



(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)



1-0024850

(51)⁷ C07D 471/04; A61K 31/519; A61P 35/00; A61P 7/00; A61K 31/4375; A61P 3/00 (13) B

(21) 1-2015-04395

(22) 18/04/2014

(86) PCT/US2014/034662 18/04/2014

(87) WO2014/172644 23/10/2014

(30) 61/813,782 19/04/2013 US

(45) 25/08/2020 389

(43) 25/02/2016 335A

(73) INCYTE HOLDINGS CORPORATION (US)

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

(72) SUN, Yaping (CN); LU, Liang (CN); YAO, Wenqing (US); ZHUO, Jincong (US); WU, Liangxing (CN); XU, Meizhong (US); QIAN, Ding-Quan (CN); ZHANG, Fenglei (CN); HE, Chunhong (CN).

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

(54) HỢP CHẤT DỊ VÒNG HAI VÒNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ THỤ THỂ YẾU TỐ SINH TRƯỞNG NGUYÊN BÀO SỢI (FGFR) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề xuất các hợp chất dị vòng hai vòng, và các dược phẩm chứa chúng, mà là các chất ức chế một hoặc nhiều enzym FGFR và có thể được dùng để điều trị các bệnh liên quan đến FGFR như bệnh ung thư.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

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

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

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

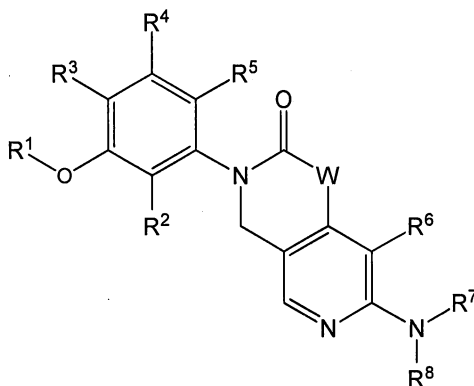
xộn hơn (xem tổng quan trong tài liệu: Knights and Cook *Pharmacology & Therapeutics*, 2010; Turner and Grose, *Nature Reviews Cancer*, 2010). Do đó, việc phát triển các chất ức chế hướng đích FGFR có thể là hữu dụng trong việc điều trị lâm sàng các bệnh mà có hoạt tính FGF hoặc hoạt tính FGFR tăng.

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

Vẫn tiếp tục cần phát triển các thuốc mới để điều trị bệnh ung thư và các bệnh khác, và các chất ức chế FGFR được bộc lộ trong bản mô tả này giúp giải quyết được nhu cầu này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất chất ức chế FGFR có Công thức I:



I

hoặc muối được dụng của nó, trong đó các tham biến thành phần được xác định theo bản mô tả này.

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

Sáng chế mô tả các phương pháp ức chế enzym FGFR bao gồm bước cho enzym tiếp xúc với hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của nó.

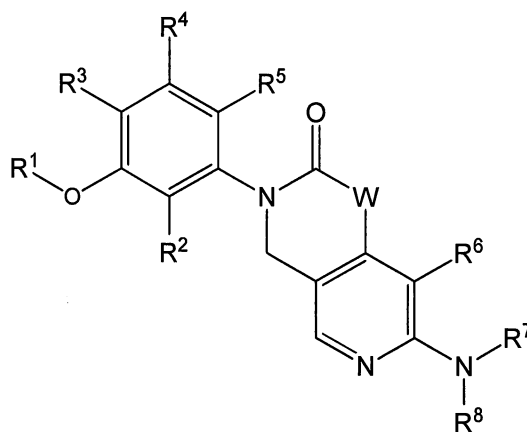
Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh liên quan đến hoạt tính bất thường hoặc sự biểu hiện bất thường của enzym FGFR, phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh dùng hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của nó.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I để dùng trong việc điều trị bệnh liên quan đến hoạt tính bất thường hoặc sự biểu hiện bất thường của enzym FGFR.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức I trong quy trình bào chế thuốc để dùng trong việc điều trị bệnh.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất chất ức chế FGFR có Công thức I:



I

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

W là NR^9 , O, hoặc $\text{CR}^{10}\text{R}^{11}$;

R^1 là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, hoặc C_{3-7} xycloalkyl;

R^2 , R^3 , và R^5 độc lập được chọn từ H, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, xyclopropyl, CN, OR^a , SR^a , C(O)R^b , $\text{C(O)NR}^c\text{R}^d$, C(O)OR^a , OC(O)R^b , $\text{OC(O)NR}^c\text{R}^d$, NR^cR^d , $\text{NR}^c\text{C(O)R}^b$, $\text{NR}^c\text{C(O)OR}^a$, $\text{NR}^c\text{C(O)NR}^c\text{R}^d$, $\text{C(=NR}^e\text{)R}^b$,

$C(=NR^c)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^c)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, và $S(O)_2NR^cR^d$;

R^4 là H, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, CN, OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})R^{b1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, và $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$; trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, và heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, và $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^6 là H, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, hoặc $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$; trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ R^{6a} ;

trong đó R^6 không là H khi W là NR^9 ;

mỗi nhóm R^{6a} độc lập được chọn từ Cy^1 , halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, và $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$; trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ Cy^1 , halo, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$,

$C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e-2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, và $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

mỗi R^7 và R^8 độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, $-C(O)R^A$, $S(O)R^A$, $S(O)_2R^A$, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl, hoặc (heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl, trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl, và (heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ R^{7a} ;

mỗi R^{7a} độc lập được chọn từ Cy^2 , halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ Cy^2 , halo, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

R^9 là H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl, hoặc (heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl, trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl, và (heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ R^{9a} ;

mỗi R^{9a} độc lập được chọn từ Cy^3 , halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ Cy^3 , halo, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

mỗi R^{10} và R^{11} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$; trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ R^{10a} ;

mỗi R^{10a} độc lập được chọn từ Cy^3 , halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ Cy^2 , halo, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

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

cạnh, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ Cy^3 , C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, trong đó C_{1-6} alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ Cy^3 , halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

mỗi R^A độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl, và (heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl, trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl, và (heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ R^{7a} ;

Cy^1 , Cy^2 , và Cy^3 độc lập được chọn từ C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, mỗi nhóm trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh, CN, NO_2 , OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$; trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, NO_2 , OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$,

$C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

mỗi R^a , R^b , R^c , và R^d độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và xyclopropyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và xyclopropyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, halo, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

mỗi R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , R^{d2} , R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} , R^{d3} , R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , và R^{d4} , R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} , và R^{d5} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl, hoặc (heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl, và (heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, halo, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

hoặc R^c và R^d bất kỳ cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và

heteroaryl có 5 đến 6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, O-C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, và S(O)₂NR^{c6}R^{d6};

hoặc R^{c1} và R^{d1} bất kỳ cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C₆₋₁₀ aryl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, C₁₋₆ haloalkyl, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, và S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C₆₋₁₀ aryl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, và S(O)₂NR^{c6}R^{d6};

hoặc R^{c2} và R^{d2} bất kỳ cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C₆₋₁₀ aryl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, C₁₋₆ haloalkyl, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, và S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C₆₋₁₀ aryl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, O-C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, và S(O)₂NR^{c6}R^{d6};

hoặc R^{c3} và R^{d3} bất kỳ cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh này tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ halo, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

hoặc R^{c4} và R^{d4} bất kỳ cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh này tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ halo, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

hoặc R^{c5} và R^{d5} bất kỳ cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$,

$\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$, $\text{C}(\text{=NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{=NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$, $\text{C}(\text{=NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{=NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$;

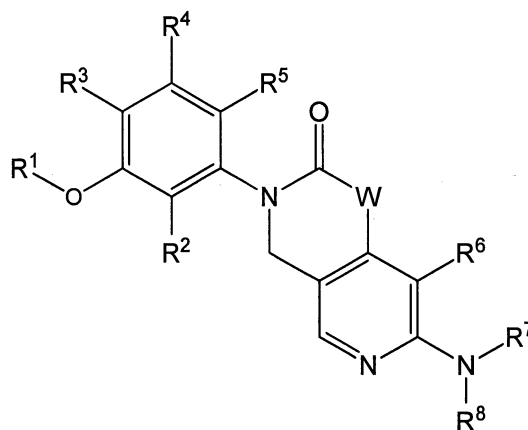
mỗi R^{e} , R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} , R^{e4} , và R^{e5} độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, CN, OR^{a6} , SR^{b6} , $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, và $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$;

mỗi R^{a6} , R^{b6} , R^{c6} , và R^{d6} độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-4} alkenyl, và C_{2-4} alkynyl, trong đó C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, và C_{2-4} alkynyl, tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylamino, đi(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} haloalkoxy;

hoặc R^{c6} và R^{d6} bất kỳ cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylamino, đi(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} haloalkoxy; và

mỗi nhóm R^{e6} độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, và CN.

Sáng chế đề xuất chất ức chế FGFR có công thức I:



I

hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

W là NR^9 , O, hoặc $\text{CR}^{10}\text{R}^{11}$;

R^1 là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, hoặc C_{3-7} xycloalkyl;

R^2 , R^3 , và R^5 độc lập được chọn từ H, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, xyclopropyl, CN, OR^a , SR^a , $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, NR^cR^d , $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}(=\text{NR}^e)\text{R}^b$, $\text{C}(=\text{NR}^e)\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{C}(=\text{NR}^e)\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$;

R^4 là H, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, CN, OR^{a1} , SR^{a1} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a1}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{C}(=\text{NR}^{e1})\text{R}^{b1}$, $\text{C}(=\text{NR}^{e1})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C}(=\text{NR}^{e1})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{S}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{NR}^{c1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b1}$, $\text{NR}^{c1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b1}$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$; trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, và heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a1}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{C}(=\text{NR}^{e1})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C}(=\text{NR}^{e1})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{S}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{NR}^{c1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b1}$, $\text{NR}^{c1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b1}$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$;

R^6 là H, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{b2}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a2}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{b2}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C}(\text{O})\text{R}^{b2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{C}(=\text{NR}^{e2})\text{R}^{b2}$, $\text{C}(=\text{NR}^{e2})\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C}(=\text{NR}^{e2})\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{S}(\text{O})\text{R}^{b2}$, $\text{NR}^{c2}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b2}$, $\text{NR}^{c2}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{b2}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b2}$, hoặc $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$; trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ R^{6a} ;

trong đó R^6 không là H khi W là NR^9 ;

mỗi R^{6a} độc lập được chọn từ Cy^1 , halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, và $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ Cy^1 , halo, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, và $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

mỗi R^7 và R^8 độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, $C(O)R^A$, $S(O)R^A$, $S(O)_2R^A$, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl, hoặc (heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl, trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl, và (heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ R^{7a} ;

mỗi R^{7a} độc lập được chọn từ Cy^2 , halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ Cy^2 , halo, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

R^9 là H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl,

C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl, hoặc (heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl này có 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl, và (heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl từng nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ R^{9a};

mỗi R^{9a} độc lập được chọn từ Cy³, halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, và S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, trong đó từng nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, và C₂₋₆ alkynyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ Cy³, halo, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, và S(O)₂NR^{c4}R^{d4};

mỗi R¹⁰ và R¹¹ độc lập được chọn từ H, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(=NR^{e4})R^{b4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, và S(O)₂NR^{c4}R^{d4}; trong đó từng nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ R^{10a};

mỗi R^{10a} độc lập được chọn từ Cy³, halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, và S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, trong đó từng nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, và C₂₋₆ alkynyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập

được chọn từ Cy^2 , halo, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$,

hoặc R^{10} và R^{11} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm xycloalkyl có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh hoặc nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ Cy^3 , C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, trong đó C_{1-6} alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ Cy^3 , halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$,

mỗi R^A độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl, và (heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl, trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl, và (heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ R^{7a} ;

Cy^1 , Cy^2 , và Cy^3 độc lập được chọn từ C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, mỗi nhóm trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh, CN, NO_2 , OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$,

$\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e5}})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$; trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, NO_2 , OR^{a5} , SR^{a5} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a5}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e5}})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e5}})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$;

mỗi R^{a} , R^{b} , R^{c} , và R^{d} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và xyclopropyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và xyclopropyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, halo, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$;

mỗi R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , R^{d2} , R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} , R^{d3} , R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , và R^{d4} , R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} , và R^{d5} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl, hoặc (heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl, và (heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, halo, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$;

hoặc R^{c} và R^{d} bất kỳ cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế

độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

hoặc R^{c1} và R^{d1} bất kỳ cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

hoặc R^{c2} và R^{d2} bất kỳ cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$,

trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

hoặc R^{c3} và R^{d3} bất kỳ cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

hoặc R^{c4} và R^{d4} bất kỳ cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$,

$C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

hoặc R^{c5} và R^{d5} bất kỳ cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh này tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ halo, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

mỗi R^e , R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} , R^{e4} , và R^{e5} độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, CN, OR^{a6} , SR^{b6} , $S(O)_2R^{b6}$, $C(O)R^{b6}$, $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $C(O)NR^{c6}R^{d6}$;

mỗi R^{a6} , R^{b6} , R^{c6} , và R^{d6} độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-4} alkenyl, và C_{2-4} alkynyl, trong đó C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, và C_{2-4} alkynyl, này tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylamino, đi(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} haloalkoxy;

hoặc R^{c6} và R^{d6} bất kỳ cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylamino, đi(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} haloalkoxy; và

mỗi R^{e6} độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, và CN.

Theo một số phương án, W là NR^9 hoặc $CR^{10}R^{11}$.

Theo một số phương án, W là NR^9 .

Theo một số phương án, R^9 là C_{1-6} alkyl.

Theo một số phương án, R^9 là methyl.

Theo một số phương án, R^9 là C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl, hoặc (heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl, trong đó từng nhóm C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl, và (heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ R^{9a} .

Theo một số phương án, R^9 là C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, hoặc (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl, trong đó từng nhóm C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, và (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo và C_{1-4} alkyl.

Theo một số phương án, R^9 là phenyl, 2H-tetrazol-5-yl, benzyl, 1H-pyrazol-4-ylmethyl, xyclopentyl, hoặc xyclopropylmethyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ F và methyl.

Theo một số phương án, W là $CR^{10}R^{11}$.

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

Theo một số phương án, mỗi R^{10} và R^{11} là methyl.

Theo một số phương án, R^{10} và R^{11} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm xycloalkyl có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh hoặc nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ Cy^3 , C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{c4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{c4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, trong đó C_{1-6} alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ Cy^3 , halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$,

$\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$, $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$, $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a4}}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{c4}})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$, $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{c4}})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b4}}$, $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b4}}$, $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$.

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

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

Theo một số phương án, R^1 là methyl.

Theo một số phương án, R^2 là halo.

Theo một số phương án, R^2 là flo.

Theo một số phương án, R^3 là H.

Theo một số phương án, R^4 là OR^{a1} .

Theo một số phương án, R^4 là metoxy.

Theo một số phương án, R^5 là halo.

Theo một số phương án, R^5 là flo.

Theo một số phương án, R^6 là H.

Theo một số phương án, R^6 là H và W là $\text{CR}^{10}\text{R}^{11}$.

Theo một số phương án, R^6 là H, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, CN, hoặc OR^{a2} ; trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ $\text{R}^{6\text{a}}$.

Theo một số phương án, R^6 là halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, CN, hoặc OR^{a2} ; trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ $\text{R}^{6\text{a}}$.

Theo một số phương án, R^6 là C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, CN, hoặc OR^{a2} ; trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ R^{6a} .

Theo một số phương án, R^6 là halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, phenyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 6 cạnh, CN, hoặc OR^{a2} ; trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, phenyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl có 6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ R^{6a} .

Theo một số phương án, R^6 là C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, phenyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 6 cạnh, CN, hoặc OR^{a2} ; trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, phenyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl có 6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ R^{6a} .

Theo một số phương án, R^6 là clo, metyl, etyl, CN, etoxy, metoxyetoxi, phenoxy, 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxi, phenyl, 4-flophenyl, benzyl, phenyletyl, 2-phenylvinyl, 3,6-dihiđro-2H-pyran-4-yl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 1H-pyrazol-4-yl, 1-metyl-1H-pyrazol-5-yl, 1-metyl-1H-pyrazol-4-yl, 1-etyl-1H-pyrazol-4-yl, 1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl, hoặc 1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl.

Theo một số phương án, R^6 là metyl, etyl, CN, etoxy, metoxyetoxi, phenoxy, 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxi, phenyl, 4-flophenyl, benzyl, phenetyl, 2-phenylvinyl, 3,6-dihiđro-2H-pyran-4-yl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 1H-pyrazol-4-yl, 1-metyl-1H-pyrazol-5-yl, 1-metyl-1H-pyrazol-4-yl, 1-etyl-1H-pyrazol-4-yl, 1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl, hoặc 1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl.

Theo một số phương án, R^6 là metyl.

Theo một số phương án, R^6 là pyrazolyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ R^{6a} .

Theo một số phương án, R^7 và R^8 độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, $-C(O)R^A$, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl, hoặc (heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl, trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{6-10}

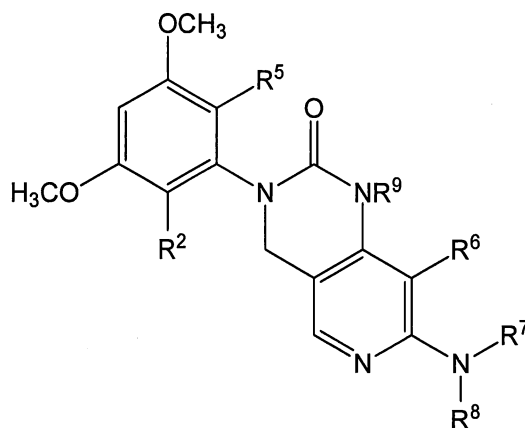
aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl, và (heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ R^{7a}.

Theo một số phương án, R⁷ và R⁸ độc lập được chọn từ H, 2-hydroxypropyl, -C(O)OCH₃, 3-flophenyl, xyclopropyl, xyclobutyl, 3,3-đifloxyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, 4-hydroxyxyclohexyl, metyl, 1-metyl-1H-pyrazol-4-yl, pyridin-3-yl, N-metylpiperidin-4-yl, tetrahydro-2H-pyran-4-yl, tetrahydrofuran-3-yl, 1-phenyletyl, (1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl, 2-morpholino-4-yletyl, pyridin-2-ylmetyl, N-metylpiperazin-1-yletyl, và tetrahydrofuran-2-ylmetyl.

Theo một số phương án, một trong số R⁷ và R⁸ là H.

Theo một số phương án, từng gốc R⁷ và R⁸ là H.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức IIa:



IIa.

Theo một số phương án, khi hợp chất có Công thức IIa, thì R² là halo.

Theo một số phương án, khi hợp chất có Công thức IIa, thì R² là flo.

Theo một số phương án, khi hợp chất có Công thức IIa, thì R⁵ là halo.

Theo một số phương án, khi hợp chất có Công thức IIa, thì R⁵ là flo.

Theo một số phương án, khi hợp chất có Công thức IIa, thì R⁶ là halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, CN, hoặc OR^{a2}; trong đó từng nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆

alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ R^{6a}.

Theo một số phương án, khi hợp chất có Công thức IIa, thì R⁶ là C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, CN, hoặc OR^{a2}; trong đó từng nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ R^{6a}.

Theo một số phương án, khi hợp chất có Công thức IIa, thì R⁶ là halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, phenyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 6 cạnh, CN, hoặc OR^{a2}; trong đó từng nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, phenyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl có 6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ R^{6a}.

Theo một số phương án, khi hợp chất có Công thức IIa, thì R⁶ là C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, phenyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 6 cạnh, CN, hoặc OR^{a2}; trong đó từng nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, phenyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl có 6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ R^{6a}.

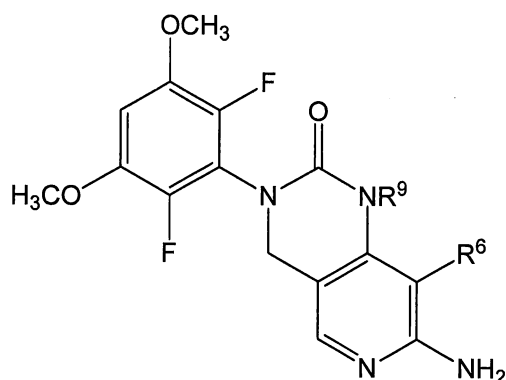
Theo một số phương án, khi hợp chất có Công thức IIa, thì R⁶ là clo, metyl, etyl, CN, etoxy, metoxyetoxo, phenoxy, 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxo, phenyl, 4-flophenyl, benzyl, phenyletyl, 2-phenylvinyl, 3,6-đihydro-2H-pyran-4-yl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 1H-pyrazol-4-yl, 1-metyl-1H-pyrazol-5-yl, 1-metyl-1H-pyrazol-4-yl, 1-etyl-1H-pyrazol-4-yl, 1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl, hoặc 1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl.

Theo một số phương án, khi hợp chất có Công thức IIa, thì R⁶ là metyl, etyl, CN, etoxy, metoxyetoxo, phenoxy, 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxo, phenyl, 4-flophenyl, benzyl, phenetyl, 2-phenylvinyl, 3,6-đihydro-2H-pyran-4-yl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 1H-pyrazol-4-yl, 1-metyl-1H-pyrazol-5-yl, 1-metyl-1H-pyrazol-4-yl, 1-etyl-1H-pyrazol-4-yl, 1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl, hoặc 1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl.

Theo một số phương án, khi hợp chất có Công thức IIa, thì R⁹ là C₁₋₆ alkyl.

Theo một số phương án, khi hợp chất có Công thức IIa, thì R⁹ là metyl.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức IIb:



IIb.

Theo một số phương án, khi hợp chất có Công thức IIb, thì R⁶ là halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, CN, hoặc OR^{a2}; trong đó từng nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ R^{6a}.

Theo một số phương án, khi hợp chất có Công thức IIb, thì R⁶ là C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, CN, hoặc OR^{a2}; trong đó từng nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ R^{6a}.

Theo một số phương án, khi hợp chất có Công thức IIb, thì R⁶ là halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, phenyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 6 cạnh, CN, hoặc OR^{a2}; trong đó từng nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, phenyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl có 6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ R^{6a}.

Theo một số phương án, khi hợp chất có Công thức IIb, thì R⁶ là C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, phenyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 6 cạnh, CN, hoặc

OR^{a2}; trong đó từng nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, phenyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl có 6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ R^{6a}.

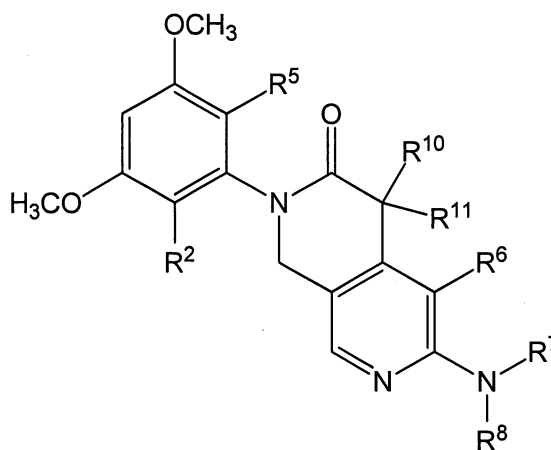
Theo một số phương án, khi hợp chất có Công thức IIb, thì R⁶ là clo, metyl, etyl, CN, etoxy, metoxyetox, phenoxy, 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etox, phenyl, 4-flophenyl, benzyl, phenyletyl, 2-phenylvinyl, 3,6-đihydro-2H-pyran-4-yl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 1H-pyrazol-4-yl, 1-metyl-1H-pyrazol-5-yl, 1-metyl-1H-pyrazol-4-yl, 1-etyl-1H-pyrazol-4-yl, 1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl, hoặc 1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl.

Theo một số phương án, khi hợp chất có Công thức IIb, thì R⁶ là metyl, etyl, CN, etoxy, metoxyetox, phenoxy, 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etox, phenyl, 4-flophenyl, benzyl, phenetyl, 2-phenylvinyl, 3,6-đihydro-2H-pyran-4-yl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 1H-pyrazol-4-yl, 1-metyl-1H-pyrazol-5-yl, 1-metyl-1H-pyrazol-4-yl, 1-etyl-1H-pyrazol-4-yl, 1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl, hoặc 1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl.

Theo một số phương án, khi hợp chất có Công thức IIb, thì R⁹ là C₁₋₆ alkyl.

Theo một số phương án, khi hợp chất có Công thức IIb, thì R⁹ là metyl.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức IIIa:



IIIa.

Theo một số phương án, khi hợp chất có Công thức IIIa, thì R² là halo.

Theo một số phương án, khi hợp chất có Công thức IIIa, thì R² là flo.

Theo một số phương án, khi hợp chất có Công thức IIIa, thì R^5 là halo.

Theo một số phương án, khi hợp chất có Công thức IIIa, thì R^5 là flo.

Theo một số phương án, khi hợp chất có Công thức IIIa, thì R^6 là H.

Theo một số phương án, khi hợp chất có Công thức IIIa, thì R^{10} và R^{11} đều là C_{1-6} alkyl.

Theo một số phương án, khi hợp chất có Công thức IIIa, thì R^{10} và R^{11} đều là metyl.

Theo một số phương án, khi hợp chất có Công thức IIIa, thì R^{10} và R^{11} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm xycloalkyl có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh hoặc nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ Cy^3 , C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, trong đó C_{1-6} alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ Cy^3 , halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$.

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

Theo một số phương án, khi hợp chất có Công thức IIIa, thì R^{10} và R^{11} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm cyclopropyl.

Theo một số phương án, khi hợp chất có Công thức IIIa, thì mỗi R^7 và R^8 độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, $-C(O)R^A$, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl, hoặc (heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl, trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl, và

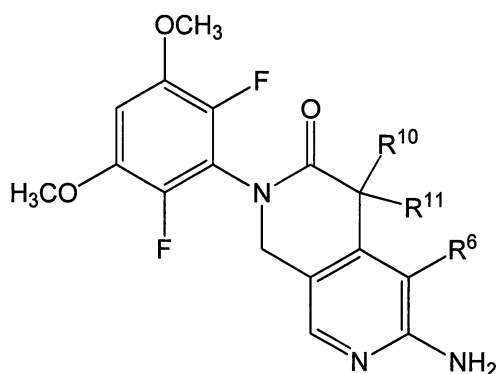
(heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ R^{7a}.

Theo một số phương án, khi hợp chất có Công thức IIIa, thì mỗi R⁷ và R⁸ độc lập được chọn từ H, 2-hydroxypropyl, -C(O)OCH₃, 3-flophenyl, xyclopropyl, xyclobutyl, 3,3-đifloxyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, 4-hydroxyxyclohexyl, methyl, 1-methyl-1H-pyrazol-4-yl, pyridin-3-yl, N-methylpiperidin-4-yl, tetrahydro-2H-pyran-4-yl, tetrahydrofuran-3-yl, 1-phenyletyl, (1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl, 2-morpholino-4-yletyl, pyridin-2-ylmethyl, N-methylpiperazin-1-yletyl, và tetrahydrofuran-2-ylmethyl.

Theo một số phương án, khi hợp chất có Công thức IIIa, thì một trong số R⁷ và R⁸ là H.

Theo một số phương án, khi hợp chất có Công thức IIIa, thì mỗi R⁷ và R⁸ là H.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức IIIb:



IIIb.

Theo một số phương án, khi hợp chất có Công thức IIIb, thì R⁶ là H.

Theo một số phương án, khi hợp chất có Công thức IIIb, thì R¹⁰ và R¹¹ đều là C₁₋₆ alkyl.

Theo một số phương án, khi hợp chất có Công thức IIIb, thì R¹⁰ và R¹¹ đều là methyl.

Theo một số phương án, khi hợp chất có Công thức IIIb, thì R¹⁰ và R¹¹ cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm xycloalkyl có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh hoặc nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ Cy³, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, halo, CN,

OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, và S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, trong đó C₁₋₆ alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ Cy³, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, và S(O)₂NR^{c4}R^{d4}.

Theo một số phương án, khi hợp chất có Công thức IIIb, thì R¹⁰ và R¹¹ cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm xycloalkyl có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh.

Theo một số phương án, khi hợp chất có Công thức IIIb, thì R¹⁰ và R¹¹ cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm xyclopropyl.

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

Trong bản mô tả này, các phần tử thế của các hợp chất theo sáng chế được bộc lộ thành nhóm hoặc trong các khoảng. Được dự định cụ thể rằng sáng chế bao gồm từng và mọi tập hợp con thành viên của các nhóm này và các khoảng này. Ví dụ, thuật ngữ “C₁₋₆ alkyl” cụ thể nhằm để bộc lộ riêng methyl, ethyl, C₃ alkyl, C₄ alkyl, C₅ alkyl, và C₆ alkyl.

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

Thuật ngữ “có n cạnh”, trong đó n là số nguyên, thường thể hiện số lượng nguyên tử tạo thành nhân trong một gốc, trong đó số lượng nguyên tử tạo thành nhân là n. Ví dụ, piperidinyl là ví dụ về nhân heteroxycloalkyl có 6 cạnh, pyrazolyl là ví dụ

về nhân heteroaryl có 5 cạnh, pyridyl là ví dụ về nhân heteroaryl có 6 cạnh, và 1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen là ví dụ về nhóm xycloalkyl có 10 cạnh.

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

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

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

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

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

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

Thuật ngữ “alkynyl” được dùng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm alkyl có một hoặc nhiều liên kết ba cacbon-

cacbon. Các nhóm alkynyl làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etynyl, propyn-1-yl, propyn-2-yl, và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, gốc alkynyl chứa 2 đến 6 hoặc 2 đến 4 nguyên tử cacbon.

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

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

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

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

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

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

Thuật ngữ “dialkylamino” được dùng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm có công thức -N(alkyl)₂. Các nhóm

đialkylamino làm ví dụ bao gồm đimetylamin, dietylamino, đipropylamin (ví dụ, đì(n-propyl)amin và đì(isopropyl)amin), và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, mỗi nhóm alkyl độc lập có 1 đến 6 hoặc 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

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

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

Thuật ngữ “xycloalkylalkyl” được dùng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm có công thức xycloalkyl-alkyl-. Theo một số phương án, phần alkyl có 1 đến 4, 1 đến 3, 1 đến 2, hoặc 1 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, phần alkyl là metylen. Theo một số phương án, phần xycloalkyl có 3 đến 10 thành phần của nhân hoặc 3 đến 7 thành phần của nhân. Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl là một vòng hoặc hai vòng. Theo một số phương án, phần xycloalkyl là một vòng. Theo một số phương án, phần xycloalkyl là nhóm C₃₋₇xycloalkyl một vòng.

Thuật ngữ “heteroxycloalkyl” được dùng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhân hoặc hệ nhân không thơm, mà có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều nhóm alkenylen hoặc alkynylen là một phần của cấu trúc nhân, mà có ít nhất một nguyên tử trên nhân là nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, lưu huỳnh, oxy, và phospho. Các nhóm heteroxycloalkyl có thể bao gồm các hệ nhân một vòng hoặc nhiều vòng (ví dụ, có 2, 3 hoặc 4 nhân ngưng tụ, nhân bắc cầu, hoặc nhân spiro). Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl là nhóm một vòng hoặc hai vòng có 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Định nghĩa về heteroxycloalkyl này còn bao gồm cả các gốc mà có một hoặc nhiều nhân thơm (ví dụ, các nhân aryl hoặc heteroaryl) ngưng tụ (tức là có liên kết chung với) với nhân heteroxycloalkyl không thơm, ví dụ, 1,2,3,4-tetrahydroquinolin và các nhóm tương tự. Các nhóm heteroxycloalkyl còn có thể bao gồm các nhóm heteroxycloalkyl đầu cầu (ví dụ, gốc heteroxycloalkyl chứa ít nhất một nguyên tử đầu cầu, như azaadamantan-1-yl và các nhóm tương tự) và các nhóm spiroheteroxycloalkyl (ví dụ, gốc heteroxycloalkyl chứa ít nhất hai nhân đã được dung hợp ở một nguyên tử duy nhất, như [1,4-đioxa-8-aza-spiro[4.5]đecan-N-yl] và các nhóm tương tự). Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl có 3 đến 10 nguyên tử tạo thành nhân, 4 đến 10 nguyên tử tạo thành nhân, hoặc 3 đến 8 nguyên tử tạo thành nhân. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl có 1 đến 5 nguyên tử khác loại, 1 đến 4 nguyên tử khác loại, 1 đến 3 nguyên tử khác loại, hoặc 1 đến 2 nguyên tử khác loại. Nguyên tử cacbon hoặc các nguyên tử khác loại trên (các) nhân của nhóm heteroxycloalkyl có thể được oxy hóa để tạo ra nhóm cacbonyl, nhóm N-oxit, hoặc nhóm sulfonyl (hoặc liên kết oxy hóa khác) hoặc nguyên tử nitơ có thể được tạo bậc bốn. Theo một số phương án, phần heteroxycloalkyl là nhóm C₂₋₇

heteroxycloalkyl một vòng. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl là nhân morpholin, nhân pyrrolidin, nhân piperazin, nhân piperidin, nhân dihydropyran, nhân tetrahydropyran, tetrahydropyridin, nhân azetidin, hoặc nhân tetrahydrofuran.

Thuật ngữ “heteroxycloalkylalkyl” được dùng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm có công thức heteroxycloalkyl-alkyl-. Theo một số phương án, phần alkyl có 1 đến 4, 1 đến 3, 1 đến 2, hoặc 1 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, phần alkyl là metylen. Theo một số phương án, phần heteroxycloalkyl có 3 đến 10 thành phần của nhân, 4 đến 10 thành phần của nhân, hoặc 3 đến 7 thành phần của nhân. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl là một vòng hoặc hai vòng. Theo một số phương án, phần heteroxycloalkyl là một vòng. Theo một số phương án, phần heteroxycloalkyl là nhóm C₂₋₇ heteroxycloalkyl một vòng.

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

Thuật ngữ “arylalkyl” được dùng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm có công thức aryl-alkyl-. Theo một số phương án, phần alkyl có 1 đến 4, 1 đến 3, 1 đến 2, hoặc 1 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, phần alkyl là metylen. Theo một số phương án, phần aryl là phenyl. Theo một số phương án, nhóm aryl là nhóm một vòng hoặc hai vòng. Theo một số phương án, nhóm arylalkyl này là benzyl.

Thuật ngữ “heteroaryl” được dùng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ gốc hydrocacbon thơm một vòng hoặc nhiều vòng (ví dụ, có 2 hoặc 3 nhân ngưng tụ), có một hoặc nhiều nguyên tử khác loại trên nhân độc lập được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl này là nhóm một vòng hoặc hai vòng có 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Các nhóm heteroaryl làm ví dụ bao gồm,

nhưng không chỉ giới hạn ở, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, furyl, thienyl, imidazolyl, thiazolyl, indolyl, pyryl, oxazolyl, benzofuryl, benzothienyl, benzthiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, indazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, isothiazolyl, purinyl, carbazolyl, benzimidazolyl, indolinyl, pyrrolyl, azolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, benzisoxazolyl, imidazo[1,2-b]thiazolyl hoặc các nhóm tương tự. Nguyên tử cacbon hoặc các nguyên tử khác loại trên (các) nhân của nhóm heteroaryl này có thể được oxy hóa để tạo ra nhóm cacbonyl, nhóm N-oxit, hoặc nhóm sulfonyl (hoặc liên kết oxy hóa khác) hoặc nguyên tử nitơ có thể được tạo bậc bốn, với điều kiện bản chất thơm của nhân được bảo toàn. Theo một phương án, nhóm heteroaryl này là nhóm heteroaryl có 3 đến 10 cạnh. Theo phương án khác nhóm heteroaryl này là nhóm heteroaryl có 4 đến 10 cạnh. Theo phương án khác nhóm heteroaryl này là nhóm heteroaryl có 3 đến 7 cạnh. Theo phương án khác nhóm heteroaryl này là nhóm heteroaryl có 5 đến 6 cạnh.

Thuật ngữ “heteroarylalkyl” được dùng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm có công thức heteroaryl-alkyl-. Theo một số phương án, phần alkyl có 1 đến 4, 1 đến 3, 1 đến 2, hoặc 1 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, phần alkyl là metylen. Theo một số phương án, phần heteroaryl là nhóm một vòng hoặc hai vòng có 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

hoặc bazơ tự do của các hợp chất này phản ứng với lượng tỷ lệ của bazơ hoặc axit thích hợp trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ, hoặc trong hỗn hợp của cả hai loại; nói chung, môi trường không chứa nước như ete, etyl axetat, rượu (ví dụ, metanol, etanol, iso-propanol, hoặc butanol) hoặc axetonitril (ACN) được ưu tiên. Danh mục các muối thích hợp được tìm thấy trong tài liệu: *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 và *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), tất cả các tài liệu này được đưa vào đây hoàn toàn bằng cách viện dẫn.

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

Quy trình tổng hợp

Các hợp chất theo sáng chế, kể cả các muối của chúng, có thể được điều chế bằng cách áp dụng các kỹ thuật tổng hợp hữu cơ đã biết và có thể được tổng hợp theo quy trình tổng hợp bất kỳ trong số nhiều quy trình khả thi.

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

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

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

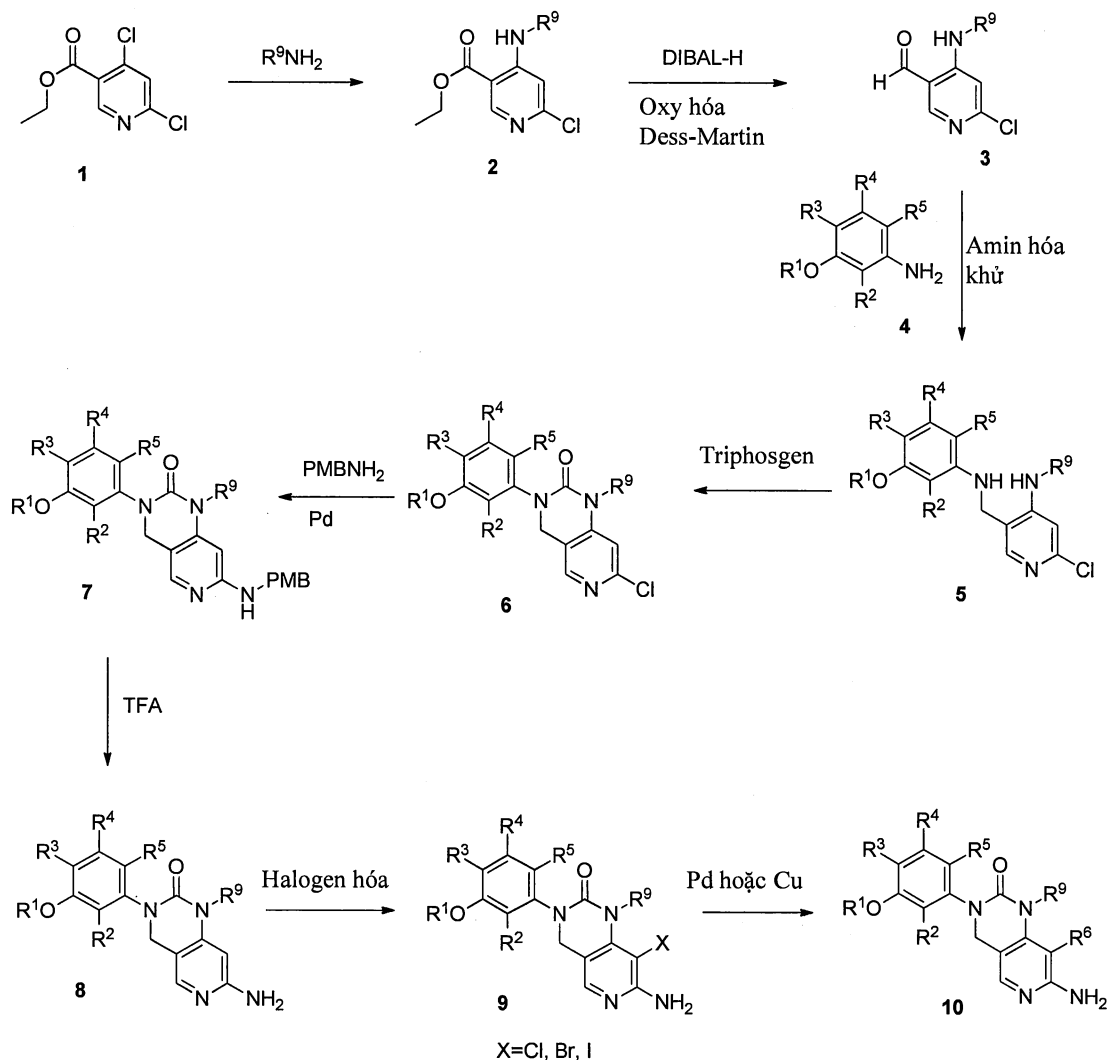
Các thuật ngữ “nhiệt độ môi trường”, “nhiệt độ trong phòng”, và “r.t.”, như được dùng trong bản mô tả này, được hiểu trong lĩnh vực kỹ thuật này, là nhiệt độ, ví dụ nhiệt độ của phản ứng, mà gần bằng nhiệt độ trong phòng nơi phản ứng được thực hiện, ví dụ, nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 30°C.

Các hợp chất theo sáng chế có thể điều chế được theo nhiều quy trình điều chế đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Phương pháp tổng hợp làm ví dụ để điều chế các hợp chất theo sáng chế được đề xuất trong các Sơ đồ dưới đây.

Một loạt chất dẫn xuất ure hai vòng có công thức 10 có thể được điều chế theo các phương pháp thể hiện trên Sơ đồ 1. Amino este có công thức 2 có thể được điều

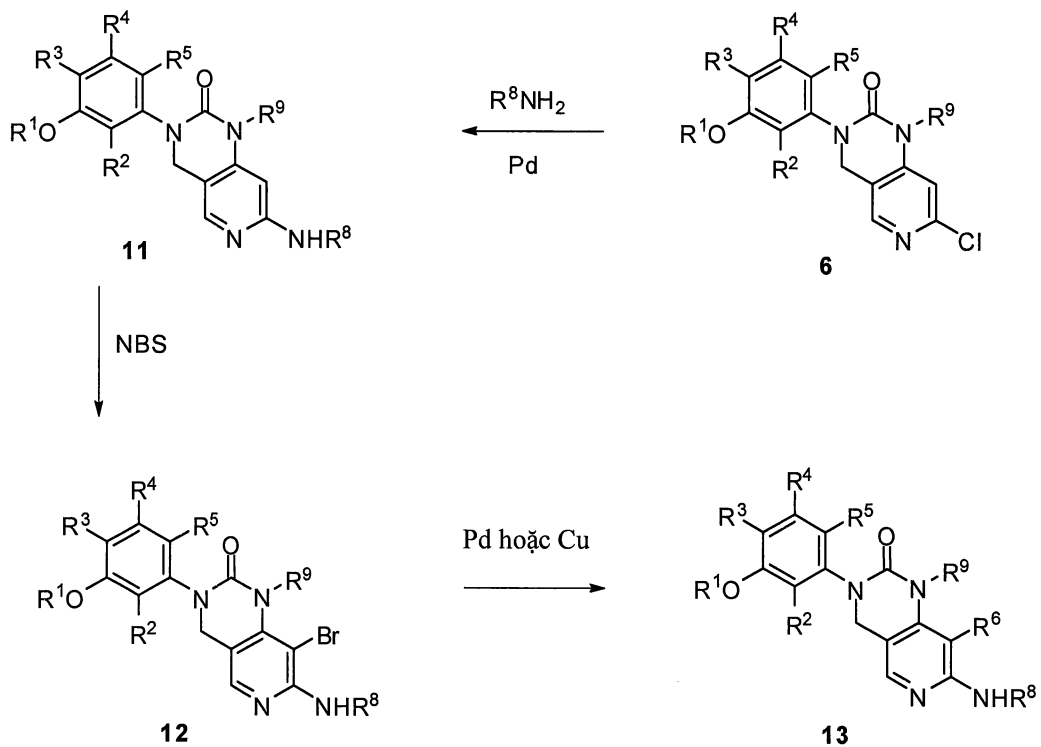
chế bằng cách xử lý các amin thích hợp R^9NH_2 bằng este 1. Este có công thức 2 tạo ra được đưa vào trình tự oxy hóa-khử để tạo ra aldehyt có công thức 3. Các chất phản ứng khử làm ví dụ bao gồm DIBAL-H (điisobutylnhôm hydrua), LAH (lithi nhôm hydrua), Super-H (lithi trietylbohhydrua), v.v.; và các chất oxy hóa làm ví dụ bao gồm periodinan Dess-Martin, MnO_2 , oxy hóa Swern, v.v.. Hợp chất anilin có công thức 5 được tổng hợp bằng cách liên hợp aldehyt có công thức 3 và anilin 4 thông qua phản ứng amin hóa khử. Tiếp đó, việc đóng vòng hợp chất điamino có công thức 5 có thể được thực hiện với triphosgen hoặc chất tương đương như cacbonylđiimidazol (CDI), phosgen, điphosgen, v.v. tạo ra các chất dẫn xuất ure hai vòng có công thức 6. Việc thế clorua bằng 4-metoxibenzylamin (PMB- NH_2) với sự trợ giúp của chất xúc tác paladi và sau đó khử bảo vệ đối với nhóm PMB (4-metoxibenzyl) bằng axit trifloaxetic (TFA) có thể tạo ra hợp chất aminopyridin có công thức 8. Việc halogen hóa nhân pyridin bằng chất phản ứng halogen hóa thích hợp, ví dụ, NBS (N-bromosuxinimit), NCS (N-closuxinimit), NIS (N-iodosuxinimit), v.v., có thể đưa halogen vào để xử lý thêm. Nhiều loại nhóm có thể được gắn qua phản ứng liên hợp được xúc tác bằng paladi bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phản ứng liên hợp Suzuki, liên hợp Stille, liên hợp Negishi, liên hợp Sonogashira, v.v. và phản ứng liên hợp Ullmann được xúc tác bằng đồng để tạo ra hợp chất có công thức 10.

Sơ đồ 1



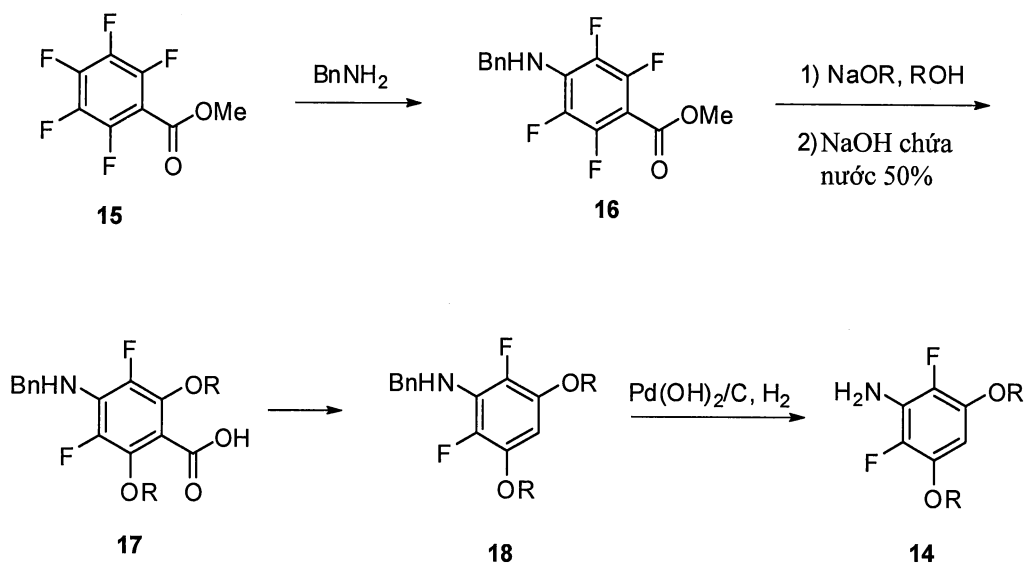
Một loạt chất dẫn xuất anilin có công thức 13 có thể được điều chế theo các phương pháp được thể hiện trên Sơ đồ 2. Việc thế clorua có công thức 6 bằng R^8-NH_2 với sự có mặt của chất xúc tác paladi có thể tạo ra hợp chất aminopyridin có công thức 11. Việc halogen hóa nhân pyridin bằng chất phản ứng halogen hóa thích hợp như NBS, NCS, NIS, v.v. có thể tạo ra hợp chất có công thức 12 để xử lý thêm. Việc liên hợp hợp chất có công thức 12 được xúc tác bởi paladi, ví dụ, theo phản ứng liên hợp Suzuki, liên hợp Stille, liên hợp Negishi, liên hợp Sonogashira, v.v. hoặc phản ứng liên hợp Ullmann được xúc tác bằng đồng có thể tạo ra hợp chất có công thức 13.

Sơ đồ 2



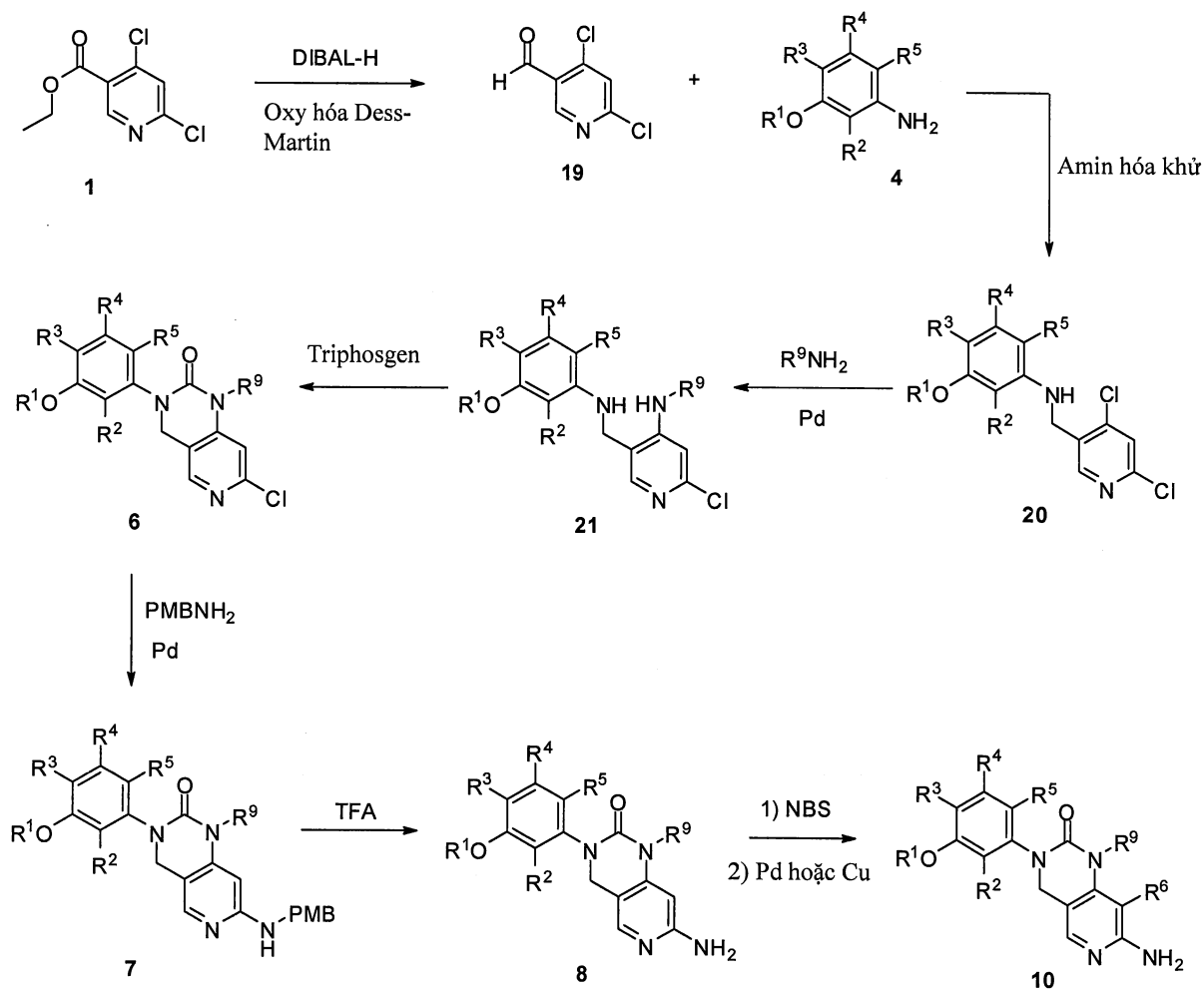
Một loạt chất dẫn xuất anilin có công thức 14 có thể được điều chế theo các quy trình thể hiện trên Sơ đồ 3. Việc thế flo trong hợp chất có công thức 15 bằng benzylamin ($BnNH_2$) để tạo ra anilin có công thức 16 mà có thể được chuyển hóa thành bis-ete bằng cách cho phản ứng với natri alkoxit thích hợp ($NaOR$, trong đó R là alkyl), tiếp theo là xà phòng hóa để tạo ra axit có công thức 17. Hợp chất có công thức 18 có thể thu được bằng cách tách nhóm carboxyl của axit benzoic có công thức 17, tiếp theo hydro hóa để loại bỏ nhóm bảo vệ để tạo ra anilin có công thức 14.

Sơ đồ 3



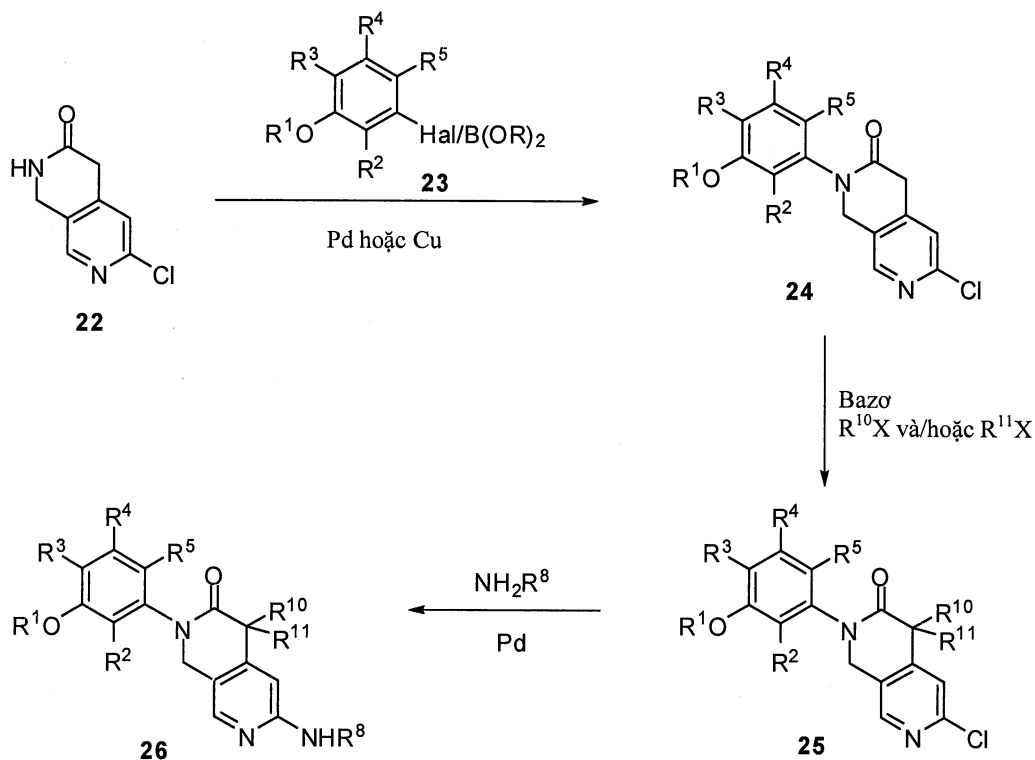
Quy trình thay thế khác để tổng hợp hợp chất có công thức 8 được thể hiện trên Sơ đồ 4. Este có công thức 1 được khử và được oxy hóa thành aldehyt tương ứng có công thức 19. Việc amin hóa khử aldehyt này bằng anilin có công thức 4 tạo ra anilin có công thức 20, mà có thể được đưa đến bước amin hóa xúc tác bằng paladi để tạo ra chất trung gian anilin có công thức 5. Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức 8 từ anilin có công thức 5 thực hiện theo cùng quy trình đã được bộc lộ trên Sơ đồ 1.

Sơ đồ 4



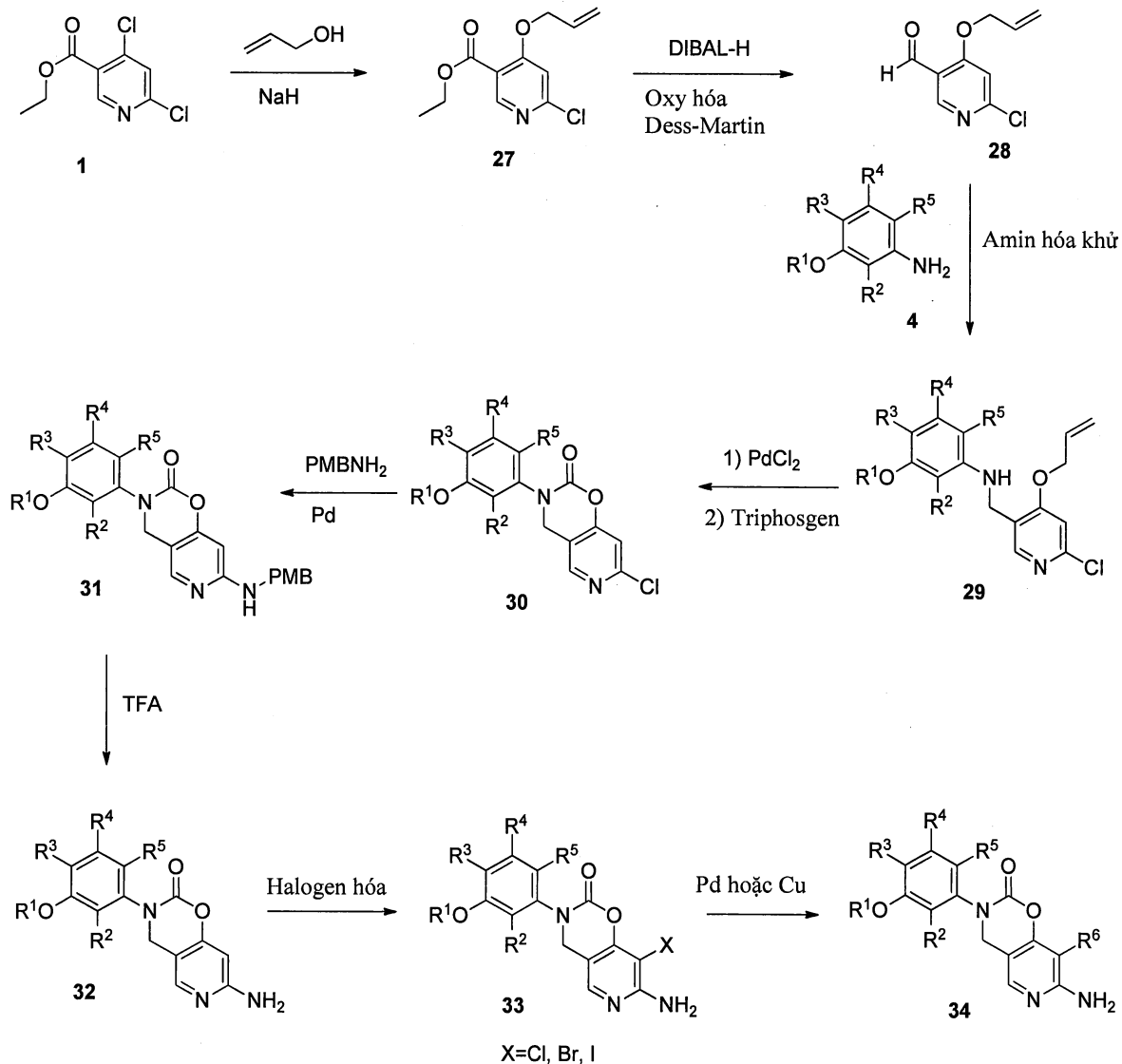
Các hợp chất có công thức 26 có thể được điều chế theo các phương pháp thể hiện trên Sơ đồ 5. Lactam có công thức 24 có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức 22 và 23 bằng cách sử dụng các phản ứng loại Buchwald–Hartwig được xúc tác bởi paladi hoặc các phản ứng N-aryl hóa loại Ullmann và loại Chan–Lam qua trung gian đồng. Lactam được thế α có công thức 25 có thể thu được bằng cách xử lý hợp chất có công thức 24 bằng bazơ, ví dụ, K_2CO_3 hoặc Cs_2CO_3 trong DMF hoặc axetonitril, và tiếp theo là bổ sung halogenua $R^{10}X$ và/hoặc $R^{11}X$ (X là halo như Cl hoặc Br). Clorua có công thức 25 có thể được chuyển hóa thành aminopyridin tương ứng có công thức 26 trong các điều kiện amin hóa Buchwald–Hartwig bằng cách sử dụng các chất phản ứng, ví dụ, $Pd(OAc)_2/Xantphos/Cs_2CO_3$ hoặc $Pd_2(dba)_3/BINAP/NaOtBu$, v.v..

Sơ đồ 5



Các hợp chất có công thức 34 có thể được điều chế theo các phương pháp thể hiện trên Sơ đồ 6. Este có công thức 27 có thể được điều chế bằng cách thế clorua chọn lọc bằng natri alyloxit. Este tạo ra có công thức 27 được đưa vào trình tự oxy hóa-khử để tạo ra aldehyt có công thức 28. Các chất phản ứng khử làm ví dụ bao gồm DIBAL-H (điisobutylnhôm hydrua), LAH (lithi nhôm hydrua), Super-H (lithi triethylbohđrua), v.v.; và các chất oxy hóa làm ví dụ bao gồm periodinan Dess-Martin, MnO_2 , oxy hóa Swern, v.v.. Hợp chất anilin có công thức 29 được tổng hợp bằng cách liên hợp aldehyt có công thức 28 với anilin có công thức 4 thông qua phản ứng amin hóa khử. Sau khi loại bỏ nhóm alyl bằng paladi điclorua, việc đóng vòng chất trung gian amino hydroxyl có thể được thực hiện với triphosgen hoặc chất tương đương như carbonylđiimidazol (CDI), phosgen, điphosgen, v.v. tạo ra các chất dẫn xuất cacbamatacacamat hai vòng có công thức 30. Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức 34 từ cacbamatacacamat có công thức 30 cũng theo quy trình tương tự như đã được bộc lộ trên Sơ đồ 1.

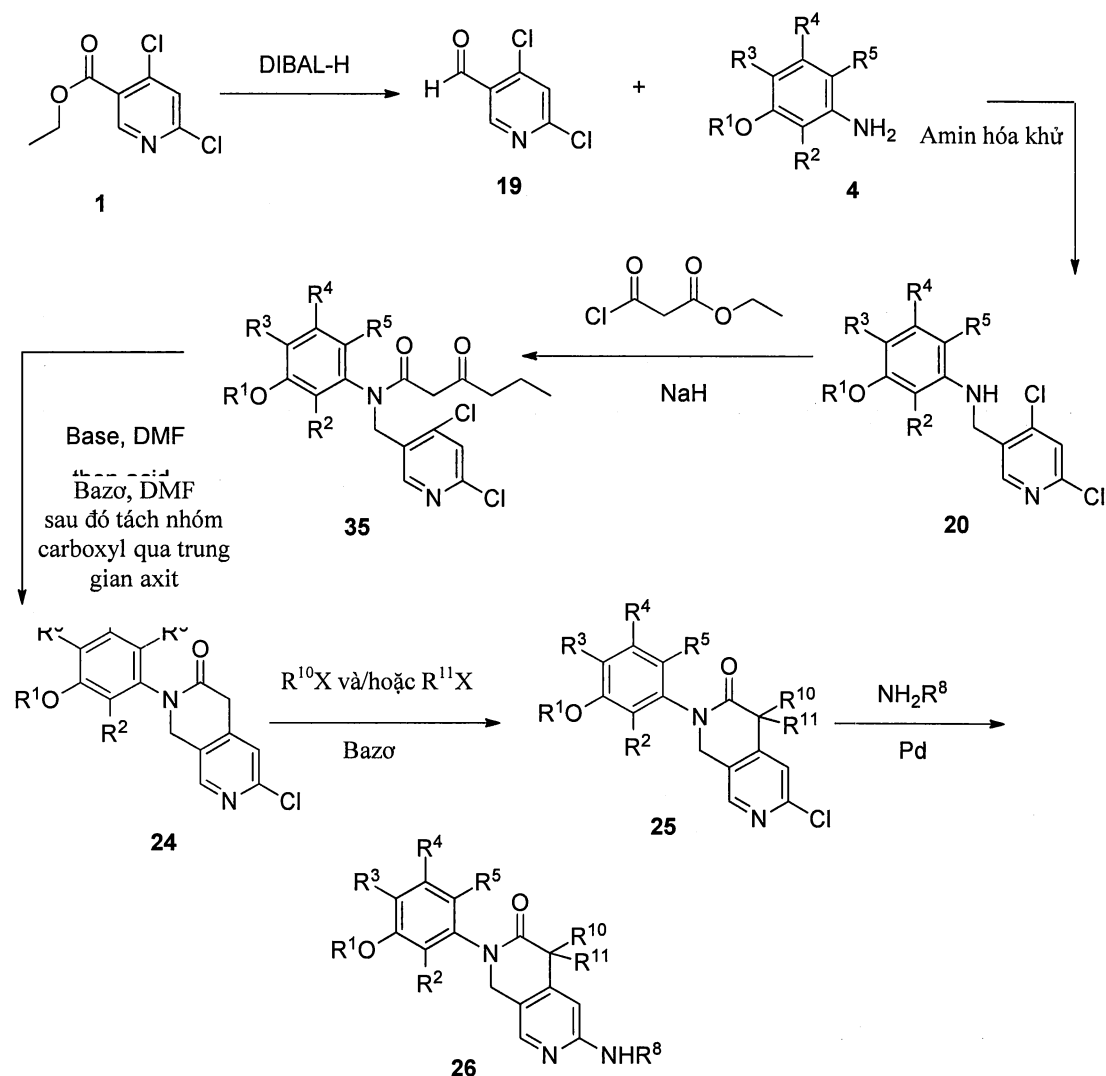
Sơ đồ 6



Quy trình thay thế khác để tổng hợp hợp chất có công thức 26 được thể hiện trên Sơ đồ 7. Este có công thức 1 được khử thành aldehyt tương ứng có công thức 19. Tiếp đó, amin hóa khử aldehyt có công thức 19 bằng anilin 4 tạo ra hợp chất có công thức 20, mà có thể được xử lý bằng etyl 3-clo-3-oxopropanoat với sự có mặt của NaH trong THF để tạo ra chất trung gian anilin có công thức 35. Lactam có công thức 24 có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất có công thức 35 bằng bazơ mạnh như, nhưng không chỉ giới hạn ở, NaH hoặc Cs_2CO_3 trong DMF, sau đó là bằng axit, ví dụ, tách nhóm carboxyl qua trung gian HCl . Lactam được thế α có công thức 25 có thể thu được bằng cách xử lý hợp chất có công thức 24 bằng bazơ thích hợp như, NaH hoặc

Cs_2CO_3 trong DMF và tiếp theo là bổ sung halogenua R^{10}X và/hoặc R^{11}X (X là halo như Cl hoặc Br). Clorua có công thức 25 có thể được chuyển hóa thành aminopyridin tương ứng 26 trong các điều kiện amin hóa Buchwald–Hartwig bằng cách sử dụng các chất phản ứng như, nhưng không chỉ giới hạn ở, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Xantphos}/\text{Cs}_2\text{CO}_3$ hoặc $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{BrettPhos}/\text{NaOtBu}$.

Sơ đồ 7



Phương pháp sử dụng

Các hợp chất theo sáng chế có thể ức chế hoạt tính của một hoặc nhiều enzym FGFR. Ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng để ức chế hoạt tính của enzym FGFR ở tế bào hoặc ở cá thể hoặc bệnh nhân có nhu cầu ức chế enzym này

bằng cách cho tế bào, cá thể, hoặc bệnh nhân đó dùng hợp chất theo sáng chế với lượng ức chế.

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

Làm các chất ức chế FGFR, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng để điều trị nhiều bệnh khác nhau liên quan đến sự biểu hiện bất thường hoặc hoạt tính bất thường của các enzym FGFR hoặc các phối tử FGFR.

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

Các bệnh ung thư khác nữa làm ví dụ bao gồm các khối u ác tính sinh huyết như bệnh bạch cầu hoặc u bạch huyết, chứng đa u tủy, u bạch huyết mạn tính, bệnh bạch cầu tế bào T ở người trưởng thành, u bạch huyết tế bào B, u bạch huyết tế bào T ở da, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, u bạch huyết dạng Hodgkin hoặc u bạch huyết không thuộc dạng Hodgkin, các khối u tân tạo tăng sinh tủy (ví dụ, chứng tăng hồng cầu vô căn, chứng tăng tiểu cầu bản chất, và xơ hóa tủy xương nguyên phát), chứng đại globulin huyết thanh thể Waldenstrom, u bạch huyết tế bào lông tóc, u bạch huyết sản sinh tủy xương mạn tính, u bạch huyết nguyên bào lympho cấp tính, u bạch huyết liên quan đến bệnh AIDS, và u bạch huyết Burkitt.

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

Ngoài các khối u tân tạo gây bệnh ung thư, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng để điều trị rối loạn ở bộ xương và rối loạn tế bào sụn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, loạn sản sụn, chứng loạn sản sụn nhẹ, còi cọc, hiện tượng loạn sản gây tử vong (thanatophoric dysplasia - TD) (các dạng lâm sàng TD I và TD II), hội chứng Apert, hội chứng Crouzon, hội chứng Jackson-Weiss, hội chứng nếp gấp da đầu Beare-Stevenson, hội chứng Pfeiffer, và hội chứng dính khớp sớm ở trẻ em.

Các hợp chất theo sáng chế còn có thể được dùng để điều trị các rối loạn giảm phosphat huyết bao gồm, ví dụ, bệnh còi xương giảm phosphat huyết liên quan đến tia X, bệnh còi xương giảm phosphat huyết lặn nhiễm sắc thể thường, bệnh còi xương giảm phosphat huyết trội nhiễm sắc thể thường, và chứng nhuyễn xương do khối u gây ra.

Các hợp chất theo sáng chế còn có thể được dùng để điều trị các bệnh liên quan đến u xơ, như bệnh triệu chứng hoặc rối loạn được đặc trưng bởi chứng xơ hóa. Ví dụ các bệnh liên quan đến u xơ bao gồm bệnh xơ gan, bệnh viêm cuộn tiểu cầu thận, chứng xơ hóa phổi, chứng xơ hóa hệ thống, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, và quá trình lành vết thương.

Các hợp chất theo sáng chế còn có thể được dùng để điều trị bệnh vảy nến, sẹo lồi, các rối loạn ở da bong rộp, chứng xơ vữa động mạch, chứng tái phát hẹp, các rối

loạn tăng sinh tế bào cấu trúc treo của tiểu cầu thận, bệnh tiểu cầu thận, bệnh thận do bệnh đái tháo đường gây ra, bệnh thận, và chứng tăng sản tuyến tiền liệt lành tính.

Các hợp chất theo sáng chế còn có thể được dùng để điều trị các bệnh khác nhau ở mắt bao gồm, ví dụ, bệnh thoái hóa điểm vàng ở mắt do lão hóa, bệnh thoái hóa điểm vàng ở mắt khô, tắc tĩnh mạch võng mạc do thiếu máu cục bộ, bệnh phù điểm vàng do bệnh tiểu đường gây ra, bệnh lý võng mạc do bệnh tiểu đường gây ra, và bệnh võng mạc do sinh non.

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

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

Thuật ngữ “cho tiếp xúc” được dùng trong bản mô tả này để chỉ việc nhóm các gốc được chỉ định lại với nhau trong hệ *in vitro* hoặc hệ *in vivo*. Ví dụ, việc “cho” enzym FGFR “tiếp xúc” với hợp chất theo sáng chế bao gồm việc cho cá thể hoặc bệnh nhân, như người, có FGFR, dùng hợp chất theo sáng chế, cũng như, ví dụ, đưa hợp chất theo sáng chế vào mẫu chứa chế phẩm tế bào hoặc chế phẩm tinh khiết chứa enzym FGFR.

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

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

Thuật ngữ “điều trị bệnh” hoặc “việc điều trị bệnh” được dùng trong bản mô tả này để chỉ 1) việc phòng bệnh; ví dụ, phòng bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn ở cá

thể có khả năng mắc bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn nhưng chưa mắc hoặc biểu hiện bệnh lý học hoặc triệu chứng học của bệnh; 2) việc ức chế bệnh; ví dụ, ức chế bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn ở cá thể mà đang mắc hoặc đang biểu hiện bệnh lý học hoặc triệu chứng học của bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn (tức là ngăn chặn sự phát triển tiếp của bệnh lý học và/hoặc triệu chứng học), hoặc 3) việc làm thuyên giảm bệnh; ví dụ, làm thuyên giảm bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn ở cá thể mà đang mắc hoặc đang biểu hiện bệnh lý học hoặc triệu chứng học của bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn (tức là đảo ngược bệnh lý học và/hoặc triệu chứng học).

Phép điều trị kết hợp

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

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

Các NRTI thích hợp làm ví dụ bao gồm zidovudin (AZT); didanosin (ddI); zalcitabine (ddC); stavudin (d4T); lamivudin (3TC); abacavir (1592U89); adefovir dipivoxil [bis(POM)-PMEA]; lobucavir (BMS-180194); BCH-10652; emtricitabine [(-)-FTC]; beta-L-FD4 (còn được gọi beta-L-D4C và được gọi là beta-L-2',3'-đicleoxy-5-flo-xytidine); DAPD, ((-)-beta-D-2,6,-diamino-purin dioxolan); và lodenosin (FddA). Các NNRTI thích hợp điển hình bao gồm nevirapine (BI-RG-587); delaviridine (BHAP, U-90152); efavirenz (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (1-(etoxy-metyl)-5-(1-metyletyl)-6-(phenylmetyl)-(2,4(1H,3H)-pyrimidin-2-ylideneamino)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-6-yl)-1H-pyrimidin-2-one); và (+)-calanolite A (NSC-675451) và B. Các chất ức chế proteaza thích hợp điển hình bao gồm

saquinavir (Ro 31-8959); ritonavir (ABT-538); indinavir (MK-639); nelfinavir (AG-1343); amprenavir (141W94); lasinavir (BMS-234475); DMP-450; BMS-2322623; ABT-378; và AG-1 549. Các tác nhân kháng virus khác bao gồm hydroxyurê, ribavirin, IL-2, IL-12, pentafusit và Yisum Project số 11607.

Các tác nhân thích hợp để sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế để điều trị bệnh ung thư bao gồm các tác nhân hóa trị liệu, các phương pháp điều trị bệnh ung thư đích, các phương pháp điều trị miễn dịch hoặc xạ trị. Các hợp chất theo sáng chế có thể có tác dụng khi kết hợp với các tác nhân kháng hormone để điều trị bệnh ung thư vú và các khối u khác. Các ví dụ thích hợp là các tác nhân kháng estrogen bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tamoxifen và toremifen, các chất ức chế aromataza bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, letrozol, anastrozol, và exemestan, adrenocorticosteroid (ví dụ, prednison), progestin (ví dụ, megastrol axetat), và các chất đối kháng thụ thể estrogen (ví dụ, fulvestrant). Các tác nhân kháng hormone thích hợp được dùng để điều trị ung thư tuyến tiền liệt và các bệnh khác ung thư còn có thể được kết hợp với các hợp chất theo sáng chế. Các tác nhân này bao gồm các chất kháng androgen bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, flutamit, bicalutamit, và nilutamit, các chất tương tự hormone giải phóng hormone hoàng thể hóa (LHRH) bao gồm leuprolit, goserelin, triptorelin, và histrelin, các chất đối kháng LHRH (ví dụ, degarelix), chất phong bế thụ thể androgen (ví dụ, enzalutamit) và các tác nhân mà ức chế sản sinh androgen (ví dụ, abirateron).

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

INC-280. Các tác nhân kháng Abl (hoặc Bcr-Abl) bao gồm imatinib, dasatinib, nilotinib, và ponatinib và các tác nhân kháng Alk (hoặc EML4-ALK) bao gồm crizotinib.

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

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

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

Các tác nhân thích hợp khác để sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế bao gồm các kết hợp hóa trị như vạch đôi trên cơ sở platin được dùng ở bệnh ung thư phổi và các u rắn khác (cisplatin hoặc carboplatin kèm gemcitabin; cisplatin hoặc carboplatin kèm doxorubicin; cisplatin hoặc carboplatin kèm paclitaxel; cisplatin hoặc

carboplatin kèm pemetrexed) hoặc gemxitabin kèm các phân tử liên kết paclitaxel (Abraxane®).

Các tác nhân hóa trị liệu hoặc các tác nhân kháng ung thư khác thích hợp bao gồm, ví dụ, các tác nhân alkyl hóa (bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nitơ mù tạt, các chất dẫn xuất etylenimin, alkyl sulfonat, nitrosoure và triazen) như uraxil mù tạt, clormetin, xyclophosphamit (CytosanTM), ifosfamit, melphalan, clorambuxil, pipobroman, trietylen-melamin, trietylenthiophosphoramin, busulfan, carmustin, lomustin, streptozoxin, đacarbazin, và temozolomit.

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

Các tác nhân hóa trị liệu hoặc các tác nhân kháng ung thư khác thích hợp bao gồm, ví dụ, các chất chống chuyển hóa (bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các chất đối kháng axit folic, các chất tương tự pyrimidin, các chất tương tự purin và các chất ức chế adenosin deaminaza) như metotrexat, 5-flouraxil, floxuridin, xytarabin, 6-mercaptopurin, 6-thioguanin, fludarabin phosphat, pentostatin, và gemxitabin.

Các tác nhân hóa trị liệu hoặc các tác nhân kháng ung thư khác thích hợp còn bao gồm, ví dụ, một số sản phẩm tự nhiên và các chất dẫn xuất của chúng (ví dụ, vinca alkaloit, thuốc kháng sinh kháng u, enzym, lymphokin và epipodophyllotoxin) như vinblastin, vincristin, vindesin, bleomycin, dactinomycin, daunorubixin, doxorubixin, epirubixin, idarubixin, ara-C, paclitaxel (TAXOLTM), mithramycin, deoxycoformycin, mitomycin-C, L-asparaginaza, các interferon (đặc biệt là IFN-a), etoposid, và teniposid.

Các tác nhân gây độc tế bào khác bao gồm navelben, CPT-11, anastrozol, letrozol, capecitabin, reloxafin, xyclophosphamit, ifosamit, và droloxafin.

Cũng thích hợp là các tác nhân gây độc tế bào như epidophyllotoxin; enzym chống ung thư; chất ức chế topoisomeraza; procarbazin; mitoxantron; các phức phối trí platin như cis-platin và carboplatin; các chất cải biến đáp ứng sinh học; các chất ức chế

sinh trưởng; các tác nhân điều trị kháng hormon; leucovorin; tegafur; và các yếu tố sinh trưởng sinh huyết.

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

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

Các tác nhân kháng ung thư khác còn bao gồm các tác nhân gia tăng hệ miễn dịch như các chất bổ trợ hoặc tác nhân rời chuyển tế bào T nuôi.

Vacxin chống ung thư bao gồm các tế bào đuôi gai, các peptit tổng hợp, vacxin ADN và virus tái tổ hợp.

Phương pháp dùng an toàn và hiệu quả hầu hết các tác nhân hóa trị liệu là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này. Ngoài ra, việc dùng chúng được bộc lộ trong các tài liệu thông thường. Ví dụ, việc dùng nhiều tác nhân hóa trị liệu được bộc lộ trong tài liệu: "Physicians' Desk Reference" (PDR, ví dụ, phiên bản 1996, của Medical Economics Company, Montvale, NJ), toàn bộ nội dung của nó được đưa hoàn toàn vào đây bằng cách viện dẫn.

Dược phẩm và dạng liều

Khi được dùng làm dược phẩm, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ở dạng dược phẩm mà là sự kết hợp hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, và ít nhất một chất mang dược dụng. Các dược phẩm này có thể được bào chế theo cách đã biết trong lĩnh vực dược, và có thể được dùng qua nhiều đường khác nhau, tùy theo mong muốn điều trị tại chỗ hay điều trị toàn thân và tùy theo vùng cần được điều trị. Có thể dùng khu trú (kể cả dùng ở mắt và màng nhầy, kể cả dùng trong mũi, âm đạo và phân phối qua đường trực tràng), qua đường phổi (ví dụ, bằng cách xông hoặc bơm bột hoặc sol khí vào, kể cả bằng máy khí dung; trong khí quản, trong mũi, biểu bì và qua da), qua đường mắt, qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Các phương pháp để phân phối qua đường mắt có thể bao gồm dùng khu trú (thuốc nhỏ mắt), tiêm

dưới kết mạc, tiêm quanh mắt hoặc tiêm vào trong buồng dịch kính hoặc đưa vào bằng ống thông bóng hoặc vật cài xen vào mắt bằng đặt được vào bao kết mạc bằng cách phẫu thuật. Cách dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dùng trong tĩnh mạch, trong động mạch, dưới da, trong khoang màng bụng, hoặc tiêm bắp hoặc truyền; hoặc trong sọ, ví dụ, nội tủy mạc hoặc trong não thất. Cách dùng ngoài đường tiêu hóa có thể ở dạng một liều cao đơn nhất, hoặc có thể, ví dụ, bằng bơm truyền liên tục. Các dược phẩm và các chế phẩm để dùng khu trú có thể bao gồm các miếng dán qua da, thuốc mỡ, các loại nước xúc, các loại kem bôi, các loại gel, thuốc nhỏ, viên đặt hậu môn, thuốc xịt, chất lỏng và bột. Chất mang thông thường dùng cho dược phẩm, dung dịch nước, nền bột hoặc nền dầu, các chất làm đặc và các chất tương tự có thể là cần thiết hoặc mong muốn.

Sáng chế còn bao gồm các dược phẩm mà chứa một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế nêu trên làm thành phần hoạt tính kết hợp với một hoặc nhiều chất mang dược dụng. Trong quá trình bào chế các dược phẩm theo sáng chế, thành phần hoạt tính thường được trộn với tá dược, pha loãng bằng tá dược hoặc được bao trong chất mang ở dạng, ví dụ, viên nang, gói nhỏ, gói giấy, hoặc vật chứa khác. Khi tá dược được dùng làm chất pha loãng, thì nó có thể là nguyên liệu rắn, bán rắn, hoặc lỏng, mà hoạt động như chất dẫn, chất mang hoặc môi trường cho thành phần hoạt tính. Do đó, các dược phẩm có thể ở dạng viên nén, viên tròn, bột, viên ngậm, gói nhỏ, viên con nhộng, cốm ngọt, hỗn dịch, nhũ tương, dung dịch, siro, sol khí (ở dạng rắn hoặc trong môi trường lỏng), thuốc mỡ chứa, ví dụ, đến 10% trọng lượng hoạt chất, viên nang gelatin mềm và cứng, viên đặt hậu môn, dung dịch vô trùng để tiêm, và bột được đóng gói vô trùng.

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

Một số ví dụ về tá dược thích hợp bao gồm lactoza, đextroza, sucroza, sorbitol, manitol, tinh bột, gôm acacia, canxi phosphat, alginat, tragacan, gelatin, canxi silicat, xenluloza vi tinh thể, polyvinylpyrrolidon, xenluloza, nước, siro, và metyl xenluloza.

Các chế phẩm có thể còn bao gồm: các tác nhân làm trơn như bột đá talc, magie stearat, và dầu khoáng; các tác nhân thẩm ướt; tác nhân nhũ hóa và tác nhân tạo huyền phù; các chất bảo quản như metyl- và propylhydroxy-benzoat; các chất tạo ngọt; và các tác nhân tạo vị. Các dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế sao cho tạo ra sự giải phóng thành phần hoạt tính nhanh, kéo dài hoặc chậm sau khi cho bệnh nhân dùng bằng cách áp dụng các quy trình đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

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

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

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

Các viên nén hoặc viên tròn theo sáng chế có thể được bao hoặc được trộn theo cách khác để tạo ra dạng liều có ưu điểm về tác động kéo dài. Ví dụ, viên nén hoặc viên tròn có thể chứa thành phần liều bên trong và thành phần liều bên ngoài, thành phần liều bên ngoài ở dạng lớp bao lên thành phần liều bên trong. Hai thành phần này có thể được tách biệt bằng lớp bao tan trong ruột có tác dụng chống lại quá trình phân

rã trong dạ dày và cho phép thành phần bên trong đi qua ở trạng thái nguyên vẹn đến tá tràng hoặc được tri hoãn giải phóng. Nhiều loại nguyên liệu có thể được sử dụng cho các lớp bọc hoặc bao tan trong ruột như vậy, các nguyên liệu này bao gồm nhiều axit polyme và các hỗn hợp của các axit polyme với các nguyên liệu như senlac, rượu xetylic, và xenluloza axetat.

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

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

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

Các dược phẩm được dùng cho bệnh nhân có thể ở dạng dược phẩm nêu trên. Các dược phẩm này có thể được tiết trùng theo các kỹ thuật tiết trùng nói chung, hoặc có thể được lọc tiết trùng. Dung dịch nước có thể được bao gói để sử dụng nguyên

dạng, hoặc được sấy đông khô, chế phẩm sấy đông khô được kết hợp với chất mang vô trùng chứa nước trước khi dùng. Độ pH của các chế phẩm chứa hợp chất này thường nằm trong khoảng từ 3 đến 11, tốt hơn là từ 5 đến 9 và tốt nhất là từ 7 đến 8. Cần phải hiểu rằng việc sử dụng các chất nhất định trong số các tá dược, chất mang, hoặc chất làm ổn định nêu trên sẽ tạo ra muối dược lý.

Liều điều trị bệnh của các hợp chất theo sáng chế có thể thay đổi tùy theo, ví dụ, mục đích sử dụng cụ thể mà việc điều trị nhắm đến, cách dùng của hợp chất này, sức khỏe và tình trạng của bệnh nhân, và quyết định của thầy thuốc kê đơn. Tỷ phần hoặc nồng độ của hợp chất theo sáng chế trong dược phẩm có thể thay đổi tùy theo nhiều yếu tố bao gồm liều lượng, các tính chất hóa học (ví dụ, tính kỵ nước), và đường dùng. Ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có thể được đưa vào dung dịch nước đệm sinh lý chứa khoảng 0,1% đến 10% trọng lượng/thể tích hợp chất này để dùng ngoài đường tiêu hóa. Một số khoảng liều lượng thông thường nằm trong khoảng từ 1µg/kg đến 1g/kg thể trọng mỗi ngày. Theo một số phương án, khoảng liều lượng nằm trong khoảng từ 0,01mg/kg đến 100mg/kg thể trọng mỗi ngày. Liều dùng có thể phụ thuộc vào các yếu tố như loại và mức độ diễn tiến của bệnh hoặc rối loạn này, tình trạng sức khỏe chung của bệnh nhân cụ thể, hiệu quả sinh học tương đối của hợp chất được chọn, thành phần của tá dược, và đường dùng của nó. Liều hữu hiệu có thể được ngoại suy từ đường cong liều lượng-đáp ứng thu được từ hệ thống thử nghiệm *in vitro* hoặc thử nghiệm trên mẫu động vật.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được tạo chế phẩm khi kết hợp với một hoặc nhiều thành phần hoạt tính bổ sung mà có thể bao gồm dược chất bất kỳ như các tác nhân kháng virus, các vaccin, các kháng thể, các chất tăng cường miễn dịch, các chất ức chế miễn dịch, các tác nhân chống viêm và các yếu tố tương tự.

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

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

được đánh dấu. Do đó, sáng chế bao gồm các thử nghiệm enzym FGFR mà chứa các hợp chất đã được đánh dấu như vậy.

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

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

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

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

Kit

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

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

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các quy trình thử nghiệm đối với các hợp chất theo sáng chế được nêu dưới đây. Quy trình tinh chế LC-MS điều chế một vài hợp chất trong số các hợp chất đã điều chế được được thực hiện trên hệ tách phân đoạn theo khối lượng Waters. Thiết lập thiết bị, quy trình và phần mềm kiểm soát cơ bản để vận hành các hệ này đã được bộc lộ một cách chi tiết trong tài liệu. Ví dụ, xem: "Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS", K. Blom, *J. Combi. Chem.*, 4, 295 (2002); "Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification", K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 5, 670 (2003); và "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 6, 874-883 (2004). Các hợp chất tách được thường được đưa đi đo phổ khối sắc ký lỏng (LCMS) phân tích để kiểm tra độ tinh khiết trong các điều kiện sau: Dụng cụ; seri Agilent 1100, LC/MSD, Cột: Waters SunFireTM C₁₈ 5μm, 2,1 x 5,0mm, các dung dịch đệm: pha động A: TFA 0,025% trong nước và pha động B: TFA

0,025% trong axetonitril; gradien 2% đến 80% B trong 3 phút với tốc độ dòng tốc độ dòng 1,5ml/phút.

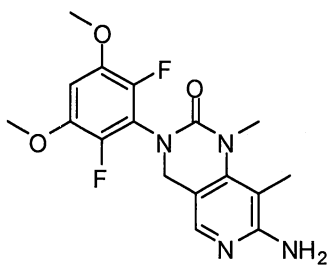
Một vài hợp chất trong số các hợp chất đã điều chế còn được tách trên quy mô điều chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo (RP-HPLC) với bộ dò MS hoặc sắc ký nhanh (silica gel) như được chỉ ra trong các ví dụ. Các điều kiện về cột sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo (RP-HPLC) là như sau:

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

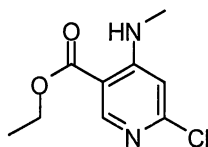
Tinh chế với độ pH = 10: cột Waters XBridge C₁₈ 5μm, 19 x 100mm, rửa giải bằng pha động A: NH₄OH 0,15% trong nước và pha động B: NH₄OH 0,15% trong axetonitril; tốc độ dòng là 30ml/phút, gradien tách được tối ưu hóa cho mỗi hợp chất bằng cách sử dụng quy trình tối ưu hóa phương pháp đặc hiệu với hợp chất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

Ví dụ 1

7-amino-3-(2,6-điflo-3,5-đimethoxyphenyl)-1,8-đimetyl-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on

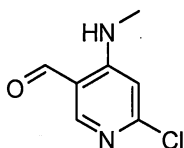


Bước 1: Ethyl 6-clo-4-(metylamino)nicotinat



Metylamin (8,52ml, 8,0M trong EtOH, 68,2mmol) được bổ sung nhỏ giọt ở 0°C vào dung dịch chứa 2,4-điclo-5-carbetoxypyridin (10,0g, 45,4mmol, mua từ Ark, danh mục số AK-25933) trong axetonitril (40ml). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 6 giờ trước khi nó được cô trong chân không. Cặn thô được đưa trực tiếp đến bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_9H_{12}ClN_2O_2$ $[M+H]^+$ m/z: 215,1; giá trị tìm được 215,1.

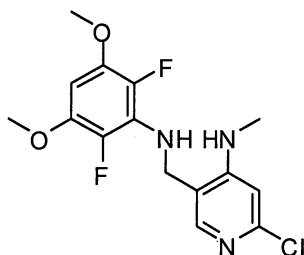
Bước 2: 6-clo-4-(metylamino)nicotinaldehyt



Diisobutylnhôm hydrua 1,0M trong THF (150ml, 150mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa ethyl 6-clo-4-(metylamino)nicotinat (11,0g, 50,2mmol) trong metylen clorua (400ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 6 giờ trước khi nó được dừng bằng dung dịch muối Rochelle. Sau khi khuấy trong thời gian 12 giờ, dung dịch nước được chiết bằng EtOAc (3×150ml) và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và cô trong chân không để tạo ra rượu thô. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_7H_{10}ClN_2O$ $[M+H]^+$ m/z: 173,0; giá trị tìm được 173,0.

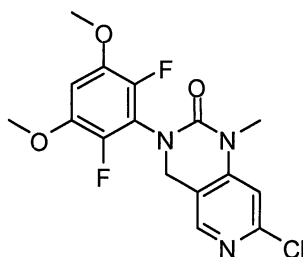
Natri bicacbonat (42g, 500mmol) và periodinan Dess-Martin (42g, 100mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa rượu thô trong metylen clorua (300ml). Hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 1 giờ trước khi nó được dừng bằng $Na_2S_2O_3$ (chứa nước bão hòa, 100ml) và $NaHCO_3$ (chứa nước bão hòa, 100ml). Pha nước được chiết bằng EtOAc (3×100ml) và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và cô trong chân không. Tinh chế theo phương pháp sắc ký cột nhanh để tạo ra aldehyt (6,2g, hiệu suất 80% sau hai bước). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_7H_8ClN_2O$ $[M+H]^+$ m/z: 171,0; giá trị tìm được 171,0.

Bước 3: 2-clo-5-{[(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)amino]metyl}-N-metylpyridin-4-amin



Natri triaxetoxiboxyđrua (3,6g, 17,0mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin (CAS #651734-54-2, LakeStar Tech, LSP-210C, Mè: 132-110-05: 1,07g, 5,68mmol) trong axit trifloaxetic (7,9ml, 0,1mol). Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong thời gian 2 phút trước khi dung dịch chứa 6-clo-4-(metylamin)-nicotinalđehyt (0,97g, 5,7mmol) trong metylen clorua (8,0ml) được bổ sung nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm trước khi nó được cô trong chân không để loại bỏ dư lượng axit trifloaxetic. Cặn được trung hòa bằng dung dịch NaHCO₃. Pha nước được chiết bằng EtOAc (3×10ml) và lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột nhanh để tạo ra anilin (1,36g, 68%). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₁₅H₁₇ClF₂N₃O₂ [M+H]⁺ m/z: 344,1; giá trị tìm được 344,1.

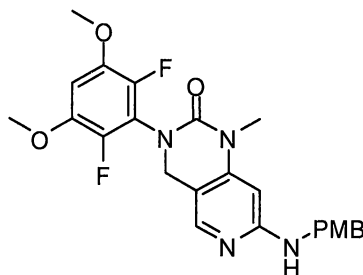
Bước 4: 7-clo-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



Trietylamin (0,41ml, 2,9mmol) và triphosgen (70,0mg, 0,23mmol) ở 0°C được bổ sung vào hỗn hợp gồm đianilin (206mg, 0,60mmol) trong THF (6,0ml). Hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 1 giờ ở 0°C trước khi nó được dừng bằng natri cacbonat. Pha nước được chiết bằng EtOAc (3×10ml) và lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký

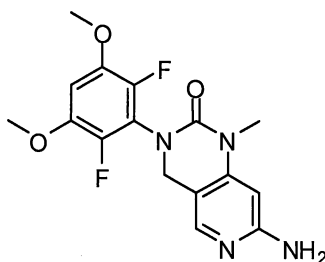
cột nhanh để tạo ra ure (190mg, 90%). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{16}H_{15}ClF_2N_3O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 370,1; giá trị tìm được 370,1.

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



Hỗn hợp gồm 4-metoxybenzylamin (2,65ml, 20,3mmol), 7-clo-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on (1,5g, 4,0mmol), paladi axetat (90mg, 0,4mmol), (R)-(+)-2,2'-bis(điphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (200mg, 0,4mmol) và xesi cacbonat (2,6g, 8,1mmol) trong 1,4-đioxan (30ml, 400mmol) được gia nhiệt ở 100°C trong thời gian 12 giờ. Hỗn hợp này được lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột nhanh để tạo ra anilin. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{24}H_{25}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 471,2; giá trị tìm được 471,2.

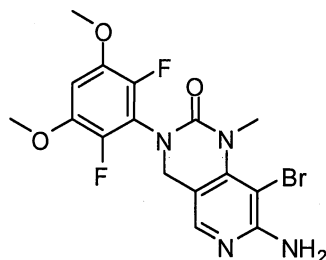
Bước 6: 7-amino-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



Dung dịch chứa 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-[(4-metoxybenzyl)amino]-1-metyl-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on (1,1g, 2,3mmol) trong TFA (10,0ml) được gia nhiệt đến 85°C trong thời gian 3 giờ trước khi nó được cô trong chân không và trung hòa bằng dung dịch natri bicacbonat. Pha nước được chiết bằng EtOAc (3×20ml) và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột nhanh để tạo ra anilin

(0,55g, 67%). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{16}H_{17}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 351,1; giá trị tìm được 351,1.

Bước 7: 7-amino-8-bromo-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



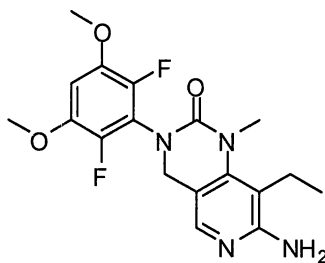
NBS (23mg, 0,13mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 7-amino-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on (37mg, 0,106mmol) trong axetonitril (2,0ml). Hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 1 giờ trước khi nó được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột nhanh để tạo ra bromua. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{16}H_{16}BrF_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 429,1; giá trị tìm được 429,1.

Bước 8: 7-amino-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1,8-đimetyl-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on

$Pd(dppf)Cl_2$ (8,0mg, 0,01mmol) và $ZnMe_2$ (dung dịch 2,0M trong toluen, 0,11ml, 0,22mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 7-amino-8-bromo-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on (34,0mg, 0,080mmol) trong 1,4-đioxan (0,8ml). Hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 1 giờ ở $110^\circ C$ trước khi nó được pha loãng bằng MeOH (4ml) và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao đảo pha (độ pH = 2) để tạo ra sản phẩm ở dạng muối TFA của nó. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{17}H_{19}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 365,1; giá trị tìm được 365,1. 1H NMR (500MHz, DMSO) δ 7,73 (s, 3H), 7,04 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,39 (s, 3H), 2,80ppm (s, 3H).

Ví dụ 2

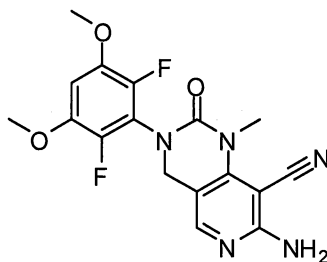
7-amino-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-etyl-1-metyl-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



Hợp chất này được tổng hợp theo cùng phương pháp đã nêu trong Ví dụ 1 bằng cách sử dụng diethyl kẽm (mua từ Sigma-Aldrich, danh mục số 220809) thay cho dimethyl kẽm. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{18}H_{21}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 379,1; giá trị tìm được 379,1.

Ví dụ 3

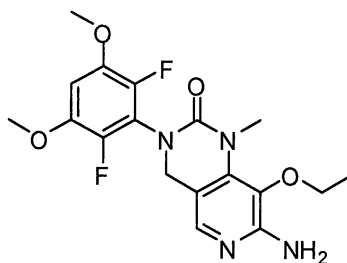
7-amino-3-(2,6-difluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-8-carbonitril



$Pd(dppf)Cl_2$ (4,0mg, 0,005mmol) và kẽm xyanua (8,2mg, 0,070mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 7-amino-8-bromo-3-(2,6-difluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methyl-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on (10,0mg, 0,0233mmol) trong DMF (1,0ml). Hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 1 giờ ở $180^\circ C$ trước khi nó được pha loãng bằng MeOH (4ml) và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao đảo pha (độ pH =2) để tạo ra sản phẩm. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{17}H_{16}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 376,1; giá trị tìm được 376,1. 1H NMR (500MHz, DMSO) δ 7,90 (s, 1H), 7,15 (s, 2H), 7,05 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,53 ppm (s, 3H).

Ví dụ 4

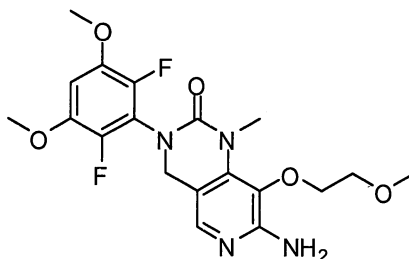
7-amino-3-(2,6-difluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-8-etoxy-1-methyl-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



Đồng (10,0mg, 0,157mmol) và kali hydroxit (10,0mg, 0,178mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 7-amino-8-bromo-3-(2,6-điflo-3,5-đimethoxyphenyl)-1-metyl-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on (10,0mg, 0,0233mmol) trong etanol (1,0ml). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 150°C trong thời gian 3 giờ và sau đó được pha loãng bằng MeOH (4ml) và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao đảo pha (độ pH = 2). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{18}H_{21}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 395,1; giá trị tìm được 395,1. 1H NMR (500MHz, DMSO) δ 7,57 (s, 1H), 7,03 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,48 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,82 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,42 (s, 3H), 1,34 ppm (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

Ví dụ 5

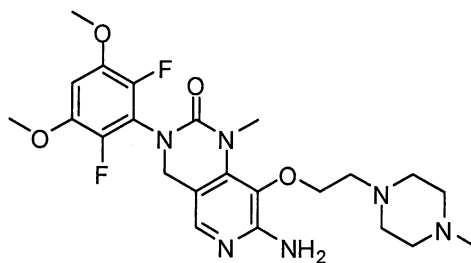
7-amino-3-(2,6-điflo-3,5-đimethoxyphenyl)-8-(2-methoxyethoxy)-1-metyl-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



Hợp chất này được tổng hợp theo cùng phương pháp đã nêu trong Ví dụ 4 bằng cách sử dụng 2-methoxyetanol thay cho etanol. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{19}H_{23}F_2N_4O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 424,2; giá trị tìm được 424,1.

Ví dụ 6

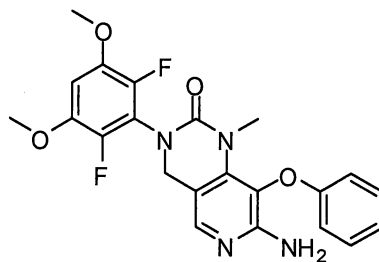
7-amino-3-(2,6-điflo-3,5-đimethoxyphenyl)-1-metyl-8-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



Hợp chất này được tổng hợp theo cùng phương pháp đã nêu trong Ví dụ 4 bằng cách sử dụng 2-(4-methylpiperazin-1-yl)etanol (mua từ Oakwood, danh mục số 021290) thay cho etanol. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{23}H_{31}F_2N_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 493,2; giá trị tìm được 493,2.

Ví dụ 7

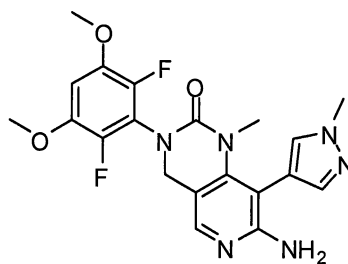
7-amino-3-(2,6-difluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methyl-8-phenoxy-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



Hợp chất này được tổng hợp theo cùng phương pháp đã nêu trong Ví dụ 4 bằng cách sử dụng phenol thay cho etanol. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{22}H_{21}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 443,1; giá trị tìm được 443,1.

Ví dụ 8

7-amino-3-(2,6-difluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methyl-8-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on

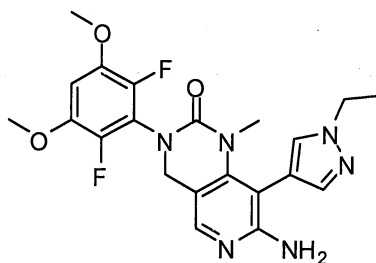


Kali cacbonat (8,6mg, 0,062mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (3,6mg, 0,0031mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 7-amino-8-bromo-3-(2,6-

điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on (theo Ví dụ 1, Bước 7: 9,0mg, 0,021mmol) và 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-4,5-đihydro-1H-pyrazol (6,5mg, 0,031mmol, mua từ Sigma-Aldrich, danh mục số 595314) trong 1,4-đioxan (0,6ml) /nước (0,15ml). Hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 2 giờ ở 110°C trước khi nó được pha loãng bằng MeOH (4ml) và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao đảo pha (độ pH =2) để tạo ra sản phẩm ở dạng muối TFA của nó. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{20}H_{21}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 431,2; giá trị tìm được 431,1. 1H NMR (500MHz, DMSO) δ 7,87 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,04 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,88 (s, 6H), 2,67 ppm (s, 3H).

Ví dụ 9

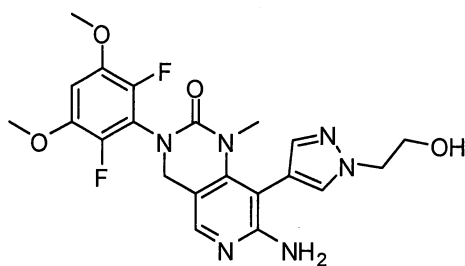
7-amino-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-8-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



Hợp chất này được tổng hợp theo cùng phương pháp đã nêu trong Ví dụ 8 bằng cách sử dụng 1-etyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-4,5-đihydro-1H-pyrazol (mua từ Combi-Blocks, danh mục số BB-8817) thay cho 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-4,5-đihydro-1H-pyrazol. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{21}H_{23}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 443,2; giá trị tìm được 443,1.

Ví dụ 10

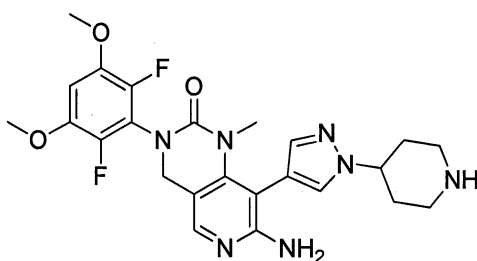
7-amino-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-[1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1-metyl-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



Hợp chất này được tổng hợp theo cùng phương pháp đã nêu trong Ví dụ 8 bằng cách sử dụng 2-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl]etanol thay cho 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol (mua từ Syntech Solution, danh mục số BH-3012). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{21}H_{23}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 461,2; giá trị tìm được 461,2.

Ví dụ 11

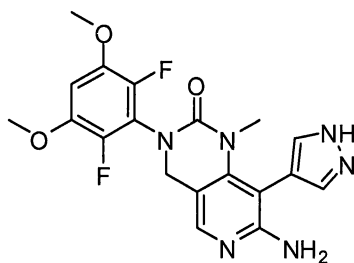
7-amino-3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metyl-8-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



Hợp chất này được tổng hợp theo cùng phương pháp đã nêu trong Ví dụ 8 bằng cách sử dụng axit {1-[1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl}boronic (mua từ Combi-Blocks, danh mục số BB-6007) thay cho 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol. Sau khi phản ứng đã hoàn thành, nó được pha loãng bằng TFA (4ml) và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao đảo pha để tạo ra sản phẩm. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{24}H_{28}F_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 500,2; giá trị tìm được 500,1.

Ví dụ 12

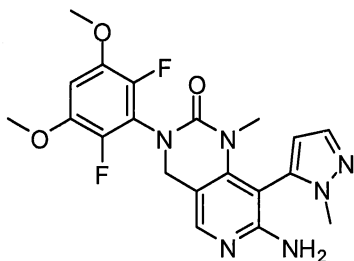
7-amino-3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metyl-8-(1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



Hợp chất này được tổng hợp theo cùng phương pháp đã nêu trong Ví dụ 8 bằng cách sử dụng 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (mua từ Sigma-Aldrich, danh mục số 525057) thay cho 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol.. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{19}H_{19}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 417,1; giá trị tìm được 417,1.

Ví dụ 13

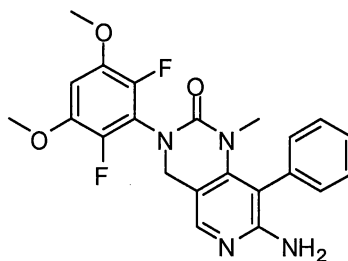
7-amino-3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metyl-8-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



Hợp chất này được tổng hợp theo cùng phương pháp đã nêu trong Ví dụ 8 bằng cách sử dụng 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (mua từ ChemBridge Corp., danh mục số 4003213) thay cho 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol.. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{20}H_{21}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 431,2; giá trị tìm được 431,1.

Ví dụ 14

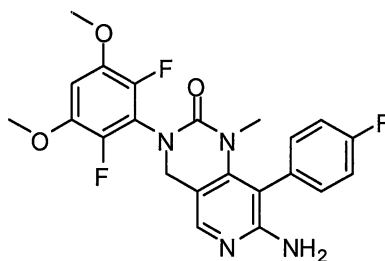
7-amino-3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metyl-8-phenyl-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



Hợp chất này được tổng hợp theo cùng phương pháp đã nêu trong Ví dụ 8 bằng cách sử dụng axit phenylboronic (mua từ Sigma-Aldrich, danh mục số 20009) thay cho 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol.. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{22}H_{21}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 427,2; giá trị tìm được 427,1.

Ví dụ 15

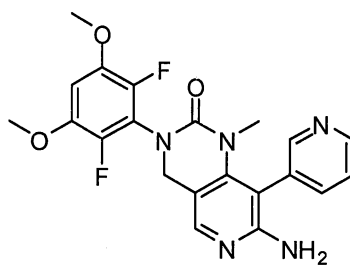
7-amino-3-(2,6-difluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-8-(4-flophenyl)-1-metyl-3,4-dihydro-pyrid-o[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



Hợp chất này được tổng hợp theo cùng phương pháp đã nêu trong Ví dụ 8 bằng cách sử dụng axit 4-flophenyl boronic (mua từ Sigma-Aldrich, danh mục số 417556) thay cho 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol.. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{22}H_{20}F_3N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 445,1; giá trị tìm được 445,1.

Ví dụ 16

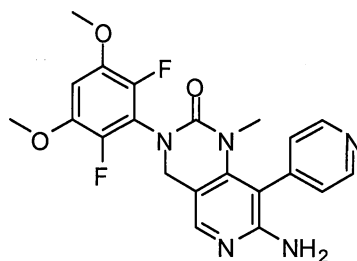
7-amino-3-(2,6-difluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-metyl-8-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



Hợp chất này được tổng hợp theo cùng phương pháp đã nêu trong Ví dụ 8 bằng cách sử dụng axit 3-pyridylboronic (mua từ Sigma-Aldrich, danh mục số 512125) thay cho 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol.. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{21}H_{20}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 428,1; giá trị tìm được 428,1.

Ví dụ 17

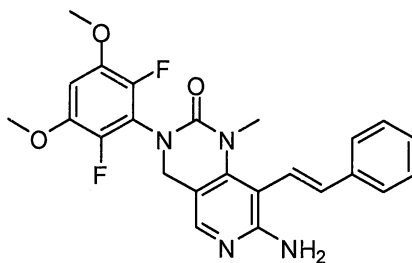
7-amino-3-(2,6-difluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-metyl-8-pyridin-4-yl-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



Hợp chất này được tổng hợp theo cùng phương pháp đã nêu trong Ví dụ 8 bằng cách sử dụng axit 4-pyridylboronic (mua từ Sigma-Aldrich, danh mục số 634492) thay cho 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol.. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{21}H_{20}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 428,1; giá trị tìm được 428,1.

Ví dụ 18

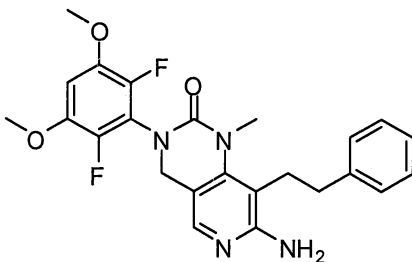
7-amino-3-(2,6-difluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-metyl-8-[(E)-2-phenylvinyl]-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



Hợp chất này được tổng hợp theo phản ứng liên hợp Suzuki bromua (theo Ví dụ 1, Bước 7) với axit (E)-2-phenylvinyl boronic (mua từ Sigma-Aldrich, danh mục số 473790) theo cùng phương pháp đã nêu trong Ví dụ 2. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{24}H_{23}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 453,2; giá trị tìm được 453,1.

Ví dụ 19

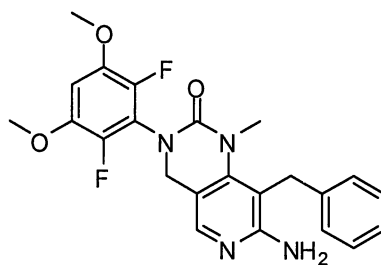
7-amino-3-(2,6-difluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methyl-8-phenylethyl-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



Paladi trên than (10,0mg) được bổ sung vào dung dịch chứa 7-amino-3-(2,6-difluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methyl-8-[(E)-2-phenylvinyl]-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on (10,0mg) trong MeOH (1ml). Hỗn hợp phản ứng này được giữ trong môi trường khí H_2 trong thời gian 2 giờ trước khi nó được lọc, và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao đảo pha (độ pH =2). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{24}H_{25}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 455,2; giá trị tìm được 455,1.

Ví dụ 20

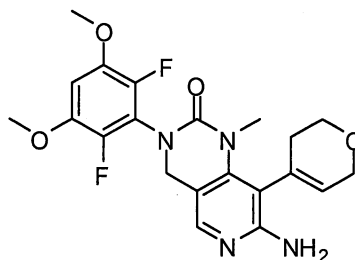
7-amino-8-benzyl-3-(2,6-difluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methyl-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



Hợp chất này được tổng hợp theo phản ứng liên hợp Suzuki bromua (theo Ví dụ 1, Bước 7) với 2-benzyl-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (mua từ Ark, danh mục số AK-23881) theo cùng phương pháp nêu trong Ví dụ 2. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{23}H_{23}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 441,1; giá trị tìm được 441,1.

Ví dụ 21

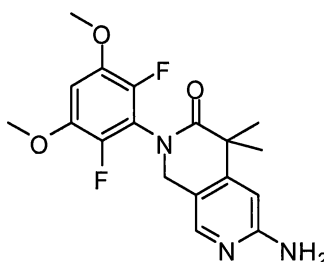
7-amino-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-(3,6-đihydro-2H-pyran-4-yl)-1-metyl-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



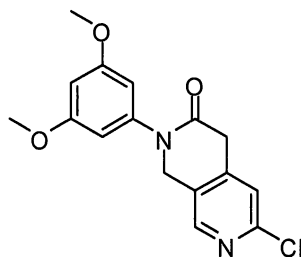
Hợp chất này được tổng hợp theo phản ứng liên hợp Suzuki bromua (theo Ví dụ 1, Bước 7) với 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-3,6-đihydro-2H-pyran (mua từ Sigma-Aldrich, danh mục số 721352) theo cùng phương pháp đã nêu trong Ví dụ 2. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{21}H_{23}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 433,2; giá trị tìm được 433,1.

Ví dụ 22

6-amino-2-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-4,4-đimetyl-1,2-đihydro-2,7-naphthyridin-3(4H)-on

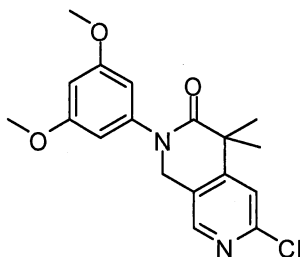


Bước 1. 6-clo-2-(3,5-đimetoxyphenyl)-1,4-đihydro-2,7-naphthyridin-3(2H)-on



Kali cacbonat (568mg, 4,11mmol), (1*R*,2*R*)-*N,N'*-đimetylxclohexan-1,2-diamin (77,9mg, 0,548mmol), đồng(I) iotua (52,1mg, 0,274mmol), và 3,5-đimetoxybromobenzen (446mg, 2,05mmol) được bổ sung lần lượt vào huyền phù đặc được khuấy chứa 6-clo-1,4-đihydro-2,7-naphthyridin-3(2*H*)-on (do Anichem cung cấp, danh mục sản phẩm số # NC1485, 250,0mg, 1,37mmol) trong 1,4-dioxan (3,8ml), ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở 90°C trong môi trường khí N₂. Sau thời gian 15 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hòa, và chiết bằng metylen clorua. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên MgSO₄, và sau đó được cô. Cặn được tinh chế trên silicagel (rửa giải bằng từ 0 đến 0% đến 40% EtOAc trong DCM) để tạo ra sản phẩm mong muốn (120mg). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₁₆H₁₆ClN₂O₃ [M+H]⁺ m/z: 319,1; giá trị tìm được 319,1.

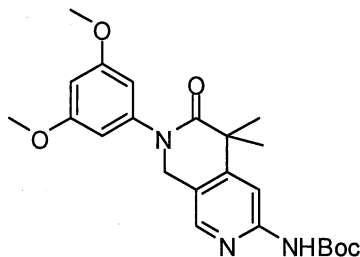
Bước 2. 6-clo-2-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-4,4-đimetyl-1,4-đihydro-2,7-naphthyridin-3(2H)-on



Xesi cacbonat (330mg, 1,0mmol) và metyl iotua (53μl, 0,85mmol) được bổ sung lần lượt ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch được khuấy chứa 6-clo-2-(3,5-đimetoxyphenyl)-1,4-đihydro-2,7-naphthyridin-3(2*H*)-on (109,0mg, 0,342mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (3,6ml). Sau thời gian 5 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hòa, và chiết bằng metylen clorua. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên MgSO₄, và sau đó được cô để tạo ra sản phẩm thô (110mg),

mà được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo không cần tinh chế. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{18}H_{20}ClN_2O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 347,1; giá trị tìm được 347,1.

Bước 3. *tert*-butyl [7-(3,5-đimethoxyphenyl)-5,5-đimetyl-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-2,7-naphthyridin-3-yl]cacbamat



Hỗn hợp được khuấy gồm 6-clo-2-(3,5-đimethoxyphenyl)-4,4-đimetyl-1,4-đihydro-2,7-naphthyridin-3(2H)-on (100,0mg, 0,288mmol), *t*-butyl cacbamat (40,5mg, 0,346mmol), (9,9-đimetyl-9H-xanten-4,5-diyl)bis(điphenylphosphin) (33mg, 0,058mmol), paladi axetat (6,5mg, 0,029mmol), và xesi cacbonat (93,9mg, 0,288mmol) trong 1,4-đioxan (5ml) được đun nóng ở 90°C trong môi trường khí N_2 . Sau thời gian 12 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa, và chiết bằng metylen clorua. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$, và sau đó được cô. Cặn được tinh chế trên silicagel (rửa giải bằng từ 0 đến 0% đến 40% EtOAc trong DCM) để tạo ra sản phẩm mong muốn (22mg). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{23}H_{30}N_3O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 428,2; giá trị tìm được 428,2.

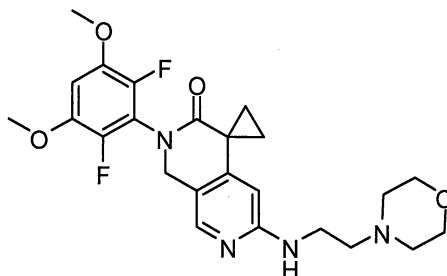
Bước 4. 6-amino-2-(2,6-điflo-3,5-đimethoxyphenyl)-4,4-đimetyl-1,4-đihydro-2,7-naphthyridin-3(2H)-on

1-(clometyl)-4-flo-1,4-điazoniabixyclo[2.2.2]octan đitetrafloborat (54,7mg, 0,154mmol) được bổ sung ở 0°C vào dung dịch được khuấy chứa *tert*-butyl [7-(3,5-đimethoxyphenyl)-5,5-đimetyl-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-2,7-naphthyridin-3-yl]cacbamat (22,0mg, 0,0515mmol) trong axetonitril (1,5ml). Sau đó, hỗn hợp thu được được làm nóng lên đến nhiệt độ trong phòng. Sau thời gian 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, và chiết bằng metylen clorua. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$, cô đến khô, và sau đó được hòa tan trong axit trifloaxetic (1,0ml) / metylen clorua (1,0ml, 16mmol). Sau thời gian 1 giờ, các chất bay hơi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo (RP-HPLC) (cột XBridge C18,

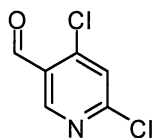
rửa giải bằng gradien axetonitril/ nước chứa TFA 0,05%, với tốc độ dòng 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn (2,0mg) ở dạng muối TFA của nó. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{18}H_{20}F_2N_3O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 364,1; giá trị tìm được 364,2.

Ví dụ 23

2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-6'-[(2-morpholin-4-yletyl)amino]-1',2'-đihydro-3'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'-on

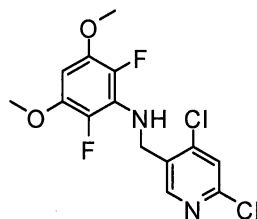


Bước 1: 4,6-điclonicotinalđehyt



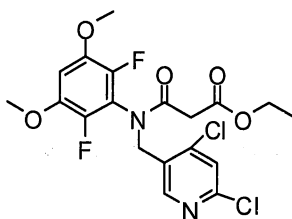
Dung dịch chứa diisobutylnhôm hydrua trong metylen clorua (50,0ml, 1,0M, 50,0mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch được khuấy chứa 2,4-điclo-5-carbetoxyppyridin (do Ark Pharm cung cấp, danh mục sản phẩm số AK-25933: 10,0g, 45,4mmol) trong metylen clorua (100,0ml) ở -78°C . Sau thời gian 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng dung dịch muối Rochelle bão hòa. Sau khi khuấy trong thời gian 12 giờ, dung dịch nước được chiết bằng DCM ($3 \times 150\text{ml}$). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 và cô trong chân không để tạo ra alđehyt thô (7,51g, 42,9mmol), mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_6H_4Cl_2NO$ $[M+H]^+$ m/z: 176,0; giá trị tìm được 176,0.

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



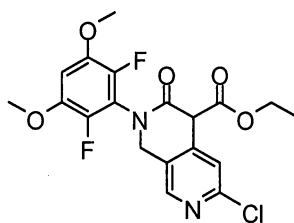
4,6-điclonicotinalđehyt (8,00g, 45,5mmol) được bổ sung thành các phần nhỏ ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch được khuấy chứa 2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin (CAS #651734-54-2, LakeStar Tech, LSP-210C, Mè: 132-110-05: 9,03g, 47,7mmol) và natri triaxetoxybohyđrua (38,0g, 180mmol) trong metylen clorua (60ml) / axit trifloaxetic (30ml). Sau thời gian 1 giờ, các chất bay hơi được loại bỏ trong chân không và dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (200ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được chiết bằng DCM (3×150ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô trên Na₂SO₄, và cô. Cặn được tinh chế trên silicagel (rửa giải bằng 0 đến 40% EtOAc trong hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn (15,0g). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₁₄H₁₃Cl₂F₂N₂O₂ [M+H]⁺ m/z: 349,0; giá trị tìm được 349,1.

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



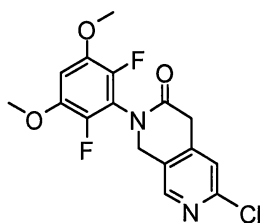
NaH (60% trọng lượng trong dầu khoáng, 421mg, 10,5mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch được khuấy chứa *N*-[[[(4,6-điclopyridin-3-yl)metyl]-2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin (3,50g, 10,0mmol) trong tetrahydrofuran (20ml). Sau thời gian 10 phút, ethyl malonyl clorua (1,92ml, 15,0mmol) được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

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



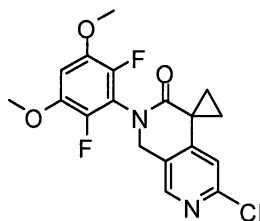
NaH (60% trọng lượng trong dầu khoáng, 337mg, 8,42mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch được khuấy chứa ethyl 3-[[4,6-dichloropyridin-3-yl)methyl](2,6-difluoro-3,5-dimethoxyphenyl)amino]-3-oxopropanoat (1,50g, 3,24mmol) trong DMF (15, ml). Sau đó, hỗn hợp thu được được làm nóng đến nhiệt độ 110°C. Sau thời gian 5 giờ, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, sau đó dung dịch nước NH₄Cl bão hòa (50ml) được bổ sung vào tạo ra chất kết tủa. Sau khi lọc, chất rắn được làm khô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô đã đóng vòng (0,95g, 2,23mmol) mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₁₉H₁₈ClF₂N₂O₅ [M+H]⁺ m/z: 427,1; giá trị tìm được 427,0.

Bước 5: 6-clo-2-(2,6-difluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-1,2-dihydro-2,7-naphthyridin-3(4H)-on



Hydroclorua (4,0M trong dioxan, 2ml, 8mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch được khuấy chứa 6-clo-2-(2,6-difluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2,7-naphthyridin-4-carboxylat (0,95g, 2,23mmol) trong 1,4-dioxan (5ml). Hỗn hợp thu được được làm nóng đến nhiệt độ 100°C. Sau khi khuấy ở 100°C trong thời gian 4 giờ, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội làm nguội đến nhiệt độ môi trường, được làm dừng bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, và chiết bằng DCM (3×100ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô trên Na₂SO₄, và cô. Cặn được tinh chế trên silicagel (rửa giải bằng 0 đến 30% EtOAc trong DCM) để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,75g, 2,12mmol). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₁₆H₁₄ClF₂N₂O₃ [M+H]⁺ m/z: 355,1; giá trị tìm được 355,1.

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



Xesi cacbonat (3,03g, 9,30mmol) và 1-bromo-2-clo-etan (701 μ l, 8,46mmol) được bổ sung lần lượt ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch được khuấy chứa 6-clo-2-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1,4-đihydro-2,7-naphthyridin-3(2H)-on (1,50g, 4,23mmol) trong DMF (10ml). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hòa, và chiết bằng DCM (3 $\times$ 75ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô trên Na₂SO₄, và cô. Cặn được tinh chế trên silicagel (rửa giải bằng 0 đến 50% EtOAc trong hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,20g, 3,15mmol). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₁₈H₁₆ClF₂N₂O₃ [M+H]⁺ m/z: 381,1; giá trị tìm được 381,1.

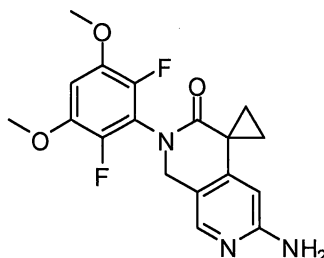
Bước 7: 2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-6'-[(2-morpholin-4-yletyl)amino]-1',2'-đihydro-3'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'-on

Đixyclohexyl(2',4',6'-triisopropyl-3,6-đimetoxybiphenyl-2-yl)phosphin (BrettPhos, do Aldrich cung cấp, danh mục sản phẩm số 718742: 70,5mg, 0,131mmol), natri *tert*-butoxit (126mg, 1,31mmol) và paladi axetat (29,5mg, 0,131mmol) được bổ sung lần lượt ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch được khuấy chứa 6'-clo-2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1',2'-đihydro-3'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'-on (250mg, 0,657mmol) và 2-morpholinoetanamin (214mg, 1,64mmol) trong 1,4-dioxan (6,0ml). Hỗn hợp thu được được sục N₂, sau đó được làm nóng đến nhiệt độ 110°C. Sau khi khuấy ở 110°C trong thời gian 45 phút, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội làm nguội đến nhiệt độ môi trường và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo (RP-HPLC) (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA 0,05%, với tốc độ dòng 60ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn (150mg) ở dạng muối TFA của nó. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₂₄H₂₉F₂N₄O₄ [M+H]⁺ m/z: 475,2; giá trị tìm được 475,2. ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,96 (s, 1 H), 7,06 (t, *J* = 10,0 Hz, 1 H), 6,22 (s, 1 H),

4,77 (s, 2 H), 3,88 (s, 6 H), 3,82 (br, 4 H), 3,65 (br, 2 H), 3,27-3,33 (m, 6 H), 1,71 (dd, $J = 7,0$ Hz, 4,0 Hz, 2 H), 1,43 (dd, $J = 7,0$ Hz, 4,0 Hz, 2 H) ppm.

Ví dụ 24

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

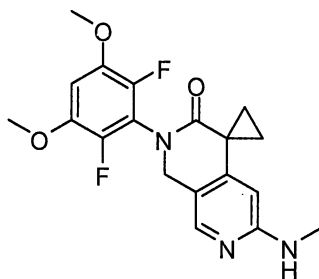


(*R*)-(+)-2,2'-bis(điphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (40,6mg, 0,0651mmol), natri *tert*-butoxit (125mg, 1,30mmol) và tris(đibenzylidenaxeton)đipaladi(0) (23,9mg, 0,0260mmol) lần lượt được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch đã được khuấy chứa 6'-clo-2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1',2'-đihydro-3'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'-on (theo Ví dụ 23, Bước 6: 248mg, 0,651mmol) và benzophenon imin (164μl, 0,977mmol) trong toluen (5ml). Hỗn hợp thu được được sục N₂ và được gia nhiệt đến 90°C. Sau khi khuấy trong thời gian 2 giờ ở 90°C, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và các chất bay hơi được loại bỏ trong chân không. Cặn được hòa tan trong tetrahydrofuran (5ml), sau đó dung dịch chứa hydroclorua trong nước (1,0M, 650μl, 0,65mmol) được bổ sung vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, hỗn hợp phản ứng này được cô và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo (RP-HPLC) (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA 0,05%, với tốc độ dòng 60ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn (202mg) ở dạng muối TFA của nó. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₁₈H₁₈F₂N₃O₃ [M+H]⁺ m/z: 362,1; giá trị tìm được 362,1. ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,90 (s, 1 H), 7,77 (br, 2H), 7,07 (t, $J = 10,0$ Hz, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 4,79 (s, 2 H), 3,89 (s, 6 H), 1,82 (dd, $J = 10,0$ Hz, 5,0 Hz, 2 H), 1,51 (dd, $J = 10,0$ Hz, 5,0 Hz, 2 H) ppm.

Ví dụ 25

2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-6'-(metylamin)-1',2'-đihydro-3'*H*-

spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'-on

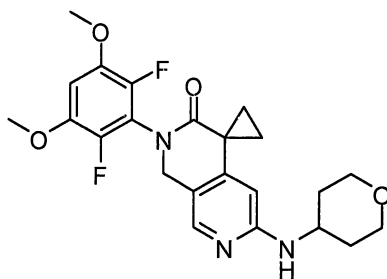


Dixyclohexyl(2',4',6'-triisopropyl-3,6-đimetoxybiphenyl-2-yl)phosphin

(BrettPhos, do Aldrich cung cấp, danh mục sản phẩm số 718742: 24,4mg, 0,0455mmol), natri *tert*-butoxit (52,4mg, 0,546mmol), và paladi axetat (10,2mg, 0,0455mmol) được bổ sung lần lượt ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch được khuấy chứa 6'-clo-2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1',2'-đihydro-3'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'-on (theo Ví dụ 23, Bước 6: 90,0mg, 0,236mmol) và *tert*-butyl metylcacbamat (89,5mg, 0,682mmol) trong 1,4-đioxan (3ml). Hỗn hợp thu được được sục N₂ và được gia nhiệt đến 90°C. Sau khi khuấy trong thời gian 45 phút ở 90°C, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và các chất bay hơi được loại bỏ trong chân không. Cặn được hòa tan trong DCM (1ml), sau đó TFA (1ml) được bổ sung vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, hỗn hợp phản ứng này được cô và sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo (RP-HPLC) (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA 0,05%, với tốc độ dòng 60ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn (32mg) ở dạng muối TFA của nó. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₁₉H₂₀F₂N₃O₃ [M+H]⁺ m/z: 376,1; giá trị tìm được 376,2. ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,90 (s, 1 H), 7,07 (t, *J* = 10,0 Hz, 1 H), 6,46 (s, 1 H), 4,80 (s, 2 H), 3,89 (s, 6 H),), 2,90 (s, 3 H) 1,79 (dd, *J* = 10,0 Hz, 5,0 Hz, 2 H), 1,56 (dd, *J* = 10,0 Hz, 5,0 Hz, 2 H) ppm.

Ví dụ 26

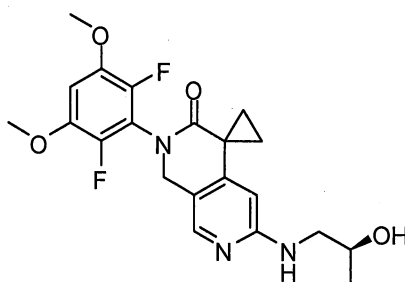
2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-6'-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylamino)-1',2'-đihydro-3'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình theo Ví dụ 23, Bước 7 với tetrahydro-2H-pyran-4-amin thay cho 2-morpholinoetanamin. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{23}H_{26}F_2N_3O_4$ (M+H)⁺: m/z = 446,2; giá trị tìm được: 446,2.

Ví dụ 27

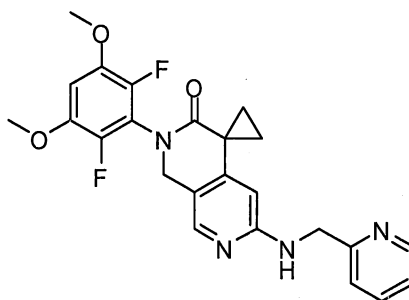
(S)-2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-6'-(2-hydroxypropylamino)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'(2'H)-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình theo Ví dụ 23, Bước 7, với (S)-1-aminopropan-2-ol thay cho 2-morpholinoetanamin. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{21}H_{24}F_2N_3O_4$ (M+H)⁺: m/z = 420,2; giá trị tìm được: 420,2.

Ví dụ 28

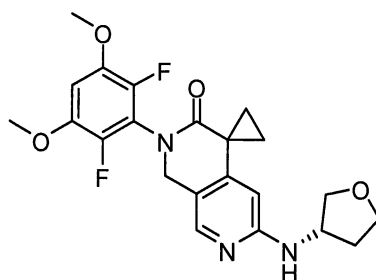
2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-6'-(pyridin-2-ylmethylamino)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'(2'H)-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình theo Ví dụ 23, Bước 7, với pyridin-2-ylmetanamin thay cho 2-morpholinoetanamin. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{24}H_{23}F_2N_4O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 453,2$; giá trị tìm được: 453,2.

Ví dụ 29

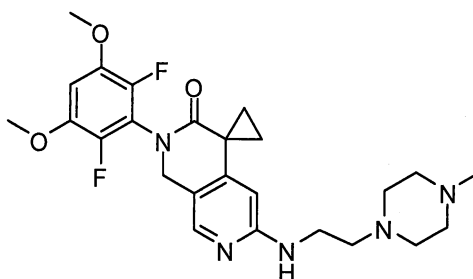
(*S*)-2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-6'-(tetrahydrofuran-3-ylamino)-1'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'(2'*H*)-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình theo Ví dụ 23, Bước 7, với (*S*)-tetrahydrofuran-3-amin thay cho 2-morpholinoetanamin. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{22}H_{24}F_2N_3O_4$ $(M+H)^+$: $m/z = 432,2$; giá trị tìm được: 432,2.

Ví dụ 30

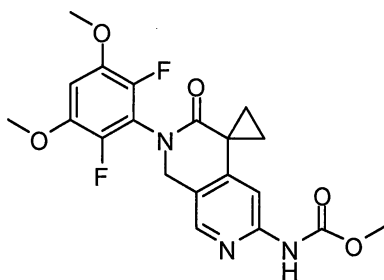
2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-6'-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)etylamino)-1'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'(2'*H*)-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình theo Ví dụ 23, Bước 7, với 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanamin thay cho 2-morpholinoetanamin. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{25}H_{32}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$: $m/z = 488,2$; giá trị tìm được: 488,2.

Ví dụ 31

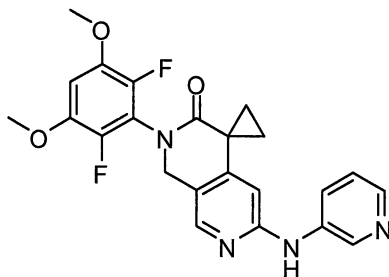
metyl 2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-đihydro-1'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-6'-ylcacbamat



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình theo Ví dụ 23, Bước 7, với metyl cacbamat thay cho 2-morpholinoetanamin. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{20}H_{20}F_2N_3O_5$ ($M+H$)⁺: $m/z = 420,1$; giá trị tìm được: 420,1.

Ví dụ 32

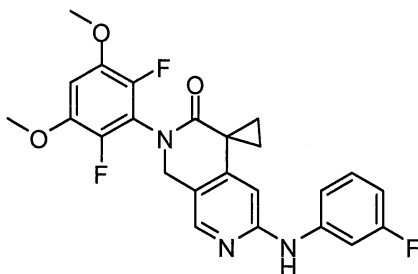
2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-6'-(pyridin-3-ylamino)-1'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'(2'*H*)-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình theo Ví dụ 23, Bước 7, với pyridin-3-amin thay cho 2-morpholinoetanamin. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{23}H_{21}F_2N_4O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 439,2$; giá trị tìm được: 439,2.

Ví dụ 33

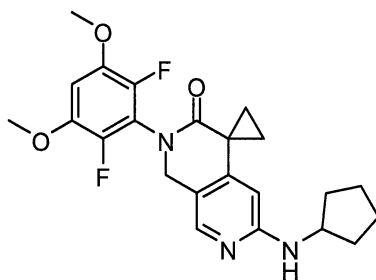
2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-6'-(3-flophenylamino)-1'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'(2'*H*)-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình theo Ví dụ 23, Bước 7, với 3-floanilin thay cho 2-morpholinoetanamin. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{24}H_{21}F_3N_3O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 456,2$; giá trị tìm được: 456,2.

Ví dụ 34

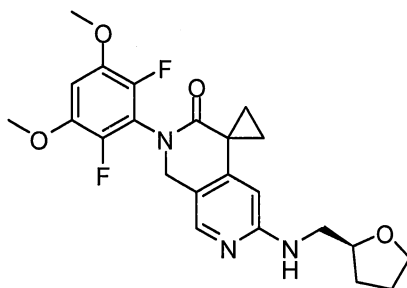
6'-(xyclopentylamino)-2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'(2'H)-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình theo Ví dụ 23, Bước 7, với xyclopentanamin thay cho 2-morpholinoetanamin. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{23}H_{26}F_2N_3O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 430,2$; giá trị tìm được: 430,2.

Ví dụ 35

(S)-2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-6'-((tetrahydrofuran-2-yl)metylamino)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'(2'H)-on

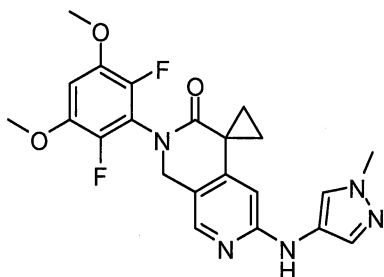


Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình

theo Ví dụ 23, Bước 7, với (S)-(tetrahydrofuran-2-yl)metanamin thay cho 2-morpholinoetanamin. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{23}H_{26}F_2N_3O_4$ (M+H)⁺: m/z = 446,2; giá trị tìm được: 446,2.

Ví dụ 36

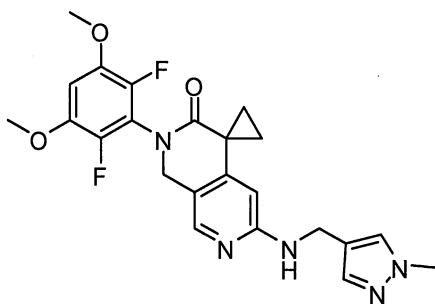
2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-6'-(1-metyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'(2'H)-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình theo Ví dụ 23, Bước 7, với 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin thay cho 2-morpholinoetanamin. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{22}H_{22}F_2N_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 442,2; giá trị tìm được: 442,2.

Ví dụ 37

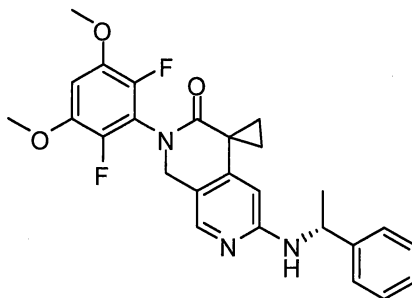
2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-6'-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metylamino)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'(2'H)-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình theo Ví dụ 23, Bước 7, với (1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metanamin thay cho 2-morpholinoetanamin. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{23}H_{24}F_2N_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 456,2; giá trị tìm được: 456,2.

Ví dụ 38

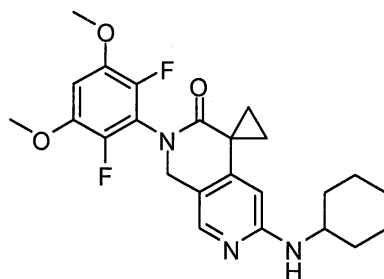
(R)-2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-6'-(1-phenyletylamino)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'(2'H)-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình theo Ví dụ 23, Bước 7, với (R)-1-phenyletanamin thay cho 2-morpholinoetanamin. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{26}H_{26}F_2N_3O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 466,2$; giá trị tìm được: 466,2.

Ví dụ 39

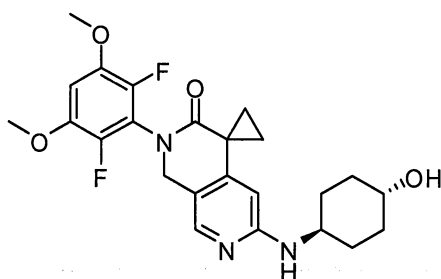
6'-(xyclohexylamino)-2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'(2'H)-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình theo Ví dụ 23, Bước 7, với xyclohexanamin thay cho 2-morpholinoetanamin. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{24}H_{28}F_2N_3O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 444,2$; giá trị tìm được: 444,2.

Ví dụ 40

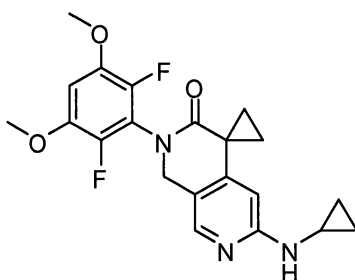
2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-6'-(*trans*-4-hydroxycyclohexylamino)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'(2'H)-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình theo Ví dụ 23, Bước 7, với *trans*-4-aminocyclohexanol thay cho 2-morpholinoetanamin. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{24}H_{28}F_2N_3O_4$ $(M+H)^+$: $m/z = 460,2$; giá trị tìm được: 460,2.

Ví dụ 41

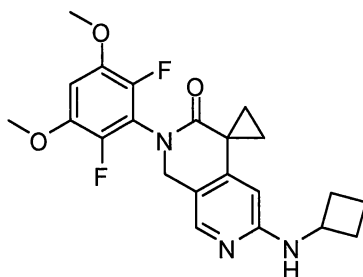
6'-(xyclopropylamino)-2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'(2'H)-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình theo Ví dụ 23, Bước 7, với xyclopropanamin thay cho 2-morpholinoetanamin. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{21}H_{22}F_2N_3O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 402,2$; giá trị tìm được: 402,2.

Ví dụ 42

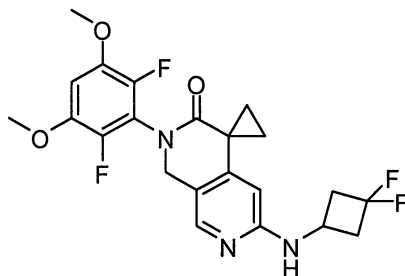
6'-(xyclobutylamino)-2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'(2'H)-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình theo Ví dụ 23, Bước 7, với xyclobutylamin thay cho 2-morpholinoetanamin. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{22}H_{24}F_2N_3O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 416,2$; giá trị tìm được: 416,2.

Ví dụ 43

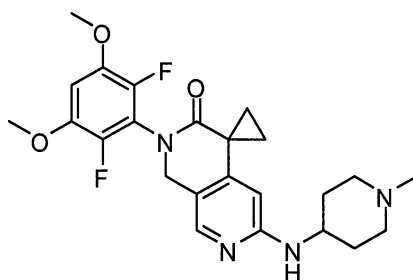
2'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-6'-(3,3-đifloxylobutylamino)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'(2'H)-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình theo Ví dụ 23, Bước 7, với 3,3-đifloxylobutanamin thay cho 2-morpholinoetanamin. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{22}H_{22}F_4N_3O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 452,2$; giá trị tìm được: 452,2.

Ví dụ 44

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

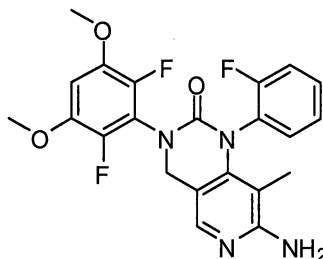


Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình theo Ví dụ 23, Bước 7, với 1-metylpiperidin-4-amin thay cho 2-morpholinoetanamin. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{24}H_{29}F_2N_4O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 459,2$; giá trị tìm được: 459,2.

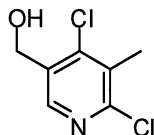
Ví dụ 45

7-amino-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2-flophenyl)-8-metyl-3,4-

đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on

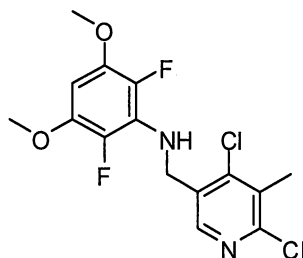


Bước 1: (4,6-điclo-5-metylpyridin-3-yl)metanol



Điisobutylnhôm hydrua (1,0M trong toluen, 18,0ml, 18,0mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch được khuấy chứa etyl 4,6-điclo-5-metylnicotinat (1,75g, 7,48mmol, Ark Pharm, danh mục sản phẩm số AK121795) trong metylen clorua (30ml) ở -78°C . Hỗn hợp thu được được khuấy ở -78°C trong thời gian 2 giờ, sau đó được làm dừng bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa. Hỗn hợp này được làm nóng đến nhiệt độ trong phòng, sau đó được chiết bằng DCM (3 x 20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel, rửa giải bằng MeOH trong DCM (0 đến 5%) để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,80g, 56%). Tính theo phương pháp LCMS cho $\text{C}_7\text{H}_8\text{Cl}_2\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 192,0$; giá trị tìm được: 192,0.

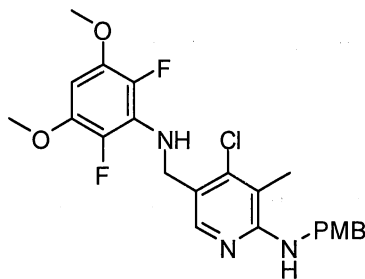
Bước 2: N-[(4,6-điclo-5-metylpyridin-3-yl)metyl]-2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin



N,N-diisopropyletylamin (1,45ml, 8,33mmol), tiếp theo là metansulfonyl clorua (0,42ml, 5,4mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa (4,6-điclo-5-metylpyridin-3-yl)metanol (0,80g, 4,2mmol) trong metylen clorua (20ml) ở 0°C . Hỗn hợp thu được được làm nóng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 2 giờ,

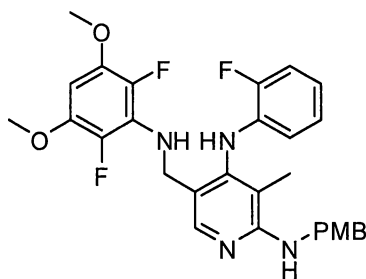
sau đó được làm dừng bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa. Hỗn hợp này được chiết bằng DCM (3x 50ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong N,N-diisopropyletylamin (3,5ml), sau đó 2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin (0,79g, 4,2mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, sau đó được làm dừng bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa, và chiết bằng etyl axetat (3 x 20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng etyl axetat trong hexan (0 đến 25%) để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,5g, 99%). Tính theo phương pháp LCMS cho $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 363,0$; giá trị tìm được: 363,0.

Bước 3: 4-clo-5-{[(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)amino]metyl}-N-(4-metoxybenzyl)-3-metylpyridin-2-amin



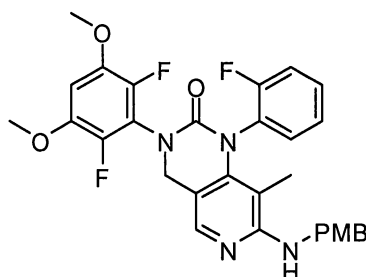
Hỗn hợp gồm N-[(4,6-điclo-5-metylpyridin-3-yl)metyl]-2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin (1,5g, 4,1mmol), benzenmetanamin, 4-metoxy- (1,1ml, 8,3mmol), (R)-(+)-2,2'-bis(điphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (0,26g, 0,42mmol), paladi axetat (0,093g, 0,41mmol) và xesi cacbonat (2,7g, 8,3mmol) trong 1,4-đioxan (10ml) được sục nitơ, sau đó được gia nhiệt đến 150°C và khuấy qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel, rửa giải bằng etyl axetat trong hexan (0 đến 25%) để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,0g, 52%). Tính theo phương pháp LCMS cho $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 464,2$; giá trị tìm được: 464,1.

Bước 4: 5-{[(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)amino]metyl}-N4-(2-flophenyl)-N2-(4-metoxybenzyl)-3-metylpyridin-2,4-điamin



2-floanilin (11mg, 0,098mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 4-clo-5-[[2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl]amino]metyl}-N-(4-metoxybenzyl)-3-metylpyridin-2-amin (32mg, 0,070mmol), paladi axetat (1,6mg, 0,0070mmol), (R)-(+)-2,2'-bis(điphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (4,4mg, 0,0070mmol), và xesi cacbonat (69mg, 0,21mmol) trong 1,4-đioxan (1,0ml). Hỗn hợp thu được được sục nitơ, sau đó được gia nhiệt đến 150°C và khuấy qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{29}H_{30}F_3N_4O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 539,2$; giá trị tìm được: 539,2.

Bước 5: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2-flophenyl)-7-[(4-metoxybenzyl)amino]-8- metyl-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



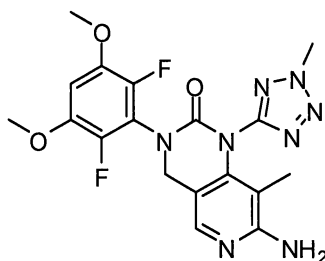
Triphosgen (21mg, 0,070mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa sản phẩm thô thu được từ bước 4 và N,N-điisopropyletylamin (73μl, 0,42mmol) trong tetrahydrofuran (2,0ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, sau đó dung dịch NaOH 2N (2ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở 30°C trong thời gian 1 giờ, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và chiết bằng etyl axetat (3 x 20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{30}H_{28}F_3N_4O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z = 565,2$; giá trị tìm được: 565,2.

Bước 6: 7-amino-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2-flophenyl)-8-metyl-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on

Sản phẩm thô thu được từ bước 5 được hòa tan trong 1ml TFA và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 85°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không. Cặn được hòa tan trong axetonitril, sau đó được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao đảo pha (độ pH =2) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{22}H_{20}F_3N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 445,1; giá trị tìm được: 445,2.

Ví dụ 46

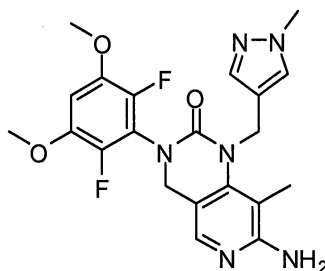
7-amino-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-metyl-1-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 45 với 2-metyl-2H-tetrazol-5-amin (do Combi-Blocks cung cấp, danh mục sản phẩm số #OR-5103) thay cho 2-floanilin ở bước 4. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{18}H_{19}F_2N_8O_3$ (M+H)⁺: m/z = 433,2; giá trị tìm được: 433,2.

Ví dụ 47

7-amino-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-metyl-1-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on

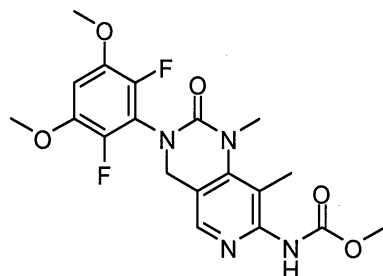


Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự các quy trình như được mô tả trong Ví dụ 45 với 1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metanamin

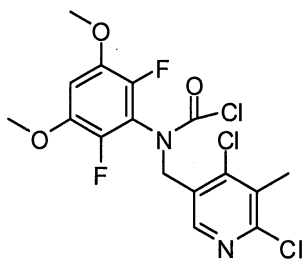
hydroclorua (J&W PharmLab, danh mục sản phẩm số #68R0166) thay cho 2-floanilin ở bước 4. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{21}H_{23}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 445,2$; giá trị tìm được: 445,1.

Ví dụ 48

metyl [3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1,8-đimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido [4,3-d]pyrimidin-7-yl]cacbamat

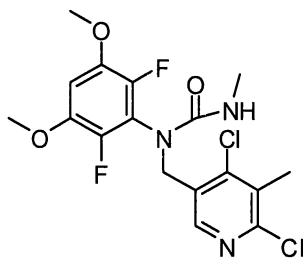


Bước 1: [(4,6-điclo-5-metylpyridin-3-yl)metyl](2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl) cacbamiccacbamic clorua



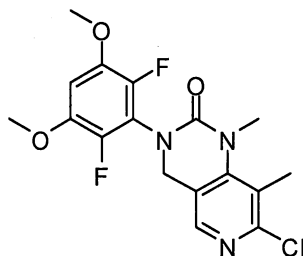
Triphosgen (0,61g, 2,1mmol), tiếp theo là pyridin (840 μ l, 10, mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa N-[(4,6-điclo-5-metylpyridin-3-yl)metyl]-2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin (theo Ví dụ 45, Bước 2: 1,25g, 3,44mmol) trong metylen clorua (30ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong thời gian 1 giờ, sau đó được pha loãng bằng metylen clorua và rửa bằng dung dịch HCl 1N. Tiếp đó, dung dịch nước được chiết bằng metylen clorua. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , sau đó được cô để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,45g, 99%) mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{16}H_{14}Cl_3F_2N_2O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 425,0$; giá trị tìm được: 425,0.

Bước 2: N-[(4,6-điclo-5-metylpyridin-3-yl)metyl]-N-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-N'-metylure



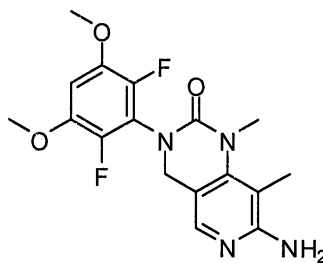
Metylamin (2M trong THF, 3,4ml, 6,8mmol) và N,N-điisopropyletylamin (3,0ml, 17mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa [(4,6-điclo-5-metylpyridin-3-yl)metyl](2,6-điflo-3,5- đimetoxyphenyl)cacbamiccacbamic clorua (1,45g, 3,41mmol) trong metylen clorua (6ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, sau đó được cô. Cặn được tinh chế trên cột silicagel để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,35g, 94%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{17}H_{18}Cl_2F_2N_3O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 420,1$; giá trị tìm được: 420,0.

Bước 3: 7-clo-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1,8-đimetyl-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



Hỗn hợp gồm N-[(4,6-điclo-5-metylpyridin-3-yl)metyl]-N-(2,6-điflo-3,5- đime-toxyphenyl)-N'-metylure (0,80g, 1,9mmol), xesi cacbonat (1,9g, 5,7mmol) trong N,N-đimetylformamit (7ml) trong bình phản ứng được khuấy ở 110°C qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được làm dừng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, và chiết bằng etyl axetat. Các chiết phẩm kết hợp được rửa bằng nước và nước muối sau đó được làm khô trên Na_2SO_4 và cô. Cặn được tinh chế trên cột silicagel để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,58g, 79%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{17}H_{17}ClF_2N_3O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 384,1$; giá trị tìm được: 384,1.

Bước 4: 7-amino-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1,8-đimetyl-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



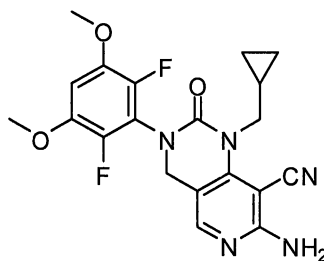
Hỗn hợp gồm 7-clo-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1,8-đimetyl-3,4-đihydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on (200mg, 0,5mmol), benzophenon imin (110μl, 0,68mmol), 2,2'-bis(điphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (32mg, 0,052mmol) và tris(đi-benzylidenaxeton)đipaladi(0) (20mg, 0,02mmol) trong toluen (4ml) được sục nito trong thời gian 5 phút. Hỗn hợp này được khuấy ở 90°C trong thời gian 2 giờ, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô. Cặn được tinh chế trên cột silicagel để tạo ra chất trung gian (210mg). Chất trung gian được hòa tan trong tetrahydrofuran (3ml), sau đó hydroclorua (1M trong nước, 0,3ml, 0,3mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ, sau đó được cô và cặn được tinh chế trên cột silicagel để tạo ra sản phẩm mong muốn (150mg). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{17}H_{19}F_2N_4O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 365,1$; giá trị tìm được: 365,1.

Bước 5: metyl [3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1,8-đimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido [4,3-d]pyrimidin-7-yl]cacbamat

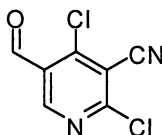
Metyl cloformat (38μl, 0,49mmol) và trietylamin (230μl, 1,6mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 7-amino-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1,8-đimetyl-3,4-đihydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on (120mg, 0,33mmol) trong metylen clorua (5ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo (độ pH =2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{19}H_{21}F_2N_4O_5$ ($M+H$)⁺: $m/z = 423,1$; giá trị tìm được: 423,1. ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,80 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,02 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,68 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,21 (s, 3H) ppm.

Ví dụ 49

7-amino-1-(xyclopropylmetyl)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-8-carbonitril

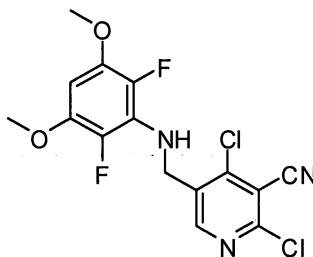


Bước 1: 2,4-điclo-5-formylnicotinonitril



Hỗn hợp gồm malononitril (2,0g, 30, mmol) và trimetylorthoacetat (4,0g, 33mmol) được gia nhiệt hồi lưu trong thời gian 3 giờ, sau đó nó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô để tạo ra (1-metoxetyliden)malononitril (3,7g) mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Dung dịch chứa (1-metoxetyliden)malononitril (2,0g, 16mmol) trong N,N-đimetylformamit (4,8g, 66mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào phosphoryl clorua (10g, 66mmol) ở 95°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 95°C trong thời gian 3 ngày, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng metylen clorua (50ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó nước (50ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ nữa. Hỗn hợp này được chiết bằng metylen clorua. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, sau đó được làm khô trên Na₂SO₄ và cô. Cặn được tinh chế trên cột silicagel để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,46g, 44%). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 10,44 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H) ppm.

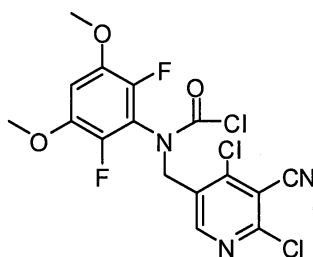
Bước 2: 2,4-điclo-5-[(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)amino]metyl}nicotinonitril



Dung dịch chứa 2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin (0,52g, 2,7mmol) trong metylen clorua (20ml) được bổ sung vào hỗn hợp gồm natri triaxetoxybohyđrua (1,0g,

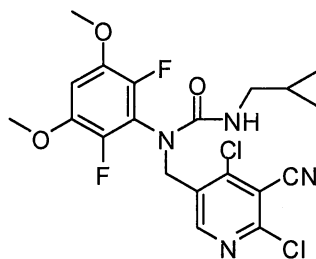
5,0mmol) trong axit trifloaxetic (2ml, 20mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 5 phút ở nhiệt độ trong phòng, sau đó dung dịch chứa 2,4-điclo-5-formylnicotinonitril (0,50g, 2,5mmol) trong metylen clorua (20ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó được trung hòa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa và chiết bằng metylen clorua. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, sau đó được làm khô trên Na_2SO_4 và cô. Cặn được tinh chế trên cột silicagel để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,87g, 93%). Tính theo phương pháp LCMS cho $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 374,0$; giá trị tìm được: 373,9.

Bước 3: [(4,6-điclo-5-xyanopyridin-3-yl)metyl](2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)cacbamic clorua



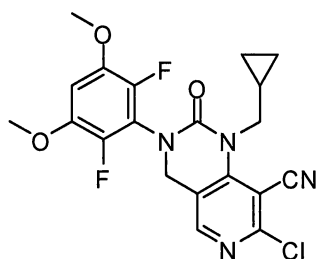
Triphosgen (0,38g, 1,3mmol), tiếp theo là pyridin (520 μl , 6,5mmol), được bổ sung vào dung dịch chứa 2,4-điclo-5-[(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)amino]metyl}-nicotinonitril (810mg, 2,2mmol) trong metylen clorua (30ml) ở 0°C . Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong thời gian 1 giờ, sau đó được pha loãng bằng metylen clorua và rửa bằng dung dịch HCl 1N. Sau đó, hỗn hợp này được chiết bằng metylen clorua. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, sau đó được làm khô trên Na_2SO_4 và cô để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,84g, 89%) mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Tính theo phương pháp LCMS cho $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Cl}_3\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 436,0$; giá trị tìm được: 435,8.

Bước 4: N'-(xyclopropylmetyl)-N-[(4,6-điclo-5-xyanopyridin-3-yl)metyl]-N-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)ure



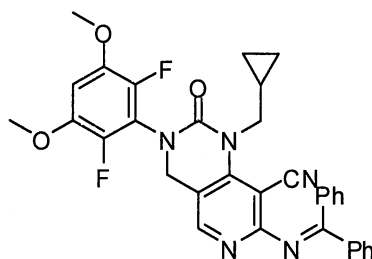
Xyclopropylmetylamin (8,9 μ l, 0,10mmol) và N,N-điisopropyletylamin (70 μ l, 0,40mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa [(4,6-điclo-5-xyanopyridin-3-yl)metyl](2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)cacbamic clorua (35mg, 0,080mmol) trong metylen clorua (1ml). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, sau đó được pha loãng bằng DCM và rửa bằng dung dịch nước HCl 1N. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô trên Na₂SO₄ và cô. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Tính theo phương pháp LCMS cho C₂₀H₁₉Cl₂F₂N₄O₃ (M+H)⁺: m/z = 471,1; giá trị tìm được: 471,1.

Bước 5: 7-clo-1-(xyclopropylmetyl)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro pyrido[4,3-d]pyrimidin-8-carbonitril



Hỗn hợp gồm sản phẩm thô thu được từ bước 4 và kali cacbonat (22mg, 0,16mmol) trong axetonitril (3ml) được gia nhiệt để hồi lưu và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng sau đó được pha loãng bằng DCM và rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, sau đó được cô. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Tính theo phương pháp LCMS cho C₂₀H₁₈ClF₂N₄O₃ (M+H)⁺: m/z = 435,1; giá trị tìm được: 434,7.

Bước 6: 1-(xyclopropylmetyl)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-[(điphenylmetylen)-amino]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro pyrido[4,3-d]pyrimidin-8-carbonitril



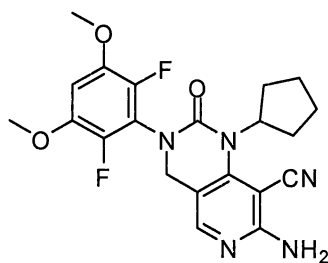
Hỗn hợp gồm sản phẩm thô thu được từ bước 5, bis(đibenzylidenaxeton)paladi(0) (5mg, 0,008mmol), (R)-(+)-2,2'-bis(điphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (5mg, 0,008mmol), natri tert-butoxit (15mg, 0,16mmol) và benzophenon imin (20, μ l, 0,12mmol) trong toluen (5ml) được hút chân không sau đó được nạp đầy nitơ. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 90°C và khuấy trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng sau đó được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM. Các chiết phẩm kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 , sau đó được cô. Cặn được tinh chế trên cột silicagel rửa giải bằng 0% đến 100% EtOAc/hexan để tạo ra sản phẩm mong muốn (13mg) ở dạng chất rắn màu vàng. Tính theo phương pháp LCMS cho $\text{C}_{33}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 580,2; giá trị tìm được: 580,0.

Bước 7: 7-amino-1-(xyclopropylmetyl)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxypheyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-8-carbonitril

Sản phẩm thu được từ bước 6 được hòa tan trong tetrahydrofuran (3ml), sau đó hydroclorua 1,0M trong nước (0,16ml, 0,16mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó được pha loãng bằng axetonitril và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Tính theo phương pháp LCMS cho $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 416,2; giá trị tìm được: 416,2.

Ví dụ 50

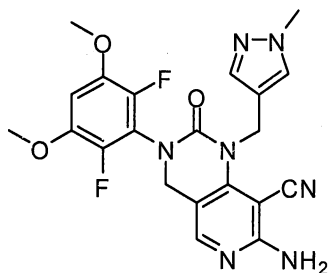
7-amino-1-xyclopentyl-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxypheyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-8-carbonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình như được mô tả trong Ví dụ 49 với xyclopentanamin thay cho xyclopropylmetylamin ở bước 4. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{21}H_{22}F_2N_5O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 430,2$; giá trị tìm được: 430,2.

Ví dụ 51

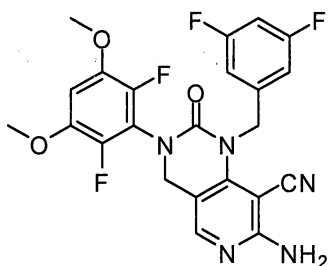
7-amino-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-8-carbonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự các quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 49 với 1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metanamin (AstaTech, danh mục sản phẩm số #BL009313) thay cho xyclopropylmetylamin ở bước 4. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{21}H_{20}F_2N_7O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 456,2$; giá trị tìm được: 456,0.

Ví dụ 52

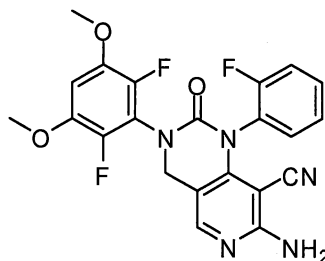
7-amino-1-(3,5-điflobenzyl)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-8-carbonitril



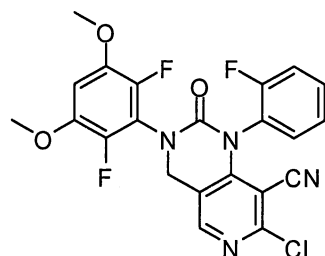
Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình như được mô tả trong Ví dụ 49 với 1-(3,5-điflophenyl)metanamin thay cho xyclopropylmetylamin ở bước 4. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{23}H_{18}F_4N_5O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 488,1; giá trị tìm được: 488,1.

Ví dụ 53

7-amino-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2-flophenyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-8-carbonitril



Bước 1: 7-clo-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2-flophenyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-8-carbonitril



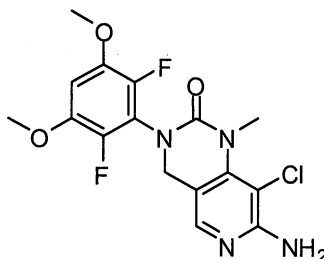
Hỗn hợp gồm [(4,6-điclo-5-xyanopyriđin-3-yl)metyl](2,6-điflo-3,5- đimetoxyphenyl)cacbamic clorua (35mg, 0,080mmol), 2-flo-benzenamin (9,8mg, 0,088mmol) và N,N-điisopropyletylamin (42μl, 0,24mmol) trong 1,2-đicloetan (0,4ml) được khuấy ở 90°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, sau đó kali cacbonat (25mg, 0,18mmol) và axetonitril (1ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở 90°C trong thời gian 4 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được cô và cặn được tinh chế trên cột silicagel để tạo ra sản phẩm mong muốn (30mg, 80%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{22}H_{15}ClF_3N_4O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 475,1; giá trị tìm được: 474,9.

Bước 2: 7-amino-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2-flophenyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro pyriđo[4,3-d]pyrimidin-8-carbonitril

Hợp chất này được điều chế từ 7-clo-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2-flophenyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-8-carbonitril bằng cách áp dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Ví dụ 49, bước 6 đến 7. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{22}H_{17}F_3N_5O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 456,1$; giá trị tìm được: 455,9.

Ví dụ 54

7-amino-8-clo-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



N-closuxinimit (17mg, 0,13mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 7-amino-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-3,4-đihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on (theo Ví dụ 1, bước 6: 15mg, 0,043mmol) trong DMF (1,0ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó nó được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (độ pH =2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{16}H_{16}ClF_2N_4O_3$ [$M+H$]⁺ m/z : 385,1; giá trị tìm được 385,1. ¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 7,75 (s, 1H), 7,15 (s, 2H), 7,02 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,45 (s, 3H) ppm.

Ví dụ A

Thử nghiệm enzym FGFR

Hiệu lực ức chế của các hợp chất làm ví dụ được đo theo thử nghiệm enzym mà thử nghiệm này đo mức độ peptit phosphoryl hóa bằng cách sử dụng phép đo FRET để phát hiện sự tạo thành sản phẩm. Các chất ức chế được pha loãng theo bậc trong DMSO và lượng 0,5μl được chuyển sang các lỗ của đĩa loại 384 lỗ. Đối với FGFR3, một lượng 10μl enzym FGFR3 (Millipore) đã pha loãng trong dung dịch đệm thử nghiệm (HEPES 50mM, MgCl₂10mM, EGTA 1mM, Tween-20,01%, DTT 5mM, độ pH=7,5) được bổ sung vào đĩa này và được ủ trước trong thời gian 5 phút đến 10 phút.

Các đối chứng thích hợp (mẫu không enzym và mẫu enzym không chất ức chế) được đưa vào đĩa. Thử nghiệm này được bắt đầu bằng cách bổ sung 10µl dung dịch chứa cơ chất peptit EQEDEPEGDYFEWLE đã được biotinyl hóa (SEQ ID NO: 1) và ATP (nồng độ cuối cùng lần lượt là 500nM và 140µM) trong dung dịch đệm thử nghiệm vào các lỗ. Đĩa này được ủ ở 25°C trong thời gian 1 giờ. Các phản ứng được kết thúc bằng cách bổ sung 10µl/lỗ dung dịch làm dừng (Tris 50mM, NaCl 150mM, BSA 0,5mg/ml, độ pH=7,8; EDTA 30mM với các chất phản ứng Perkin Elmer Lance ở 3,75nM Eu-kháng thể PY20 và 180nM APC-Streptavidin) vào. Đĩa này được để cân bằng trong thời gian ~1 giờ trước khi quét các lỗ trên đầu đọc đĩa PheraStar (BMG Labtech).

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

GraphPad prims3 được sử dụng để phân tích dữ liệu. Các trị số IC_{50} thu được bằng cách khớp dữ liệu vào phương trình về liều lượng-đáp ứng hình xichma có độ dốc biến đổi. $Y = \text{Đáy} + (\text{Đỉnh} - \text{Đáy}) / (1 + 10^{((\text{Log}IC_{50} - X) * \text{Độ dốc}))}$, trong đó X là logarit của nồng độ và Y là mức độ đáp ứng. Các hợp chất có IC_{50} bằng 1µM hoặc thấp hơn được xem là có hoạt tính.

Các hợp chất theo sáng chế được thấy là các chất ức chế của một hoặc nhiều FGFR1, FGFR2, và FGFR3 theo thử nghiệm nêu trên. Dữ liệu IC_{50} được thể hiện dưới đây trong Bảng 1. Ký hiệu “+” biểu thị IC_{50} thấp hơn 100nM.

Bảng 1

Ví dụ số	FGFR1 IC50 (nM)	FGFR2 IC50 (nM)	FGFR3 IC50 (nM)
1	+	+	+
2	+	+	+
3	+	+	+
4	+	+	+
5	+	+	+

6	+	+	+
7	+	+	+
8	+	+	+
9	+	+	+
10	+	+	+
11	+	+	+
12	+	+	+
13	+	+	+
14	+	+	+
15	+	+	+
16	+	+	+
17	+	+	+
18	+	+	+
19	+	+	+
20	+	+	+
21	+	+	+
22	+	+	+
23	+	+	+
24	+	+	+
25	+	+	+
26	+	+	+
27	+	+	+
28	+	+	+
29	+	+	+

30	+	+	+
31	+	+	+
32	+	+	+
33	+	+	+
34	+	+	+
35	+	+	+
36	+	+	+
37	+	+	+
38	+	+	+
39	+	+	+
40	+	+	+
41	+	+	+
42	+	+	+
43	+	+	+
44	+	+	+
45	+	+	+
46	+	+	+
47	+	+	+
48	+	+	+
49	+	+	+
50	+	+	+
51	+	+	+
52	+	+	+
53	+	+	+

54	+	+	+
----	---	---	---

Ví dụ B

Thử nghiệm tăng sinh /sống sót của tế bào FGFR

Khả năng của các hợp chất làm ví dụ trong việc ức chế sự sinh trưởng của tế bào tùy thuộc vào sự truyền tín hiệu FGFR đối với sự sống sót có thể được đo bằng cách sử dụng thử nghiệm về khả năng sống sót. Dòng tế bào tái tổ hợp biểu hiện quá mức FGFR3 của người được phát triển bằng cách chuyển nhiễm ổn định các tế bào pro-B Ba/F3 của chuột nhắt (nhận được từ Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) với plasmit mã hóa toàn bộ chiều dài của FGFR3 của người. Các tế bào lần lượt được chọn theo tính kháng puromyxin và mức độ tăng sinh khi có mặt heparin và FGF1. Một dòng tế bào được phân lập và được xác định tính chất về sự biểu hiện chức năng của FGFR3. Dòng Ba/F3-FGFR3 được dùng trong thử nghiệm tăng sinh tế bào, và các hợp chất được sàng lọc theo khả năng ức chế của chúng đối với sự tăng sinh/sống sót của tế bào. Các tế bào Ba/F3-FGFR3 được cấy vào đĩa nuôi cấy tế bào màu đen loại 96 lỗ ở mật độ 3500 tế bào/lỗ trong môi trường RPMI1640 chứa FBS 2%, Heparin 20ug/ml và FGF1 5ng/ml. Các tế bào được xử lý bằng 10μl dung dịch chứa nồng độ gấp 10 lần (10X) các hợp chất đã được pha loãng theo bậc (pha loãng bằng môi trường không chứa huyết thanh từ 5mM chấm DMSO) đến thể tích cuối cùng là 100μl/lỗ. Sau khi ủ trong thời gian 72 giờ, 100μl chất phản ứng Cell Titer Glo® (Promega Corporation) mà đo mức ATP trong tế bào được bổ sung vào từng lỗ. Sau 20 phút ủ và lắc, mức độ phát quang được đọc trên đầu đọc đĩa. Mức độ phát quang được chuyển đổi thành mức độ ức chế theo phần trăm so với các lỗ đối chứng được xử lý bằng DMSO, và trị số IC₅₀ được tính bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad Prism bằng cách khớp dữ liệu vào phương trình về liều lượng-đáp ứng hình xichma có độ dốc biến đổi. Các hợp chất có IC₅₀ bằng 10μM hoặc thấp hơn được xem là có hoạt tính. Các dòng tế bào thể hiện nhiều loại khối u bao gồm KMS-11 (đau u tủy, hoán vị FGFR3), RT112 (bệnh ung thư bàng quang, biểu hiện quá mức FGFR3), KatoIII (bệnh ung thư dạ dày, khuếch đại gen FGFR2), và H-1581 (phổi, khuếch đại gen FGFR1) được dùng trong các thử nghiệm tăng sinh tương tự. Trong một số thử nghiệm, chất phản ứng MTS, chất phản ứng Cell Titer 96® Aqueous One Solution

(do Promega Corporation cung cấp) được bổ sung vào đến nồng độ cuối cùng bằng 333 μ g/ml thay cho Cell Titer Glo và đọc ở 490/650nm trên đầu đọc đĩa. Các hợp chất có IC₅₀ bằng 5 μ M hoặc thấp hơn được xem là có hoạt tính.

Ví dụ C

Thử nghiệm phosphoryl hóa FGFR trên cơ sở tế bào

Tác dụng ức chế của các hợp chất đối với sự phosphoryl hóa FGFR ở các dòng tế bào có liên quan (các dòng tế bào ung thư Ba/F3-FGFR3, KMS-11, RT112, KatoIII, H-1581 và dòng tế bào HUVEC) có thể được đánh giá bằng cách sử dụng thử nghiệm miễn dịch đặc hiệu với sự phosphoryl hóa FGFR. Các tế bào được bỏ đói trong môi trường giảm huyết thanh (0,5%) và không chứa FGF1 trong thời gian 4 giờ đến 18 giờ tùy theo dòng tế bào, sau đó được xử lý bằng các nồng độ khác nhau của từng chất ức chế trong thời gian 1 giờ đến 4 giờ. Đối với một số dòng tế bào, như Ba/F3-FGFR3 và KMS-11, các tế bào được kích thích bằng Heparin (20 μ g/ml) và FGF1 (10ng/ml) trong thời gian 10 phút. Chiết phẩm protein từ toàn bộ tế bào thu được bằng cách ủ trong dung dịch đệm phân giải với chất ức chế proteaza và chất ức chế phosphatase [HEPES 50mM (độ pH=7,5), NaCl 150mM, MgCl₂ 1,5mM, Glyxerol 10%, Triton X-100 1%, natri orthovanadat 1mM, natri florua 1mM, aprotinin (2 μ g/ml), leupeptin (2 μ g/ml), pepstatin A (2 μ g/ml), và phenylmetylsulfonyl florua (1mM)] ở 4°C. Chiết phẩm protein được làm sạch cặn tế bào bằng cách ly tâm với vận tốc 14.000 x g trong thời gian 10 phút và định lượng bằng cách sử dụng chất phản ứng thử nghiệm vi đĩa BCA (axit bicinchoninic) (do Thermo Scientific cung cấp).

Mức độ phosphoryl hóa thụ thể FGFR trong chiết phẩm protein được xác định bằng cách sử dụng các thử nghiệm miễn dịch bao gồm thẩm tách Western, thử nghiệm miễn dịch liên kết enzym (ELISA) hoặc thử nghiệm miễn dịch trên cơ sở hạt (Luminex). Để phát hiện FGFR2 đã được phosphoryl hóa, kit ELISA có trên thị trường là thử nghiệm ELISA Phospho-FGF R2 α của người DuoSet IC (do R&D Systems, Minneapolis, MN cung cấp) có thể được sử dụng. Đối với thử nghiệm này, các tế bào KatoIII được cấy đĩa vào môi trường Iscove có bổ sung FBS 0,2% (50.000 tế bào/lỗ/100 μ l một) vào các đĩa đã được xử lý dịch nuôi cấy mô, đáy phẳng loại 96 lỗ (do Corning, Corning, NY cung cấp), với sự có mặt hoặc không có mặt khoảng nồng độ các hợp chất thử nghiệm và ủ trong thời gian 4 giờ ở 37°C, 5% CO₂. Thử nghiệm

này được dùng bằng cách bổ sung 200µl PBS lạnh vào và ly tâm. Các tế bào đã rửa được dung giải trong dung dịch đệm phân giải tế bào (do Cell Signaling cung cấp, mã số #9803) với chất ức chế proteaza (Calbiochem, #535140) và PMSF (Sigma, #P7626) trong thời gian 30 phút trên đá ướt. Dịch phân giải tế bào được làm đông lạnh ở -80°C trước khi thử nghiệm phân phân ước với kit thử nghiệm ELISA Phospho-FGF R2α của người DuoSet IC. GraphPad Prism3 được sử dụng để phân tích dữ liệu. Các trị số IC₅₀ thu được bằng cách khớp dữ liệu vào phương trình về liều lượng-đáp ứng hình xichma có độ dốc biến đổi.

Thử nghiệm miễn dịch trên cơ sở hạt được phát triển để phát hiện FGFR3 đã được phosphoryl hóa. mAb của chuột kháng FBFR3 của người (R&D Systems, danh mục số #MAB7661) được tiếp hợp với các vi cầu Luminex MAGplex, vùng hạt 20 và được dùng làm kháng thể bắt giữ. Các tế bào RT-112 được cấy vào các đĩa nuôi cấy mô loại nhiều lỗ và được nuôi cấy đến mức nhập dòng 70%. Các tế bào được rửa bằng PBS và được bỏ đói trong RPMI + FBS 0,5% trong thời gian 18 giờ. Các tế bào được xử lý bằng 10µl hợp chất ở 10X các nồng độ được pha loãng theo bậc trong thời gian 1 giờ ở 37°C, 5% CO₂ trước khi kích thích bằng FGF1 của người ở nồng độ 10ng/ml và Heparin ở nồng độ 20µg/ml trong thời gian 10 phút. Các tế bào được rửa bằng PBS lạnh và được phân giải bằng dung dịch đệm chiết xuất tế bào (do Invitrogen cung cấp) và được ly tâm. Dịch nổi bề mặt đã được gạn được làm đông lạnh ở -80°C cho đến khi phân tích.

Đối với thử nghiệm này, dịch phân giải tế bào được pha loãng theo tỷ lệ 1:10 trong chất pha loãng thử nghiệm và ủ với hạt liên kết với kháng thể bắt giữ trong đĩa lọc loại 96 lỗ trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng trên thiết bị lắc đĩa. Các đĩa được rửa ba lần bằng cách sử dụng ống góp chân không và ủ với kháng thể đa dòng của thỏ kháng phospho-FGF R1 đến 4 (Y653/Y654) (do R&D Systems cung cấp, danh mục sản phẩm số # AF3285) trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng và lắc. Các đĩa được rửa ba lần. Kháng thể thông báo đã được pha loãng, kháng thể đã tiếp hợp của dê kháng RPE của thỏ (do Invitrogen cung cấp, danh mục sản phẩm số # LHB0002) được bổ sung vào và ủ trong thời gian 30 phút và lắc. Các đĩa được rửa ba lần. Hạt được tạo huyền phù trong dung dịch đệm rửa và lắc ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 phút và sau đó được đọc trên dụng cụ Luminex 200 đặt để đếm 50

trường hợp mỗi mẫu, thiết lập cổng 7500 đến 13500. Dữ liệu được biểu hiện là cường độ phát huỳnh quang trung bình (mean fluorescence intensity - MFI). MFI của các mẫu đã được xử lý bằng hợp chất được chia cho các trị số MFI từ các đối chứng DMSO để xác định mức độ ức chế theo phần trăm, và trị số IC_{50} được tính bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad Prism. Các hợp chất có IC_{50} bằng $1\mu M$ hoặc thấp hơn được xem là có hoạt tính.

Ví dụ D

Thử nghiệm truyền tín hiệu trên cơ sở tế bào FGFR

Sự hoạt hóa FGFR dẫn đến việc phosphoryl hóa các protein Erk. Việc phát hiện pErk được giám sát bằng cách sử dụng thử nghiệm Cellu'Erk HTRF (sự phát huỳnh quang đồng nhất phân giải theo thời gian - Homogeneous Time Resolved Fluorescence) (do CisBio cung cấp) theo quy trình của nhà sản xuất. Các tế bào KMS-11 được cấy vào đĩa loại 96 lỗ ở mật độ 40.000 tế bào/lỗ trong môi trường RPMI với FBS 0,25% và để đối trong thời gian 2 ngày. Môi trường được hút ra và các tế bào được xử lý bằng 30 μ l hợp chất ở 1X các nồng độ được pha loãng theo bậc (pha loãng bằng môi trường không chứa huyết thanh từ các chấm DMSO 5mM) đến thể tích cuối cùng 30 μ l/lỗ và ủ trong thời gian 45 phút ở nhiệt độ trong phòng. Các tế bào được kích thích bằng cách bổ sung 10 μ l Heparin (100 μ g/ml) và FGF1 (50ng/ml) vào từng lỗ và ủ trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phân giải, phần phân ước của chiết phẩm tế bào được chuyển vào các đĩa thể tích nhỏ loại 384 lỗ, và 4 μ l chất phản ứng dò được bổ sung vào, tiếp theo là ủ trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Các đĩa này được đọc trên dụng cụ PheraStar với thiết lập cho HTRF. Các số đọc độ huỳnh quang đã chuẩn tắc hóa được chuyển đổi thành mức độ ức chế theo phần trăm so với các lỗ đối chứng được xử lý bằng DMSO, và trị số IC_{50} được tính bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad Prism. Các hợp chất có IC_{50} bằng $1\mu M$ hoặc thấp hơn được xem là có hoạt tính.

Ví dụ E

Thử nghiệm kinaza VEGFR2

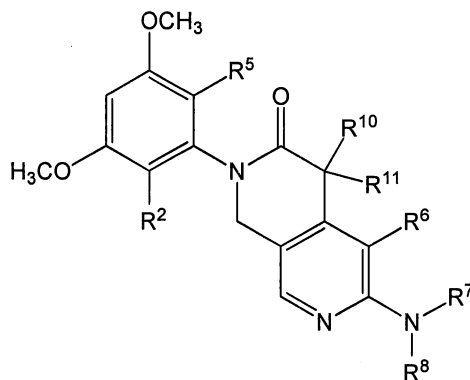
Các phản ứng với 40 μ l enzym được thực hiện trong các đĩa polystyren màu đen loại 384 lỗ trong thời gian 1 giờ ở 25°C. Các lỗ được chấm 0,8 μ l hợp chất thử nghiệm

trong DMSO. Dung dịch đệm thử nghiệm chứa Tris 50mM, độ pH=7,5, Tween-20 0,01%, $MgCl_2$ 10mM, EGTA 1mM, DTT 5mM, cơ chất peptit EQEDEPEGDYFEWLE 0,5 μ M được đánh dấu bằng Biotin (SEQ ID NO: 1), ATP 1mM, và enzym 0,1nM (do Millipore cung cấp, danh mục sản phẩm số 14-630). Các phản ứng được dừng bằng cách bổ sung 20 μ l dung dịch đệm dừng (Tris 50mM, pH=7,8, NaCl 150mM, BSA 0,5mg/ml, EDTA 45mM) vào với 225nM LANCE Streptavidin Surelight® APC (do PerkinElmer cung cấp, danh mục sản phẩm số CR130-100) và 4,5nM kháng thể LANCE Eu-W1024 kháng phosphotyrosin (PY20) (do PerkinElmer cung cấp, danh mục sản phẩm số AD0067). Sau 20 phút ủ ở nhiệt độ trong phòng, các đĩa này được đọc trên đầu đọc đĩa PheraStar FS (BMG Labtech). Các trị số IC_{50} có thể được tính bằng cách sử dụng GraphPad Prism bằng cách khớp dữ liệu vào phương trình về liều lượng-đáp ứng hình xichma có độ dốc biến đổi. Các hợp chất có IC_{50} bằng 1 μ M hoặc thấp hơn được xem là có hoạt tính.

Các cải biến khác nhau của giải pháp theo sáng chế, ngoài các phương án đã được bộc lộ trong bản mô tả này, là rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này từ phần mô tả trên. Các cải biến này cũng được dự tính trong phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo. Mỗi tài liệu viện dẫn, bao gồm tất cả các patent, đơn yêu cầu cấp patent, và công bố, viện dẫn trong đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế này được đưa vào đây hoàn toàn bằng cách viện dẫn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức IIIa:



IIIa

hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

mỗi R^2 và R^5 độc lập được chọn từ H, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, xyclopropyl, CN, OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, và $S(O)_2NR^cR^d$;

R^6 là H, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, hoặc $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$; trong đó mỗi C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ R^{6a} ;

mỗi R^{6a} độc lập được chọn từ Cy^1 , halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, và $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, trong đó mỗi C_{1-6} alkyl, C_{2-6}

alkenyl, và C₂₋₆ alkynyl này tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ Cy¹, halo, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, và S(O)₂NR^{c2}R^{d2};

mỗi R⁷ và R⁸ độc lập được chọn từ H, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, -C(O)R^A, S(O)R^A, S(O)₂R^A, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl, và (heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl, trong đó mỗi C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl, và (heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl này tùy ý được thể bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thể độc lập được chọn từ R^{7a};

mỗi R^{7a} độc lập được chọn từ Cy², halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, và S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, trong đó mỗi C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, và C₂₋₆ alkynyl tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ Cy², halo, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, và S(O)₂NR^{c3}R^{d3};

R¹⁰ và R¹¹ cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhóm xycloalkyl có 3, 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh hoặc nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, mỗi gốc tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ Cy³, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, và S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, trong đó C₁₋₆ alkyl tùy

ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ Cy^3 , halo, CN , OR^{a4} , SR^{a4} , C(O)R^{b4} , $\text{C(O)NR}^{\text{c4R}^{\text{d4}}}$, $\text{C(O)OR}^{\text{a4}}$, $\text{OC(O)R}^{\text{b4}}$, $\text{OC(O)NR}^{\text{c4R}^{\text{d4}}}$, $\text{NR}^{\text{c4R}^{\text{d4}}}$, $\text{NR}^{\text{c4C(O)R}^{\text{b4}}}$, $\text{NR}^{\text{c4C(O)NR}^{\text{c4R}^{\text{d4}}}}$, $\text{NR}^{\text{c4C(O)OR}^{\text{a4}}}$, $\text{C(=NR}^{\text{e4}})\text{NR}^{\text{c4R}^{\text{d4}}}$, $\text{NR}^{\text{c4C(=NR}^{\text{e4}})\text{NR}^{\text{c4R}^{\text{d4}}}}$, S(O)R^{b4} , $\text{S(O)NR}^{\text{c4R}^{\text{d4}}}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{b4}}$, $\text{NR}^{\text{c4S(O)}_2\text{R}^{\text{b4}}}$, $\text{NR}^{\text{c4S(O)}_2\text{NR}^{\text{c4R}^{\text{d4}}}}$, và $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{c4R}^{\text{d4}}}$;

mỗi R^{A} độc lập được chọn từ H , C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl, và (heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, cạnh heteroxycloalkyl 4-10, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl, và (heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl này tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ R^{7a} ;

mỗi Cy^1 , Cy^2 , và Cy^3 độc lập được chọn từ C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, mỗi trong số các gốc này tùy ý được thể bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thể độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh, CN , NO_2 , OR^{a5} , SR^{a5} , C(O)R^{b5} , $\text{C(O)NR}^{\text{c5R}^{\text{d5}}}$, $\text{C(O)OR}^{\text{a5}}$, $\text{OC(O)R}^{\text{b5}}$, $\text{OC(O)NR}^{\text{c5R}^{\text{d5}}}$, $\text{NR}^{\text{c5R}^{\text{d5}}}$, $\text{NR}^{\text{c5C(O)R}^{\text{b5}}}$, $\text{NR}^{\text{c5C(O)OR}^{\text{a5}}}$, $\text{NR}^{\text{c5C(O)NR}^{\text{c5R}^{\text{d5}}}}$, $\text{C(=NR}^{\text{e5}})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{C(=NR}^{\text{e5}})\text{NR}^{\text{c5R}^{\text{d5}}}$, $\text{NR}^{\text{c5C(=NR}^{\text{e5}})\text{NR}^{\text{c5R}^{\text{d5}}}}$, $\text{NR}^{\text{c5S(O)R}^{\text{b5}}}$, $\text{NR}^{\text{c5S(O)}_2\text{R}^{\text{b5}}}$, $\text{NR}^{\text{c5S(O)}_2\text{NR}^{\text{c5R}^{\text{d5}}}}$, S(O)R^{b5} , $\text{S(O)NR}^{\text{c5R}^{\text{d5}}}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{b5}}$, và $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{c5R}^{\text{d5}}}$; trong đó mỗi C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh này tùy ý được thể bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thể độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN , NO_2 , OR^{a5} , SR^{a5} , C(O)R^{b5} , $\text{C(O)NR}^{\text{c5R}^{\text{d5}}}$, $\text{C(O)OR}^{\text{a5}}$, $\text{OC(O)R}^{\text{b5}}$, $\text{OC(O)NR}^{\text{c5R}^{\text{d5}}}$, $\text{C(=NR}^{\text{e5}})\text{NR}^{\text{c5R}^{\text{d5}}}$, $\text{NR}^{\text{c5C(=NR}^{\text{e5}})\text{NR}^{\text{c5R}^{\text{d5}}}}$, $\text{NR}^{\text{c5R}^{\text{d5}}}$, $\text{NR}^{\text{c5C(O)R}^{\text{b5}}}$, $\text{NR}^{\text{c5C(O)OR}^{\text{a5}}}$, $\text{NR}^{\text{c5C(O)NR}^{\text{c5R}^{\text{d5}}}}$, $\text{NR}^{\text{c5S(O)R}^{\text{b5}}}$, $\text{NR}^{\text{c5S(O)}_2\text{R}^{\text{b5}}}$, $\text{NR}^{\text{c5S(O)}_2\text{NR}^{\text{c5R}^{\text{d5}}}}$, S(O)R^{b5} , $\text{S(O)NR}^{\text{c5R}^{\text{d5}}}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{b5}}$, và $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{c5R}^{\text{d5}}}$;

mỗi R^{a} , R^{b} , R^{c} , và R^{d} độc lập được chọn từ H , C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và xyclopropyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và

xyclopropyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, halo, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

mỗi R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , R^{d2} , R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} , R^{d3} , R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , R^{d4} , R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} , và R^{d5} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl, và (heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl, và (heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, halo, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

hoặc R^c và R^d bất kỳ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$,

$S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

hoặc R^{c2} và R^{d2} bất kỳ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

hoặc R^{c3} và R^{d3} bất kỳ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

hoặc R^{c4} và R^{d4} bất kỳ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh,

C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

hoặc R^{c5} và R^{d5} bất kỳ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhóm heteroxycloalkyl 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

mỗi R^e , R^{e2} , R^{e3} , R^{e4} , và R^{e5} độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, CN, OR^{a6} , SR^{b6} , $S(O)_2R^{b6}$, $C(O)R^{b6}$, $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $C(O)NR^{c6}R^{d6}$;

mỗi R^{a6} , R^{b6} , R^{c6} , và R^{d6} độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-4} alkenyl, và C_{2-4} alkynyl, trong đó C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, và C_{2-4} alkynyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylamino, di(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} haloalkoxy;

hoặc R^{c6} và R^{d6} bất kỳ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhóm heteroxycloalkyl 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylamino, di(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} haloalkoxy; và

mỗi R^{c6} độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, và CN.

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^2 là halo.
3. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^2 là flo.
4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^5 là halo.
5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^5 là flo.
6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^6 là H.
7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^{10} và R^{11} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhóm xycloalkyl có 3, 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh.
8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^{10} và R^{11} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhóm xyclopropyl.
9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^7 và R^8 độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, $-C(O)R^A$, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl, và (heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl, và (heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ R^{7a} .
10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^7 và R^8 độc lập được chọn từ H, 2-hydroxypropyl,

-C(O)OCH₃, 3-flophenyl, xyclopropyl, xyclobutyl, 3,3-difloxyxyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, 4-hydroxyxyclohexyl, metyl, 1-metyl-1H-pyrazol-4-yl, pyridin-3-yl, N-metylpiperidin-4-yl, tetrahydro-2H-pyran-4-yl, tetrahydrofuran-3-yl, 1-phenyletyl, (1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl, 2-morpholino-4-yletyl, pyridin-2-ylmetyl, N-metylpiperazin-1-yletyl, và tetrahydrofuran-2-ylmetyl.

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, hoặc muối được dụng của nó, trong đó một trong số R⁷ và R⁸ là H.

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R⁷ và R⁸ là H.

13. Hợp chất theo điểm 1 được chọn từ:

2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6'-[(2-morpholin-4-yletyl)amino]-1',2'-dihydro-3'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'-on;

6'-amino-2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'(2'*H*)-on;

2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6'-(metylamino)-1',2'-dihydro-3'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'-on;

2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6'-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-1',2'-dihydro-3'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'-on;

(*S*)-2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6'-(2-hydroxypropylamino)-1'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'(2'*H*)-on;

2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6'-(pyridin-2-ylmetylamino)-1'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'(2'*H*)-on;

(*S*)-2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6'-(tetrahydrofuran-3-ylamino)-1'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'(2'*H*)-on;

2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6'-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)etylamino)-1'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'(2'*H*)-on;

metyl 2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-dihydro-1'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-6'-ylcacamat;

2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6'-(pyridin-3-ylamino)-1'*H*-

spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'(2'*H*)-on;

2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6'-(3-flophenylamino)-1'*H*-
spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'(2'*H*)-on;

6'-(xyclopentylamino)-2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1'*H*-
spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'(2'*H*)-on;

(S)-2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6'-((tetrahydrofuran-2-yl)metylamino)-
1'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'(2'*H*)-on;

2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6'-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-ylamino)-1'*H*-
spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'(2'*H*)-on;

2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6'-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metylamino)-
1'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'(2'*H*)-on;

(R)-2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6'-(1-phenyletylamino)-1'*H*-
spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'(2'*H*)-on;

6'-(xyclohexylamino)-2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1'*H*-
spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'(2'*H*)-on;

2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6'-(*trans*-4-hydroxyxyclohexylamino)-1'*H*-
spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'(2'*H*)-on;

6'-(xyclopropylamino)-2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1'*H*-
spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'(2'*H*)-on;

6'-(xyclobutylamino)-2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1'*H*-spiro[xyclopropan-
1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'(2'*H*)-on;

2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6'-(3,3-difloxyclobutylamino)-1'*H*-
spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'(2'*H*)-on; và

2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6'-(1-metylpiiperidin-4-ylamino)-1'*H*-
spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'(2'*H*)-on;

hoặc muối được dụng của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên.

14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6'-[(2-morpholin-4-yletyl)amino]-1',2'-dihydro-3'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'-on, hoặc muối được dụng của nó.
15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6'-(2-(4-metyl piperazin-1-yl)etyl amino)-1'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'(2'*H*)-on, hoặc muối được dụng của nó.
16. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (S)-2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6'-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl amino)-1'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphthyridin]-3'(2'*H*)-on, hoặc muối được dụng của nó.
17. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 14 đến 16, hoặc muối được dụng của nó, và ít nhất một chất mang được dụng.
18. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, hoặc muối được dụng của nó, và ít nhất một chất mang được dụng.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> INCYTE CORPORATION

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

<130> 20443-0293WO1

<150> 61/813,782

<151> 2013-04-09

<160> 1

<170> FastSEQ cho Windows phiên bản 4.0

<210> 1

<211> 15

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> peptit tổng hợp

<400> 1

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