



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0052363

(51)^{2021.01} A61K 31/42; A61K 31/495; C07D
239/52; C07D 487/10; C07D 263/30;
C07D 401/12; C07D 403/14; C07D
405/14; A61K 31/422; C07D 263/02

(13) B

(21) 1-2022-03046

(22) 15/10/2020

(86) PCT/US2020/055672 15/10/2020

(87) WO2021/076691 22/04/2021

(30) 62/915,779 16/10/2019 US; 63/042,796 23/06/2020 US; 63/057,460 28/07/2020 US

(45) 27/10/2025 451

(43) 25/10/2022 415A

(73) CHEMOCENTRYX, INC. (US)

835 Industrial Road, Suite 600 San Carlos, California 94070, USA

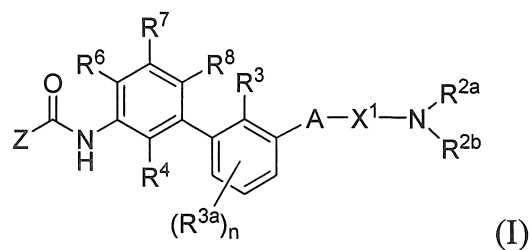
(72) FAN, Pingchen (US); LANGE, Christopher W. (US); LUI, Rebecca M. (US);
MCMURTRIE, Darren J. (US); SCAMP, Ryan J. (US); YANG, Ju (US); ZHANG,
Penglie (US); ZENG, Yibin (US).

(74) Công ty TNHH T&T INVENMARK Sở hữu trí tuệ Quốc tế (T&T INVENMARK
CO., LTD.)

(54) HỢP CHẤT HETEROARYL-BIPHENYL AMIT VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA
CHỨNG

(21) 1-2022-03046

(57) Sáng chế đề xuất các hợp chất hữu ích làm chất điều biến miễn dịch. Các hợp chất này có công thức (I)



bao gồm các chất đồng phân lập thể và muối được dụng của chúng, trong đó R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^{3a} , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , A, Z, X^1 và n là như được định nghĩa ở đây. Sáng chế cũng đề xuất các phương pháp liên quan đến việc điều chế các hợp chất này, cũng như các dược phẩm chứa các hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất heteroaryl-biphenyl amit dùng để điều trị bệnh PD-L1, quy trình điều chế và dược phẩm chứa chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

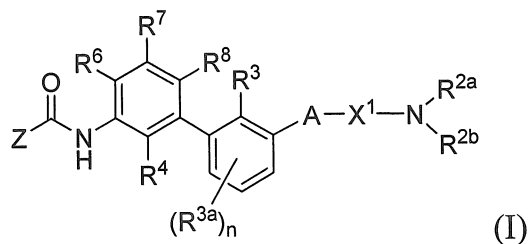
Protein gây chết tế bào theo chương trình (Programmed cell death protein -1 - PD-1) là một thành viên của siêu họ CD28 phân tán tín hiệu âm khi tương tác với hai phối tử của nó, PD-L1 hoặc PD-L2. PD-1 và các phối tử của nó được biểu hiện rộng rãi và có nhiều vai trò điều biến miễn dịch trong quá trình hoạt hóa và dung nạp tế bào T. PD-1 và các phối tử của nó có liên quan đến việc giảm khả năng miễn dịch lây nhiễm và miễn dịch khối u, đồng thời tạo điều kiện cho nhiễm trùng mãn tính và sự tiến triển của khối u.

Việc điều biến con đường PD-1 có tiềm năng điều trị trong các bệnh khác nhau ở người (Hyun-Tak Jin et al., *Curr Top Microbiol Immunol.* (2011); 350:17-37). Việc phong bế con đường PD-1 này cũng trở thành đích hấp dẫn trong điều trị ung thư. Các kháng thể trị liệu phong bế con đường kiểm tra điểm kiểm soát miễn dịch của PD-1 sẽ ngăn chặn việc điều biến giảm của tế bào T và thúc đẩy các phản ứng miễn dịch chống lại bệnh ung thư. Một số chất ức chế con đường PD-1 đã cho thấy hoạt tính mạnh mẽ trong các giai đoạn khác nhau trong các thử nghiệm lâm sàng (RD Harvey, *Clinical Pharmacology and Therapeutics* (2014); 96(2), 214-223).

Tác nhân phong bế sự tương tác của PD-L1 với PD-1 hoặc CD80 luôn được mong đợi. Một số kháng thể đã được phát triển và thương mại hóa. Một số đơn xin cấp bằng sáng chế đã bộc lộ các phân tử nhỏ không phải peptit đã được công bố (WO 2015/160641, WO 2015/034820, và WO 2017/066227 và WO2018/009505 từ BMS; WO 2015/033299 và WO 2015/033301 từ Aurigene; WO 2017/070089, US 2017/0145025, WO 2017/106634, US2017/0174679, WO2017/192961, WO2017/222976, WO2017/205464, WO2017/112730, WO2017/041899 và WO2018/013789 từ Incyte, WO2018/006795 từ Maxinovel và WO2018/005374 từ chúng tôi, ChemoCentryx). Tuy nhiên, vẫn có nhu cầu đối với các hợp chất thay thế chẳng hạn như các phân tử nhỏ dưới dạng các chất ức chế PD-L1, và có thể có nhiều đặc tính có lợi về việc dùng qua đường uống, độ ổn định, độ sinh khả dụng, chỉ số điều trị và độc tính.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

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



hoặc muối được dụng, tiền dược chất hoặc chất đồng phân lập thể sinh học của chúng; trong đó A, Z, X¹, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{3a}, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸, và số mũ n là như được xác định ở đây.

Ngoài các hợp chất được đề xuất ở đây, sáng chế còn đề xuất các dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất này, cũng như các phương pháp liên quan đến việc điều chế và sử dụng các hợp chất đó. Theo một số phương án, hợp chất này được sử dụng trong các phương pháp điều trị để điều trị các bệnh liên quan đến con đường PD-1/PD-L1.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các từ viết tắt và định nghĩa

Các mạo từ “một” như được sử dụng ở đây không chỉ bao gồm các khía cạnh với một thành phần mà còn bao gồm các khía cạnh có nhiều hơn một thành phần. Ví dụ: các dạng số ít bao gồm các tham chiếu số nhiều trừ khi ngữ cảnh quy định rõ ràng theo cách khác. Do đó, ví dụ, tham chiếu đến “một tế bào” bao gồm nhiều tế bào như vậy và tham chiếu đến “tác nhân” bao gồm tham chiếu đến một hoặc nhiều tác nhân đã biết đối với những người có kỹ năng trong lĩnh vực này, v.v.

Thuật ngữ “khoảng” và “xấp xỉ” thường có nghĩa là mức độ sai số có thể chấp nhận được đối với đại lượng được đo dựa trên bản chất hoặc độ chính xác của phép đo. Thông thường, mức độ sai số ví dụ nằm trong vòng 20 phần trăm (%), tốt hơn là trong vòng 10% và tốt hơn nữa là trong phạm vi 5% của một giá trị hoặc khoảng giá trị nhất định. Ngoài ra, và đặc biệt là trong các hệ thống sinh học, thuật ngữ “khoảng” và “xấp xỉ” có thể có nghĩa là các giá trị nằm trong số lần độ lớn, tốt hơn là trong khoảng 5 lần và tốt hơn nữa là trong khoảng 2 lần của một giá trị nhất định. Các đại lượng số được đưa ra ở đây là gần đúng trừ khi có quy định khác, có nghĩa là thuật ngữ “khoảng” hoặc “xấp xỉ” có thể được suy ra khi không được phát biểu rõ ràng.

Thuật ngữ "alkyl", độc lập hoặc dưới dạng một phần của nhóm thế khác, trừ khi có quy định khác, có nghĩa là nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, có số nguyên tử cacbon được chỉ định (tức là C1-8 có nghĩa là có một đến tám nguyên tử cacbon). Ví dụ về các nhóm alkyl bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, t-butyl, isobutyl, sec-butyl, n-pentyl, n-hexyl, n-heptyl, n-octyl, và các nhóm tương tự. Thuật ngữ "alkenyl" dùng để chỉ nhóm alkyl không bão hòa có một hoặc nhiều liên kết đôi. Tương tự, thuật ngữ "alkynyl" dùng để chỉ nhóm alkyl không bão hòa có một hoặc nhiều liên kết ba. Ví dụ về nhóm alkenyl bao gồm vinyl, 2-propenyl, crotyl, 2-isopentenyl, 2-(butadienyl), 2,4-pentadienyl và 3-(1,4-pentadienyl). Ví dụ về các nhóm alkynyl bao gồm etynyl, 1- và 3-propynyl, 3-butynyl, và các chất đồng đẳng và đồng phân cao hơn. Thuật ngữ "xycloalkyl" dùng để chỉ các vòng hydrocacbon có số nguyên tử trong vòng được chỉ định (ví dụ, C3-6 xycloalkyl) và bão hòa hoàn toàn hoặc có không nhiều hơn một liên kết đôi giữa các đỉnh vòng. "Xycloalkyl" cũng được dùng để chỉ các vòng hydrocacbon hai vòng và đa vòng như, ví dụ, bixyclo [2,2,1] heptan, bixyclo [2,2,2] octan, v.v. Các vòng hai vòng hoặc đa vòng có thể được dung hợp, tạo cầu nối, tạo vòng xoắn spiro hoặc dạng kết hợp của chúng. Thuật ngữ "heteroxycloalkyl" hoặc "heterocyclyl" dùng để chỉ nhóm xycloalkyl có chứa từ một đến năm dị nguyên tử được chọn từ N, O và S, trong đó các nguyên tử nitơ và lưu huỳnh được oxy hóa tùy ý, và (các) nguyên tử nitơ được tạo bậc bốn tùy ý. Heteroxycloalkyl có thể là hệ vòng đơn vòng, hai vòng hoặc vòng đa vòng. Hệ vòng hai vòng hoặc đa vòng có thể được dung hợp, tạo cầu nối, tạo vòng xoắn spiro hoặc dạng kết hợp của chúng. Điều này được hiểu rằng việc trích dẫn lại đối với C₄₋₁₂ heterocyclyl, đề cập đến nhóm có từ 4 đến 12 cạnh trong vòng trong đó ít nhất một trong số các cạnh trong vòng là dị nguyên tử. Các ví dụ không giới hạn về nhóm dị vòng bao gồm pyrrolidin, imidazolidin, pyrazolidin, butyrolactam, valerolactam, imidazolidinon, tetrazolon, hydantoin, dioxolan, phtalimit, piperidin, 1,4-dioxan, morpholin, thiomorpholin, thiomorpholin-S-oxit, thiomorpholin-S,S-oxit, piperazin, pyran, pyridon, 3-pyrolin, thiopyran, pyron, tetrahydrofuran, tetrahydrothiophen, quinuclidin, và nhóm dị vòng tương tự. Nhóm heteroxycloalkyl có thể được gắn vào phần còn lại của phân tử thông qua cacbon trong vòng hoặc dị nguyên tử.

Thuật ngữ "alkylen" đứng độc lập hoặc dưới dạng một phần của nhóm thế khác chỉ nhóm hóa trị hai có nguồn gốc từ alkan, như được lấy ví dụ bằng -CH₂CH₂CH₂CH₂-

. Nhóm alkylen có thể ở dạng mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Một ví dụ về nhóm alkylen ở dạng mạch nhánh là $\text{-CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-}$ hoặc $\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$. Thông thường, nhóm ankyl (hoặc alkylen) sẽ có từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon, với những nhóm có 8 nguyên tử cacbon trở xuống được ưu tiên trong sáng chế. Tương tự, "alkenylen" và "alkynylen" đề cập đến các dạng không bão hòa của "alkylen" có liên kết đôi hoặc liên kết ba tương ứng.

Thuật ngữ "heteroalkyl," đứng độc lập hoặc kết hợp với thuật ngữ khác, chỉ, trừ khi có quy định khác, nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh ổn định, hoặc mạch vòng, hoặc dạng kết hợp của chúng, gồm có số nguyên tử cacbon đã nêu và từ một đến ba dị nguyên tử được chọn từ nhóm gồm có O, N, Si và S, và trong đó các nguyên tử nitơ và lưu huỳnh có thể được oxy hóa tùy ý và dị nguyên tử nitơ có thể được tạo bậc bốn tùy ý. (Các) dị nguyên tử O, N và S có thể được đặt ở bất kỳ vị trí nào bên trong của nhóm heteroalkyl. Dị nguyên tử Si có thể được đặt ở bất kỳ vị trí nào của nhóm heteroalkyl, kể cả vị trí mà nhóm alkyl được gắn vào phần còn lại của phân tử. Những ví dụ bao gồm $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S(O)-CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S(O)}_2\text{-CH}_3$, -CH=CH-O-CH_3 , $\text{-Si}(\text{CH}_3)_3$, $\text{-CH}_2\text{-CH=N-OCH}_3$, và $\text{-CH=CH-N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_3$. Có thể có tới hai dị nguyên tử liên tiếp nhau, chẳng hạn như, $\text{-CH}_2\text{-NH-OCH}_3$ và $\text{-CH}_2\text{-O-Si}(\text{CH}_3)_3$. Tương tự, các thuật ngữ "heteroalkenyl" và "heteroalkynyl" đứng độc lập hoặc kết hợp với thuật ngữ khác, chỉ, trừ khi có quy định khác, nhóm alkenyl hoặc nhóm alkynyl, tương ứng, chứa số nguyên tử cacbon đã nêu và có từ một đến ba dị nguyên tử được chọn từ nhóm gồm có O, N, Si và S, và trong đó các nguyên tử nitơ và lưu huỳnh có thể bị oxy hóa tùy ý và dị nguyên tử nitơ có thể tùy ý được tạo bậc bốn. (Các) dị nguyên tử O, N và S có thể được đặt ở vị trí bất kỳ bên trong của nhóm heteroalkyl

Thuật ngữ "heteroalkylen" đứng độc lập hoặc dưới dạng một phần của nhóm thế khác chỉ nhóm hóa trị hai, bão hòa hoặc không bão hòa, thu được từ heteroalkyl, như được lấy ví dụ bằng $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ và $\text{-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-}$, $\text{-O-CH}_2\text{-CH=CH-}$, $\text{-CH}_2\text{-CH=C(H)CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-}$ và $\text{-S-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-}$. Đối với các nhóm heteroalkylen, dị nguyên tử cũng có thể chiếm một trong hai hoặc cả hai đầu tận cùng của mạch (ví dụ, alkylenoxy, alkylendioxy, alkylenamino, alkylendiamino, và nhóm tương tự).

Các thuật ngữ "alkoxy," "alkylamino" và "alkylthio" (hoặc thioalkoxy) được sử

dụng theo nghĩa thông thường của chúng, và đề cập đến các nhóm alkyl mà được gắn với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử oxy, nhóm amino hoặc nguyên tử lưu huỳnh, tương ứng. Ngoài ra, đối với các nhóm dialkylamino, các phần alkyl có thể giống nhau hoặc khác nhau và cũng có thể được kết hợp để tạo thành vòng 3-7 cạnh với nguyên tử nitơ được gắn vào mỗi cạnh. Theo đó, một nhóm đại diện là $-NR^aR^b$ có nghĩa là bao gồm piperidinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, azetidinyl và nhóm tương tự.

Các thuật ngữ "halo" hoặc "halogen", đứng độc lập hoặc dưới một phần của một nhóm thế khác, chỉ, trừ khi có khác quy định, nguyên tử flo, clo, brom, hoặc iot. Ngoài ra, các thuật ngữ như "haloalkyl" có nghĩa là bao gồm monohaloalkyl và polyhaloalkyl. Ví dụ, thuật ngữ " C_{1-4} haloalkyl" có nghĩa là bao gồm triflorometyl, 2,2,2-trifloroetyl, 4-clorobutyl, 3-bromopropyl, và nhóm tương tự.

Thuật ngữ "hydroxyalkyl" hoặc "alkyl-OH" dùng để chỉ nhóm alkyl, như đã định nghĩa ở trên, trong đó ít nhất một (và tối đa ba) nguyên tử hydro được thế bằng nhóm hydroxy. Đối với nhóm alkyl, nhóm hydroxyalkyl có thể có số nguyên tử cacbon bất kỳ thích hợp, chẳng hạn như C_{1-6} . Ví dụ như nhóm hydroxyalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hydroxymetyl, hydroxyetyl (trong đó hydroxy ở vị trí 1 hoặc 2), hydroxypropyl (trong đó hydroxy ở vị trí 1, 2 hoặc 3), và 2,3-dihydroxypropyl.

Thuật ngữ " C_{1-3} alkyl-guanidinyl" đề cập đến nhóm C_{1-3} alkyl, như được định nghĩa ở trên, trong đó ít nhất một trong các nguyên tử hydro được thế bằng nhóm guanidinyl ($-NHC(NH)NH_2$).

Thuật ngữ "aryl" có nghĩa là, trừ khi có quy định khác, chỉ nhóm hydrocacbon nhiều vị trí không bão hòa, thơm thông thường, có thể là hệ vòng đơn vòng hoặc nhiều vòng (lên đến ba vòng) được dung hợp với nhau hoặc liên kết cộng hóa trị. Thuật ngữ "heteroaryl" dùng để chỉ các nhóm aryl (hoặc các vòng) có chứa từ một đến năm nguyên tử dị nguyên được chọn từ N, O và S, trong đó các nguyên tử nitơ và lưu huỳnh được oxy hóa tùy ý, và (các) nguyên tử nitơ được tạo bậc bốn tùy ý. Nhóm heteroaryl có thể được gắn vào phần còn lại của phân tử thông qua dị nguyên tử. Điều này được hiểu là việc trích dẫn đối với C5-10 heteroaryl, đề cập đến nhóm heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh trong vòng trong đó ít nhất một trong số các cạnh trong vòng là dị nguyên tử. Các ví dụ không giới hạn về các nhóm aryl bao gồm phenyl, naphtyl và biphenyl, trong khi các ví dụ không giới hạn về các nhóm heteroaryl bao gồm pyridyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, triazinyl, quinolinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, xinnolinyl,

phthalazinyl, benzotriazinyl, purinyl, benzimidazolyl, benzopyrazolyl, benzotriazolyl, benzisoxazolyl, isobenzofuryl, isoindolyl, indoliziny, benzotriazinyl, thienopyridinyl, thienopyrimidinyl, pyrazolopyrimidinyl, imidazopyridins, benzothiazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, indolyl, quinolyl, isoquinolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, indazolyl, pteridinyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiadiazolyl, pyrrolyl, thiazolyl, furyl, thienyl và nhóm tương tự. Các nhóm thế cho mỗi hệ vòng aryl và heteraryl lưu ý ở trên được chọn từ nhóm các nhóm thế chấp nhận được mô tả dưới đây.

Thuật ngữ “vòng carbocyclic”, “carbocyclic” hoặc “carbocyclyl” đề cập đến các nhóm vòng chỉ có các nguyên tử cacbon làm đỉnh vòng. Các nhóm vòng carbocyclic bão hòa hoặc không bão hòa và có thể thơm. Nói chung, các nhóm vòng carbocyclic có từ 3 đến 10 cạnh trong vòng. Các nhóm vòng carbocyclic có cấu trúc nhiều vòng (ví dụ, hai vòng) có thể bao gồm vòng xycloalkyl được dung hợp với vòng thơm (ví dụ 1,2,3,4-tetrahydronaphtalen). Do đó, các vòng carbocyclic bao gồm xyclopentyl, xyclohexenyl, naphtyl, và 1,2,3,4-tetrahydronaphtyl. Thuật ngữ “vòng dị vòng” dùng để chỉ cả hai nhóm “heteroxycloalkyl” và “heteroaryl”. Vì vậy, các vòng dị vòng bão hòa hoặc không bão hòa và có thể thơm. Nói chung, vòng dị vòng có từ 4 đến 10 cạnh trong vòng và bao gồm piperidinyl, tetrazinyl, pyrazolyl và indolyl.

Khi thuật ngữ bất kỳ ở trên (ví dụ, "alkyl", "aryl" và "heteroaryl") được gọi là "được thế" mà không có ký hiệu khác trên các nhóm thế, thì các dạng được thế của nhóm được chỉ định sẽ được cung cấp dưới đây.

Các nhóm thế cho các nhóm alkyl (bao gồm các nhóm thường được gọi là alkylen, alkenyl, alkynyl và xycloalkyl) có thể là nhiều nhóm được chọn từ: -halogen, -OR', -NR'R'', -SR', -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR'-C(O)NR''R''', -NR''C(O)₂R', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'S(O)₂R'', -CN và -NO₂ với số nằm trong khoảng từ 0 đến (2 m'+1), trong đó m' là tổng số nguyên tử cacbon trong nhóm đó. R', R'' và R''' mỗi nhóm độc lập chỉ hydro C₁₋₈ alkyl không được thế, heteroalkyl không được thế, aryl không được thế, aryl được thế bằng 1-3 halogen, C₁₋₈ alkyl không được thế, nhóm C₁₋₈ alkoxy hoặc C₁₋₈ thioalkoxy, hoặc nhóm aryl-C₁₋₄ alkyl không được thế. Khi R' và R'' được gắn vào cùng một nguyên tử nitơ, chúng có thể kết hợp với nguyên tử nitơ này để tạo thành vòng có 3 -, 4 - 5, 6,

hoặc 7 cạnh. Ví dụ, $-NR'R''$ có nghĩa là bao gồm 1-pyrolidinyl và 4-morpholinyl. Thuật ngữ "axyl" được sử dụng một mình hoặc dưới dạng một phần của nhóm khác đề cập đến nhóm alkyl trong đó hai nhóm thế trên cacbon gần nhất với điểm gắn với nhóm này được thế bằng nhóm thế $=O$ (ví dụ, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2CH_2OR'$ và nhóm tương tự).

Tương tự, các nhóm thế cho các nhóm aryl và heteroaryl rất đa dạng và thường được chọn từ: -halogen, $-OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-R'$, $-CN$, $-NO_2$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-C(O)R'$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NR'-C(O)NR''R'''$, $-NH-C(NH_2)=NH$, $-NR'C(NH_2)=NH$, $-NH-C(NH_2)=NR'$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NR'S(O)_2R''$, $-N_3$, perfloro(C_1-C_4)alkoxy, và perfloro(C_1-C_4)alkyl, với số lượng từ 0 đến tổng số các hóa trị mở trên hệ vòng thơm; và trong đó R' , R'' và R''' được chọn độc lập từ hydro C_{1-8} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, aryl và heteroaryl không được thế, (aryl không được thế)- C_{1-4} alkyl, và aryloxy- C_{1-4} alkyl không được thế. Các nhóm thế thích hợp khác bao gồm mỗi trong số các nhóm thế aryl ở trên được gắn với nguyên tử trong vòng bởi liên kết alkylen có từ 1-4 nguyên tử cacbon.

Hai trong số các nhóm thế trên các nguyên tử liền kề của vòng aryl hoặc heteroaryl có thể được tùy ý được thế bằng nhóm thế có công thức $-T-C(O)-(CH_2)_q-U-$, trong đó T và U là độc lập là $-NH-$, $-O-$, $-CH_2-$ hoặc liên kết đơn và q là số nguyên từ 0 đến 2. Ngoài ra, hai trong số các nhóm thế trên các nguyên tử liền kề của vòng aryl hoặc heteroaryl có thể được tùy ý thế bằng một nhóm thế có công thức $-A-(CH_2)_r-B-$, trong đó A và B độc lập $-CH_2-$, $-O-$, $-NH-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NR'-$ hoặc liên kết đơn, và r là số nguyên từ 1 đến 3. Một trong những liên kết đơn của vòng mới được hình thành có thể được thế tùy ý bằng liên kết đôi. Ngoài ra, có thể tùy ý thế hai trong số các nhóm thế trên các nguyên tử liền kề của vòng aryl hoặc heteroaryl bằng nhóm thế có công thức $-(CH_2)_s-X-(CH_2)_t-$, trong đó s và t là các số nguyên độc lập từ 0 đến 3, và X là $-O-$, $-NR'-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, hoặc $-S(O)_2NR'-$. Nhóm thế R' trong $-NR'-$ và $-S(O)_2NR'-$ được chọn từ hydro hoặc C_{1-6} alkyl không được thế.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "dị nguyên tử" có nghĩa là bao gồm oxy (O), nitơ (N), lưu huỳnh (S) và silic (Si).

Sáng chế còn liên quan đến các tiền dược chất và chất đồng phân lập thể phân tử sinh học của chúng. Ví dụ, chất đồng phân lập thể phân tử sinh học thích hợp sẽ bao gồm các chất thay thế cacboxylat (axit phosphonic, axit photphonic, axit sulfonic, axit

sulfinic và các nhóm dị vòng có tính axit như tetrazol). Các tiền dược chất phù hợp sẽ bao gồm các nhóm thông thường được biết là sẽ thủy phân và/hoặc oxy hóa trong các điều kiện sinh lý để tạo ra hợp chất có Công thức I.

Các thuật ngữ "bệnh nhân" và "đối tượng" bao gồm động vật linh trưởng (đặc biệt là con người), động vật đồng hành đã được thuần hóa (chẳng hạn như chó, mèo, ngựa và loài tương tự) và gia súc (chẳng hạn như gia súc, lợn, cừu và loài tương tự).

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "điều trị" ở dạng danh động từ hoặc danh từ bao gồm cả việc điều trị làm thay đổi bệnh và điều trị triệu chứng, một trong hai phương pháp này có thể là dự phòng (tức là trước khi xuất hiện các triệu chứng, để ngăn ngừa, trì hoãn hoặc giảm mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng) hoặc điều trị (nghĩa là sau khi bắt đầu xuất hiện các triệu chứng, để giảm mức độ nghiêm trọng và/hoặc thời gian tồn tại của các triệu chứng).

Thuật ngữ "muối dược dụng" có nghĩa là bao gồm các muối của các hợp chất hoạt động được điều chế bằng axit hoặc bazơ tương đối không độc hại, tùy thuộc vào các nhóm thế cụ thể được tìm thấy trên các hợp chất được mô tả ở đây. Khi các hợp chất của chứa các chức có tính axit tương đối, các muối cộng bazơ có thể thu được bằng cách cho dạng trung tính của các hợp chất này tiếp xúc với một lượng vừa đủ bazơ mong muốn, hoặc dung môi nguyên chất hoặc trong dung môi trơ thích hợp. Ví dụ về các muối có nguồn gốc từ các bazơ vô cơ dược dụng bao gồm nhôm, amoni, canxi, đồng, sắt (II), sắt (III), liti, magie, mangan (III), mangan, kali, natri, kẽm và các loại tương tự. Muối có nguồn gốc từ các bazơ hữu cơ dược dụng bao gồm muối của amin bậc một, bậc hai và bậc ba, bao gồm các amin được thế, các amin mạch vòng, các amin xuất hiện tự nhiên và amin tương tự, chẳng hạn như arginin, betain, cafein, cholin, N,N'-dibenzyletylendiamin, dietylamin, 2-dietylaminioetanol, 2-dimetylaminioetanol, etanolamin, etylendiamin, N-etylmorpholin, N-etylpiperidin, glucamin, glucosamin, histidin, hydrabamin, isopropylamin, lysin, metylglucamin, morpholin, piperazin, piperadin, nhựa polyamin, trietylamin, trimetylamin, tripropylamin, tromethamin và amin tương tự. Khi các hợp chất theo sáng chế chứa các nhóm chức có tính bazơ tương đối, các muối cộng axit có thể thu được bằng cách cho dạng trung tính của các hợp chất này tiếp xúc với một lượng vừa đủ axit mong muốn, dung môi nguyên chất hoặc trong dung môi trơ thích hợp. Ví dụ về muối cộng axit dược dụng bao gồm các muối có nguồn gốc từ axit vô cơ như clohydric, bromhydric, nitric, cacbonic,

monohydrocarbonic, phosphoric, monohydrophosphoric, dihydrophosphoric, sulfuric, monohydrosulfuric, hydriodic, hoặc axit phospho và axit tương tự, cũng như các muối có nguồn gốc từ các axit hữu cơ tương đối không độc hại như axetic, propionic, isobutyric, malonic, benzoic, succinic, suberic, fumaric, mandelic, phthalic, benzensulfonic, p-tolylsulfonic, citric, tartaric, metansulfonic, và axit tương tự. Cũng được bao gồm là các muối của axit amin như arginat và các loại tương tự, và muối của axit hữu cơ như axit glucuronic hoặc axit galacturonic và tương tự (xem ví dụ tài liệu: Berge, S.M., et al, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19). Một số hợp chất cụ thể theo sáng chế chứa cả các nhóm chức có tính bazơ và axit cho phép các chất được chuyển hóa thành muối cộng bazơ hoặc axit.

Các dạng trung tính của hợp chất có thể được tái tạo bằng cách cho muối tiếp xúc với bazơ hoặc axit và tách hợp chất gốc theo cách thông thường. Dạng gốc của hợp chất khác với các dạng muối khác nhau ở một số tính chất vật lý nhất định, chẳng hạn như khả năng hòa tan trong dung môi phân cực, nhưng nếu không thì các muối này tương đương với dạng gốc của hợp chất cho mục đích sáng chế.

Một số hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng chưa solvat hóa cũng như dạng được solvat hóa, bao gồm cả dạng ngậm nước. Nói chung, các dạng được solvat hóa tương đương với các dạng không được solvat hóa và được dự định sẽ nằm trong phạm vi của sáng chế. Một số hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở nhiều dạng tinh thể hoặc vô định hình. Nói chung, tất cả các dạng vật lý này đều tương đương nhau cho các mục đích được sử dụng trong sáng chế và được dự định nằm trong phạm vi của sáng chế.

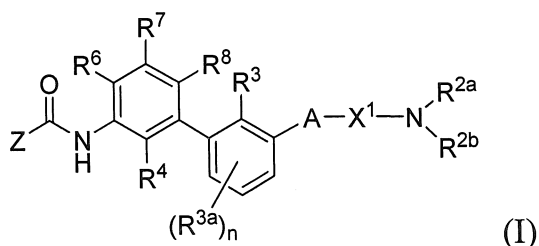
Một số hợp chất theo sáng chế có các nguyên tử cacbon không đối xứng (tâm quang học) hoặc liên kết đôi; các đồng phân hỗn hợp, đồng phân không đối quang, đồng phân hình học, đồng phân vùng và đồng phân riêng lẻ (ví dụ, đồng phân đối quang riêng biệt) đều được dự định được bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Khi hình mô tả lập thể được cung cấp, nó có nghĩa là đề cập đến hợp chất mà một trong các đồng phân có mặt và về cơ bản không có đồng phân kia. 'Về cơ bản không chứa' đồng phân khác cho biết ít nhất tỷ lệ 80/20 của hai đồng phân, tốt hơn là 90/10, hoặc 95/5 hoặc lớn hơn. Theo một số phương án, một trong số các đồng phân sẽ có mặt với lượng ít nhất là 99%.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể chứa các tỷ lệ không tự nhiên của các

đồng vị nguyên tử tại một hoặc nhiều nguyên tử tạo thành các hợp chất đó. Ví dụ, các hợp chất có thể được đánh dấu phóng xạ bằng các đồng vị phóng xạ, chẳng hạn như triti (^3H), iot-125 (^{125}I) hoặc cacbon-14 (^{14}C). Tất cả các biến thể đồng vị của các hợp chất theo sáng chế, dù có phóng xạ hay không, đều được dự định nằm trong phạm vi của sáng chế. Ví dụ, các hợp chất có thể được điều chế sao cho bất kỳ số nguyên tử hydro nào được thế bằng đồng vị đơteri (^2H). Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể chứa các tỷ lệ không tự nhiên của các đồng vị nguyên tử tại một hoặc nhiều nguyên tử tạo thành các hợp chất đó. Tỷ lệ không tự nhiên của một đồng vị có thể được định nghĩa là khác nhau, từ lượng được tìm thấy trong tự nhiên đến lượng bao gồm 100% nguyên tử được đề cập. Ví dụ, các hợp chất có thể kết hợp các đồng vị phóng xạ, chẳng hạn như triti (^3H), iot-125 (^{125}I) hoặc cacbon-14 (^{14}C), hoặc đồng vị không phóng xạ, chẳng hạn như deuterium (^2H) hoặc carbon-13 (^{13}C). Các biến thể đồng vị như vậy có thể cung cấp các tiện ích bổ sung cho những tiện ích được mô tả ở nơi khác trong ứng dụng này. Ví dụ, các biến thể đồng vị của các hợp chất theo sáng chế có thể tìm thấy công dụng bổ sung, bao gồm nhưng không giới hạn ở, như thuốc thử chẩn đoán và/hoặc hình ảnh, hoặc như các chất điều trị gây độc tế bào/độc phóng xạ. Ngoài ra, các biến thể đồng vị của các hợp chất theo sáng chế có thể có các đặc điểm dược động học và dược lực học bị thay đổi có thể góp phần nâng cao tính an toàn, khả năng dung nạp hoặc hiệu quả trong quá trình điều trị. Tất cả các biến thể đồng vị của các hợp chất theo sáng chế, dù có phóng xạ hay không, đều nhằm mục đích bao trùm trong phạm vi của sáng chế.

Các hợp chất

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



hoặc muối được dụng, tiền dược chất hoặc chất đồng phân lập thể sinh học của chúng, trong đó:

A là nhóm heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh không được thế hoặc được thế bằng một đến năm thành viên được chọn độc lập từ nhóm gồm có halogen, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkoxy, OH, và CN;
 X^1 là C_{1-3} alkylen, không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai thành viên được

chọn độc lập từ nhóm gồm có C_{1-2} alkyl và CO_2H ;

R^{2a} và R^{2b} mỗi nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm gồm có H, C_{1-8} alkyl, C_{1-8} haloalkyl, $-Y$, $-X^2-CO_2R^a$, $-X^2-OR^a$, $-X^2-NR^aR^b$, $-X^2-C(O)NR^aR^b$, $-X^2-SO_2R^a$, $-X^2-SO_2NR^aR^b$, $-X^2-SO_3R^a$ và $-X^2-Y$ trong đó mỗi X^2 là C_{1-6} alkylen và C_{1-8} alkyl hoặc C_{1-6} alkylen bất kỳ, không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai thành viên được chọn độc lập từ nhóm gồm có OH, SO_2NH_2 , $C(O)NH_2$, $C(O)NHOH$, PO_3H_2 , CO_2C_{1-8} alkyl và CO_2H , và mỗi Y được chọn từ nhóm gồm có C_{3-6} xycloalkyl, C_{4-8} heterocyclyl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, mỗi loại không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn thành viên được chọn độc lập từ nhóm gồm có oxo, OH, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, C_{1-4} hydroxyalkoxy, SO_2NH_2 , $C(O)NH_2$, $C(O)NHOH$, PO_3H_2 , CO_2C_{1-8} alkyl, SO_3H và CO_2H ;

hoặc R^{2a} và R^{2b} được kết hợp để tạo thành vòng có từ 4 đến 9 cạnh hoặc vòng xoắn, có từ không đến hai đỉnh vòng là dị nguyên tử bổ sung được chọn từ O, N hoặc S; trong đó vòng này được tạo thành bằng cách kết hợp R^{2a} và R^{2b} , không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 4 thành viên được chọn độc lập từ nhóm gồm có oxo, C_{1-8} alkyl, C_{1-8} haloalkyl, C_{1-8} hydroxyalkyl, $-X^3-CO_2R^a$, $-X^3-OR^a$, $-X^3-NR^aR^b$, $-X^3-C(O)NR^aR^b$, $-X^3-SO_2R^a$, $-X^3-SO_2NR^aR^b$, $-X^3-N(R^b)SO_2R^a$, và $-X^3-SO_3R^a$; trong đó X^3 là liên kết hoặc C_{1-6} alkylen;

R^3 và R^4 mỗi nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm gồm có H, F, Cl, CN, CH_3 , OCH_3 , CH_2CH_3 và CF_3 ;

chỉ số dưới n là 0, 1, 2 hoặc 3;

mỗi R^{3a} được chọn độc lập từ nhóm gồm có H, F, Cl, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkyl, C_{1-3} haloalkoxy, C_{2-3} alkenyl và CN;

R^6 , R^7 và R^8 mỗi nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm gồm có H, F, Cl, CN, CH_3 , OCH_3 , CH_2CH_3 và CF_3 ;

Z được chọn từ nhóm gồm có:

- i) vòng dị vòng không thơm một vòng, hai vòng, hoặc xoắn vòng, được thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm oxo và được thế tùy ý bằng tối đa bốn R^a và/hoặc R^b ; và
- ii) vòng heteroaryl đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh, được thế tùy ý bằng một đến ba R^c ;

mỗi R^a được chọn độc lập từ nhóm gồm có H, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, C_{1-6} alkylen- CO_2H , và C_{1-6} alkylen- SO_3H ;

mỗi R^b được chọn độc lập từ nhóm gồm có H, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, C_{1-6} alkylen- CO_2H , và C_{1-6} alkylen- SO_3H , mỗi nhóm trong số đó không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai thành viên được chọn độc lập từ OH, SO_2NH_2 , $C(O)NH_2$, $C(O)NHOH$, PO_3H_2 , CO_2C_{1-8} alkyl và CO_2H ;

và R^a và R^b , khi được gắn vào cùng nguyên tử nitơ, được kết hợp tùy ý để tạo thành vòng có 4 đến 8 cạnh, hoặc vòng xoắn không được thế hoặc được thế bằng halogen, OH, SO_2NH_2 , $C(O)NH_2$, $C(O)NHOH$, PO_3H_2 , CO_2C_{1-8} alkyl hoặc CO_2H ;

mỗi R^c được chọn độc lập từ nhóm gồm có H, halogen, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, $-Y^1$, $-X^4-CO_2R^a$, $-O-X^4-CO_2R^a$, $-X^4-OR^a$, $-X^4-NR^aR^b$, $-X^4-C(O)NR^aR^b$, $-O-X^4-C(O)NR^aR^b$, $-X^4-SO_2R^a$, $-X^4-SO_2NR^aR^b$, $-X^4-SO_3R^a$, và $-N(R^a)-X^4-CO_2R^a$, trong đó mỗi X^4 là liên kết hoặc C_{1-6} alkylen, và mỗi Y^1 được chọn từ nhóm gồm C_{3-6} xycloalkyl và C_{4-8} heterocyclyl; và tùy ý hai R^c trên các đỉnh vòng liên kề được kết hợp để tạo thành vòng dị vòng dung hợp có 5 hoặc 6 cạnh.

Theo một nhóm các phương án, hợp chất có công thức (I) là các hợp chất trong đó A là heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh không được thế hoặc được thế bằng từ một đến ba thành viên được chọn độc lập từ nhóm gồm có halogen, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, C_{1-3} alkoxy, OH, và CN. Theo một nhóm các phương án, hợp chất có công thức (I) là các hợp chất trong đó A là heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh không được thế hoặc được thế bằng từ một đến ba thành viên được chọn độc lập từ nhóm gồm có halogen, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, C_{1-3} alkoxy và CN.

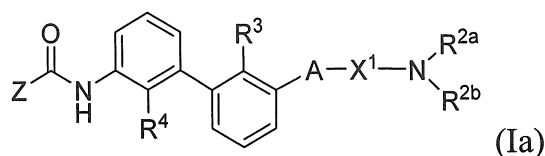
Theo một nhóm các phương án, hợp chất có công thức (I) là các hợp chất trong đó A là nhóm dị vòng 6 cạnh không được thế hoặc được thế với từ một đến ba thành viên được chọn độc lập từ nhóm gồm có halogen, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, C_{1-3} alkoxy, OH, và CN. Theo một nhóm các phương án, hợp chất có công thức (I) là các hợp chất trong đó A là nhóm dị vòng 6 cạnh không được thế hoặc được thế với từ một đến ba thành viên được chọn độc lập từ nhóm gồm có halogen, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, C_{1-3} alkoxy và CN.

Theo một nhóm các phương án, hợp chất có công thức (I) là các hợp chất trong đó A là nhóm heteroaryl 6 cạnh được chọn độc lập từ nhóm gồm có pyridin, pyrimidin,

pyrazin và 1,2,4-triazin, mỗi nhóm nêu trên không được thể hoặc được thể bằng một hoặc hai thành viên được chọn độc lập từ nhóm gồm có CF_3 , OH, Et, CN, OCH_3 và F. Theo một nhóm các phương án, hợp chất có công thức (I) là các hợp chất trong đó A là nhóm heteroaryl 6 cạnh được chọn độc lập từ nhóm gồm có pyridin, pyrimidin, pyrazin và 1,2,4-triazin, mỗi nhóm nêu trên không được thể hoặc được thể bằng một hoặc hai thành viên được chọn độc lập từ nhóm gồm có OCH_3 và F.

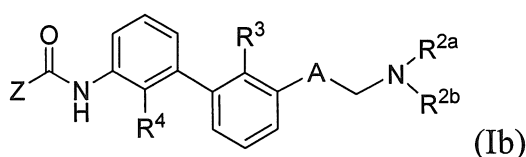
Theo một nhóm các phương án, hợp chất có công thức (I) là các hợp chất trong đó không được thể hoặc được thể bằng một hoặc hai thành viên được chọn độc lập từ nhóm gồm có CF_3 , OH, Et, CN, OCH_3 và F. Theo một nhóm các phương án, hợp chất có công thức (I) là các hợp chất trong đó không được thể hoặc được thể bằng một hoặc hai thành viên được chọn độc lập từ nhóm gồm có OCH_3 và F.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) được biểu diễn bằng công thức (Ia):



trong đó các nhóm R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^4 , A, X^1 và Z có các nghĩa được cung cấp cho công thức (I).

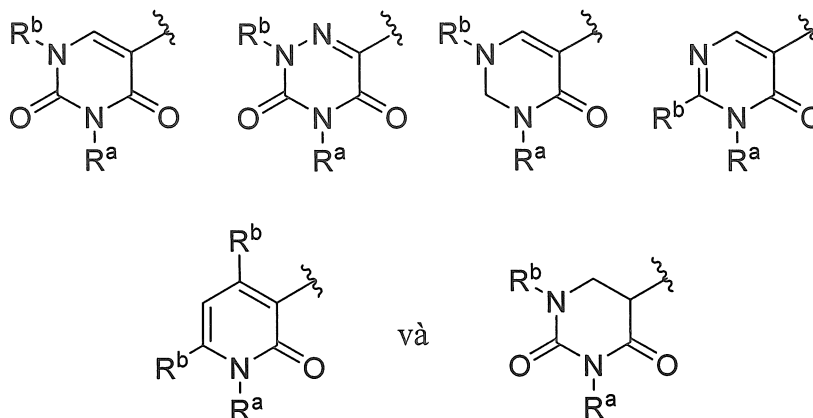
Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) được biểu diễn bằng công thức (Ib):



trong đó các nhóm R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^4 , A và Z có các nghĩa được cung cấp cho công thức (I).

Theo các phương án đã chọn, bao gồm phương án bất kỳ đã lưu ý ở trên liên quan đến các hợp chất có công thức (I), (Ia), hoặc (Ib), các phương án khác là các hợp chất trong đó Z là vòng dị vòng không thơm có 5 hoặc 6 cạnh, được thể tùy ý bằng một hoặc hai nhóm oxo và được thể tùy ý bằng R^a và/hoặc R^b .

Theo một số phương án đã chọn, các hợp chất có công thức (I), (Ia), hoặc (Ib), là các hợp chất trong đó Z là vòng dị vòng không thơm có công thức được chọn từ nhóm gồm có:



Theo một số phương án đã chọn, các hợp chất có công thức (I), (Ia), hoặc (Ib), là các hợp chất trong đó Z là vòng dị vòng không thơm được chọn từ nhóm gồm có piperidinyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, và tetrahydrofuranyl, mỗi nhóm nêu trên được thế tùy ý tối đa bốn R^a và/hoặc R^b .

Theo một số phương án đã chọn, các hợp chất có công thức (I), (Ia), hoặc (Ib), là các hợp chất trong đó Z là vòng dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh, được thế tùy ý bằng một đến ba R^c ; và vòng dị vòng nêu trên được chọn từ nhóm gồm pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, oxazolyl, thiazolyl, và pyrazolyl.

Theo một số phương án đã chọn, các hợp chất có công thức (I), (Ia), hoặc (Ib), là các hợp chất trong đó Z là vòng heteroaryl đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh, được thế tùy ý bằng một đến ba R^c ; và vòng dị vòng nêu trên được chọn từ nhóm gồm pyridinyl, pyrimidinyl và pyrazinyl.

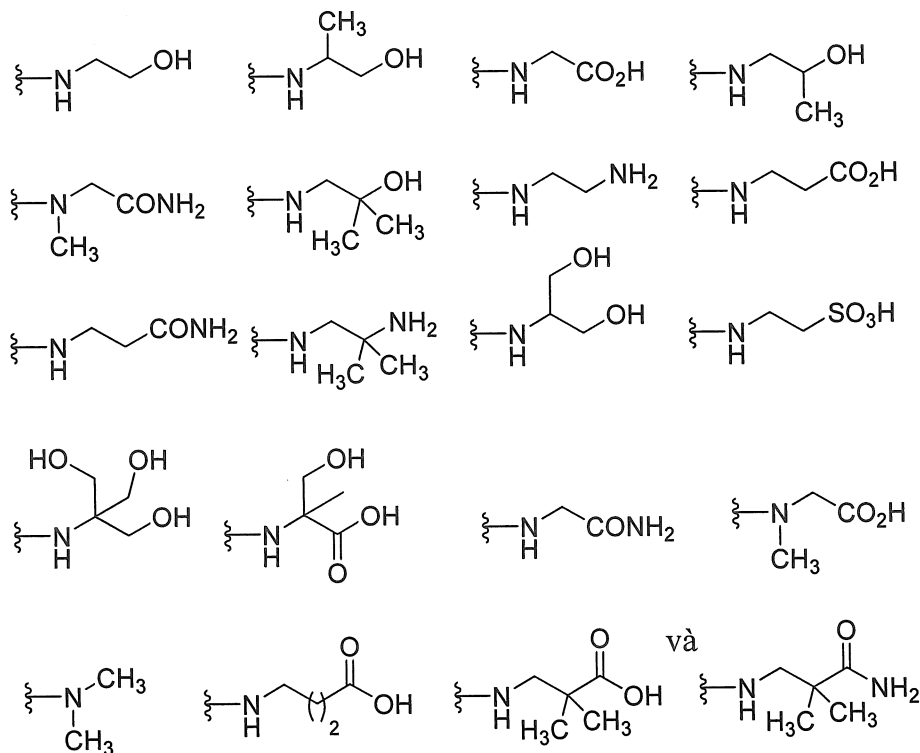
Theo các phương án đã chọn, bao gồm phương án bất kỳ đã lưu ý ở trên liên quan đến các hợp chất có công thức (I), (Ia), hoặc (Ib), các phương án khác là các hợp chất trong đó nhóm A là nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh và không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai thành viên được chọn độc lập từ OCH_3 và F.

Theo các phương án đã chọn, bao gồm phương án bất kỳ đã lưu ý ở trên liên quan đến các hợp chất có công thức (I), (Ia), hoặc (Ib), các phương án khác là các hợp chất trong đó R^{2a} và R^{2b} đều là H.

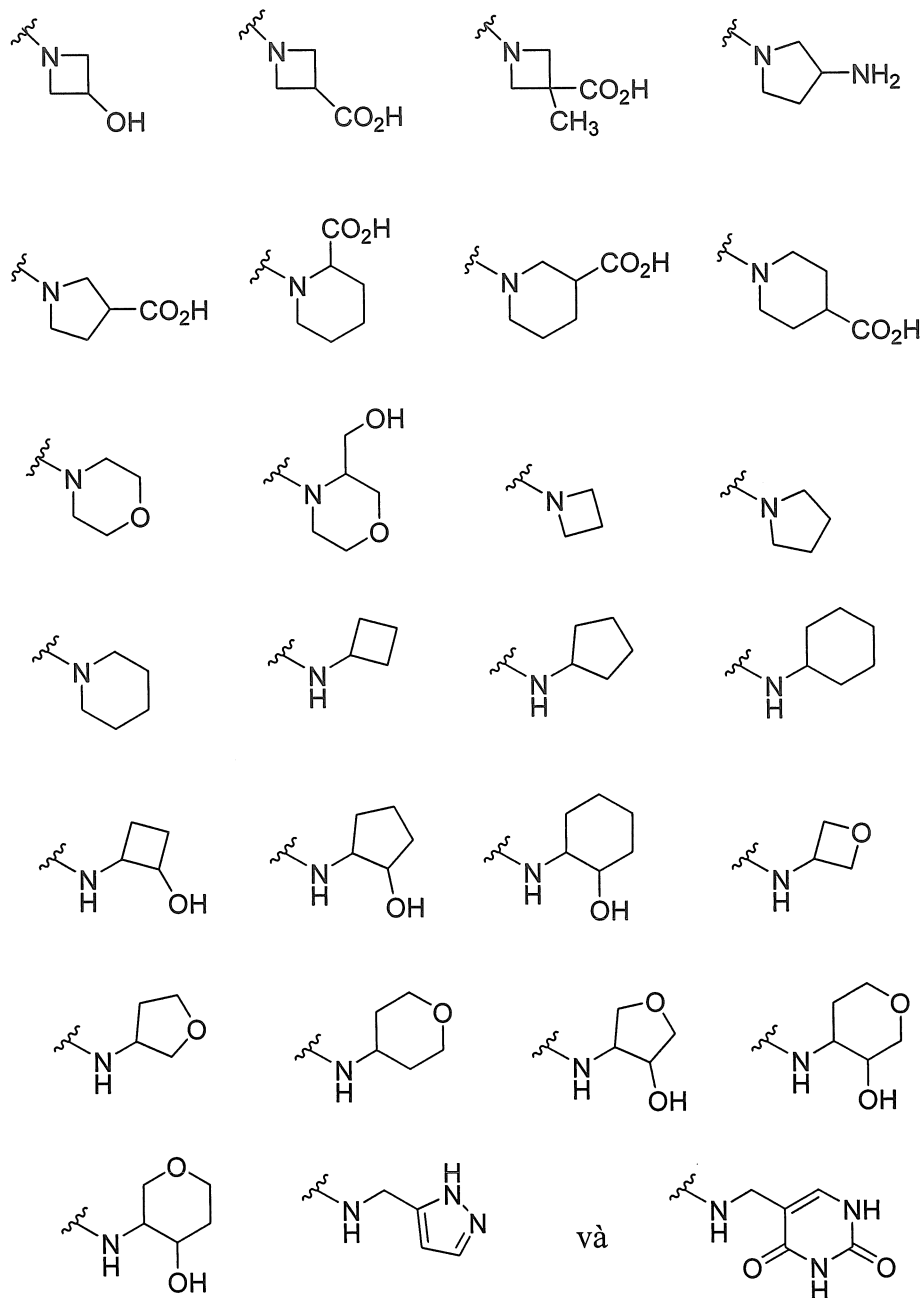
Theo các phương án đã chọn, bao gồm phương án bất kỳ đã lưu ý ở trên liên quan đến các hợp chất có công thức (I), (Ia), hoặc (Ib), các phương án khác là các hợp chất trong đó R^{2a} và R^{2b} được kết hợp để tạo thành vòng có 4 đến 9 cạnh hoặc vòng xoắn, tùy ý có một hoặc hai đỉnh vòng bổ sung được chọn từ O, N hoặc S; trong đó vòng hoặc vòng xoắn nêu trên được thế bằng 0 đến 4 nhóm thế được chọn độc lập từ nhóm gồm có oxo, C_{1-8} alkyl, C_{1-8} haloalkyl, C_{1-8} hydroxyalkyl, $-X^2-CO_2R^a$, $-X^2-OR^a$, -

$X^2-NR^aR^b$, $-X^2-C(O)NR^aR^b$, $-X^2-SO_2R^a$, $-X^2-SO_2NR^aR^b$, và $-X^2-SO_3R^a$; trong đó X^2 là liên kết hoặc C_{1-6} alkylen.

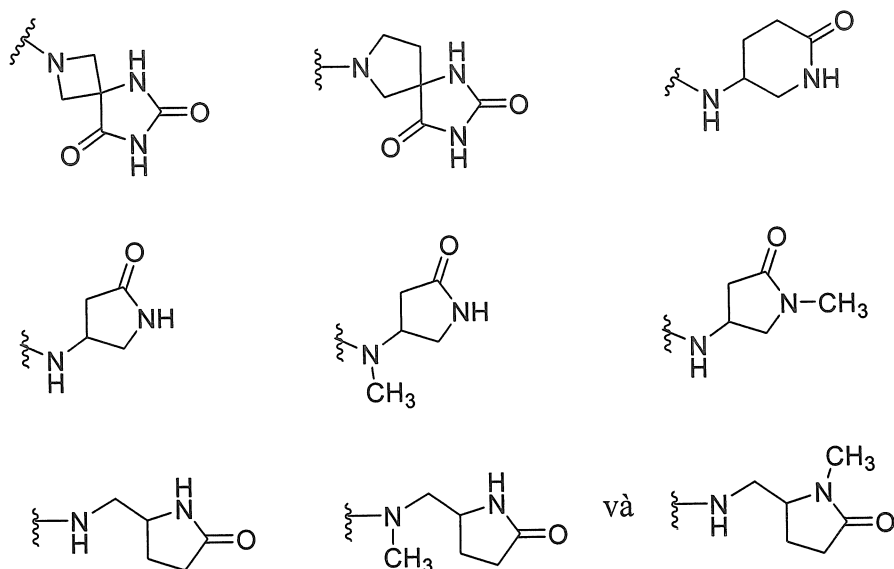
Theo các phương án đã chọn, bao gồm phương án bất kỳ đã lưu ý ở trên liên quan đến các hợp chất có công thức (I), (Ia), hoặc (Ib), các phương án khác là các hợp chất trong đó $-N(R^{2a})(R^{2b})$ được chọn từ nhóm gồm có:



Theo các phương án đã chọn, bao gồm phương án bất kỳ đã lưu ý ở trên liên quan đến các hợp chất có công thức (I), (Ia), hoặc (Ib), các phương án khác là các hợp chất trong đó $-N(R^{2a})(R^{2b})$ được chọn từ nhóm gồm có:



Theo các phương án đã chọn, bao gồm phương án bất kỳ đã lưu ý ở trên liên quan đến các hợp chất có công thức (I), (Ia), hoặc (Ib), các phương án khác là các hợp chất trong đó $-N(R^{2a})(R^{2b})$ được chọn từ nhóm gồm có:



Theo các phương án đã chọn, bao gồm phương án bất kỳ đã lưu ý ở trên liên quan đến các hợp chất có công thức (I), (Ia), hoặc (Ib), các phương án khác là các hợp chất trong đó R^{2a} là H hoặc C_{1-8} alkyl; và R^{2b} là $-Y$ hoặc $-X^2-Y$.

Theo các phương án đã chọn, bao gồm phương án bất kỳ đã lưu ý ở trên liên quan đến các hợp chất có công thức (I), (Ia), hoặc (Ib), các phương án khác là các hợp chất trong đó R^{2a} là H hoặc C_{1-8} alkyl; R^{2b} là $-Y$ hoặc $-X^2-Y$; và Y được chọn từ nhóm gồm C_{3-6} xycloalkyl và C_{4-8} heterocyclyl, mỗi nhóm nêu trên được thể tùy ý thêm bằng một đến bốn nhóm thế được chọn độc lập từ nhóm gồm có oxo, OH, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, C_{1-4} hydroxyalkoxy, SO_2NH_2 , $C(O)NH_2$, $C(O)NHOH$, PO_3H_2 , CO_2C_{1-8} alkyl, và CO_2H .

Theo các phương án đã chọn, bao gồm phương án bất kỳ đã lưu ý ở trên liên quan đến các hợp chất có công thức (I), (Ia), hoặc (Ib), các phương án khác là các hợp chất trong đó R^3 và R^4 mỗi nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm gồm có F, Cl, CN, CH_3 , OCH_3 , CH_2CH_3 và CF_3 . Theo các phương án đã chọn, bao gồm phương án bất kỳ đã lưu ý ở trên liên quan đến các hợp chất có công thức (I), (Ia), hoặc (Ib), các phương án khác là các hợp chất trong đó R^3 và R^4 mỗi nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm gồm có H, F, Cl, CN, CH_3 , và CF_3 .

Theo các phương án đã chọn, bao gồm phương án bất kỳ đã lưu ý ở trên liên quan đến các hợp chất có công thức (I), (Ia), hoặc (Ib), các phương án khác là các hợp chất trong đó hợp chất này được chọn từ Bảng 1.

Theo các phương án đã chọn, bao gồm phương án bất kỳ đã lưu ý ở trên liên quan đến các hợp chất có công thức (I), (Ia), hoặc (Ib), các phương án khác là các hợp

chất trong đó hợp chất này được chọn từ Bảng 1, có hoạt tính ++ hoặc +++.

Theo các phương án đã chọn, bao gồm phương án bất kỳ đã lưu ý ở trên liên quan đến các hợp chất có công thức (I), (Ia), hoặc (Ib), các phương án khác là các hợp chất trong đó hợp chất này được chọn từ Bảng 1, có hoạt tính +++.

Ngoài các hợp chất được cung cấp ở trên, các muối được dụng của các hợp chất đó cũng được cung cấp. Theo một số phương án, các muối được dụng được chọn từ amoni, canxi, magie, kali, natri, kẽm, arginin, betain, cafein, cholin, N, N'-dibenzyletylendiamin, dietylamin, 2-dietylaminooctanol, 2-dimetylaminooctanol, etanolamin, etylendiamin, N-etylmorpholin, N-etylpiperidin, glucamin, glucosamin, histidin, hydrabamin, isopropylamin, lysin, metylglucamin, morpholin, piperazin, piperadin, procain, purin, theobromin, trietylamin, trimetylamin, trimetylamin, trietylamin, trimetylamin monohydrocarbonic, phosphoric, monohydrophosphoric, dihydrophosphoric, axetic, propionic, isobutyric, malonic, benzoic, succinic, suberic, fumaric, mandelic, phthalic, benzensulfonic, p-tolylsulfonic, axit xitric, tartaric, metansulfonic, axit arginat, gluconit, arginat. Theo một số phương án, các muối được dụng được chọn từ amoni, canxi, magie, kali, natri, clohydric, cacbonic, monohydrogencarbonic, phosphoric, monohydrogenphosphoric, dihydrophosphoric, axetic, propionic, isobutyric, malonic, benzoic, succinic, suberic, fumaric, mandelic, phthalic, benzensulfonic, p-tolylsulfonic, xitric, tartaric, metansulfonic, arginat, axit glucuronic và axit galactunoric. Theo một số phương án, các muối được dụng là natri hoặc clohydric.

Ngoài các dạng muối, sáng chế đề xuất các hợp chất xuất hiện ở dạng tiền dược chất. Tiền dược chất của các hợp chất được mô tả ở đây là các hợp chất dễ dàng trải qua các biến đổi hóa học trong các điều kiện sinh lý để tạo ra các hợp chất theo sáng chế. Ngoài ra, các tiền dược chất có thể được chuyển hoá thành các hợp chất theo sáng chế bằng phương pháp hóa học hoặc sinh hóa trong môi trường *ex vivo*. Ví dụ, tiền chất có thể được chuyển hoá thành các hợp chất theo sáng chế khi được đặt trong bộ phận chứa của miếng dán thẩm thấu qua da cùng với thuốc thử enzym hoặc hóa học thích hợp.

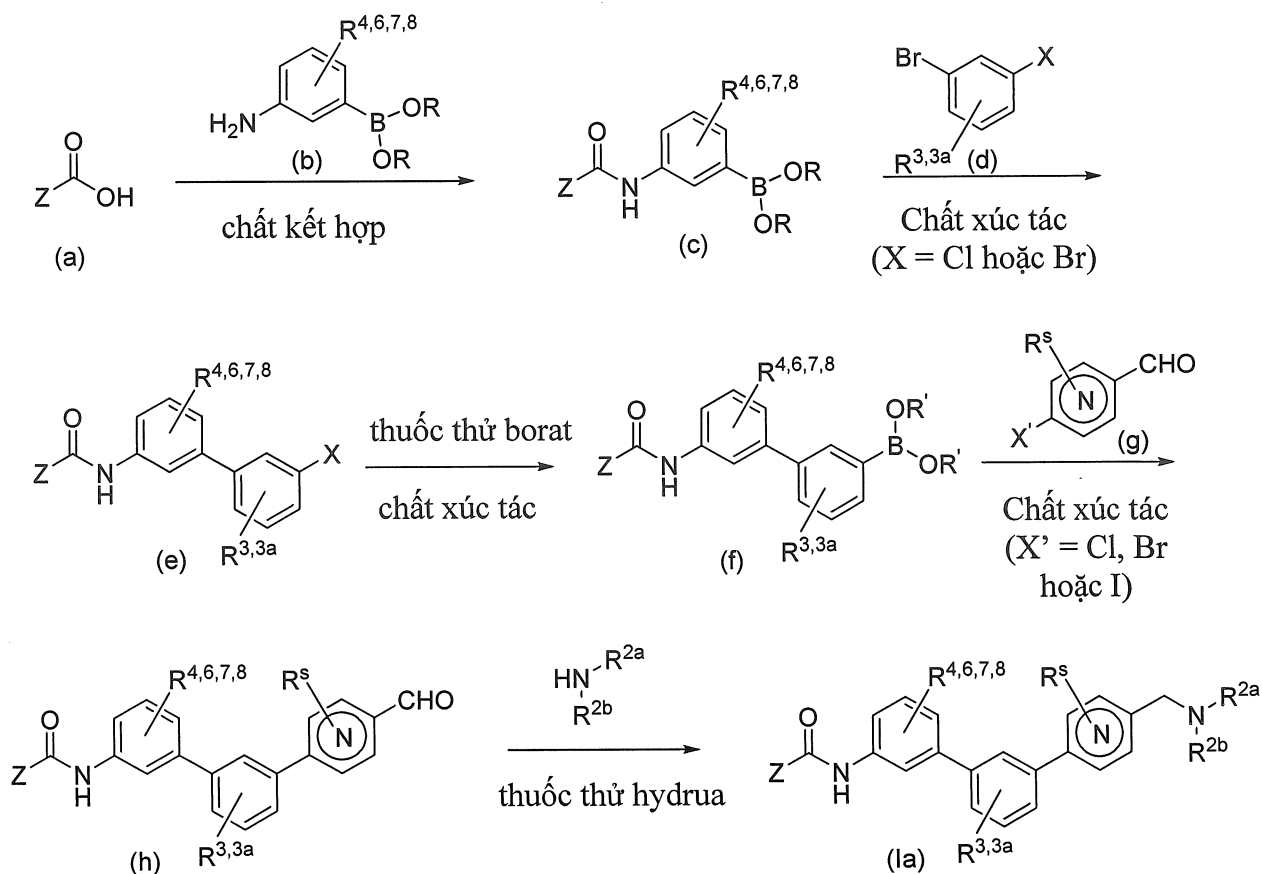
Este có thể được sử dụng làm tiền dược chất cho axit cacboxylic tương ứng. Este C₁₋₁₀ alkyl hoặc este C₁₋₁₀ haloalkyl có thể được sử dụng làm tiền dược chất cho axit cacboxylic tương ứng. Có thể dùng các este sau: este tert-butyl, este metyl, este

ethyl, este isopropyl.

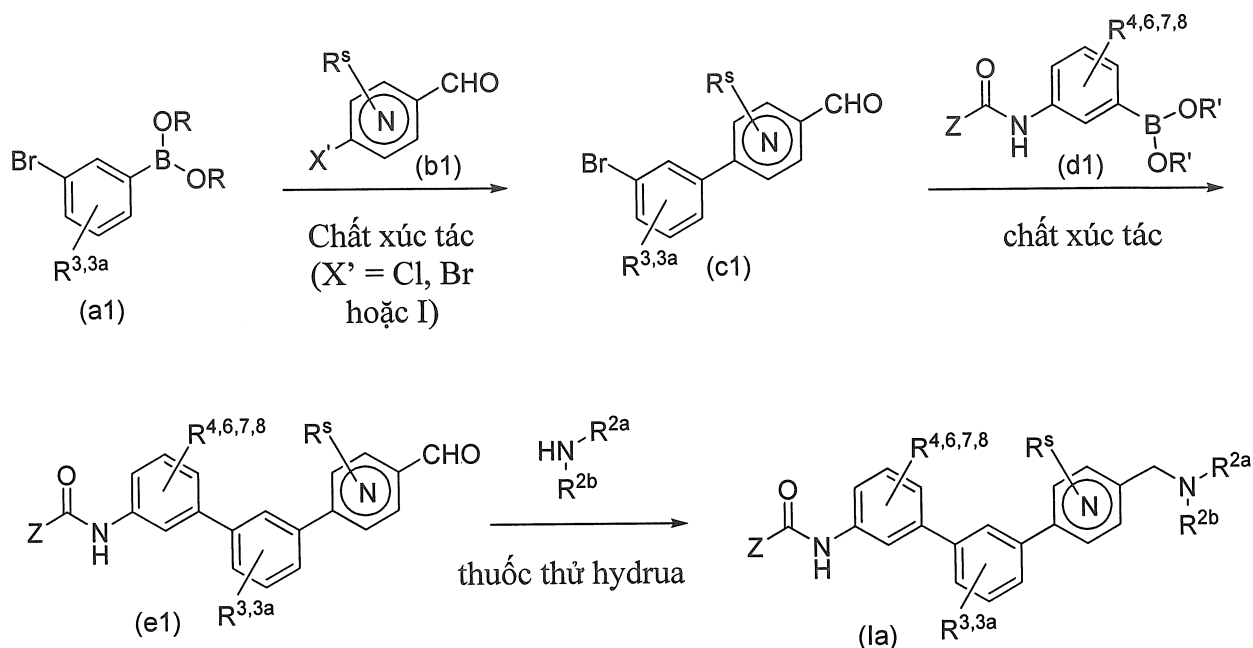
Phương pháp điều chế

Ngoài các phương pháp được mô tả trong các Ví dụ dưới đây, các phương pháp chung để điều chế các chất có công thức (I) được cung cấp trong các Sơ đồ 1 và 2.

Sơ đồ 1



Sơ đồ 2



Theo cách tiếp cận khác dựa trên sự kết hợp Suzuki, hợp chất boronat (a1) có thể được kết hợp với aldehyt (b1) để tạo thành sản phẩm cộng aryl-heteroaryl (c1), mà khi trải qua quá trình kết hợp kiểu Suzuki thứ hai với (d1), tạo ra aldehyt triaryl (e1). Như trong Sơ đồ 1, amin hóa khử aldehyt này bằng $\text{HNR}^{2a}\text{R}^{2b}$ sau đó có thể tạo ra các hợp chất có công thức (Ia).

Dược phẩm

Ngoài các hợp chất được đề xuất ở đây, các chế phẩm của những hợp chất này sẽ thường chứa chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng.

Thuật ngữ "chế phẩm" như được sử dụng ở đây được dự định bao gồm sản phẩm bao gồm các thành phần được chỉ định với lượng được chỉ định, cũng như sản phẩm bất kỳ tạo ra, trực tiếp hoặc gián tiếp, từ sự kết hợp của các thành phần được chỉ định với lượng được chỉ định. "Dược dụng" có nghĩa là chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược phải tương thích với các thành phần khác của chế phẩm và không gây độc hại cho người nhận.

Theo một phương án khác, dược phẩm bao gồm hợp chất theo sáng chế bao gồm hợp chất có công thức (I), (Ia), hoặc (Ib), hoặc muối dược dụng của chúng, và tá dược dược dụng, được đề xuất.

Theo một số phương án, chế phẩm dược phẩm còn bao gồm một hoặc nhiều tác nhân điều trị bổ sung. Theo một số phương pháp, một hoặc nhiều tác nhân điều trị bổ sung được chọn từ nhóm gồm chất kháng khuẩn, chất kháng vi-rút, chất gây độc tế

bào, chất điều biến biểu hiện gen, chất hóa trị liệu, chất chống ung thư, chất chống tạo mạch, tác nhân trị liệu miễn dịch, tác nhân kháng học môn, tác nhân chống xơ hóa, xạ trị, tác nhân xạ trị, chất chống sinh u và chất chống tăng sinh. Theo một số phương án, một hoặc nhiều tác nhân điều trị bổ sung là chất đối kháng thụ thể chemokin và/hoặc chất đối kháng thụ thể hấp dẫn hóa học, bao gồm nhưng không giới hạn ở, CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CCR11, CCR12, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, CXCR6, CXCR7, C3aR, và/hoặc C5aR. Các chất đối kháng thụ thể chemokin và/hoặc hóa trị được biết đến trong lĩnh vực này và được mô tả trong, ví dụ, WO2007/002667, WO2007/002293, WO/2003/105853, WO2007/022257, WO/2007/059108, WO/2007/044804, WO2007/115232, WO2007/115231, WO2008/147815, WO2010/030815, WO2010/075257, WO2011/163640, WO2010/054006, WO2010/051561, WO2011/035332, WO2013/082490, WO2014, WO2014/082490, WO2014/082490, WO2954/100735, WO2014/089495, WO2015/084842, WO2016/187393, WO2017/127409, WO2017/087607, WO2017/087610, WO2017/176620, WO2018/222598, WO2018/222601, WO2013/130811, WO2006/008431, WO2009/038847, WO2008/008375, WO2008/008374, WO2008/010934, WO2009/009740, WO2005/112925, WO2005/112916, WO2005/113513, WO2004/085384, WO2004/046092. Các chất đối kháng thụ thể chemokin và/hoặc hóa chất cũng bao gồm CCX354, CCX9588, CCX140, CCX872, CCX598, CCX6239, CCX9664, CCX2553, CCX3587, CCX3624, CCX2991, CCX282, CCX025, CCX507, CCX865630, CCX507, CCX865630, CCX507, CCX865630, CCX168, CCX168-M1, CCX3022 và/hoặc CCX3384.

Các dược phẩm để sử dụng các hợp chất theo sáng chế có thể được trình bày một cách thuận tiện dưới dạng đơn vị liều lượng và có thể được bào chế bằng phương pháp bất kỳ được biết đến trong lĩnh vực dược phẩm và phân phối thuốc. Tất cả các phương pháp đều bao gồm bước kết hợp hoạt chất liên kết với chất mang tạo thành một hoặc nhiều thành phần phụ. Nói chung, dược phẩm được bào chế bằng cách kết hợp thành phần hoạt tính đồng nhất và liên kết chặt chẽ với chất mang lỏng hoặc chất mang rắn được phân chia mịn hoặc cả hai, và sau đó, nếu cần, định hình sản phẩm thành chế phẩm mong muốn. Trong dược phẩm, hợp chất có hoạt tính được bao gồm với một lượng đủ để tạo ra tác dụng mong muốn đối với quá trình hoặc tình trạng bệnh.

Các dược phẩm có chứa thành phần hoạt tính có thể ở dạng thích hợp để sử

dùng bằng miệng, ví dụ, như viên nén, viên ngậm dẹt, viên ngậm, hỗn dịch trong nước hoặc dầu, bột hoặc hạt phân tán, nhũ tương và tự nhũ tương như được mô tả trong Đơn đăng ký sáng chế Mỹ số 2002-0012680, viên nang cứng hoặc mềm, xi-rô, còn ngọt, dung dịch, miếng dán má, gel uống, kẹo cao su, viên nén nhai, bột sủi bọt và viên nén sủi bọt. Các chế phẩm dùng để uống có thể được bào chế theo phương pháp bất kỳ đã biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật để sản xuất được phẩm và các chế phẩm đó có thể chứa một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm gồm có chất làm ngọt, chất tạo hương vị, chất tạo màu, chất chống oxy hóa và chất bảo quản để tạo ra các chế phẩm được dùng hấp dẫn và ngon miệng. Viên nén chứa thành phần hoạt tính trong hỗn hợp với các tá dược được dùng không độc hại phù hợp để sản xuất viên nén. Các tá dược này có thể là ví dụ, chất pha loãng trợ, chẳng hạn như xenluloza, silicon dioxit, nhôm oxit, canxi cacbonat, natri cacbonat, glucoza, manitol, sorbitol, lactoza, canxi phosphat hoặc natri phosphat; chất tạo hạt và gây rã, ví dụ, tinh bột ngô, hoặc axit alginic; chất liên kết, ví dụ PVP, xenluloza, PEG, tinh bột, gelatin hoặc keo, và chất bôi trơn, ví dụ magie stearat, axit stearic hoặc hoạt thạch. Viên nén có thể không được bao hoặc chúng có thể được bao, dùng trong ruột hoặc bằng đường khác, bằng các kỹ thuật đã biết để làm chậm quá trình phân hủy và hấp thu trong đường tiêu hóa và do đó cung cấp tác dụng duy trì trong thời gian dài hơn. Ví dụ, có thể sử dụng nguyên liệu làm chậm thời gian như glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat. Chúng cũng có thể được bao bởi các kỹ thuật được mô tả trong bằng sáng chế của Mỹ số US 4,256,108; 4,166,452; và 4,265,874 để tạo thành viên nén trị liệu thẩm thấu để giải phóng có kiểm soát.

Các chế phẩm để sử dụng bằng đường uống cũng có thể được trình bày dưới dạng viên nang gelatin cứng trong đó thành phần hoạt tính được trộn với chất pha loãng rắn trợ, ví dụ, canxi cacbonat, canxi phosphat hoặc cao lanh, polyetylen glycol (PEG) với nhiều kích cỡ trung bình khác nhau (ví dụ, PEG400, PEG4000) và một số chất hoạt động bề mặt như cremophor hoặc solutol, hoặc dưới dạng viên nang gelatin mềm, trong đó thành phần hoạt chất được trộn với nước hoặc môi trường dầu, ví dụ như dầu đậu phộng, parafin lỏng, hoặc dầu ô liu. Ngoài ra, nhũ tương có thể được trộn với thành phần không trộn lẫn với nước như dầu và được làm ổn định bằng các chất hoạt động bề mặt như mono- hoặc di-glyxerit, PEG este và các chất tương tự.

Hỗn dịch trong nước chứa các nguyên liệu có hoạt tính trong hỗn hợp trộn lẫn với với tá dược thích hợp để tạo ra hỗn dịch trong nước. Tá dược như vậy là chất tạo

huyền phù, ví dụ natri carboxymetylxenluloza, metylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, natri alginat, polyvinyl-pyrrolidon, gồm tragacanth và gồm acacia; tác nhân phân tán hoặc làm ướt có thể là phosphat tự nhiên, ví dụ lexitin, hoặc sản phẩm ngưng tụ của ankylen oxit với axit béo, ví dụ polyoxy-etylen stearat, hoặc sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với rượu béo mạch dài, ví dụ heptadecaetylenoxyetanol, hoặc sản phẩm trùng ngưng của etylen oxit với este một phần có nguồn gốc từ axit béo và hexitol như polyoxyetylen sorbitol monooleat, hoặc sản phẩm trùng ngưng của etylen oxit với este một phần thu được từ axit béo và anhydrit hexitol, ví dụ polyetylen sorbitan monooleat. Hỗn dịch trong nước cũng có thể chứa một hoặc nhiều chất bảo quản, ví dụ như etyl, hoặc n-propyl, p-hydroxybenzoat, một hoặc nhiều chất tạo màu, một hoặc nhiều chất tạo hương vị và một hoặc nhiều chất làm ngọt, chẳng hạn như sucroza hoặc sacarin.

Hỗn dịch trong dầu có thể được bào chế bằng cách tạo huyền phù thành phần hoạt tính trong dầu thực vật, ví dụ như dầu lạc, dầu ô liu, dầu mè hoặc dầu dừa, hoặc trong dầu khoáng như parafin lỏng. Hỗn dịch trong dầu có thể chứa chất làm đặc, ví dụ như sáp ong, parafin cứng hoặc rượu xetylic. Các chất tạo ngọt như các chất nêu trên, và các chất tạo vị có thể được thêm vào để tạo ra chế phẩm uống ngon miệng. Các chế phẩm này có thể được bảo quản bằng cách bổ sung chất chống oxy hóa như axit ascorbic.

Bột và hạt phân tán thích hợp để bào chế hỗn dịch trong nước bằng cách thêm nước để tạo ra thành phần hoạt tính trong hỗn hợp trộn lẫn với chất phân tán hoặc chất làm ướt, chất tạo huyền phù và một hoặc nhiều chất bảo quản. Các chất phân tán hoặc làm ướt và chất huyền phù thích hợp được lấy làm ví dụ về những chất được đề cập ở trên. Các tá dược bổ sung, ví dụ như chất làm ngọt, hương liệu và chất tạo màu, cũng có thể có mặt.

Dược phẩm theo sáng chế cũng có thể ở dạng nhũ tương dầu trong nước. Pha dầu có thể là dầu thực vật, ví dụ dầu ô liu hoặc dầu lạc, hoặc dầu khoáng, ví dụ parafin lỏng hoặc hỗn hợp của những chất này. Các chất nhũ hóa thích hợp có thể là gồm có nguồn gốc tự nhiên, ví dụ gồm tragacanth và gồm acacia, phosphatit có nguồn gốc tự nhiên, ví dụ hạt đậu nành, lexitin và este hoặc este một phần có nguồn gốc từ axit béo và anhydrit hexitol, ví dụ sorbitan monooleat, và sản phẩm ngưng tụ của este từng phần nêu trên với etylen oxit, ví dụ polyoxyetylen sorbitan monooleat. Các nhũ tương cũng

có thể chứa các chất làm ngọt và tạo vị.

Xi-rô và cồn ngọt có thể được bào chế với các chất làm ngọt, ví dụ như glyxerol, propylen glycol, sorbitol hoặc sucroza. Các chế phẩm như vậy cũng có thể chứa chất khử mùi, chất bảo quản và hương liệu và chất tạo màu. Dung dịch uống có thể được bào chế kết hợp với ví dụ, xyclodextrin, PEG và các chất hoạt động bề mặt.

Dược phẩm có thể ở dạng hỗn dịch trong nước hoặc trong dầu có thể tiêm vô trùng. Hỗn dịch này có thể được bào chế theo kỹ thuật đã biết bằng cách sử dụng các chất phân tán hoặc làm ướt và chất tạo huyền phù thích hợp đã được đề cập ở trên. Chế phẩm tiêm vô trùng cũng có thể là dung dịch tiêm vô trùng hoặc hỗn dịch trong dung môi pha loãng hoặc dung môi không độc có thể chấp nhận được qua đường tiêm, ví dụ như dung dịch trong 1,3-butan diol. Trong số các chất dẫn và dung môi được chấp nhận mà có thể được sử dụng là nước, dung dịch Ringer và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, dầu cố định, vô trùng thường được sử dụng làm dung môi hoặc môi trường tạo huyền phù. Cho mục đích này, dầu cố định nhớt bất kỳ cũng có thể được sử dụng bao gồm mono- hoặc diglyxerit tổng hợp. Ngoài ra, các axit béo như axit oleic được sử dụng trong việc bào chế thuốc tiêm.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng dưới dạng thuốc đạn để đưa thuốc vào trực tràng. Các chế phẩm này có thể được bào chế bằng cách trộn được chất với tá dược không gây kích ứng thích hợp, là chất rắn ở nhiệt độ thường nhưng là chất lỏng ở nhiệt độ trực tràng và do đó sẽ tan chảy trong trực tràng để giải phóng được chất. Các nguyên liệu này bao gồm bơ ca cao và polyetylen glycol. Ngoài ra, các hợp chất có thể được sử dụng thông qua phân phối bằng mắt bằng cách có nghĩa là dung dịch hoặc thuốc mỡ. Hơn nữa, việc phân phối qua da của các hợp chất mong muốn có thể được thực hiện bằng phương tiện là các miếng dán điện di ion và loại tương tự. Để sử dụng tại chỗ, các loại kem, thuốc mỡ, thạch, dung dịch hoặc hỗn dịch, v.v., có chứa các hợp chất theo sáng chế được sử dụng. Như được sử dụng ở đây, việc bôi tại chỗ cũng có nghĩa là bao gồm việc sử dụng nước rửa miệng và nước súc họng.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được kết hợp với chất mang là polyme thích hợp cho chất mang được chất có thể nhắm mục tiêu. Các polyme như vậy có thể bao gồm polyvinylpyrrolidon, copolyme pyran, polyhydroxy-propyl-metacrylamit-phenol, polyhydroxyetyl-aspartamit-phenol, hoặc polyetylenoxit-polylysin được thể bằng các gốc palmitoyl. Hơn nữa, các hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với

chất mang là polyme phân hủy sinh học hữu ích để đạt được sự giải phóng có kiểm soát của dược chất, ví dụ axit polylactic, axit polyglycolic, copolyme của axit polylactic và polyglycolic, polyepsilon caprolacton, axit polyhydroxy butyric, polyorthoeste, polyaxetal, polydihydropyran, polycyanoacrylat và copolyme khối liên kết ngang hoặc lưỡng phần của hydrogel. Polyme và chất nền polyme bán thấm có thể được tạo thành các sản phẩm định hình, chẳng hạn như van, stent, ống, bộ phận giả và những thứ tương tự. Theo một phương án của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được kết hợp với polyme hoặc chất nền polyme bán thấm được tạo thành dưới dạng thiết bị stent hoặc ghép stent.

Phương pháp điều trị bệnh và rối loạn

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng làm chất điều biến miễn dịch. Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng làm chất chủ vận, chất đối kháng, chất chủ vận một phần, chất chủ vận ngược, chất ức chế PD-1 và/hoặc PD-L1 trong nhiều bối cảnh khác nhau, cả *in vitro* và *in vivo*. Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng làm chất ức chế tương tác protein protein PD-1/PD-L1. Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng làm chất ức chế PD-L1. Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng làm chất ức chế tương tác protein protein CD80/PD-L1. Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để ức chế sự tương tác giữa PD-1 và PD-L1 và/hoặc PD-1 và CD80 và/hoặc PD-1 và PD-L2 trong *in vitro* hoặc *in vivo*. Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để ức chế VISTA và/hoặc TIM-3. Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có thể là chất ức chế sự tương tác của protein protein PD-1/PD-L1 và chất ức chế của VISTA và/hoặc TIM-3. Theo một số phương án, ngoài việc là chất ức chế tương tác với protein protein PD-1/PD-L1, các hợp chất theo sáng chế có thể là chất ức chế CTLA-4 và/hoặc BTLA và/hoặc LAG-3 và/hoặc KLRG-1 và/hoặc 2B4 và/hoặc CD160 và/hoặc HVEM và/hoặc CD48 và/hoặc E-cadherin và/hoặc MHC-II và/hoặc galectin-9 và/hoặc CD86 và/hoặc PD-L2 và/hoặc VISTA và/hoặc TIM-3 và/hoặc CD80.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được cho tiếp xúc với thụ thể mà chúng tương tác, trong dung dịch nước và trong các điều kiện thích hợp để liên kết phối tử với thụ thể. Thụ thể này có thể tồn tại ở dạng huyền phù (ví dụ, trong màng hoặc chế phẩm tế bào đã phân lập), trong tế bào nuôi cấy hoặc phân lập, hoặc trong mô hoặc cơ quan.

Tốt hơn là, lượng hợp chất theo sáng chế được cho tiếp xúc với thụ thể phải đủ

để ức chế liên kết PD-1/PD-L1 *in vitro* như khi được đo, ví dụ, bằng cách sử dụng ELISA. Thụ thể có thể có ở dạng dung dịch hoặc hỗn dịch, trong chế phẩm tế bào nuôi cấy hoặc phân lập hoặc trong bệnh nhân.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế rất hữu ích để khôi phục và tăng cường việc hoạt hóa tế bào T. Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế rất hữu ích để tăng cường phản ứng miễn dịch ở bệnh nhân. Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế rất hữu ích để điều trị, ngăn ngừa hoặc làm chậm sự tiến triển của bệnh hoặc rối loạn trong nhiều lĩnh vực điều trị, chẳng hạn như ung thư và các bệnh truyền nhiễm.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị bệnh nhân mắc các chứng bệnh đáp ứng với sự điều biến tương tác protein PD-1/PD-L1.

Theo một số phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều biến đáp ứng miễn dịch qua trung gian là con đường truyền tín hiệu PD-1 ở đối tượng, bao gồm việc cho đối tượng dùng một lượng hợp chất theo sáng chế có hiệu quả điều trị bao gồm cả hợp chất có công thức (I), (Ia), hoặc (Ib), hoặc muối được dụng của chúng hoặc chế phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I), (Ia), hoặc (Ib), hoặc muối được dụng của chúng.

Theo một số phương án, sáng chế mô tả phương pháp tăng cường, kích thích, điều biến và/hoặc tăng đáp ứng miễn dịch ở đối tượng có nhu cầu, bao gồm việc cho đối tượng sử dụng một lượng hợp chất theo sáng chế có hiệu quả điều trị bao gồm hợp chất có công thức (I), (Ia), hoặc (Ib), hoặc muối được dụng của chúng hoặc chế phẩm của hợp chất theo sáng chế bao gồm hợp chất có công thức (I), (Ia), hoặc (Ib), hoặc muối được dụng của chúng.

Theo một số phương án, sáng chế mô tả phương pháp ức chế sự phát triển, tăng sinh hoặc di căn của tế bào ung thư ở đối tượng có nhu cầu, bao gồm việc cho đối tượng sử dụng một lượng hợp chất theo sáng chế có hiệu quả điều trị, bao gồm cả hợp chất có công thức (I), (Ia), hoặc (Ib), hoặc muối được dụng của chúng hoặc chế phẩm của hợp chất theo sáng chế bao gồm hợp chất có công thức (I), (Ia), hoặc (Ib), hoặc muối được dụng của nó.

Theo một số phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị đối tượng có nhu cầu, bao gồm việc cho đối tượng dùng một lượng hiệu quả trị liệu của hợp chất theo sáng chế bao gồm hợp chất có công thức (I), (Ia), hoặc (Ib), hoặc muối được dụng của

chúng hoặc chế phẩm của hợp chất theo sáng chế bao gồm hợp chất có công thức (I), (Ia), hoặc (Ib), hoặc muối được dụng của chúng.

Theo một số phương án, đối tượng mắc bệnh hoặc rối loạn được chọn từ nhóm gồm có bệnh truyền nhiễm, bệnh truyền nhiễm do vi khuẩn, bệnh truyền nhiễm do vi rút, bệnh truyền nhiễm do nấm, khối u đặc, bệnh ác tính huyết học, bệnh rối loạn miễn dịch, bệnh viêm nhiễm và ung thư. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn được chọn từ nhóm gồm khối u ác tính, u nguyên bào thần kinh đệm, khối u thực quản, ung thư biểu mô vòm họng, u ác tính màng bồ đào, ung thư hạch, u lympho tế bào lympho, u lympho thần kinh trung ương nguyên phát, u lympho tế bào T, u lympho tế bào B lớn lan tỏa, u lympho tế bào B lớn trung thất nguyên phát, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tuyến tiền liệt kháng thuốc, bệnh bạch cầu dòng tủy mãn tính, sacom u xơ Kaposi, sacom mỡ, sacom sụn, sacom tạo xương, sacom mạch, bạch huyết cầu, u hoạt dịch, u màng não, u cơ vân, sacom mô mềm nhiễm trùng huyết, khối u đường mật, ung thư biểu mô tế bào đáy, ung thư tuyến ức, ung thư tuyến giáp, ung thư tuyến cận giáp, ung thư tử cung, ung thư tuyến thượng thận, nhiễm trùng gan, ung thư biểu mô tế bào Merkel, khối u thần kinh, ung thư hạch trung tâm nang, ung thư ruột kết, bệnh Hodgkin, u lympho không Hodgkin, bệnh bạch cầu, bệnh bạch cầu mãn tính hoặc cấp tính bao gồm bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính, bệnh bạch cầu dòng tủy mãn tính, bệnh bạch cầu cấp tính bệnh bạch cầu nguyên bào, bệnh bạch cầu dòng lympho mãn tính, bệnh đa u tủy, khối u buồng trứng, hội chứng loạn sản tủy, khối u ác tính da hoặc nội nhĩ, ung thư biểu mô tế bào thận, ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư phổi, ung thư trung biểu mô, ung thư vú, ung thư phổi không phải tế bào nhỏ vảy (SCLC), NSCLC không vảy, ung thư đại trực tràng, ung thư buồng trứng, ung thư dạ dày, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư biểu mô tuyến tụy, ung thư tuyến tụy, ung thư biểu mô ống tụy, ung thư biểu mô tế bào vảy của đầu và cổ, ung thư đầu hoặc cổ, đường tiêu hóa, ung thư dạ dày, HIV, viêm gan A, viêm gan B, viêm gan C, viêm gan D, vi rút gây mụn rộp, vi rút gây u nhú, cúm, ung thư xương, ung thư da, ung thư trực tràng, ung thư vùng hậu môn, ung thư tinh hoàn, ung thư biểu mô ống dẫn trứng, ung thư biểu mô nội mạc tử cung, ung thư biểu mô cổ tử cung, ung thư biểu mô âm đạo, ung thư biểu mô âm hộ, ung thư thực quản, ung thư ruột non, ung thư hệ nội tiết, ung thư niệu đạo, ung thư dương vật, ung thư bàng quang, ung thư thận, ung thư niệu quản, ung thư biểu mô bề thận, ung thư hệ thần kinh trung ương (CNS), sự tạo mạch, khối u trục cột sống, u thần kinh đệm thần

não, u tuyến yên, ung thư biểu bì, ung thư biểu mô, ung thư biểu mô, ung thư biểu mô tuyến, ung thư biểu mô nhú, ung thư biểu mô tế bào, ung thư biểu mô phế quản, ung thư biểu mô tế bào thận, ung thư biểu mô tế bào chuyển tiếp, ung thư đường mật, bán biểu mô, ung thư biểu mô phôi, u biểu mô ống thận, u tuyến đa dạng, u nhú tế bào gan, u nhú, u tuyến, u cơ, u cơ vân, u máu, u bạch huyết, u xương, u sụn, u mỡ và u xơ.

Theo một số phương pháp, một lượng hiệu quả trị liệu của một hoặc nhiều tác nhân điều trị bổ sung được tiếp tục sử dụng cho đối tượng. Theo một số phương pháp, một hoặc nhiều tác nhân điều trị bổ sung được chọn từ nhóm gồm chất kháng khuẩn, chất kháng vi rút, chất gây độc tế bào, một chất điều biến biểu hiện gen, một chất hóa trị liệu, một chất chống ung thư, một chất chống tạo mạch tác nhân, tác nhân trị liệu miễn dịch, tác nhân chống nội tiết tố, tác nhân chống xơ hóa, xạ trị, tác nhân trị liệu phóng xạ, chất chống sinh u và chất chống tăng sinh. Theo một số phương án, một hoặc nhiều tác nhân điều trị bổ sung là chất đối kháng thụ thể chemokin và/hoặc chất đối kháng thụ thể hấp dẫn hóa học, bao gồm nhưng không giới hạn ở, CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CCR11, CCR12, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, CXCR6, CXCR7, C3aR, và/hoặc C5aR. Các chất đối kháng thụ thể chemokin và/hoặc hóa trị được biết đến trong lĩnh vực này và được mô tả trong, ví dụ, WO2007/002667, WO2007/002293, WO2003/105853, WO2007/022257, WO2007/059108, WO2007/044804, WO2007/115232, WO2007/115231, WO2008/147815, WO2010/030815, WO2010/075257, WO2011/163640, WO2010/054006, WO2010/051561, WO2011/035332, WO2013/082490, WO2013/082429, WO2014/085490, WO2954/100735, WO2014/089495, WO2015/084842, WO2016/187393, WO2017/127409, WO2017/087607, WO2017/087610, WO2017/176620, WO2018/222598, WO2018/222601, WO2013/130811, WO2006/008431, WO2009/038847, WO2008/008375, WO2008/008374, WO2008/010934, WO2009/009740, WO2005/112925, WO2005/112916, WO2005/113513, WO2004/085384, WO2004/046092. Các chất đối kháng thụ thể chemokin và/hoặc hóa chất cũng bao gồm CCX354, CCX9588, CCX140, CCX872, CCX598, CCX6239, CCX9664, CCX2553, CCX3587, CCX3624, CCX2991, CCX282, CCX025, CCX507, CCX865630, CCX507, CCX865630, CCX507, CCX865630, CCX168, CCX168-M1, CCX3022 và/hoặc CCX3384.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để ức

chế một bệnh truyền nhiễm. Bệnh truyền nhiễm bao gồm nhưng không giới hạn ở HIV, cúm, Herpes, Giardia, sốt rét, Leishmania, bệnh truyền nhiễm do vi rút viêm gan (A, B, và C), vi rút gây mụn rộp bọng nước (ví dụ, VZV, HSV-I, HAV-6, HSV-II, và CMV, vi rút Epstein Barr), vi rút adeno, vi rút cúm, vi rút flavi, vi rút echo, vi rút rhino, vi rút coxsackie, vi rút corno, vi rút hợp bào hô hấp, vi rút quai bị, vi rút rota, vi rút sởi, vi rút rubella, vi rút parvo, vaksin vi rút, vi rút HTLV, vi rút sốt xuất huyết, vi rút u nhú, vi rút u mềm lây, vi rút bại liệt, vi rút dại, vi rút JC và vi rút viêm não động vật, nhiễm trùng gây bệnh do vi khuẩn chlamydia, vi khuẩn rickettsial, mycobacteria, staphylococci, streptococci, Pneumonococci, meningococci, proteus và klenocci serratia, pseudomonas, E. coli, legionella, bạch hầu, salmonella, trực khuẩn, bệnh tả, uốn ván, bệnh ngộ độc, bệnh than, bệnh dịch hạch, bệnh nhiễm trùng do xoắn khuẩn *Leptospira* và vi khuẩn bệnh Lyme, nhiễm trùng gây bệnh do nấm *Candida* (*albicans*, *krusei*, *glabrata*, *tropicalis*, v.v.), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* (*fumigatus*, *niger*, v.v.), chi *Mucorales* (*mucor*, *absidia*, *rhizopus*), *Sporothrix schenckii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis*, và *Histoplasma capsulatum*, và nhiễm trùng gây bệnh do ký sinh trùng *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 gondii*, *Nippostrongylus brasiliensis*.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để ức chế sự lây nhiễm HIV, trì hoãn sự tiến triển của AIDS, làm cạn kiệt nguồn chứa vi rút HIV hoặc giảm mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng hoặc nhiễm HIV và AIDS.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị các bệnh ung thư và tiền ung thư ở một đối tượng.

Các phương pháp điều trị được cung cấp ở đây bao gồm, nói chung, sử dụng cho bệnh nhân một lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều hợp chất được cung cấp ở đây. Những bệnh nhân phù hợp bao gồm những bệnh nhân đã mắc hoặc dễ mắc (tức là, điều trị dự phòng) rối loạn hoặc bệnh được xác định ở đây. Những bệnh nhân điển hình để điều trị như được mô tả ở đây bao gồm động vật có vú, đặc biệt là động vật linh trưởng, đặc biệt là người. Các bệnh nhân thích hợp khác bao gồm các động vật đồng hành đã được thuần hóa như chó, mèo, ngựa và tương tự, hoặc động vật chăn nuôi như gia súc,

lợn, cừu và các loại tương tự.

Nói chung, các phương pháp điều trị được cung cấp ở đây bao gồm việc cung cấp cho bệnh nhân một lượng hữu hiệu của hợp chất một hoặc nhiều hợp chất được cung cấp ở đây. Theo một phương án được ưu tiên, (các) hợp chất theo sáng chế được ưu tiên sử dụng cho bệnh nhân (ví dụ, người) qua đường tĩnh mạch, đường uống hoặc tại chỗ. Lượng hiệu quả có thể là lượng đủ để điều chỉnh tương tác PD-1/PD-L1 và/hoặc lượng đủ để làm giảm hoặc giảm bớt các triệu chứng của bệnh nhân. Tốt hơn là lượng được sử dụng đủ để tạo ra nồng độ trong huyết tương của hợp chất (hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính của nó, nếu hợp chất là một loại thuốc) đủ cao để điều chỉnh đủ tương tác PD-1/PD-L1. Các phác đồ điều trị có thể khác nhau tùy thuộc vào hợp chất được sử dụng và tình trạng cụ thể được điều trị; để điều trị hầu hết các rối loạn, ưu tiên sử dụng tần suất 4 lần mỗi ngày hoặc ít hơn. Nói chung, chế độ liều lượng 2 lần mỗi ngày được ưa thích hơn, đặc biệt ưu tiên dùng một lần một ngày. Tuy nhiên, sẽ được hiểu rằng mức liều cụ thể và phác đồ điều trị cho bất kỳ bệnh nhân cụ thể nào sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm hoạt tính của hợp chất cụ thể được sử dụng, tuổi, trọng lượng cơ thể, sức khỏe chung, giới tính, chế độ ăn uống, thời gian cách sử dụng, đường dùng, tốc độ bài tiết, sự kết hợp thuốc (tức là các loại thuốc khác được sử dụng cho bệnh nhân) và mức độ nghiêm trọng của bệnh cụ thể đang điều trị, cũng như nhận định của bác sĩ kê đơn. Nói chung, việc sử dụng liều tối thiểu đủ để mang lại hiệu quả điều trị được ưu tiên. Bệnh nhân thường có thể được theo dõi về hiệu quả điều trị bằng cách sử dụng các tiêu chí y tế hoặc thú y phù hợp với tình trạng được điều trị hoặc phòng ngừa.

Dùng phối hợp

Thuốc dùng đồng thời bao gồm các hợp chất theo sáng chế và thuốc khác có thể được sử dụng dưới dạng chế phẩm kết hợp trong đó cả hai thành phần đều được chứa trong một chế phẩm duy nhất, hoặc được sử dụng dưới dạng các chế phẩm riêng biệt. Việc dùng theo các chế phẩm riêng biệt bao gồm việc dùng đồng thời và dùng cách nhau một khoảng thời gian. Trong trường hợp dùng cách nhau một khoảng thời gian, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng đầu tiên, sau đó là loại thuốc khác hoặc loại thuốc khác đó có thể được sử dụng trước, sau đó là hợp chất theo sáng chế. Phương pháp sử dụng các loại thuốc tương ứng có thể giống nhau hoặc khác nhau.

Liều lượng của loại thuốc khác có thể được lựa chọn phù hợp, dựa trên liều

lượng đã được sử dụng trên lâm sàng. Tỷ lệ trộn của hợp chất theo sáng chế và thuốc khác có thể được lựa chọn phù hợp tùy theo độ tuổi và trọng lượng của đối tượng được sử dụng, phương pháp sử dụng, thời gian sử dụng, rối loạn được điều trị, triệu chứng và sự kết hợp của chúng. Ví dụ, loại thuốc khác có thể được sử dụng với lượng từ 0,01 đến 100 phần khối lượng, dựa trên 1 phần khối lượng của hợp chất theo sáng chế. Thuốc khác này có thể là hỗn hợp của hai hoặc nhiều loại thuốc tùy ý theo tỷ lệ thích hợp.

Các hợp chất được mô tả ở đây có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân điều trị như chất kháng vi khuẩn, chất kháng vi-rút, chất gây độc tế bào, chất điều biến biểu hiện gen, chất hóa trị liệu, chất chống ung thư, chất chống - tác nhân gây ung thư, tác nhân trị liệu miễn dịch, tác nhân chống nội tiết tố, tác nhân chống xơ hóa, xạ trị, tác nhân xạ trị, chất chống sinh u và chất chống tăng sinh. Các tác nhân điều trị này có thể ở dạng hợp chất, kháng thể, polypeptit, hoặc polynucleotit.

Các hợp chất được mô tả ở đây có thể được sử dụng hoặc kết hợp với một hoặc nhiều kháng thể điều trị, kháng thể đặc hiệu kép và protein điều trị “giống kháng thể” (chẳng hạn như DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, các dẫn xuất Fab), thể liên hợp kháng thể-thuốc (ADC), vi rút, vi rút gây ung thư, chất cải biến hoặc chỉnh sửa gen như CRISPR (bao gồm CRISPR Cas9), các nucleaza ngón tay kềm hoặc nucleaza tổng hợp (TALEN), CAR (thụ thể kháng nguyên dạng khảm), tác nhân điều trị miễn dịch tế bào T, hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng.

Ví dụ về liệu pháp hóa học bao gồm tác nhân alkyl hóa, tác nhân nitrosoure, chất chống chuyển hóa, kháng sinh chống ung thư, alkaloid có nguồn gốc thực vật, chất ức chế enzym topoisomeraza, thuốc nội tiết tố, chất đối kháng nội tiết tố, chất ức chế aromataza, chất ức chế P-glycoprotein, dẫn xuất phức hợp platin, thuốc điều trị miễn dịch khác và thuốc chống ung thư khác.

Các hợp chất được mô tả ở đây có thể được sử dụng hoặc kết hợp với thuốc hỗ trợ điều trị ung thư, chẳng hạn như thuốc điều trị giảm bạch cầu (giảm bạch cầu trung tính), thuốc điều trị giảm tiểu cầu, thuốc chống nôn và thuốc can thiệp giảm đau ung thư, dùng đồng thời hoặc ở dạng hỗn hợp.

Các hợp chất được mô tả ở đây có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với chất ức chế kinaza.

Theo một phương án, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng cùng với

các chất điều biến miễn dịch khác và/hoặc chất làm tăng khả năng đồng thời hoặc ở dạng hỗn hợp. Ví dụ về chất điều biến miễn dịch bao gồm các xytokin, vắc xin và chất phù trợ khác nhau. Ví dụ về những xytokin, vắc xin và chất phù trợ kích thích đáp ứng miễn dịch bao gồm nhưng không giới hạn ở GM-CSF, M-CSF, G-CSF, interferon- α , beta, hoặc gamma, IL-1, IL-2, IL-3, IL-12, Poly (I: C) và CPG. Các chất làm tăng khả năng bao gồm xyclophosphamit và các chất tương tự của xyclophosphamit, chất kháng TGF và imatinib (Gleevac), chất ức chế nguyên phân, chẳng hạn như paclitaxel, Sunitinib (Sutent) hoặc các chất kháng sinh khác, chất ức chế aromataza, chẳng hạn như letrozol, chất đối kháng thụ thể A2a adenosin (A2AR)), chất ức chế sự tạo mạch, các anthraxyclin, oxaliplatin, doxorubixin, chất đối kháng TLR4, và chất đối kháng IL-18.

Theo một số phương án, các hợp chất được mô tả ở đây có thể được sử dụng hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CCR11, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, CXCR6, CXCR7, ChemR23, C5aR, C5a và C5. Theo một số phương án, chất điều biến này là chất đối kháng.

Theo một số phương án, các hợp chất được mô tả ở đây có thể được sử dụng hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất đối kháng thụ thể chemokin và/hoặc chất đối kháng thụ thể hấp dẫn hóa học được mô tả trong, ví dụ, WO2007/002667, WO2007/002293, WO/2003/105853, WO/2007/022257, WO/2007/059108, WO/2007/044804, WO2007/115232, WO2007/115231, WO2008/147815, WO2010/030815, WO2010/075257, WO2011/163640, WO2010/054006, WO2010/051561, WO2010/035332, WO2013/082490, WO2013/082429, WO2014/085490, WO2014/100735, WO2014/089495, WO2015/084842, WO2016/187393, WO2017/127409, WO2017/087607, WO2017/087610, WO2017/176620, WO2017/222598, WO2018/222601, WO2013/130811, WO2006/076644, WO2008/008431, WO2009/038847, WO2008/008375, WO2008/008374, WO2008/010934, WO2009/009740, WO2005/112925, WO2005/112916, WO2005/113513, WO2004/085384, WO2004/046092. Các chất đối kháng thụ thể chemokin và/hoặc chất đối kháng thụ thể hấp dẫn hóa học hữu ích trong sáng chế cũng bao gồm CCX354, CCX9588, CCX140, CCX872, CCX598, CCX6239, CCX9664, CCX2553, CCX3587, CCX3624, CCX 2991, CCX282, CCX025, CCX507, CCX224765 CCX650, CCX832, CCX168, CCX168-M1, CCX3022 và/hoặc CCX3384.

Liều lượng

Các mức liều theo thứ tự từ khoảng 0,1 mg đến khoảng 140 mg cho mỗi kg trọng lượng cơ thể mỗi ngày sẽ rất hữu ích trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa các tình trạng liên quan đến tương tác PD-1/PD-L1 (khoảng 0,5 mg đến khoảng 7 g trên mỗi bệnh nhân mỗi ngày). Lượng thành phần hoạt tính có thể được kết hợp với các chất mang để tạo ra dạng liều đơn sẽ khác nhau tùy thuộc vào vật chủ được điều trị và phương thức sử dụng cụ thể. Các dạng đơn vị liều thường chứa từ khoảng 1 mg đến khoảng 500 mg thành phần hoạt tính. Đối với các hợp chất được sử dụng bằng đường uống, qua da, trong da hoặc dưới da, được ưu tiên là một lượng hợp chất vừa đủ được sử dụng để đạt được nồng độ trong huyết thanh là 5 ng (nanogram)/mL-10 µg (microgam)/mL huyết thanh, tốt hơn là hợp chất vừa đủ để đạt được nồng độ huyết thanh 20 ng-1 µg/ml huyết thanh, tốt nhất là nên hợp chất vừa đủ để đạt được nồng độ huyết thanh 50 ng/ml-200 ng/ml huyết thanh. Để tiêm trực tiếp vào màng hoạt dịch (để điều trị viêm khớp) nên sử dụng đủ các hợp chất để đạt được nồng độ cục bộ khoảng 1 µmol.

Tần suất của liều lượng cũng có thể khác nhau tùy thuộc vào hợp chất được sử dụng và loại bệnh cụ thể được điều trị. Tuy nhiên, để điều trị hầu hết các rối loạn, chế độ liều lượng 4 lần mỗi ngày, 3 lần mỗi ngày, hoặc ít hơn được ưu tiên, với chế độ liều lượng một lần mỗi ngày hoặc 2 lần mỗi ngày được đặc biệt ưu tiên. Tuy nhiên, sẽ được hiểu rằng mức liều cụ thể cho bất kỳ bệnh nhân cụ thể nào sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm hoạt tính của hợp chất cụ thể được sử dụng, tuổi, trọng lượng cơ thể, sức khỏe chung, giới tính, chế độ ăn uống, thời gian dùng thuốc, đường dùng cách sử dụng, và tốc độ bài tiết, sự kết hợp thuốc (tức là các loại thuốc khác được sử dụng cho bệnh nhân), mức độ nghiêm trọng của bệnh cụ thể đang điều trị và các yếu tố khác, bao gồm cả đánh giá của bác sĩ kê đơn.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong nhiều ứng dụng *in vitro* và *in vivo* không thuộc lĩnh vực dược phẩm. Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng làm đối chứng dương trong các thử nghiệm đối với hoạt tính tương tác PD-1/PD-L1, tức là, làm chất chuẩn để xác định khả năng của tác nhân ứng viên liên kết với PD-1 và/hoặc PD-L1, hoặc dưới dạng các chất tạo vết phóng xạ dùng để chụp ảnh cắt lớp phát xạ positron (PET) hoặc chụp cắt lớp vi tính phát xạ đơn photon (SPECT).

Cũng trong phạm vi của sáng chế là bộ dụng cụ bao gồm hợp chất theo sáng chế

hoặc được dụng của chúng và hướng dẫn sử dụng. Bộ dụng cụ này có thể bao gồm thêm ít nhất một thuốc thử bổ sung. Bộ dụng cụ này thường bao gồm một nhãn cho biết mục đích sử dụng của các thành phần trong bộ dụng cụ. Thuật ngữ “nhãn” bao gồm vật bất kỳ được viết lên hoặc ghi lại mà được cung cấp trên hoặc cùng với bộ dụng cụ, hoặc đi kèm với bộ dụng cụ.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây minh họa các phương pháp điều chế các hợp chất khác nhau của sáng chế, bao gồm các hợp chất có công thức (I), (Ia) hoặc (Ib). Các ví dụ sau đây được đưa ra để minh họa, nhưng không giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Thuốc thử và dung môi được sử dụng dưới đây có thể được lấy từ các nguồn thương mại như Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, Hoa Kỳ). Phổ ^1H -NMR được ghi lại trên máy quang phổ Varian Mercury 400 MHz NMR. Các đỉnh quan trọng được cung cấp liên quan đến TMS và được lập bảng theo thứ tự: đa (s, đỉnh đơn; d, đỉnh đôi; t, đỉnh ba; q, đỉnh bốn; m, đa đỉnh) và số proton. Kết quả khối phổ được báo cáo dưới dạng tỷ số giữa khối lượng trên điện tích. Trong các ví dụ, giá trị m/z duy nhất được báo cáo cho ion $M + H$ (hoặc, như đã lưu ý, $M-H$) chứa các đồng vị nguyên tử phổ biến nhất. Các mẫu đồng vị tương ứng với công thức mong đợi trong mọi trường hợp. Việc phân tích khối phổ ion hóa phun tia điện tử (ESI) được tiến hành trên máy đo phổ khối phun điện tử Hewlett-Packard MSD sử dụng HP1100 HPLC để phân phối mẫu. Thông thường, chất phân tích được hòa tan trong metanol hoặc CH_3CN ở nồng độ 0,1 mg/mL và 1 μl được truyền cùng với dung môi phân phối vào khối phổ kế, mà được quét từ 100 đến 1000 Dalton. Tất cả các hợp chất có thể được phân tích ở chế độ ESI dương hoặc âm, bằng cách sử dụng axetonitril/nước với axit formic 1% làm dung môi phân phối.

Các chữ viết tắt sau được sử dụng trong các Ví dụ và trong suốt mô tả của sáng chế: TLC có nghĩa là sắc ký lớp mỏng.

Các hợp chất trong phạm vi sáng chế có thể được tổng hợp như được mô tả bên dưới, sử dụng nhiều phản ứng khác nhau đã biết đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực kỹ thuật này. Người có kỹ năng trong lĩnh vực này cũng sẽ nhận thấy rằng các phương pháp thay thế có thể được sử dụng để tổng hợp các hợp chất mục tiêu của sáng chế và rằng các phương pháp tiếp cận được mô tả trong phần nội dung của tài liệu này

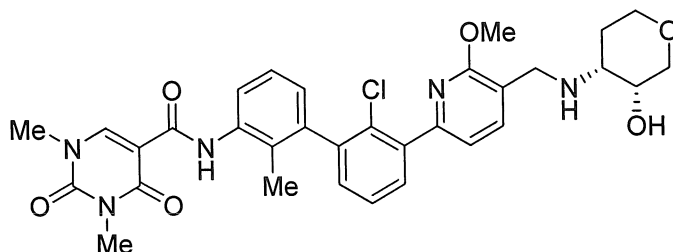
là không đầy đủ, nhưng đưa ra các con đường có thể áp dụng rộng rãi và khả thi cho các hợp chất quan tâm.

Một số phân tử nhất định được yêu cầu bảo hộ trong đơn đăng ký này có thể tồn tại ở các dạng chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang khác nhau và tất cả các biến thể như vậy của các hợp chất này đều được yêu cầu bảo hộ trừ khi một chất đồng phân đối ảnh cụ thể được chỉ định.

Phần mô tả chi tiết quy trình thí nghiệm được sử dụng để tổng hợp các hợp chất quan trọng trong đơn đăng ký này dẫn đến việc các phân tử được mô tả bằng dữ liệu vật lý mà xác định chúng cũng như mô tả cấu trúc liên quan đến chúng.

Người có kỹ năng trong lĩnh vực này cũng sẽ nhận thấy rằng trong quá trình xây dựng tiêu chuẩn trong hóa học hữu cơ, axit và bazơ thường được sử dụng. Đôi khi, muối của các hợp chất gốc được tạo ra, nếu chúng có tính axit hoặc tính bazơ nội tại cần thiết, trong các quy trình thử nghiệm được mô tả trong đơn đăng ký này.

Ví dụ 1: *N*-(2'-cloro-3'-(5-((((3*R*,4*R*)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Bước a: Bổ sung phức chất Pd(dppf)Cl_2 cùng với diclorometan (912 mg, 1,12 mmol) vào hỗn hợp của 1,3-dimetyl-*N*-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit (3,6 g, 9,0 mmol), 1,3-dibromo-2-clorobenzen (6,9 g, 25,5 mmol), và K_2CO_3 (3,8 g, 27,5 mmol) trong *p*-dioxan (40 mL) và DI H_2O (6 mL). Hỗn hợp phản ứng này được loại khí và khuấy dưới N_2 ở 90°C trong 2 giờ. Các thành phần được pha loãng với nước EtOAc, lọc qua Celite, rửa bằng nước muối và làm khô trên MgSO_4 . Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel để tạo ra *N*-(3'-bromo-2'-cloro-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. MS: (ES) m/z được tính toán cho $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{BrClN}_3\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 462,0, phát hiện thấy 462,0.

Bước b: Bổ sung phức chất Pd(dppf)Cl_2 cùng với diclorometan (350 mg, 0,43

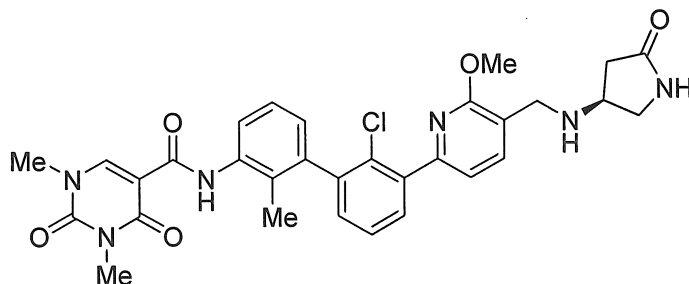
mmol) vào hỗn hợp của *N*-(3'-bromo-2'-cloro-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit (1,4 g, 3,03 mmol), pinacol diboran (1,0 g, 3,94 mmol), và KOAc (1,2 g, 10,2 mmol) trong *p*-dioxan (18 mL). Hỗn hợp phản ứng được khử khí (N_2) và khuấy dưới N_2 ở 90°C trong 3 giờ. Các thành phần được pha loãng với nước EtOAc, lọc qua Celite, rửa bằng nước muối và làm khô trên $MgSO_4$. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel để tạo ra *N*-(2'-cloro-2-metyl-3'-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. MS: (ES) m/z được tính toán cho $C_{26}H_{30}BClN_3O_5$ $[M + H]^+$ 510,2, phát hiện thấy 510,1.

Bước c: Bổ sung phức chất $Pd(dppf)Cl_2$ cùng với diclorometan (70 mg, 0,086 mmol) vào hỗn hợp của *N*-(2'-cloro-2-metyl-3'-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit (400 mg, 0,78 mmol), 6-cloro-2-metoxynicotinaldehyt (200 mg, 1,17 mmol), và K_2CO_3 (350 mg, 2,53 mmol) trong *p*-dioxan (10 mL) và DI H_2O (2 mL). Hỗn hợp phản ứng này được loại khí và khuấy dưới N_2 ở 95°C trong 2 giờ. Các thành phần được pha loãng với nước EtOAc, lọc qua Celite, rửa bằng nước muối và làm khô trên $MgSO_4$. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel để tạo ra *N*-(2'-cloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. MS: (ES) m/z được tính toán cho $C_{27}H_{24}ClN_4O_5$ $[M + H]^+$ 519,1, phát hiện thấy 519,1.

Bước d: Bổ sung triethylamin (2 giọt) sau đó là axit axetic (2 giọt) vào dung dịch đã khuấy của *N*-(2'-cloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit (40 mg, 0,077 mmol) và (3*R*,4*R*)-4-aminotetrahydro-2*H*-pyran-3-ol hydroclorua (24 mg, 0,154 mmol) trong dicloroetan (2 mL) và etanol (1 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70 °C trong 1 giờ, sau đó làm lạnh đến 0°C và $NaBH_3CN$ (10 mg, 0,154 mmol) được bổ sung từ từ vào. Các thành phần được khuấy ở 0°C trong 10 phút, lọc và sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra *N*-(2'-cloro-3'-(5-(((3*R*,4*R*)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,18 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,13 – 8,06 (m, 1H), 7,88 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H),

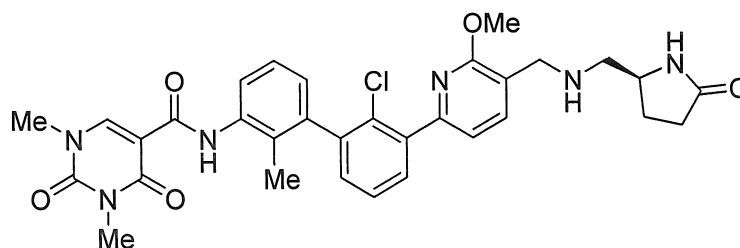
7,61 (dd, $J = 7,6, 1,7$ Hz, 1H), 7,49 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,39 – 7,25 (m, 3H), 7,00 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,35 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 4,24 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 4,11 – 3,93 (m, 6H), 3,61 – 3,36 (m, 10H), 2,13 (s, 4H), 1,87 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $C_{32}H_{34}ClN_5O_6$ $[M + H]^+$ 620,2, phát hiện thấy 620,2.

Ví dụ 2: (S)-N-(2'-cloro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopyrolidin-3-yl)amino)metyl)pyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



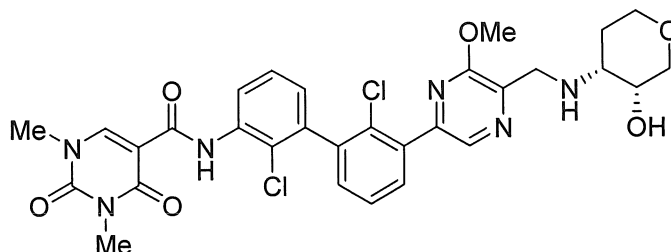
Hợp chất tiêu đề được điều chế từ *N*-(2'-cloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và (4*S*)-4-aminopyrrolidin-2-on hydroclorua bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 1. Sản phẩm được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra sản phẩm mong muốn (S)-*N*-(2'-cloro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopyrolidin-3-yl)amino)metyl)pyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,17 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,11 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 7,7, 1,6$ Hz, 1H), 7,49 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,40 – 7,25 (m, 3H), 7,04 – 6,97 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,24 (tt, $J = 8,3, 4,2$ Hz, 1H), 4,10 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H), 3,87 (dd, $J = 11,7, 7,6$ Hz, 1H), 3,63 – 3,53 (m, 4H), 3,39 (s, 3H), 3,31 (p, $J = 1,6$ Hz, 11H), 2,90 (dd, $J = 17,8, 8,8$ Hz, 1H), 2,57 (dd, $J = 17,8, 4,7$ Hz, 1H), 2,13 (s, 3H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $C_{31}H_{31}ClN_6O_5$ $[M + H]^+$ 603,2, phát hiện thấy 603,2.

Ví dụ 3: (S)-N-(2'-cloro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopyrolidin-2-yl)metyl)amino)metyl)pyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



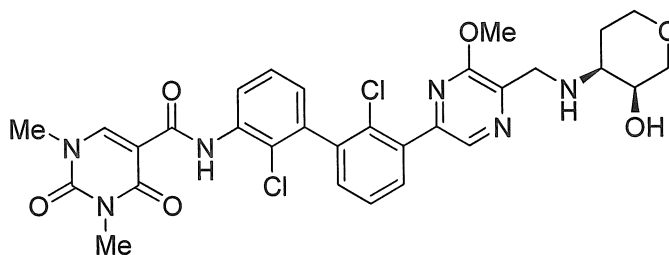
Hợp chất tiêu đề được điều chế từ *N*-(2'-cloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và (*S*)-5-aminometylpyrrolidin-2-on hydroclorua bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 1. Sản phẩm được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra sản phẩm mong muốn (*S*)-*N*-(2'-cloro-3'-(6-metoxi-5-((((5-oxopyrrolidin-2-yl)metyl)amino)metyl)pyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,63 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 8,12 (dd, $J = 7,9, 1,3$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,41 – 7,25 (m, 3H), 7,00 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,34 (d, $J = 2,0$ Hz, 2H), 4,13 – 4,00 (m, 4H), 3,55 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H), 3,39 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H), 3,34 – 3,22 (m, 2H), 2,49 – 2,32 (m, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,92 (q, $J = 7,5$ Hz, 1H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{ClN}_6\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 617,2, phát hiện thấy 617,2.

Ví dụ 4: *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-((((3*R*,4*R*)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)metyl)-6-metoxypyrazin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



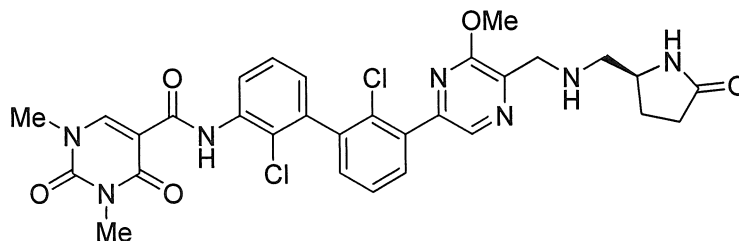
Hợp chất nêu trên được điều chế từ *N*-(2'-cloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và (3*R*,4*R*)-4-aminotetrahydro-2*H*-pyran-3-ol hydroclorua bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 1. Sản phẩm được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra sản phẩm mong muốn *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-((((3*R*,4*R*)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)metyl)-6-metoxypyrazin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,70 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,56 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 7,77 – 7,67 (m, 1H), 7,57 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 20,5$ Hz, 2H), 7,12 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,13 (s, 3H), 4,10 – 3,95 (m, 3H), 3,64 – 3,53 (m, 5H), 3,52 – 3,42 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,23 – 2,09 (m, 1H), 1,97 – 1,88 (m, 1H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 641,2, phát hiện thấy 641,1.

Ví dụ 5: *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-((((3*S*,4*S*)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)metyl)-6-metoxypyrazin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Hợp chất tiêu đề được điều chế từ *N*-(2'-cloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và (3*S*,4*S*)-4-aminotetrahydro-2*H*-pyran-3-ol hydroclorua bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 1. Sản phẩm được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra sản phẩm mong muốn *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-((((3*S*,4*S*)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)metyl)-6-metoxypyrazin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11,71 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 7,73 – 7,71 (m, 1H), 7,57 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,46 – 7,41 (m, 2H), 7,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,13 (s, 3H), 4,10 – 3,96 (m, 3H), 3,62 – 3,56 (m, 5H), 3,50 – 3,47 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,20 – 2,14 (m, 1H), 1,97 – 1,91 (m, 1H). MS: (ES) *m/z* được tính toán cho C₃₀H₃₀Cl₂N₆O₆ [M + H]⁺ 641,2, phát hiện thấy 641,0.

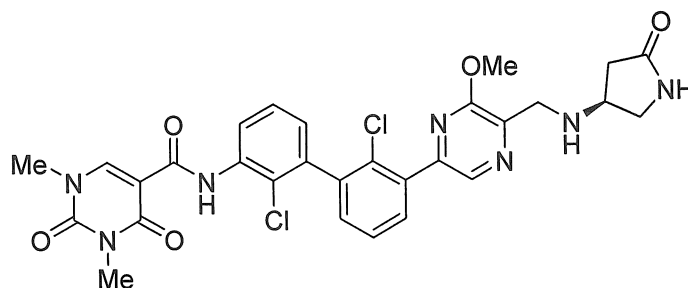
Ví dụ 6: (*S*)-*N*-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-((((5-oxopyrrolidin-2-yl)metyl)amino)metyl)pyrazin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Hợp chất tiêu đề được điều chế từ *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyrazin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và (*S*)-5-aminometylpyrrolidin-2-on hydroclorua bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 1. Sản phẩm được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra sản phẩm mong muốn (*S*)-*N*-(2,2'-dicloro-3'-(6-

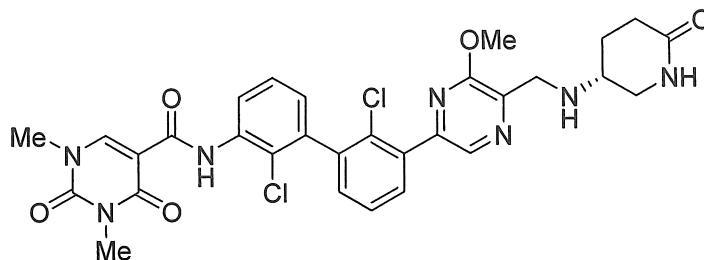
metoxy-5-((((5-oxopyrolidin-2-yl)methyl)amino)methyl)pyrazin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,67 (s, 1H), 8,59 – 8,52 (m, 2H), 7,71 (dd, $J = 7,6, 1,5$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 7,7, 7,7$ Hz, 1H), 7,48 – 7,37 (m, 2H), 7,11 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,53 (d, $J = 3,8$ Hz, 2H), 4,13 (d, $J = 1,1$ Hz, 4H), 3,56 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H), 3,41 – 3,29 (m, 6H), 2,50 – 2,34 (m, 3H), 1,97 (q, $J = 10,0$ Hz, 1H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 638,1, phát hiện thấy 638,0.

Ví dụ 7: (*S*)-*N*-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopyrolidin-3-yl)amino)methyl)pyrazin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



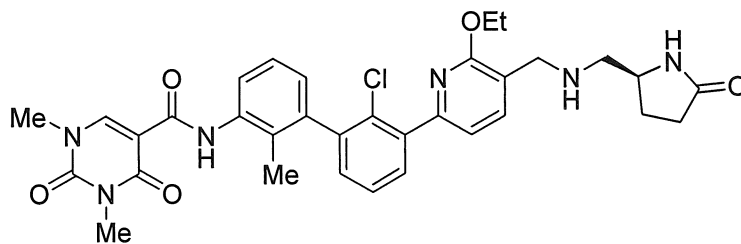
Hợp chất tiêu đề được điều chế từ *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyrazin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và (*S*)-4-aminopyrrolidin-2-on hydroclorua bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 1. Sản phẩm được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra sản phẩm mong muốn (*S*)-*N*-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopyrolidin-3-yl)amino)methyl)pyrazin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,70 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,55 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,72 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 7,46 – 7,41 (m, 2H), 7,11 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,37 – 4,28 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,94 – 3,86 (m, 1H), 3,69 – 3,60 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,96 – 2,86 (m, 1H), 2,65 (dd, $J = 18,5, 6,6$ Hz, 1H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 624,2, phát hiện thấy 624,0.

Ví dụ 8: (*R*)-*N*-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-(((6-oxopiperidin-3-yl)amino)methyl)pyrazin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Hợp chất tiêu đề được điều chế từ *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyrazin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và (*R*)-5-aminopiperidin-2-on hydroclorua bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 1. Sản phẩm được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra sản phẩm mong muốn (*R*)-*N*-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-(((6-oxopiperidin-3-yl)amino)metyl)pyrazin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,70 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,56 (d, $J = 3,3$ Hz, 2H), 7,72 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,57 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 2H), 7,11 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,65 – 4,49 (m, 2H), 4,14 (s, 3H), 3,88 – 3,73 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,55 – 3,48 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,55 – 2,49 (m, 2H), 2,45 – 2,38 (m, 1H), 2,18 – 2,08 (m, 1H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 638,2, phát hiện thấy 638,0.

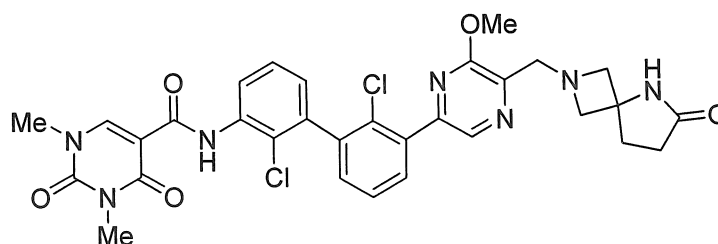
Ví dụ 9: (*S*)-*N*-(2'-cloro-3'-(6-etoxy-5-(((5-oxopyrrolidin-2-yl)metyl)amino)metyl)pyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Hợp chất nêu trên được điều chế từ *N*-(2'-cloro-3'-(6-etoxy-5-formylpyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và (*S*)-(5-oxopyrrolidin-2-yl)metanamin hydroclorua bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 1. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra sản phẩm mong muốn (*S*)-*N*-(2'-cloro-3'-(6-etoxy-5-(((5-oxopyrrolidin-2-yl)metyl)amino)metyl)pyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,93 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,55 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 8,1, 4,2$ Hz, 1H), 8,02 (s,

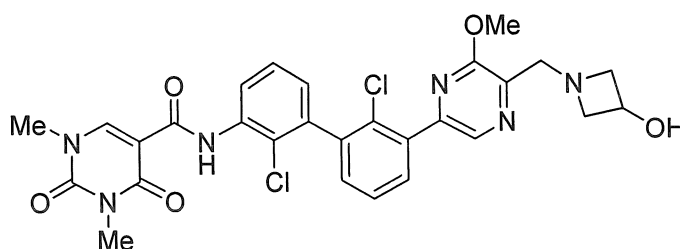
1H), 7,80 – 7,70 (m, 1H), 7,61 – 7,52 (m, 1H), 7,40 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,29 (td, $J = 6,8, 5,6, 2,8$ Hz, 3H), 7,02 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,51 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 4,21 (d, $J = 33,5$ Hz, 3H), 3,58 (d, $J = 2,1$ Hz, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,20 – 3,00 (m, 2H), 2,34 (s, 4H), 2,16 (d, $J = 1,4$ Hz, 3H), 1,73 (s, 1H), 1,40 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $C_{33}H_{36}ClN_6O_5$ $[M + H]^+$ 631,2, phát hiện thấy 631,2.

Ví dụ 10: *N*-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-((6-oxo-2,5-diazaspiro[3,4]octan-2-yl)metyl)pyrazin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



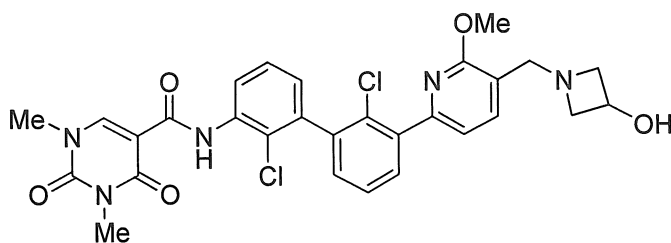
Hợp chất nêu trên được điều chế từ *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyrazin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và 2,5-diazaspiro[3,4]octan-6-on hydroclorua bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 1. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra sản phẩm mong muốn *N*-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-((6-oxo-2,5-diazaspiro[3,4]octan-2-yl)metyl)pyrazin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,70 (s, 1H), 8,67 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,58 – 8,48 (m, 2H), 7,70 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,47 – 7,37 (m, 2H), 7,14 – 7,07 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,63 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,12 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H), 3,56 (d, $J = 1,3$ Hz, 3H), 3,39 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H), 3,35 – 3,29 (m, 3H), 2,57 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,43 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $C_{31}H_{30}Cl_2N_7O_5$ $[M + H]^+$ 650,2, phát hiện thấy 650,0.

Ví dụ 11: *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-((3-hydroxyazetidin-1-yl)metyl)-6-metoxypyrazin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



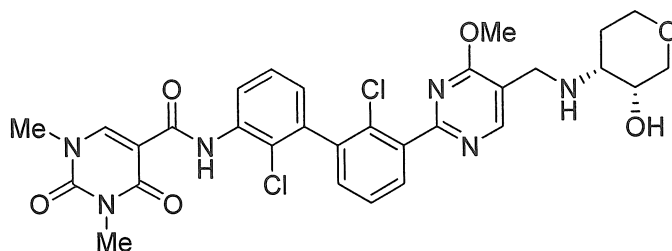
Hợp chất nêu trên được điều chế từ *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyrazin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và azetidin-3-ol bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 1. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-((3-hydroxyazetidin-1-yl)metyl)-6-metoxypyrazin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,71 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,56 – 8,50 (m, 2H), 7,70 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 7,7, 7,7$ Hz, 1H), 7,47 – 7,40 (m, 2H), 7,11 (dd, $J = 7,6, 1,4$ Hz, 1H), 4,81 – 4,63 (m, 3H), 4,42 – 4,27 (m, 2H), 4,12 (m, 5H), 4,06 – 4,03 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,35 (m, 3H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 597,1, phát hiện thấy 597,0.

Ví dụ 12: *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-((3-hydroxyazetidin-1-yl)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Hợp chất nêu trên được điều chế từ *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và azetidin-3-ol bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 1. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-((3-hydroxyazetidin-1-yl)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,67 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,53 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,93 – 7,86 (m, 1H), 7,66 – 7,60 (m, 1H), 7,47 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,42 – 7,36 (m, 3H), 7,09 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,62 – 4,41 (m, 4H), 4,09 – 4,02 (m, 5H), 3,54 (s, 3H), 3,37 (s, 3H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 596,1, phát hiện thấy 596,2.

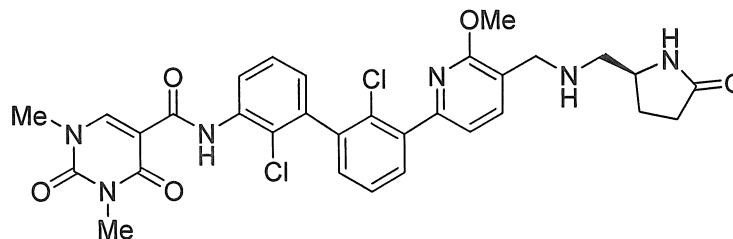
Ví dụ 13: *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-(((3R,4R)-3-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)metyl)-4-metoxypyrimidin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Bước a: Bổ sung $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (260 mg, 0,22 mmol) vào hỗn hợp của *N*-(2,2'-dicloro-3'-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit (1,0 g, 1,9 mmol), 2-cloro-4-metoxypyrimidin-5-carbaldehyt (400 mg, 2,3 mmol), K_2CO_3 2M (3 mL, 6 mmol) trong *p*-dioxan (20 mL). Hỗn hợp phản ứng được khử khí trong 5 phút và khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Dioxan được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm và cặn được hấp thu trong hỗn hợp cloroform và nước. Các thành phần được lọc và dịch lọc được làm bay hơi và làm khô để thu được *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formyl-4-metoxypyrimidin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. MS: (ES) m/z được tính toán cho $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 540,0, phát hiện thấy 540,1.

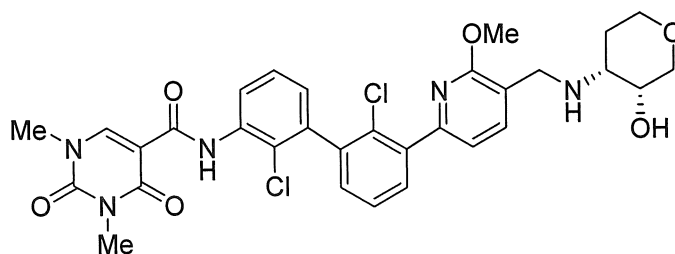
Bước b: Bổ sung Et_3N (43 μL , 0,31 mmol) vào huyền phù đã khuấy của *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formyl-4-metoxypyrimidin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit (39 mg, 0,07 mmol) và (3*R*,4*R*)-aminooxan-3-ol hydroclorua (47 mg, 0,3 mmol) trong 20% (thể tích) MeOH trong DCM. Sau khi khuấy trong 5 phút, $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$ (78 mg, 0,37 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Một phần nửa của $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$ (82 mg, 0,39 mmol) được bổ sung vào và các thành phần được khuấy trong 15 giờ nữa. Dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được hòa tan trong hỗn hợp *p*-dioxan, DMSO, TFA, và nước sau đó được lọc. Cặn thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-(((3*R*,4*R*)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)metyl)-4-metoxypyrimidin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,69 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,54 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,48 – 7,38 (m, 2H), 7,10 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,41 – 3,23 (m, 2H), 4,17 (s, 3H), 4,08 – 3,96 (m, 3H), 3,62 – 3,52 (m, 5H), 3,52 – 3,43 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,18 – 2,05 (m, 1H), 1,87 (d, $J = 7,6$ Hz, 12,4 Hz, 1H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_6$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 641,2, phát hiện thấy 641,0.

Ví dụ 14: (*S*)-*N*-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopyrrolidin-2-yl)metyl)amino)metyl)pyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Hợp chất nêu trên được điều chế từ *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và (*S*)-5-(aminometyl)pyrrolidin-2-on hydroclorua bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 1. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra (*S*)-*N*-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopyrrolidin-2-yl)metyl)amino)metyl)pyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,69 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,54 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,93 – 7,85 (m, 1H), 7,65 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 7,7, 7,7$ Hz, 1H), 7,45 – 7,35 (m, 3H), 7,10 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,14 – 4,01 (m, 4H), 3,56 (d, $J = 1,6$ Hz, 3H), 3,39 (d, $J = 1,8$ Hz, 3H), 3,30 – 3,20 (m, 3H), 2,40 (dd, $J = 11,8, 11,1$ Hz, 2H), 2,03 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 1,92 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 637,2, phát hiện thấy 637,2.

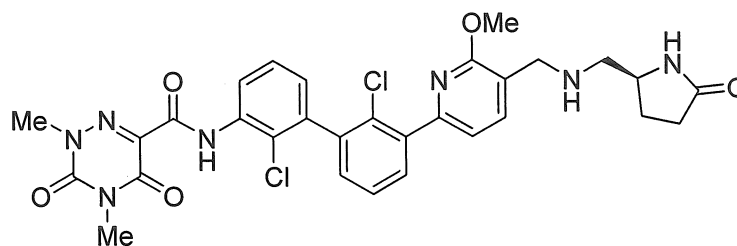
Ví dụ 15: *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-(((3*R*,4*R*)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Hợp chất nêu trên được điều chế từ *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và (3*R*,4*R*)-4-aminotetrahydro-2*H*-pyran-3-ol hydroclorua bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 1. Sản phẩm

thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-((((3*R*,4*R*)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11,69 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,69 – 7,62 (m, 1H), 7,51 (dd, *J* = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 7,45 – 7,33 (m, 3H), 7,13 – 7,06 (m, 1H), 4,35 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 4,24 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 4,12 – 3,93 (m, 6H), 3,62 – 3,42 (m, 6H), 3,39 (s, 3H), 2,18 – 2,07 (m, 1H), 2,03 (d, *J* = 1,6 Hz, 2H), 1,87 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H). MS: (ES) *m/z* được tính toán cho C₃₁H₃₂Cl₂N₅O₆ [M + H]⁺ 640,2, phát hiện thấy 640,5.

Ví dụ 16: (*S*)-*N*-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxy-5-((((5-oxopyrolidin-2-yl)metyl)amino)metyl)pyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2,4-dimetyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carboxamit



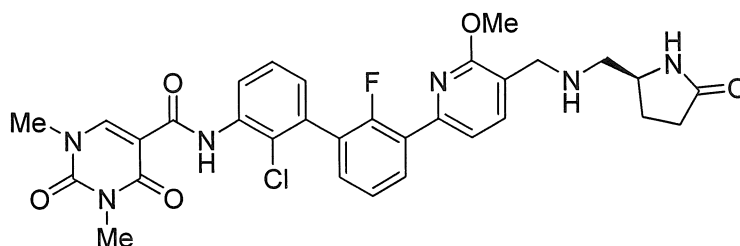
Bước a: Bổ sung (1-[bis(dimetylamino)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridini 3-oxit hexaflorophosphat (600 mg, 1,6 mmol) vào hỗn hợp của axit 2,4-dimetyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carboxylic (200 mg, 1,1 mmol), 2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin (350 mg, 1,4 mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (0,35 mL, 2,0 mmol) trong DMF (3 mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 60°C trong 1,5 giờ, làm nguội đến nhiệt độ phòng, và thêm vào nước. Kết tủa thu được được thu gom bằng cách lọc và làm khô trong chân không để tạo ra *N*-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-2,4-dimetyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carboxamit. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,34 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,44 – 7,38 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 1,32 (s, 12H).

Bước b: Bổ sung phức chất Pd(dppf)Cl₂ cùng với DCM (39 mg, 0,05 mmol) vào hỗn hợp của *N*-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-2,4-dimetyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carboxamit (100 mg, 0,24 mmol), 6-(3-bromo-2-clorophenyl)-2-metoxynicotinaldehyt (70 mg, 0,21 mmol), và K₂CO₃ 2M (1 mL, 2 mmol) trong dioxan (4 mL). Hỗn hợp phản ứng này được loại khí và khuấy

dưới N_2 ở $90^\circ C$ trong 1 giờ. Các thành phần được pha loãng với nước EtOAc và nước, pha hữu cơ được thu gom và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel để tạo ra *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2,4-dimetyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carboxamit. MS: (ES) m/z được tính toán cho $C_{25}H_{20}Cl_2N_5O_5$ $[M + H]^+$ 640,1, phát hiện thấy 639,7.

Bước c: Bổ sung Et_3N (47 μL , 0,34 mmol) vào hỗn hợp của *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2,4-dimetyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carboxamit (94 mg, 0,17 mmol) và (*S*)-5-aminomethylpyrrolidin-2-on hydroclorua (51 mg, 0,34 mmol) trong 20% (thể tích) MeOH trong DCM. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, và $Na(OAc)_3BH$ (116 mg, 0,55 mmol) được bổ sung vào. Sau khi khuấy trong 25 phút, dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được hòa tan trong dioxan, MeCN, nước và TFA và sau đó được lọc. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra (*S*)-*N*-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxy-5-((((5-oxopyrrolidin-2-yl)methyl)amino)methyl)pyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2,4-dimetyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carboxamit. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,68 (s, 1H), 8,58 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 8,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 8,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,42 – 7,36 (m, 2H), 7,17 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 4,09 – 4,02 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,28 – 3,22 (m, 2H), 2,48 – 2,34 (m, 3H), 1,97 – 1,87 (m, 1H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $C_{30}H_{30}Cl_2N_7O_5$ $[M + H]^+$ 638,2, phát hiện thấy 638,5.

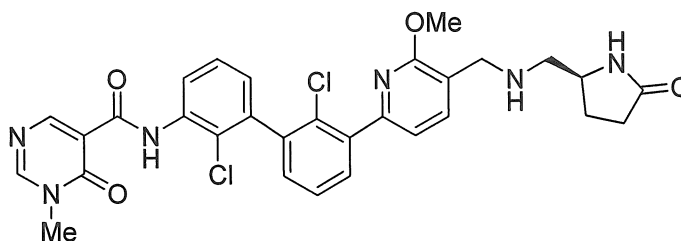
Ví dụ 17: (*S*)-*N*-(2-cloro-2'-floro-3'-(6-metoxy-5-((((5-oxopyrrolidin-2-yl)methyl)amino)methyl)pyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Hợp chất nêu trên được điều chế từ *N*-(2-cloro-2'-floro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và (*S*)-5-aminomethylpyrrolidin-2-on hydroclorua

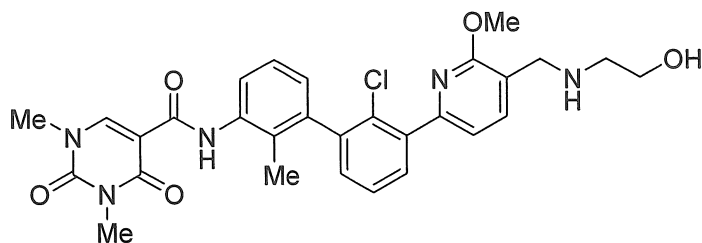
bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 1. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra (*S*)-*N*-(2-cloro-2'-floro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopyrrolidin-2-yl)metyl)amino)metyl)pyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,71 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,56 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,22 – 8,14 (m, 1H), 7,87 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,46 – 7,39 (m, 3H), 7,18 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,17 (s, 3H), 4,09 – 4,00 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,28 – 3,20 (m, 2H), 2,52 – 2,28 (m, 3H), 1,99 – 1,90 (m, 1H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{ClFN}_6\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 621,2, phát hiện thấy 621,5.

Ví dụ 18: (*S*)-*N*-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopyrrolidin-2-yl)metyl)amino)metyl)pyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-carboxamit



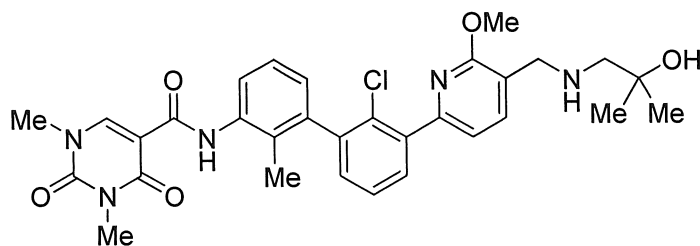
Hợp chất nêu trên được điều chế từ *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-carboxamit và (*S*)-5-(aminometyl)pyrrolidin-2-on hydroclorua bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 1. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra (*S*)-*N*-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopyrrolidin-2-yl)metyl)amino)metyl)pyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-carboxamit. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,94 – 11,89 (m, 1H), 8,94 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,62 – 8,55 (m, 1H), 7,92 – 7,85 (m, 1H), 7,66 (dd, $J = 7,8, 1,9$ Hz, 1H), 7,56 – 7,35 (m, 4H), 7,13 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,13 – 3,99 (m, 4H), 3,65 (d, $J = 1,3$ Hz, 3H), 3,29 (d, $J = 19,8$ Hz, 3H), 2,49 – 2,32 (m, 3H), 1,92 (m, 1H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 607,2, phát hiện thấy 607,1.

Ví dụ 19: *N*-(2'-cloro-3'-(5-(((2-hydroxyetyl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Hỗn hợp của *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamid (50 mg, 0,096 mmol), 2-aminoetan-1-ol (40 mg, 0,65 mmol) và AcOH (50 mg, 0,83 mmol) trong DCM (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Bổ sung NaBH(OAc)₃ (61 mg, 0,29 mmol) vào hỗn hợp này. Sau 2 giờ, phản ứng được dập tắt bằng nước bão hoà NaHCO₃ và chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được tách ra, cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra *N*-(2'-cloro-3'-(5-(((2-hydroxy-2-metylpropyl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamid. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11,16 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,10 (dd, *J* = 6,8, 6,8 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,36 – 7,33 (m, 2H), 7,29 (dd, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,86 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,20 (d, *J* = 4,8, 4,8 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H). MS: (ES) *m/z* được tính toán cho C₂₉H₃₁ClN₅O₅ [M + H]⁺ 564,2, phát hiện thấy 564,5.

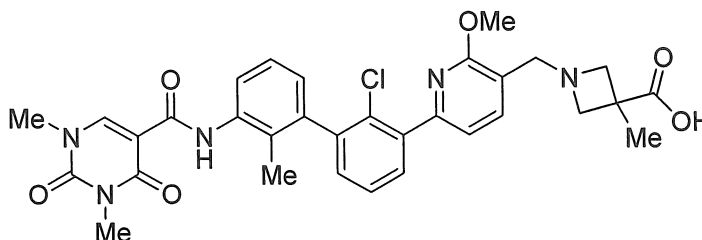
Ví dụ 20: *N*-(2'-cloro-3'-(5-(((2-hydroxy-2-metylpropyl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamid



Hỗn hợp của *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamid (50 mg, 0,096 mmol), 1-amino-2-metylpropan-2-ol (50 mg, 0,56 mmol) và AcOH (50 mg, 0,83 mmol) trong DCM (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Bổ sung NaBH(OAc)₃ (70 mg, 0,33 mmol) vào hỗn hợp này. Sau 1 giờ, phản ứng được dập tắt bằng nước bão hoà NaHCO₃ và chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được tách ra, cô đặc

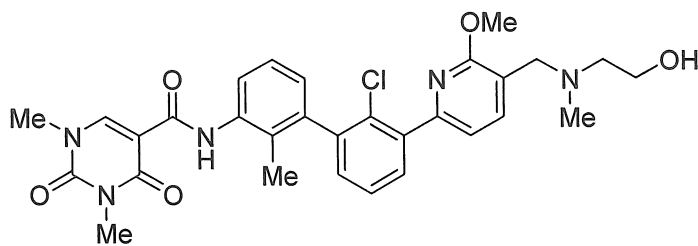
trong chân không và được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra *N*-(2'-cloro-3'-(5-(((2-hydroxy-2-metylpropyl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,16 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,12 (dd, $J = 6,8, 6,8$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,37 – 7,33 (m, 2H), 7,30 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 2H), 6,99 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,02 (s, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,30 (s, 6H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{ClN}_5\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 592,2, phát hiện thấy 592,5.

Ví dụ 21: Axit 1-((6-(2-cloro-3'-(1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamido)-2'-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3-metylazetidin-3-carboxylic



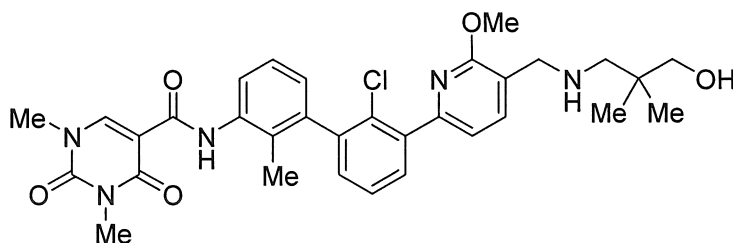
Hỗn hợp của *N*-(2'-cloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit (50 mg, 0,096 mmol), axit 3-metylazetidin-3-carboxylic (30 mg, 0,26 mmol) và AcOH (30 mg, 0,50 mmol) trong DMF (1 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Bổ sung $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (70 mg, 0,33 mmol) vào hỗn hợp này. Sau khi khuấy trong 30 phút ở 0°C , phản ứng được dập tắt bằng 2 giọt nước. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra axit 1-((6-(2-cloro-3'-(1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamido)-2'-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3-metylazetidin-3-carboxylic. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,16 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,12 (dd, $J = 7,0, 7,0$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,37 – 7,32 (m, 2H), 7,30 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,56 – 4,50 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,13 (d, $J = 10,4$ Hz, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 1,61 (s, 3H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{ClN}_5\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 618,2, phát hiện thấy 618,6.

Ví dụ 22: *N*-(2'-cloro-3'-(5-(((2-hydroxyetyl)(metyl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Hỗn hợp của *N*-(2'-cloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit (50 mg, 0,096 mmol), 2-(metylamin)etan-1-ol (40 mg, 0,53 mmol) và AcOH (30 mg, 0,50 mmol) trong DCM (2 mL) và EtOH (1 mL) được gia nhiệt ở 60°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh xuống 0°C và NaBH₃CN (25 mg, 0,40 mmol) được bổ sung vào. Sau khi khuấy trong 30 phút ở 0°C, phản ứng được dập tắt bằng 1 giọt nước. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra *N*-(2'-cloro-3'-(5-(((2-hydroxyetyl)(metyl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11,14 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,13 (dd, *J* = 7,0, 7,0 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,27 (dd, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 4,31 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,97 – 3,90 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,42 – 3,34 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,12 (s, 3H). MS: (ES) *m/z* được tính toán cho C₃₀H₃₃ClN₅O₅ [M + H]⁺ 578,2, phát hiện thấy 578,5.

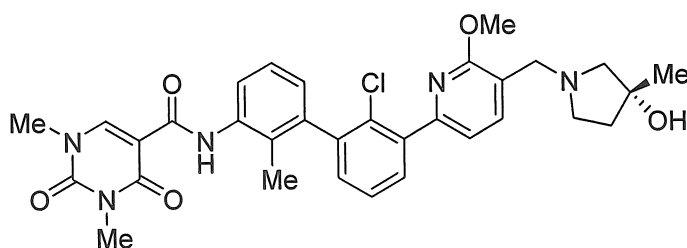
Ví dụ 23: *N*-(2'-cloro-3'-(5-(((3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Hợp chất nêu trên được điều chế từ *N*-(2'-cloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và 3-amino-2,2-dimetylpropan-1-ol bằng cách sử dụng quy trình tương tự với Ví dụ 1. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra *N*-(2'-cloro-3'-(5-(((3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-

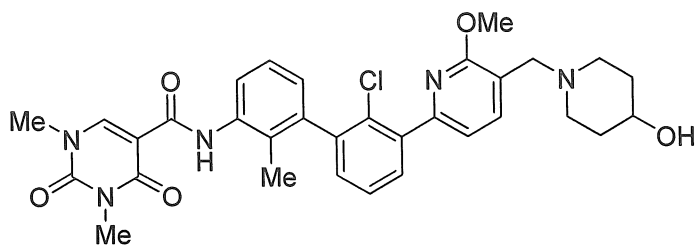
biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,89 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,35 – 7,22 (m, 3H), 7,03 (dd, $J = 7,6, 1,2$ Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,65 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 0,94 (s, 6H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{ClN}_5\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 606,2, phát hiện thấy 606,6.

Ví dụ 24: (*R*)-*N*-(2'-cloro-3'-(5-((3-hydroxy-3-metylpyrolidin-1-yl)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



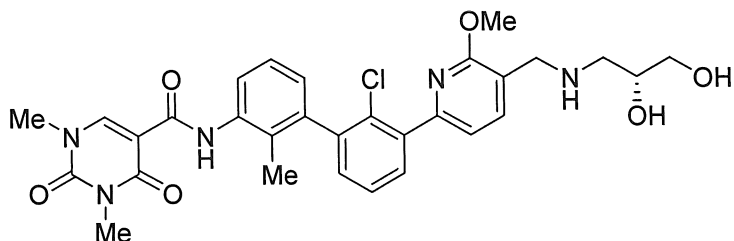
Hợp chất nêu trên được điều chế từ *N*-(2'-cloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và (3*R*)-3-metylpyrolidin-3-ol hydroclorua bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 1. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel để tạo ra (*R*)-*N*-(2'-cloro-3'-(5-((3-hydroxy-3-metylpyrolidin-1-yl)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,33 – 7,24 (m, 3H), 7,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,89 – 3,80 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,09 – 3,00 (m, 1H), 2,88 – 2,69 (m, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,96 – 1,89 (m, 2H), 1,37 (s, 3H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{ClN}_5\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 604,2, phát hiện thấy 604,5.

Ví dụ 25: *N*-(2'-cloro-3'-(5-((4-hydroxypiperidin-1-yl)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Hợp chất nêu trên được điều chế từ N-(2'-cloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và piperidin-4-ol hydroclorua bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong **Ví dụ 1**. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra N-(2'-cloro-3'-(5-((4-hydroxypiperidin-1-yl)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,08 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,27 – 8,25 (m, 1H), 7,74 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 7,6, 1,7$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,37 – 7,28 (m, 3H), 7,00 – 6,98 (m, 1H), 4,57 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,50 – 3,45 (m, 6H), 3,27 (s, 3H), 2,73 – 2,69 (m, 2H), 2,14 – 2,09 (m, 5H), 1,74 – 1,70 (m, 2H), 1,47 – 1,37 (m, 2H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{ClN}_5\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 604,2, phát hiện thấy 604,5.

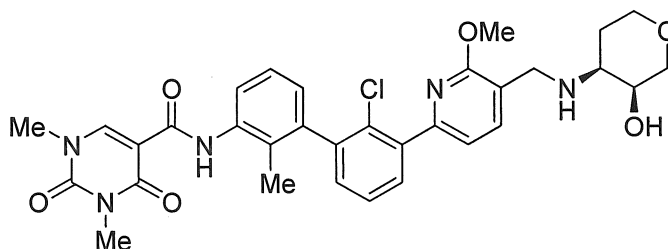
Ví dụ 26: (R)-N-(2'-cloro-3'-(5-(((2,3-dihydroxypropyl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Hợp chất nêu trên được điều chế từ N-(2'-cloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và (R)-3-amino-1,2-propandiol bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong **Ví dụ 1**. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel để tạo ra (R)-N-(2'-cloro-3'-(5-(((2,3-dihydroxypropyl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 7,2, 1,6$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 8,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,33 –

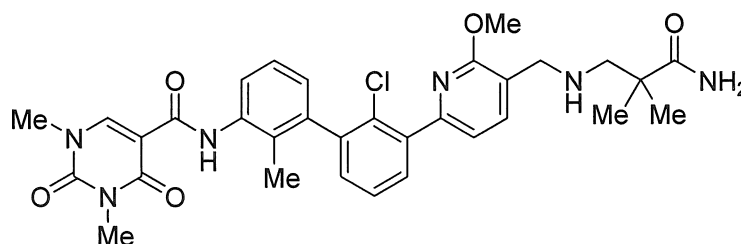
7,22 (m, 3H), 7,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,96 – 3,83 (m, 2H), 3,83 – 3,76 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,54 – 3,50 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,86 – 2,79 (m, 1H), 2,72 – 2,65 (m, 1H), 2,14 (s, 3H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $C_{30}H_{33}ClN_5O_6$ $[M + H]^+$ 594,2, phát hiện thấy 594,3.

Ví dụ 27: *N*-(2'-cloro-3'-(5-(((3*S*,4*S*)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Hợp chất nêu trên được điều chế từ *N*-(2'-cloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và (3*S*,4*S*)-4-aminotetrahydro-2*H*-pyran-3-ol hydroclorua bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 1. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra *N*-(2'-cloro-3'-(5-(((3*S*,4*S*)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,07 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,27 – 8,25 (m, 1H), 7,85 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 7,7$, 1,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 7,6$, 7,6 Hz, 1H), 7,37 – 7,27 (m, 3H), 6,99 (dd, $J = 7,7$, 1,4 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,79 – 3,61 (m, 5H), 3,55 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,73 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,73 – 1,65 (m, 1H), 1,58 – 1,50 (m, 1H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $C_{32}H_{34}ClN_5O_6$ $[M + H]^+$ 620,2, phát hiện thấy 620,2.

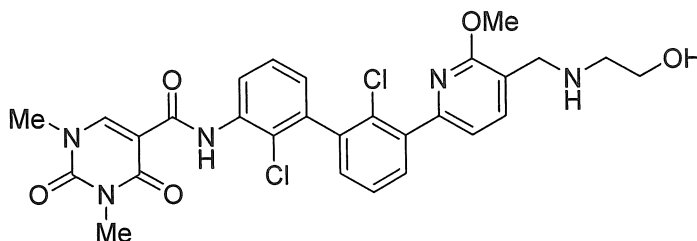
Ví dụ 28: *N*-(3'-(5-(((3-amino-2,2-dimetyl-3-oxopropyl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2'-cloro-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Hợp chất nêu trên được điều chế từ *N*-(2'-cloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-

2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và 3-amino-2,2-dimetylpropanamit bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 1. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra *N*-(3'-(5-(((3-amino-2,2-dimetyl-3-oxopropyl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2'-cloro-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,63 (s, 1H), 8,13 – 8,10 (m, 1H), 7,86 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 7,7, 1,7$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,36 – 7,28 (m, 3H), 7,02 – 7,00 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,14 (s, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,35 (s, 6H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{ClN}_6\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 619,2, phát hiện thấy 619,5.

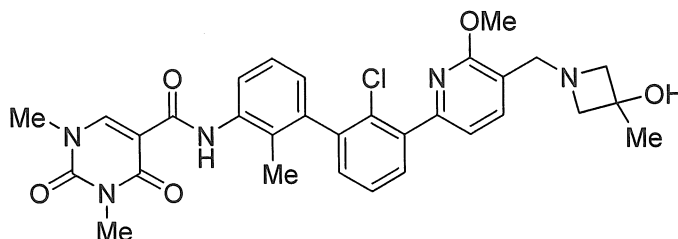
Ví dụ 29: *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-(((2-hydroxyetyl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Hỗn hợp của *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit (42 mg, 0,078 mmol), 2-aminoetan-1-ol (15 mg, 0,25 mmol) và AcOH (32 mg, 0,53 mmol) trong DCM (1,5 mL) và EtOH (0,75 mL) được gia nhiệt ở 60°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh xuống 0°C và NaBH_3CN (25 mg, 0,40 mmol) được bổ sung vào. Sau khi khuấy trong 15 phút ở 0°C , phản ứng được dập tắt bằng 1 giọt nước. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-(((2-hydroxyetyl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,66 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,60 – 8,50 (m, 1H), 7,87 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,42 – 7,33 (m, 3H), 7,09 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,85 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,20 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 584,1, phát hiện thấy 584,4.

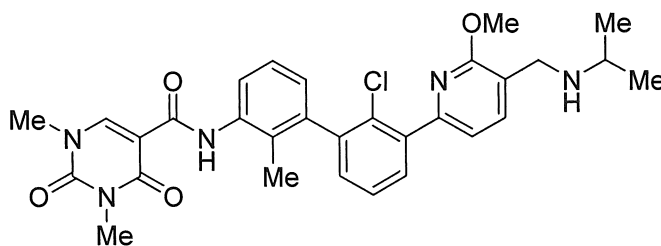
Ví dụ 30: *N*-(2'-cloro-3'-(5-(((3-hydroxy-3-metylazetidin-1-yl)metyl)-6-

metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Hợp chất nêu trên được điều chế từ N-(2'-cloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và 3-metylazetidin-3-ol hydroclorua bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong **Ví dụ 1**. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra N-(2'-cloro-3'-(5-((3-hydroxy-3-metylazetidin-1-yl)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,89 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,25 – 8,18 (m, 1H), 7,62 (dd, $J = 7,7, 1,9$ Hz, 2H), 7,43 – 7,21 (m, 4H), 7,03 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,44 (m, 5H), 3,19 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,54 (s, 3H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{ClN}_5\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 590,2, phát hiện thấy 590,5.

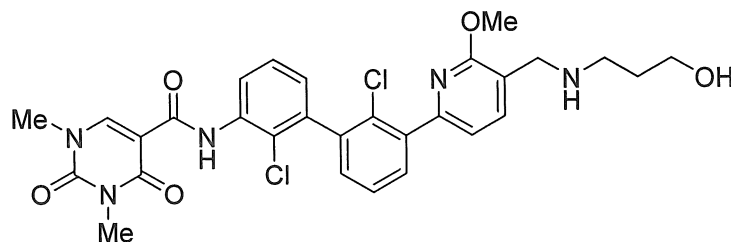
Ví dụ 31: N-(2'-cloro-3'-(5-((isopropylamino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Hợp chất nêu trên được điều chế từ N-(2'-cloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và isopropylamin hydroclorua bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong **Ví dụ 1**. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra N-(2'-cloro-3'-(5-((isopropylamino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,64 (s, 1H), 8,13 – 8,11 (m, 1H), 7,85 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,61 (dd, J

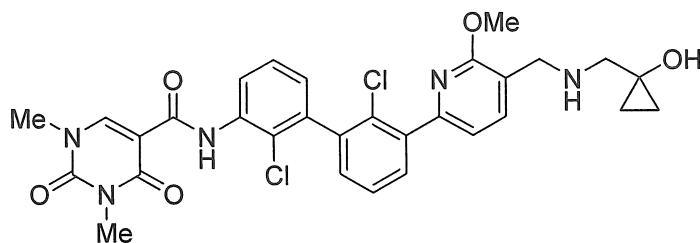
= 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,36 – 7,28 (m, 3H), 7,01 (dd, $J = 7,6, 1,2$ Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,38 – 3,33 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,37 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $C_{30}H_{33}ClN_5O_4$ $[M + H]^+$ 562,2, phát hiện thấy 562,5.

Ví dụ 32: *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-(((3-hydroxypropyl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Hỗn hợp của *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit (42 mg, 0,078 mmol), 1-(aminometyl)xyclopropan-1-ol (40 mg, 0,46 mmol) và AcOH (32 mg, 0,53 mmol) trong DCM (1,5 mL) và EtOH (0,5 mL) được gia nhiệt ở 60°C trong 0,5 giờ. Các thành phần này được làm lạnh xuống 0°C và $NaBH_3CN$ (25 mg, 0,40 mmol) được bổ sung vào. Sau khi khuấy trong 5 phút ở 0°C, phản ứng được dập tắt bằng 1 giọt nước. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-(((3-hydroxypropyl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,66 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,55 – 8,50 (m, 1H), 7,86 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 7,6, 2,0$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,42 – 7,33 (m, 3H), 7,08 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,74 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,26 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,95 (m, 2H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $C_{29}H_{30}Cl_2N_5O_5$ $[M + H]^+$ 598,2, phát hiện thấy 598,2.

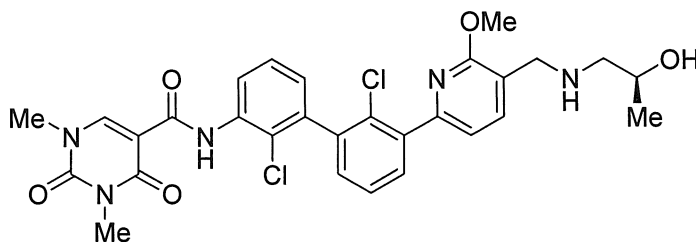
Ví dụ 33: *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-(((1-hydroxyxyclopropyl)metyl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Hỗn hợp của *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamid (42 mg, 0,078 mmol), 1-(aminometyl)xyclopropan-1-ol (40 mg, 0,46 mmol) và AcOH (32 mg, 0,53 mmol) trong DCM (1,5 mL) và EtOH (0,5 mL) được gia nhiệt ở 60°C trong 0,5 giờ. Các thành phần này được làm lạnh xuống 0°C và NaBH₃CN (25 mg, 0,40 mmol) được bổ sung vào. Sau khi khuấy trong 5 phút ở 0°C, phản ứng được dập tắt bằng 1 giọt nước. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-(((1-hydroxycyclopropyl)metyl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamid.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11,67 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,56 – 8,51 (m, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,43 – 7,35 (m, 3H), 7,10 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,19 (s, 2H), 0,91 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 0,73 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H). MS: (ES) *m/z* được tính toán cho C₃₀H₃₀Cl₂N₅O₅ [M + H]⁺ 610,2, phát hiện thấy 610,1.

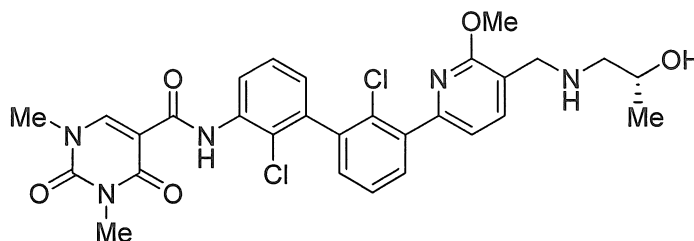
Ví dụ 34: (*S*)-*N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-(((2-hydroxypropyl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamid



Hỗn hợp của *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamid (45 mg, 0,083 mmol), (*S*)-1-aminopropan-2-ol (30 mg, 0,40 mmol) và AcOH (27 mg, 0,45 mmol) trong DCM (1,5 mL) và EtOH (0,5 mL) được gia nhiệt ở 60°C trong 0,5 giờ. Các thành phần này được làm lạnh xuống 0°C và NaBH₃CN (20 mg, 0,32 mmol) được bổ sung vào. Sau khi khuấy trong 5 phút ở 0°C, phản ứng được dập tắt bằng 1 giọt

nước. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra (*S*)-*N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-(((2-hydroxypropyl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,68 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,53 (dd, $J = 8,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,43 – 7,34 (m, 3H), 7,10 (dd, $J = 7,2, 1,6$ Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 4,12 – 4,04 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,13 (dd, $J = 12,8, 2,8$ Hz, 1H), 2,94 – 2,87 (m, 1H), 1,24 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 598,2, phát hiện thấy 598,5.

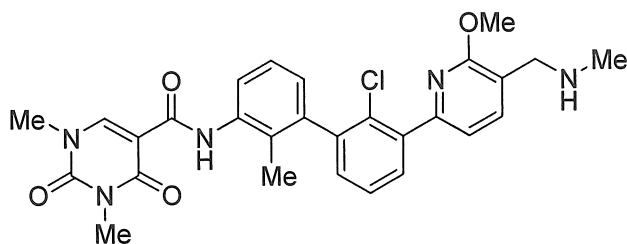
Ví dụ 35: (*R*)-*N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-(((2-hydroxypropyl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Hỗn hợp của *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit (42 mg, 0,078 mmol), (*R*)-1-aminopropan-2-ol (20 mg, 0,27 mmol) và AcOH (27 mg, 0,45 mmol) trong DCM (1,5 mL) và EtOH (0,5 mL) được gia nhiệt ở 60°C trong 0,5 giờ. Các thành phần này được làm lạnh xuống 0°C và NaBH_3CN (20 mg, 0,32 mmol) được bổ sung vào. Sau khi khuấy trong 5 phút ở 0°C, phản ứng được dập tắt bằng 1 giọt nước. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra (*R*)-*N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-(((2-hydroxypropyl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,67 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,52 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 7,6, 2,0$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,42 – 7,34 (m, 3H), 7,09 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 4,12 – 4,04 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,11 (dd, $J = 12,4, 3,2$ Hz, 1H), 2,95 – 2,87 (m, 1H), 1,24 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 598,2, phát hiện thấy 598,5.

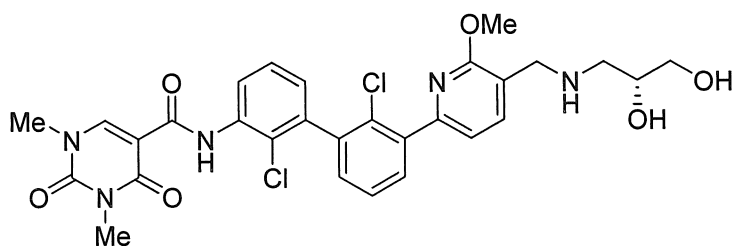
Ví dụ 36: *N*-(2'-cloro-3'-(6-metoxy-5-((metylamino)metyl)pyridin-2-yl)-2-metyl-

[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Hợp chất nêu trên được điều chế từ N-(2'-cloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và metylamin hydroclorua bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong **Ví dụ 1**. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra N-(2'-cloro-3'-(6-metoxi-5-((metylamin)metyl)pyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,08 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,27 – 8,25 (m, 1H), 7,79 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 7,7, 1,7$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,37 – 7,28 (m, 3H), 6,99 (dd, $J = 7,6, 1,2$ Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,20 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{ClN}_5\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 534,2, phát hiện thấy 534,1.

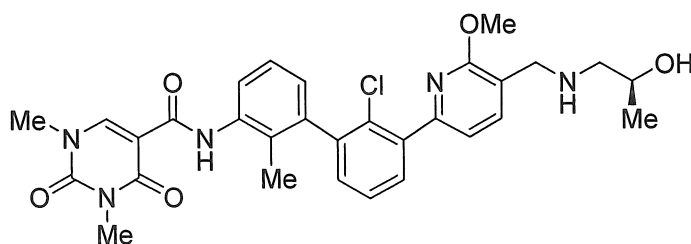
Ví dụ 37: (R)-N-(2,2'-dicloro-3'-(5-(((2,3-dihydroxypropyl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Hợp chất nêu trên được điều chế từ N-(2'-cloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-2-cloro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và (R)-3-amino-1,2-propandiol bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong **Ví dụ 1**. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra (R)-N-(2,2'-dicloro-3'-(5-(((2,3-dihydroxypropyl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,69 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,53 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1H),

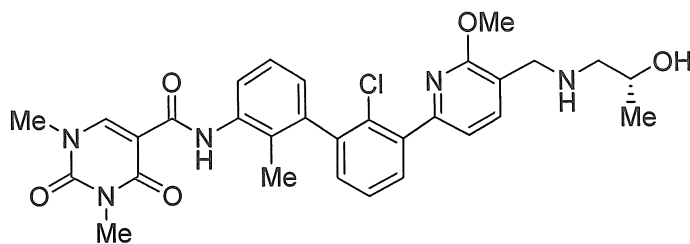
7,87 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 8,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,43 – 7,34 (m, 3H), 7,10 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,99 – 3,92 (m, 1H), 3,67 – 3,56 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,29 – 3,22 (m, 1H), 3,15 – 3,07 (m, 1H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $C_{29}H_{30}Cl_2N_5O_6$ $[M + H]^+$ 614,2, phát hiện thấy 614,5.

Ví dụ 38: (*S*)-*N*-(2'-cloro-3'-(5-(((2-hydroxypropyl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



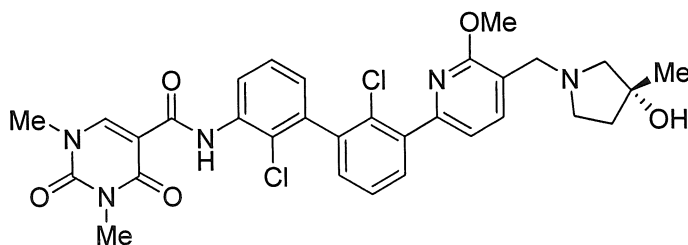
Hỗn hợp của *N*-(2'-cloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit (45 mg, 0,086 mmol), (*S*)-1-aminopropan-2-ol (20 mg, 0,27 mmol) và HOAc (27 mg, 0,45 mmol) trong DCM (1,5 mL) và EtOH (0,5 mL) được gia nhiệt ở 60°C trong 0,5 giờ. Các thành phần này được làm lạnh xuống 0°C và $NaBH_3CN$ (20 mg, 0,32 mmol) được bổ sung vào. Sau khi khuấy trong 10 phút ở 0°C, phản ứng được dập tắt bằng 1 giọt nước. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra (*S*)-*N*-(2'-cloro-3'-(5-(((2-hydroxypropyl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,16 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,11 (dd, $J = 6,8, 6,8$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 7,6, 2,0$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 7,2, 1,6$ Hz, 2H), 7,28 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 4,12 – 4,04 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,13 (dd, $J = 13,2, 3,2$ Hz, 1H), 2,94 – 2,87 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,24 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $C_{30}H_{33}ClN_5O_5$ $[M + H]^+$ 578,2, phát hiện thấy 578,5.

Ví dụ 39: (*R*)-*N*-(2'-cloro-3'-(5-(((2-hydroxypropyl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Hỗn hợp của *N*-(2'-cloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit (45 mg, 0,086 mmol), (*R*)-1-aminopropan-2-ol (20 mg, 0,27 mmol) và AcOH (27 mg, 0,45 mmol) trong DCM (1,5 mL) và EtOH (0,5 mL) được gia nhiệt ở 60°C trong 0,5 giờ. Các thành phần này được làm lạnh xuống 0°C và NaBH₃CN (20 mg, 0,32 mmol) được bổ sung vào. Sau khi khuấy trong 10 phút ở 0°C, phản ứng được dập tắt bằng 1 giọt nước. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra (*R*)-*N*-(2'-cloro-3'-(5-(((2-hydroxypropyl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11,16 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,11 (dd, *J* = 6,8, 6,8 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 7,2, 1,6 Hz, 2H), 7,29 (dd, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 4,12 – 4,04 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,13 (dd, *J* = 12,4, 3,2 Hz, 1H), 2,94 – 2,87 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,24 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). MS: (ES) *m/z* được tính toán cho C₃₀H₃₃ClN₅O₅ [M + H]⁺ 578,2, phát hiện thấy 578,5.

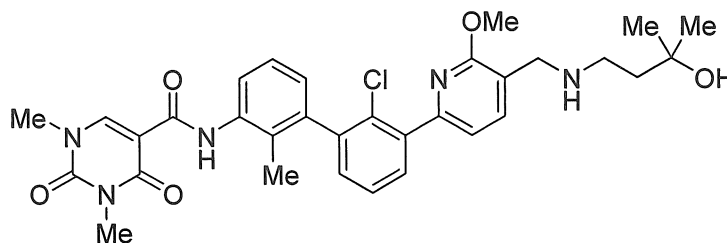
Ví dụ 40: (*R*)-*N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-((3-hydroxy-3-metylpyrrolidin-1-yl)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Hợp chất nêu trên được điều chế từ *N*-(2'-cloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-2-cloro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và (3*R*)-3-metylpyrrolidin-3-ol hydroclorua bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong **Ví dụ 1**. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh

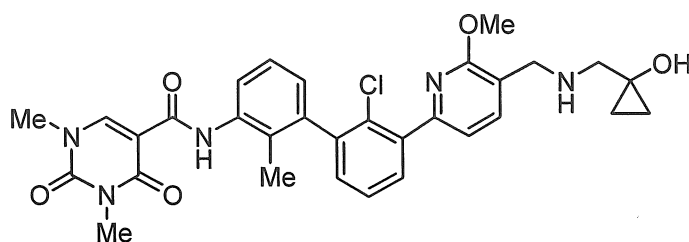
silicagel để tạo ra (*R*)-*N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-((3-hydroxy-3-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,66 (s, 1H), 8,54 (dd, $J = 8,4, 1,5$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,44 – 7,35 (m, 3H), 7,10 (dd, $J = 7,6, 1,3$ Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,66 – 3,53 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,47 – 3,36 (s, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,27 – 3,11 (m, 2H), 2,14 – 2,03 (m, 2H), 1,43 (s, 3H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 624,2, phát hiện thấy 624,5.

Ví dụ 41: *N*-(2'-cloro-3'-(5-(((3-hydroxy-3-methylbutyl)amino)methyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



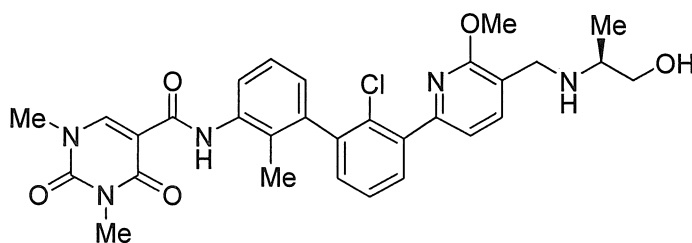
Hỗn hợp của *N*-(2'-cloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-2-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit (50 mg, 0,096 mmol), 4-amino-2-methylbutan-2-ol (20 mg, 0,19 mmol) và AcOH (22 mg, 0,37 mmol) trong DCM (1,5 mL) và EtOH (0,5 mL) được gia nhiệt ở 60°C trong 0,5 giờ. Các thành phần này được làm lạnh xuống 0°C và NaBH_3CN (25 mg, 0,40 mmol) được bổ sung vào. Sau khi khuấy trong 10 phút ở 0°C, phản ứng được dập tắt bằng 1 giọt nước. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra *N*-(2'-cloro-3'-(5-(((3-hydroxy-3-methylbutyl)amino)methyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,18 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,11 (dd, $J = 7,4, 7,4$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,36 – 7,33 (m, 2H), 7,29 (dd, $J = 8,2, 8,2$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,26 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,85 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,27 (s, 6H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{ClN}_5\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 606,2, phát hiện thấy 606,6.

Ví dụ 42: *N*-(2'-cloro-3'-(5-(((1-hydroxycyclopropyl)methyl)amino)methyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-

tetrahydropyrimidin-5-carboxamit

Hỗn hợp của *N*-(2'-cloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit (45 mg, 0,086 mmol), 1-(aminometyl)xyclopropan-1-ol (25 mg, 0,29 mmol) và AcOH (22 mg, 0,37 mmol) trong DCM (1,5 mL) và EtOH (0,5 mL) được gia nhiệt ở 60°C trong 0,5 giờ. Các thành phần này được làm lạnh xuống 0°C và NaBH₃CN (25 mg, 0,40 mmol) được bổ sung vào. Sau khi khuấy trong 10 phút ở 0°C, phản ứng được dập tắt bằng 1 giọt nước. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra *N*-(2'-cloro-3'-(5-(((1-hydroxyxyclopropyl)metyl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11,17 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,11 (dd, *J* = 6,8, 6,8 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,36 – 7,33 (m, 2H), 7,29 (dd, *J* = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,20 (s, 2H), 2,13 (s, 3H), 0,91 (dd, *J* = 6,4, 6,4 Hz, 2H), 0,73 (dd, *J* = 6,2, 6,2 Hz, 2H). MS: (ES) *m/z* được tính toán cho C₃₁H₃₃ClN₅O₅ [M + H]⁺ 590,2, phát hiện thấy 590,5.

Ví dụ 43: (*S*)-*N*-(2'-cloro-3'-(5-(((1-hydroxypropan-2-yl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit

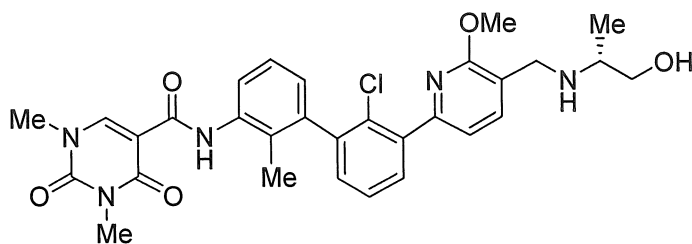


Hỗn hợp của *N*-(2'-cloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit (45 mg, 0,086 mmol), *L*-alaninol (30 mg, 0,40 mmol) và AcOH (27 mg, 0,45 mmol) trong DCM (1,5 mL) và EtOH (0,5 mL) được gia nhiệt ở 60°C trong 0,5 giờ. Các thành phần

này được làm lạnh xuống 0°C và NaBH₃CN (30 mg, 0,48 mmol) được bổ sung vào.

Sau khi khuấy trong 15 phút ở 0°C, phản ứng được dập tắt bằng 1 giọt nước. The crude material was purified by preparative để tạo ra (*S*)-*N*-(2'-cloro-3'-(5-(((1-hydroxypropan-2-yl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11,14 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,13 (dd, *J* = 7,4, 7,4 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,27 (dd, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,86 (dd, *J* = 12,0, 4,0 Hz, 1H), 3,66 – 3,60 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,44 – 3,36 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,38 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). MS: (ES) *m/z* được tính toán cho C₃₀H₃₃ClN₅O₅ [M + H]⁺ 578,2, phát hiện thấy 578,5.

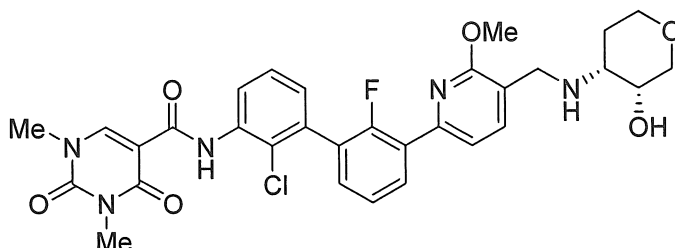
Ví dụ 44: (*R*)-*N*-(2'-cloro-3'-(5-(((1-hydroxypropan-2-yl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Hỗn hợp của *N*-(2'-cloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit (45 mg, 0,086 mmol), *D*-alaninol (30 mg, 0,40 mmol) và AcOH (27 mg, 0,45 mmol) trong DCM (1,5 mL) và EtOH (0,5 mL) được gia nhiệt ở 60°C trong 0,5 giờ. Các thành phần này được làm lạnh xuống 0°C và NaBH₃CN (30 mg, 0,48 mmol) được bổ sung vào. Sau khi khuấy trong 15 phút ở 0°C, phản ứng được dập tắt bằng 1 giọt nước. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra (*R*)-*N*-(2'-cloro-3'-(5-(((1-hydroxypropan-2-yl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11,13 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,34 – 7,31 (m, 2H), 7,26 (dd, *J* = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,86 (dd, *J* = 12,0, 4,0 Hz, 1H), 3,66 – 3,60 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,43 – 3,36 (m, 1H),

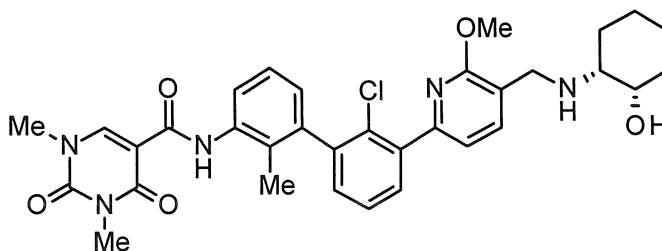
3,31 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,38 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $C_{30}H_{33}ClN_5O_5$ $[M + H]^+$ 578,2, phát hiện thấy 578,5.

Ví dụ 45: *N*-(2-cloro-2'-floro-3'-(5-(((3*R*,4*R*)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Hợp chất nêu trên được điều chế từ *N*-(2-cloro-2'-floro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và (3*R*,4*R*)-4-aminooxan-3-ol hydroclorua bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 1. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra *N*-(2-cloro-2'-floro-3'-(5-(((3*R*,4*R*)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,70 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,55 (dd, $J = 8,4, 1,5$ Hz, 1H), 8,20 – 8,14 (m, 1H), 7,86 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,45 – 7,38 (m, 3H), 7,18 (dd, $J = 7,6, 1,7$ Hz, 1H), 4,37 – 4,21 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 4,07 – 3,94 (m, 3H), 3,59 – 3,42 (m, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 2,19 – 2,05 (m, 1H), 1,91 – 1,83 (m, 1H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $C_{31}H_{32}ClFN_5O_6$ $[M + H]^+$ 624,2, phát hiện thấy 624,5.

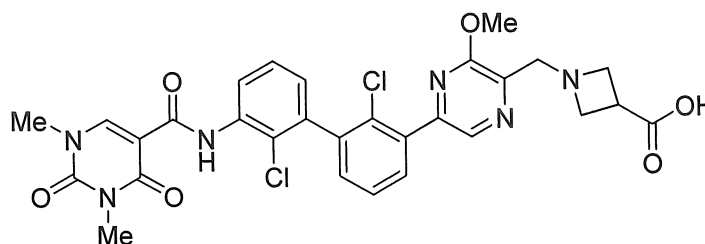
Ví dụ 46: *N*-(2'-cloro-3'-(5-(((1*R*,2*S*)-2-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Hợp chất nêu trên được điều chế từ *N*-(2'-cloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-

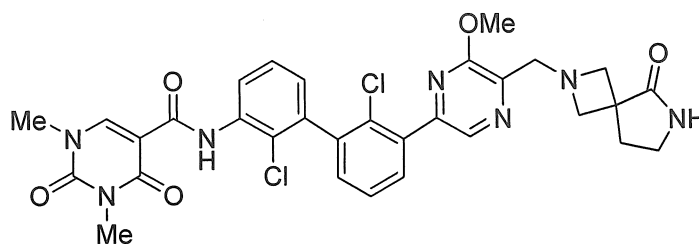
5-carboxamit và (1*S*,2*R*)-2-aminoxyclohexan-1-ol hydroclorua bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 1. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra *N*-(2'-cloro-3'-(5-((((1*R*,2*S*)-2-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,07 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,26 (dd, *J* = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,37 – 7,27 (m, 3H), 6,99 (dd, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,81 – 3,75 (m, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,58 – 2,53 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,75 – 1,67 (m, 1H), 1,63 – 1,43 (m, 4H), 1,39 – 1,33 (m, 1H), 1,28 – 1,16 (m, 2H). MS: (ES) *m/z* được tính toán cho C₃₃H₃₇ClN₅O₅ [M + H]⁺ 618,2, phát hiện thấy 618,2.

Ví dụ 47: Axit 1-((5-(2,2'-dicloro-3'-(1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamido)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-metoxypyrazin-2-yl)metyl)azetidin-3-carboxylic



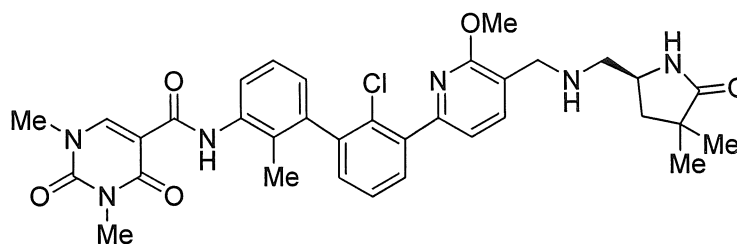
Hợp chất nêu trên được điều chế từ *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyrazin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và hydroclorua của axit azetidin-3-carboxylic bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 1. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra sản phẩm mong muốn axit 1-((5-(2,2'-dicloro-3'-(1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamido)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-metoxypyrazin-2-yl)metyl)azetidin-3-carboxylic. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11,70 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,46 – 7,38 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,70 – 4,55 (bs, 2H), 4,50 – 4,35 (bs, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,78 (bs, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,39 (s, 3H). MS: (ES) *m/z* được tính toán cho C₂₉H₂₇Cl₂N₆O₆ [M + H]⁺ 625,1, phát hiện thấy 625,0.

Ví dụ 48: *N*-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxy-5-((5-oxo-2,6-diazaspiro[3,4]octan-2-yl)metyl)pyrazin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-

tetrahydropyrimidin-5-carboxamit

Hợp chất nêu trên được điều chế từ N-(2,2'-dicloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyrazin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và 2,6-diazaspiro[3,4]octan-5-on tosylat bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 1. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra sản phẩm mong muốn N-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-((5-oxo-2,6-diazaspiro[3,4]octan-2-yl)metyl)pyrazin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,70 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,56 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 8,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,46 – 7,38 (m, 2H), 7,11 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,71 (bs, 1H), 4,47 (bs, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,47 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,41 – 3,29 (bs, 2H), 3,12 (m, 1H), 2,58 (bs, 2H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 650,2, phát hiện thấy 650,0.

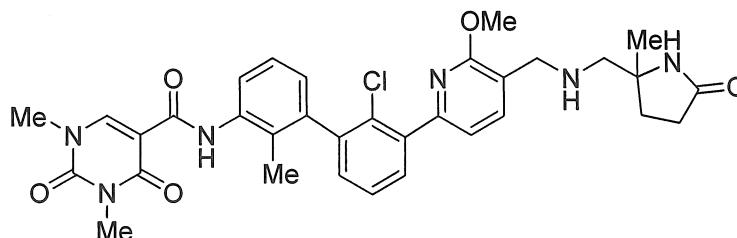
Ví dụ 49: (S)-N-(2'-cloro-3'-(5-(((4,4-dimetyl-5-oxopyrolidin-2-yl)metyl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Hợp chất nêu trên được điều chế từ N-(2'-cloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và (S)-5-(aminometyl)-3,3-dimetylpyrolidin-2-on bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 1. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra (S)-N-(2'-cloro-3'-(5-(((4,4-dimetyl-5-oxopyrolidin-2-yl)metyl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-

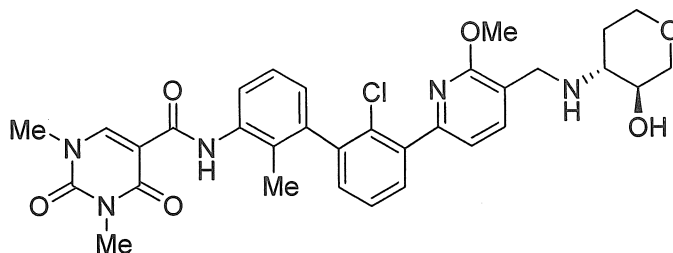
dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,89 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,66 – 7,53 (m, 2H), 7,40 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,35 – 7,22 (m, 3H), 7,06 – 6,99 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 3,75 – 3,63 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 2,81 (dd, $J = 12,0, 4,0$ Hz, 1H), 2,51 (dd, $J = 12,0, 8,9$ Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,05 (dd, $J = 12,8, 6,9$ Hz, 1H), 1,18 (d, $J = 5,3$ Hz, 6H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{ClN}_6\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 645,2, phát hiện thấy 645,6.

Ví dụ 50: *N*-(2'-cloro-3'-(6-metoxi-5-(((2-metyl-5-oxopyrolidin-2-yl)metyl)amino)metyl)pyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



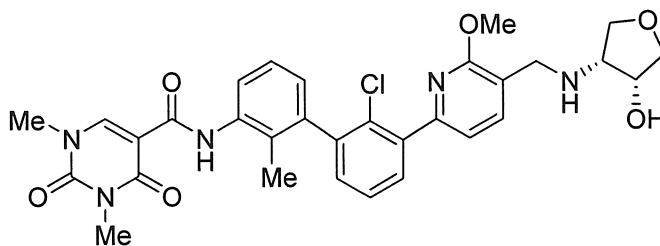
Hợp chất nêu trên được điều chế từ *N*-(2'-cloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và 5-(aminometyl)-5-metylpyrrolidin-2-on hydroclorua bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 1. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra *N*-(2'-cloro-3'-(6-metoxi-5-(((2-metyl-5-oxopyrolidin-2-yl)metyl)amino)metyl)pyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,89 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,25 – 8,18 (m, 1H), 7,67 – 7,54 (m, 2H), 7,40 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,35 – 7,22 (m, 3H), 7,03 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,88 – 3,75 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 2,67 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 2,54 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 2,48 – 2,38 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,08 (ddd, $J = 12,7, 8,9, 7,6$ Hz, 1H), 1,85 (ddd, $J = 12,9, 8,3, 8,3$ Hz, 1H), 1,27 (s, 3H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{ClN}_6\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 631,2, phát hiện thấy 631,2.

Ví dụ 51: *N*-(2'-cloro-3'-(5-(((3*S*,4*R*)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Hợp chất nêu trên được điều chế từ *N*-(2'-cloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và (3*S*,4*R*)-4-aminotetrahydro-2*H*-pyran-3-ol hydroclorua bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 1. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra *N*-(2'-cloro-3'-(5-(((3*S*,4*R*)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,89 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,67 – 7,58 (m, 2H), 7,40 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,35 – 7,22 (m, 3H), 7,02 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,10 – 3,92 (m, 6H), 3,75 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,51 – 3,36 (m, 6H), 3,17 (dd, *J* = 10,9, 9,8 Hz, 1H), 2,63 – 2,52 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,06 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H). MS: (ES) *m/z* được tính toán cho C₃₂H₃₅ClN₅O₆ [M + H]⁺ 620,2, phát hiện thấy 620,2.

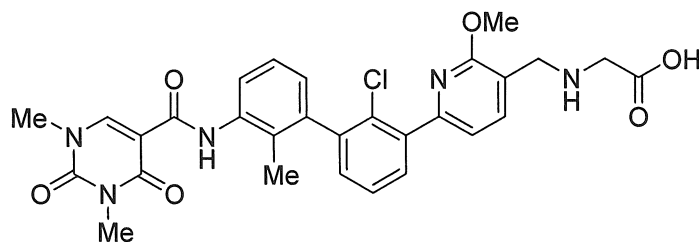
Ví dụ 52: *N*-(2'-cloro-3'-(5-(((3*R*,4*R*)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Hợp chất nêu trên được điều chế từ *N*-(2'-cloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và (3*R*,4*R*)-4-aminotetrahydrofuran-3-ol hydroclorua bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 1. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra *N*-(2'-cloro-3'-(5-(((3*R*,4*R*)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11,19 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* =

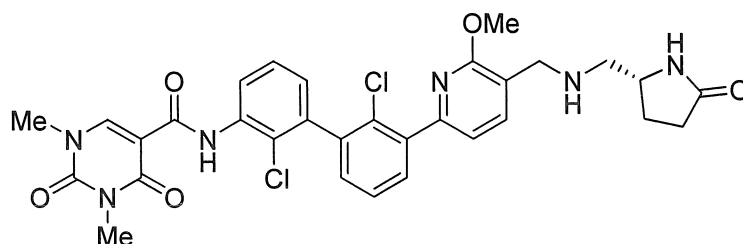
7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,37 – 7,28 (m, 3H), 7,01 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,60 – 4,58 (m, 1H), 4,41 – 4,26 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 4,07 – 4,01 (m, 1H), 3,97 – 3,83 (m, 4H), 3,55 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,14 (s, 3H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $C_{31}H_{33}ClN_5O_6$ $[M + H]^+$ 606,2, phát hiện thấy 606,5.

Ví dụ 53: ((6-(2-cloro-3'-(1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamido)-2'-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-metoxypyridin-3-yl)metyl)glyxin



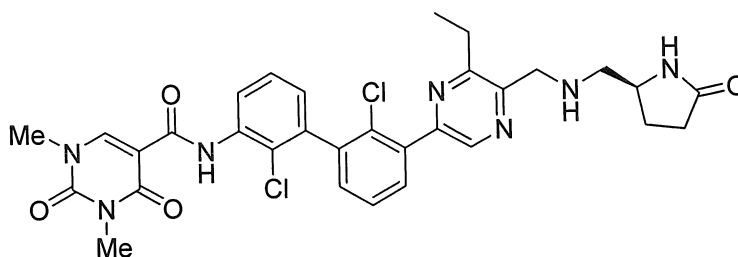
Hỗn hợp của *N*-(2'-cloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit (50 mg, 0,096 mmol), glyxin (30 mg, 0,04 mmol) và AcOH (75 mg, 1,3 mmol) trong DMF (1 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Bổ sung $NaBH(OAc)_3$ (70 mg, 0,33 mmol) vào hỗn hợp này. Sau khi khuấy 1 giờ ở nhiệt độ phòng, nguyên liệu thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được ((6-(2-cloro-3'-(1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamido)-2'-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-metoxypyridin-3-yl)metyl)glyxin. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,18 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,11 (dd, $J = 7,2, 7,2$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 7,6, 2,0$ Hz, 2H), 7,29 (dd, $J = 8,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,96 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,13 (s, 3H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $C_{29}H_{29}ClN_5O_6$ $[M + H]^+$ 578,2, phát hiện thấy 578,5.

Ví dụ 54: (*R*)-*N*-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopyrrolidin-2-yl)metyl)amino)metyl)pyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Hợp chất nêu trên được điều chế từ N-(2,2'-dicloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và (R)-5-aminometylpyrolidin-2-on hydroclorua bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 1. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel. Nguyên liệu này được xử lý bằng HCl 1N trong Et₂O (1 mL) và nghiền với MeCN (5 mL) để tạo ra (R)-N-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopyrolidin-2-yl)metyl)amino)metyl)pyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11,69 (s, 1H), 8,66 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 7,45 – 7,34 (m, 3H), 7,14 – 7,07 (m, 1H), 4,35 (d, *J* = 2,2 Hz, 2H), 4,14 – 4,03 (m, 4H), 3,56 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 3,39 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 3,26 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,49 – 2,32 (m, 3H), 1,98 – 1,88 (m, 1H). MS: (ES) *m/z* được tính toán cho C₃₁H₃₁Cl₂N₆O₅ [M + H]⁺ 637,2, phát hiện thấy 637,5.

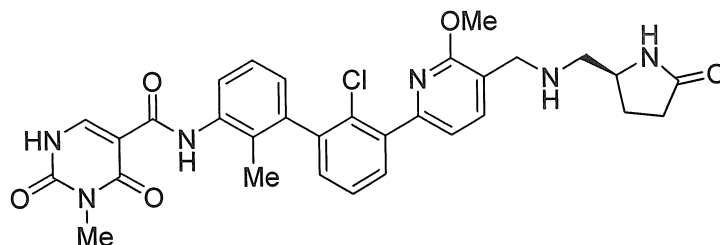
Ví dụ 55: (S)-N-(2,2'-dicloro-3'-(6-etyl-5-(((5-oxopyrolidin-2-yl)metyl)amino)metyl)pyrazin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Hợp chất nêu trên được điều chế từ N-(2,2'-dicloro-3'-(6-etyl-5-formylpyrazin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và (S)-5-aminometylpyrolidin-2-on hydroclorua bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 1. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel, sau đó bằng HPLC điều chế để tạo ra (S)-N-(2,2'-dicloro-3'-(6-etyl-5-(((5-oxopyrolidin-2-yl)metyl)amino)metyl)pyrazin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11,70 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,67 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,73 – 7,66 (m, 1H), 7,58 (dd, *J* = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 7,48 – 7,38 (m, 2H), 7,12 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,73 – 4,58 (m, 2H), 4,16 – 4,09 (m, 1H), 3,56 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 3,42 – 3,27 (m, 5H), 2,95 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,50 – 2,35 (m, 3H), 2,02 – 1,94 (m, 1H), 1,40

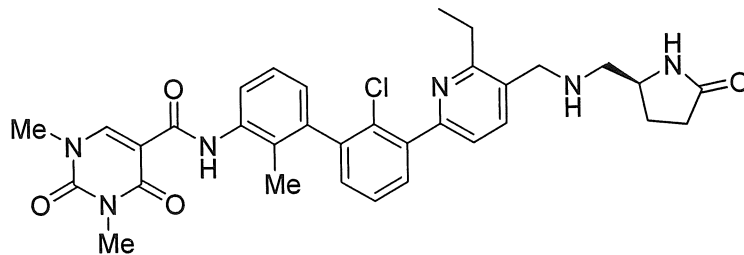
(t, $J = 7,5$ Hz, 3H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $C_{31}H_{32}Cl_2N_7O_4$ $[M + H]^+$ 636,2, phát hiện thấy 636,2.

Ví dụ 56: (*S*)-*N*-(2'-cloro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopyrolidin-2-yl)metyl)amino)metyl)pyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Hợp chất nêu trên được điều chế từ *N*-(2'-cloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và (*S*)-5-aminometylpyrolidin-2-on hydroclorua bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 1. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel, sau đó bằng HPLC điều chế để tạo ra (*S*)-*N*-(2'-cloro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopyrolidin-2-yl)metyl)amino)metyl)pyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,17 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 8,4, 6,9$ Hz, 1H), 7,41 – 7,25 (m, 3H), 7,01 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,38 – 4,31 (m, 2H), 4,13 – 4,00 (m, 4H), 3,39 – 3,22 (m, 5H), 2,49 – 2,32 (m, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,96 – 1,88 (m, 1H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $C_{31}H_{32}ClN_6O_5$ $[M + H]^+$ 603,2, phát hiện thấy 603,6.

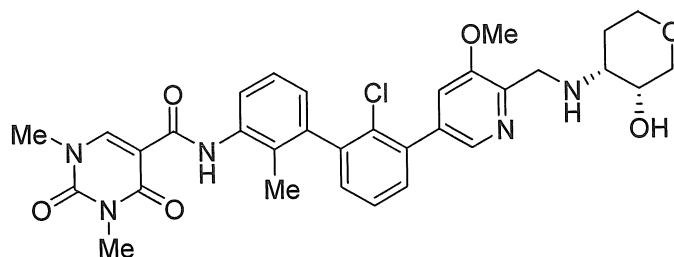
Ví dụ 57: (*S*)-*N*-(2'-cloro-3'-(6-etyl-5-(((5-oxopyrolidin-2-yl)metyl)amino)metyl)pyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Hợp chất nêu trên được điều chế từ *N*-(2'-cloro-3'-(6-etyl-5-formylpyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và (*S*)-5-aminometylpyrolidin-2-on hydroclorua bằng cách sử dụng quy

trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 1. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel, sau đó bằng HPLC điều chế để tạo ra (*S*)-*N*-(2'-cloro-3'-(6-etyl-5-(((5-oxopyrrolidin-2-yl)methyl)amino)methyl)pyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,18 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,59 – 7,48 (m, 2H), 7,39 (dd, $J = 7,1, 2,2$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 7,9, 7,9$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,50 – 4,42 (m, 2H), 4,09 – 4,02 (s, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,42 – 3,31 (m, 5H), 3,01 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,48 – 2,35 (m, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,96 – 1,88 (m, 1H), 1,35 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{ClN}_6\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 615,2, phát hiện thấy 615,6.

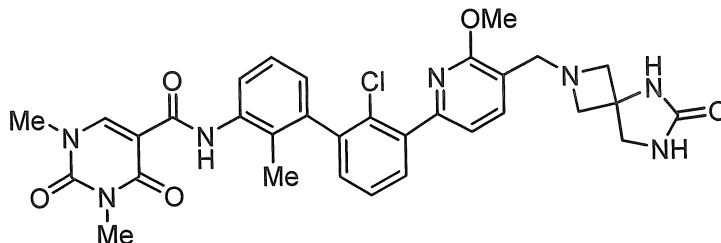
Ví dụ 58: *N*-(2'-cloro-3'-(6-(((3*R*,4*R*)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)methyl)-5-metoxypyridin-3-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Hỗn hợp của *N*-(2'-cloro-3'-(6-formyl-5-metoxypyridin-3-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit (32 mg, 0,061 mmol), (3*R*,4*R*)-4-aminotetrahydro-2*H*-pyran-3-hydro clorua (20 mg, 0,13 mmol), Et_3N (75 mg, 0,74 mmol) và AcOH (150 mg, 2,5 mmol) trong EtOH (1,5 mL) và DCM (1,5 mL) được gia nhiệt ở 70°C trong 0,5 giờ. Các thành phần này được làm lạnh xuống 0°C và NaBH_3CN (30 mg, 0,44 mmol) được bổ sung vào. Sau khi khuấy trong 5 phút ở 0°C hỗn hợp được cô đặc trong chân không. Cặn thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra *N*-(2'-cloro-3'-(6-(((3*R*,4*R*)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)methyl)-5-metoxypyridin-3-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,56 – 7,47 (m, 2H), 7,37 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,2, 8,2$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,08 – 3,94 (m, 3H), 3,99 (s, 3H), 3,62 – 3,54 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,50 – 3,42 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,20 – 2,10 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,96 – 1,88 (m, 1H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{ClN}_5\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$

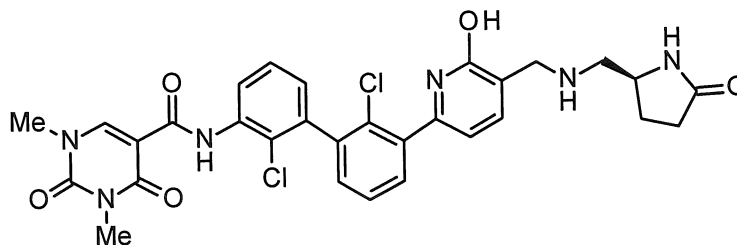
620,2, phát hiện thấy 620,2.

Ví dụ 59: *N*-(2'-cloro-3'-(6-metoxi-5-((6-oxo-2,5,7-triazaspiro[3,4]octan-2-yl)metyl)pyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Hợp chất nêu trên được điều chế từ *N*-(2'-cloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và 2,5,7-triazaspiro[3,4]octan-6-on hydroclorua bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 1. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra *N*-(2'-cloro-3'-(6-metoxi-5-((6-oxo-2,5,7-triazaspiro[3,4]octan-2-yl)metyl)pyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,07 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,27 – 8,25 (m, 1H), 7,71 – 7,62 (m, 2H), 7,54 – 7,50 (m, 1H), 7,37 – 7,26 (m, 3H), 6,99 – 6,92 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,56 – 3,43 (m, 9H), 3,27 (s, 3H), 3,14 – 3,12 (m, 2H), 2,09 (s, 3H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{ClN}_7\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 630,2, phát hiện thấy 630,2.

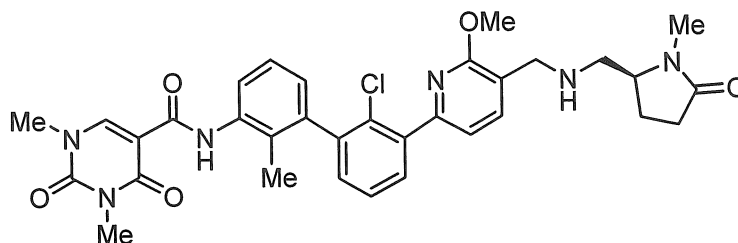
Ví dụ 60: *(S)*-*N*-(2,2'-dicloro-3'-(6-hydroxy-5-(((5-oxopyrolidin-2-yl)metyl)amino)metyl)pyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Bổ sung từ từ dung dịch axit clohydrit (0,5 mL, 37% trong nước) vào dung dịch của *(S)*-*N*-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopyrolidin-2-yl)metyl)amino)metyl)pyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit (50 mg, 0,078 mmol) trong 2 mL MeOH ở 0°C. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 100°C trong 16 giờ. Sản phẩm thô được tinh chế bằng

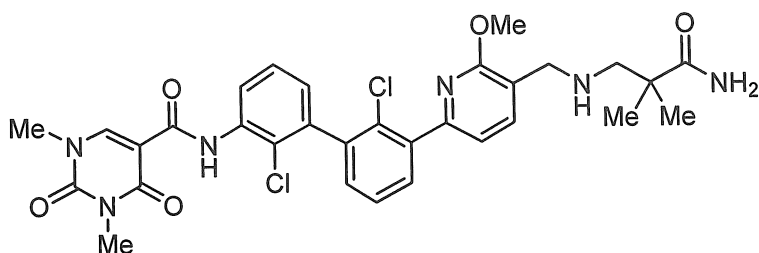
HPLC điều chế để tạo ra (*S*)-*N*-(2,2'-dicloro-3'-(6-hydroxy-5-((((5-oxopyrrolidin-2-yl)methyl)amino)methyl)pyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,69 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,55 (ddd, $J = 8,4, 2,4, 1,5$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,59 – 7,36 (m, 4H), 7,12 – 7,04 (m, 1H), 6,46 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 4,53 – 4,38 (m, 2H), 3,89 – 3,85 (m, 1H), 3,79 – 3,68 (m, 1H), 3,64 – 3,56 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,57 – 2,54 (m, 2H), 2,28 – 2,20 (m, 1H), 2,04 – 1,93 (m, 1H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 623,2, phát hiện thấy 623,5.

Ví dụ 61: (*S*)-*N*-(2'-cloro-3'-(6-metoxi-5-((((1-metyl-5-oxopyrrolidin-2-yl)methyl)amino)methyl)pyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



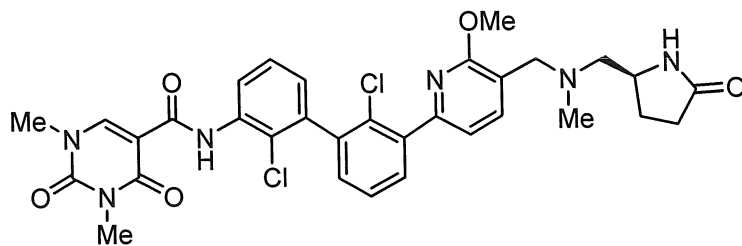
Hợp chất nêu trên được điều chế từ *N*-(2'-cloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và (*S*)-5-(aminometyl)-1-metylpyrrolidin-2-on hydroclorua bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 1. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra (*S*)-*N*-(2'-cloro-3'-(6-metoxi-5-((((1-metyl-5-oxopyrrolidin-2-yl)methyl)amino)methyl)pyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,07 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,27 – 8,25 (m, 1H), 7,80 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 7,7, 1,7$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,37 – 7,28 (m, 3H), 6,99 (dd, $J = 7,7, 1,2$ Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,61 – 3,55 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,68 (s, 5H), 2,28 (ddd, $J = 16,1, 9,9, 6,6$ Hz, 1H), 2,20 – 1,98 (m, 5H), 1,91 – 1,79 (m, 1H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{ClN}_6\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 631,2, phát hiện thấy 631,2.

Ví dụ 62: *N*-(3'-(5-((((3-amino-2,2-dimetyl-3-oxopropyl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2,2'-dicloro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Hợp chất nêu trên được điều chế từ N-(2,2'-dicloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và 3-amino-2,2-dimetylpropanamit bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 1. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra N-(3'-(5-(((3-amino-2,2-dimetyl-3-oxopropyl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2,2'-dicloro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,68 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,53 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 7,2, 7,2$ Hz, 1H), 7,42 – 7,36 (m, 3H), 7,09 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,13 (s, 2H), 1,34 (s, 6H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 639,2, phát hiện thấy 639,2.

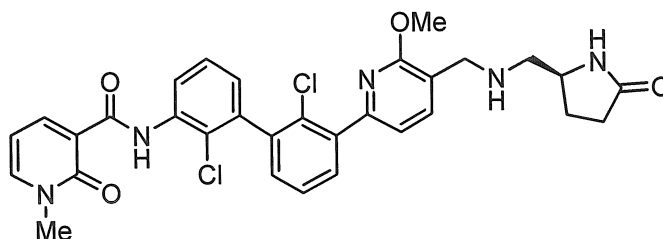
Ví dụ 63: (S)-N-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-((metyl((5-oxopyrrolidin-2-yl)metyl)amino)metyl)pyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Hợp chất nêu trên được điều chế từ N-(2,2'-dicloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và (S)-5-((metyl(amino)metyl)pyrrolidin-2-on bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 1. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra (S)-N-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-((metyl((5-oxopyrrolidin-2-yl)metyl)amino)metyl)pyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,70 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,54 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,69 – 7,66 (m, 1H), 7,55 – 7,44 (m, 1H), 7,44 – 7,39 (m, 3H), 7,10 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,68

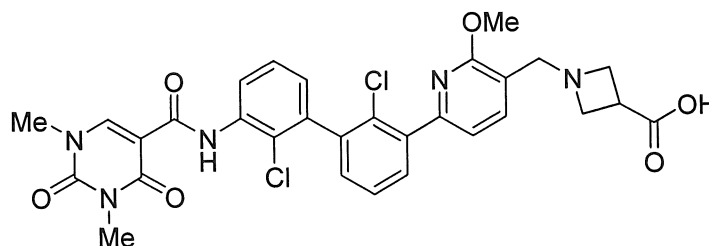
(s, 1H), 4,16 (s, 3H), 4,01 – 3,97 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,20 – 3,10 (m, 3H), 2,95 – 2,86 (m, 1H), 2,68 – 2,50 (m, 2H), 2,20 – 2,10 (m, 1H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $C_{32}H_{33}Cl_2N_6O_5$ $[M + H]^+$ 651,2, phát hiện thấy 651,1.

Ví dụ 64: (*S*)-*N*-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopyrrolidin-2-yl)metyl)amino)metyl)pyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carboxamit



Hợp chất nêu trên được điều chế từ *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carboxamit và (*S*)-5-(aminometyl)pyrrolidin-2-on hydroclorua bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 1. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra (*S*)-*N*-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopyrrolidin-2-yl)metyl)amino)metyl)pyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carboxamit. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 12,66 (s, 1H), 8,62 – 8,61 (m, 2H), 8,03 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,68 – 7,66 (m, 1H), 7,53 (dd, $J = 7,7, 7,7$ Hz, 1H), 7,42 – 7,38 (m, 3H), 7,12 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,63 (dd, $J = 7,0, 7,0$ Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,07 – 4,02 (m, 4H), 3,71 (d, $J = 1,9$ Hz, 3H), 3,29 – 3,25 (m, 2H), 2,48 – 2,35 (m, 3H), 1,98 – 1,89 (s, 1H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $C_{31}H_{29}Cl_2N_5O_4$ $[M + H]^+$ 606,2, phát hiện thấy 606,2.

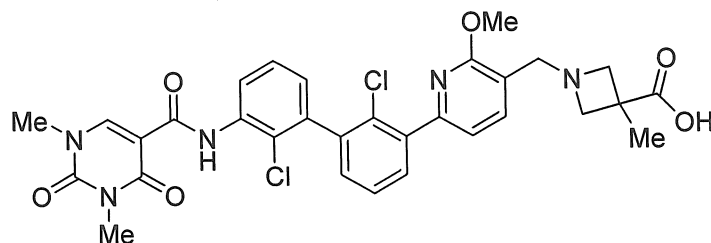
Ví dụ 65: Axit 1-((6-(2,2'-dicloro-3'-(1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamido)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-metoxypyridin-3-yl)metyl)azetidin-3-carboxylic



Hợp chất nêu trên được điều chế từ *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và axit azetidin-3-carboxylic bằng cách sử dụng quy

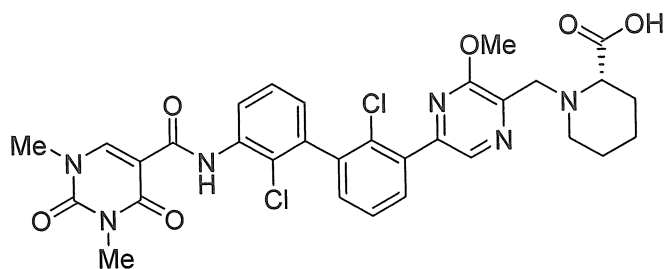
trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 1. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra axit 1-((6-(2,2'-dicloro-3'-(1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamido)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-metoxypyridin-3-yl)metyl)azetidin-3-carboxylic. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,69 (s, 1H), 8,66 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,57 – 8,49 (m, 1H), 7,89 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 7,8$, 1,8 Hz, 1H), 7,53 – 7,50 (m, 1H), 7,45 – 7,34 (m, 3H), 7,10 (dd, $J = 7,6$, 1,8 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,42 (d, $J = 8,9$ Hz, 4H), 4,09 (d, $J = 1,8$ Hz, 3H), 3,79 – 3,65 (m, 1H), 3,56 (d, $J = 2,1$ Hz, 3H), 3,39 (s, 3H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 624,1, phát hiện thấy 624,1.

Ví dụ 66: Axit 1-((6-(2,2'-dicloro-3'-(1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamido)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3-metylazetidin-3-carboxylic



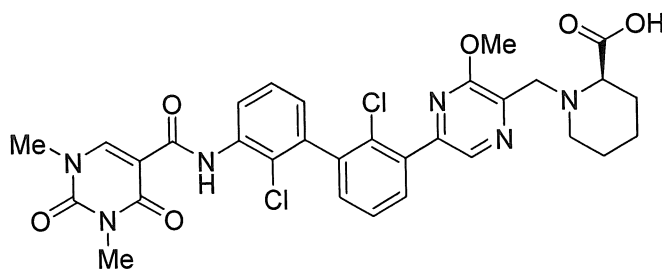
Hợp chất nêu trên được điều chế từ N-(2,2'-dicloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và axit 3-metylazetidin-3-carboxylic bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 1. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra axit 1-((6-(2,2'-dicloro-3'-(1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamido)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3-metylazetidin-3-carboxylic. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,68 (s, 1H), 8,65 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,54 (dd, $J = 8,7$, 1,8 Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 7,9$, 1,9 Hz, 1H), 7,53 – 7,49 (m, 1H), 7,42 – 7,36 (m, 3H), 7,10 (dd, $J = 7,7$, 1,8 Hz, 1H), 4,55 – 4,51 (m, 4H), 4,16 – 4,09 (m, 5H), 3,55 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 1,62 (s, 3H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 638,2, phát hiện thấy 638,1.

Ví dụ 67: Axit (S)-1-((5-(2,2'-dicloro-3'-(1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamido)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-metoxypyrazin-2-yl)metyl)piperidin-2-carboxylic



Hợp chất nêu trên được điều chế từ N-(2,2'-dicloro-3'-((5-formyl-6-metoxypyrazin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và axit (*S*)-piperidin-2-carboxylic bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong **Ví dụ 1**. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra axit (*S*)-1-((5-(2,2'-dicloro-3'-((1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamido)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-metoxypyrazin-2-yl)metyl)piperidin-2-carboxylic. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,70 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,60 – 8,54 (m, 2H), 7,74 (dd, $J = 7,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,60 – 7,56 (m, 1H), 7,47 – 7,41 (m, 2H), 7,12 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,27 – 4,21 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,79 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,38 – 2,32 (m, 1H), 2,09 – 1,65 (m, 6H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 653,2, phát hiện thấy 653,1.

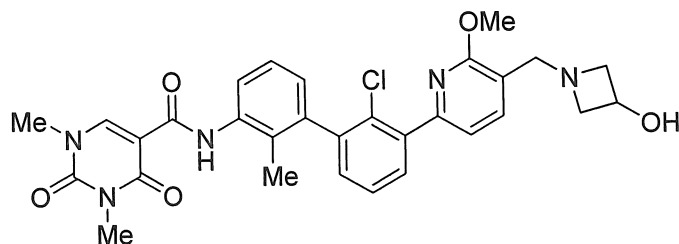
Ví dụ 68: Axit (*R*)-1-((5-(2,2'-dicloro-3'-((1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamido)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-metoxypyrazin-2-yl)metyl)piperidin-2-carboxylic



Hợp chất nêu trên được điều chế từ N-(2,2'-dicloro-3'-((5-formyl-6-metoxypyrazin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và axit (*R*)-piperidin-2-carboxylic bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong **Ví dụ 1**. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra axit (*R*)-1-((5-(2,2'-dicloro-3'-((1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamido)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-metoxypyrazin-2-yl)metyl)piperidin-2-carboxylic. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,70 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,59 – 8,54 (m, 2H), 7,74 (dd, $J = 7,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,59 – 7,56 (m, 1H), 7,46 –

7,40 (m, 2H), 7,12 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,27 – 4,20 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,79 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,38 – 2,33 (m, 1H), 2,09 – 1,65 (m, 6H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $C_{31}H_{31}Cl_2N_6O_6$ $[M + H]^+$ 653,2, phát hiện thấy 653,2.

Ví dụ 69: *N*-(2'-cloro-3'-(5-((3-hydroxyazetidin-1-yl)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Bước a: Bổ sung K_2CO_3 2M (110 mL) và phức chất $Pd(dppf)Cl_2$ cùng với DCM (5,25 g, 6,4 mmol) vào bình chứa 2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin (15 g, 65 mmol) và 1,3-dibromo-2-clorobenzen (52,5 g, 194 mmol) trong 375 mL dioxan. Hỗn hợp này được loại khí bằng N_2 trong 10 phút, sau đó được gia nhiệt ở $90^\circ C$ trong 2 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch bão hoà $NaHCO_3$ và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô đặc. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để thu được 3'-bromo-2'-cloro-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-amin.

Bước b: Bổ sung bispinacolato diboron (6,3 g, 24,9 mmol), sau đó là KOAc (5,8 g, 59,1 mmol) và phức chất $Pd(dppf)Cl_2$ cùng với DCM (1,93 g, 2,4 mmol) vào dung dịch của 3'-bromo-2'-cloro-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-amin (7 g, 23,7 mmol) trong 40 mL dioxan. Hỗn hợp này được loại khí bằng N_2 trong 10 phút, sau đó được gia nhiệt ở $90^\circ C$ qua đêm. Các thành phần được lọc qua Celite và rửa bằng EtOAc. Dịch lọc được cô đặc và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để thu được 2'-cloro-2-metyl-3'-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-amin.

MS: (ES) m/z được tính toán cho $C_{19}H_{24}BClNO_2$ $[M + H]^+$ 344,2, phát hiện thấy 344,1.

Bước c: Bổ sung axit 1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (3,4 g, 18,6 mmol), DIPEA (4,9 mL, 27,9 mmol) và HATU (8,5 g, 22,3 mmol) vào dung dịch của 2'-cloro-2-metyl-3'-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-amin (6,4 g, 18,6 mmol) trong 124 mL DMF. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ và một lượng nửa axit 1,3-dimetyl-2,4-dioxo-

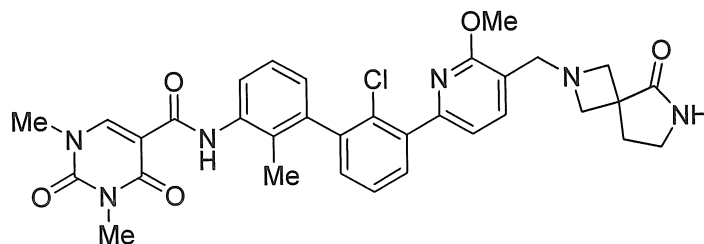
1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (0,34 g, 0,99 mmol), DIPEA (0,49 mL, 2,8 mmol) và HATU (0,85g, 2,23 mmol) được bổ sung vào. Sau khi khuấy qua đêm, phản ứng được dập tắt bằng H₂O. Lớp nước được chiết bằng EtOAc và Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô đặc. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để cung cấp *N*-(2'-cloro-2-metyl-3'-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. MS: (ES) *m/z* được tính toán cho C₂₆H₂₉BClN₃O₅ [M + H]⁺ 510,2, phát hiện thấy 510,1.

Bước d: Bổ sung 6-cloro-2-metoxynicotinaldehyt (1,4 g, 8,3 mmol), 2 M K₂CO₃ (14 mL), và Pd(PPh₃)₄ (0,95 g, 0,82 mmol) vào dung dịch của *N*-(2'-cloro-2-metyl-3'-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit (4,2 g, 8,3 mmol) trong 82,5 mL dioxan. Hỗn hợp này được loại khí bằng N₂ trong 10 phút, sau đó được gia nhiệt ở 100 °C trong 2 giờ. Các thành phần được lọc qua Celite và các lớp hữu cơ và nước được tách ra. Lớp nước được rửa bằng EtOAc và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô đặc. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để cung cấp *N*-(2'-cloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. MS: (ES) *m/z* được tính toán cho C₂₇H₂₄ClN₄O₅ [M + H]⁺ 519,1, phát hiện thấy 519,0.

Bước e: Bổ sung azetidin-3-ol (17 mg, 0,23 mmol), Et₃N (0,07 mL, 0,5 mmol), và AcOH (0,04 mL, 0,70 mmol) vào dung dịch của *N*-(2'-cloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit (100 mg, 0,19 mmol) trong 3,2 mL DCM và 1,5 mL EtOH. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 70°C trong 1 giờ, sau đó làm lạnh xuống 0°C và NaBH₃CN (18 mg, 0,29 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó dập tắt bằng H₂O. Lớp nước được chiết bằng EtOAc và các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô đặc. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel sau đó bằng HPLC điều chế để thu được *N*-(2'-cloro-3'-(5-((3-hydroxyazetidin-1-yl)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,05 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 9,5 Hz, 1 H), 7,71 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H),

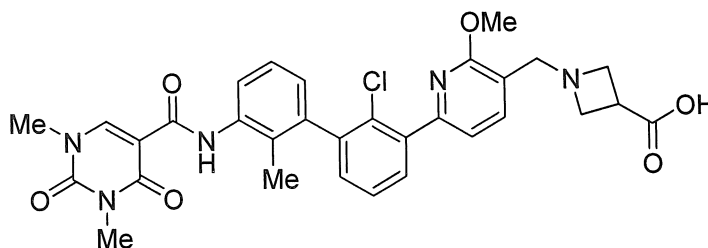
7,40 – 7,16 (m, 3H), 6,96 (dd, $J = 7,5, 1,6$ Hz, 1H), 4,45 – 4,13 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,70 (bs, 4H), 3,49 (s, 3H), 3,32 (s, 1H), 3,27 (s, 3 H), 3,01 (bs, 2H), 2,07 (s, 3H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $C_{30}H_{31}ClN_5O_5$ $[M + H]^+$ 576,2, phát hiện thấy 576,0.

Ví dụ 70: *N*-(2'-cloro-3'-(6-metoxi-5-((5-oxo-2,6-diazaspiro[3,4]octan-2-yl)metyl)pyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Hợp chất nêu trên được điều chế từ *N*-(2'-cloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và 2,6-diazaspiro[3,4]octan-5-on bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong **Ví dụ 1**. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra *N*-(2'-cloro-3'-(6-metoxi-5-((5-oxo-2,6-diazaspiro[3,4]octan-2-yl)metyl)pyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,05 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 7,79 – 7,56 (m, 3H), 7,50 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,42 – 7,13 (m, 3H), 6,97 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,34 – 3,29 (m, 3H), 3,28 – 3,17 (m, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,12 (s, 1H), 2,32 (s, 1H), 2,07 (s, 3H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $C_{33}H_{34}ClN_6O_5$ $[M + H]^+$ 629,2, phát hiện thấy 629,0.

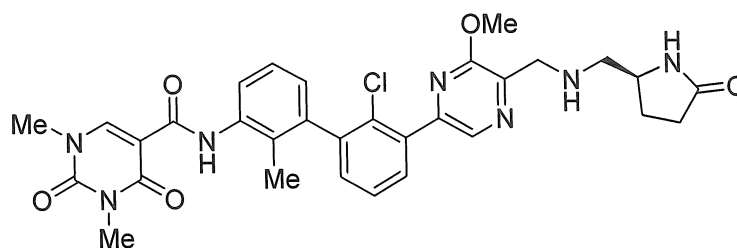
Ví dụ 71: Axit 1-((6-(2-cloro-3'-(1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamido)-2'-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-metoxypyridin-3-yl)metyl)azetidin-3-carboxylic



Hợp chất nêu trên được điều chế từ *N*-(2'-cloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và axit azetidin-3-cacboxylic bằng cách sử dụng quy trình tương tự như

Bước d trong Ví dụ 1. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra axit 1-(((6-(2-cloro-3'-(1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamido)-2'-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-metoxypyridin-3-yl)metyl) azetidin-3-carboxylic. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,63 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,35 – 7,23 (m, 3H), 7,01 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,37 (bs, 2H), 4,19 (dd, $J = 9,2, 2,3$ Hz, 4H), 4,07 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,48 – 3,42 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,13 (s, 3H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{ClN}_6\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 604,2, phát hiện thấy 603,9.

Ví dụ 72: (S)-N-(2'-cloro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopyrrolidin-2-yl)metyl)amino)metyl)pyrazin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



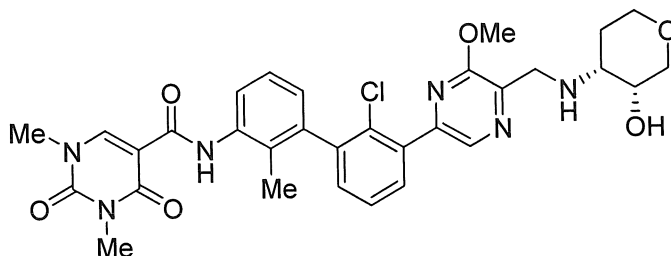
Bước a: Bổ sung 5-cloro-3-metoxypyrazin-2-carbaldehyt (0,42 g, 2,0 mmol), K_2CO_3 2M (6,7 mL), và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,23 g, 0,20 mmol) vào dung dịch của N-(2'-cloro-2-metyl-3'-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit (1,0 g, 2,0 mmol) trong 20 mL dioxan. Hỗn hợp này được loại khí bằng N_2 trong 10 phút, sau đó được gia nhiệt ở 100°C trong 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng H_2O và lớp nước được rửa bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô đặc. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để cung cấp N-(2'-cloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyrazin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. MS: (ES) m/z được tính toán cho $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{ClN}_5\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 520,1, 519,9.

Bước b: Bổ sung (S)-5-(aminometyl)pyrrolidin-2-on (35 mg, 0,23 mmol), Et_3N (0,07 mL, 0,5 mmol), và AcOH (0,04 mL, 0,70 mmol) vào dung dịch của N-(2'-cloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyrazin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit (100 mg, 0,19 mmol) trong 3,2 mL

DCM và 1,5 mL EtOH. Các thành phần được gia nhiệt ở 70°C trong 1 giờ, sau đó làm lạnh xuống 0°C và NaBH₃CN (18 mg, 0,29 mmol) được bổ sung vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, phản ứng được dập tắt bằng H₂O. Lớp nước được chiết bằng EtOAc và Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô đặc. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel sau đó bằng HPLC điều chế để thu được

(*S*)-*N*-(2'-cloro-3'-(6-metoxi-5-((((5-oxopyrrolidin-2-yl)metyl)amino)metyl)pyrazin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,63 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,1, 8,1 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,06 (s, 3 H), 4,04 (s, 2H), 3,90 – 3,84 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,91 – 2,72 (m, 2H), 2,38 – 2,23 (m, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,90 – 1,76 (m, 1H). MS: (ES) *m/z* được tính toán cho C₃₁H₃₃ClN₇O₅ [M + H]⁺ 618,2, phát hiện thấy 618,2.

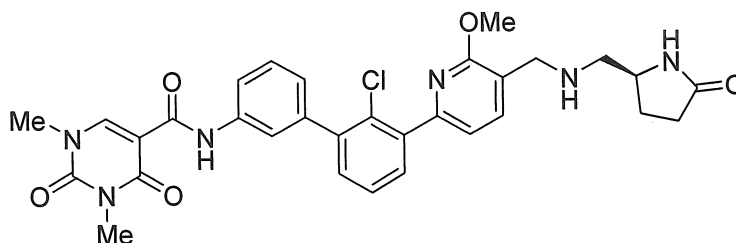
Ví dụ 73: *N*-(2'-cloro-3'-(5-((((3*R*,4*R*)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)metyl)-6-metoxypyrazin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Hợp chất nêu trên được điều chế từ *N*-(2'-cloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyrazin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và (3*R*,4*R*)-4-aminotetrahydro-2*H*-pyran-3-ol bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong **Ví dụ 1**. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra *N*-(2'-cloro-3'-(5-((((3*R*,4*R*)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)metyl)-6-metoxypyrazin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,06 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,06 – 3,93 (m, 1H), 3,87 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 3,96 (s, 3 H), 3,76 – 3,69 (m, 1H), 3,68 – 3,60 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,38 – 3,28 (m, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,85 – 2,79 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,75 – 1,62 (m, 1H), 1,58 –

1,50 (m, 1H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $C_{31}H_{34}ClN_6O_6$ $[M + H]^+$ 621,2, phát hiện thấy 621,2.

Ví dụ 74: (S)-N-(2'-cloro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopyrrolidin-2-yl)methyl)amino)methyl)pyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Bước a: Bổ sung 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin (3,59 g, 16,3 mmol), DIPEA (4,33 mL, 24,8 mmol) và HATU (7,53 g, 19,8 mmol) vào dung dịch của 1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic acid (3,0 g, 16,3 mmol) trong 110 mL DMF. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, sau đó dập tắt bằng H_2O . Chất rắn được lọc, rửa bằng H_2O và sau đó là heptan để thu được 1,3-dimetyl-2,4-dioxo-N-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. MS: (ES) m/z được tính toán cho $C_{19}H_{25}BN_3O_5$ $[M + H]^+$ 386,2, phát hiện thấy 386,4.

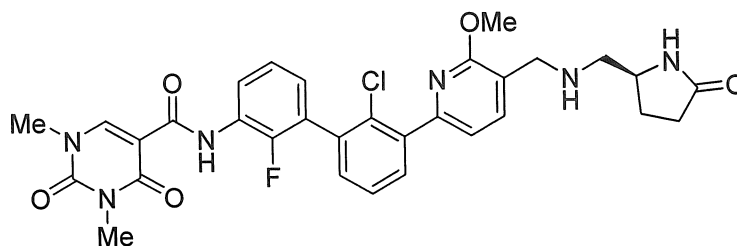
Bước b: Bổ sung 6-(3-bromo-2-clorophenyl)-2-metoxynicotinaldehyt (85 mg, 0,26 mmol), K_3PO_4 (137 mg, 0,65 mmol), và XPhosPdG2 (20 mg, 0,03 mmol) vào dung dịch của 1,3-dimetyl-2,4-dioxo-N-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit (100 mg, 0,26 mmol) trong 2 mL THF và 2 mL H_2O . Hỗn hợp này được loại khí bằng N_2 trong 10 phút và khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Các thành phần rắn được lọc và rửa bằng EtOAc để thu được N-(2'-cloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. MS: (ES) m/z được tính toán cho $C_{26}H_{22}ClN_4O_5$ $[M + H]^+$ 505,1, phát hiện thấy 505,4.

Bước c: Bổ sung (S)-5-(aminometyl)pyrrolidin-2-on (25 mg, 0,17 mmol), Et_3N (0,06 mL, 0,43 mmol), và AcOH (0,04 mL, 0,70 mmol) vào dung dịch N-(2'-cloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit (72 mg, 0,14 mmol) trong 3,2 mL DCM và 1 mL EtOH. Các thành phần được gia nhiệt ở $70^\circ C$ trong 1 giờ, sau đó làm nguội đến nhiệt độ phòng và $Na(OAc)_3BH$ (90 mg, 0,42 mmol) được bổ sung vào. Sau khi khuấy ở

nhiệt độ phòng trong 20 phút, phản ứng được dập tắt bằng H₂O. Lốp nước được chiết bằng EtOAc và Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô đặc. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel sau đó bằng HPLC điều chế để thu được

(*S*)-*N*-(2'-cloro-3'-(6-metoxi-5-((((5-oxopyrrolidin-2-yl)methyl)amino)methyl)pyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,12 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,82 – 7,78 (m, 2H), 7,74 – 7,60 (m, 2H), 7,60 – 7,52 (m, 1H), 7,52 – 7,39 (m, 3H), 7,23 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,20 – 7,12 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,71 – 3,67 (bs, 2H), 3,66 – 3,58 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,30 – 3,28 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,53 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,22 – 1,97 (m, 3H), 1,81 – 1,58 (m, 1H). MS: (ES) *m/z* được tính toán cho C₃₁H₃₂ClN₆O₅ [M + H]⁺ 603,2, phát hiện thấy 603,5.

Ví dụ 75: (*S*)-*N*-(2'-cloro-2-floro-3'-(6-metoxi-5-((((5-oxopyrrolidin-2-yl)methyl)amino)methyl)pyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Bước a: Bổ sung 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin (2,09 g, 8,8 mmol), DIPEA (2,3 mL, 13,2 mmol) và HATU (8,04 g, 21,2 mmol) vào dung dịch của axit 1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic 1,62 g, 8,8 mmol) trong 59 mL DMF. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, sau đó dập tắt bằng H₂O. Chất rắn được lọc, rửa bằng H₂O và sau đó là heptan để thu được *N*-(2-floro-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. MS: (ES) *m/z* được tính toán cho C₁₉H₂₄BFN₃O₅ [M + H]⁺ 404,2, phát hiện thấy 404,4.

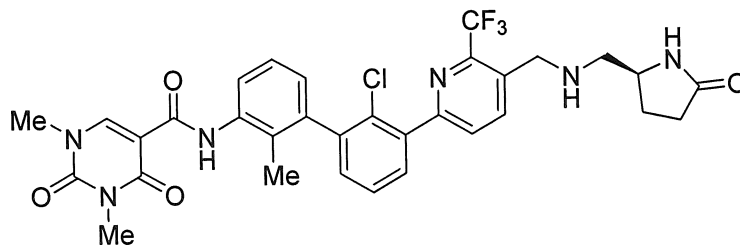
Bước b: Bổ sung 6-(3-bromo-2-clorophenyl)-2-metoxynicotinaldehyt (81 mg, 0,25 mmol), K₃PO₄ (132 mg, 0,62 mmol), và XPhosPdG₂ (20 mg, 0,03 mmol) vào dung dịch của *N*-(2-floro-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit (100 mg, 0,26 mmol) trong 1 mL THF và 1 mL H₂O. Hỗn hợp này được loại khí bằng N₂ trong 10 phút và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Các thành phần rắn được lọc và rửa bằng EtOAc để thu được *N*-

(2'-cloro-2-floro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. MS: (ES) m/z được tính toán cho $C_{26}H_{21}ClFN_4O_5$ $[M + H]^+$ 523,1, phát hiện thấy 523,3.

Bước c: Bổ sung (*S*)-5-(aminometyl)pyrrolidin-2-on (28 mg, 0,19 mmol), Et_3N (0,07 mL, 0,5 mmol), và AcOH (0,04 mL, 0,70 mmol) vào dung dịch *N*-(2'-cloro-2-floro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit (83 mg, 0,16 mmol) trong 1 mL DCM và 1 mL EtOH. Các thành phần được gia nhiệt ở 70°C trong 1 giờ, sau đó làm nguội đến nhiệt độ phòng và $Na(OAc)_3BH$ (100 mg, 0,47 mmol) được bổ sung vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, phản ứng được dập tắt bằng H_2O . Lớp nước được chiết bằng EtOAc và Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô đặc. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel sau đó bằng HPLC điều chế để thu được

(*S*)-*N*-(2'-cloro-2-floro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopyrrolidin-2-yl)metyl)amino)metyl)pyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,46 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,47 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 7,3, 7,3$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 8,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,12 (dd, $J = 7,2, 7,2$ Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,69 (bs, 2H), 3,66 – 3,57 (s, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,30 – 3,28 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,53 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,18 – 2,00 (m, 3H), 1,71 – 1,62 (m, 1H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $C_{31}H_{31}ClFN_6O_5$ $[M + H]^+$ 621,2, phát hiện thấy 621,5.

Ví dụ 76: (*S*)-*N*-(2'-cloro-2-metyl-3'-(5-(((5-oxopyrrolidin-2-yl)metyl)amino)metyl)-6-(triflorometyl)pyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Bước a: Bổ sung K_2CO_3 2M (4,7 mL, 10,9 mmol), và $Pd(PPh_3)_4$ (420 mg, 0,36 mmol) vào dung dịch của axit (3-bromo-2-clorophenyl)boronic (860 mg, 3,6 mmol) và 6-cloro-2-(triflorometyl)nicotinaldehyt (650 mg, 3,1 mmol) trong 25,5 mL dioxan. Hỗn hợp này được loại khí bằng N_2 trong 10 phút và khuấy ở 100°C trong 2 giờ. Phản ứng

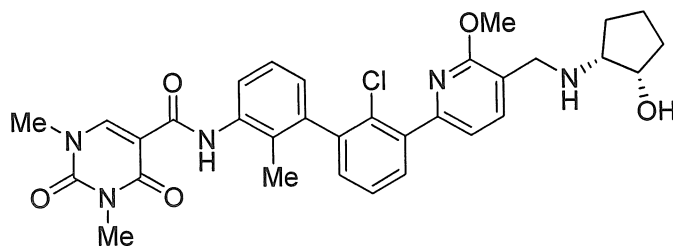
được đập tắt bằng H₂O và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô đặc. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để thu được 6-(3-bromo-2-clorophenyl)-2-(triflorometyl)nicotinaldehyt. MS: (ES) *m/z* được tính toán cho C₁₃H₇BrClF₃NO [M + H]⁺ 363,9, phát hiện thấy 364,2.

Bước b: Bổ sung 6-(3-bromo-2-clorophenyl)-2-(triflorometyl)nicotinaldehyt (250 mg, 0,69 mmol), K₂CO₃ 2M (1,2 mL, 2,4 mmol), và phức chất Pd(dppf)Cl₂ cùng với DCM (170 mg, 0,21 mmol) vào dung dịch của 1,3-dimetyl-*N*-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit (270 mg, 0,68 mmol) trong 10 mL dioxan. Hỗn hợp này được loại khí bằng N₂ trong 10 phút, sau đó được gia nhiệt ở 100 °C trong 1 giờ. Các thành phần này được lọc qua Celite và dịch lọc được cô đặc và tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để cung cấp *N*-(2'-cloro-3'-(5-formyl-6-(triflorometyl)pyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. MS: (ES) *m/z* được tính toán cho C₂₇H₂₁ClF₃ N₄O₄ [M + H]⁺ 557,1, phát hiện thấy 557,4.

Bước c: Bổ sung (*S*)-5-(aminometyl)pyrrolidin-2-on (40 mg, 0,27 mmol), Et₃N (0,09 mL, 0,65 mmol), và AcOH (0,06 mL, 1,0 mmol) vào dung dịch *N*-(2'-cloro-3'-(5-formyl-6-(triflorometyl)pyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit (100 mg, 0,18 mmol) trong 1 mL DCM và 1 mL EtOH. Các thành phần được gia nhiệt ở 70°C trong 1 giờ, sau đó làm nguội đến nhiệt độ phòng và Na(OAc)₃BH (114 mg, 0,54 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và một lượng nữa Na(OAc)₃BH (114 mg, 0,54 mmol) được bổ sung vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, các thành phần được cô đặc và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để thu được (*S*)-*N*-(2'-cloro-2-metyl-3'-(5-((((5-oxopyrrolidin-2-yl)metyl)amino)metyl)-6-(triflorometyl)pyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,62 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,12 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 4,06 (bs, 2H), 3,84 (dddd, *J* = 6,5, 6,5, 6,5, 6,5 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,76 (dd, *J* = 12,0, 4,8 Hz, 1H), 2,69 (dd, *J* = 12,0, 7,2 Hz, 1H), 2,42 – 2,19 (m, 3H), 2,15 (s, 3H),

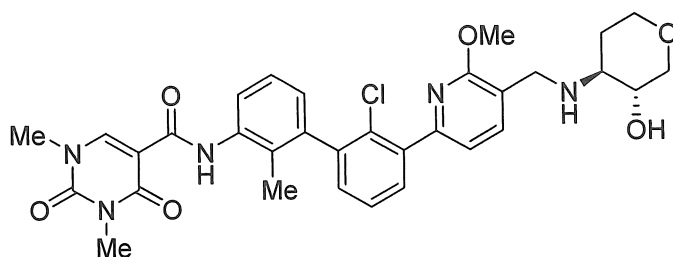
1,97 – 1,75 (m, 1H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $C_{32}H_{31}ClF_3N_6O_4$ $[M + H]^+$ 655,2, phát hiện thấy 655,2.

Ví dụ 77: *N*-(2'-cloro-3'-(5-((((1*R*,2*S*)-2-hydroxyxyclopentyl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



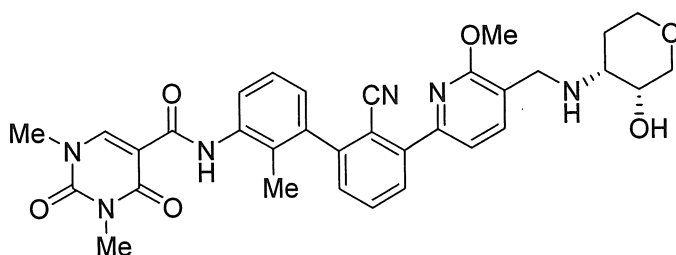
Bước a: Bổ sung Et_3N (2 giọt) và $AcOH$ (2 giọt) vào dung dịch đã khuấy của *N*-(2'-cloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit (52 mg, 0,1 mmol) và (1*S*,2*R*)-2-aminoxyclopentan-1-ol hydroclorua (28 mg, 0,2 mmol) trong dicloroetan (2 mL) và $EtOH$ (1 mL). Các thành phần được khuấy ở $70^\circ C$ trong 1 giờ, sau đó được làm lạnh xuống $0^\circ C$ và $NaBH_3CN$ (13 mg, 0,2 mmol) được bổ sung từ từ vào. Sau khi khuấy ở $0^\circ C$ trong 10 phút, hỗn hợp thô được lọc và sau đó được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra *N*-(2'-cloro-3'-(5-((((1*R*,2*S*)-2-hydroxyxyclopentyl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,89 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,25 – 8,18 (m, 1H), 7,66 – 7,55 (m, 2H), 7,40 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,35 – 7,22 (m, 3H), 7,03 (dd, $J = 7,5, 1,2$ Hz, 1H), 4,08 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,87 – 3,73 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,00 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,90 – 1,70 (m, 4 H), 1,60 – 1,40 (m, 2H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $C_{32}H_{35}ClN_5O_5$ $[M + H]^+$ 604,2, phát hiện thấy 604,5.

Ví dụ 78: *N*-(2'-cloro-3'-(5-((((3*R*,4*S*)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Hợp chất nêu trên được điều chế từ N-(2'-cloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và (3*R*,4*S*)-4-aminotetrahydro-2*H*-pyran-3-ol hydroclorua bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong **Ví dụ 1**. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra N-(2'-cloro-3'-(5-(((3*R*,4*S*)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,89 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,67 – 7,59 (m, 2H), 7,40 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,35 – 7,23 (m, 3H), 7,06 – 6,99 (m, 1H), 4,10 – 3,95 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,77 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,53 – 3,35 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,22 – 3,12 (m, 1H), 2,63 – 2,55 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,09 – 2,01 (m, 1H), 1,90 – 1,70 (bs, 1H), 1,54 – 1,43 (m, 1H). MS: (ES) *m/z* được tính toán cho C₃₂H₃₅ClN₅O₆ [M + H]⁺ 620,2, phát hiện thấy 620,2.

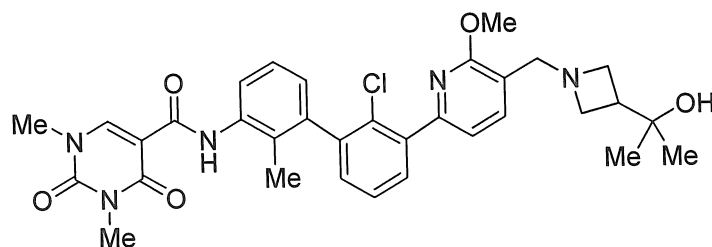
Ví dụ 79: N-(2'-cyano-3'-(5-(((3*R*,4*R*)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Hợp chất nêu trên được điều chế từ N-(2'-cyano-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và (3*R*,4*R*)-4-aminotetrahydro-2*H*-pyran-3-ol hydroclorua bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong **Ví dụ 1**. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra N-(2'-cyano-3'-(5-(((3*R*,4*R*)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

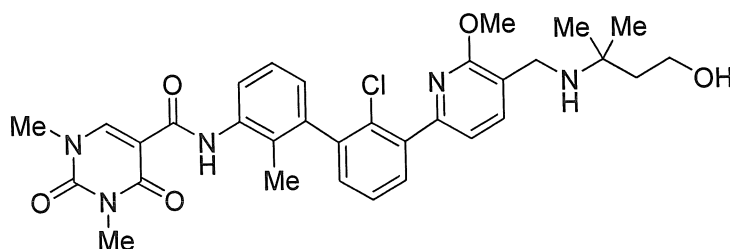
10,93 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J = 7,8, 1,1$ Hz, 1H), 7,73 – 7,63 (m, 2H), 7,42 – 7,30 (m, 3H), 7,10 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,04 (dd, $J = 11,6, 4,1$ Hz, 1H), 3,97 – 3,76 (m, 4H), 3,58 (s, 3H), 3,50 – 3,35 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,81 (dt, $J = 11,1, 4,1$ Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,89 – 1,76 (m, 1H), 1,65 – 1,50 (m, 1H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $C_{33}H_{35}N_6O_6$ $[M + H]^+$ 611,3, phát hiện thấy 611,2.

Ví dụ 80: *N*-(2'-cloro-3'-(5-((3-(2-hydroxypropan-2-yl)azetidin-1-yl)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



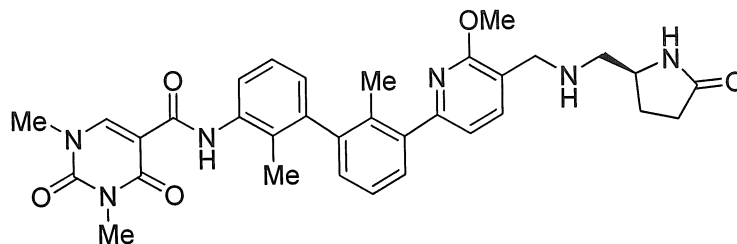
Hợp chất nêu trên được điều chế từ *N*-(2'-cloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và 2-(azetidin-3-yl)propan-2-ol hydroclorua bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 1. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra *N*-(2'-cloro-3'-(5-((3-(2-hydroxypropan-2-yl)azetidin-1-yl)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,89 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,21 (dd, $J = 7,8, 1,1$ Hz, 1H), 7,65 – 7,57 (m, 2H), 7,38 (dd, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,26 – 7,21 (m, 2H), 7,03 (dd, $J = 7,8, 1,1$ Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,44 – 3,30 (m, 4H), 2,49 (s, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,18 (s, 6H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $C_{33}H_{37}ClN_5O_5$ $[M + H]^+$ 618,2, phát hiện thấy 618,6.

Ví dụ 81: *N*-(2'-cloro-3'-(5-(((4-hydroxy-2-metylbutan-2-yl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



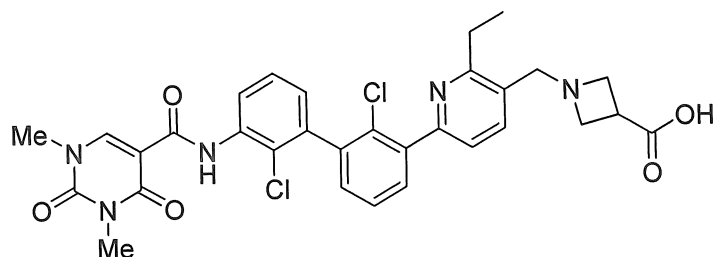
Hợp chất nêu trên được điều chế từ N-(2'-cloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và 3-amino-3-metylbutan-1-ol bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 1. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC pha chuẩn bị để tạo ra N-(2'-cloro-3'-(5-(((4-hydroxy-2-metylbutan-2-yl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,89 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,22 (dd, $J = 7,6$, 1,2 Hz, 1H), 7,64 – 7,56 (m, 2H), 7,39 (dd, $J = 7,6$, 7,6 Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,30 – 7,19 (m, 2H), 7,02 (dd, $J = 7,6$, 1,3 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,88 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,73 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 1,32 (s, 6H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{ClN}_5\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 606,2, phát hiện thấy 606,6.

Ví dụ 82: (S)-N-(3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopyrrolidin-2-yl)metyl)amino)metyl)pyridin-2-yl)-2,2'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



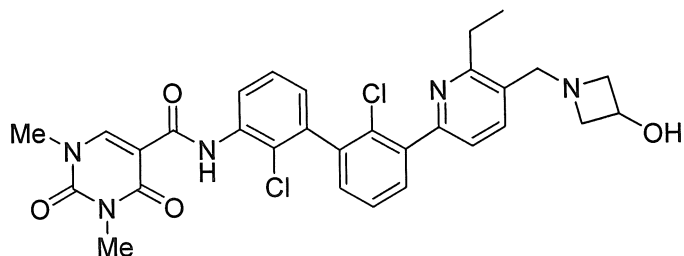
Hợp chất nêu trên được điều chế từ N-(3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-2,2'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và (S)-5-(aminometyl)pyrrolidin-2-on hydroclorua bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 1. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra (S)-N-(3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopyrrolidin-2-yl)metyl)amino)metyl)pyridin-2-yl)-2,2'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,16 (s, 1H), 8,63 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 7,5$, 7,5 Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,10 – 4,01 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,34 – 3,18 (m, 2H), 2,49 – 2,32 (m, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,97 – 1,85 (m, 1H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 597,3, phát hiện thấy 597,3.

Ví dụ 83: Axit 1-((6-(2,2'-dicloro-3'-(1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamido)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-etylpyridin-3-yl)metyl) azetidin-3-cacboxylic



Hợp chất nêu trên được điều chế từ N-(2,2'-dicloro-3'-(6-etyl-5-formylpyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và axit azetidin-3-cacboxylic bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 1. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra axit 1-((6-(2,2'-dicloro-3'-(1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamido)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-etylpyridin-3-yl)metyl) azetidin-3-cacboxylic. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,69 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,53 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,10 (dd, $J = 7,3, 1,7$ Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,49 – 4,42 (m, 4H), 3,82 – 3,68 (m, 1H), 3,55 (d, $J = 1,5$ Hz, 3H), 3,39 (d, $J = 1,8$ Hz, 3H), 3,05 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,35 (t, $J = 9,6$ Hz, 3H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 622,2, phát hiện thấy 622,1.

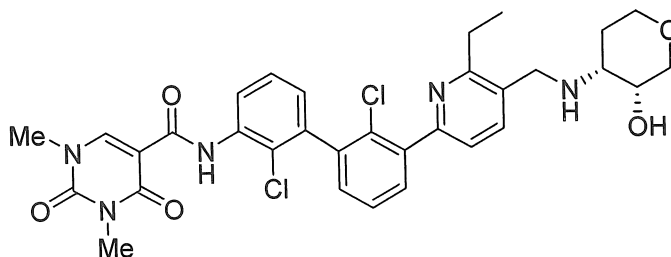
Ví dụ 84: N-(2,2'-dicloro-3'-(6-etyl-5-((3-hydroxyazetidin-1-yl)metyl)pyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Hợp chất nêu trên được điều chế từ N-(2,2'-dicloro-3'-(6-etyl-5-formylpyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và azetidin-3-ol bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 1. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra N-(2,2'-dicloro-3'-(6-etyl-5-((3-hydroxyazetidin-1-yl)metyl)pyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-

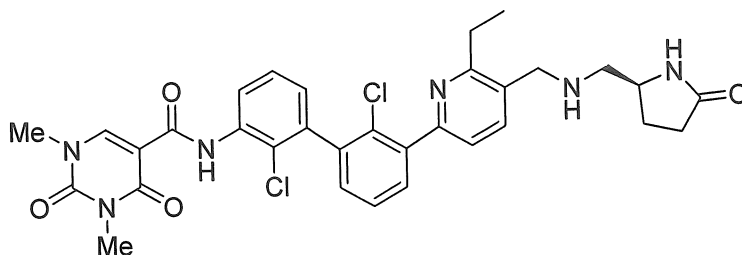
2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,69 (s, 1H), 8,66 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,54 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 8,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 8,0, 8,0$ Hz, 2H), 7,13 (dd, $J = 7,3, 1,8$ Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,45 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,00 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,36 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 594,2, phát hiện thấy 594,1.

Ví dụ 85: *N*-(2,2'-dicloro-3'-(6-etyl-5-(((3*R*,4*R*)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)metyl)pyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



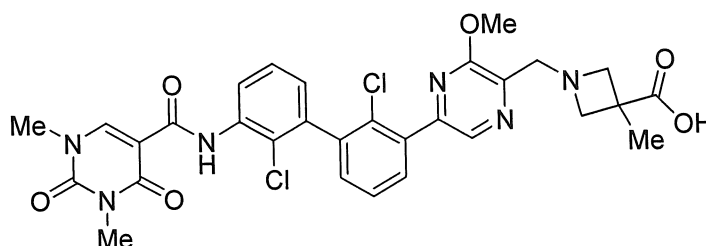
Hợp chất nêu trên được điều chế từ *N*-(2,2'-dicloro-3'-(6-etyl-5-formylpyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và (3*R*,4*R*)-4-aminotetrahydro-2*H*-pyran-3-ol hydroclorua bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 1. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC pha chuẩn bị để tạo ra *N*-(2,2'-dicloro-3'-(6-etyl-5-(((3*R*,4*R*)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)metyl)pyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,69 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,54 (dd, $J = 8,5, 1,8$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,10 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,49 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 4,30 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 4,13 (s, 1H), 4,02 (d, $J = 12,6$ Hz, 2H), 3,62 (t, $J = 12,4$ Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,48 (t, $J = 12,4$ Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,15 – 2,29 (m, 2H), 2,21 – 2,07 (m, 1H), 1,86 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 1,36 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 638,2, phát hiện thấy 638,2.

Ví dụ 86: (*S*)-*N*-(2,2'-dicloro-3'-(6-etyl-5-(((5-oxopyrolidin-2-yl)metyl)amino)metyl)pyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Hợp chất nêu trên được điều chế từ N-(2,2'-dicloro-3'-(6-etyl-5-formylpyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và (*S*)-5-(aminometyl)pyrrolidin-2-on hydroclorua bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong **Ví dụ 1**. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra (*S*)-N-(2,2'-dicloro-3'-(6-etyl-5-(((5-oxopyrrolidin-2-yl)metyl)amino)metyl)pyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,69 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,54 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,10 (dd, $J = 7,3, 1,8$ Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,06 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,02 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,47 – 2,33 (m, 3H), 2,00 – 1,91 (m, 1H), 1,36 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 635,2, phát hiện thấy 635,2.

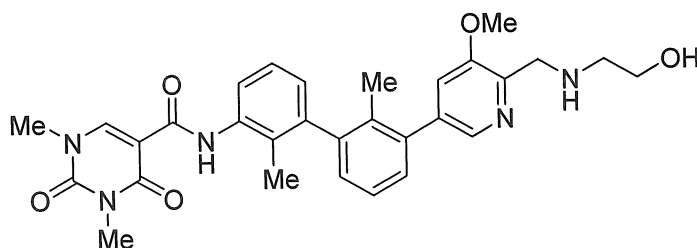
Ví dụ 87: Axit 1-((5-(2,2'-dicloro-3'-(1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamido)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-metoxypyrazin-2-yl)metyl)-3-metyl azetidin-3-cacboxylic



Hợp chất nêu trên được điều chế từ N-(2,2'-dicloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyrazin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và hydroclorua của 3-metylaxit azetidin-3-cacboxylic bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong **Ví dụ 1**. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra 1-((5-(2,2'-dicloro-3'-(1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamido)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-metoxypyrazin-2-yl)metyl)-3-metylaxit azetidin-3-cacboxylic. ^1H NMR (400 MHz,

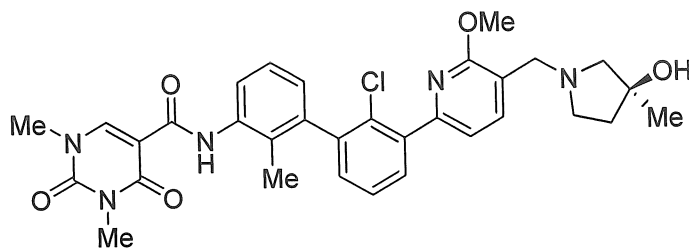
CD₃OD) δ 11,70 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,47 – 7,37 (m, 2H), 7,10 (dd, J = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,54 (bs, 1H), 4,29 – 4,13 (bs, 3H), 4,11 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 1,65 (s, 3H). MS: (ES) m/z được tính toán cho C₃₀H₂₉Cl₂N₆O₆ [M + H]⁺ 639,1, phát hiện thấy 639,0.

Ví dụ 88: *N*-(3'-(6-(((2-hydroxyetyl)amino)metyl)-5-metoxypyridin-3-yl)-2,2'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Hỗn hợp của *N*-(3'-(6-formyl-5-metoxypyridin-3-yl)-2,2'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit (40 mg, 0,080 mmol), 2-aminoetan-1-ol (60 mg, 1,0 mmol) và AcOH (90 mg, 1,5 mmol) trong EtOH (2,0 mL) được gia nhiệt ở 70°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh xuống 0°C và NaBH₃CN (40 mg, 0,63 mmol) được bổ sung vào. Sau khi khuấy trong 5 phút ở 0°C hỗn hợp được cô đặc trong chân không. Cặn thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra *N*-(3'-(6-(((2-hydroxyetyl)amino)metyl)-5-metoxypyridin-3-yl)-2,2'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11,15 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,20 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,07 (ddd, J = 8,4, 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,30 – 7,25 (m, 2H), 7,18 (dd, J = 7,2, 1,2 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 7,6, 0,8 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,93 – 3,87 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,38 – 3,28 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,94 (s, 3H). MS: (ES) m/z được tính toán cho C₃₀H₃₄N₅O₅ [M + H]⁺ 544,3, phát hiện thấy 544,3.

Ví dụ 89: (*S*)-*N*-(2'-cloro-3'-(5-((3-hydroxy-3-metylpyrolidin-1-yl)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Bước a: Bình dung tích 3L được nạp axit 1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (50,0 g, 271 mmol) và diclorometan (800 mL). Bổ sung oxalyl clorua (32 mL, 370 mmol) sau đó là DMF (0,5 mL, 6 mmol) vào huyền phù này. Sau khi khuấy trong 90 phút, dung dịch màu vàng thu được được cô trong điều kiện áp suất giảm. Chất rắn được chuyển sang bình 3-L 3 cổ và được hòa tan trong diclorometan khan (800 mL). Dung dịch được làm lạnh đến 0°C và 2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin (64,0 g, 275 mmol) được bổ sung vào, sau đó là bổ sung từng giọt Et₃N (116 mL, 832 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 13 giờ nữa. Các chất bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và cặn được chuyển sang bình dung tích 1 L và nghiền với 600 mL nước. Huyền phù đặc được khuấy trong 1 ngày, sau đó lọc và rửa bằng nước và làm khô để tạo ra 1,3-dimetyl-N-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,81 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,36 (s, 12H). MS: (ES) *m/z* được tính toán cho C₂₀H₂₇BN₃O₅ [M + H]⁺ 400,2, phát hiện thấy 400,2.

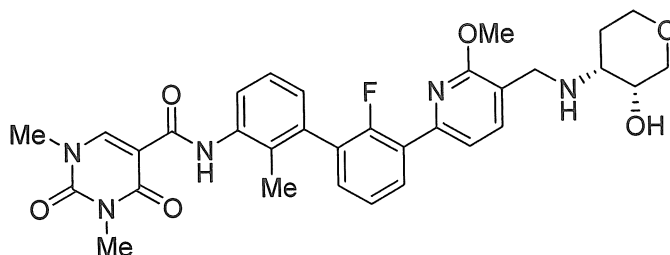
Bước b: Bổ sung Pd(PPh₃)₄ (7,4 g, 6,4 mmol) vào hỗn hợp của axit (3-bromo-2-clorophenyl)boronic (30,0 g, 127,5 mmol), 6-cloro-2-metoxynicotinaldehyt (23,0 g, 134,0 mmol), và K₂CO₃ (48,0 g, 347,8 mmol) trong *p*-dioxan (450 mL) và DI H₂O (80 mL). Các thành phần này được loại khí và khuấy dưới N₂ ở 92°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng DCM (1 L), rửa bằng nước muối và làm khô trên MgSO₄ và lọc. Các dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và cặn được nghiền với Et₂O (500 mL). Chất rắn được thu gom bằng cách lọc để tạo ra 6-(3-bromo-2-clorophenyl)-2-metoxynicotinaldehyt. MS: (ES) *m/z* được tính toán cho C₁₃H₁₀BrClNO₂ [M + H]⁺ 326,0, phát hiện thấy 325,9.

Bước c: Bổ sung phức chất Pd(dppf)Cl₂ cùng với DCM (5,6 g, 6,9 mmol) vào hỗn hợp của 1,3-dimetyl-N-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit (27,4 g, 68,6 mmol), 6-

(3-bromo-2-clorophenyl)-2-metoxynicotinaldehyt (22,4 g, 68,6 mmol), và K_2CO_3 (28,4 g, 205,8 mmol) trong *p*-dioxan (500 mL) và DI H_2O (80 mL). Các thành phần này được loại khí và khuấy dưới N_2 ở $92^\circ C$ trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, lọc qua Celite, rửa sạch bằng EtOAc (300 mL x 3) và các dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn được pha loãng bằng DCM, rửa bằng nước muối và làm khô trên $MgSO_4$. Các dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và chất rắn được nghiền với MeCN, lọc và rửa bằng MeCN để tạo ra *N*-(2'-cloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. MS: (ES) m/z được tính toán cho $C_{27}H_{24}ClN_4O_5 [M + H]^+$ 519,1, phát hiện thấy 519,1.

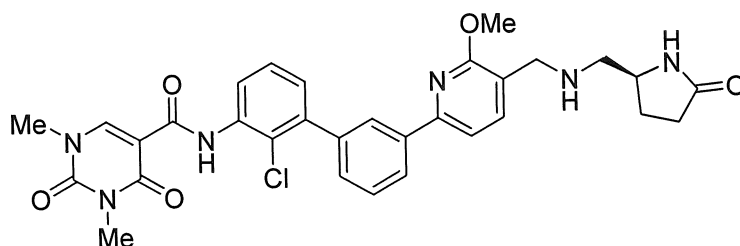
Bước d: Bổ sung trimetylamin (0,043 mL, 0,31 mmol) vào hỗn hợp của *N*-(2'-cloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit (58 mg, 0,11 mmol) và (*S*)-3-metylpyrolidin-3-ol (43 mg, 0,31 mmol) trong 20% thể tích MeOH trong DCM (2 mL). Sau khi khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ phòng, natri triaxetoxymetaphosphat (91 mg, 0,43 mmol) được bổ sung vào, và tiếp tục khuấy trong 1 ngày. Phản ứng được dập tắt bằng nước (2 mL) và $CHCl_3$ /2-propanol theo tỷ lệ 2:1. Lớp chất hữu cơ được bay hơi đến khô và nguyên liệu thô thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra sản phẩm mong muốn (*S*)-*N*-(2'-cloro-3'-(5-((3-hydroxy-3-metylpyrolidin-1-yl)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,18 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,65 – 7,61 (m, 1H), 7,50 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 8,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,51 – 4,39 (m, 1H), 4,12 – 4,06 (m, 3H), 3,88 – 3,57 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,53 – 3,35 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,24 – 3,10 (m, 1H), 2,32 – 2,14 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,10 – 1,93 (m, 1H), 1,45 (s, 3H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $C_{32}H_{35}ClN_5O_5 [M + H]^+$ 604,2, phát hiện thấy 604,5.

Ví dụ 90: *N*-(2'-floro-3'-(5-(((3*R*,4*R*)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Hợp chất nêu trên được điều chế từ *N*-(2'-floro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và (3*R*,4*R*)-4-aminooxan-3-ol hydroclorua bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 89. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra sản phẩm mong muốn *N*-(2'-floro-3'-(5-(((3*R*,4*R*)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)metyl)-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11,19 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,16 – 8,08 (m, 2H), 7,86 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,43 – 7,28 (m, 3H), 7,10 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,38 – 4,20 (m, 2H), 4,14 (s, 3H), 4,06 – 3,93 (m, 3H), 3,60 – 3,53 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,52 – 3,41 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,17 – 2,05 (m, 1H), 1,90 – 1,82 (m, 1H). MS: (ES) *m/z* được tính toán cho C₃₂H₃₅FN₅O₆ [M + H]⁺ 604,3, phát hiện thấy 604,5.

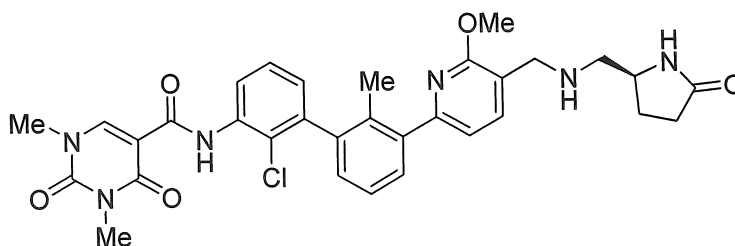
Ví dụ 91: (*S*)-*N*-(2-cloro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopyrrolidin-2-yl)metyl)amino)metyl)pyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Hợp chất nêu trên được điều chế từ *N*-(2-cloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và (*S*)-5-aminometylpyrrolidin-2-on bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 89. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra (*S*)-*N*-(2-cloro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopyrrolidin-2-yl)metyl)amino)metyl)pyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11,71 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 8,8

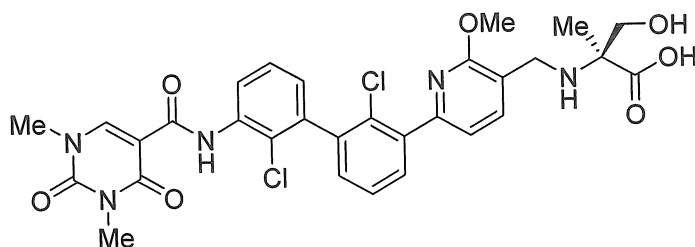
Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,37 – 4,27 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 4,10 – 4,00 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,27 – 3,19 (m, 2H), 2,48 – 2,31 (m, 3H), 1,97 – 1,86 (m, 1H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $C_{31}H_{32}ClN_6O_5$ $[M + H]^+$ 603,2, phát hiện thấy 602,8.

Ví dụ 92: (*S*)-*N*-(2-cloro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopyrrolidin-2-yl)metyl)amino)metyl)pyridin-2-yl)-2'-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



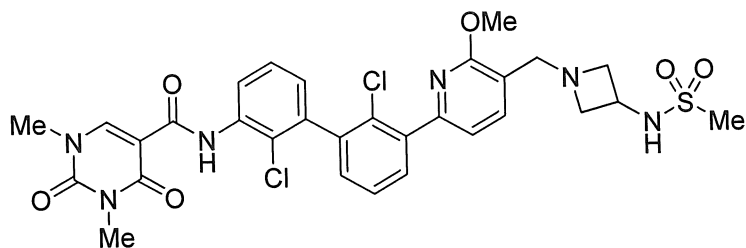
Hợp chất nêu trên được điều chế từ *N*-(2-cloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-2'-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và (*S*)-5-aminometylpyrrolidin-2-on bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong **Ví dụ 89**. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra (*S*)-*N*-(2-cloro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopyrrolidin-2-yl)metyl)amino)metyl)pyridin-2-yl)-2'-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,69 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,51 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,43 – 7,34 (m, 2H), 7,25 – 7,19 (m, 2H), 7,07 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,38 – 4,29 (m, 2H), 4,11 – 4,02 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,29 – 3,20 (m, 2H), 2,50 – 2,33 (m, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,99 – 1,86 (m, 1H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $C_{32}H_{34}ClN_6O_5$ $[M + H]^+$ 617,2, phát hiện thấy 617,5.

Ví dụ 93: Axit (*S*)-2-(((6-(2,2'-dicloro-3'-(1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamido)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-metoxypyridin-3-yl)metyl)amino)-3-hydroxy-2-metylpropanoic



Hợp chất nêu trên được điều chế từ N-(2,2'-dicloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và axit (S)-2-amino-3-hydroxy-2-metylpropanoic bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 89. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra axit (S)-2-(((6-(2,2'-dicloro-3'-(1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamido)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-metoxypyridin-3-yl)metyl)amino)-3-hydroxy-2-metylpropanoic. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,69 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,53 d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,51 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,44 – 7,33 (m, 3H), 7,10 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,41 – 4,29 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 4,11 – 4,05 (m, 1H), 3,88 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 1,63 (s, 3H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_7$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 642,2, phát hiện thấy 642,5.

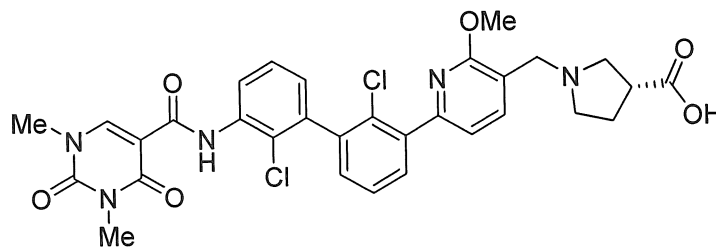
Ví dụ 94: N-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-((3-(metylsulfonamido)azetidin-1-yl)metyl)pyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Hợp chất nêu trên được điều chế từ N-(2,2'-dicloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và N-(azetidinyl)metansulfonamit hydroclorua bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 89. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra N-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-((3-(metylsulfonamido)azetidin-1-yl)metyl)pyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,69 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,53 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,65 (d, J

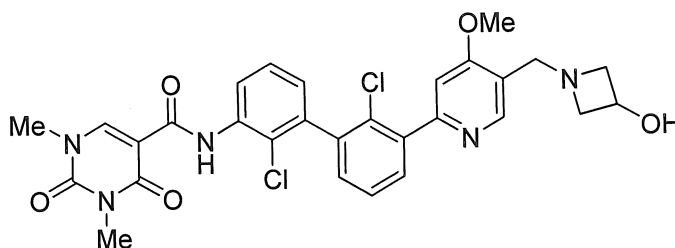
= 7,6 Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,44 – 7,36 (m, 3H), 7,10 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,61 – 4,34 (m, 5H), 4,32 – 4,13 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,99 (s, 3H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $C_{30}H_{31}Cl_2N_6O_6S$ $[M + H]^+$ 673,1, phát hiện thấy 672,7.

Ví dụ 95: Axit (*R*)-1-((6-(2,2'-dicloro-3'-(1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamido)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-metoxypyridin-3-yl)metyl)pyrrolidin-3-carboxylic



Hợp chất nêu trên được điều chế từ N-(2,2'-dicloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và axit (*R*)-pyrrolidin-3-carboxylic bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 89. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra axit (*R*)-1-((6-(2,2'-dicloro-3'-(1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamido)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-metoxypyridin-3-yl)metyl)pyrrolidin-3-carboxylic. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,69 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,54 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 8,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,44 – 7,36 (m, 3H), 7,10 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,95 – 3,34 (m, 5H), 3,55 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 2,66 – 2,18 (m, 2H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $C_{31}H_{30}Cl_2N_5O_6$ $[M + H]^+$ 638,2, phát hiện thấy 637,8.

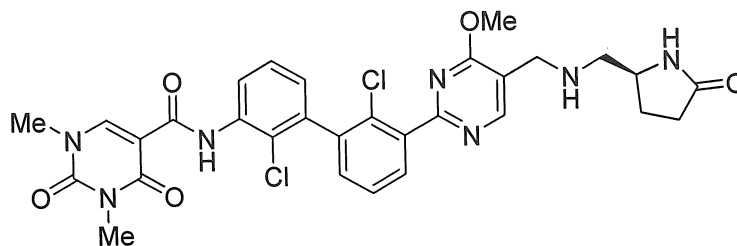
Ví dụ 96: N-(2,2'-dicloro-3'-(5-((3-hydroxyazetidin-1-yl)metyl)-4-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Hợp chất nêu trên được điều chế từ N-(2,2'-dicloro-3'-(5-formyl-4-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-

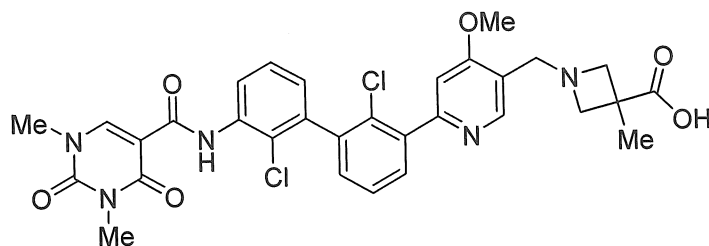
tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và azetidin-3-ol hydroclorua bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 89. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-((3-hydroxyazetidin-1-yl)metyl)-4-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11,69 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,64 – 7,54 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,65 (bs, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,11 – 4,38 (m, 2H), 4,13 – 4,02 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,38 (s, 3H). MS: (ES) *m/z* được tính toán cho C₂₉H₂₈Cl₂N₅O₅ [M + H]⁺ 596,1, phát hiện thấy 595,8.

Ví dụ 97: (*S*)-*N*-(2,2'-dicloro-3'-(4-metoxy-5-(((5-oxopyrrolidin-2-yl)metyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



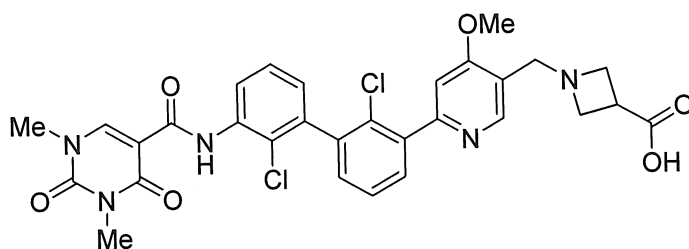
Hợp chất nêu trên được điều chế từ *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formyl-4-metoxypyrimidin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và (*S*)-5-aminometylpyrrolidin-2-on hydroclorua bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 89. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra (*S*)-*N*-(2,2'-dicloro-3'-(4-metoxy-5-(((5-oxopyrrolidin-2-yl)metyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11,70 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,48 – 7,38 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 4,09 – 4,01 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,30 – 3,27 (m, 2H), 2,49 – 2,32 (m, 3H), 2,00 – 1,88 (m, 1H). MS: (ES) *m/z* được tính toán cho C₃₀H₃₀Cl₂N₇O₅ [M + H]⁺ 638,2, phát hiện thấy 638,2.

Ví dụ 98: Axit 1-((6-(2,2'-dicloro-3'-(1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamido)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-4-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3-metyl azetidin-3-carboxylic



Hợp chất nêu trên được điều chế từ N-(2,2'-dicloro-3'-(5-formyl-4-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và axit 3-metyl-3-azetidin carboxylic bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 89. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra axit 1-((6-(2,2'-dicloro-3'-(1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamido)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-4-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3-metyl azetidin-3-cacboxylic. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,70 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,55 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,62 – 7,54 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 7,2, 7,2$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,62 – 4,51 (m, 4H), 4,15 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 1,62 (s, 3H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 638,2, phát hiện thấy 638,0.

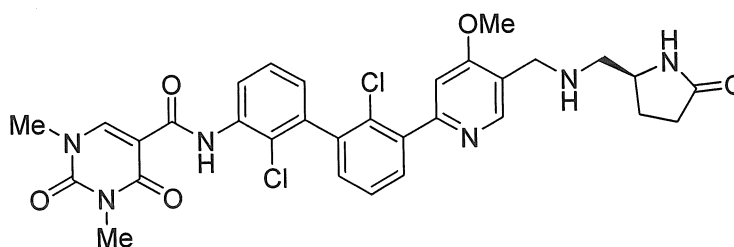
Ví dụ 99: Axit 1-((6-(2,2'-dicloro-3'-(1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamido)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-4-metoxypyridin-3-yl)metyl) azetidin-3-cacboxylic



Hợp chất nêu trên được điều chế từ N-(2,2'-dicloro-3'-(5-formyl-4-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và axit 3-azetidin carboxylic bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 89. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra axit 1-((6-(2,2'-dicloro-3'-(1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamido)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-4-metoxypyridin-3-yl)metyl) azetidin-3-cacboxylic. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,70 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,64 – 7,54 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 7,6$ Hz,

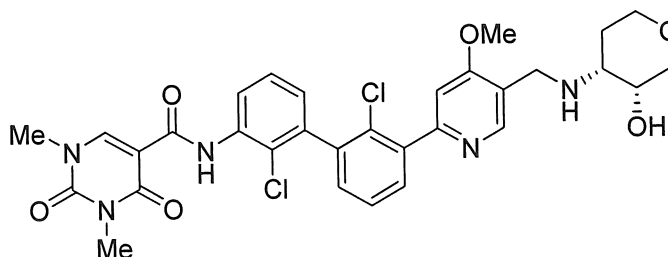
1H), 7,42 (dd, $J = 8,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,49 – 4,38 (m, 4H), 4,10 (s, 3H), 3,78 – 3,66 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,39 (s, 3H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $C_{30}H_{28}Cl_2N_5O_6$ $[M + H]^+$ 624,1, phát hiện thấy 623,9.

Ví dụ 100: (*S*)-*N*-(2,2'-dicloro-3'-(4-metoxi-5-(((5-oxopyrrolidin-2-yl)metyl)amino)metyl)pyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Hợp chất nêu trên được điều chế từ *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formyl-4-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và (*S*)-5-aminometylpyrrolidin-2-on hydroclorua bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 89. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra (*S*)-*N*-(2,2'-dicloro-3'-(4-metoxi-5-(((5-oxopyrrolidin-2-yl)metyl)amino)metyl)pyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,70 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,55 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,63 – 7,55 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 8,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 4,09 – 4,02 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,30 – 3,27 (m, 2H), 2,48 – 2,33 (m, 3H), 1,99 – 1,86 (m, 1H). MS: (ES) m/z được tính toán cho $C_{31}H_{31}Cl_2N_6O_5$ $[M + H]^+$ 637,2, phát hiện thấy 636,9.

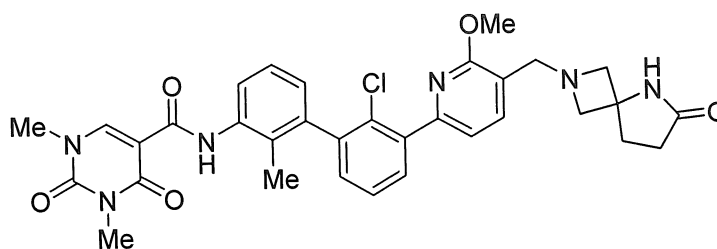
Ví dụ 101: *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-(((3*R*,4*R*)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)metyl)-4-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit



Hợp chất nêu trên được điều chế từ *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formyl-4-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-

tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và (3*R*,4*R*)-4-aminotetrahydro-2*H*-pyran-3-ol hydroclorua bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 89. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-((((3*R*,4*R*)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)metyl)-4-metoxypyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11,70 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,63 – 7,54 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,46 – 4,26 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,08 – 3,95 (m, 3H), 3,61 – 3,42 (m, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,18 – 2,04 (m, 1H), 1,90 – 1,83 (m, 1H). MS: (ES) *m/z* được tính toán cho C₃₁H₃₂Cl₂N₅O₆ [M + H]⁺ 640,2, phát hiện thấy 639,9.

Ví dụ 102: *N*-(2'-cloro-3'-(6-metoxi-5-((6-oxo-2,5-diazaspiro[3,4]octan-2-yl)metyl)pyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit

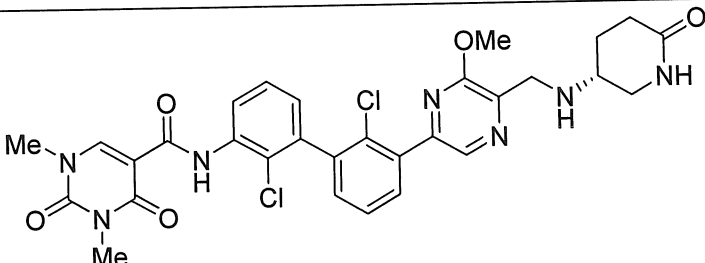
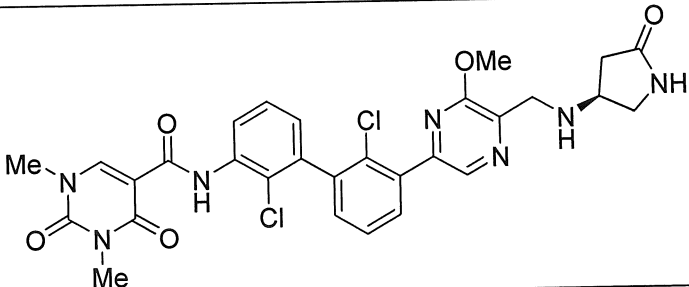
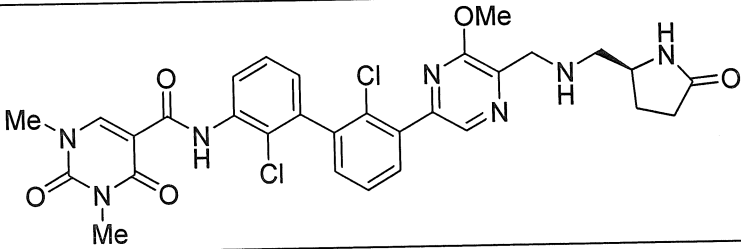


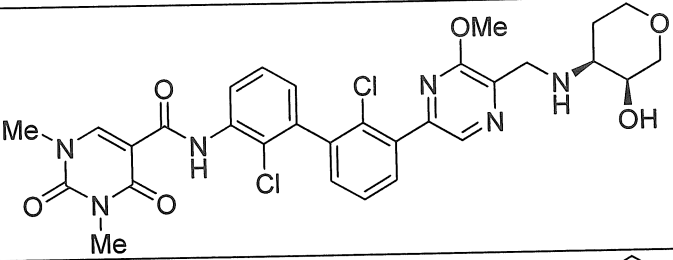
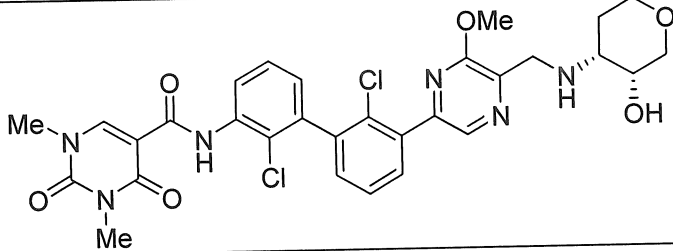
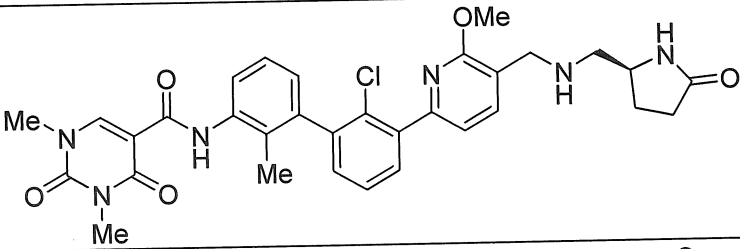
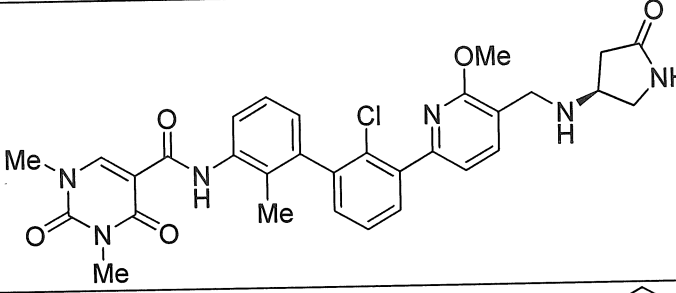
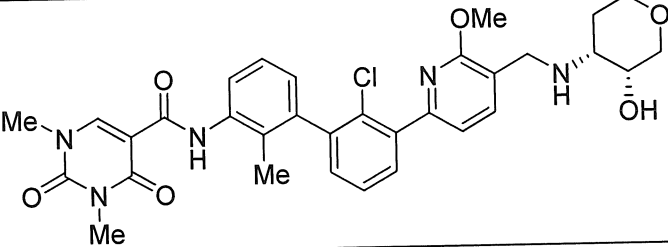
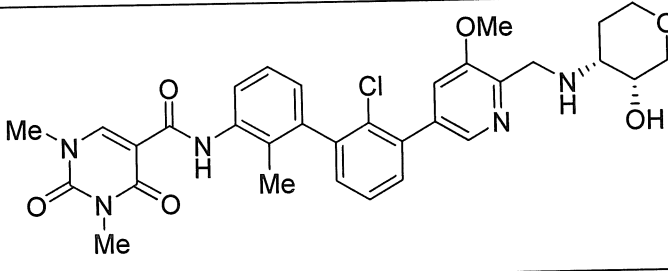
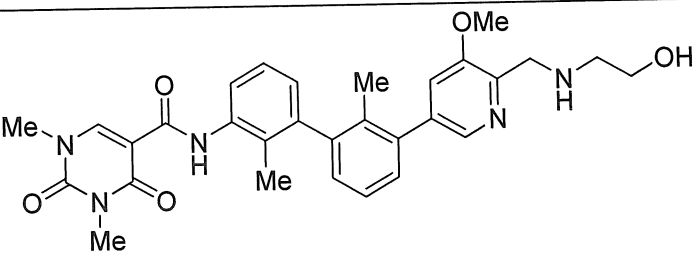
Hợp chất nêu trên được điều chế từ *N*-(2'-cloro-3'-(5-formyl-6-metoxypyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và 2,5-diazaspiro[3,4]octan-6-on bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước d trong Ví dụ 89. Sản phẩm được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra *N*-(2'-cloro-3'-(6-metoxi-5-((6-oxo-2,5-diazaspiro[3,4]octan-2-yl)metyl)pyridin-2-yl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11,05 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,18 (bs, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 3,32 (s, 6H), 3,25 (s, 3H), 2,34 – 2,24 (m, 2H), 2,20 – 2,12 (m, 2H), 2,07 (s, 3H). MS: (ES) *m/z* được tính toán cho C₃₃H₃₄ClN₆O₅ [M + H]⁺ 629,2, phát hiện thấy 629,0.

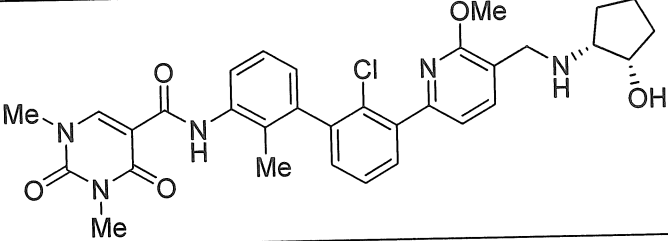
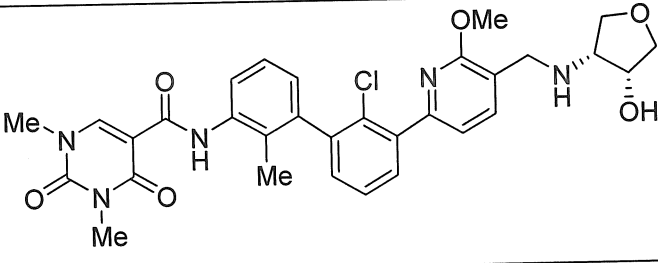
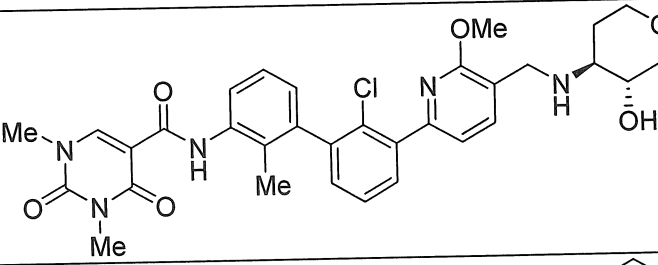
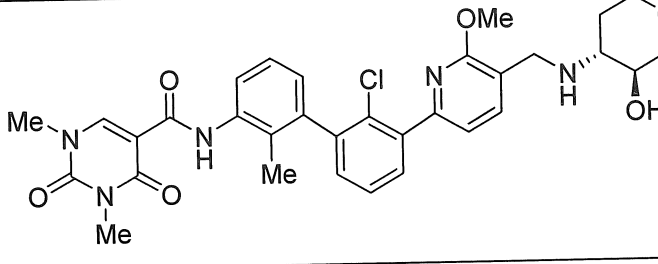
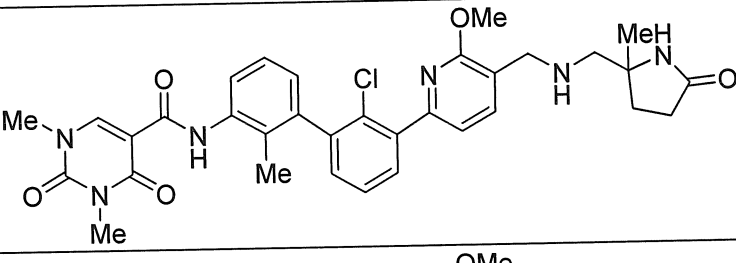
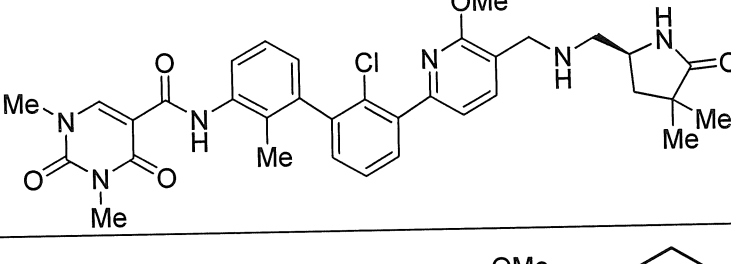
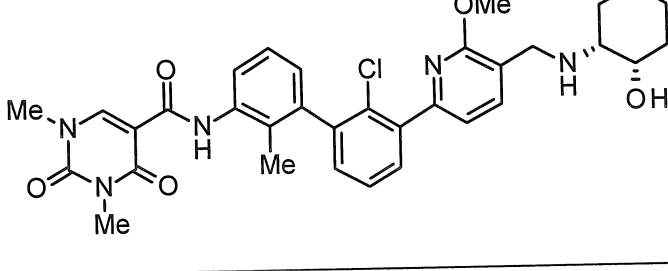
Ví dụ sinh học: Thử nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết với enzyme - ELISA

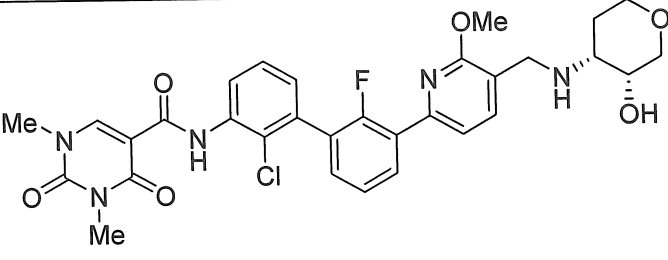
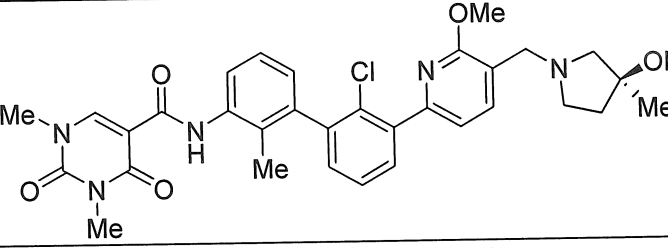
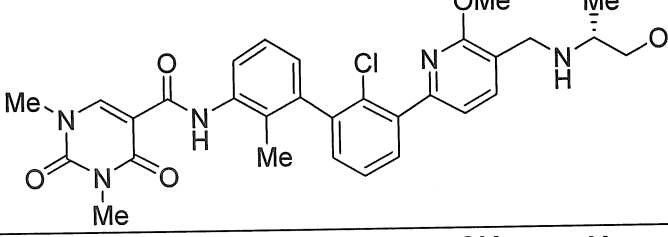
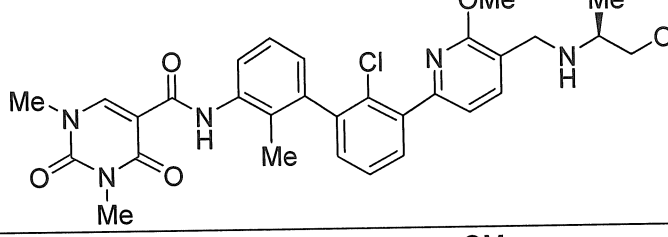
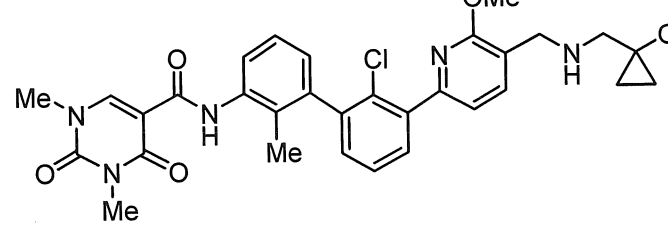
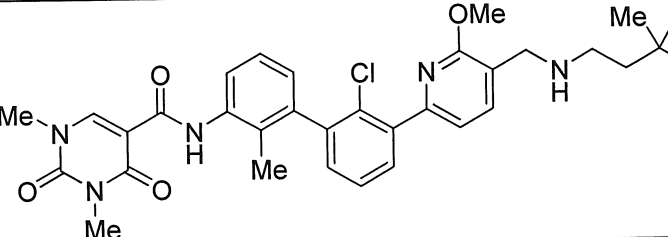
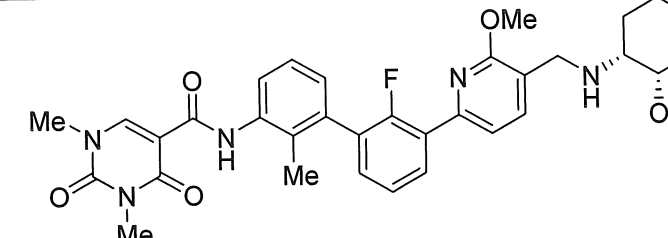
Các đĩa 96 lỗ được phủ PD-L1 của người nồng độ $1\mu\text{g/mL}$ (thu được từ R&D) trong PBS qua đêm ở 4°C . Các lỗ sau đó được phong bế bằng BSA 2% trong PBS (trọng lượng/thể tích) cùng với TWEEN-20 0,05% trong 1 giờ ở 37°C . Các đĩa này được rửa 3 lần bằng PBS/TWEEN-20 0,05% và các hợp chất được pha loãng theo bậc (1: 5) trong môi trường pha loãng và thêm vào các đĩa ELISA. PD-1 của người và biotin $0,3\mu\text{g/mL}$ (ACRO Biosystems) được thêm vào và ủ trong 1 giờ ở 37°C sau đó rửa 3 lần bằng PBS/TWEEN-20 0,05%. Việc phong bế lần hai được thực hiện bằng BSA 2% trong PBS (trọng lượng/thể tích)/TWEEN-20 0,05% trong 10 phút ở 37°C và các đĩa được rửa 3 lần bằng PBS/TWEEN-20 0,05%. Streptavidin – HRP bổ sung trong 1 giờ ở 37°C sau đó các đĩa được rửa 3 lần bằng PBS/TWEEN-20 0,05%. Cơ chất TMB được bổ sung vào và phản ứng trong 20 phút ở 37°C . Dung dịch dừng (H_2SO_4 đặc 2N) được bổ sung vào. Độ hấp thụ được đọc ở bước sóng 450 nm bằng máy quang phổ vi đĩa. Kết quả được thể hiện trong Bảng 1: Các giá trị IC_{50} được cung cấp như sau: từ 1000 đến 10.000 nM (+); từ 10 đến 1000 nM (++); nhỏ hơn 10 nM (+++).

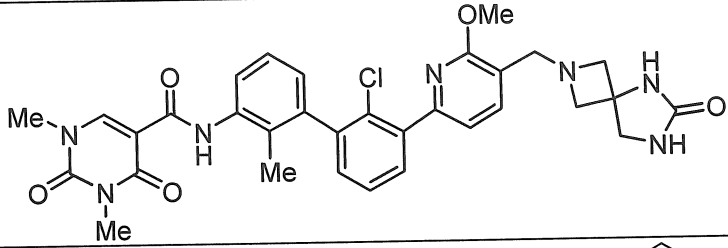
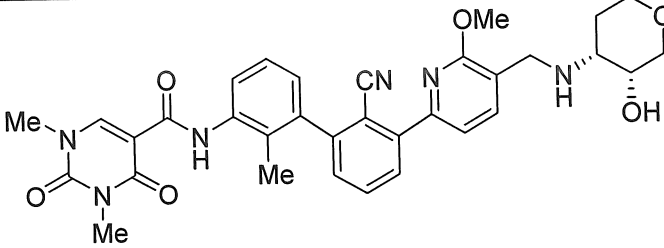
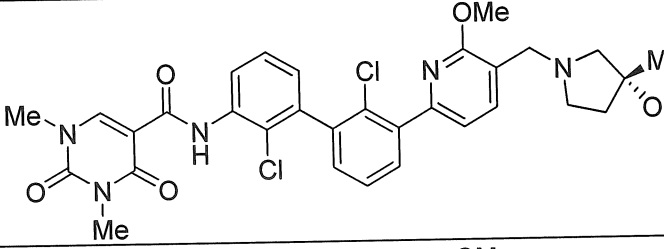
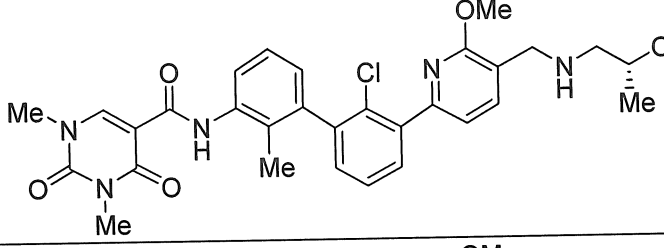
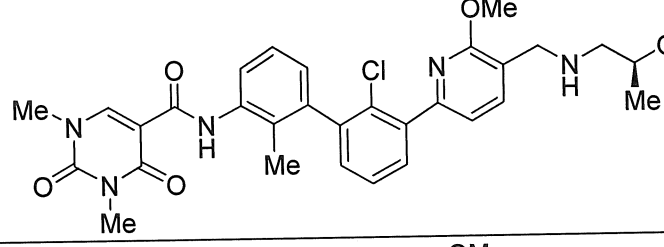
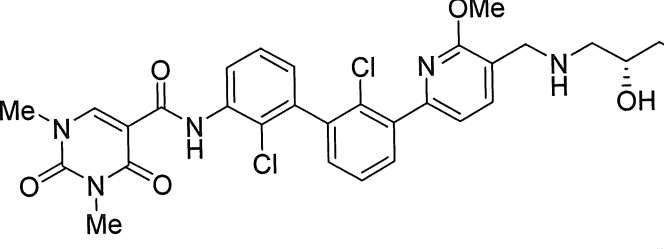
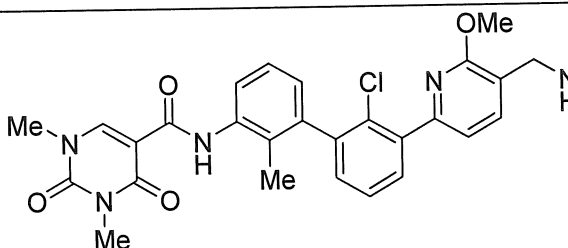
Bảng 1

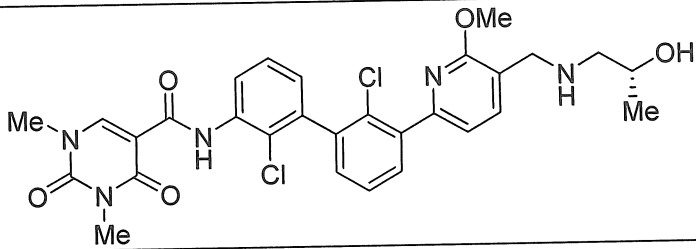
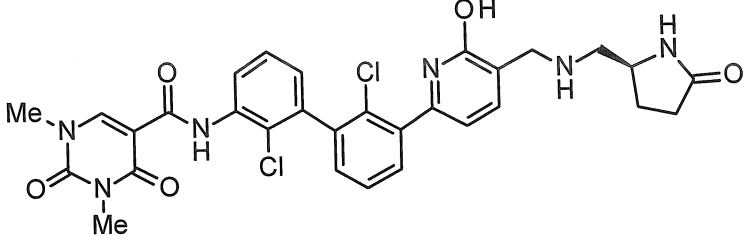
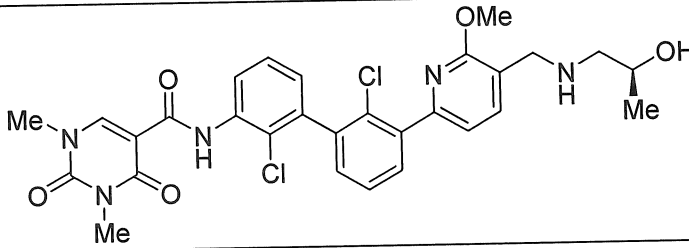
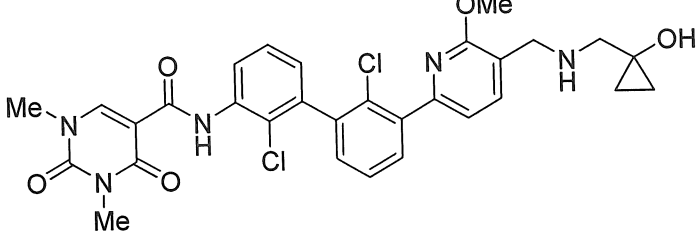
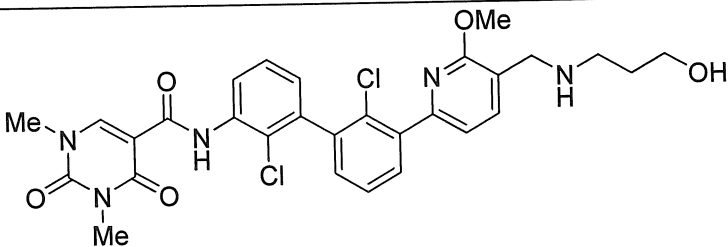
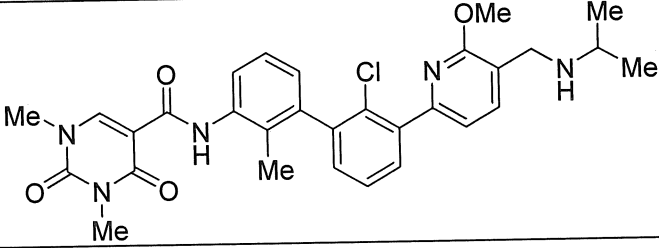
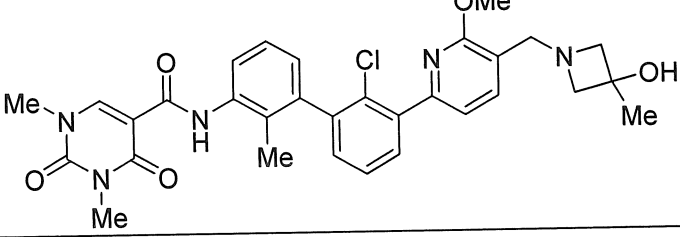
Hợp chất	Cấu trúc	ELISA IC_{50}
1.001		+++
1.002		+++
1.003		+++

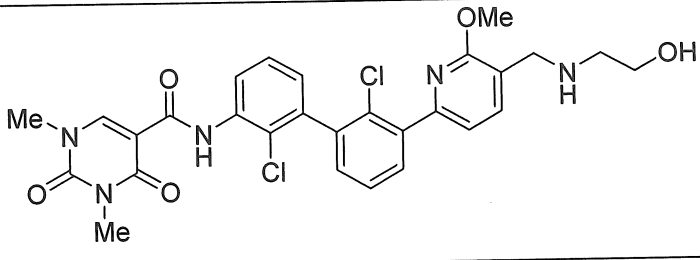
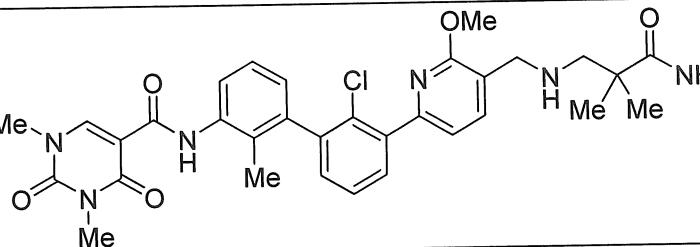
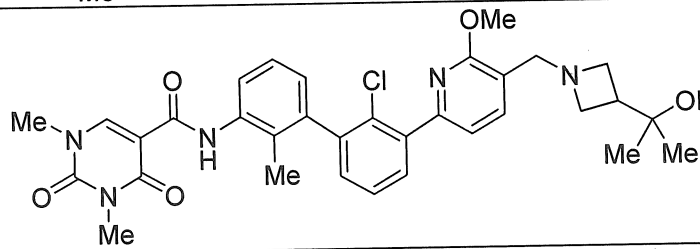
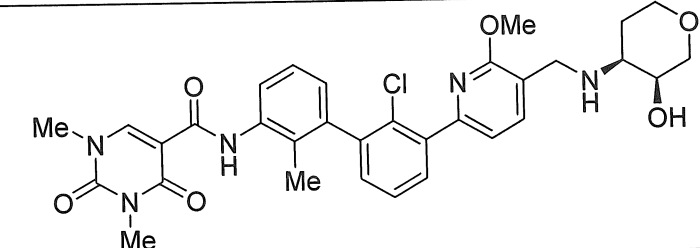
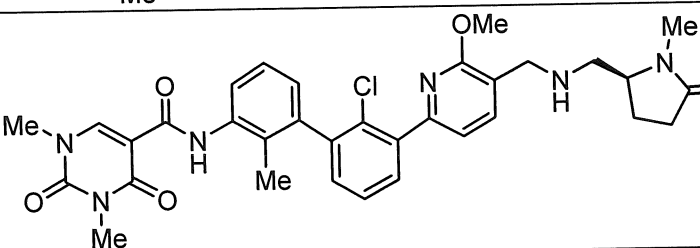
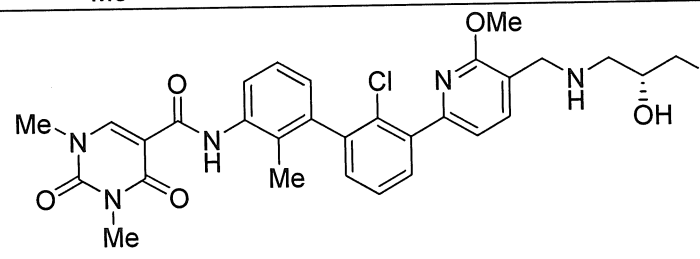
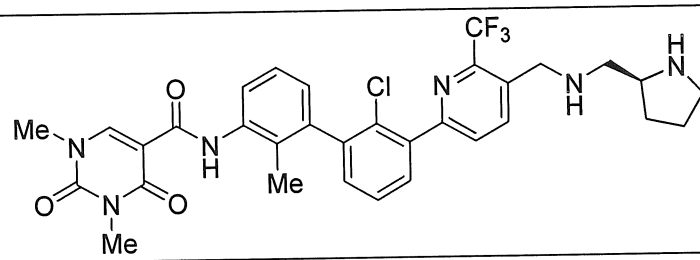
1.004		+++
1.005		+++
1.006		+++
1.007		+++
1.008		+++
1.009		+++
1.010		+++

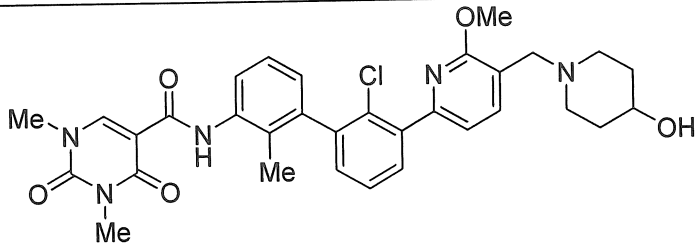
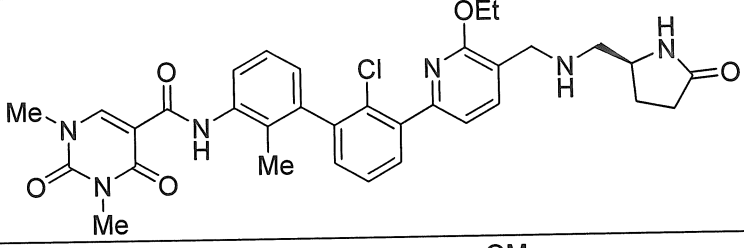
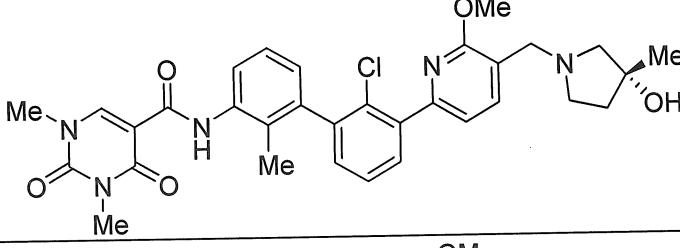
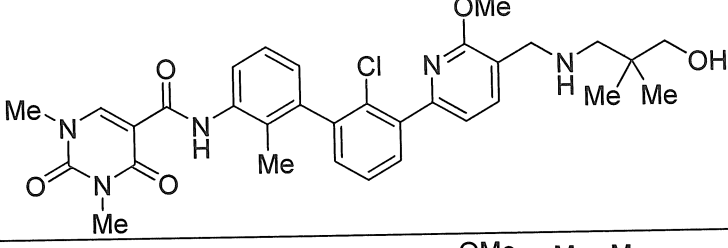
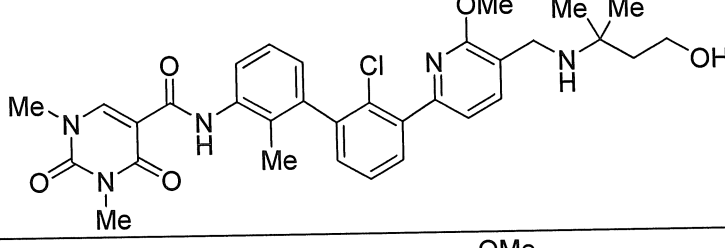
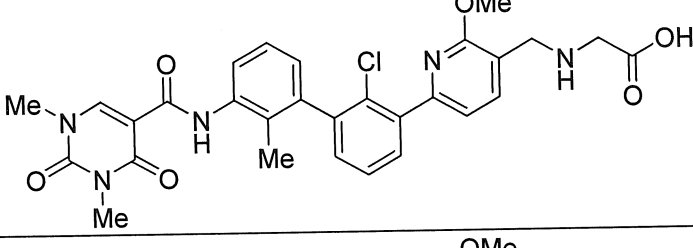
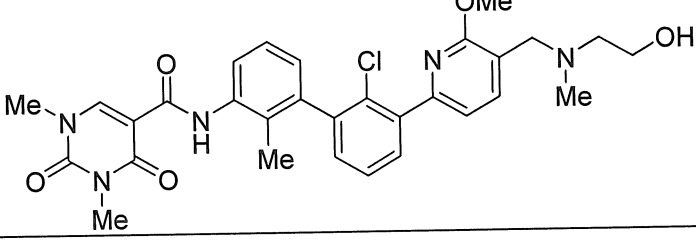
1.011		+++
1.012		+++
1.013		+++
1.014		+++
1.015		+++
1.016		+++
1.017		+++

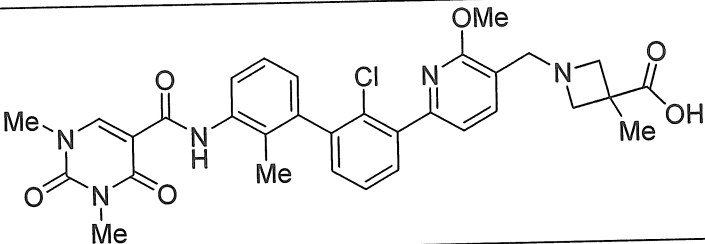
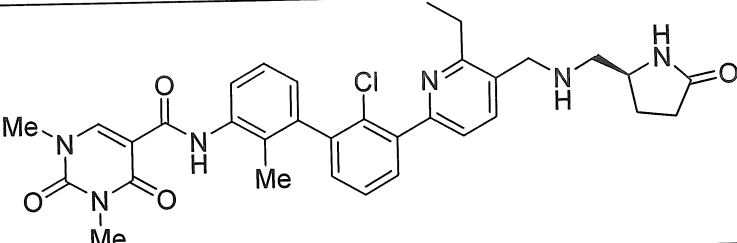
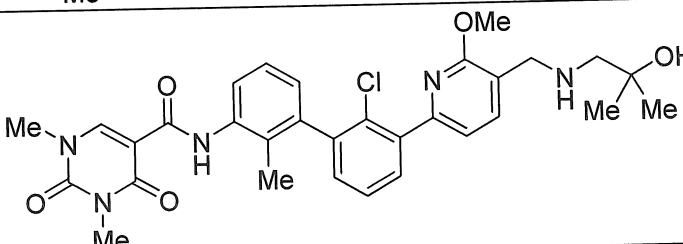
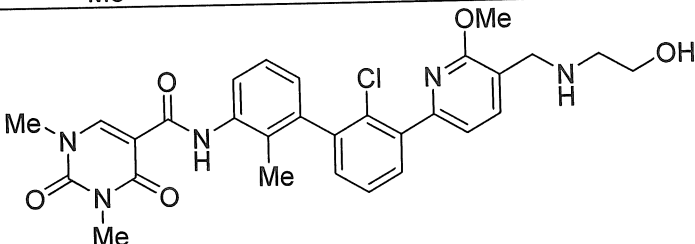
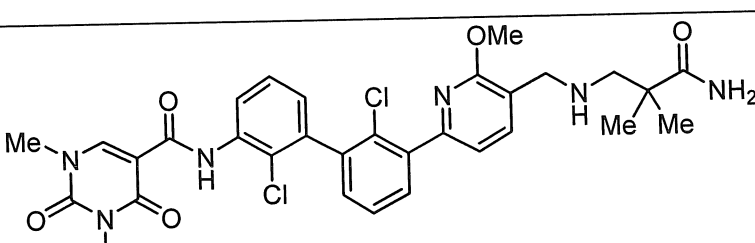
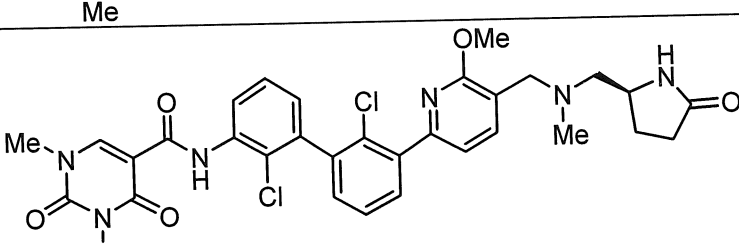
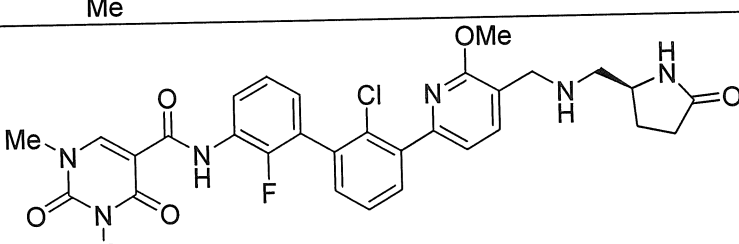
1.018		+++
1.019		+++
1.020		+++
1.021		+++
1.022		+
1.023		+++
1.024		+++

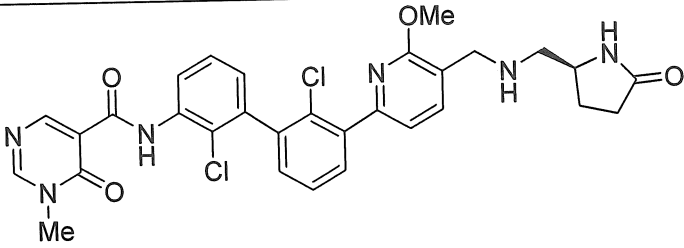
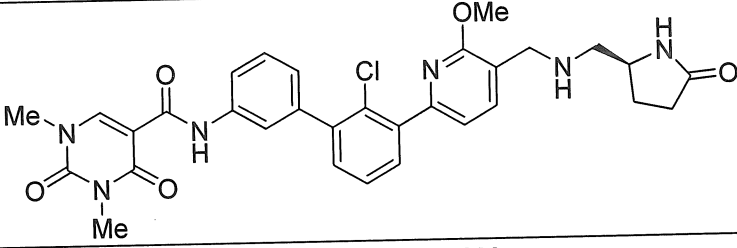
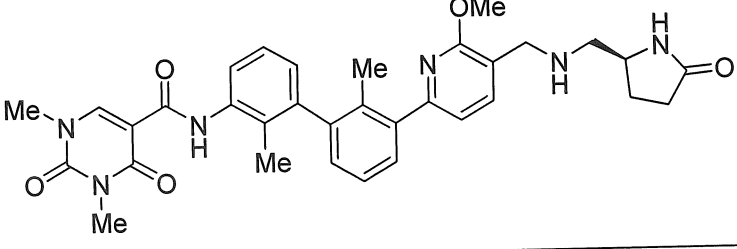
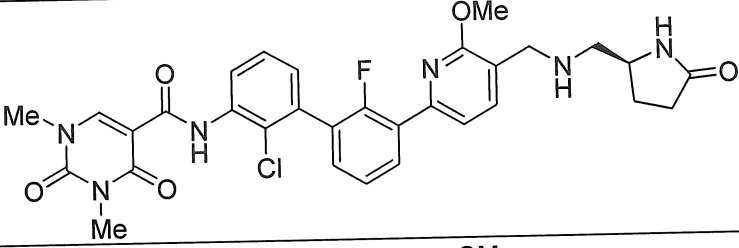
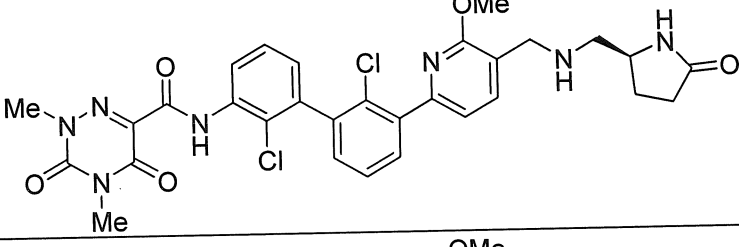
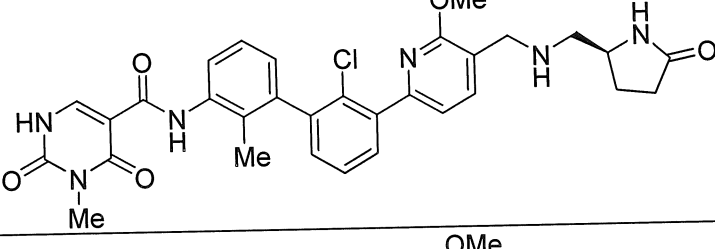
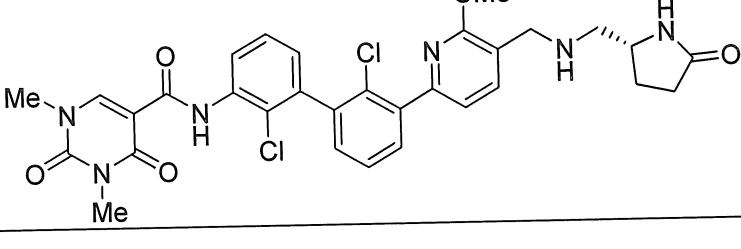
1.025		+++
1.026		+++
1.027		+++
1.028		+++
1.029		+++
1.030		+++
1.031		+++

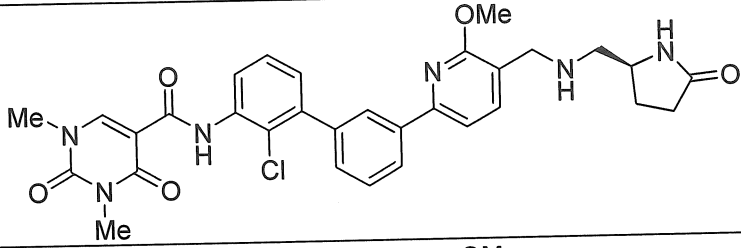
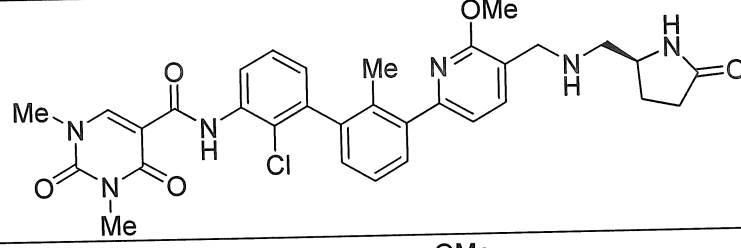
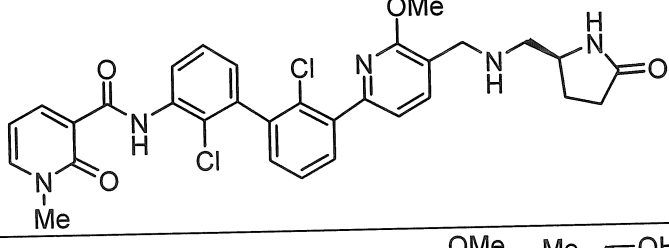
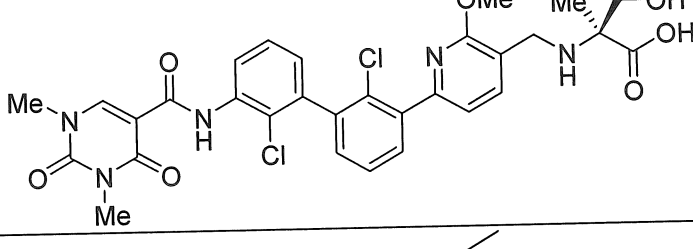
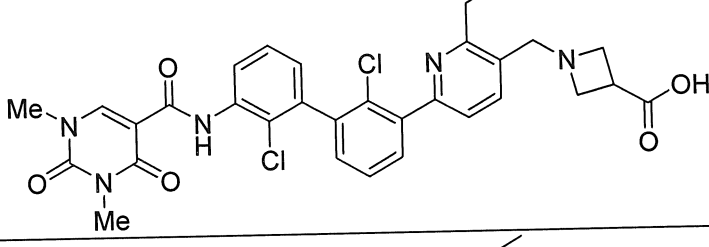
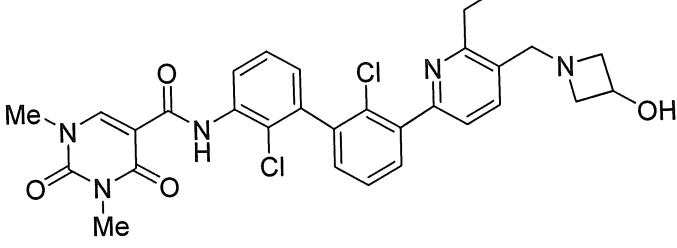
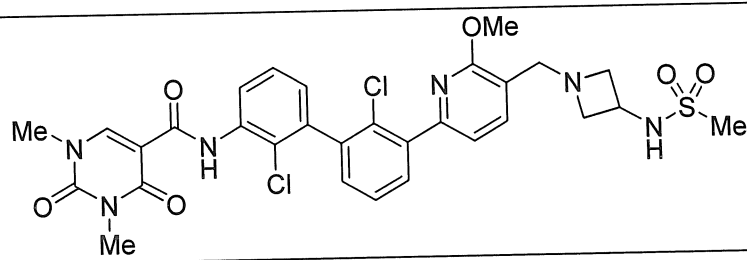
1.032		+++
1.033		++
1.034		+++
1.035		+++
1.036		+++
1.037		+++
1.038		+++

1.039		+++
1.040		+++
1.041		+++
1.042		+++
1.043		+++
1.044		+++
1.045		+++

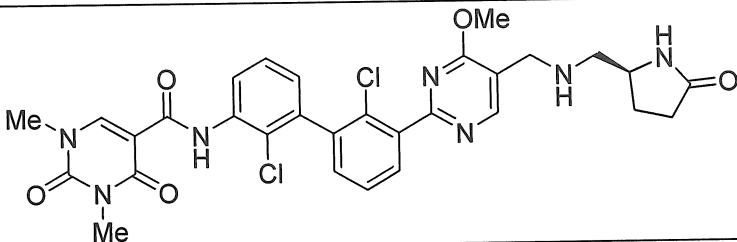
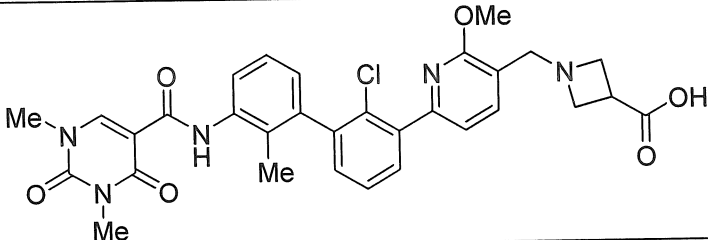
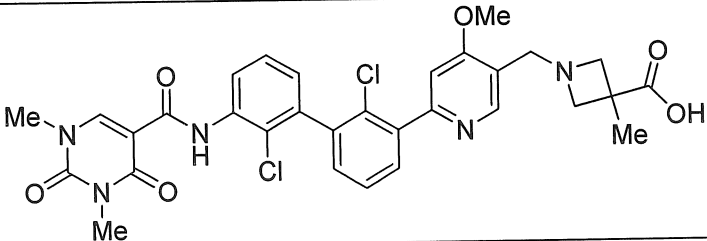
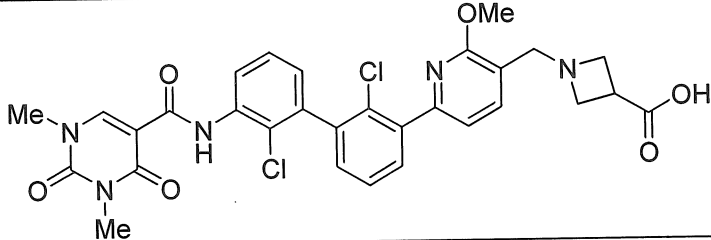
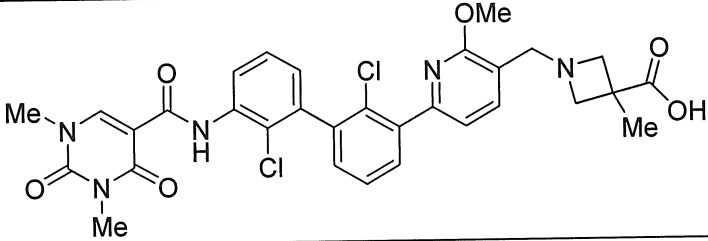
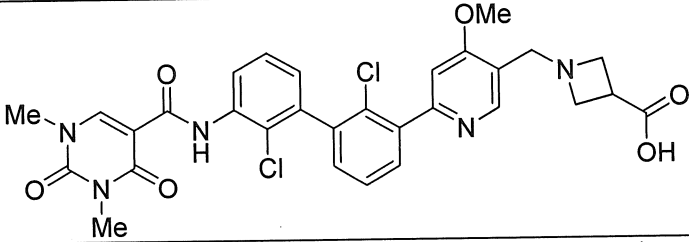
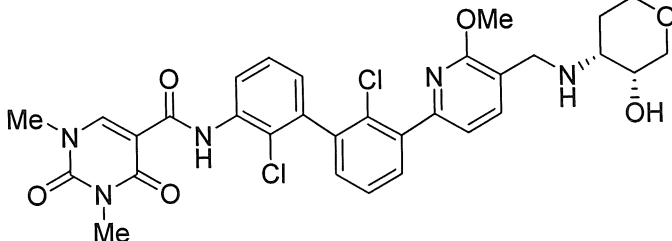
1.046		+++
1.047		+++
1.048		+++
1.049		+++
1.050		+++
1.051		+++
1.052		+++

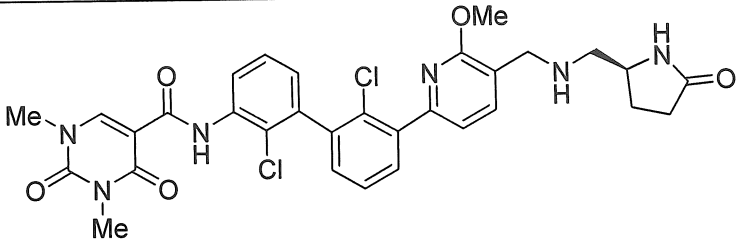
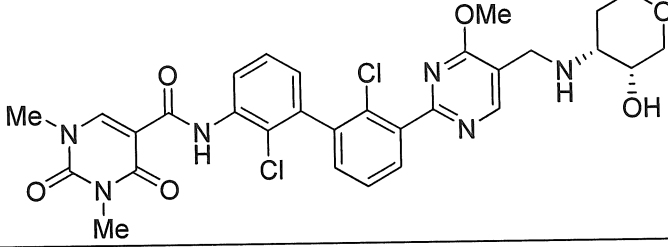
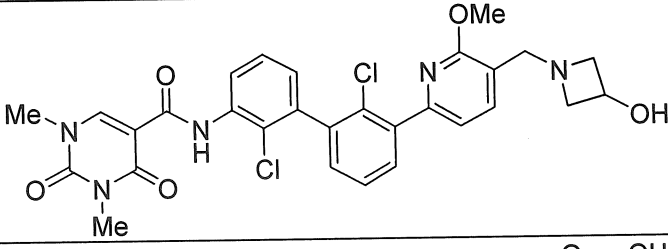
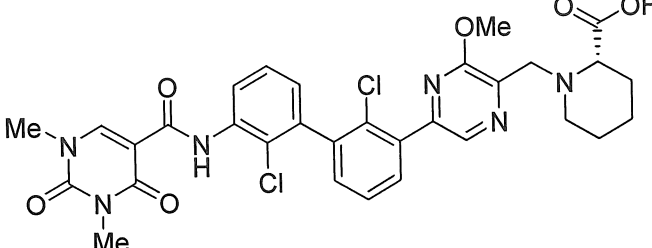
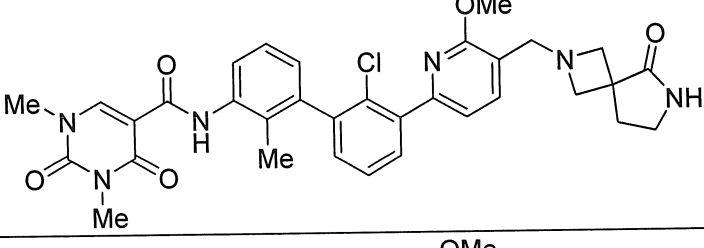
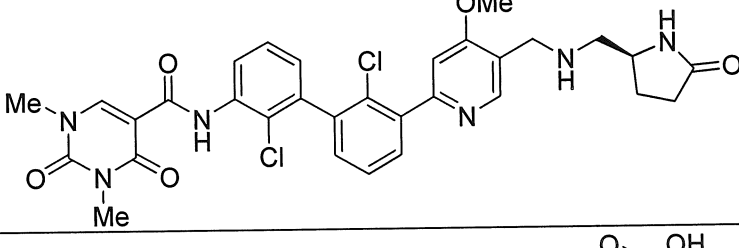
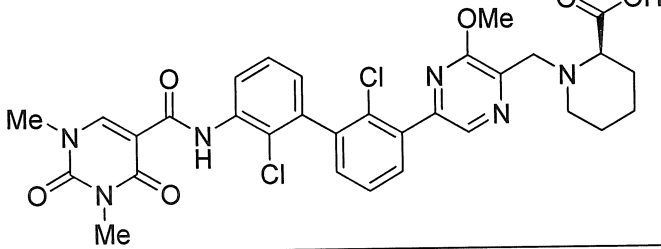
1.053		+++
1.054		+++
1.055		+++
1.056		+++
1.057		+++
1.058		++
1.059		+++

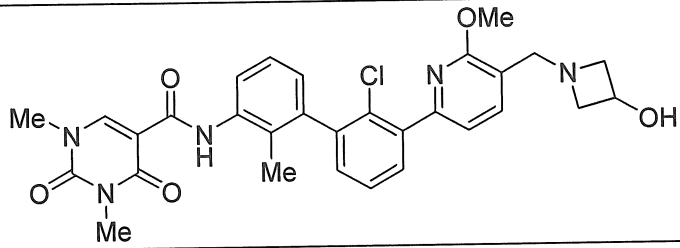
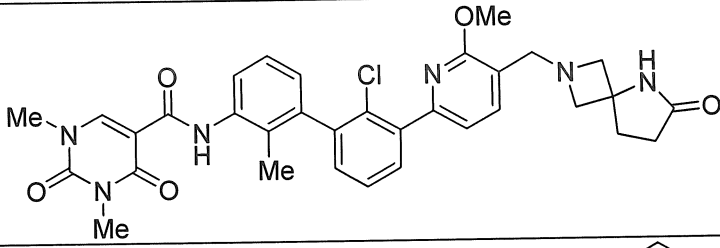
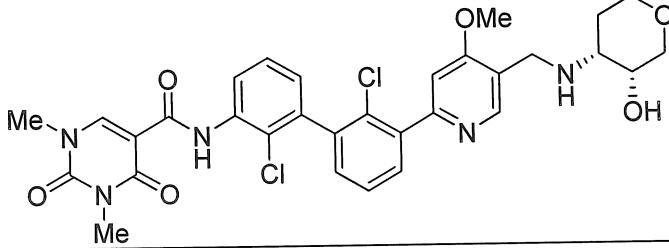
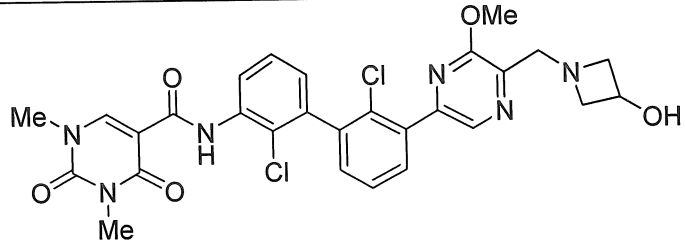
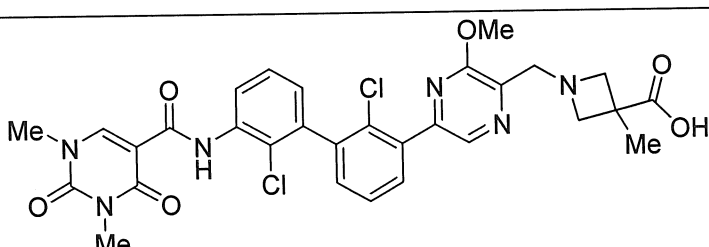
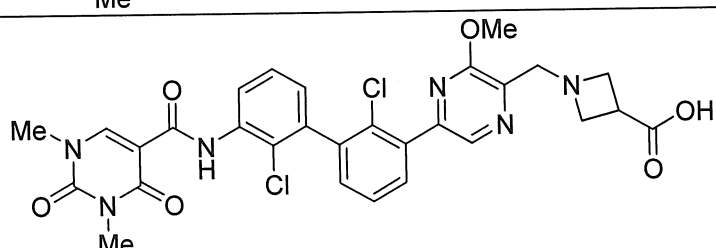
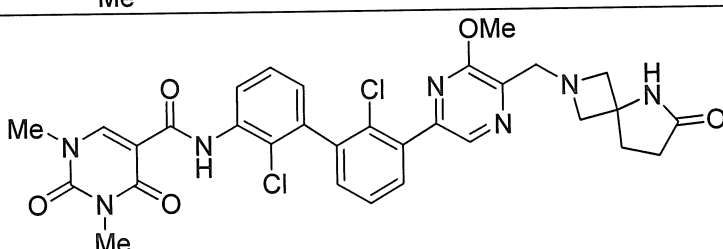
1.060		+++
1.061		+++
1.062		+++
1.063		+++
1.064		+++
1.065		+++
1.066		+++

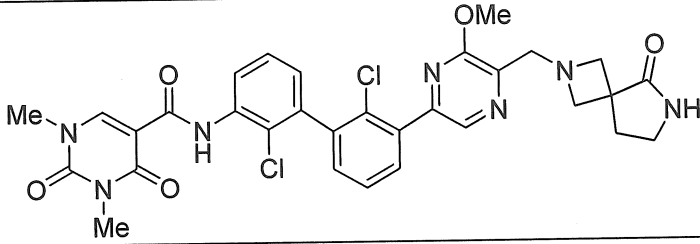
1.067		+++
1.068		+++
1.069		+++
1.070		+++
1.071		+++
1.072		++
1.073		+++

1.074		+++
1.075		+++
1.076		+++
1.077		+++
1.078		+++
1.079		+++
1.080		++

1.081		+++
1.082		+++
1.083		+++
1.084		+++
1.085		+++
1.086		+++
1.087		+++

1.088		+++
1.089		+++
1.090		+++
1.091		+++
1.092		+++
1.093		+++
1.094		+++

1.095		+++
1.096		+++
1.097		+++
1.098		+++
1.099		+++
1.100		+++
1.101		+++

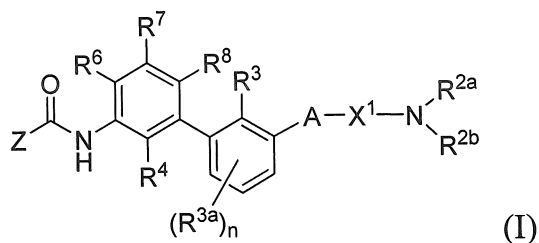
1.102		+++
-------	--	-----

Các phương án cụ thể của sáng chế này được mô tả ở đây, bao gồm cả phương thức tốt nhất mà tác giả sáng chế biết để thực hiện sáng chế. Khi đọc phần mô tả ở trên, các biến thể của các phương án được bộc lộ có thể trở nên rõ ràng đối với người làm việc trong lĩnh vực kỹ thuật này, và người có kỹ năng trong lĩnh vực này được mong đợi là có thể sử dụng các biến thể đó nếu thích hợp. Theo đó, sáng chế được dự định rằng sẽ được thực hành khác với những gì được mô tả cụ thể ở đây và sáng chế sẽ bao gồm tất cả các sửa đổi và tương đương của đối tượng được nêu trong các yêu cầu bảo hộ ở đây khi được luật hiện hành cho phép. Hơn nữa, sự kết hợp bất kỳ của các yếu tố được mô tả ở trên trong tất cả các biến thể có thể có của chúng đều được bao gồm trong sáng chế trừ khi có chỉ định khác ở đây hoặc mâu thuẫn rõ ràng theo ngữ cảnh.

Tất cả các ấn phẩm, đơn đăng ký bằng sáng chế, số truy cập và các tài liệu tham khảo khác được trích dẫn trong bản mô tả ở đây đều được kết hợp bằng cách tham chiếu như thể mỗi công bố hoặc đơn đăng ký sáng chế riêng lẻ được chỉ định cụ thể và riêng lẻ để được kết hợp bằng cách tham chiếu.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



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

A là nhóm heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh không được thế hoặc được thế bằng một đến năm thành viên được chọn độc lập từ nhóm gồm có halogen, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ haloalkyl, C₁₋₃ alkoxy, C₁₋₃ haloalkoxy, và CN;

X¹ là C₁₋₃ alkylen, không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai thành viên được chọn độc lập từ nhóm gồm có C₁₋₂ alkyl và CO₂H;

R^{2a} và R^{2b} mỗi nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm gồm có H, C₁₋₈ alkyl, C₁₋₈ haloalkyl, -Y, -X²-CO₂R^a, -X²-OR^a, -X²-NR^aR^b, -X²-C(O)NR^aR^b, -X²-SO₂R^a, -X²-SO₂NR^aR^b, -X²-SO₃R^a và -X²-Y trong đó mỗi X² là C₁₋₆ alkylen và C₁₋₈ alkyl hoặc C₁₋₆ alkylen bất kỳ, không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai thành viên được chọn độc lập từ nhóm gồm có OH, SO₂NH₂, C(O)NH₂, C(O)NHOH, PO₃H₂, CO₂C₁₋₈ alkyl và CO₂H, và mỗi Y được chọn từ nhóm gồm có C₃₋₆ xycloalkyl, C₄₋₈ heterocyclyl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, mỗi nhóm nêu trên không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn thành viên được chọn độc lập từ nhóm gồm có oxo, OH, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ hydroxyalkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkoxy, C₁₋₄ hydroxyalkoxy, SO₂NH₂, C(O)NH₂, C(O)NHOH, PO₃H₂, CO₂C₁₋₈ alkyl, SO₃H và CO₂H;

hoặc R^{2a} và R^{2b} được kết hợp để tạo thành vòng có từ 4 đến 9 cạnh hoặc vòng xoắn, có từ không đến hai đỉnh vòng là dị nguyên tử bổ sung được chọn từ O, N hoặc S; trong đó vòng được tạo thành bằng cách kết hợp R^{2a} và R^{2b}, không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 4 nhóm thế được chọn độc lập từ nhóm gồm có oxo, C₁₋₈ alkyl, C₁₋₈ haloalkyl, C₁₋₈ hydroxyalkyl, -X³-CO₂R^a, -X³-OR^a, -X³-NR^aR^b, X³-C(O)NR^aR^b, -X³-SO₂R^a, -X³-SO₂NR^aR^b, và -X³-SO₃R^a; trong đó X³ là liên kết hoặc C₁₋₆ alkylen;

R^3 và R^4 mỗi nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm gồm có F, Cl, CN, CH_3 , OCH_3 , CH_2CH_3 và CF_3 ;

chỉ số dưới n là 0, 1, 2 hoặc 3;

mỗi R^{3a} được chọn độc lập từ nhóm gồm có H, F, Cl, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkyl, C_{1-3} haloalkoxy, C_{2-3} alkenyl và CN;

R^6 , R^7 và R^8 mỗi nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm gồm có H, F, Cl, CN, CH_3 , OCH_3 , CH_2CH_3 và CF_3 ;

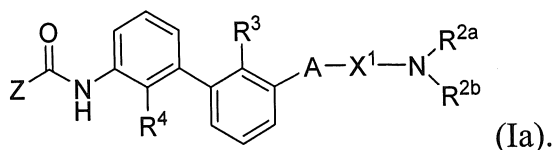
Z là vòng dị vòng không thơm đơn vòng có 6 cạnh được thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm oxo và được thế tùy ý bằng tối đa bốn R^a và/hoặc R^b ;

mỗi R^a được chọn độc lập từ nhóm gồm có H, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, C_{1-6} alkylen- CO_2H , và C_{1-6} alkylen- SO_3H ;

mỗi R^b được chọn độc lập từ nhóm gồm có H, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, C_{1-6} alkylen- CO_2H , và C_{1-6} alkylen- SO_3H , mỗi nhóm trong số các nhóm nêu trên không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai thành viên được chọn độc lập từ OH, SO_2NH_2 , $C(O)NH_2$, $C(O)NHOH$, PO_3H_2 , CO_2C_{1-8} alkyl và CO_2H ;

và R^a và R^b , khi được gắn vào cùng nguyên tử nitơ, được kết hợp tùy ý để tạo thành vòng có 4 đến 8 cạnh, hoặc vòng xoắn không được thế hoặc được thế bằng halogen, OH, SO_2NH_2 , $C(O)NH_2$, $C(O)NHOH$, PO_3H_2 , CO_2C_{1-8} alkyl hoặc CO_2H .

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó có công thức (Ia):

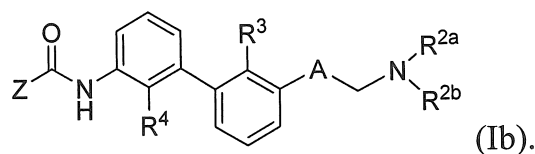


3. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó A là nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh không được thế hoặc được thế bằng từ một đến ba thành viên được chọn độc lập từ nhóm gồm có halogen, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, C_{1-3} alkoxy, và CN.

4. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó A là nhóm heteroaryl có 6 cạnh không được thế hoặc được thế bằng từ một đến ba thành viên được chọn độc

lập từ nhóm gồm có halogen, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ haloalkyl, C₁₋₃ alkoxy, và CN.

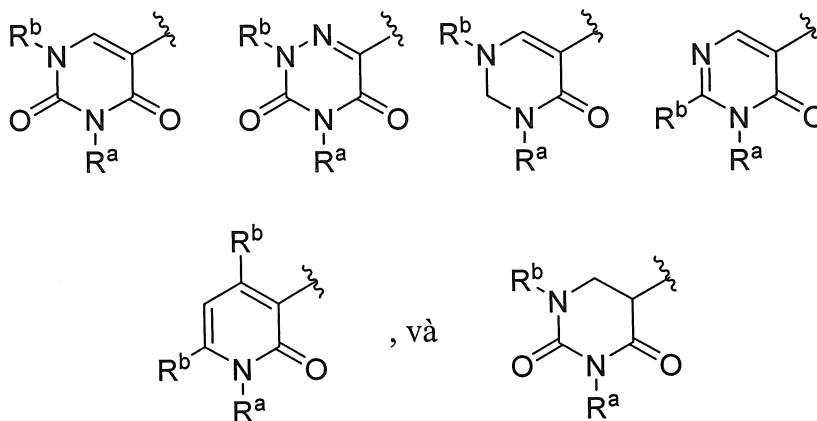
5. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, có công thức (Ib):



6. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó A không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai thành viên được chọn độc lập từ nhóm gồm có OCH₃ và F.

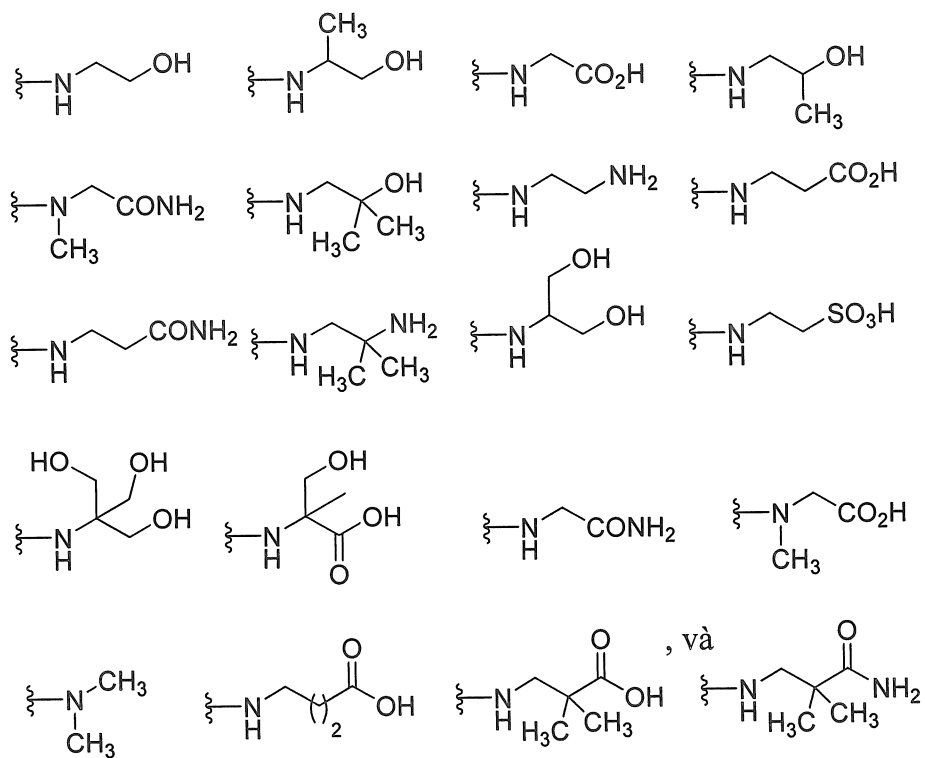
7. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó A là heteroaryl có 6 cạnh được chọn từ nhóm gồm có pyridin, pyrimidin, pyrazin và 1,2,4-triazin, mỗi nhóm nêu trên không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai thành viên được chọn độc lập từ nhóm gồm có OCH₃ và F.

8. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Z là vòng dị vòng không thơm đơn vòng có 6 cạnh có công thức được chọn từ nhóm gồm có:

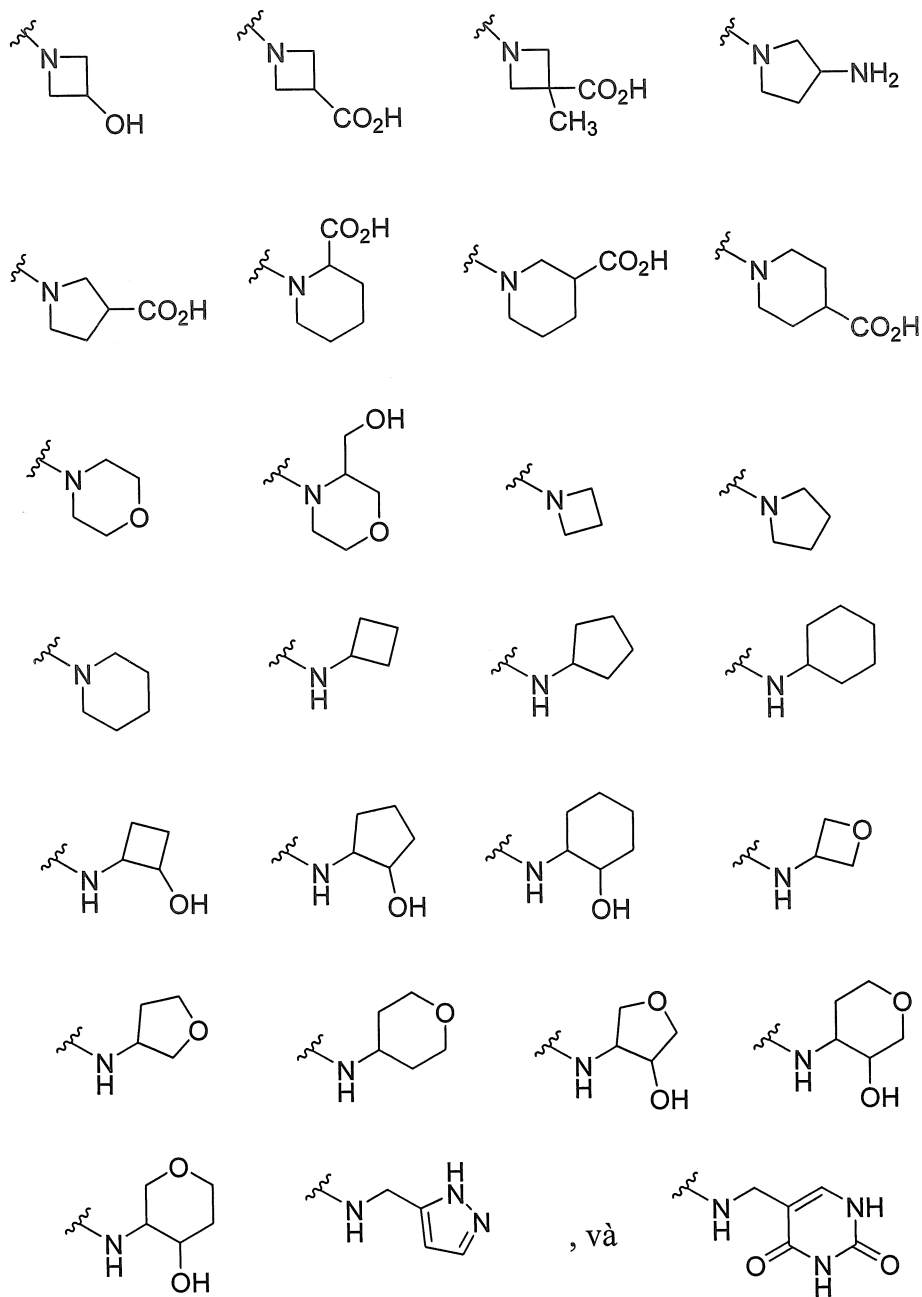


9. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Z là vòng dị vòng không thơm đơn vòng được chọn từ nhóm gồm có piperidinyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, và tetrahydrofuranyl, mỗi nhóm nêu trên được thế tùy ý tối đa bốn R^a và/hoặc R^b.

10. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó -N(R^{2a})(R^{2b}) được chọn từ nhóm gồm có:

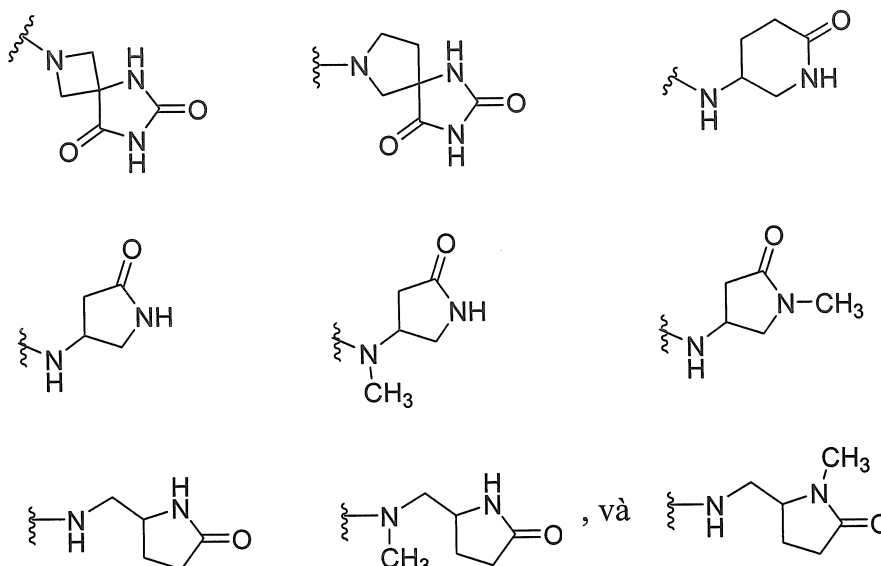


11. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó $-\text{N}(\text{R}^{2a})(\text{R}^{2b})$ được chọn từ nhóm gồm có:



1

12. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó $-N(R^{2a})(R^{2b})$ được chọn từ nhóm gồm có:



13. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này là chất đồng phân lập thể tinh khiết về mặt quang học hoặc được làm giàu.

14. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Y được chọn từ nhóm gồm C₃₋₆ xycloalkyl và C₄₋₈ heterocyclyl, mỗi nhóm nêu trên không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn thành viên được chọn độc lập từ nhóm gồm có oxo, OH, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ hydroxyalkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkoxy, C₁₋₄ hydroxyalkoxy, SO₂NH₂, C(O)NH₂, C(O)NHOH, PO₃H₂, CO₂C₁₋₈ alkyl, SO₃H và CO₂H.

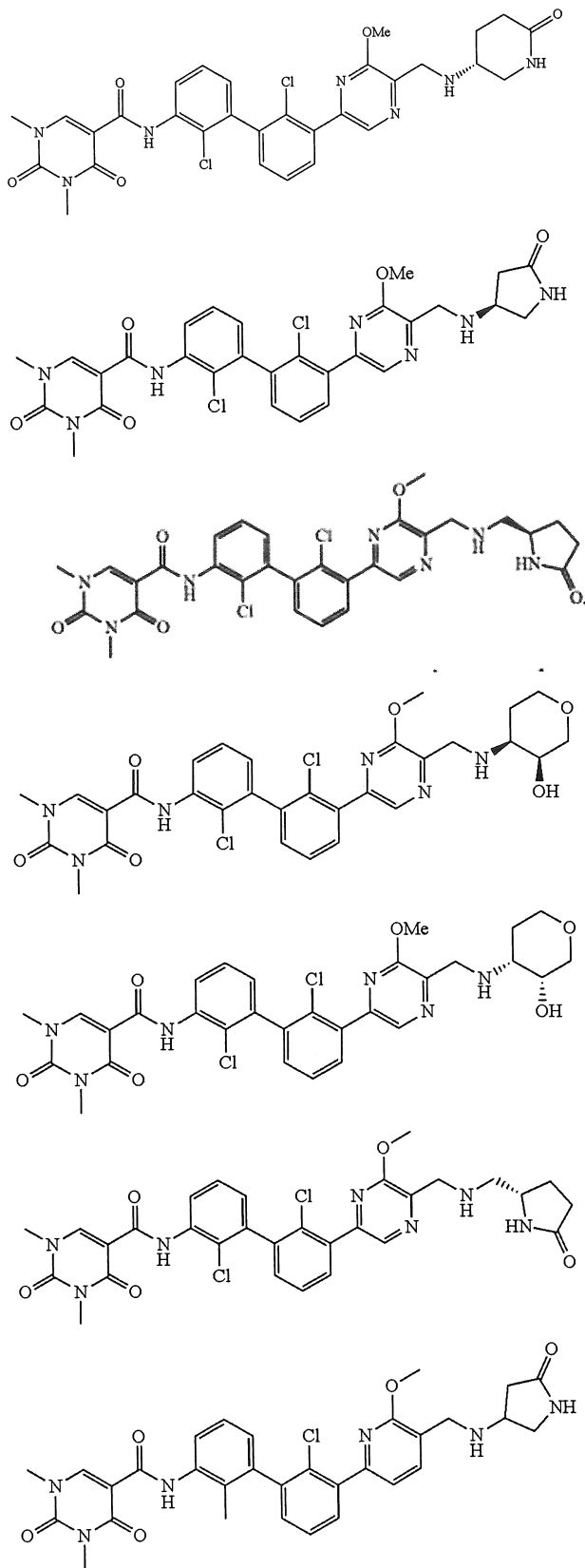
15. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Z là vòng dị vòng không thơm đơn vòng có 6 cạnh, được thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm oxo và được thế tùy ý bằng một nhóm R^a và/hoặc một nhóm R^b.

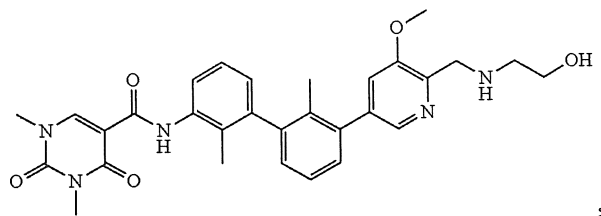
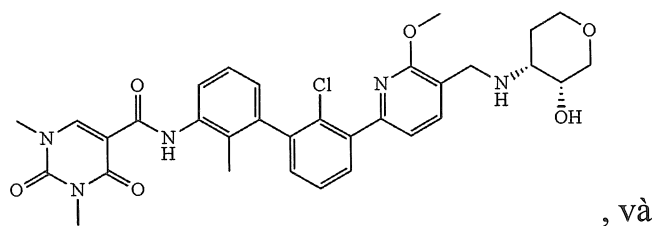
16. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Z là vòng dị vòng không thơm đơn vòng có 6 cạnh, được thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm oxo và được thế tùy ý bằng một nhóm R^a và/hoặc một nhóm R^b; và mỗi nhóm R⁶, R⁷ và R⁸ là H.

17. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Z là vòng dị vòng không thơm đơn vòng có 6 cạnh được chọn từ nhóm gồm có piperidinyl, morpholinyl và tetrahydropyranyl, được thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm oxo và được thế tùy ý

bằng một nhóm R^a và/hoặc một nhóm R^b.

18. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất nêu trên được chọn từ nhóm gồm có:

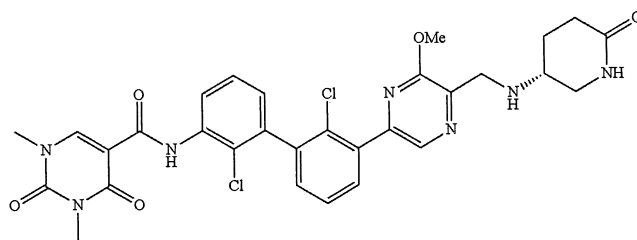




hoặc muối được dụng của chúng.

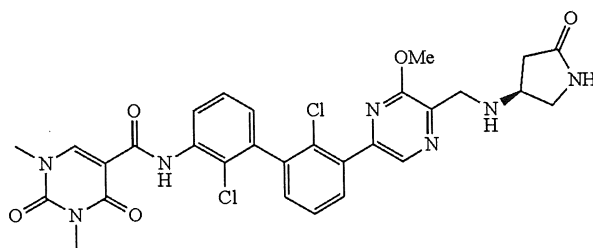
19. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, và tá dược được dụng.

20. Hợp chất theo điểm 1, có công thức:



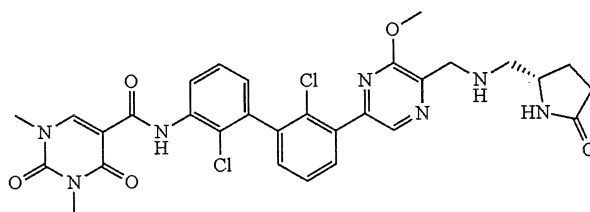
hoặc muối được dụng của nó.

21. Hợp chất theo điểm 1, có công thức:



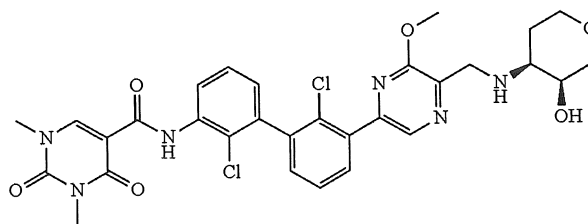
hoặc muối được dụng của nó.

22. Hợp chất theo điểm 1, có công thức:



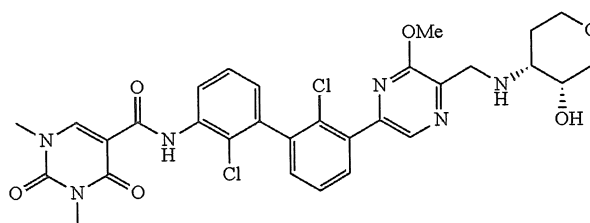
hoặc muối được dụng của nó.

23. Hợp chất theo điểm 1, có công thức:



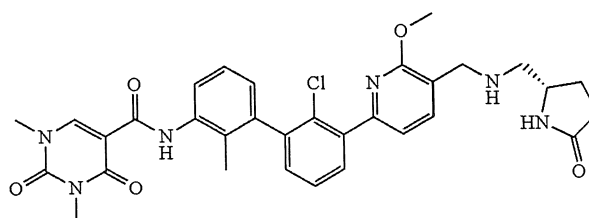
hoặc muối được dụng của nó.

24. Hợp chất theo điểm 1, có công thức:



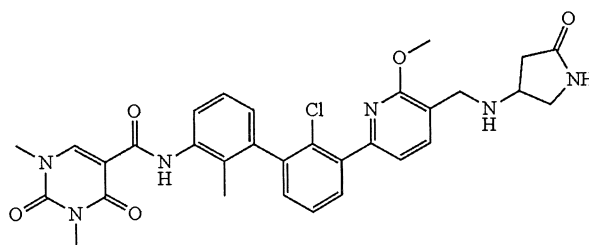
hoặc muối được dụng của nó.

25. Hợp chất theo điểm 1, có công thức:



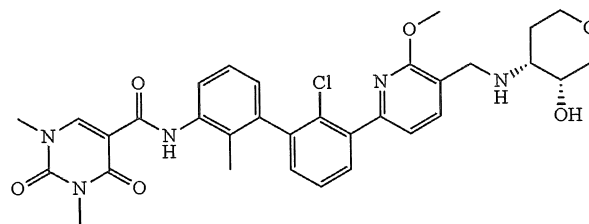
hoặc muối được dụng của nó.

26. Hợp chất theo điểm 1, có công thức:



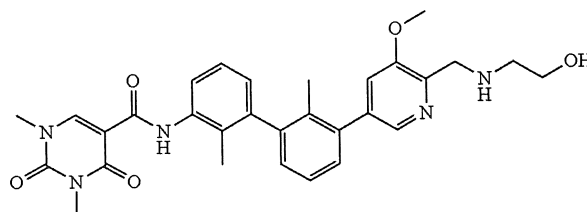
hoặc muối được dụng của nó.

27. Hợp chất theo điểm 1, có công thức:



hoặc muối được dụng của nó.

28. Hợp chất theo điểm 1, có công thức:



hoặc muối được dụng của nó.