEDI0562, MOXR-0916, PF-04518600, GSK3174998, hoặc BMS-986178. Theo một số phương án, protein dung hợp OX40L là MEDI6383.

Các hợp chất theo sáng chế có thể còn được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân kháng viêm, steroid, chất ức chế miễn dịch hoặc kháng thể trị liệu.

Các hợp chất có Công thức (I) hoặc công thức bất kỳ trong số các công thức như được mô tả trong bản mô tả này, hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ và được mô tả trong bản mô tả này, hoặc các muối của chúng có thể được kết hợp với một chất sinh miễn dịch khác, như các tế bào ung thư, các kháng nguyên khối u tinh sạch (bao gồm các phân tử hydrat cacbon, peptit, và protein tái tổ hợp), các tế bào, các tế bào được chuyển nhiễm với các gen mã hóa các xytokin kích thích miễn dịch. Các ví dụ không giới hạn sáng chế về các vắc-xin khối u mà có thể được sử dụng bao gồm các peptit của kháng nguyên u hắc sắc tố, như các peptit gp100, các kháng nguyên MAGE, Trp-2, MARTI và/hoặc tyrosinaza, hoặc các tế bào khối u được chuyển nhiễm để biểu hiện xytokin GM-CSF.

Các hợp chất có Công thức (I) hoặc công thức bất kỳ trong số các công thức như được mô tả trong bản mô tả này, hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ và được mô tả trong bản mô tả này, hoặc các muối của chúng có thể được sử dụng kết hợp với phác đồ tiêm chủng vắc-xin để điều trị ung thư. Theo một số phương án, các tế bào khối u được tải nạp để biểu hiện GM-CSF. Theo một số phương án, các vắc-xin khối u bao gồm các protein từ các virus liên quan đến bệnh ung thư ở người như Virus Papilloma ở người (HPV), Virus viêm gan (HBV và HCV) và Virus gây bệnh Herpes Sacôm thể Kaposi (KHSV). Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với kháng nguyên đặc hiệu với khối u như các protein sốc nhiệt được phân lập từ chính phần mô của khối u. Theo một số phương án, các hợp chất có Công thức (I) hoặc công thức bất kỳ trong số các công thức như được mô tả trong

bản mô tả này, hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ và được mô tả trong bản mô tả này, hoặc các muối của chúng có thể được kết hợp với liệu pháp gây miễn dịch các tế bào đuôi gai để kích hoạt các đáp ứng chống khối u hiệu nghiệm.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các peptit vòng lớn đặc hiệu kép mà nhắm đích các tế bào tác động biểu hiện thụ thể Fe alpha hoặc Fe gamma đến các tế bào khối u. Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được kết hợp với các peptit vòng lớn đặc hiệu kép mà kích hoạt sự đáp ứng miễn dịch của chủ thể.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với liệu pháp cấy ghép tủy xương để điều trị nhiều dạng khối u của các tế bào gốc tạo huyết.

Các hợp chất có Công thức (I) hoặc công thức bất kỳ trong số các công thức như được mô tả trong bản mô tả này, hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ và được mô tả trong bản mô tả này, hoặc các muối của chúng có thể được sử dụng kết hợp với các vắc-xin, để kích thích sự đáp ứng miễn dịch với các mầm bệnh, độc tố hoặc chính các kháng nguyên. Các ví dụ về các mầm bệnh mà phương pháp trị liệu này có thể đặc biệt hữu ích, bao gồm các mầm bệnh mà hiện tại chưa có vắc-xin hiệu quả, hoặc các mầm bệnh mà các vắc-xin thông thường có hiệu quả một cách đầy đủ mức thấp hơn. Các mầm bệnh này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, HIV, viêm gan (A, B, & C), cúm, Herpes, Giardia, sốt rét, Leishmania, Staphylococcus aureus (tụ cầu vàng), Pseudomonas Aeruginosa (trực khuẩn mủ xanh).

Các virus gây ra các bệnh truyền nhiễm có thể điều trị được bằng các phương pháp theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở virus papilloma ở người, virus cúm, virus viêm gan A, B, C hoặc D, adenovirus, poxvirus, virus herpes đơn dạng, virus cytomegalo ở người, virus hội chứng hô hấp cấp tính nghiêm trọng, virus ebola, virus sởi, virus herpes (ví dụ, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II, và CMV, virus Epstein Barr), flavivirus, echovirus, rhinovirus, virus coxsackie, coronavirus, virus đồng bộ hô hấp, mumpsvirus, rotavirus, virus sởi, virus rubella, parvovirus, virus bệnh đậu bò, virus HTLV, virus sốt xuất huyết, papillomavirus, virus molluscum, poliovirus, virus bệnh dại, virus JC và virus viêm não arbovirus.

Các vi khuẩn gây bệnh gây ra các bệnh truyền nhiễm có thể được điều trị bằng các phương pháp theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, vi khuẩn chlamydia, vi khuẩn rickettsial, mycobacteria, staphylococci (tụ cầu khuẩn), streptococci (liên cầu khuẩn), pneumococci (phế cầu khuẩn), meningococci và conococci, klebsiella,

proteus, serratia, pseudomonas, legionella, vi khuẩn bạch hầu, salmonella, trực khuẩn (bacillus), vi khuẩn tả, vi khuẩn uốn ván, botulism (vi khuẩn gây ngộ độc thịt), vi khuẩn than, vi khuẩn dịch hạch (plague), vi khuẩn leptospira và vi khuẩn bệnh Lyme.

Các loài nấm gây ra các bệnh truyền nhiễm có thể được điều trị bằng các phương pháp theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở Candida (albicans, krusei, glabrata, tropicalis, v.v.), Cryptococcus neoformans, Aspergillus (fumigatus, niger, v.v.), Genus Mucorales (mucor, absidia, rhizophus), Sporothrix schenckii, Blastomyces dermatitidis, Paracoccidioides brasiliensis, Coccidioides immitis và Histoplasma capsulatum.

Các ký sinh trùng gây ra các bệnh truyền nhiễm có thể được điều trị bằng các phương pháp theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, Entamoeba histolytica, Balantidium coli, Naegleria fowleri, Acanthamoeba sp., Giardia lamblia, Cryptosporidium sp., Pneumocystis carinii, Plasmodium vivax, Babesia microti, Trypanosoma brucei, Trypanosoma cruzi, Leishmania donovani, Toxoplasma gondi, và Nippostrongylus brasiliensis.

Khi cho bệnh nhân dùng nhiều hơn một dược chất, các dược chất này có thể được sử dụng một cách đồng thời, riêng rẽ, tuần tự, hoặc ở dạng kết hợp (ví dụ, đối với nhiều hơn hai chất).

#### IV. Công thức chế phẩm, dạng liều và đường sử dụng

Khi được sử dụng làm dược phẩm, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng dưới dạng các chế phẩm dược. Vì vậy sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa hợp chất có Công thức (I) hoặc công thức bất kỳ trong số các công thức như được mô tả trong bản mô tả này, hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ và được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của sáng chế, và ít nhất một tá dược hoặc chất mang dược dụng. Các chế phẩm này có thể được điều chế theo cách đã biết rõ trong lĩnh vực dược phẩm, và có thể được sử dụng theo nhiều con đường khác nhau, tùy thuộc vào việc cần phải điều trị khu trú hay toàn thân và tùy thuộc vào vùng cần được điều trị. Đường sử dụng có thể là dùng qua đường tại chỗ (bao gồm qua da, biểu bì, mắt và vào màng nhầy bao gồm cung cấp trong mũi, âm đạo và trực tràng), đường phổi (ví dụ, bằng cách xông hít hoặc bơm thuốc bột hoặc khí dung, bao gồm bằng máy xông khí dung; trong khí

quản hoặc trong mũi), đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Việc sử dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm đường tiêm hoặc truyền vào tĩnh mạch, vào động mạch, dưới da, trong màng bụng, trong cơ; hoặc dùng trong sọ, ví dụ, nội tủy mạc hoặc trong não thất. Việc sử dụng ngoài đường tiêu hóa có thể là ở dạng một liều bolus duy nhất, hoặc có thể là, *ví dụ*, bằng cách bơm dịch truyền liên tục. Các chế phẩm được và các công thức chế phẩm để sử dụng tại chỗ có thể bao gồm miếng dán qua da, thuốc mỡ, thuốc nước, thuốc kem, thuốc dạng gel, thuốc nhỏ, thuốc đạn, thuốc xịt, chất lỏng và bột. Các chất mang được phẩm thông thường, chất nền chứa nước, bột hoặc dầu, các chất làm đặc và các chất tương tự có thể cần thiết hoặc mong muốn.

Sáng chế cũng bao gồm các chế phẩm được mà chứa, với vai trò là thành phần hoạt tính, hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dùng của chúng, kết hợp với một hoặc nhiều tá dược hoặc chất mang được dùng. Theo một số phương án, chế phẩm này thích hợp để sử dụng tại chỗ. Để bào chế các chế phẩm theo sáng chế, thành phần hoạt tính thường được trộn với tá dược, được pha loãng với tá dược hoặc được bao kín trong chất mang dưới dạng, *ví dụ*, viên nang, gói nhỏ, giấy hoặc các vật chứa khác. Khi tá dược được sử dụng làm chất pha loãng, nó có thể là một vật liệu rắn, bán rắn, hoặc lỏng, hoạt động như một chất dẫn thuốc, chất mang hoặc môi trường cho thành phần hoạt tính. Như vậy, các chế phẩm này có thể ở dưới dạng viên nén, viên tròn nhỏ, bột, viên ngậm hình thoi, viên nhện, gói nhỏ, cốm ngọt, hỗn dịch, nhũ dịch, dung dịch, xi-rô, khí dung (dạng chất rắn hoặc trong môi trường lỏng), thuốc mỡ có chứa, *ví dụ*, tối đa 10% theo khối lượng hợp chất hoạt tính, viên nang gelatin mềm và cứng, thuốc đạn, dung dịch tiêm vô trùng và bột đóng gói vô trùng.

Để điều chế công thức chế phẩm, hợp chất hoạt tính có thể được nghiền để có được kích cỡ hạt thích hợp trước khi kết hợp với các thành phần khác. Nếu hợp chất hoạt tính về cơ bản là không tan, nó có thể được nghiền để có kích cỡ hạt nhỏ hơn cỡ rây 200. Nếu hợp chất hoạt tính về cơ bản là tan trong nước, kích cỡ hạt có thể được điều chỉnh bằng cách nghiền để có được sự phân bố về cơ bản đồng đều trong công thức chế phẩm, ví dụ, khoảng cỡ rây 40.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được nghiền bằng cách sử dụng các quy trình nghiền đã biết như nghiền ướt để có được kích thước hạt thích hợp cho sự tạo viên nén và cho các loại công thức chế phẩm. Các chế phẩm nghiền mịn (hạt cỡ nano) của các

hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng các quy trình đã được biết trong lĩnh vực này, xem ví dụ công bố đơn quốc tế số WO 2002/000196.

Một số ví dụ về các tá dược thích hợp bao gồm lactoza, dextroza, sucroza, sorbitol, manitol, tinh bột, gôm acacia, canxi phosphat, alginat, nhựa tragacan, gelatin, canxi silicat, xenluloza vi tinh thể, polyvinylpyrrolidon, xenluloza, nước, si-rô và methyl xenluloza. Các chế phẩm này có thể còn bao gồm: các chất bôi trơn như bột talc, magie stearat và dầu khoáng; chất làm ướt; chất nhũ hoá và chất tạo hỗn dịch; chất bảo quản như methyl- và propylhydroxy-benzoat; chất làm ngọt; và các chất tạo hương vị. Các chế phẩm theo sáng chế có thể được điều chế để tạo ra sự giải phóng nhanh, chậm hoặc trì hoãn thành phần hoạt tính sau khi cho bệnh nhân dùng bằng cách sử dụng quy trình được biết trong lĩnh vực này.

Theo một số phương án, chế phẩm được chứa xenluloza vi tinh thể được silicat hóa (SMCC) và ít nhất một hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của chúng. Theo một số phương án, xenluloza vi tinh thể được silicat hóa này chứa khoảng 98% xenluloza vi tinh thể và khoảng 2% silic dioxit khối lượng/khối lượng (w/w).

Theo một số phương án, dược phẩm này là chế phẩm phóng thích chậm chứa ít nhất một hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của chúng, và ít nhất một tá dược hoặc chất mang được dụng. Theo một số phương án, dược phẩm này bao gồm ít nhất một hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của chúng, và ít nhất một thành phần được chọn từ xenluloza vi tinh thể, lactoza monohydrat, hydroxypropyl methylxenluloza và polyetylen oxit. Theo một số phương án, dược phẩm này bao gồm ít nhất một hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của chúng, và xenluloza vi tinh thể, lactoza monohydrat và hydroxypropyl methylxenluloza. Theo một số phương án, dược phẩm này bao gồm ít nhất một hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của chúng, và xenluloza vi tinh thể, lactoza monohydrat và polyetylen oxit. Theo một số phương án, dược phẩm này còn bao gồm magie stearat hoặc silic dioxit. Theo một số phương án, xenluloza vi tinh thể là Avicel PH102™. Theo một số phương án, lactoza monohydrat là Fast-flo 316™. Theo một số phương án, hydroxypropyl methylxenluloza là hydroxypropyl methylxenluloza 2208 K4M (ví dụ, Methocel K4 M Premier™) và/hoặc hydroxypropyl methylxenluloza 2208 K100LV (ví dụ, Methocel K00LV™). Theo một

số phương án, polyetylen oxit là polyetylen oxit WSR 1105 (ví dụ, Polyox WSR 1105<sup>TM</sup>).

Theo một số phương án, quy trình tạo hạt ướt được sử dụng để sản xuất chế phẩm này. Theo một số phương án, quy trình tạo hạt khô được sử dụng để sản xuất chế phẩm này.

Các chế phẩm có thể được tạo công thức ở dạng liều đơn vị, mỗi liều chứa từ khoảng 5 đến khoảng 1.000 mg (1 g), thông thường hơn khoảng 100 mg đến khoảng 500 mg, thành phần hoạt tính. Theo một số phương án, mỗi liều chứa khoảng 10 mg thành phần hoạt tính. Theo một số phương án, mỗi liều chứa khoảng 50 mg thành phần hoạt tính. Theo một số phương án, mỗi liều chứa khoảng 25 mg thành phần hoạt tính. Thuật ngữ "các dạng liều đơn vị" dùng để chỉ các đơn vị rời rạc về mặt vật lý thích hợp làm các liều lượng đơn vị cho các đối tượng là người và động vật có vú khác, mỗi đơn vị chứa một lượng chất hoạt tính được xác định trước để tạo ra hiệu quả điều trị mong muốn kết hợp với một tá dược được thích hợp.

Các thành phần được sử dụng để tạo công thức bào chế các chế phẩm được này có độ tinh khiết cao và về cơ bản không chứa các chất ô nhiễm có khả năng gây hại (ví dụ, ít nhất là loại theo tiêu chuẩn Thực phẩm Quốc gia, thông thường ít nhất là loại dùng để phân tích và điển hình hơn ít nhất là loại dùng cho dược phẩm). Cụ thể là loại dùng cho người, chế phẩm này tốt hơn là được sản xuất hoặc tạo công thức bào chế theo các tiêu chuẩn Thực hành Sản xuất Tốt như được xác định trong các quy định hiện hành của Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ. Ví dụ, các chế phẩm thích hợp có thể là vô trùng và/hoặc về cơ bản là đẳng trương và/hoặc tuân thủ đầy đủ tất cả các quy định Thực hành Sản xuất Tốt của Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ.

Hợp chất hoạt tính có thể có hiệu quả trên một khoảng liều rộng và thường được dùng với lượng hữu hiệu điều trị bệnh. Tuy nhiên, cần hiểu rằng lượng hợp chất thực tế được sử dụng thường sẽ được xác định bởi bác sĩ, theo các hoàn cảnh có liên quan, bao gồm tình trạng được điều trị, đường dùng được chọn, hợp chất thực tế được sử dụng, tuổi tác, cân nặng và khả năng đáp ứng của từng bệnh nhân, mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng của bệnh nhân và các yếu tố tương tự.

Liều điều trị của hợp chất theo sáng chế có thể thay đổi theo, ví dụ, mục đích sử dụng cụ thể để thực hiện việc điều trị, phương thức sử dụng hợp chất, sức khỏe và tình trạng của bệnh nhân, và sự đánh giá của bác sĩ kê đơn. Tỷ lệ hoặc nồng độ của hợp chất

theo sáng chế trong chế phẩm được này có thể khác nhau tùy thuộc vào một số yếu tố bao gồm liều lượng, các đặc tính hóa học (ví dụ, tính kỵ nước) và đường dùng. Ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có thể được cung cấp trong dung dịch đệm sinh lý có nước chứa khoảng 0,1 đến khoảng 10% khối lượng/thể tích hợp chất này để dùng ngoài đường tiêu hóa. Một số khoảng liều điển hình là từ khoảng 1  $\mu\text{g/kg}$  đến khoảng 1 g/kg trọng lượng cơ thể một ngày. Theo một số phương án, khoảng liều là từ khoảng 0,01 mg/kg đến khoảng 100 mg/kg trọng lượng cơ thể một ngày. Liều có thể phụ thuộc vào các biến số như loại và mức độ tiến triển của bệnh hoặc rối loạn, tình trạng sức khỏe tổng thể của bệnh nhân cụ thể, hiệu quả sinh học tương đối của hợp chất được lựa chọn, công thức bào chế tá dược và đường dùng liều này. Liều hiệu quả có thể được ngoại suy từ các đường cong đáp ứng liều có được từ các hệ thử nghiệm mô hình *in vitro* hoặc trên động vật.

Để bào chế các chế phẩm rắn như viên nén, thành phần hoạt tính chính được trộn với tá dược để tạo ra chế phẩm tiền công thức dạng rắn chứa hỗn hợp đồng nhất của hợp chất theo sáng chế. Khi đề cập đến các chế phẩm tiền công thức này, thành phần hoạt tính thường được cho phân tán đồng đều trong toàn bộ chế phẩm để chế phẩm này có thể dễ dàng được chia nhỏ thành các dạng liều đơn vị có hiệu quả như nhau như dạng viên nén, viên tròn nhỏ và viên nang. Sau đó, chế phẩm tiền công thức dạng rắn này được chia nhỏ thành các dạng liều đơn vị của loại được mô tả ở trên chứa từ, ví dụ, khoảng 0,1 đến khoảng 1000 mg thành phần hoạt tính theo sáng chế.

Các viên nén hoặc viên tròn nhỏ theo sáng chế có thể được phủ ngoài hoặc cách khác được pha trộn để đem lại dạng liều cung cấp ưu điểm về tác động kéo dài. Ví dụ, viên nén hoặc viên tròn nhỏ có thể chứa thành phần liều bên trong và thành phần liều bên ngoài, thành phần liều bên ngoài ở dạng vỏ bao ngoài của thành phần liều bên trong. Hai thành phần có thể được tách biệt bằng một lớp tan trong ruột giúp chống lại sự tan trong dạ dày và cho phép thành phần bên trong đi qua một cách nguyên vẹn vào tá tràng hoặc được trì hoãn phóng thích. Nhiều vật liệu khác nhau có thể được sử dụng làm các lớp vỏ bao hoặc lớp tan trong ruột như vậy, các vật liệu này bao gồm một số loại axit polyme và các hỗn hợp axit polyme với các vật liệu như rượu sen-lac, rượu xetyl và xenluloza axetat.

Các dạng lỏng trong đó các hợp chất và các chế phẩm theo sáng chế có thể được kết hợp để sử dụng qua đường miệng hoặc bằng cách tiêm bao gồm các dung dịch chứa

nước, xi-rô có hương vị thích hợp, hỗn dịch chứa nước hoặc dầu, và nhũ dịch có hương vị với dầu ăn được như dầu hạt bông, dầu mè, dầu dừa, hoặc dầu lạc, cũng như các loại cồn ngọt và các chất dẫn dùng cho được phẩm tương tự.

Các chế phẩm để xông hít hoặc bơm khí bao gồm các dung dịch và hỗn dịch trong các dung môi hữu cơ hoặc chứa nước được dụng, hoặc hỗn hợp của chúng, và các loại bột được dụng. Các chế phẩm rắn và lỏng này có thể chứa các tá được dụng thích hợp như được mô tả ở trên. Theo một số phương án, các chế phẩm này được sử dụng qua đường miệng hoặc đường hô hấp mũi để có tác dụng khu trú hoặc toàn thân. Các chế phẩm có thể được xông khí dung bằng cách sử dụng các khí trơ. Các dung dịch được xông khí dung có thể được hít trực tiếp từ máy xông khí dung hoặc máy xông khí dung có thể được gắn với mặt nạ, nút gạc, hoặc máy thở áp lực dương liên tục. Các chế phẩm dạng dung dịch, hỗn dịch hoặc bột có thể được sử dụng theo đường miệng hoặc mũi từ các thiết bị cấp công thức chế phẩm theo cách thích hợp.

Các công thức chế phẩm dùng tại chỗ có thể chứa một hoặc nhiều chất mang thông thường. Theo một số phương án, thuốc mỡ có thể chứa nước và một hoặc nhiều chất mang kỵ nước được chọn từ, *ví dụ*, parafin lỏng, polyoxyetylen alkyl ete, propylen glycol, vazolin trắng, và các chất tương tự. Các chế phẩm chất mang dạng thuốc kem có thể được tạo nên trên nước kết hợp với glyxerol và một hoặc nhiều thành phần khác, *ví dụ*, glyxerinmonostearat, PEG-glyxerinmonostearat và rượu xetylstearyl. Các gel có thể được bào chế bằng cách sử dụng rượu isopropyl và nước, kết hợp theo cách thích hợp với thành phần khác *ví dụ* như, glyxerol, hydroxyetyl xenluloza, và các chất tương tự. Theo một số phương án, các công thức chế phẩm dùng tại chỗ chứa ít nhất khoảng 0,1, ít nhất khoảng 0,25, ít nhất khoảng 0,5, ít nhất khoảng 1, ít nhất khoảng 2 hoặc ít nhất khoảng 5 % theo khối lượng của hợp chất theo sáng chế. Các công thức chế phẩm dùng tại chỗ có thể được đóng gói phù hợp trong ống, *ví dụ*, 100 g mà tùy ý kèm theo hướng dẫn sử dụng để điều trị theo dấu hiệu lựa chọn, *ví dụ*, bệnh vẩy nến hoặc tình trạng da khác.

Lượng hợp chất hoặc chế phẩm được sử dụng cho bệnh nhân sẽ khác nhau tùy thuộc vào các chất được sử dụng, mục đích sử dụng, chẳng hạn như phòng bệnh hoặc điều trị bệnh, tình trạng của bệnh nhân, phương thức dùng và các yếu tố tương tự. Trong các ứng dụng điều trị, các chế phẩm có thể được sử dụng cho bệnh nhân đã mắc bệnh với một lượng đủ để chữa trị hoặc ít nhất là làm dùng một phần các triệu chứng của bệnh

và các biến chứng của bệnh. Liều hiệu quả sẽ phụ thuộc vào tình trạng bệnh đang được điều trị cũng như đánh giá của bác sĩ tham gia điều trị tùy thuộc vào các yếu tố như mức độ nghiêm trọng của bệnh, tuổi tác, cân nặng và tình trạng chung của bệnh nhân và các yếu tố tương tự.

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

Liều lượng điều trị của hợp chất theo sáng chế có thể thay đổi theo, ví dụ, mục đích sử dụng cụ thể mà việc điều trị được thực hiện, phương thức dùng hợp chất, sức khỏe và tình trạng và bệnh nhân, và đánh giá của bác sĩ kê đơn. Tỷ lệ hoặc nồng độ của hợp chất theo sáng chế trong chế phẩm được có thể thay đổi tùy thuộc vào một số yếu tố bao gồm liều lượng, đặc tính hóa học (ví dụ, tính kỵ nước) và đường dùng. Ví dụ, các hợp chất của sáng chế có thể được cung cấp trong dung dịch đậm sinh lý chứa nước chứa khoảng 0,1 đến khoảng 10% khối lượng/thể tích hợp chất này để dùng ngoài đường tiêu hóa. Một số khoảng liều thông thường là từ khoảng 1  $\mu\text{g/kg}$  đến khoảng 1 g/kg trọng lượng cơ thể một ngày. Theo một số phương án, khoảng liều là từ khoảng 0,01 mg/kg đến khoảng 100 mg/kg trọng lượng cơ thể một ngày. Liều có thể phụ thuộc vào các biến số như loại và mức độ tiến triển của bệnh hoặc rối loạn, tình trạng sức khỏe tổng thể của bệnh nhân cụ thể, hiệu quả sinh học tương đối của chất hợp chất được chọn, công thức bào chế của tá dược và đường dùng của nó. Liều hiệu quả có thể được ngoại suy từ các đường cong đáp ứng liều có được từ các hệ thử nghiệm mô hình *in vitro* hoặc trên động vật.

#### V. Các hợp chất được đánh dấu và phương pháp thử nghiệm

Các hợp chất theo sáng chế có thể còn hữu ích trong các nghiên cứu khảo sát các quá trình sinh học trong các mô bình thường và bất thường. Vì vậy, một khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến các hợp chất được đánh dấu theo sáng chế (được đánh dấu

phóng xạ, được đánh dấu huỳnh quang, v.v...) sẽ hữu ích không chỉ trong các kỹ thuật hình ảnh mà còn trong các thử nghiệm, cả *in vitro* và *in vivo*, để xác định vị trí và định lượng protein PD-1 hoặc PD-L1 trong các mẫu mô, bao gồm cả mô người, và để xác định các phối tử PD-L1 bằng cách liên kết ức chế hợp được đánh dấu. Theo đó, sáng chế bao gồm các thử nghiệm liên kết PD-1/PD-L1 mà có chứa các hợp chất được đánh dấu như vậy.

Sáng chế còn bao gồm các hợp chất theo sáng chế được thế đồng vị. Hợp chất "được thế đồng vị" là hợp chất theo sáng chế trong đó một hoặc nhiều nguyên tử được thay hoặc được thế bằng một nguyên tử có số nguyên tử giống nhau nhưng khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác nhau, ví dụ, khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối thường thấy trong tự nhiên (tức là, tồn tại trong tự nhiên). Điều này được hiểu rằng hợp chất "được đánh dấu phóng xạ" là một hợp chất đã kết hợp ít nhất một đồng vị mà là đồng vị phóng xạ (ví dụ, nucleit phóng xạ). Các nucleit phóng xạ thích hợp mà có thể được kết hợp vào các hợp chất theo sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở  $^3\text{H}$  (cũng được viết là T cho triti),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  và  $^{131}\text{I}$ . Nucleit phóng xạ mà được kết hợp vào các hợp chất được đánh dấu phóng xạ tức thì này sẽ phụ thuộc vào ứng dụng cụ thể của hợp chất được đánh dấu phóng xạ đó. Ví dụ, đối với các thử nghiệm cạnh tranh và đánh dấu protein PD-L1 *in vitro*, các hợp chất mà kết hợp  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$  vào hoặc nói chung sẽ là hữu ích nhất. Đối với các ứng dụng chụp hình ảnh phóng xạ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$  hoặc  $^{77}\text{Br}$  nói chung sẽ là hữu ích nhất.

Theo một số phương án nucleit phóng xạ được chọn từ được chọn từ nhóm bao gồm  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$  và  $^{82}\text{Br}$ . Các phương pháp tổng hợp để kết hợp các đồng vị phóng xạ vào các hợp chất hữu cơ là được biết trong lĩnh vực này.

Đặc biệt, hợp chất được đánh dấu theo sáng chế có thể được sử dụng trong thử nghiệm sàng lọc để xác định và/hoặc đánh giá các hợp chất. Ví dụ, hợp chất mới được tổng hợp hoặc xác định (tức là, hợp chất thử nghiệm) mà được đánh dấu có thể được đánh giá khả năng liên kết của nó với protein PD-L1 bằng cách theo dõi sự thay đổi nồng độ của nó khi tiếp xúc với protein PD-L1, thông qua việc theo dõi đồng vị đánh dấu. Ví dụ, một hợp chất thử nghiệm (được đánh dấu) có thể được đánh giá về khả năng của nó làm giảm mức liên kết của một hợp chất khác mà được biết là liên kết với protein PD-L1 (tức là, hợp chất tiêu chuẩn). Theo đó, khả năng của hợp chất thử nghiệm cạnh

tranh với hợp chất chuẩn để liên kết với protein PD-L1 có tương quan trực tiếp với ái lực liên kết của nó. Ngược lại, trong một số thử nghiệm sàng lọc khác, hợp chất tiêu chuẩn được đánh dấu và các hợp chất thử nghiệm không được đánh dấu. Theo đó, nồng độ hợp chất tiêu chuẩn được đánh dấu được theo dõi để đánh giá mức cạnh tranh giữa hợp chất tiêu chuẩn và hợp chất thử nghiệm, và vì vậy ái lực liên kết tương đối của hợp chất thử nghiệm được xác định.

#### VI. Bộ Kit

Sáng chế cũng bao gồm cả bộ kit được phẩm hữu ích, *ví dụ*, trong việc điều trị và ngăn ngừa các bệnh và các rối loạn liên quan đến hoạt tính của PD-L1 bao gồm mức độ tương tác của nó với các protein khác như PD-1 và B7-1 (CD80), như các bệnh ung thư hoặc các bệnh truyền nhiễm, mà bao gồm một hoặc nhiều vật chứa có chứa chế phẩm được chứa lượng hữu hiệu điều trị bệnh của hợp chất có Công thức (I), hoặc theo phương án bất kỳ trong số các phương án của sáng chế. Các bộ kit như vậy có thể còn bao gồm một hoặc nhiều thành phần của bộ kit được phẩm thông thường khác nhau, *ví dụ*, các vật chứa với một hoặc nhiều chất mang được dụng, vật chứa bổ sung, v.v... như sẽ dễ dàng nhận biết rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Lời chỉ dẫn sử dụng, hoặc ở dạng các tờ in rời kèm theo hoặc các bản ghi nhãn sản phẩm, cho biết lượng dùng của các thành phần, hướng dẫn sử dụng, và/hoặc hướng dẫn pha trộn các thành phần này, cũng có thể được bao gồm trong bộ kit này.

Các ký hiệu viết tắt sau có thể được sử dụng ở đây: aq. (trong nước); br (vạch rộng); d (vạch đôi); dd (vạch đôi trong các chùm vạch đôi); DCM (diclometan); DMF (*N, N*-dimetylformamit); Et (ethyl); EtOAc (etyl axetat); g (gam); h (giờ); HPLC (sắc ký lỏng hiệu năng cao); Hz (hertz); J (hằng số liên hợp); LCMS (sắc ký lỏng – phổ khối); m (vạch bội); M (mol); MS (phổ khối); Me (metyl); MeCN (axetonitril); MeOH (metanol); mg (miligam); min. (phút); mL (mililit); mmol (milimol); nM (nanomol); NMR (phổ cộng hưởng từ hạt nhân); Ph (phenyl); r.t. (nhiệt độ trong phòng), s (vạch đơn); t (vạch ba hoặc vạch tam); TBS (tert-butyldimetylsilyl); tert (bậc ba); tt (vạch ba trong các chùm vạch ba); TFA (axit trifloaxetic); THF (tetrahydrofuran);  $\mu$ g (microgam);  $\mu$ L (microlit);  $\mu$ M (micromol); wt % (phần trăm trọng lượng).

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn bằng các ví dụ cụ thể. Các ví dụ sau đây được cung cấp nhằm mục đích minh họa và không nhằm giới hạn phạm vi sáng chế theo bất kỳ hình thức nào. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ dễ dàng nhận ra

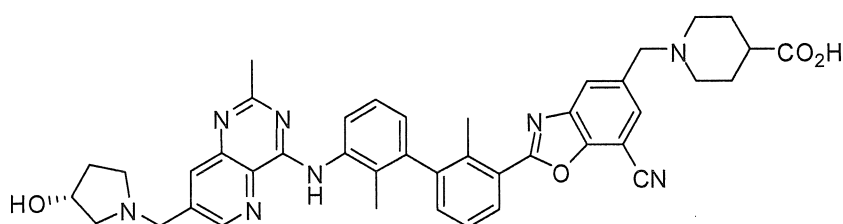
một loạt các thông số không quan trọng có thể được thay đổi hoặc cải biến để có được kết quả về cơ bản là giống nhau. Các hợp chất của phần Ví dụ thực hiện sáng chế đã được thấy là ức chế hoạt tính tương tác protein/protein PD-1/PD-L1 theo ít nhất một thử nghiệm được mô tả trong bản mô tả này.

### Ví dụ thực hiện sáng chế

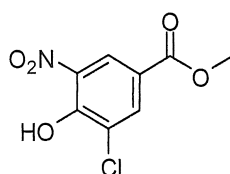
Các quy trình thử nghiệm cho các hợp chất theo sáng chế được đưa ra dưới đây. Việc tinh chế LCMS điều chế dùng phần mềm truy cập mở đối với một số hợp chất đã qua điều chế được thực hiện trên các hệ thống phân đoạn được điều khiển theo khối lượng của hãng Waters. Thông số cài đặt thiết bị cơ bản, các giao thức và phần mềm điều khiển để vận hành các hệ thống này đã được mô tả chi tiết trong các tài liệu. *Xem ví dụ*, Blom, "Two-Pump At Column Dilution Configuration in Preparative LC-MS", K. Blom, *J. Combi. Chem.*, 2002, 4, 295-301; Blom et al., "Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods in Parallel Synthesis Purification", *J. Combi. Chem.*, 2003, 5, 670-83; và Blom et al., "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", *J. Combi. Chem.*, 2004, 6, 874-883.

#### Ví dụ 1

Axit (R)-1-((7-cyano-2-(3'-(7-((3-hydroxypiperidin-1-yl)methyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic



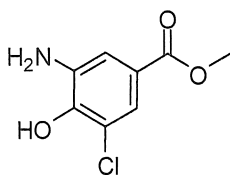
#### Bước 1: methyl 3-clo-4-hydroxy-5-nitrobenzoat



Thêm từng giọt hỗn hợp gồm axit axetic (20,0 mL) và axit nitric (4,72 mL, 112 mmol) ở 0 °C vào dung dịch methyl 3-clo-4-hydroxybenzoat (Alfa Aesar, #A512389:

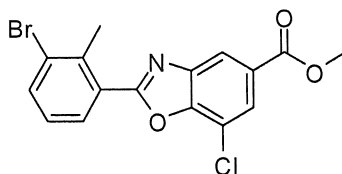
10,0 g, 53,6 mmol) trong axit axetic (20,0 mL). Sau đó lấy bề nước đá ra và khuấy hỗn hợp đặc ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó, thêm lượng nước bằng như vậy vào huyền phù phản ứng ở 0 °C. Lọc và rửa hỗn hợp này bằng nước lạnh. Thu được chất rắn màu vàng là sản phẩm mong muốn mà không cần tinh chế tiếp. LC-MS được tính cho  $C_8H_7ClNO_5$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 232,0; tìm được 232,0.

Bước 2: metyl 3-amino-5-clo-4-hydroxybenzoat



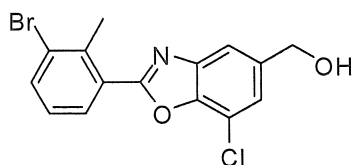
Hydro hóa metyl 3-clo-4-hydroxy-5-nitrobenzoat (2,08 g, 8,98 mmol) dưới áp suất môi trường hydro bằng cách sử dụng paladi trên cacbon (10 % trọng lượng, 0,57 g, 0,539 mmol) trong etyl axetat (15 mL) trong 1 giờ. Lọc huyền phù tạo thành qua đệm Celite và rửa bằng EtOAc và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm thu được sản phẩm thô, tinh chế sản phẩm này bằng sắc ký cột (rửa giải bằng MeOH/DCM 0%-10%). LC-MS được tính cho  $C_8H_9ClNO_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 202,0; tìm được 202,0.

Bước 3: metyl 2-(3-brom -2-metylphenyl)-7-clobenzo[d]oxazol-5-carboxylat



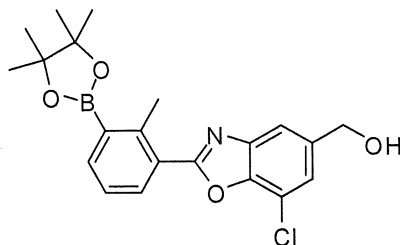
Nạp hỗn hợp gồm metyl 3-amino-5-clo-4-hydroxybenzoat (1,04 g, 5,16 mmol), 3-brom -2-metylbenzaldehyt (AstaTech, #52940: 0,98 g, 4,92 mmol) trong EtOH (25 ml) trong lọ nhỏ và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó cô hỗn hợp này. Hòa tan lại phần cặn trong metylen clorua (25 mL) và thêm diclodixyanoquinon (1,12 g, 4,92 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với metylen clorua và rửa bằng dung dịch  $Na_2S_2O_3$  trong nước và dung dịch  $NaHCO_3$ . Làm khô pha hữu cơ trên  $MgSO_4$ , lọc và cô dịch lọc. Phần cặn thô được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế tiếp. LC-MS được tính cho  $C_{16}H_{12}BrClNO_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 380,0; tìm được 379,9.

Bước 4: (2-(3-brom -2-metylphenyl)-7-clobenzo[d]oxazol-5-yl)metanol



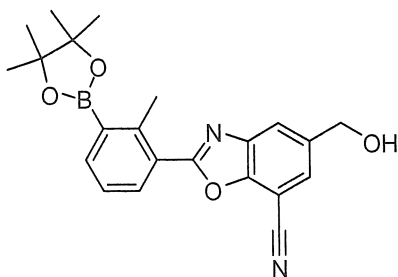
Thêm từng giọt diisobutyl nhôm hydrua trong DCM (1,0 M, 2,08 ml, 2,08 mmol) ở -78 °C vào dung dịch chứa metyl 2-(3-brom -2-metylphenyl)-7-clobenzo[d]oxazol-5-carboxylat (395,0 mg, 1,04 mmol) trong DCM (10,0 ml). Làm ấm dần hỗn hợp này đến 0 °C. Sau đó dập tắt phản ứng bằng EtOAc và DCM, tiếp theo là dung dịch muối Rochell trong nước. Khuấy mạnh hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Tách pha hữu cơ và làm khô trên MgSO<sub>4</sub> trước khi lọc qua đệm ngăn Celite để loại bỏ các chất rắn. Cô dịch lọc và tinh chế bằng sắc ký cột (rửa giải bằng MeOH/DCM, 0-5%). LC-MS được tính cho C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>BrClNO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 352,0; tìm được 352,0.

Bước 5: (7-clo-2-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)benzo[d]oxazol-5-yl)metanol



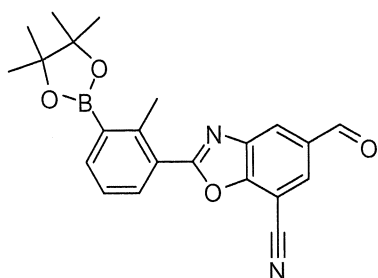
Làm sạch bằng nitor cho hỗn hợp gồm (2-(3-brom -2-metylphenyl)-7-clobenzo[d]oxazol-5-yl)metanol (113 mg, 0,322 mmol), bis(pinacolato)diboron (98 mg, 0,386 mmol), sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi (II) diclometan (26,3 mg, 0,032 mmol) và kali axetat khan (79 mg, 0,804 mmol) trong 1,4-dioxan (3,5 mL) và khuấy ở 110 °C trong 2 giờ. Pha loãng sản phẩm thô bằng DCM, và sau đó lọc qua Celite. Cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (rửa giải bằng EtOAc/Hexan, 0-40%). LC-MS được tính cho C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>BClNO<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 400,2; tìm được 400,2.

Bước 6: 5-(hydroxymetyl)-2-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)benzo[d]oxazol-7-carbonitril



Khử khí cho hỗn hợp đã được khuấy gồm (7-clo-2-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)benzo[d]oxazol-5-yl)metanol (1,08 g, 2,63 mmol), kẽm xyanua (0,253 g, 2,11 mmol) và metansulfonato(2-di-t-butylphosphino-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl)(2'-amino-1,1'-biphenyl-2-yl)paladi(II) (0,171 g, 0,211 mmol) trong THF (5,27 ml) và nước (5,27 ml) ở nhiệt độ trong phòng và nạp lại ba lần bằng N<sub>2</sub>. Gia nhiệt phản ứng ở 90 °C qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng THF trong khi nóng. Làm nguội phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và lọc để loại bỏ chất rắn không tan. Cô dịch lọc *trong chân không*. Sau đó, thêm axetonitril vào. Lọc huyền phù đặc tạo thành và rửa bằng axetonitril. Thu lấy chất rắn và chất rắn này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. LC-MS được tính cho C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 391,2; tìm được: 391,2.

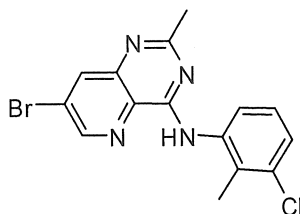
Bước 7: 5-formyl-2-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)benzo[d]oxazol-7-carbonitril



Thêm Dess-Martin periodinan (2,49 g, 5,70 mmol) vào dung dịch chứa 5-(hydroxymetyl)-2-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)benzo[d]oxazol-7-carbonitril (1,51 g, 3,68 mmol) trong DCM (16,4 mL) và DMF (2,0 ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> bão hòa và NaHCO<sub>3</sub> bão hòa vào hỗn hợp thô này. Chiết hỗn hợp này ba lần bằng DCM. Gộp pha hữu cơ lại, làm khô và lọc. Cô dịch lọc. Thêm

diethyl ete vào phần cạn để tạo ra huyền phù đặc, lọc huyền phù này thu được aldehyt mong muốn. LCMS được tính cho  $C_{22}H_{22}BN_2O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 389,2; tìm được 389,2.

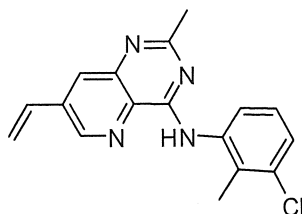
Bước 8: 7-brom -N-(3-clo-2-metylphenyl)-2-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-amin



Thêm phosphoryl clorua (408  $\mu$ l, 4,37 mmol) vào hỗn hợp gồm 7-brom -2-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ol (Combi-Blocks, cat#ST-6117: 175 mg, 0,729 mmol), benzyltriethylamoni clorua (332 mg, 1,46 mmol) và N,N-dietylanilin (174  $\mu$ l, 1,09 mmol) trong axetonitril (3,6 ml). Khuấy hỗn hợp này ở 90 °C trong 2 giờ. Sau đó làm nguội phản ứng đến nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ các chất dễ bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cạn được sử dụng trực tiếp.

Thêm 3-clo-2-metylanilin (113 mg, 0,800 mmol) và axit metansulfonic (47,2  $\mu$ l, 0,727 mmol) vào phần cạn thu được ở trên trong 2-propanol (3,6 ml). Khuấy hỗn hợp này ở 80 °C trong 2 giờ. Sau đó làm nguội phản ứng đến nhiệt độ trong phòng. Dập tắt phản ứng bằng cách thêm cẩn thận dung dịch  $NaHCO_3$  trong nước vào, chiết bằng DCM. Làm khô các dung dịch DCM đã được gộp lại trên  $MgSO_4$  và lọc. Cô dịch lọc. Tinh chế phần cạn bằng sắc ký nhanh (EtOAc 0-70%/Hexan). LC-MS được tính cho  $C_{15}H_{13}BrClN_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 363,0; tìm được 363,0.

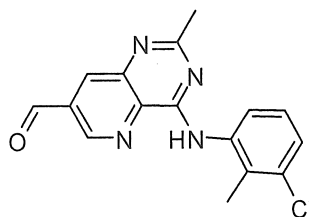
Bước 9: N-(3-clo-2-metylphenyl)-2-metyl-7-vinylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-amin



Làm sạch bằng  $N_2$  cho hỗn hợp gồm 7-brom -N-(3-clo-2-metylphenyl)-2-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-amin (250 mg, 0,687 mmol), 4,4,5,5-tetrametyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolan (159 mg, 1,03 mmol), tetrakis(triphenylphosphin) paladi(0) (79 mg, 0,069 mmol) và kali phosphat (365 mg, 1,72 mmol) trong tert-butanol (3,4 ml) và nước (3,4 ml) và đóng kín. Khuấy hỗn hợp tạo thành ở 100 °C trong 3 giờ. Làm nguội

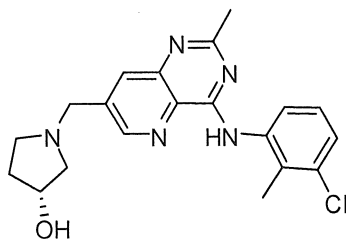
hỗn hợp phản ứng sau đó chiết bằng etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên  $\text{MgSO}_4$ , lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. LC-MS được tính cho  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClN}_4$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 311,2$ ; tìm được 311,2.

Bước 10: 4-(3-clo-2-metylphenylamino)-2-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-7-carbaldehyt



Nạp vào lọ nhỏ các chất N-(3-clo-2-metylphenyl)-2-metyl-7-vinylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-amin (214 mg, 0,689 mmol), THF (5,5 ml), thanh khuấy và nước (1,4 ml). Thêm natri periodat (736 mg, 3,44 mmol) tiếp đó là osmi tetroxit (4% trọng lượng/trọng lượng trong nước, 270  $\mu\text{l}$ , 0,034 mmol) vào dung dịch này. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, dập tắt phản ứng bằng dung dịch natri thiosulfat trong nước bão hòa. Sau đó chiết hỗn hợp này bằng DCM, và rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước, nước muối, làm khô trên  $\text{MgSO}_4$ , lọc, và cô *trong chân không*. Phần cặn thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. LC-MS được tính cho  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClN}_4\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 313,1$ ; tìm được 313,1.

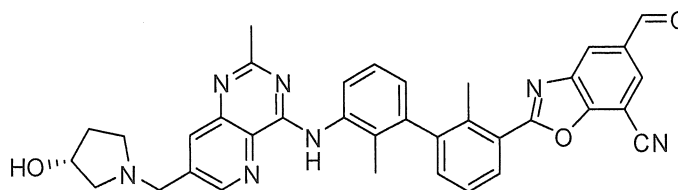
Bước 11: (R)-1-((4-(3-clo-2-metylphenylamino)-2-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-7-yl)metyl)pyrolidin-3-ol



Khuấy hỗn hợp gồm 4-((3-clo-2-metylphenyl)amino)-2-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-7-carbaldehyt (215 mg, 0,687 mmol) và (R)-pyrolidin-3-ol (71,9 mg, 0,825 mmol) trong DCM (4,6 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, thêm natri triaxetoxymorohydrat (219 mg, 1,03 mmol) vào. Khuấy tiếp hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dập tắt phản ứng bằng dung dịch  $\text{NH}_4\text{OH}$  trong nước, chiết

bằng DCM. Gộp pha hữu cơ lại và làm khô trên  $\text{MgSO}_4$ . Sau khi lọc, cô dung dịch DCM và tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (MeOH 0-12% /DCM) thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS được tính cho  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClN}_5\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 384,2$ ; tìm được 384,2.

Bước 12: (R)-5-formyl-2-(3'-(7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)-2-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-7-carbonitril



Làm sạch bằng  $\text{N}_2$  cho hỗn hợp gồm (R)-1-((4-((3-clo-2-metylphenyl)amino)-2-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-7-yl)metyl)pyrolidin-3-ol (229 mg, 0,597 mmol), 5-formyl-2-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)benzo[d]oxazol-7-carbonitril (Bước 7: 255 mg, 0,657 mmol), clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) (47,0 mg, 0,060 mmol) và kali phosphat (317 mg, 1,493 mmol) trong nước (1,0 ml) và 1,4-dioxan (5,0 ml) và sau đó đóng kín. Khuấy phản ứng này ở 100 °C trong 2 giờ. Làm nguội phản ứng đến nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM và  $\text{H}_2\text{O}$ . Tách các lớp. Chiết lớp nước ba lần bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ trên  $\text{MgSO}_4$ , lọc và cô thu được phần cặn thô, phần cặn này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. LC-MS được tính cho  $\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 610,3$ ; tìm được 610,4.

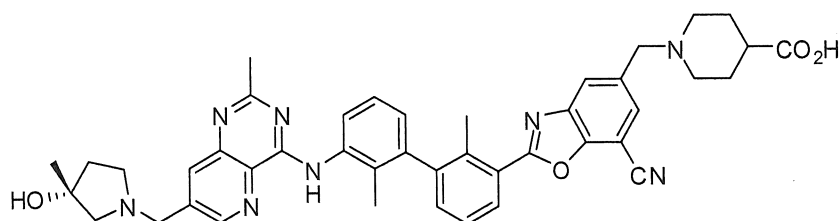
Bước 13: Axit (R)-1-((7-xyano-2-(3'-(7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)-2-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic

Khuấy hỗn hợp gồm (R)-5-formyl-2-(3'-((7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)-2-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2,2'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)benzo[d]oxazol-7-carbonitril (16 mg, 0,026 mmol) và tert-butyl piperidin-4-carboxylat (9,7 mg, 0,052 mmol) trong DCM (500  $\mu\text{L}$ ) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó, thêm natri triaxetoxymetaphosphat (16,7 mg, 0,079 mmol) vào. Khuấy tiếp hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Xử lý phản ứng bằng axit trifloaxetic

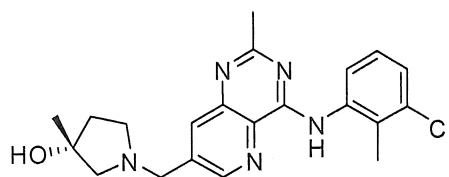
(404  $\mu$ L, 5,25 mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau khi làm bay hơi các chất dễ bay hơi, pha loãng phần cặn trong MeOH sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được muối TFA mong muốn. LC-MS được tính cho  $C_{42}H_{43}N_8O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 723,3; tìm được 723,3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  9,08 (s, 1H), 8,38 (d,  $J$  = 9,5 Hz, 2H), 8,19 (d,  $J$  = 7,1 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,65 – 7,55 (m, 2H), 7,48 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 1H), 7,42 (t,  $J$  = 7,7 Hz, 1H), 7,18 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,59 – 4,41 (m, 3H), 3,76 – 3,20 (m, 6H), 3,09 – 2,90 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,48 (s, 1H), 2,39 – 2,25 (m, 1H), 2,14 – 2,02 (m, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,96 – 1,86 (m, 1H), 1,80 – 1,68 (m, 2H).

## Ví dụ 2

Axit (R)-1-((7-xyano-2-(3'-(7-((3-hydroxy-3-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic

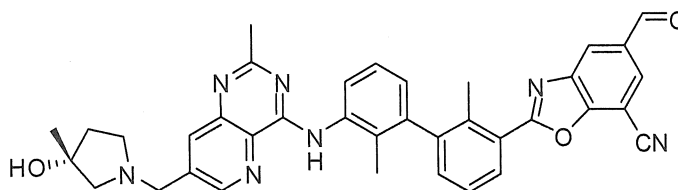


Bước 1: (R)-1-((4-(3-clo-2-methylphenylamino)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-7-yl)methyl)-3-methylpyrrolidin-3-ol



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như được mô tả cho Ví dụ 1, Bước 11 với (R)-3-methylpyrrolidin-3-ol thay cho (R)-pyrrolidin-3-ol. LC-MS được tính cho  $C_{21}H_{25}ClN_5O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 398,2; tìm được 398,2.

Bước 2: (R)-5-formyl-2-(3'-(7-((3-hydroxy-3-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-7-carbonitril



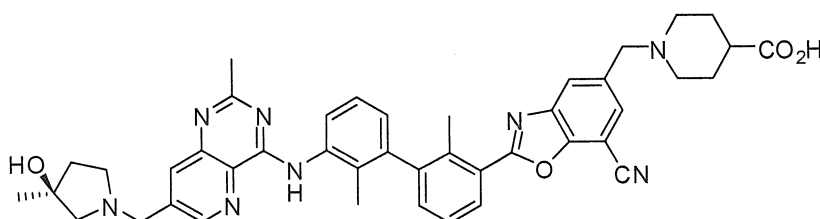
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như được mô tả cho Ví dụ 1, Bước 12 với (R)-1-((4-(3-clo-2-methylphenylamino)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-7-yl)methyl)-3-methylpyrrolidin-3-ol (Bước 1) thay cho (R)-1-((4-(3-clo-2-methylphenylamino)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-7-yl)methyl)pyrrolidin-3-ol. LC-MS được tính cho  $C_{37}H_{34}N_7O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 624,3; tìm được 624,3.

Bước 3: Axit (R)-1-((7-xyano-2-(3'-(7-((3-hydroxy-3-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như được mô tả cho Ví dụ 1, Bước 13 với (R)-5-formyl-2-(3'-(7-((3-hydroxy-3-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-7-carbonitril (Bước 2) thay cho (R)-5-formyl-2-(3'-(7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)methyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-7-carbonitril. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng và pha loãng phần cặn với MeOH và sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. LC-MS được tính cho  $C_{43}H_{45}N_8O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 737,4; tìm được 737,4.

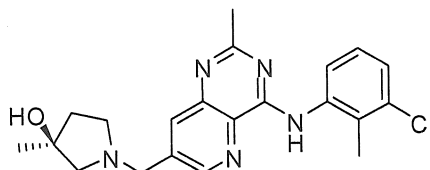
Ví dụ 3

Axit (S)-1-((7-xyano-2-(3'-(7-((3-hydroxy-3-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic



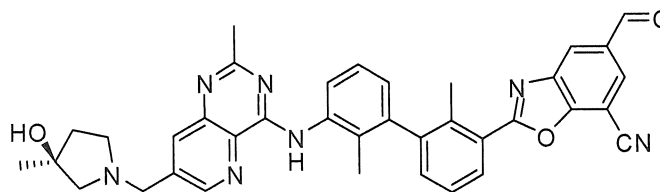
Bước 1: (S)-1-((4-(3-clo-2-methylphenylamino)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-7-

yl)methyl)-3-methylpyrrolidin-3-ol



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như được mô tả cho Ví dụ 1, Bước 11 với (*S*)-3-methylpyrrolidin-3-ol thay cho (*R*)-pyrrolidin-3-ol. LC-MS được tính cho  $C_{21}H_{25}ClN_5O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 398,2$ ; tìm được 398,2.

Bước 2: (*S*)-5-formyl-2-(3'-(7-((3-hydroxy-3-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-7-carbonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như được mô tả cho Ví dụ 1, Bước 12 với (*S*)-1-((4-(3-clo-2-methylphenylamino)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-7-yl)methyl)-3-methylpyrrolidin-3-ol (Bước 1) thay cho (*R*)-1-((4-(3-clo-2-methylphenylamino)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-7-yl)methyl)pyrrolidin-3-ol. LC-MS được tính cho  $C_{37}H_{34}N_7O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 624,3$ ; tìm được 624,3.

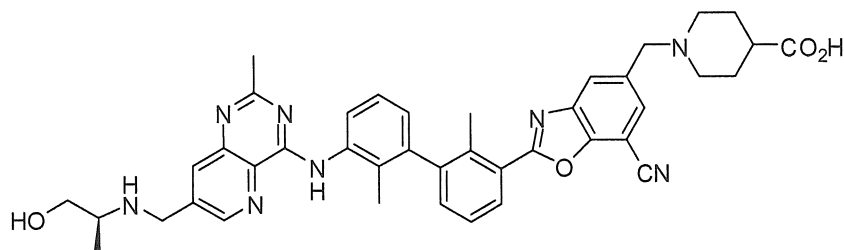
Bước 3: Axit (*S*)-1-((7-xyano-2-(3'-(7-((3-hydroxy-3-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như được mô tả cho Ví dụ 1, Bước 13 với (*S*)-5-formyl-2-(3'-(7-((3-hydroxy-3-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-7-carbonitril (Bước 2) thay cho (*R*)-5-formyl-2-(3'-(7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)methyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-7-carbonitril. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng và pha loãng phần cặn với MeOH và sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2,

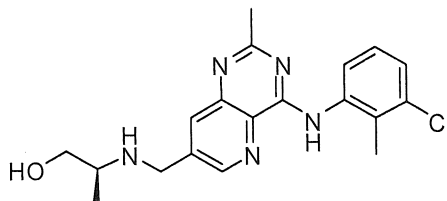
axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. LC-MS được tính cho  $C_{43}H_{45}N_8O_4$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 737,4$ ; tìm được 737,4.

#### Ví dụ 4

Axit (S)-1-((7-xyano-2-(3'-((1-hydroxypropan-2-ylamino)metyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic

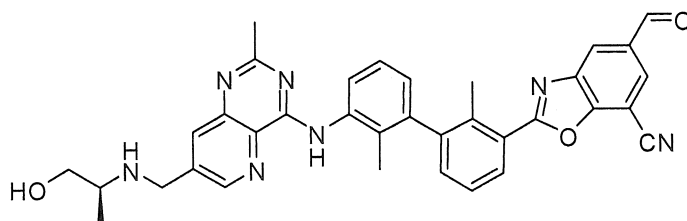


Bước 1: (S)-2-((4-(3-clo-2-metylphenylamino)-2-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-7-yl)metylaminopropan-1-ol



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như được mô tả cho Ví dụ 1, Bước 11 với (S)-2-aminopropan-1-ol thay cho (R)-pyrrolidin-3-ol. LC-MS được tính cho  $C_{19}H_{23}ClN_5O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 372,2$ ; tìm được 372,2.

Bước 2: (S)-5-formyl-2-(3'-((1-hydroxypropan-2-ylamino)metyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-7-carbonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như được mô tả cho Ví dụ 1, Bước 12 với (S)-2-((4-(3-clo-2-metylphenylamino)-2-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-7-yl)metylaminopropan-1-ol (Bước 1) thay cho (R)-1-((4-(3-clo-2-

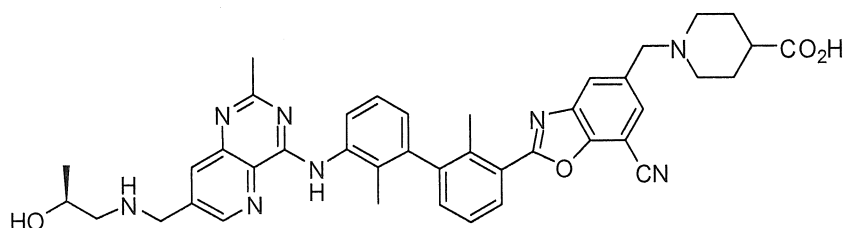
methylphenylamino)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-7-yl)methyl)pyrrolidin-3-ol. LC-MS được tính cho  $C_{35}H_{32}N_7O_3$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 598,3$ ; tìm được 598,3.

Bước 3: Axit (S)-1-((7-xyano-2-(3'-(7-((1-hydroxypropan-2-ylamino)methyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic

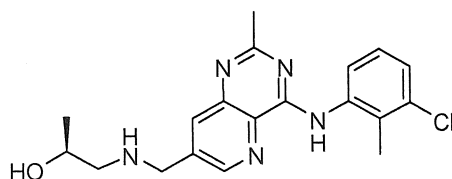
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như được mô tả cho Ví dụ 1, Bước 13 với (S)-5-formyl-2-(3'-(7-((1-hydroxypropan-2-ylamino)methyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-7-carbonitril (Bước 2) thay cho (R)-5-formyl-2-(3'-(7-((3-hydroxypyrrolidin-1-yl)methyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-7-carbonitril. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng và pha loãng phần cặn với MeOH và sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. LC-MS được tính cho  $C_{41}H_{43}N_8O_4$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 711,3$ ; tìm được 711,3.

#### Ví dụ 5

Axit (S)-1-((7-xyano-2-(3'-(7-((2-hydroxypropylamino)methyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic

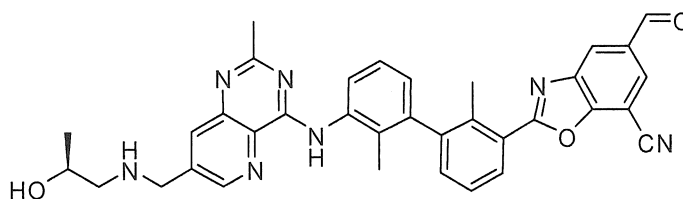


Bước 1: (S)-1-((4-(3-clo-2-methylphenylamino)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-7-yl)methylamino)propan-2-ol



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như được mô tả cho Ví dụ 1, Bước 11 với (S)-1-aminopropan-2-ol thay cho (R)-pyrrolidin-3-ol. LC-MS được tính cho  $C_{19}H_{23}ClN_5O$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 372,2$ ; tìm được 372,2.

Bước 2: (S)-5-formyl-2-(3'-(7-((2-hydroxypropylamino)methyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-7-carbonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như được mô tả cho Ví dụ 1, Bước 12 với (S)-1-((4-(3-clo-2-methylphenylamino)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-7-yl)methylamino)propan-2-ol (Bước 1) thay cho (R)-1-((4-(3-clo-2-methylphenylamino)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-7-yl)methyl)pyrrolidin-3-ol. LC-MS được tính cho  $C_{35}H_{32}N_7O_3$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 598,3$ ; tìm được 598,3.

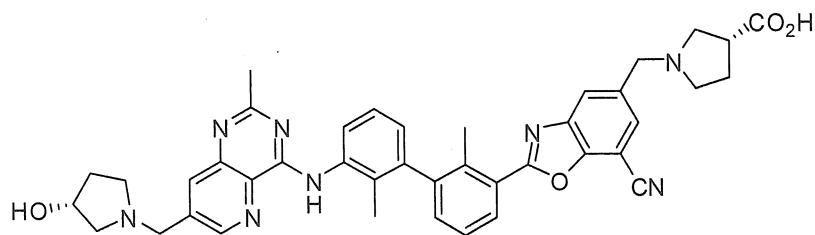
Bước 3: Axit (S)-1-((7-xyano-2-(3'-(7-((2-hydroxypropylamino)methyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như được mô tả cho Ví dụ 1, Bước 13 với (S)-5-formyl-2-(3'-(7-((2-hydroxypropylamino)methyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-7-carbonitril (Bước 2) thay cho (R)-5-formyl-2-(3'-(7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)methyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-7-carbonitril. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng và pha loãng phần cặn với MeOH và sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. LC-MS được tính cho  $C_{41}H_{43}N_8O_4$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 711,3$ ; tìm được 711,3.

Ví dụ 6

Axit (R)-1-((7-xyano-2-(3'-(7-(((R)-3-hydroxypyrolidin-1-yl)methyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-

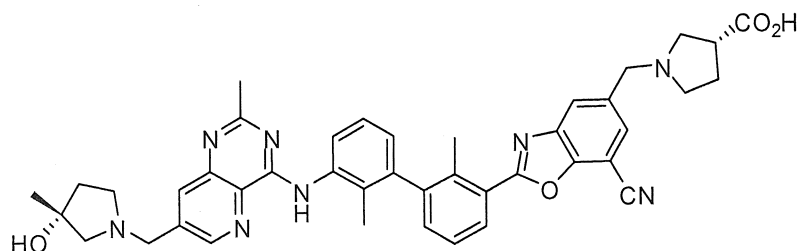
yl)methyl)pyrrolidin-3-carboxylic



Khuấy hỗn hợp gồm (R)-5-formyl-2-(3'-((7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)methyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2,2'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)benzo[d]oxazol-7-carbonitril (Ví dụ 1, Bước 12: 16 mg, 0,026 mmol), axit (R)-pyrrolidin-3-carboxylic (6,0 mg, 0,052 mmol) và triethylamin (7,3  $\mu$ L, 0,052 mmol) trong DCM (500  $\mu$ L) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó, thêm natri triaxetoxyborohydrua (16,69 mg, 0,079 mmol) vào. Khuấy tiếp hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng trong MeOH sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/ nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. LC-MS được tính cho  $C_{41}H_{41}N_8O_4$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: m/z = 709,3; tìm được 709,3.

Ví dụ 7

Axit (R)-1-((7-xyano-2-(3'-((7-(((R)-3-hydroxy-3-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)methyl)pyrrolidin-3-carboxylic

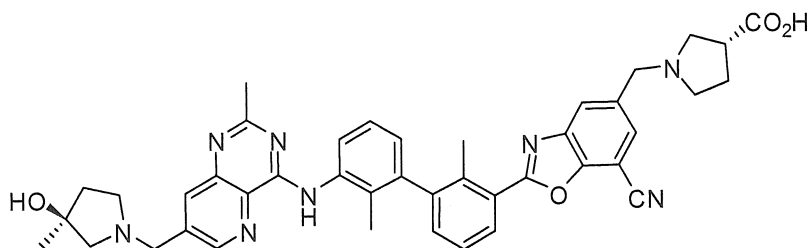


Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như được mô tả cho Ví dụ 6 với (R)-5-formyl-2-(3'-((7-((3-hydroxy-3-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-7-carbonitril (Ví dụ 2, Bước 2) thay cho (R)-5-formyl-2-(3'-((7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)methyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2,2'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)benzo[d]oxazol-7-carbonitril. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng và pha loãng phần cặn với MeOH và sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu

được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. LC-MS được tính cho  $C_{42}H_{43}N_8O_4$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 723,3$ ; tìm được 723,3.

#### Ví dụ 8

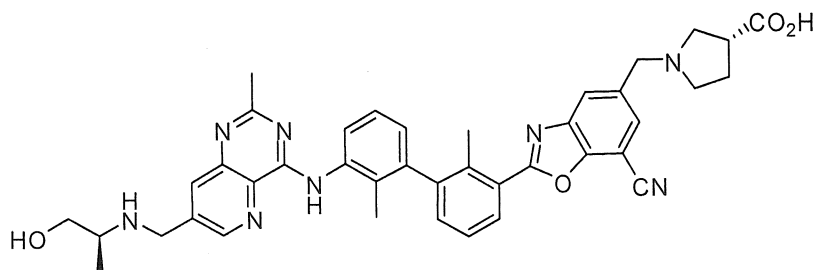
Axit (R)-1-((7-cyano-2-(3'-((S)-3-hydroxy-3-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)methylpyrrolidin-3-carboxylic



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như được mô tả cho Ví dụ 6 với (S)-5-formyl-2-(3'-((S)-3-hydroxy-3-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-7-carbonitril (Ví dụ 3, Bước 2) thay cho (R)-5-formyl-2-(3'-((S)-3-hydroxypyrolidin-1-yl)methyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2,2'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)benzo[d]oxazol-7-carbonitril. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng và pha loãng phần cặn với MeOH và sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. LC-MS được tính cho  $C_{42}H_{43}N_8O_4$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 723,3$ ; tìm được 723,3.

#### Ví dụ 9

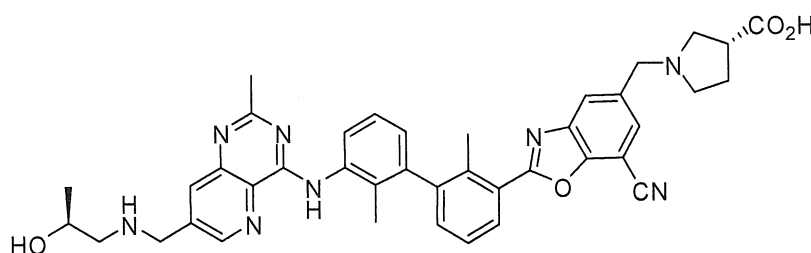
Axit (R)-1-((7-cyano-2-(3'-((S)-1-hydroxypropan-2-ylamino)methyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)methylpyrrolidin-3-carboxylic



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như được mô tả cho Ví dụ 6 với (S)-5-formyl-2-(3'-(7-((1-hydroxypropan-2-ylamino)metyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-7-carbonitril (Ví dụ 4, Bước 2) thay cho (R)-5-formyl-2-(3'-(7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2,2'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)benzo[d]oxazol-7-carbonitril. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng và pha loãng phần cặn với MeOH và sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. LC-MS được tính cho  $C_{40}H_{41}N_8O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 697,3; tìm được 697,3.

#### Ví dụ 10

Axit (R)-1-((7-xyano-2-(3'-(7-(((S)-2-hydroxypropylamino)metyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)pyrolidin-3-carboxylic

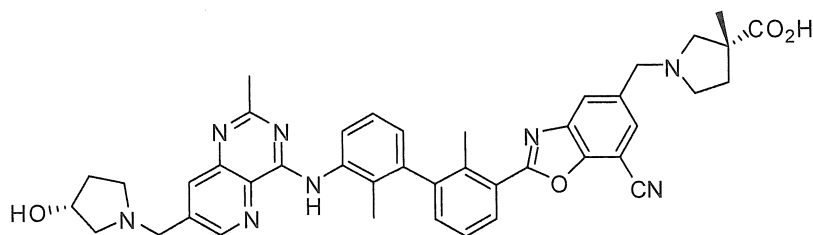


Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như được mô tả cho Ví dụ 6 với (S)-5-formyl-2-(3'-(7-((2-hydroxypropylamino)metyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-7-carbonitril (Ví dụ 5, Bước 2) thay cho (R)-5-formyl-2-(3'-(7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2,2'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)benzo[d]oxazol-7-carbonitril. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng và pha loãng phần cặn với MeOH và sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. LC-MS được tính cho  $C_{40}H_{41}N_8O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 697,3; tìm được 697,3.

#### Ví dụ 11

Axit (R)-1-((7-xyano-2-(3'-(7-(((R)-3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-

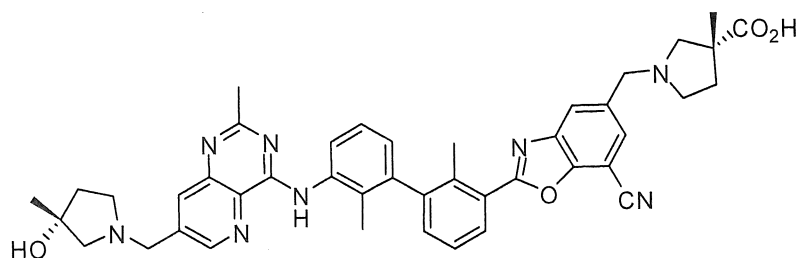
yl)methyl)-3-methylpyrrolidin-3-carboxylic



Khuấy hỗn hợp gồm (*R*)-5-formyl-2-(3'-((7-((3-hydroxypyrrolidin-1-yl)methyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2,2'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)benzo[d]oxazol-7-carbonitril (Ví dụ 1, Bước 12: 16 mg, 0,026 mmol), axit (*R*)-3-methylpyrrolidin-3-carboxylic (6,8 mg, 0,052 mmol) và triethylamin (7,3  $\mu$ L, 0,052 mmol) trong DCM (500  $\mu$ L) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó, thêm natri triaxetoxymorhydrua (16,7 mg, 0,079 mmol) vào. Khuấy tiếp hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng trong MeOH sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/ nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. LC-MS được tính cho  $C_{42}H_{43}N_8O_4$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 723,3; tìm được 723,3. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO)  $\delta$  9,87 (s, 1H), 8,77 (d,  $J$  = 1,7 Hz, 1H), 8,15 (d,  $J$  = 7,3 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,90 – 7,81 (m, 2H), 7,55 (t,  $J$  = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (d,  $J$  = 6,9 Hz, 1H), 7,36 (t,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 7,06 (d,  $J$  = 7,3 Hz, 1H), 4,21 (dt,  $J$  = 6,3, 3,6 Hz, 1H), 3,87 – 3,80 (m, 1H), 3,79 – 3,72 (m, 2H), 3,72 – 3,66 (m, 1H), 2,92 (d,  $J$  = 9,1 Hz, 1H), 2,71 (dd,  $J$  = 9,6, 6,1 Hz, 1H), 2,65 (q,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 2,62 – 2,54 (m, 2H), 2,48 – 2,46 (m, 6H), 2,46 – 2,43 (m, 1H), 2,38 (dd,  $J$  = 9,6, 3,5 Hz, 1H), 2,33 – 2,26 (m, 2H), 2,05 – 1,99 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,60 – 1,50 (m, 2H), 1,24 (s, 3H).

Ví dụ 12

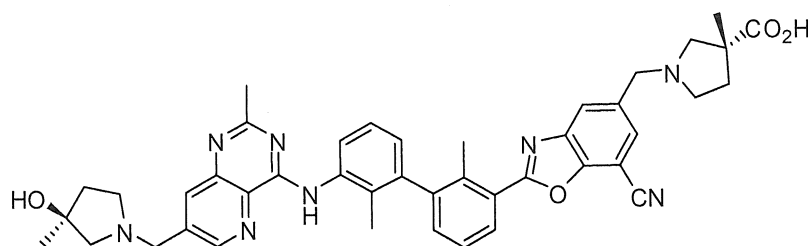
Axit (*R*)-1-((7-cyano-2-(3'-((*R*)-3-hydroxy-3-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)methyl)-3-methylpyrrolidin-3-carboxylic



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như được mô tả cho Ví dụ 11 với (R)-5-formyl-2-(3'-(7-((3-hydroxy-3-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-7-carbonitril (Ví dụ 2, Bước 2) thay cho (R)-5-formyl-2-(3'-(7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)methyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2,2'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)benzo[d]oxazol-7-carbonitril. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng và pha loãng phần cặn với MeOH và sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. LC-MS được tính cho  $C_{43}H_{45}N_8O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 737,4; tìm được 737,4.

#### Ví dụ 13

Axit (R)-1-((7-xyano-2-(3'-(7-(((S)-3-hydroxy-3-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)methyl)-3-methylpyrrolidin-3-carboxylic

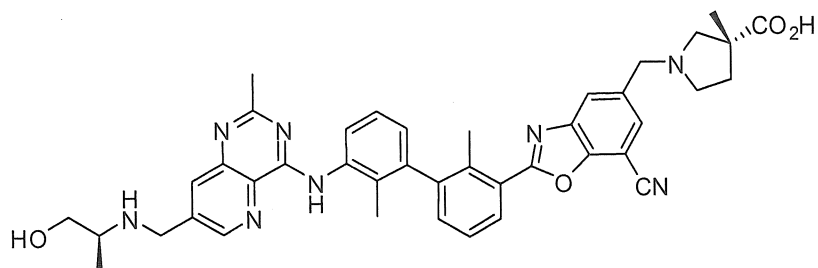


Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như được mô tả cho Ví dụ 11 với (S)-5-formyl-2-(3'-(7-((3-hydroxy-3-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-7-carbonitril (Ví dụ 3, Bước 2) thay cho (R)-5-formyl-2-(3'-(7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)methyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2,2'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)benzo[d]oxazol-7-carbonitril. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng và pha loãng phần cặn với MeOH và sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. LC-MS được tính cho  $C_{43}H_{45}N_8O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 737,4; tìm được 737,4.

#### Ví dụ 14

Axit (R)-1-((7-xyano-2-(3'-(7-(((S)-1-hydroxypropan-2-ylamino)methyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-

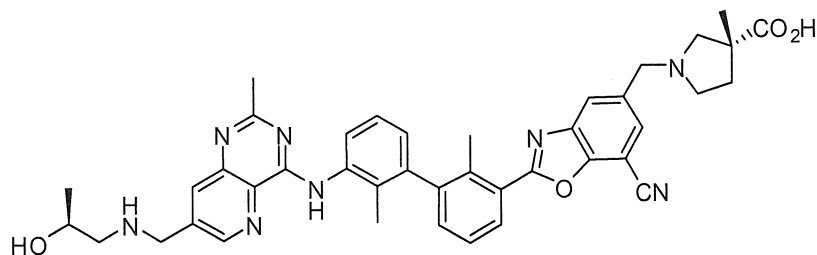
yl)methyl)-3-methylpyrrolidin-3-carboxylic



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như được mô tả cho Ví dụ 11 với (S)-5-formyl-2-(3'-(7-((1-hydroxypropan-2-ylamino)methyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-7-carbonitril (Ví dụ 4, Bước 2) thay cho (R)-5-formyl-2-(3'-(7-((3-hydroxypyrrolidin-1-yl)methyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2,2'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)benzo[d]oxazol-7-carbonitril. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng và pha loãng phần cặn với MeOH và sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. LC-MS được tính cho  $C_{41}H_{43}N_8O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 711,3; tìm được 711,3.

#### Ví dụ 15

Axit (R)-1-((7-xyano-2-(3'-(7-(((S)-2-hydroxypropylamino)methyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)methyl)-3-methylpyrrolidin-3-carboxylic

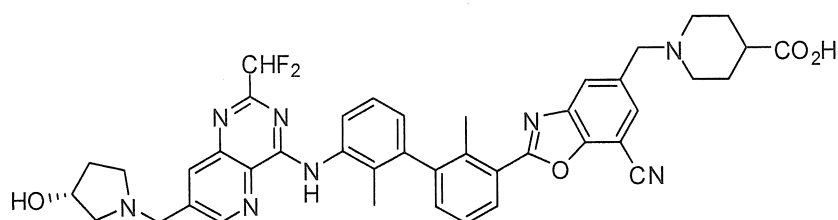


Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như được mô tả cho Ví dụ 11 với (S)-5-formyl-2-(3'-(7-((2-hydroxypropylamino)methyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-7-carbonitril (Ví dụ 5, Bước 2) thay cho (R)-5-formyl-2-(3'-(7-((3-hydroxypyrrolidin-1-yl)methyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2,2'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)benzo[d]oxazol-7-carbonitril. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng và pha loãng phần cặn với MeOH và sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu

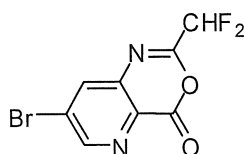
được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. LC-MS được tính cho  $C_{41}H_{43}N_8O_4$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 711,3$ ; tìm được 711,3.

Ví dụ 16

Axit (R)-1-((7-xyano-2-(3'-(2-(diflometyl)-7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic

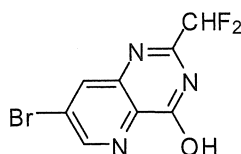


Bước 1: 7-brom -2-(diflometyl)-4H-pyrido[3,2-d][1,3]oxazin-4-on



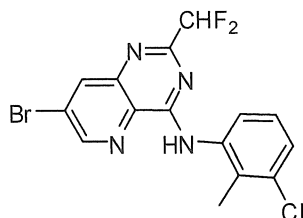
Khuấy hỗn hợp gồm axit 3-amino-5-brom picolinic (PharmBlock cat#PB0554: 645 mg, 2,97 mmol) và 2,2-difloaxetic anhydrit (4,14 g, 23,8 mmol) ở 60 °C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, loại bỏ các chất dễ bay hơi bằng thiết bị cô quay và bơm chân không cao. Phần cặn được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. LC-MS được tính cho  $C_8H_4BrF_2N_2O_2$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 276,9$ ; tìm được 277,0.

Bước 2: 7-brom -2-(diflometyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ol



Đóng kín hỗn hợp gồm 7-brom-2-(diflometyl)-4H-pyrido[3,2-d][1,3]oxazin-4-on (801 mg, 2,89 mmol) và dung dịch amoni hydroxit trong nước, (8,0 ml, 28%) trong ống thủy tinh thành dày và khuấy ở 85 °C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, sau đó làm bay hơi dung dịch này và pha loãng lại phần cặn với  $CH_3CN$  và toluen. Làm bay hơi huyền phù lần nữa và phần cặn được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. LC-MS được tính cho  $C_8H_5BrF_2N_3O$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 276,0$ ; tìm được 276,0.

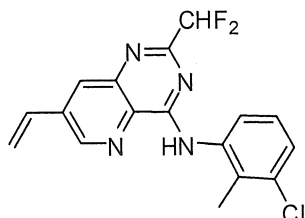
Bước 3: 7-brom -N-(3-clo-2-metylphenyl)-2-(diflometyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-amin



Thêm phosphoryl clorua (1,52 ml, 16,3 mmol) vào hỗn hợp gồm 7-brom -2-(diflometyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ol (sản phẩm thô thu được từ *Bước 2*: 750 mg, 2,72 mmol), benzyltriethylamoni clorua (1238 mg, 5,43 mmol) và N,N-dietylanilin (648  $\mu$ l, 4,08 mmol) trong axetonitril (13,6 ml). Khuấy hỗn hợp này ở 75 °C trong 2 giờ. Sau đó làm nguội phản ứng đến nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ các chất dễ bay hơi dưới áp suất giảm.

Thêm axit metansulfonic (188  $\mu$ l, 2,89 mmol) vào dung dịch chứa 3-clo-2-metylanilin (409 mg, 2,89 mmol) và 7-brom -4-clo-2-(diflometyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin (phần cặn ở trên) trong 2-propanol (14,4 ml). Khuấy hỗn hợp này ở 80 °C trong 2 giờ. Sau đó làm nguội phản ứng đến nhiệt độ trong phòng. Dập tắt phản ứng bằng cách thêm cẩn thận dung dịch NaHCO<sub>3</sub> trong nước vào. Lọc kết tủa, rửa bằng nước và làm khô bằng không khí. Chất rắn được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. LC-MS được tính cho C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>BrClF<sub>2</sub>N<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 399,0; tìm được 399,0.

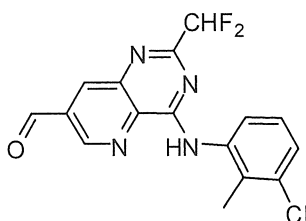
Bước 4: N-(3-clo-2-metylphenyl)-2-(diflometyl)-7-vinylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-amin



Làm sạch bằng N<sub>2</sub> cho hỗn hợp gồm 7-brom -N-(3-clo-2-metylphenyl)-2-(diflometyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-amin (841 mg, 2,10 mmol), 4,4,5,5-tetrametyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolan (537  $\mu$ l, 3,16 mmol), tetrakis(triphenylphosphin) paladi(0) (243 mg, 0,21 mmol) và kali phosphat (1117 mg, 5,26 mmol) trong tert-butanol (7,0 ml)

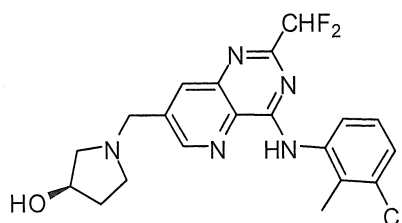
và nước (7,0 ml) và sau đó khuấy ở 100 °C trong 3 giờ. Làm nguội phản ứng đến nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ trên MgSO<sub>4</sub>, lọc và cô thu được phần cặn thô, tinh chế phần cặn này bằng sắc ký nhanh (EtOAc 0-30%/DCM). LC-MS được tính cho C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 347,1; tìm được 347,1.

Bước 5: 4-(3-clo-2-metylphenylamino)-2-(diflometyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-7-carbaldehyt



Nạp vào lọ nhỏ N-(3-clo-2-metylphenyl)-2-(diflometyl)-7-vinylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-amin (195 mg, 0,562 mmol), THF (4,5 ml), thanh khuấy và nước (1,1 ml). Thêm natri periodat (601 mg, 2,81 mmol) tiếp đó là osmi tetroxit (4% trọng lượng/trọng lượng trong nước, 221 µl, 0,028 mmol) vào dung dịch này. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, dập tắt phản ứng bằng dung dịch natri thiosulfat trong nước bão hòa. Sau đó chiết hỗn hợp này bằng DCM, và rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước, nước muối, làm khô trên MgSO<sub>4</sub>, lọc, và cô trong chân không. Phần cặn thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. LC-MS được tính cho C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 349,1; tìm được 349,1.

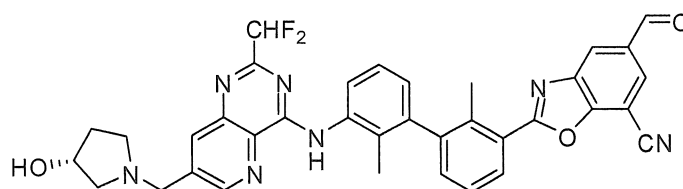
Bước 6: (R)-1-((4-(3-clo-2-metylphenylamino)-2-(diflometyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-7-yl)metyl)pyrolidin-3-ol



Khuấy hỗn hợp gồm 4-((3-clo-2-metylphenyl)amino)-2-(diflometyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-7-carbaldehyt (101 mg, 0,290 mmol) và (R)-pyrolidin-3-ol (30,3 mg, 0,348 mmol) trong DCM (1931 µl) ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, thêm natri

triastoxymorhydrua (92 mg, 0,434 mmol) vào. Khuấy tiếp hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dập tắt phản ứng bằng dung dịch  $\text{NH}_4\text{OH}$  trong nước và chiết bằng DCM. Gộp pha hữu cơ lại và làm khô trên  $\text{MgSO}_4$ . Sau khi lọc, cô dung dịch DCM thành cặn, tinh chế phần cặn này bằng sắc ký nhanh (MeOH 0-12%/DCM). LC-MS được tính cho  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ :  $m/z = 420,1$ ; tìm được 420,2.

Bước 7: (R)-2-(3'-(2-(diflometyl)-7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbi phenyl-3-yl)-5-formylbenzo[d]oxazol-7-carbonitril



Làm sạch bằng  $\text{N}_2$  cho hỗn hợp gồm (R)-1-((4-((3-clo-2-metylphenyl)amino)-2-(diflometyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-7-yl)metyl)pyrolidin-3-ol (34,4 mg, 0,082 mmol), 5-formyl-2-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)benzo[d]oxazol-7-carbonitril (Ví dụ 1, Bước 7: 35 mg, 0,090 mmol), clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) (6,5 mg, 8,2  $\mu\text{mol}$ ) và kali phosphat (43,5 mg, 0,205 mmol) trong nước (140  $\mu\text{l}$ ) và 1,4-dioxan (690  $\mu\text{l}$ ) và sau đó đóng kín. Khuấy phản ứng này ở 100 °C trong 2 giờ. Làm nguội phản ứng đến nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM và  $\text{H}_2\text{O}$ . Tách các lớp. Chiết lớp nước ba lần bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ trên  $\text{MgSO}_4$ , lọc và cô thu được phần cặn thô, phần cặn này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. LC-MS được tính cho  $\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ :  $m/z = 646,2$ ; tìm được 646,3.

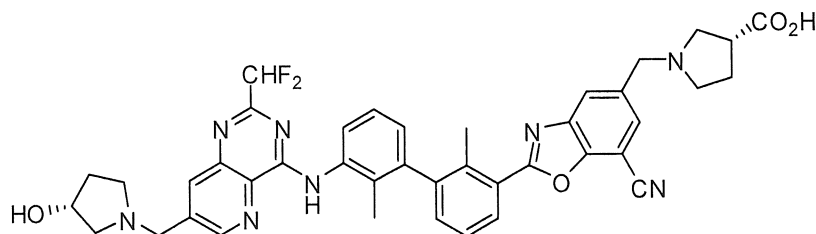
Bước 8: Axit (R)-1-((7-xyano-2-(3'-(2-(diflometyl)-7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbi phenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic

Khuấy hỗn hợp gồm (R)-2-(3'-((2-(diflometyl)-7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2,2'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-5-formylbenzo[d]oxazol-7-carbonitril (9,5 mg, 0,015 mmol) và tert-butyl piperidin-4-

carboxylat (5,45 mg, 0,029 mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó, thêm natri triaxetoxymethylborohydrua (9,36 mg, 0,044 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó, thêm axit trifloaxetic (300  $\mu$ L) vào hỗn hợp này và khuấy trong 30 phút. Làm bay hơi các chất dễ bay hơi và pha loãng phần cặn với MeOH và sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. LC-MS được tính cho  $C_{42}H_{41}F_2N_8O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 759,3; tìm được 759,6. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  10,63 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,52 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 8,39 (d,  $J$  = 1,6 Hz, 1H), 8,19 (dd,  $J$  = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 8,11 (d,  $J$  = 2,1 Hz, 1H), 7,64 (dd,  $J$  = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,59 (t,  $J$  = 7,7 Hz, 1H), 7,49 (dd,  $J$  = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,41 (t,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 7,16 (dd,  $J$  = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 6,74 (t,  $J$  = 54,5 Hz, 1H), 4,85 – 4,65 (m, 2H), 4,58 – 4,40 (m, 3H), 3,74 – 3,00 (m, 8H), 2,78 – 2,54 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,32 – 1,91 (m, 5H), 1,95 (s, 3H), 1,79 – 1,67 (m, 1H).

#### Ví dụ 17

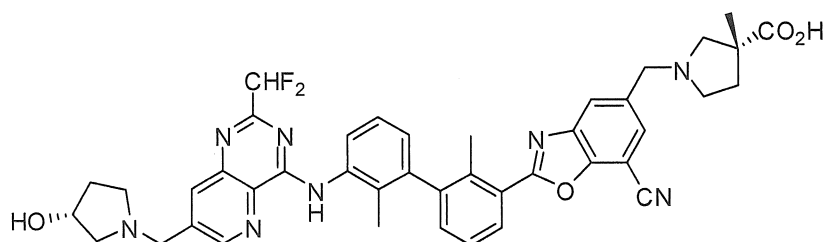
Axit (R)-1-((7-xyano-2-(3'-(2-(diflometyl)-7-(((R)-3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbi-phenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)pyrolidin-3-carboxylic



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như được mô tả cho Ví dụ 6 với (R)-2-(3'-((2-(diflometyl)-7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2,2'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-5-formylbenzo[d]oxazol-7-carbonitril (Ví dụ 16, Bước 7) thay cho (R)-5-formyl-2-(3'-((7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)-2-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2,2'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)benzo[d]oxazol-7-carbonitril. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng và pha loãng phần cặn với MeOH và sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. LC-MS được tính cho  $C_{41}H_{39}F_2N_8O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 745,3; tìm được 745,3.

## Ví dụ 18

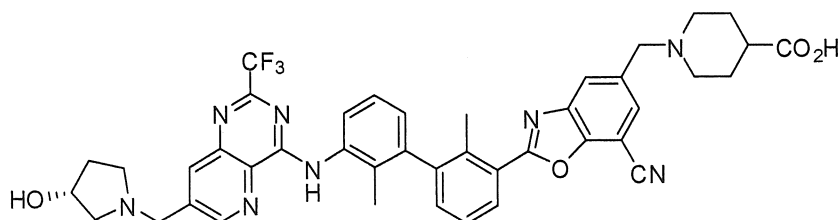
Axit (R)-1-((7-xyano-2-(3'-(2-(diflometyl)-7-(((R)-3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)-3-metylpyrolidin-3-carboxylic



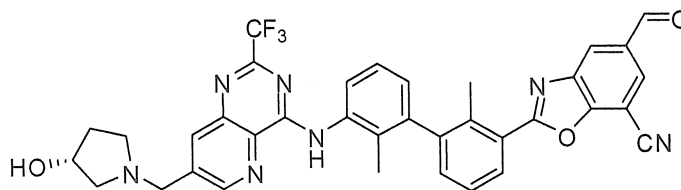
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như được mô tả cho Ví dụ 11 với (R)-2-(3'-((2-(diflometyl)-7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2,2'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-5-formylbenzo[d]oxazol-7-carbonitril (Ví dụ 16, Bước 7) thay cho (R)-5-formyl-2-(3'-((7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)-2-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2,2'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)benzo[d]oxazol-7-carbonitril. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng và pha loãng phần cặn với MeOH và sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. LC-MS được tính cho  $C_{42}H_{41}F_2N_8O_4$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 759,3; tìm được 759,6.

## Ví dụ 19

Axit (R)-1-((7-xyano-2-(3'-(7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)-2-(triflometyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic



Bước 1: (R)-5-formyl-2-(3'-(7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)-2-(triflometyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-7-carbonitril



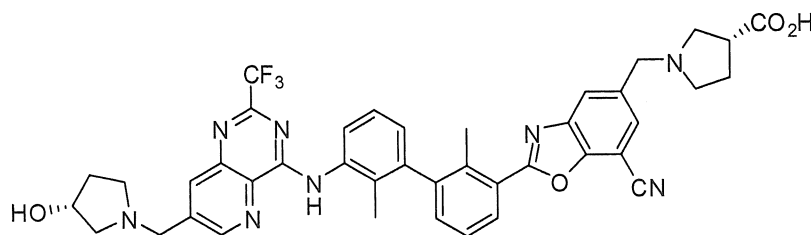
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự (Bước 1-7) như được mô tả cho Ví dụ 16 với trifloaxetic anhydrit thay cho 2,2-difloaxetic anhydrit trong *Bước 1*. LC-MS được tính cho  $C_{36}H_{29}F_3N_7O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 664,2$ ; tìm được 664,2.

**Bước 2:** Axit (R)-1-((7-xyano-2-(3'-(7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)-2-(triflometyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như được mô tả cho Ví dụ 1, Bước 13 với (R)-5-formyl-2-(3'-(7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)-2-(triflometyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-7-carbonitril (Bước 1) thay cho (R)-5-formyl-2-(3'-(7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)-2-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-7-carbonitril. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng và pha loãng phần cặn với MeOH và sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. LC-MS được tính cho  $C_{42}H_{40}F_3N_8O_4$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 777,3$ ; tìm được 777,3.

#### Ví dụ 20

Axit (R)-1-((7-xyano-2-(3'-(7-(((R)-3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)-2-(triflometyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)pyrolidin-3-carboxylic



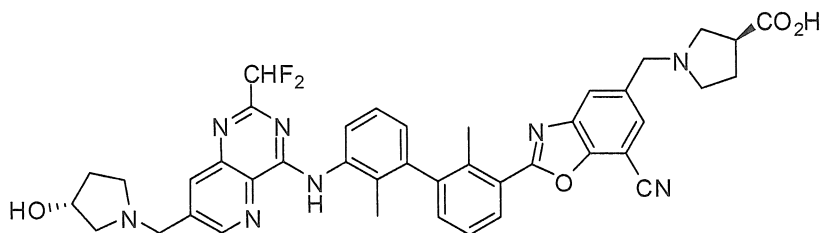
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như được mô tả cho Ví dụ 6 với (R)-5-formyl-2-(3'-(7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)-2-

Ví dụ 21

CC1(C)CC(C1)C(=O)O[C@H]2CCN(C2)Cc3cc(C#N)c4oc(C5=CC=C(C=C5)C6=C(C)C(=C(C=C6)C7=CC(=C(C=C7)N8C=NC(=C8)C(F)(F)F)C9=CC=C(C=C9)N9C10CCN(C10)CO)C43

Ví dụ 22

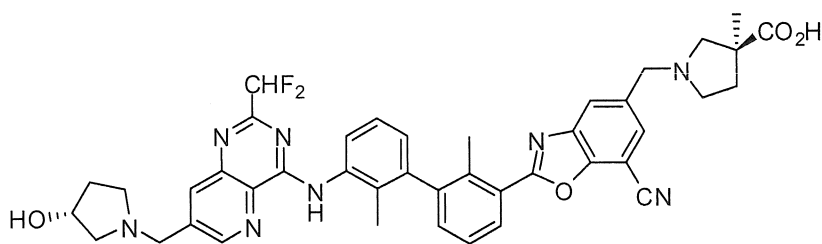
74



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như được mô tả cho Ví dụ 6 với axit (S)-pyrrolidin-3-carboxylic thay cho axit (R)-pyrrolidin-3-carboxylic và (R)-2-(3'-((2-(diflometyl)-7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2,2'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-5-formylbenzo[d]oxazol-7-carbonitril (Ví dụ 16, Bước 7) thay cho (R)-5-formyl-2-(3'-((7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)-2-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2,2'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)benzo[d]oxazol-7-carbonitril. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng và pha loãng phần cặn với MeOH và sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. LC-MS được tính cho  $C_{41}H_{39}F_2N_8O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 745,3; tìm được 745,3.

#### Ví dụ 23

Axit (S)-1-((7-xyano-2-(3'-((2-(diflometyl)-7-(((R)-3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)-3-metylpyrrolidin-3-carboxylic

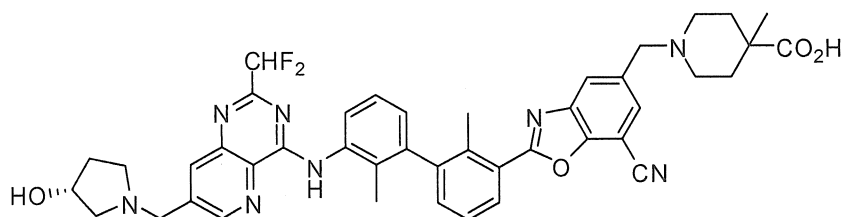


Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như được mô tả cho Ví dụ 6 với axit (S)-3-metylpyrrolidin-3-carboxylic thay cho axit (R)-pyrrolidin-3-carboxylic và (R)-2-(3'-((2-(diflometyl)-7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2,2'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-5-formylbenzo[d]oxazol-7-carbonitril (Ví dụ 16, Bước 7) thay cho (R)-5-formyl-2-(3'-((7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)-2-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2,2'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)benzo[d]oxazol-7-carbonitril. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng và pha loãng phần cặn với MeOH và sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2,

axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. LC-MS được tính cho  $C_{42}H_{41}F_2N_8O_4$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 759,3$ ; tìm được 759,3.

#### Ví dụ 24

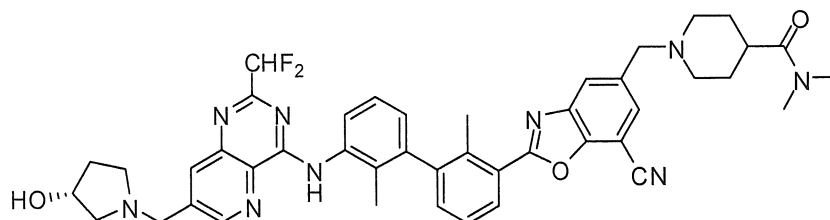
Axit (R)-1-((7-xyano-2-(3'-(2-(diflometyl)-7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)-4-metylpiperidin-4-carboxylic



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như được mô tả cho Ví dụ 16 với tert-butyl 4-metylpiperidin-4-carboxylat thay cho tert-butyl piperidin-4-carboxylat trong Bước 8. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng và pha loãng phần cặn với MeOH và sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. LC-MS được tính cho  $C_{43}H_{43}F_2N_8O_4$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 773,3$ ; tìm được 773,3.

#### Ví dụ 25

(R)-1-((7-xyano-2-(3'-(2-(diflometyl)-7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)-N,N-dimetylpiperidin-4-carboxamit

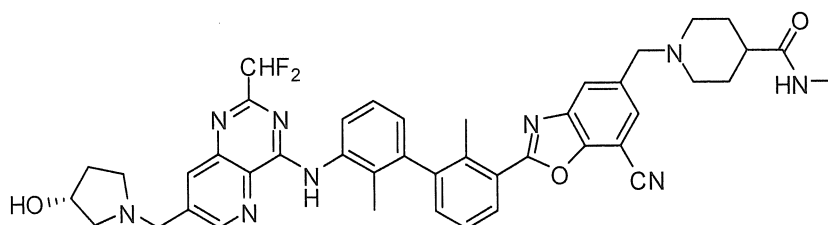


Thêm HATU (7,0 mg, 0,018 mmol) vào dung dịch chứa axit (R)-1-((7-xyano-2-(3'-(2-(diflometyl)-7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2,2'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic (Ví dụ 16: 7,0 mg, 9,22  $\mu$ mol), dimetylamin (2,0M trong metanol, 0,014 ml) và N,N-diisopropyletylamin (5  $\mu$ l, 0,028 mmol) trong DMF (0,3 ml). Sau khi khuấy hỗn

hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng MeOH và sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. LC-MS được tính cho  $C_{44}H_{46}F_2N_9O_3$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 786,4$ ; tìm được 786,4.

#### Ví dụ 26

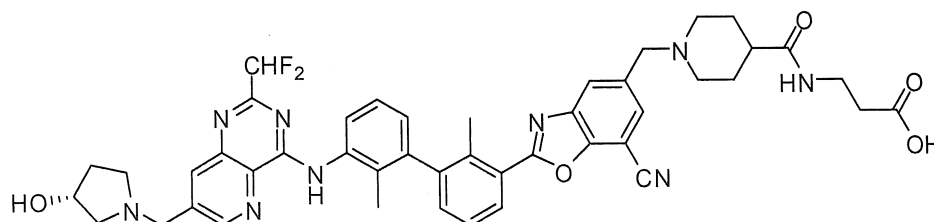
(R)-1-((7-xyano-2-(3'-(2-(diflometyl)-7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbi phenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)-N-metyl piperidin-4-carboxamit



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như được mô tả cho Ví dụ 25 với dung dịch metylamin thay cho dung dịch dimetylamin. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng MeOH và sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. LC-MS được tính cho  $C_{43}H_{44}F_2N_9O_3$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 772,4$ ; tìm được 772,3.

#### Ví dụ 27

Axit (R)-3-(1-((7-xyano-2-(3'-(2-(diflometyl)-7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbi phenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)piperidin-4-carboxamido)propanoic

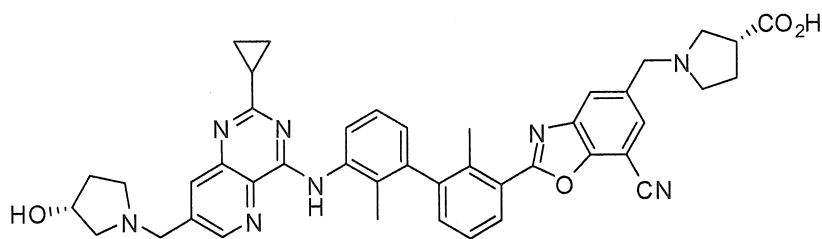


Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như được mô tả cho Ví dụ 25 với *tert*-butyl 3-aminopropanoat thay cho dung dịch dimetylamin. Sau khi tạo liên kết amit, xử lý hỗn hợp này với axit trifloaxetic (0,5 mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó cô hỗn hợp phản ứng, hòa tan lại trong MeOH

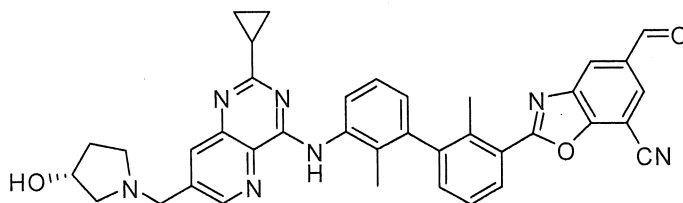
và sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước +TFA) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. LC-MS được tính cho  $C_{45}H_{46}F_2N_9O_5$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 830,4; tìm được 830,3.

#### Ví dụ 28

Axit (R)-1-((7-xyano-2-(3'-(2-xyclopropyl-7-(((R)-3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)pyrolidin-3-carboxylic



Bước 1: (R)-2-(3'-(2-xyclopropyl-7-(((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)-5-formylbenzo[d]oxazol-7-carbonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự (Bước 1-7) như được mô tả cho Ví dụ 16 với xyclopropanecarboxylic anhydrit thay cho 2,2-difloaxetic anhydrit trong Bước 1. LC-MS được tính cho  $C_{38}H_{34}N_7O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 636,3; tìm được 636,4.

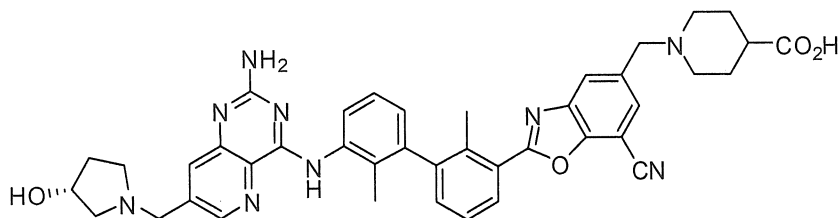
Bước 2: Axit (R)-1-((7-xyano-2-(3'-(2-xyclopropyl-7-(((R)-3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)pyrolidin-3-carboxylic

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như được mô tả cho Ví dụ 6 với (R)-2-(3'-(2-xyclopropyl-7-(((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)-5-formylbenzo[d]oxazol-7-carbonitril (Bước 1) thay cho (R)-5-formyl-2-(3'-(7-(((3-

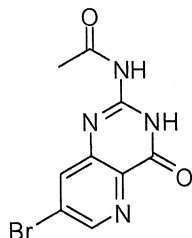
hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)-2-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-7-carbonitril. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng và pha loãng phần cặn với MeOH và sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. LC-MS được tính cho  $C_{43}H_{43}N_8O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 735,3; tìm được 735,3.

#### Ví dụ 29

Axit (R)-1-((2-(3'-(2-amino-7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)-7-xyanobenzo[d]oxazol-5-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic

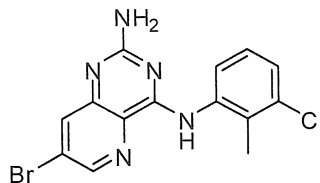


Bước 1: N-(7-brom -4-oxo-3,4-dihydropyrido[3,2-d]pyrimidin-2-yl)axetamit



Khuấy hỗn hợp gồm 3-amino-5-brom picolinamit (1,88 g, 8,70 mmol) và carbamimidic clorua hydroclorua (1,30 g, 11,31 mmol) trong sulfolan (5,44 ml) và dimetylsulfon (5,44 ml) trong lọ đóng kín ở 165 °C trong 5 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng cẩn thận hỗn hợp phản ứng với nước để tạo ra huyền phù. Thu lấy kết tủa bằng cách lọc và rửa bằng nước. Làm khô chất rắn này trong không khí và chất rắn được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế tiếp. Khuấy hỗn hợp gồm chất rắn ở trên (685 mg, 2,84 mmol) và axetic anhydrit (13,4 ml) ở 115 °C trong 8 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp này với DCM và rửa bằng nước. Làm khô lớp hữu cơ trên  $MgSO_4$ , lọc và cô thu được vật liệu rắn, vật liệu này được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. LC-MS được tính cho  $C_9H_8BrN_4O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 283,0; tìm được 283,0.

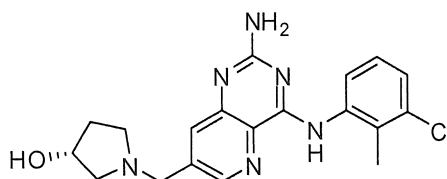
Bước 2: 7-brom -N<sup>4</sup>-(3-clo-2-metylphenyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin



Thêm POCl<sub>3</sub> (397  $\mu$ l, 4,26 mmol) vào hỗn hợp gồm N-(7-brom -4-oxo-3,4-dihydropyrido[3,2-d]pyrimidin-2-yl)axetamit (201 mg, 0,710 mmol), benzyltriethylamoni clorua (323 mg, 1,420 mmol) và N,N-dietylanilin (169  $\mu$ l, 1,065 mmol) trong axetonitril (3,5 ml). Khuấy hỗn hợp này ở 75 °C trong 2 giờ. Sau đó làm nguội phản ứng đến nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ các chất dễ bay hơi dưới áp suất giảm.

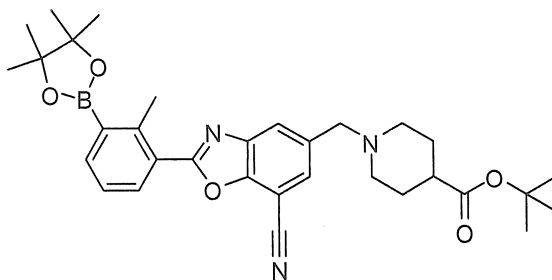
Thêm axit metansulfonic (46,1  $\mu$ l, 0,710 mmol) vào dung dịch chứa 3-clo-2-metylanilin (100 mg, 0,710 mmol) và N-(7-brom -4-clopyrido[3,2-d]pyrimidin-2-yl)axetamit (phần cặn ở trên) trong 2-propanol (3549  $\mu$ l). Khuấy hỗn hợp này ở 80 °C trong 2 giờ. Sau đó làm nguội phản ứng đến nhiệt độ trong phòng. Dập tắt phản ứng bằng cách thêm cẩn thận NaHCO<sub>3</sub> dung dịch trong nước vào. Lọc kết tủa, rửa bằng nước và làm khô bằng không khí. Chất rắn được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. LC-MS được tính cho C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>BrClN<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 364,0; tìm được 364,0.

Bước 3: (R)-1-((2-amino-4-(3-clo-2-metylphenylamino)pyrido[3,2-d]pyrimidin-7-yl)metyl)pyrolidin-3-ol



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự (Bước 4-6) như được mô tả cho Ví dụ 16 với 7-brom -N<sup>4</sup>-(3-clo-2-metylphenyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin thay cho 7-brom -N-(3-clo-2-metylphenyl)-2-(diflometyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-amin trong Bước 4. LC-MS được tính cho C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>6</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 385,2; tìm được 385,2.

Bước 4: tert-butyl 1-((7-xyano-2-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)piperidin-4-carboxylat



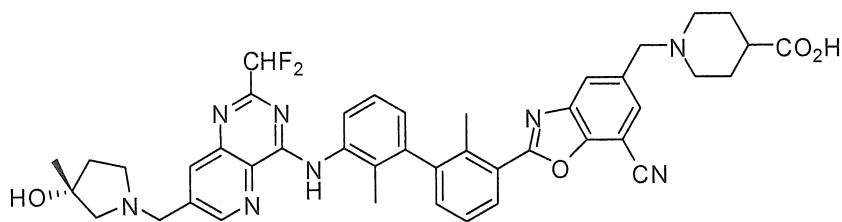
Khuấy hỗn hợp gồm 5-formyl-2-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)benzo[d]oxazol-7-carbonitril (Ví dụ 1, Bước 7: 684 mg, 1,76 mmol) và *tert*-butyl piperidin-4-carboxylat (392 mg, 2,11 mmol) trong DCM (7,0 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó, thêm natri triaxetoxymorohydrat (560 mg, 2,64 mmol) vào. Khuấy tiếp hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dập tắt phản ứng bằng dung dịch  $\text{NH}_4\text{OH}$  trong nước và chiết bằng DCM. Gộp pha hữu cơ lại và làm khô trên  $\text{MgSO}_4$ . Sau khi lọc, cô dung dịch DCM thành cặn, tinh chế phần cặn này bằng sắc ký nhanh (EtOAc 0-20% /Hexan). LC-MS được tính cho  $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{BN}_3\text{O}_5$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 558,3$ ; tìm được 558,3.

Bước 5: Axit (R)-1-((2-(3'-(2-amino-7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbi-phenyl-3-yl)-7-xyanobenzo[d]oxazol-5-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic

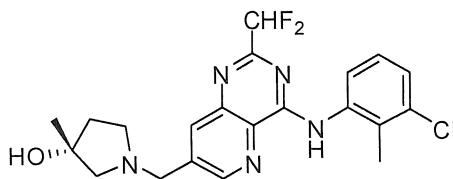
Làm sạch bằng  $\text{N}_2$  cho hỗn hợp gồm (R)-1-((2-amino-4-((3-clo-2-metylphenyl)amino)pyrido[3,2-d]pyrimidin-7-yl)metyl)pyrolidin-3-ol (33,9 mg, 0,088 mmol), *tert*-butyl 1-((7-xyano-2-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl) piperidin-4-carboxylat (54 mg, 0,097 mmol), clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) (6,9 mg, 8,8  $\mu\text{mol}$ ) và kali phosphat (46,7 mg, 0,22 mmol) trong nước (150  $\mu\text{l}$ ) và 1,4-dioxan (750  $\mu\text{l}$ ) và sau đó khuấy ở 100 °C trong 3 giờ. Làm nguội phản ứng đến nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM và  $\text{H}_2\text{O}$ . Tách các lớp. Chiết lớp nước ba lần bằng DCM. Gộp lớp hữu cơ lại, làm khô trên  $\text{MgSO}_4$ , lọc và cô thu được cặn thô. Hòa tan phần cặn này trong DCM (1 mL) và xử lý với axit trifloaxetic (1,0 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, làm bay hơi hỗn hợp phản ứng và pha loãng phần cặn với MeOH và sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. LC-MS được tính cho  $\text{C}_{41}\text{H}_{42}\text{N}_9\text{O}_4$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 724,3$ ; tìm được 724,4.

Ví dụ 30

Axit (R)-1-((7-xyano-2-(3'-(2-(diflometyl)-7-((3-hydroxy-3-metylpyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbi-phenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic



Bước 1: (R)-1-((4-(3-clo-2-metylphenylamino)-2-(diflometyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-7-yl)metyl)-3-metylpyrolidin-3-ol



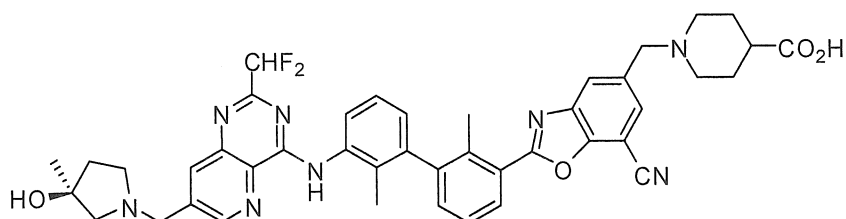
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như được mô tả cho Ví dụ 16, Bước 6 với (R)-3-metylpyrolidin-3-ol thay cho (R)-pyrrolidin-3-ol. LC-MS được tính cho  $C_{21}H_{23}ClF_2N_5O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 434,2$ ; tìm được 434,2.

Bước 2: Axit (R)-1-((7-xyano-2-(3'-(2-(diflometyl)-7-((3-hydroxy-3-metylpyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbi-phenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như được mô tả cho Ví dụ 29 với (R)-1-((4-(3-clo-2-metylphenylamino)-2-(diflometyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-7-yl)metyl)-3-metylpyrolidin-3-ol (Bước 1) thay cho (R)-1-((2-amino-4-(3-clo-2-metylphenylamino)pyrido[3,2-d]pyrimidin-7-yl)metyl)pyrolidin-3-ol trong Bước 5. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng và pha loãng phần cặn với MeOH và sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. LC-MS được tính cho  $C_{43}H_{43}F_2N_8O_4$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 773,3$ ; tìm được 773,3.

## Ví dụ 31

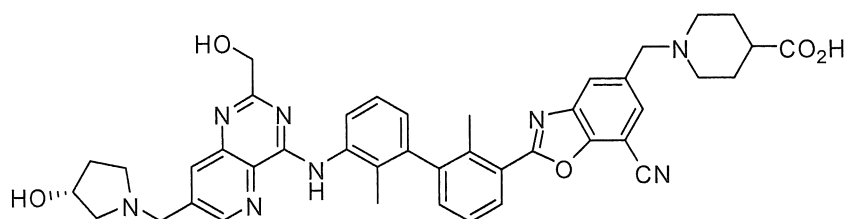
Axit (S)-1-((7-cyano-2-(3'-(2-(difluoromethyl)-7-((3-hydroxy-3-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic



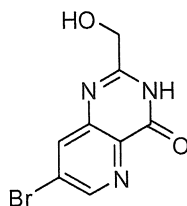
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như được mô tả cho Ví dụ 30 với (S)-3-methylpyrrolidin-3-ol thay cho (R)-3-methylpyrrolidin-3-ol. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng và pha loãng phần cặn với MeOH và sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. LC-MS được tính cho  $C_{43}H_{43}F_2N_8O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 773,3; tìm được 773,3.

## Ví dụ 32

Axit (R)-1-((7-cyano-2-(3'-(2-(hydroxymethyl)-7-((3-hydroxypyrrolidin-1-yl)methyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic



Bước 1: 7-brom -2-(hydroxymethyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4(3H)-on

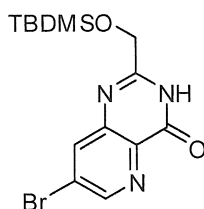


Thêm 2-clo-2-oxoethyl axetat (90 mg, 0,66 mmol) ở 0 °C vào dung dịch chứa 3-amino-5-brom picolinamit (142 mg, 0,657 mmol) trong THF. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi LCMS cho thấy phản ứng hoàn thành. Sau đó, thêm

từ từ nước vào hỗn hợp này. Lọc và thu hồi kết tủa, rửa bằng lượng nhỏ nước và CH<sub>3</sub>CN. Sau khi làm khô trong không khí, chất rắn được sử dụng trực tiếp.

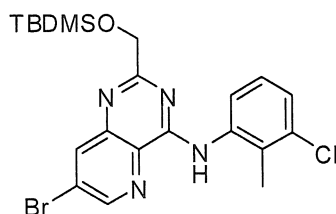
Khuấy hỗn hợp gồm chất rắn ở trên và amoni hydroxit (dung dịch trong nước, 28%, 1,7 ml, 12,04 mmol) trong ống thủy tinh dày ở 85 °C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, làm bay hơi dung dịch này và pha loãng lại phần cặn với CH<sub>3</sub>CN và toluen. Làm bay hơi huyền phù lần nữa và sử dụng phần cặn cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. LC-MS được tính cho C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 256,0; tìm được 256,1.

Bước 2: 7-brom -2-((tert-butyldimethylsilyloxy)methyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4(3H)-on



Thêm *tert*-butyldimethylsilyl clorua (120 mg, 0,795 mmol) vào dung dịch chứa 7-brom -2-(hydroxymethyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4(3H)-on (185 mg, 0,722 mmol) và imidazol (73,8 mg, 1,084 mmol) trong DMF (4817  $\mu$ l). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó cô hỗn hợp này và tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (EtOAc 0-20%/Hexan) thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS được tính cho C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Si (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 370,1; tìm được 370,1.

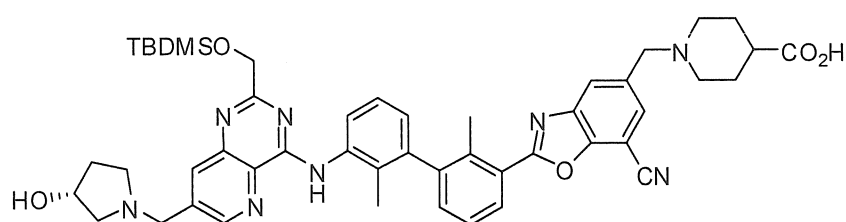
Bước 3: 7-brom -2-((tert-butyldimethylsilyloxy)methyl)-N-(3-clo-2-metylphenyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-amin



Thêm metansulfonyl clorua (85  $\mu$ l, 1,09 mmol) ở 0 °C vào hỗn hợp gồm 7-brom -2-((tert-butyldimethylsilyloxy)methyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4(3H)-on (201 mg, 0,54 mmol) và DIEA (190  $\mu$ l, 1,09 mmol) trong DCM (2,2 ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau đó, thêm 3-clo-2-metylamin (100 mg, 0,71 mmol) vào hỗn hợp này và khuấy tiếp hỗn hợp tương ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha

loãng hỗn hợp này với DCM và sau đó rửa bằng nước. Làm khô dung dịch DCM trên  $\text{MgSO}_4$  và lọc. Cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (EtOAc 0-40% /Hexan). LC-MS được tính cho  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{BrClN}_4\text{OSi}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 493,1$ ; tìm được 493,1.

Bước 4: Axit (R)-1-((2-(3'-(2-((tert-butyldimethylsilyloxy)methyl)-7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)methyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)-7-xyanobenzo[d]oxazol-5-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic



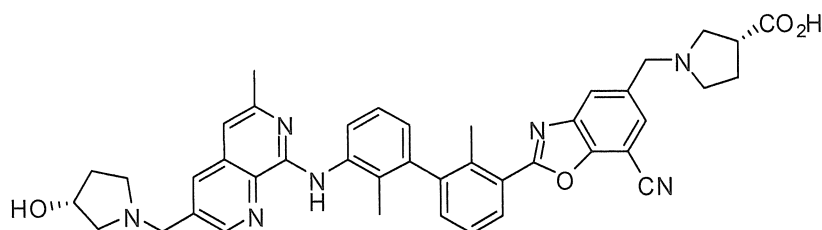
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự (Các bước 9-13) như được mô tả cho Ví dụ 1 với 7-brom -2-((tert-butyldimethylsilyloxy)methyl)-N-(3-clo-2-methylphenyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-amin (Bước 3) thay cho 7-brom -N-(3-clo-2-methylphenyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-amin. Sau khi hoàn thành, dung dịch phản ứng được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. LC-MS được tính cho  $\text{C}_{48}\text{H}_{57}\text{N}_8\text{O}_5\text{Si}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 853,4$ ; tìm được 853,4.

Bước 5: Axit (R)-1-((7-xyano-2-(3'-(2-(hydroxymethyl)-7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)methyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic

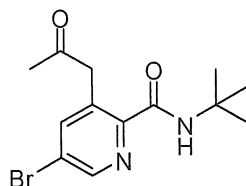
Thêm triethylamin trihydroflorua (411  $\mu\text{l}$ , 60 equiv.) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch phản ứng ở trên (Bước 4). Khuấy tiếp hỗn hợp này ở nhiệt độ này trong 1 giờ. Sau đó cô hỗn hợp phản ứng và pha loãng phần cặn với MeOH và sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. LC-MS được tính cho  $\text{C}_{42}\text{H}_{43}\text{N}_8\text{O}_5$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 739,3$ ; tìm được 739,5.

### Ví dụ 33

Axit (R)-1-((7-xyano-2-(3'-(3-((R)-3-hydroxypyrolidin-1-yl)methyl)-6-methyl-1,7-naphthyridin-8-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)methyl)pyrolidin-3-carboxylic

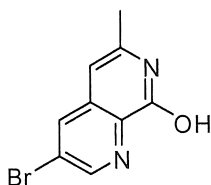


Bước 1: 5-brom -N-tert-butyl-3-(2-oxopropyl)picolinamit



Thêm butyllithi (2,5 M trong hexan, 12,79 ml, 32,0 mmol) ở -40 °C trong môi trường khí N<sub>2</sub> vào dung dịch chứa diisopropylamin (3,42 ml, 24,0 mmol) trong THF (10 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ này trong 5 phút. Sau đó, thêm dung dịch 5-brom -N-(tert-butyl)-3-metylpicolinamit (2,71 g, 10,0 mmol) trong THF (2 mL) vào. Khuấy phản ứng này ở -40 °C trong 30 phút trước khi làm ấm đến -10 °C. Sau đó, thêm hỗn hợp trên vào etyl axetat (1,17 ml, 12,0 mmol) trong THF (6 mL) ở -40 °C đồng thời khuấy. Sau khi thêm, khuấy tiếp phản ứng và làm ấm dần lên đến -10 °C. Sau đó dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch NH<sub>4</sub>Cl vào. Sau đó chiết hỗn hợp này ba lần bằng DCM. Gộp pha hữu cơ lại và làm khô trên MgSO<sub>4</sub> và lọc. Cô dịch lọc và tinh chế phần cần bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng EtOAc/Hexan (0-25%) thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS được tính cho C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 313,1; tìm được 313,1.

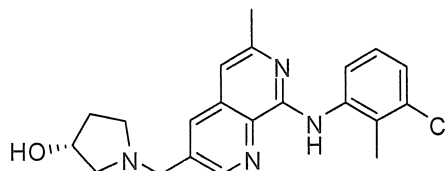
Bước 2: 3-brom -6-metyl-1,7-naphtyridin-8-ol



Gia nhiệt hỗn hợp gồm 5-brom -N-(tert-butyl)-3-(2-oxopropyl)picolinamit (716 mg, 2,29 mmol) và amoni axetat (1762 mg, 22,86 mmol) trong axit axetic (1,8 ml) đến 108 °C và khuấy ở nhiệt độ này trong 12 giờ. Làm nguội phản ứng đến nhiệt độ trong

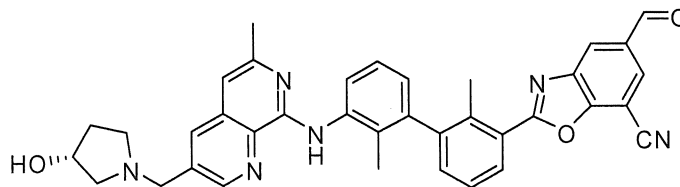
phòng. Thêm nước vào để tạo ra kết tủa. Lọc huyền phù này và thu lấy chất rắn để sử dụng trực tiếp. LC-MS được tính cho  $C_9H_8BrN_2O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 239,0$ ; tìm được 239,1.

Bước 3: (R)-1-((8-(3-clo-2-metylphenylamino)-6-metyl-1,7-naphtyridin-3-yl)metyl)pyrolidin-3-ol



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự (Các bước 3-6) như được mô tả cho Ví dụ 16 với 3-brom -6-metyl-1,7-naphtyridin-8-ol (Bước 2) thay cho 7-brom -2-(diflometyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ol. LC-MS được tính cho  $C_{21}H_{24}ClN_4O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 383,2$ ; tìm được 383,3.

Bước 4: (R)-5-formyl-2-(3'-(3-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)-6-metyl-1,7-naphtyridin-8-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-7-carbonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như được mô tả cho Ví dụ 1, Bước 12 với (R)-1-((8-(3-clo-2-metylphenylamino)-6-metyl-1,7-naphtyridin-3-yl)metyl)pyrolidin-3-ol (Bước 3) thay cho (R)-1-((4-(3-clo-2-metylphenylamino)-2-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-7-yl)metyl)pyrolidin-3-ol. LC-MS được tính cho  $C_{37}H_{33}N_6O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 609,3$ ; tìm được 609,4.

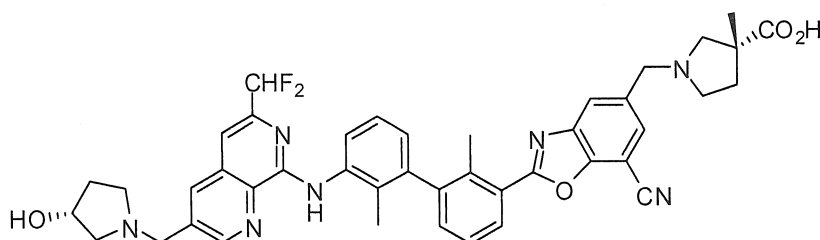
Bước 5: Axit (R)-1-((7-xyano-2-(3'-(3-((R)-3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)-6-metyl-1,7-naphtyridin-8-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)pyrolidin-3-carboxylic

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như được mô tả cho Ví dụ 6 với (R)-5-formyl-2-(3'-(3-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)-6-metyl-1,7-naphtyridin-8-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-7-carbonitril (Bước 4) thay cho (R)-5-formyl-2-(3'-(7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)-2-

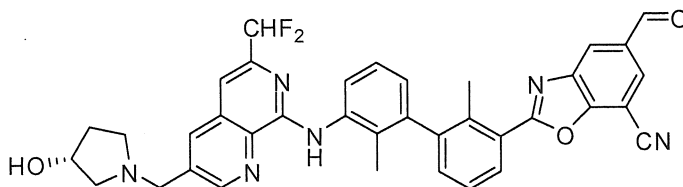
methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2,2'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)benzo[d]oxazol-7-carbonitril. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng và pha loãng phần cặn với MeOH và sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. LC-MS được tính cho  $C_{42}H_{42}N_7O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 708,3; tìm được 708,3.

Ví dụ 34

Axit (R)-1-((7-xyano-2-(3'-(6-(diflometyl)-3-(((R)-3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)-1,7-naphtyridin-8-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)-3-methylpyrolidin-3-carboxylic



Bước 1: (R)-2-(3'-(6-(diflometyl)-3-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)-1,7-naphtyridin-8-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)-5-formylbenzo[d]oxazol-7-carbonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự (Các bước 1-4) như được mô tả cho Ví dụ 33 với methyl 2,2-difloaxetat thay cho etyl axetat. LC-MS được tính cho  $C_{37}H_{31}F_2N_6O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 645,2; tìm được 645,2.

Bước 2: Axit (R)-1-((7-xyano-2-(3'-(6-(diflometyl)-3-(((R)-3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)-1,7-naphtyridin-8-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)-3-methylpyrolidin-3-carboxylic

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như được mô tả cho Ví dụ 11 với (R)-2-(3'-(6-(diflometyl)-3-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)-1,7-naphtyridin-8-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)-5-formylbenzo[d]oxazol-7-carbonitril (Bước 1) thay cho (R)-5-formyl-2-(3'-((7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2,2'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-

yl)benzo[d]oxazol-7-carbonitril. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng và pha loãng phần cặn với MeOH và sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. LC-MS được tính cho  $C_{43}H_{42}F_2N_7O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 758,3; tìm được 758,3.

Ví dụ A. Thử nghiệm liên kết huỳnh quang phân giải theo thời gian đồng nhất (HTRF) của PD-1/PD-L1

Các thử nghiệm được tiến hành trong đĩa polystyren 384 giếng màu đen tiêu chuẩn với thể tích cuối là 20  $\mu$ L. Đầu tiên, các chất ức chế được pha loãng theo dãy trong DMSO và sau đó được thêm vào các giếng của đĩa trước khi bổ sung các thành phần phản ứng khác. Nồng độ cuối cùng của DMSO trong thử nghiệm này là 1%. Các thử nghiệm được tiến hành ở 25 °C trong dung dịch đệm PBS (pH 7,4) với Tween-20 0,05% và BSA 0,1%. Protein PD-L1 tái tổ hợp của người (19-238) với thẻ His ở đầu cùng C được mua từ hãng AcroBiosystems (PD1-H5229). Protein PD-1 tái tổ hợp của người (25-167) với thẻ Fc tại đầu cuối C cũng được mua từ hãng AcroBiosystems (PD1-H5257). Các protein PD-L1 và PD-1 được pha loãng trong chất đệm thử nghiệm và 10  $\mu$ L dung dịch được thêm vào các giếng của đĩa. Các đĩa được ly tâm và các protein được ủ trước với các chất ức chế trong 40 phút. Sau khi ủ, thêm 10  $\mu$ L chất đệm phát hiện HTRF cùng với kháng thể kháng IgG của người được đánh dấu bằng Europi cryptat (PerkinElmer-AD0212), đặc hiệu đối với kháng thể Fc và kháng thể kháng His được liên hợp với SureLight®-Allophycocyanin (APC, PerkinElmer-AD0059H). Sau khi ly tâm, đĩa được ủ ở 25 °C trong 60 phút trước khi đọc trên đầu đọc đĩa PHERAstar FS (tỷ lệ 665nm/620nm). Nồng độ cuối trong thử nghiệm là PD1 - 3 nM, PD-L1 10 nM, europi kháng thể kháng IgG người 1 nM và kháng thể kháng His-Allophycocyanin 20 nM. Việc xác định IC<sub>50</sub> được thực hiện bằng cách chỉnh hợp đường cong của hoạt tính đối chứng theo phần trăm so với logarit của nồng độ chất ức chế bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad Prism 5.0.

Ví dụ B. Thử nghiệm Phosphatase chứa miền vùng 2 đồng nhất Src (SHP)

Các tế bào U2OS/PD-L1 (DiscoverX Corporation) được nuôi trong môi trường 5A của McCoy có bổ sung FBS 10%, Puromyxin 0,25  $\mu$ g/ml. Sau khi loại bỏ môi trường nuôi cấy, môi trường tế bào được thay thế bằng môi trường thử nghiệm (môi trường

RPMI1640 với FBS 1%). Sau đó các tế bào U2OS/PD-L1 được thêm vào đĩa thử nghiệm đáy trong suốt màu đen 384 giếng (Đĩa nuôi cấy mô CELLCOAT®, Greiner Bio-One) ở mật độ 5000 tế bào mỗi giếng trong 20  $\mu$ L môi trường thử nghiệm. Các hợp chất thử nghiệm được chuẩn bị bằng cách pha loãng theo dãy trong DMSO và 125 nL hợp chất đầu tiên được chuyển vào giếng của đĩa 384 giếng REMP (Thermofisher) nhờ máy xử lý chất lỏng ECHO (Labcyte) sau đó bổ sung 27,5  $\mu$ L môi trường thử nghiệm. 5  $\mu$ L hợp chất /giếng trong môi trường thử nghiệm được chuyển vào đĩa tế bào với DMSO 0,05% trong thử nghiệm cuối ở nồng độ 0,25  $\mu$ M. Các tế bào Jurkat-PD-1-SHP (DiscoverX Corporation) được nuôi cấy trong môi trường RPMI1640 đã được bổ sung FBS 10%, Hygromycin B 250  $\mu$ g/ml, G418 500  $\mu$ g/ml. Sau khi thay môi trường nuôi cấy bằng môi trường thử nghiệm, 5.000 tế bào Jurkat-PD-1-SHP trong 20  $\mu$ L được cấp phát cho mỗi giếng. Đĩa thử nghiệm được ủ ở 37 °C, CO<sub>2</sub> 5% trong 2 giờ trước khi 2,5  $\mu$ L thuốc thử PathHunter 1 (DiscoverX Corporation) được thêm vào mỗi giếng. Đĩa thử nghiệm được lắc trong 1 phút ở tốc độ 350 vòng/phút trong bóng tối, sau đó bổ sung 10  $\mu$ L thuốc thử PathHunter 2 (DiscoverX Corporation). Tín hiệu phát quang hóa học được ghi lại bằng đầu đọc TopCount (Perkin Elmer) sau khi ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Giếng có DMSO được dùng làm đối chứng dương và giếng không chứa tế bào được sử dụng làm đối chứng âm. Việc xác định IC<sub>50</sub> được thực hiện bằng cách chỉnh hợp đường cong của hoạt tính đối chứng theo phần trăm so với logarit của nồng độ hợp chất bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad Prism 6.0.

Ví dụ C. Thử nghiệm yếu tố hạt nhân của các tế bào T được hoạt hóa (NFAT)

Các tế bào PD-L1 aAPC/CHO-K1cells (Promega) được duy trì trong môi trường F-12 có bổ sung FBS 10%, Hygromycin B 200  $\mu$ g/ml, Geneticin 250  $\mu$ g/ml (G418). Các tế bào hiệu ứng Jurkat-PD-1-NFAT (Promega) được nuôi cấy trong môi trường RPMI 1640 đã được bổ sung FBS 10%, Hygromycin B 100  $\mu$ g/ml, G418 500  $\mu$ g/ml. Môi trường nuôi cấy của các tế bào PD-L1 aAPC/CHO-K1 đầu tiên được thay thế bằng môi trường thử nghiệm (môi trường RPMI1640 với FBS 1%). Sau đó các tế bào PD-L1 aAPC/CHO-K1 được thêm vào đĩa thử nghiệm có đáy trong suốt màu trắng 384 giếng (Đĩa nuôi cấy mô CELLCOAT®, Greiner Bio-One) với mật độ 8000 tế bào mỗi giếng trong 10  $\mu$ L môi trường thử nghiệm. Các hợp chất thử nghiệm được chuẩn bị bằng cách pha loãng theo dãy trong DMSO và 0,8  $\mu$ L hợp chất thử nghiệm đầu tiên được chuyển

vào đĩa 384 giếng REMP (Thermofisher) nhờ máy PlateMate Plus (Thermofisher) sau đó bổ sung 50  $\mu$ L môi trường thử nghiệm. 5  $\mu$ L hợp chất trong môi trường thử nghiệm được chuyển vào đĩa tế bào với DMSO 0,4% trong thử nghiệm cuối ở nồng độ 2  $\mu$ M. Sau khi loại bỏ môi trường nuôi cấy, 10.000 tế bào hiệu ứng Jurkat-PD-1-NFAT trong 5  $\mu$ L môi trường thử nghiệm được cấp phát cho mỗi giếng. Đĩa thử nghiệm được ủ ở 37 °C, CO<sub>2</sub> 5% trong 24 giờ. Sau khi đĩa thử nghiệm được cân bằng đến nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, 20  $\mu$ L thuốc thử Bio-Glo™ (Promega)/giếng được thêm vào. Sau khi ủ 8 phút ở nhiệt độ trong phòng, mức phát quang được đọc bằng đầu đọc vi đĩa Pherastar (BMG Labtech). Số lần cảm ứng (FOI) được tính toán dựa trên tỷ lệ phát quang được chuẩn hóa theo các giếng DMSO trong mỗi đĩa thử nghiệm. Phần trăm cảm ứng tối đa được báo cáo dựa trên tỷ lệ giữa FOI cao nhất của mỗi hợp chất và FOI tối đa của hợp chất đối chứng trong mỗi đĩa thử nghiệm. Giếng có DMSO được dùng làm đối chứng âm và giếng có chứa hợp chất đối chứng với FOI cao nhất được sử dụng làm đối chứng dương. Việc xác định EC<sub>50</sub> được thực hiện bằng cách chỉnh hợp đường cong của hoạt tính đối chứng theo phần trăm so với logarit của nồng độ hợp chất bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad Prism 6.0.

#### Ví dụ D. Thử nghiệm nội bào hóa máu toàn phần PD-L1

Để xác định mức độ nội bào hóa PD-L1 trong máu toàn phần của người, máu người bình thường (Biological Specialty Corp, Colmar, PA) được ủ trong điều kiện có hoặc không có khoảng nồng độ của các hợp chất thử nghiệm và interferon  $\gamma$  của người 1 ng/ml (R & D Systems Inc. Minn. MN) trong đĩa 96 giếng “2ml chất đệm phong bế thử nghiệm” (Corning, Corning NY) trong 18-20 giờ ở 37°C. Sau đó, máu được nhuộm bằng PD-L1 (MIH1, eBioscience; hoặc BD Biosciences San Jose, CA), CD14 (Life Technologies, Carlsbad, CA) trong 30 phút trong bóng tối ở nhiệt độ trong phòng. Các tế bào máu toàn phần/hồng cầu được dung giải/cố định (chất đệm dung giải BD Biosciences) trong 5 phút ở 37°C trong bóng tối và sau đó ly tâm ở tốc độ 1600 vòng/phút trong 5 phút. Các tế bào được tạo huyền phù lại trong chất đệm nhuộm (BD Bioscience, San Jose, CA) và được chuyển vào đĩa đáy tròn 96 giếng (Corning). Các tế bào được dẫn trên cổng CD14 + (BD Biosciences) và mức độ biểu hiện PD-L1 được xác định bằng cường độ huỳnh quang trung bình (MFI) (BD LSRFortessa™ X-20). Việc xác định IC<sub>50</sub> được thực hiện bằng cách chỉnh hợp đường cong của mức độ đối chứng

theo phần trăm so với logarit của nồng độ hợp chất bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad Prism 7.0.

Ví dụ E. Các thử nghiệm được động học in vivo ở chuột, khỉ và chó

Đối với các thử nghiệm được động học in vivo, các hợp chất thử nghiệm được sử dụng cho chuột Sprague Dawley đực, chó beagle đực, hoặc khỉ *Cynomolgus* đực và cái bằng cách tiêm tĩnh mạch hoặc đưa qua miệng bằng ống thông. Đối với liều tiêm tĩnh mạch, các hợp chất thử nghiệm được dùng theo liều 0,5 đến 1 mg/kg bằng cách sử dụng công thức chế phẩm dimethylacetamid 10% (DMAC) trong nước muối đã axit hóa bằng cách tiêm bolus tĩnh mạch cho chuột và truyền tĩnh mạch trong 5 phút hoặc 10 phút cho chó và khỉ theo tương ứng. Đối với việc dùng liều qua đường miệng, các hợp chất thử nghiệm được dùng theo liều từ 1,0 đến 3,0 mg/kg sử dụng DMAC 5% trong methylxenuloza 0,5% trong dung dịch đệm xitrat (pH 3,5). Các mẫu máu được thu lấy trước khi cho dùng liều và các mốc thời gian khác nhau tối đa 24 giờ sau khi dùng liều. Tất cả các mẫu máu được thu lấy bằng cách sử dụng EDTA làm chất chống đông máu và được ly tâm để lấy mẫu huyết tương. Các nồng độ huyết tương của các hợp chất thử nghiệm được xác định bằng phương pháp LC-MS. Nồng độ trong huyết tương đo được được sử dụng để tính toán các thông số PK theo phương pháp không ngăn tiêu chuẩn bằng sử dụng chương trình phần mềm Phoenix<sup>®</sup> WinNonlin (phiên bản 7.0, Pharsight Corporation).

Ở chuột và khỉ, caxet dùng liều lên đến sáu hợp chất thử nghiệm được thực hiện để thu được các thông số PK sơ bộ.

Ví dụ F. Kết quả

Các hợp chất theo sáng chế, như được minh họa trong các Ví dụ 1-34, được đánh giá trong mỗi thử nghiệm liên kết HTRF PD-1/PD-L1 (Ví dụ A), thử nghiệm SHP (Ví dụ B), thử nghiệm NFAT (Ví dụ C), và thử nghiệm nội bào hóa máu toàn phần (Ví dụ D). Các ngưỡng cho các khoảng giá trị quan sát được trong mỗi thử nghiệm được thể hiện. Kết quả thu được đối với các hợp chất được thử nghiệm được thể hiện trong Bảng 1.

| Các ngưỡng | + | ++ | +++ |
|------------|---|----|-----|
|------------|---|----|-----|

|                                                                                 |          |                 |                  |
|---------------------------------------------------------------------------------|----------|-----------------|------------------|
| Thử nghiệm liên kết HTRF IC <sub>50</sub> (nM)                                  | <= 10 nM | > 10 đến <= 100 | > 100 đến <= 500 |
| Thử nghiệm SHP IC <sub>50</sub> (nM)                                            | <= 10 nM | > 10 đến <= 100 | > 100 đến <= 500 |
| Thử nghiệm NFAT EC <sub>50</sub> (nM)                                           | <= 10 nM | > 10 đến <= 100 | > 100 đến <= 500 |
| Thử nghiệm nội bào hóa máu toàn phần IC <sub>50</sub> (nM)IC <sub>50</sub> (nM) | <= 10 nM | > 10 đến <= 100 | > 100 đến <= 500 |

Bảng 1

| Ví dụ | Liên kết HTRF IC <sub>50</sub> (nM) | SHP IC <sub>50</sub> (nM) | NFAT EC <sub>50</sub> (nM) | Máu toàn phần (24 giờ) IC <sub>50</sub> (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    | +                                   |                           | ++                         | ++                                           |

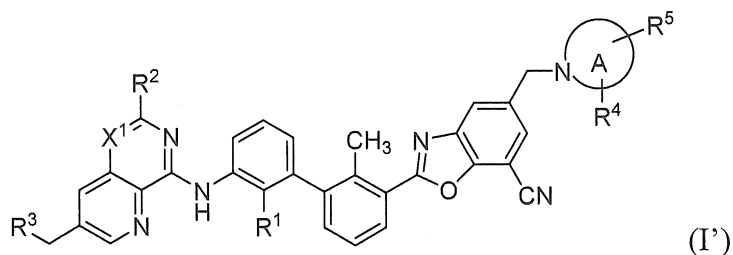
|    |   |    |    |     |
|----|---|----|----|-----|
| 28 | + | ++ | ++ | +++ |
| 29 | + | +  | ++ | ++  |
| 30 | + | +  | +  | ++  |
| 31 | + | +  | +  | ++  |
| 32 | + |    | ++ | ++  |
| 33 | + | +  | +  | ++  |
| 34 | + |    | +  | +++ |

Các phương án sửa đổi khác nhau của sáng chế, ngoài những phương án được mô tả trong bản mô tả này, sẽ dễ được nhận biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này từ phần mô tả trên đây. Những phương án sửa đổi như vậy cũng được dự định nằm trong phạm vi của yêu cầu bảo hộ dưới đây. Mỗi tài liệu tham khảo, bao gồm nhưng không giới hạn ở tất cả các bằng sáng chế, đơn đăng ký sáng chế và các ấn phẩm công bố được trích dẫn trong đơn sáng chế này được đưa toàn bộ nội dung vào đây bằng cách viện dẫn.

Đơn sáng chế yêu cầu quyền lợi của Đơn Tạm thời số 62/650,821, nộp ngày 30 tháng 3 năm 2018; và Đơn Tạm thời của Hoa Kỳ số 62/687,964, nộp vào ngày 21 tháng 6 năm 2018, mỗi tài liệu được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ nội dung.

## YÊU CẦU BẢO HỘ

## 1. Hợp chất có Công thức (I'):



hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó:

vòng A là azetidiny, pyrrolidiny hoặc piperidiny;

X<sup>1</sup> là N;

R<sup>1</sup> là metyl hoặc halo;

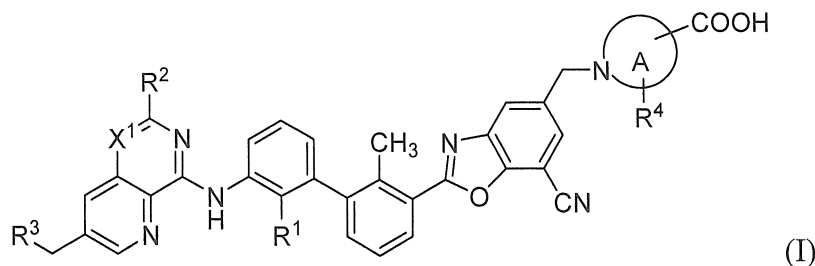
R<sup>2</sup> là C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> alkoxy, C<sub>1-4</sub> haloalkyl, C<sub>1-4</sub> haloalkoxy, C<sub>3-6</sub> xycloalkyl, C<sub>3-6</sub> xycloalkyl-C<sub>1-2</sub> alkyl-, OH, NH<sub>2</sub>, -NH-C<sub>1-4</sub> alkyl, -N(C<sub>1-4</sub> alkyl)<sub>2</sub>, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl-C<sub>1-2</sub> alkyl- có 4 đến 6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh và heteroxycloalkyl-C<sub>1-2</sub> alkyl- có 4 đến 6 cạnh mỗi nhóm có một hoặc hai nguyên tử khác loại là thành phần vòng được chọn từ O và N, và trong đó C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> alkoxy, C<sub>3-6</sub> xycloalkyl, C<sub>3-6</sub> xycloalkyl-C<sub>1-2</sub> alkyl-, -NH-C<sub>1-4</sub> alkyl, -N(C<sub>1-4</sub> alkyl)<sub>2</sub>, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh và heteroxycloalkyl-C<sub>1-2</sub> alkyl- có 4 đến 6 cạnh của R<sup>2</sup> mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN và OH;

R<sup>3</sup> được chọn từ (R)-3-hydroxy-3-metylpyrrolidin-1-yl, (S)-3-hydroxy-3-metylpyrrolidin-1-yl, (R)-3-hydroxypyrolidin-1-yl, (S)-3-hydroxypyrolidin-1-yl, (R)-2-hydroxy-2-metyl-etylamino, (S)-2-hydroxy-2-metyl-etylamino, (R)-2-hydroxy-1-metyl-etylamino và (S)-2-hydroxy-1-metyl-etylamino;

R<sup>4</sup> là H hoặc C<sub>1-3</sub> alkyl; và

R<sup>5</sup> là C(O)OH, C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(O)NH(CH<sub>3</sub>), hoặc C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(O)OH.

## 2. Hợp chất theo điểm 1 có Công thức (I):



hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó:

vòng A là azetidinyl, pyrrolidinyl hoặc piperidinyl;

$X^1$  là N;

$R^1$  là metyl hoặc halo;

$R^2$  là  $C_{1-4}$  alkyl,  $C_{1-4}$  alkoxy,  $C_{1-4}$  haloalkyl,  $C_{1-4}$  haloalkoxy,  $C_{3-6}$  xycloalkyl,  $C_{3-6}$  xycloalkyl- $C_{1-2}$  alkyl-, OH,  $NH_2$ ,  $-NH-C_{1-4}$  alkyl,  $-N(C_{1-4}$  alkyl) $_2$ , heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl- $C_{1-2}$  alkyl- có 4 đến 6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh và heteroxycloalkyl- $C_{1-2}$  alkyl- có 4 đến 6 cạnh mỗi nhóm có một hoặc hai nguyên tử khác loại là thành phần vòng được chọn từ O và N, và trong đó  $C_{1-4}$  alkyl,  $C_{1-4}$  alkoxy,  $C_{3-6}$  xycloalkyl,  $C_{3-6}$  xycloalkyl- $C_{1-2}$  alkyl-,  $-NH-C_{1-4}$  alkyl,  $-N(C_{1-4}$  alkyl) $_2$ , heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh và heteroxycloalkyl- $C_{1-2}$  alkyl- có 4 đến 6 cạnh của  $R^2$  mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN và OH;

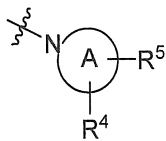
$R^3$  được chọn từ (R)-3-hydroxy-3-metylpyrrolidin-1-yl, (S)-3-hydroxy-3-metylpyrrolidin-1-yl, (R)-3-hydroxypyrolidin-1-yl, (S)-3-hydroxypyrolidin-1-yl, (R)-2-hydroxy-2-metyl-etyl-amino, (S)-2-hydroxy-2-metyl-etyl-amino, (R)-2-hydroxy-1-metyl-etyl-amino và (S)-2-hydroxy-1-metyl-etyl-amino; và

$R^4$  là H hoặc  $C_{1-3}$  alkyl.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó vòng A là pyrrolidinyl.

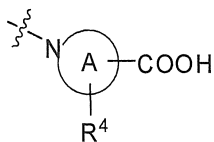
4. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó vòng A là piperidinyl.

5. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng,



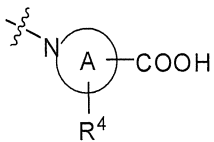
trong đó được chọn từ 4-carboxypiperidin-1-yl, 3-carboxypyrrolidin-1-yl, 3-metyl-3-carboxypyrrolidin-1-yl, 4-(N,N-dimethylaminocarbonyl)piperidin-1-yl, 4-(N-methylaminocarbonyl)piperidin-1-yl, và 4-(2-carboxyethylaminocarbonyl)piperidin-1-yl, trong đó đường lượn sóng chỉ điểm gắn với phần còn lại của phân tử.

6. Hợp chất theo điểm 2, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng,



trong đó được chọn từ 4-carboxypiperidin-1-yl, 3-carboxypyrrolidin-1-yl, và 3-metyl-3-carboxypyrrolidin-1-yl, trong đó đường lượn sóng chỉ điểm gắn với phần còn lại của phân tử.

7. Hợp chất theo điểm 2, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng,



trong đó được chọn từ 4-carboxypiperidin-1-yl, (R)-3-carboxypyrrolidin-1-yl, (S)-3-carboxypyrrolidin-1-yl, (R)-3-metyl-3-carboxypyrrolidin-1-yl và (S)-3-metyl-3-carboxypyrrolidin-1-yl, trong đó đường lượn sóng chỉ điểm gắn với phần còn lại của phân tử.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó  $R^1$  là  $\text{CH}_3$  hoặc  $\text{Cl}$ .

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó  $R^1$  là  $\text{CH}_3$ .

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó  $R^2$  là  $\text{C}_{1-4}$  alkyl,  $\text{C}_{1-4}$  alkoxy,  $\text{C}_{1-4}$  haloalkyl,  $\text{C}_{1-4}$  haloalkoxy,  $\text{C}_{3-6}$  xycloalkyl,  $\text{C}_{3-6}$  xycloalkyl- $\text{C}_{1-2}$  alkyl-,  $\text{OH}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$  alkyl-, -

$N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$ , 1-azetidiny, azetidin-1-ylmetyl, 1-pyrolidiny, pyrolidin-1-ylmetyl, 1-piperidiny, hoặc piperidin-1-ylmetyl, trong đó  $C_{1-4}$  alkyl,  $C_{1-4}$  alkoxy,  $C_{3-6}$  xycloalkyl,  $C_{3-6}$  xycloalkyl- $C_{1-2}$  alkyl-,  $-NH-C_{1-4}$  alkyl,  $-N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$ , 1-azetidiny, azetidin-1-ylmetyl, 1-pyrolidiny, pyrolidin-1-ylmetyl, 1-piperidiny và piperidin-1-ylmetyl của  $R^2$  mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN và OH.

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó  $R^2$  là metyl, etyl, isopropyl, metoxy, etoxy,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CFH_2$ ,  $OCF_3$ ,  $OCHF_2$ ,  $OCH_2F$ , xyclopropyl, xyclobutyl, xyclohexyl, xyclopropylmetyl, xyclobutylmetyl, xyclohexylmetyl, OH,  $NH_2$ ,  $NHCH_3$ ,  $N(CH_3)_2$ , 1-azetidiny, azetidin-1-ylmetyl, 1-pyrolidiny, pyrolidin-1-ylmetyl, 1-piperidiny hoặc piperidin-1-ylmetyl, trong đó metyl, etyl, isopropyl, metoxy, etoxy, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclohexyl, xyclopropylmetyl, xyclobutylmetyl, xyclohexylmetyl,  $NHCH_3$ ,  $N(CH_3)_2$ , 1-azetidiny, azetidin-1-ylmetyl, 1-pyrolidiny, pyrolidin-1-ylmetyl, 1-piperidiny và piperidin-1-ylmetyl của  $R^2$  mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế độc lập được chọn từ F, Cl, Br, CN và OH.

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó  $R^2$  là  $C_{1-4}$  alkyl hoặc  $C_{1-4}$  haloalkyl, mỗi nhóm trong các nhóm này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế độc lập được chọn từ F, Cl, Br, CN và OH.

13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó  $R^2$  là  $C_{1-4}$  alkyl hoặc  $C_{1-4}$  haloalkyl.

14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó  $R^2$  là  $CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,  $NH_2$ , xyclopropyl, hoặc  $CH_2OH$ .

15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó  $R^2$  là  $CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$  hoặc  $CH(CH_3)_2$ .

16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó  $R^2$  là  $CH_3$ .

17. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó  $R^2$  là  $CF_3$  hoặc  $CHF_2$ .

18. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó  $R^2$  là  $CH(CH_3)_2$ .

19. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó  $R^2$  là  $NH_2$ .

20. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó  $R^2$  là xyclopropyl.

21. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó  $R^2$  là  $CH_2OH$ .

22. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 21, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó  $R^3$  là (R)-3-hydroxy-3-methylpyrrolidin-1-yl hoặc (S)-3-hydroxy-3-methylpyrrolidin-1-yl.

23. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 21, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó  $R^3$  là (R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl hoặc (S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl.

24. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 21, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó  $R^3$  là (R)-2-hydroxy-2-methyl-ethylamino hoặc (S)-2-hydroxy-2-methyl-ethylamino.

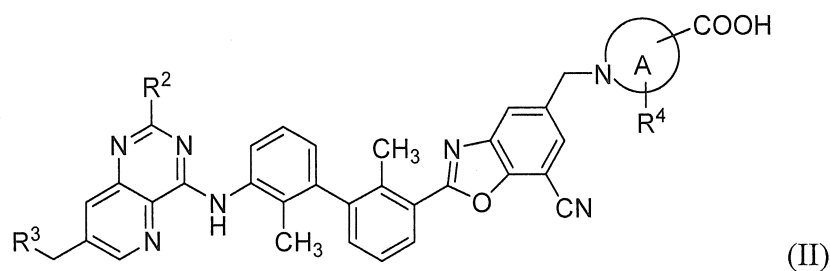
25. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 21, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó  $R^3$  là (R)-2-hydroxy-1-metyl-etyl-amino hoặc (S)-2-hydroxy-1-metyl-etyl-amino.

26. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 25, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó  $R^4$  là H hoặc  $CH_3$ .

27. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 25, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó  $R^4$  là H.

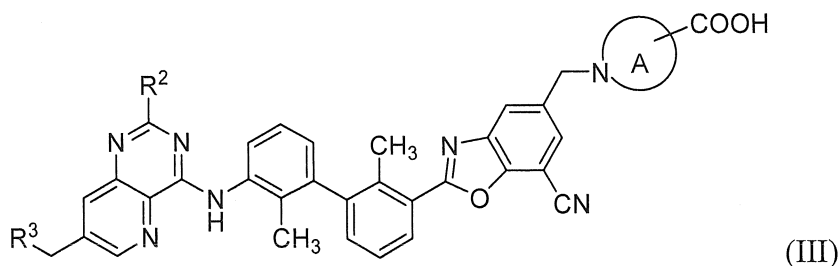
28. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 25, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó  $R^4$  là  $CH_3$ .

29. Hợp chất theo điểm 1 có Công thức II:



hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

30. Hợp chất theo điểm 1 có Công thức III:



hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

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

axit (R)-1-((7-xyano-2-(3'-(7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)-2-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic;

axit (R)-1-((7-xyano-2-(3'-(7-((3-hydroxy-3-metylpyrolidin-1-yl)metyl)-2-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic;

axit (S)-1-((7-xyano-2-(3'-(7-((3-hydroxy-3-metylpyrolidin-1-yl)metyl)-2-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic;

axit (S)-1-((7-xyano-2-(3'-(7-((1-hydroxypropan-2-ylamino)metyl)-2-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic;

axit (S)-1-((7-xyano-2-(3'-(7-((2-hydroxypropylamino)metyl)-2-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic;

axit (R)-1-((7-xyano-2-(3'-(7-(((R)-3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)-2-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)pyrolidin-3-carboxylic;

axit (R)-1-((7-xyano-2-(3'-(7-(((R)-3-hydroxy-3-metylpyrolidin-1-yl)metyl)-2-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)pyrolidin-3-carboxylic;

axit (R)-1-((7-xyano-2-(3'-(7-(((S)-3-hydroxy-3-metylpyrolidin-1-yl)metyl)-2-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)pyrolidin-3-carboxylic;

axit (R)-1-((7-xyano-2-(3'-(7-(((S)-1-hydroxypropan-2-ylamino)metyl)-2-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)pyrolidin-3-carboxylic;

axit (R)-1-((7-xyano-2-(3'-(7-(((S)-2-hydroxypropylamino)metyl)-2-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)pyrolidin-3-carboxylic;

axit (R)-1-((7-xyano-2-(3'-(7-(((R)-3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)-3-methylpyrolidin-3-carboxylic;

axit (R)-1-((7-xyano-2-(3'-(7-(((R)-3-hydroxy-3-methylpyrolidin-1-yl)metyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)-3-methylpyrolidin-3-carboxylic;

axit (R)-1-((7-xyano-2-(3'-(7-(((S)-3-hydroxy-3-methylpyrolidin-1-yl)metyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)-3-methylpyrolidin-3-carboxylic;

axit (R)-1-((7-xyano-2-(3'-(7-(((S)-1-hydroxypropan-2-ylamino)metyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)-3-methylpyrolidin-3-carboxylic;

axit (R)-1-((7-xyano-2-(3'-(7-(((S)-2-hydroxypropylamino)metyl)-2-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)-3-methylpyrolidin-3-carboxylic;

axit (R)-1-((7-xyano-2-(3'-(2-(diflometyl)-7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic;

axit (R)-1-((7-xyano-2-(3'-(2-(diflometyl)-7-(((R)-3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)pyrolidin-3-carboxylic;

axit (R)-1-((7-xyano-2-(3'-(2-(diflometyl)-7-(((R)-3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)-3-methylpyrolidin-3-carboxylic;

axit (R)-1-((7-xyano-2-(3'-(7-(((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)-2-(triflometyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic;

axit (R)-1-((7-xyano-2-(3'-(7-(((R)-3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)-2-(triflometyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)pyrolidin-3-carboxylic; và

axit (R)-1-((7-xyano-2-(3'-(7-(((R)-3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)-2-

(triflometyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)-3-methylpyrrolidin-3-carboxylic, hoặc muối được dụng của nó.

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

axit (S)-1-((7-xyano-2-(3'-(2-(diflometyl)-7-(((R)-3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)pyrrolidin-3-carboxylic;

axit (S)-1-((7-xyano-2-(3'-(2-(diflometyl)-7-(((R)-3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)-3-methylpyrrolidin-3-carboxylic;

axit (R)-1-((7-xyano-2-(3'-(2-(diflometyl)-7-(((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)-4-methylpiperidin-4-carboxylic;

(R)-1-((7-xyano-2-(3'-(2-(diflometyl)-7-(((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)-N,N-dimethylpiperidin-4-carboxamit;

(R)-1-((7-xyano-2-(3'-(2-(diflometyl)-7-(((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)-N-methylpiperidin-4-carboxamit;

axit (R)-3-(1-((7-xyano-2-(3'-(2-(diflometyl)-7-(((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)piperidin-4-carboxamido)propanoic;

axit (R)-1-((7-xyano-2-(3'-(2-xyclopropyl-7-(((R)-3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)pyrrolidin-3-carboxylic;

axit (R)-1-((2-(3'-(2-amino-7-(((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)-7-xyanobenzo[d]oxazol-5-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic;

axit (R)-1-((7-xyano-2-(3'-(2-(diflometyl)-7-(((3-hydroxy-3-methylpyrrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic;

axit (S)-1-((7-xyano-2-(3'-(2-(diflometyl)-7-((3-hydroxy-3-metylpyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic; và

axit (R)-1-((7-xyano-2-(3'-(2-(hydroxymetyl)-7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic;

hoặc muối được dụng của nó.

33. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit (R)-1-((7-xyano-2-(3'-(2-(diflometyl)-7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic hoặc muối được dụng của nó.

34. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit (R)-1-((7-xyano-2-(3'-(2-(diflometyl)-7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)pyrolidin-3-carboxylic hoặc muối được dụng của nó.

35. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit (R)-1-((7-xyano-2-(3'-(2-(diflometyl)-7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)-3-metylpyrolidin-3-carboxylic hoặc muối được dụng của nó.

36. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit (R)-1-((7-xyano-2-(3'-(2-(diflometyl)-7-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic hoặc muối được dụng của nó.

37. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit (S)-1-((7-xyano-2-(3'-(2-(diflometyl)-7-((3-hydroxy-3-metylpyrolidin-1-yl)metyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-2,2'-dimetylbiphenyl-3-yl)benzo[d]oxazol-5-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic hoặc muối được dụng của nó.

38. Dược phẩm bao gồm hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 30, hoặc muối dược dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, và tá dược hoặc chất mang dược dụng.

39. Dược phẩm bao gồm hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 31 đến 37, hoặc muối dược dụng của nó, và tá dược hoặc chất mang dược dụng.