



(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)



1-0036435

(51)⁸ C07D 495/04; A61K 31/519; A61P
35/00

(13) B

(21) 1-2018-05451

(22) 05/05/2017

(86) PCT/CN2017/083162 05/05/2017

(87) WO2017/193872 16/11/2017

(30) 62/333,165 07/05/2016 US

(45) 25/07/2023 424

(43) 25/02/2019 371A

(73) FOCHON PHARMACEUTICALS, LTD. (CN)

565 Tushan Road, Nanan District, Chongqing 400061, China

(72) ZHAO, Xingdong (CN); LI, Tongshuang (CA); CHEN, Zhifang (CN); TAN, Rui (CN); CHEN, Ling (CN); WANG, Xianlong (CN); YANG, Lijun (CN); ZHOU, Zuwen (CN); LIU, Yanxin (CN); LIN, Min (CN); SUN, Jing (CN); WANG, Weibo (US).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT DÙNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ PROTEIN KINAZA VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề xuất một số hợp chất ức chế kinaza phụ thuộc cyclin 4/6 (cyclin-dependent kinase 4/6 - CDK4/6), và dược phẩm chứa chúng. Các hợp chất này là hữu dụng trong điều trị các bệnh tăng sinh quá mức như bệnh ung thư và chứng viêm.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến một số hợp chất hoặc các muối được dụng của chúng, các hợp chất và muối này có khả năng ức chế hoạt tính kinaza của CDK4/6 và có thể hữu dụng trong điều trị các bệnh tăng sinh quá mức như bệnh ung thư và chứng viêm.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các bệnh tăng sinh quá mức như bệnh ung thư và chứng viêm thu hút sự quan tâm của cộng đồng khoa học về việc tìm kiếm những liệu pháp điều trị. Theo đó, đã có những nỗ lực để nhận diện và hướng đích đến các cơ chế đặc biệt mà giữ vai trò ảnh hưởng đến quá trình tăng sinh ở các bệnh này.

Sự phát triển khối u liên quan mật thiết đến sự biến đổi gen và điều tiết giảm các kinaza phụ thuộc cyclin (CDK - cyclin-dependent kinase) và các chất điều tiết của chúng, điều này gợi ra rằng các chất ức chế CDK có thể hữu dụng khi dùng làm thuốc chống ung thư.

Các CDK là các protein kinaza serin/threonin, chúng ngấm thúc đẩy chu trình tế bào và quá trình tăng sinh tế bào xảy ra. Các CDK điều tiết quá trình khởi tạo, tiến triển, và hoàn thành chu trình tế bào động vật có vú, và chúng là yếu tố thiết yếu đối với quá trình phát triển tế bào. Phần lớn các CDK đã biết, gồm từ CDK1 đến CDK9, đều liên quan gián tiếp hoặc trực tiếp đến quá trình tiến triển của chu trình tế bào. Những chất liên quan trực tiếp đến quá trình tiến triển của chu trình tế bào, như CDK1-4 và 6, có thể phân loại thành các enzym pha G1, S, hoặc G2M. Sự tăng sinh không kiểm soát được là một dấu hiệu xác nhận tế bào ung thư và sự thay đổi chức năng CDK xuất hiện với tần suất cao ở nhiều khối u rắn.

Vai trò đặc biệt quan trọng của các CDK, và các protein có liên quan mật thiết với chúng, trong việc phối hợp và thúc đẩy chu trình tế bào ở các tế bào bị băng sinh đã được chỉ ra một cách đại thể. Do đó, việc phát triển các liệu pháp đơn trong điều trị các rối loạn tăng sinh, như bệnh ung thư, sử dụng các thuốc hướng đích về mặt gen ở các CDK, hoặc ở các CDK đặc hiệu, được kỳ vọng ở mức cao. Có thể thấy rằng các chất ức chế CDK cũng có thể được sử dụng để điều trị các bệnh khác như các bệnh nhiễm virus, các bệnh tự miễn và các bệnh thoái hóa thần kinh, và các bệnh khác. Các thuốc hướng đích CDK

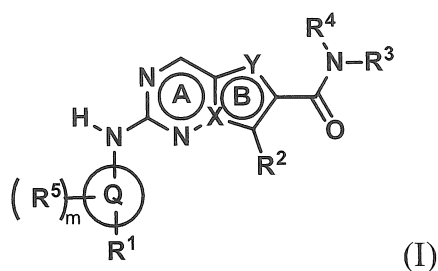
cũng có thể mang lại lợi ích lâm sàng trong điều trị các bệnh nêu trên khi được sử dụng trong liệu pháp kết hợp với các tác nhân chữa bệnh mới hoặc hiện hành.

Do đó, một hợp chất có hoạt tính ức chế CDK sẽ hữu dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư. Mặc dù các chất ức chế CDK4/6 đã được bộc lộ trong lĩnh vực này, ví dụ, trong WO2010/020675 và WO2012/064805, nhiều chất có tính độc hoặc có thời gian bán hủy ngắn. Do đó, có nhu cầu tìm ra các chất ức chế CDK4/6 mới mà có ít nhất một tính chất có lợi trong số các tính chất về khả năng, độ bền, chọn lọc, độc, dược lực và dược động như là một giải pháp khác cho điều trị các bệnh tăng sinh quá mức. Theo đó, sáng chế đề xuất một nhóm các chất ức chế CDK4/6 mới.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất một số dẫn xuất vòng ngưng tụ 5-6 cạnh mới và các dược phẩm chứa chúng. Các hợp chất này là hữu ích làm dược phẩm.

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

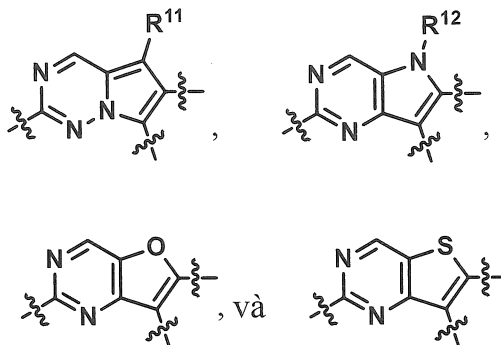


hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

X là C hoặc N;

Y là CR¹¹, O, S hoặc NR¹²;

hệ vòng ngưng tụ 5-6 cạnh A-B được chọn từ



Q được chọn từ aryl và heteroaryl;

R¹ được chọn từ hydro, C₁₋₁₀ alkyl, C₂₋₁₀ alkenyl, C₂₋₁₀ alkynyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl-C₁₋₄ alkyl, aryl, aryl-C₁₋₄ alkyl,

heteroaryl, và heteroaryl-C₁₋₄ alkyl, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, và heteroxyclyl không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế, như một, hai, ba, hoặc bốn phần tử thế, độc lập được chọn từ R^{6a}, và trong đó mỗi aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế, như một, hai, ba, hoặc bốn phần tử thế, độc lập được chọn từ R^{6b};

R² được chọn từ hydro, halogen, hydroxyl, CN, C₁₋₁₀ alkyl, C₂₋₁₀ alkenyl, C₂₋₁₀ alkynyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl-C₁₋₄ alkyl, aryl, aryl-C₁₋₄ alkyl, heteroaryl, và heteroaryl-C₁₋₄ alkyl, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, và heteroxyclyl không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế, như một, hai, ba, hoặc bốn phần tử thế, độc lập được chọn từ R^{6a}, và mỗi aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế, như một, hai, ba, hoặc bốn phần tử thế, độc lập được chọn từ R^{6b};

R³ và R⁴ độc lập được chọn từ hydro, C₁₋₁₀ alkyl, C₂₋₁₀ alkenyl, C₂₋₁₀ alkynyl, và C₃₋₁₀ xycloalkyl; trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, và xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế, như một, hai, ba, hoặc bốn phần tử thế, độc lập được chọn từ R^{6a}; hoặc R³ và R⁴ cùng với các nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng 4-12 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, và tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm R^{6a};

với điều kiện là khi cả R³ và R⁴ là hydro, thì R² không phải là aryl hoặc heteroaryl;

mỗi R⁵ độc lập được chọn từ hydro, C₁₋₁₀ alkyl, C₂₋₁₀ alkenyl, C₂₋₁₀ alkynyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, -OR⁸, -NR⁷S(O)_rR⁸, -NO₂, halogen, -S(O)_rR⁷, -SR⁸, -S(O)₂OR⁷, -OS(O)₂R⁸, -S(O)_rNR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, -O(CR⁹R¹⁰)_tNR⁷R⁸, -C(O)R⁷, -CO₂R⁸, -CO₂(CR⁹R¹⁰)_tCONR⁷R⁸, -OC(O)R⁷, -CN, -C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)R⁸, -OC(O)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)OR⁸, -NR⁷C(O)NR⁷R⁸, -CR⁷(N-OR⁸), -CHF₂, -CF₃, -OCHF₂, và -OCF₃; trong đó mỗi C₁₋₁₀ alkyl, C₂₋₁₀ alkenyl, C₂₋₁₀ alkynyl, và C₃₋₁₀ xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế, như một, hai, ba, hoặc bốn phần tử thế, độc lập được chọn từ R^{6a};

mỗi R^{6a} độc lập được chọn từ C₁₋₁₀ alkyl, C₂₋₁₀ alkenyl, C₂₋₁₀ alkynyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl-C₁₋₄ alkyl, -OR⁸, -NR⁷S(O)_rR⁸, -NO₂, -halogen, -S(O)_rR⁷, -SR⁸, -S(O)₂OR⁷, -OS(O)₂R⁸, -S(O)_rNR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, -(CR⁹R¹⁰)_tOR⁸, -(CR⁹R¹⁰)_tNR⁷R⁸, -(CR⁹R¹⁰)_tSR⁸, -(CR⁹R¹⁰)_tS(O)_rR⁸, -(CR⁹R¹⁰)_tCO₂R⁸,

$-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t\text{CONR}^7\text{R}^8$, $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t\text{NR}^7\text{CO}_2\text{R}^8$, $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t\text{OCONR}^7\text{R}^8$,
 $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t\text{NR}^7\text{CONR}^7\text{R}^8$, $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t\text{NR}^7\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{O}(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$,
 $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t\text{OR}^8$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t\text{SR}^8$,
 $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t\text{S}(\text{O})_r\text{R}^8$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{CO}_2(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t\text{CONR}^7\text{R}^8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{CN}$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{CR}^7(\text{N}-\text{OR}^8)$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCHF}_2$ và $-\text{OCF}_3$;

mỗi R^{6b} độc lập được chọn từ R^{6a} , aryl, aryl- C_{1-4} alkyl, heteroaryl, và heteroaryl- C_{1-4} alkyl;

mỗi R^7 và mỗi R^8 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, xycloalkyl, xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl- C_{1-4} alkyl, aryl, aryl- C_{1-4} alkyl, heteroaryl, và heteroaryl- C_{1-4} alkyl; trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, và heteroxyclyl không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế, như một, hai, ba, hoặc bốn phần tử thế, độc lập được chọn từ R^{6a} , và mỗi aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế, như một, hai, ba, hoặc bốn phần tử thế, độc lập được chọn từ R^{6b} ; hoặc R^7 và R^8 cùng với (các) nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng 4-12 cạnh chứa 0, 1, hoặc 2 nguyên tử khác loại bổ sung độc lập được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, và tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm R^{6b} ;

mỗi R^9 và mỗi R^{10} độc lập được chọn từ hydro, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, xycloalkyl, xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl- C_{1-4} alkyl, aryl, aryl- C_{1-4} alkyl, heteroaryl, và heteroaryl- C_{1-4} alkyl; hoặc R^9 và R^{10} cùng với (các) nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng 3-7 cạnh chứa 0, 1, hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, và tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm R^{6a} ;

R^{11} được chọn từ hydro, C_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{3-10} xycloalkylalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, aryl, aryl- C_{1-4} alkyl, heteroaryl, heteroaryl- C_{1-4} alkyl, $-\text{OR}^7$, $-\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_r\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_r\text{R}^7$, $-\text{SR}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^7$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_r\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{O}(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{CO}_2(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t\text{CONR}^7\text{R}^8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, và $-\text{OCF}_3$;

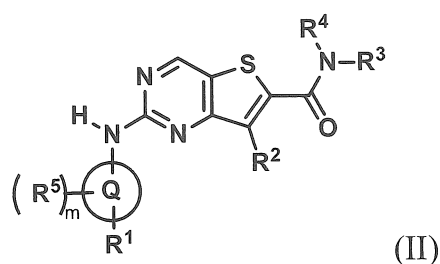
R^{12} được chọn từ hydro, C_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl- C_{1-4} alkyl, aryl, aryl- C_{1-4} alkyl, heteroaryl, heteroaryl- C_{1-4} alkyl, $-S(O)_rR^7$, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-CO_2(CR^9R^{10})_tCONR^7R^8$, và $-C(O)NR^7R^8$;

m độc lập được chọn từ 0, 1, 2, và 3;

mỗi r độc lập được chọn từ 1 và 2;

mỗi t độc lập được chọn từ 1, 2, và 3.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (II):



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

Q là heteroaryl;

R^1 là dị vòng không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế, như một, hai, ba, hoặc bốn phần tử thế, độc lập được chọn từ R^X ;

R^2 là C_{3-10} xycloalkyl;

R^3 được chọn từ hydro, C_{1-6} alkyl và C_{3-10} xycloalkyl;

R^4 được chọn từ hydro, C_{1-6} alkyl và C_{3-10} xycloalkyl;

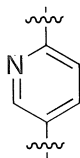
R^5 độc lập được chọn từ hydro và halogen;

mỗi R^X độc lập được chọn từ heteroxyclyl không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế, như một, hai, ba, hoặc bốn phần tử thế, độc lập được chọn từ R^Y ;

mỗi R^Y độc lập được chọn từ halogen, OH, CN, amino, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkoxyalkyl, C_{3-10} xycloalkoxy, C_{1-6} alkylthio, C_{3-10} xycloalkylthio, C_{1-6} alkylamino, C_{3-10} xycloalkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino;

m được chọn từ 0, 1, 2 và 3.

Theo một số phương án, Q là pyridinyl.



Theo một số phương án, Q là .

Theo một số phương án, R¹ được chọn từ piperazinyl và piperidinyl.

Theo một số phương án, R¹ là piperazinyl.

Theo một số phương án, R² được chọn từ xyclopentyl và xyclohexyl.

Theo một số phương án, R² là xyclopentyl.

Theo một số phương án, R³ là C₁₋₆ alkyl.

Theo một số phương án, R³ là methyl.

Theo một số phương án, R⁴ là C₁₋₆ alkyl.

Theo một số phương án, R⁴ là methyl.

Theo một số phương án, R⁵ là hydro.

Theo một số phương án, R^X được chọn từ piperazinyl và piperidinyl.

Theo một số phương án, R^Y là C₁₋₆ alkyl.

Theo một số phương án, R^Y được chọn từ methyl và ethyl.

Theo một số phương án, m được chọn từ 0 và 1.

Theo một số phương án, m là 0.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất được chọn từ

7-xyclopentyl-*N,N*-dimethyl-2-((5-(4-(piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-6-carboxamit,

7-xyclopentyl-2-((5-(4-(1-ethylpiperidin-4-yl)piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)-*N,N*-dimethylthieno[3,2-*d*]pyrimidin-6-carboxamit,

7-xyclopentyl-*N,N*-dimethyl-2-((5-(4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-6-carboxamit,

7-xyclopentyl-*N,N*-dimethyl-2-((5-(4-(piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-6-carboxamit,

7-xyclopentyl-*N,N*-dimethyl-2-((5-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-6-carboxamit,

7-xyclopentyl-2-((5-(4-(4-ethylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)-*N,N*-dimethylthieno[3,2-*d*]pyrimidin-6-carboxamit,

7-xyclopentyl-*N,N*-dimetyl-2-((5-(4-morpholinopiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-6-carboxamit,
và muối dược dụng của nó.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức (II) hoặc muối dược dụng của nó và tá dược dược dụng.

Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp điều biến CDK4/6, bao gồm việc cung cấp cho thực thể hoặc đối tượng cần điều trị lượng có tác dụng chữa bệnh của hợp chất có công thức (II) hoặc muối dược dụng của nó hoặc dược phẩm của nó, theo đó dẫn đến điều biến CDK4/6.

Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp điều trị, làm thuyên giảm hoặc phòng ngừa bệnh lý mà đáp ứng với việc ức chế CDK4/6, bao gồm việc cung cấp cho hệ thống hoặc đối tượng cần điều trị lượng hữu hiệu hợp chất có công thức (II) hoặc muối dược dụng của nó hoặc dược phẩm của nó, và tùy ý kết hợp với tác nhân chữa bệnh thứ hai, theo đó dẫn đến điều trị bệnh lý này.

Phần mô tả còn bộc lộ việc sử dụng hợp chất có công thức (II) hoặc muối dược dụng của nó để sản xuất thuốc dùng để điều trị bệnh lý do CDK4/6 làm trung gian. Theo các phương án đặc biệt, các hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng độc lập hoặc kết hợp với tác nhân chữa bệnh thứ hai để điều trị bệnh lý do CDK4/6 làm trung gian.

Theo cách khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (II) để điều trị bệnh lý do CDK4/6 làm trung gian.

Cụ thể là, bệnh lý ở đây gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh tự miễn, bệnh liên quan đến cấy ghép, bệnh nhiễm hoặc rối loạn tăng sinh tế bào.

Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp điều trị rối loạn tăng sinh tế bào, bao gồm việc cung cấp cho hệ thống hoặc đối tượng cần điều trị lượng hữu hiệu hợp chất có công thức (II) hoặc muối dược dụng của nó hoặc dược phẩm của nó, và tùy ý kết hợp với tác nhân chữa bệnh thứ hai, theo đó dẫn đến điều trị bệnh lý này.

Phần mô tả còn bộc lộ việc sử dụng hợp chất có công thức (II) hoặc muối dược dụng của nó để sản xuất thuốc dùng để điều trị rối loạn tăng sinh tế bào. Như là những ví dụ cụ thể, hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng độc lập hoặc kết hợp với tác nhân hóa trị liệu để điều trị rối loạn tăng sinh tế bào.

Cụ thể là, rối loạn tăng sinh tế bào được bộc lộ ở đây gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, u bạch huyết, sácôm xương, u hắc sắc tố, hoặc u vú, thận, tuyến tiền liệt, đại trực tràng, tuyến giáp, buồng trứng, tụy, tế bào thần kinh, phổi, tử cung hoặc dạ dày - ruột non.

Trong phương pháp sử dụng hợp chất của sáng chế nêu trên, hợp chất có công thức (II) hoặc muối được dụng của nó có thể được cung cấp cho hệ thống gồm tế bào hoặc mô, hoặc cho đối tượng bao gồm đối tượng động vật có vú như con người hoặc động vật.

Mô tả chi tiết sáng chế

Một số thuật ngữ

Trừ khi có quy định khác, tất cả các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật được sử dụng ở đây có ý nghĩa như được hiểu thông thường bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật mà đối tượng yêu cầu bảo hộ của sáng chế thuộc về. Tất cả các bằng sáng chế, đơn sáng chế, tài liệu được công bố được đề cập đến trong bản mô tả này, Trừ khi có quy định khác, được kết hợp toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Trong trường hợp có nhiều định nghĩa cho các thuật ngữ ở đây, thì những định nghĩa trong phần này cần được sử dụng.

Cần hiểu rằng phần mô tả chung trên đây và phần mô tả chi tiết dưới đây chỉ nhằm mục đích làm ví dụ và giải thích và không giới hạn đối tượng bất kỳ được yêu cầu bảo hộ. Trong đơn này, việc trình bày ở dạng số ít cũng gồm nghĩa số nhiều trừ khi được chỉ ra một cách cụ thể khác. Cần phải lưu ý là, như được sử dụng trong phần mô tả và yêu cầu bảo hộ này, thuật ngữ ở dạng số ít cũng cần ngầm hiểu gồm số nhiều trừ khi ngữ cảnh chỉ rõ theo cách khác. Cũng cần lưu ý là từ "hoặc" có nghĩa là "và/hoặc" Trừ khi có quy định khác. Ngoài ra, thuật ngữ "gồm" cũng như các dạng khác như "được gồm" là liệt kê theo cách không giới hạn ở những đối tượng được liệt kê. Tương tự, thuật ngữ "bao gồm" cũng như các dạng khác như "được bao gồm" là liệt kê theo cách không giới hạn ở những đối tượng được liệt kê.

Có thể tìm thấy các định nghĩa về các thuật ngữ hóa học tiêu chuẩn trong các tài liệu, gồm Carey and Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED." Vols. A (2000) và B (2001), Plenum Press, New York. Trừ khi có quy định khác, các phương

pháp thông thường về phổ khối, phổ NMR, HPLC, IR và UV/Vis và xác định tính chất được lý đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này được sử dụng. Trừ khi các định nghĩa cụ thể được nêu, danh pháp được dùng được sử dụng, và kỹ thuật và quy trình thử nghiệm, phân tích hóa học, tổng hợp hữu cơ, và hóa dược và hóa y được mô tả ở đây là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các kỹ thuật tiêu chuẩn có thể được sử dụng trong tổng hợp hóa học, phân tích hóa học, chuẩn bị, bào chế, và phân phối dược, và điều trị cho bệnh nhân. Các kỹ thuật tinh chế và các phản ứng có thể được thực hiện, ví dụ, bằng cách sử dụng các bộ kit có mô tả chi tiết hướng dẫn sử dụng của nhà sản xuất hoặc thường được thực hiện trong lĩnh vực kỹ thuật này hoặc như được mô tả ở đây. Nói chung, các quy trình và kỹ thuật nêu trên có thể được thực hiện theo các phương pháp thông thường đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này và như được mô tả trong các tài liệu tham khảo chung hoặc chuyên sâu khác nhau mà được trích dẫn và bản luật trong bản mô tả này. Trong bản mô tả này, các nhóm và các phần tử thế của chúng có thể được lựa chọn bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này để có được các hợp chất và các gốc bền.

Khi các phần tử thế được nêu ở dạng các công thức hóa học thông thường, được viết từ trái sang phải, thì chúng cũng tương đương với các phần tử thế giống hệt như vậy nhưng cấu trúc được viết từ phải sang trái. Một ví dụ không mang tính giới hạn là CH_2O thì tương đương với OCH_2 .

Thuật ngữ "được thế" nghĩa là nguyên tử hydro được loại bỏ và được thay thế bằng một phần tử thế. Cần phải hiểu rằng sự thế ở một nguyên tử là có giới hạn do hóa trị. Trong các định nghĩa, thuật ngữ " C_{i-j} " dùng để chỉ một khoảng gồm các điểm đầu mút, trong đó i và j là các số nguyên và chỉ ra số lượng cacbon. Các ví dụ gồm C_{1-4} , C_{1-10} , C_{3-10} , và các gốc tương tự.

Thuật ngữ "hydro" được dùng để chỉ ^1H , ^2H và ^3H .

Thuật ngữ "alkyl", được sử dụng độc lập hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, được dùng để chỉ các nhóm hydrocacbon béo no cả mạch thẳng và mạch nhánh có số nguyên tử cacbon được chỉ ra. Trừ khi có quy định khác, "alkyl" được dùng để chỉ C_{1-10} alkyl. Ví dụ, C_{1-6} , như trong " C_{1-6} alkyl" gồm các nhóm có 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 cacbon

trong mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Ví dụ, "C₁₋₈ alkyl" gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, t-butyl, i-butyl, pentyl, hexyl, heptyl, và octyl.

Thuật ngữ "xycloalkyl", được sử dụng độc lập hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, được dùng để chỉ hệ vòng hydrocacbon đơn vòng hoặc có nối cầu. Xycloalkyl đơn vòng là hệ vòng cacbon chứa từ ba đến mười nguyên tử cacbon, không nguyên tử khác loại và không liên kết đôi. Ví dụ về hệ vòng đơn bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, và xyclooctyl. Vòng đơn có thể chứa một hoặc hai cầu alkylen, mỗi cầu gồm có một, hai, hoặc ba nguyên tử cacbon, mỗi nguyên tử liên kết với hai nguyên tử cacbon không liên kế của hệ vòng. Các ví dụ đại diện về các hệ vòng xycloalkyl có nối cầu như vậy gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bixyclo[3.1.1]heptan, bixyclo[2.2.1]heptan, bixyclo[2.2.2]octan, bixyclo[3.2.2]nonan, bixyclo[3.3.1]nonan, bixyclo[4.2.1]nonan, trixyclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan, và trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan (adamantan). Xycloalkyl đơn vòng hoặc có nối cầu này có thể gắn vào gốc phân tử mẹ qua nguyên tử có thể thế bất kỳ có trong hệ vòng.

Thuật ngữ "alkenyl", được sử dụng độc lập hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, được dùng để chỉ gốc hydrocacbon không thơm, mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng, chứa từ 2 đến 10 nguyên tử cacbon và ít nhất một liên kết đôi cacbon với cacbon. Theo một số phương án, một liên kết đôi cacbon với cacbon có mặt, và có đến bốn liên kết đôi cacbon-cacbon không thơm có thể có mặt. Do đó, "C₂₋₆ alkenyl" nghĩa là gốc alkenyl có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon. Các nhóm alkenyl gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etenyl, propenyl, butenyl, 2-metylbutenyl và xyclohexenyl. Phần mạch vòng, phân nhánh, hoặc thẳng của nhóm alkenyl có thể chứa các liên kết đôi và có thể được thế nếu nhóm alkenyl được thế được chỉ ra.

Thuật ngữ "alkynyl", được sử dụng độc lập hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, được dùng để chỉ gốc hydrocacbon mạch thẳng, nhánh hoặc vòng, chứa từ 2 đến 10 nguyên tử cacbon và ít nhất một liên kết ba cacbon với cacbon. Theo một số phương án, có đến ba liên kết ba cacbon-cacbon có thể có mặt. Do đó, "C₂₋₆ alkynyl" nghĩa là gốc alkynyl có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon. Các nhóm alkynyl gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etynyl, propynyl, butynyl, và 3-metylbutynyl. Phần mạch vòng, phân nhánh hoặc

mạch thẳng của nhóm alkynyl có thể chứa các liên kết ba và có thể được thế nếu nhóm alkynyl được thế được chỉ ra.

Thuật ngữ "halogen" (hoặc "halo") được dùng để chỉ flo, clo, brom và iot.

Thuật ngữ "alkoxy", được sử dụng độc lập hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, được dùng để chỉ gốc alkyl mà liên kết đơn với nguyên tử oxy. Việc gắn kết gốc alkoxy với một phân tử là thông qua nguyên tử oxy. Gốc alkoxy có thể được biểu thị ở dạng -O-alkyl. Thuật ngữ "C₁₋₁₀ alkoxy" được dùng để chỉ gốc alkoxy chứa từ một đến mười nguyên tử cacbon, có các nhóm mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Các nhóm alkoxy gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, pentyloxy, hexyloxy, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "xycloalkoxy", được sử dụng độc lập hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, được dùng để chỉ gốc xycloalkyl mà liên kết đơn với nguyên tử oxy. Việc gắn kết gốc xycloalkoxy với một phân tử là thông qua nguyên tử oxy. Gốc xycloalkoxy có thể được biểu thị ở dạng -O-xycloalkyl. "C₃₋₁₀ xycloalkoxy" được dùng để chỉ gốc xycloalkoxy chứa từ ba đến mười nguyên tử cacbon. Các nhóm xycloalkoxy gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropoxy, xyclobutoxy, xyclopentyloxy, xyclohexyloxy, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "alkylthio", được sử dụng độc lập hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, được dùng để chỉ gốc alkyl mà liên kết đơn với nguyên tử lưu huỳnh. Việc gắn kết gốc alkylthio với một phân tử là qua nguyên tử lưu huỳnh. Gốc alkylthio có thể được biểu thị ở dạng -S-alkyl. Thuật ngữ "C₁₋₁₀ alkylthio" được dùng để chỉ gốc alkylthio chứa từ một đến mười nguyên tử cacbon, có các nhóm mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Các nhóm alkylthio gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metylthio, etylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, hexylthio, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "xycloalkylthio", được sử dụng độc lập hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, được dùng để chỉ gốc xycloalkyl mà liên kết đơn với nguyên tử lưu huỳnh. Việc gắn gốc xycloalkylthio vào một phân tử là qua nguyên tử lưu huỳnh. Gốc xycloalkylthio có thể được biểu thị ở dạng -S-xycloalkyl. "C₃₋₁₀ xycloalkylthio" được dùng để chỉ gốc xycloalkylthio chứa từ ba đến mười nguyên tử cacbon. Nhóm xycloalkylthio gồm, nhưng

không chỉ giới hạn ở, xyclopropylthio, xyclobutylthio, xyclohexylthio, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “alkylamino”, được sử dụng độc lập hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, được dùng để chỉ gốc alkyl mà liên kết đơn với nguyên tử nitơ. Việc gắn gốc alkylamino vào một phân tử là qua nguyên tử nitơ. Gốc alkylamino có thể được biểu thị ở dạng -NH(alkyl). Thuật ngữ “C₁₋₁₀ alkylamino” được dùng để chỉ gốc alkylamino chứa từ một đến mười nguyên tử cacbon, có các nhóm mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Các nhóm alkylamino gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metylamino, etylamino, propylamino, isopropylamino, butylamino, hexylamino, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “xycloalkylamino”, được sử dụng độc lập hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, được dùng để chỉ gốc xycloalkyl mà liên kết đơn với nguyên tử nitơ. Việc gắn kết gốc xycloalkylamino vào một phân tử là qua nguyên tử nitơ. Gốc xycloalkylamino có thể được biểu thị ở dạng -NH(xycloalkyl). “C₃₋₁₀ xycloalkylamino” được dùng để chỉ gốc xycloalkylamino chứa từ ba đến mười nguyên tử cacbon. Các nhóm xycloalkylamino gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropylamino, xyclobutylamino, xyclohexylamino, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “di(alkyl)amino”, được sử dụng độc lập hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, được dùng để chỉ hai gốc alkyl mà liên kết đơn với nguyên tử nitơ. Việc gắn kết gốc di(alkyl)amino với một phân tử là qua nguyên tử nitơ. Gốc di(alkyl)amino có thể được biểu thị ở dạng -N(alkyl)₂. Thuật ngữ “di(C₁₋₁₀ alkyl)amino” được dùng để chỉ gốc di(C₁₋₁₀ alkyl)amino, trong đó mỗi gốc alkyl độc lập chứa từ một đến mười nguyên tử cacbon, có các nhóm mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

Thuật ngữ “aryl”, được sử dụng độc lập hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, bao hàm: các vòng cacbon thơm 5 và 6 cạnh, ví dụ, benzen; các hệ hai vòng, trong đó ít nhất một vòng là vòng cacbon và thơm, ví dụ, naphtalen, indan, và 1, 2, 3, 4-tetrahydroquinolin; và các hệ ba vòng, trong đó ít nhất một vòng là vòng cacbon và thơm, ví dụ, fluoren. Trong những trường hợp phần tử thế aryl là hai vòng hoặc ba vòng và ít nhất một vòng là không thơm, thì cần phải hiểu rằng việc gắn kết là qua vòng thơm.

Ví dụ, aryl gồm các vòng cacbon thơm 5 và 6 cạnh ngưng tụ với dị vòng từ 5 đến 7 cạnh chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, với điều kiện

là việc gắn kết là qua vòng cacbon thơm. Các gốc hóa trị hai được tạo từ các dẫn xuất benzen được thế và có các hóa trị tự do ở các nguyên tử vòng được gọi là các gốc phenylen được thế. Các gốc hóa trị hai dẫn xuất từ các gốc hydrocacbon đa vòng hóa trị một mà tên của chúng kết thúc là "-yl" bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro ra khỏi nguyên tử cacbon có hóa trị tự do được gọi tên bằng cách bổ sung "-iden" vào tên của gốc hóa trị một tương ứng, ví dụ, nhóm naphthyl có hai điểm gắn kết gọi là naphtyliden. Tuy nhiên, aryl không bao hàm hoặc chồng chéo theo cách bất kỳ với heteroaryl, được định nghĩa riêng rẽ dưới đây. Do đó, nếu một hoặc nhiều vòng cacbon thơm được ngưng tụ với dị vòng thơm, thì hệ vòng thu được là heteroaryl, không phải aryl, như được định nghĩa ở đây.

Thuật ngữ "heteroaryl", được sử dụng độc lập hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, được dùng để chỉ

các vòng đơn thơm có từ 5 đến 8 cạnh chứa một hoặc nhiều, ví dụ, từ 1 đến 4, hoặc, theo một số phương án, từ 1 đến 3, nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, với các nguyên tử vòng còn lại là cacbon;

các vòng kép từ 8 đến 12 cạnh chứa một hoặc nhiều, ví dụ, từ 1 đến 4, hoặc, theo một số phương án, từ 1 đến 3, nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, với các nguyên tử vòng còn lại là cacbon và trong đó ít nhất một nguyên tử khác loại có mặt trong vòng thơm; và

các vòng ba từ 11 đến 14 cạnh chứa một hoặc nhiều, ví dụ, từ 1 đến 4, hoặc theo một số phương án, từ 1 đến 3, nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, với các nguyên tử vòng còn lại là cacbon và trong đó ít nhất một nguyên tử khác loại có mặt trong vòng thơm.

Khi tổng số nguyên tử S và O trong nhóm heteroaryl vượt quá 1, các nguyên tử khác loại này không liền kề nhau. Theo một số phương án, tổng số nguyên tử S và O trong nhóm heteroaryl không nhiều hơn 2. Theo một số phương án, tổng số nguyên tử S và O trong dị vòng thơm không nhiều hơn 1.

Các ví dụ về nhóm heteroaryl gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, (được đánh số từ vị trí liên kết mà có mức ưu tiên 1), 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2,3-pyrazinyl, 3,4-pyrazinyl, 2,4-pyrimidinyl, 3,5-pyrimidinyl, 1-pyrazolyl, 2,3-pyrazolyl, 2,4-imidazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl, thienyl,

benzothienyl, furyl, benzofuryl, benzoimidazolyl, indolyl, pyridizyl, triazolyl, quinolyl, pyrazolyl, và 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin.

Các nhóm heteroaryl khác gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyrolyl, isothiazolyl, triazinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, indolyl, benzotriazolyl, quinoxalyl, và isoquinolyl. Với định nghĩa dị vòng dưới đây, "heteroaryl" cũng được hiểu là gồm dẫn xuất N-oxit của heteroaryl chứa nitơ bất kỳ.

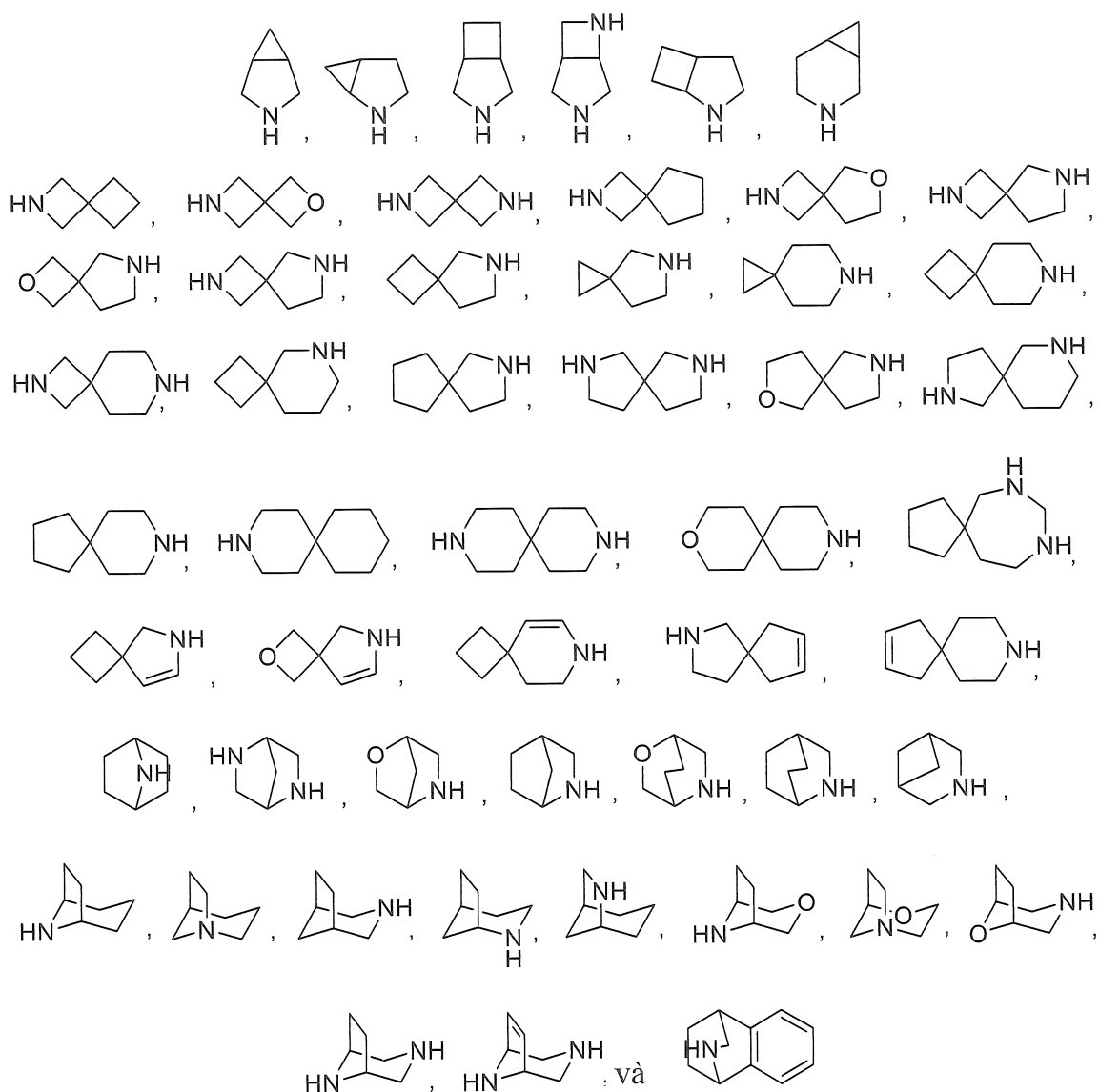
Các gốc hóa trị hai dẫn xuất từ các gốc heteroaryl hóa trị một mà tên của chúng kết thúc là "-yl" bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro ra khỏi nguyên tử có hóa trị tự do được gọi tên bằng cách thêm "-iden" vào tên của gốc hóa trị một tương ứng, ví dụ, nhóm pyridyl với hai điểm gắn là pyridyliden. Heteroaryl không bao hàm hoặc chồng chéo với aryl như được định nghĩa trên đây.

Trong những trường hợp phân tử thể heteroaryl là hai vòng hoặc ba vòng và ít nhất một vòng không thơm hoặc không chứa các nguyên tử khác loại, thì được hiểu là việc gắn kết lần lượt qua vòng thơm hoặc qua vòng chứa nguyên tử khác loại.

Thuật ngữ "dị vòng", được sử dụng độc lập hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, (và các biến thể của chúng như ở dạng tính từ, hoặc "heterocyclyl") được dùng để chỉ chung cho vòng béo đơn, thường từ 3 đến 12 nguyên tử vòng, chứa ít nhất 2 nguyên tử cacbon ngoài một hoặc nhiều, ưu tiên là từ một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, lưu huỳnh, và nitơ, cũng như các tổ hợp của chúng bao gồm ít nhất một trong số các nguyên tử khác loại nêu trên. Theo cách khác, dị vòng như được định nghĩa trên đây có thể là hệ đa vòng (ví dụ hai vòng), trong đó hai hoặc nhiều vòng có thể được ngưng tụ hoặc nối cầu hoặc nối spiro với nhau, trong đó ít nhất một vòng như vậy chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, lưu huỳnh, và nitơ. "Dị vòng" cũng được dùng để chỉ dị vòng từ 5 đến 7 cạnh chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S ngưng tụ với vòng cacbon thơm 5 và 6 cạnh, với điều kiện là điểm gắn là ở dị vòng. Các vòng này có thể no hoặc có một hoặc nhiều liên kết đôi (tức là không no một phần). Dị vòng này có thể được thế bằng oxo. Điểm gắn có thể là cacbon hoặc nguyên tử khác loại trong dị vòng, với điều kiện việc gắn kết tạo ra cấu trúc bền. Khi dị vòng có các phân tử thế, cần phải hiểu rằng các phân tử thế này có thể được gắn vào nguyên tử bất kỳ trong vòng, bất kể nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử

cacbon, với điều kiện là tạo ra cấu trúc hóa học bền. Dị vòng không chồng chéo với heteroaryl.

Các dị vòng thích hợp gồm, ví dụ (được đánh số từ vị trí liên kết mà có mức ưu tiên 1), 1-pyrolidinyl, 2-pyrolidinyl, 2,4-imidazolidinyl, 2,3-pyrazolidinyl, 1-piperidinyl, 2-piperidinyl, 3-piperidinyl, 4-piperidinyl, 2,5-piperazinyl, 1,4-piperazinyl, và 2,3-pyridazinyl. Các nhóm morpholinyl cũng được dự tính, gồm 2-morpholinyl và 3-morpholinyl (được đánh số, trong đó oxy có mức ưu tiên 1). Dị vòng được thể cũng gồm các hệ vòng được thể bằng một hoặc nhiều nhóm oxo, như piperidinyl N-oxit, morpholinyl-N-oxit, 1-oxo-1-thiomorpholinyl và 1,1-dioxo-1-thiomorpholinyl. Dị vòng kép gồm, ví dụ:



Như được sử dụng ở đây, “aryl-alkyl” được dùng để chỉ nhóm alkyl được thể bằng nhóm aryl. Ví dụ về các nhóm aryl-alkyl gồm các nhóm benzyl, phenetyl, và

naphtylmetyl. Theo một số phương án, các nhóm aryl-alkyl có từ 7 đến 20 hoặc từ 7 đến 11 nguyên tử cacbon. Khi được sử dụng trong cụm từ "aryl-C₁₋₄ alkyl", thuật ngữ "C₁₋₄" được dùng để chỉ phần alkyl của nhóm và không chỉ ra số lượng nguyên tử trong phần aryl của nhóm.

Như được sử dụng ở đây, "heteroxyclyl-alkyl" được dùng để chỉ alkyl được thế bằng heteroxyclyl. Khi được sử dụng trong cụm từ "heteroxyclyl-C₁₋₄ alkyl", thuật ngữ "C₁₋₄" được dùng để chỉ phần alkyl của nhóm và không chỉ ra số lượng nguyên tử trong phần heteroxyclyl của nhóm.

Như được sử dụng ở đây, "xycloalkyl-alkyl" được dùng để chỉ alkyl được thế bằng xycloalkyl. Khi được sử dụng trong cụm từ "C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl", thuật ngữ "C₃₋₁₀" được dùng để chỉ phần xycloalkyl của nhóm và không chỉ ra số lượng nguyên tử trong phần alkyl của nhóm, và thuật ngữ "C₁₋₄" được dùng để chỉ phần alkyl của nhóm và không chỉ ra số lượng nguyên tử ở phần xycloalkyl của nhóm.

Như được sử dụng ở đây, "heteroaryl-alkyl" được dùng để chỉ alkyl được thế bằng heteroaryl. Khi được sử dụng trong cụm từ "heteroaryl-C₁₋₄ alkyl", thuật ngữ "C₁₋₄" được dùng để chỉ phần alkyl của nhóm và không chỉ ra số lượng nguyên tử trong phần heteroaryl của nhóm.

Để rõ ràng, việc đề cập, ví dụ, đến sự thế alkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và/hoặc heteroaryl nghĩa là sự thế mỗi nhóm trong số các nhóm này một cách riêng rẽ cũng như là sự thế tổ hợp của các nhóm này. Tức là, nếu R¹ là aryl-C₁₋₄ alkyl, thì phần aryl có thể không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế, như một, hai, ba, hoặc bốn phần tử thế, độc lập được chọn từ R^X và phần alkyl cũng có thể không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế, như một, hai, ba, hoặc bốn phần tử thế, độc lập được chọn từ R^X.

Thuật ngữ "muối được dụng" được dùng để chỉ các muối được điều chế từ các axit hoặc bazơ được dụng không độc gồm các bazơ hữu cơ hoặc vô cơ và các axit hữu cơ hoặc vô cơ. Các muối dẫn xuất từ các bazơ vô cơ có thể được chọn, ví dụ, từ các muối nhôm, amoni, canxi, đồng, sắt(III), sắt(II), lithi, magie, mangan(III), mangan(II), kali, natri, và kẽm. Ngoài ra, ví dụ, các muối được dụng dẫn xuất từ các bazơ vô cơ có thể được chọn từ các muối amoni, canxi, magie, kali, và natri. Các muối ở dạng rắn có thể

tồn tại ở một hoặc nhiều dạng cấu trúc tinh thể, và cũng có thể ở dạng hydrat. Các muối dẫn xuất từ các bazơ hữu cơ được dùng không độc có thể được chọn, ví dụ, từ các muối amin bậc nhất, bậc hai, và bậc ba, các amin được thể gồm các amin được thể xuất hiện trong tự nhiên, các amin vòng, và các nhựa trao đổi ion bazơ, như arginin, betain, cafein, cholin, N,N'-dibenzyletylen-diamin, dietylamin, 2-dietylaminooctanol, 2-dimetylaminooctanol, etanolamin, etylendiamin, N-etyl-morpholin, N-etylpiperidin, glucamin, glucosamin, histidin, hydrabamin, isopropylamin, lysin, metylglucamin, morpholin, piperazin, piperidin, các nhựa polyamin, procain, purin, theobromin, trietylamin, trimetylamin, và tripropylamin, trometamin.

Khi hợp chất được bộc lộ ở đây là bazơ, các muối có thể được điều chế bằng cách sử dụng ít nhất một axit được dùng không độc, được chọn từ các axit hữu cơ và vô cơ. Axit như vậy có thể được chọn, ví dụ, từ các axit axetic, benzensulfonic, benzoic, camphorsulfonic, xitric, etansulfonic, fumaric, gluconic, glutamic, hydrobromic, clohydric, isethionic, lactic, maleic, malic, mandelic, metansulfonic, mucic, nitric, pamoic, pantothenic, phosphoric, succinic, sulfuric, tartaric, và p-toluensulfonic. Theo một số phương án, axit như vậy có thể được chọn, ví dụ, từ các axit xitric, hydrobromic, clohydric, maleic, phosphoric, sulfuric, fumaric, và tartaric.

Các thuật ngữ "cung cấp" và/hoặc "việc cung cấp" hợp chất hoặc muối được dùng cần phải được hiểu là đưa hợp chất hoặc muối được dùng của nó đến cá thể thấy rằng cần điều trị.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu" nghĩa là lượng hợp chất hoặc muối được dùng mà sẽ tạo ra đáp ứng y học hoặc sinh học của mô, hệ thống, động vật hoặc con người mà nhà nghiên cứu, bác sĩ thú y, bác sĩ hoặc bác sĩ lâm sàng đang nhắm đến.

Thuật ngữ "hỗn hợp", như được sử dụng ở đây, nghĩa là sản phẩm bao gồm các thành phần hoạt tính được chỉ ra với lượng được chỉ ra, cũng như sản phẩm bất kỳ được tạo ra, gián tiếp hoặc trực tiếp, từ tổ hợp các thành phần hoạt tính được chỉ ra với lượng được chỉ ra. Trong lĩnh vực dược, hỗn hợp như vậy được gọi là dược phẩm, nghĩa là sản phẩm bao gồm (các) thành phần hoạt tính, và (các) thành phần trợ dùng làm chất mang, cũng như sản phẩm bất kỳ được tạo ra, gián tiếp hoặc trực tiếp, từ tổ hợp, phức hợp hoặc

kết hợp của hai hay nhiều thành phần bất kỳ, hoặc từ sự phân rã của một hoặc nhiều thành phần, hoặc từ các loại phản ứng hoặc tương tác khác của một hoặc nhiều thành phần.

Thuật ngữ “được dụng” nghĩa là tương hợp được với các thành phần khác của chế phẩm và không độc hại đến mức không chấp nhận được đối với đối tượng tiếp nhận.

Thuật ngữ “đối tượng” như được sử dụng ở đây khi tham chiếu đến các cá thể mắc rối loạn, bệnh lý, và các tình trạng tương tự, bao hàm động vật có vú và động vật khác động vật có vú. Các ví dụ về động vật có vú gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đối tượng bất kỳ thuộc nhóm động vật có vú: người, động vật linh trưởng không phải người như tinh tinh, và khỉ không đuôi và các loài khỉ khác; động vật trang trại như gia súc, ngựa, cừu, dê, lợn; động vật nuôi như thỏ, chó, và mèo; động vật thí nghiệm gồm động vật gặm nhấm, như chuột cống, chuột nhắt và chuột lang, và các loài tương tự. Các ví dụ về động vật không phải động vật có vú gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chim, cá và các loài tương tự. Theo một phương án về phương pháp và hỗn hợp của sáng chế, động vật có vú là người.

Các thuật ngữ "điều trị," "việc điều trị" hoặc "sự điều trị," và các thuật ngữ tương đương theo ngữ pháp, như được sử dụng ở đây, gồm việc làm dịu, làm thuyên giảm hoặc cải thiện bệnh hoặc bệnh lý, phòng ngừa các triệu chứng bổ sung, cải thiện hoặc phòng ngừa các nguyên nhân chuyển hóa sâu xa gây làm phát sinh các triệu chứng, ức chế bệnh hoặc bệnh lý, ví dụ, kìm hãm sự phát triển của bệnh hoặc bệnh lý, làm nhẹ bớt bệnh hoặc bệnh lý, đẩy lùi mức trầm trọng của bệnh hoặc bệnh lý, làm nhẹ bớt bệnh lý do bệnh hoặc bệnh lý này gây ra, hoặc làm ngừng các triệu chứng của bệnh hoặc bệnh lý, và cũng bao hàm việc phòng bệnh. Phạm vi của các thuật ngữ này còn gồm việc thu được hiệu quả chữa bệnh và/hoặc hiệu quả phòng bệnh. Lợi ích điều trị có nghĩa là tiết trừ hoặc làm cải thiện rối loạn dự định cần được điều trị. Tương tự, hiệu quả chữa bệnh đạt được bằng việc tiết trừ hoặc cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng sinh lý đi kèm với rối loạn ban đầu sao cho thấy được sự cải thiện ở bệnh nhân, mặc dù bệnh nhân đó có thể vẫn đang mang rối loạn ban đầu. Đối với hiệu quả phòng bệnh, các hỗn hợp có thể được cung cấp cho bệnh nhân có nguy cơ phát triển một bệnh cụ thể, hoặc cho bệnh nhân có một hoặc nhiều triệu chứng sinh lý của một bệnh, mặc dù việc chẩn đoán bệnh này có thể không được tiến hành.

Thuật ngữ “nhóm bảo vệ” hoặc “Pg” được dùng để chỉ phần tử thế mà có thể thường được dùng để phong bế hoặc bảo vệ một chức nhất định trong khi thực hiện phản ứng các nhóm chức khác trên hợp chất. Ví dụ, “nhóm bảo vệ amino” là phần tử thế gắn vào nhóm amino mà phong bế hoặc bảo vệ chức amino trong hợp chất. Các nhóm bảo vệ amino thích hợp gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axetyl, trifloaxetyl, t-butoxycarbonyl (BOC), benzyloxycarbonyl (CBZ) và 9-florenylmethylenoxycarbonyl (Fmoc). Tương tự, “nhóm bảo vệ hydroxy” được dùng để chỉ phần tử thế của nhóm hydroxy mà phong bế hoặc bảo vệ chức hydroxy. Các nhóm bảo vệ thích hợp gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axetyl và silyl. “Nhóm bảo vệ carboxy” được dùng để chỉ phần tử thế của nhóm carboxy mà phong bế hoặc bảo vệ chức carboxy. Các nhóm bảo vệ carboxy thông thường gồm -CH₂CH₂SO₂Ph, xanoetyl, 2-(trimetylsilyl)etyl, 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl, 2-(p-toluensulfonyl)etyl, 2-(p-nitrophenylsulfenyl)etyl, 2-(diphenylphosphino)-etyl, nitroetyl và các nhóm tương tự. Về mô tả chung các nhóm bảo vệ và việc sử dụng chúng, xin xem T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Thuật ngữ “nhóm bảo vệ NH” như được sử dụng ở đây gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tricloetoxycarbonyl, tribromoetoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, para-nitrobenzylcarbonyl, ortho-bromobenzyloxycarbonyl, cloaxetyl, dicloaxetyl, tricloaxetyl, trifloaxetyl, phenylaxetyl, formyl, axetyl, benzoyl, tert-amylloxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, para-metoxibenzyloxycarbonyl, 3,4-dimetoxibenzyloxycarbonyl, 4-(phenylazo)-benzyloxycarbonyl, 2-furfuryloxycarbonyl, diphenylmetoxycarbonyl, 1,1-dimetylpropoxy-carbonyl, isopropoxycarbonyl, phtaloyl, succinyl, alanyl, leuxyl, 1-adamantylloxycarbonyl, 8-quinolyloxycarbonyl, benzyl, diphenylmetyl, triphenylmetyl, 2-nitrophenylthio, metansulfonyl, para-toluensulfonyl, N,N-dimetylaminometylen, benzyliden, 2-hydroxybenzyliden, 2-hydroxy-5-clobenzyliden, 2-hydroxy-1-naphtylmetylen, 3-hydroxy-4-pyridylmetylen, xyclohexyliden, 2-etoxycarbonylxyclohexyliden, 2-etoxycarbonylxyclopentyliden, 2-axetylxyclohexyliden, 3,3-dimetyl-5-oxycyclohexyliden, diphenylphosphoryl, dibenzylphosphoryl, 5-metyl-2-oxo-2H-1,3-dioxol-4-ylmetyl, trimetylsilyl, trietylsilyl, và triphenylsilyl.

Thuật ngữ “nhóm bảo vệ C(O)OH”, như được sử dụng ở đây, gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, 1,1-dimethylpropyl, n-butyl, tert-butyl, phenyl, naphthyl, benzyl, diphenylmethyl, triphenylmethyl, para-nitrobenzyl, para-methoxybenzyl, bis(para-methoxyphenyl)methyl, acetoxymethyl, benzoylmethyl, para-nitrobenzoylmethyl, para-bromobenzoylmethyl, para-metansulfonylbenzoylmethyl, 2-tetrahydropyranyl, 2-tetrahydrofuranyl, 2,2,2-trichloro-ethyl, 2-(trimethylsilyl)ethyl, acetoxymethyl, propionyloxymethyl, pivaloyloxymethyl, phthalimidomethyl, succinimidomethyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, methoxymethyl, methoxyethoxymethyl, 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl, benzyloxymethyl, methylthiomethyl, 2-methylthioethyl, phenylthiomethyl, 1,1-dimethyl-2-propenyl, 3-methyl-3-butenyl, allyl, trimethylsilyl, triethylsilyl, triisopropylsilyl, diethylisopropylsilyl, tert-butyl dimethylsilyl, tert-butyl diphenylsilyl, diphenylmethylsilyl, và tert-butyl methoxyphenylsilyl.

Thuật ngữ “nhóm bảo vệ OH hoặc SH”, như được sử dụng ở đây, gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, benzyloxycarbonyl, 4-nitrobenzyloxycarbonyl, 4-bromobenzyloxycarbonyl, 4-methoxybenzyloxycarbonyl, 3,4-dimethoxybenzyloxycarbonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *tert*-butoxycarbonyl, 1,1-dimethylpropoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, isobutyloxycarbonyl, diphenylmethoxycarbonyl, 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl, 2,2,2-tribromoethoxycarbonyl, 2-(trimethylsilyl)ethoxycarbonyl, 2-(phenylsulfonyl)ethoxycarbonyl, 2-(triphenylphosphonio)ethoxycarbonyl, 2-furfuryloxycarbonyl, 1-adamantyloxycarbonyl, vinyloxycarbonyl, allyloxycarbonyl, 4-ethoxy-1-naphthyloxycarbonyl, 8-quinolyloxycarbonyl, acetyl, formyl, cloaxetyl, dicloaxetyl, tricloaxetyl, trifloaxetyl, methoxyacetyl, phenoxyacetyl, pivaloyl, benzoyl, methyl, tert-butyl, 2,2,2-trichloroethyl, 2-trimethylsilyl ethyl, 1,1-dimethyl-2-propenyl, 3-methyl-3-butenyl, allyl, benzyl (phenylmethyl), para-methoxybenzyl, 3,4-dimethoxybenzyl, diphenylmethyl, triphenylmethyl, tetrahydrofuryl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, methoxymethyl, methylthiomethyl, benzyloxymethyl, 2-methoxyethoxymethyl, 2,2,2-trichloro-ethoxymethyl, 2-(trimethylsilyl)-ethoxymethyl, 1-ethoxyethyl, metansulfonyl, para-toluensulfonyl, trimethylsilyl, triethylsilyl, triisopropylsilyl, diethylisopropylsilyl, tert-butyl dimethylsilyl, tert-butyl diphenylsilyl, diphenylmethylsilyl, và tert-butyl methoxyphenylsilyl.

Các chất đồng phân hình học có thể tồn tại trong các hợp chất của sáng chế. Các hợp chất của sáng chế có thể chứa các liên kết đôi cacbon-cacbon hoặc các liên kết đôi cacbon-nitơ ở cấu hình E hoặc Z, trong đó thuật ngữ "E" biểu thị các phần tử thế có thứ bậc cao ở các bên đối nhau của liên kết đôi cacbon-cacbon hoặc cacbon-nitơ và thuật ngữ "Z" biểu thị các phần tử thế có thứ bậc cao ở cùng phía của liên kết đôi cacbon-cacbon hoặc cacbon-nitơ như được xác định bởi Quy tắc ưu tiên Cahn-Ingold-Prelog. Các hợp chất của sáng chế cũng có thể tồn tại ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân "E" và "Z". Các phần tử thế quanh xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được chỉ ra ở dạng cấu hình cis hoặc trans. Ngoài ra, phạm vi của sáng chế cũng bao hàm các chất đồng phân khác nhau và các hỗn hợp của chúng thu được từ việc bố trí các phần tử thế quanh hệ vòng adamantan. Hai phần tử thế quanh vòng đơn trong hệ vòng adamantan được chỉ ra ở dạng cấu hình tương đối Z hoặc E. Ví dụ, xin xem C. D. Jones, M. Kaselj, R. N. Salvatore, W. J. le Noble J. Org. Chem. 1998, 63, 2758-2760.

Các hợp chất của sáng chế có thể chứa các nguyên tử cacbon được thế không đối xứng trong cấu hình R hoặc S, trong đó các thuật ngữ "R" và "S" được định nghĩa theo IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10. Các hợp chất có các nguyên tử cacbon được thế không đối xứng với lượng cấu hình R và S bằng nhau là triệt quan ở các nguyên tử cacbon đó. Các nguyên tử có lượng dư một cấu hình so với cấu hình kia được gán với cấu hình có lượng cao hơn, ưu tiên là vượt quá khoảng 85-90%, ưu tiên hơn là vượt quá khoảng 95-99%, và ưu tiên hơn nữa là vượt quá hơn khoảng 99%. Theo đó, phạm vi của sáng chế gồm các hỗn hợp triệt quang, chất đồng phân lập thể tuyệt đối và tương đối, và hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể tuyệt đối và tương đối.

Các hợp chất được dán nhãn và được làm giàu đồng vị

Các hợp chất của sáng chế có thể tồn tại ở dạng được dán nhãn đồng vị hoặc làm giàu đồng vị chứa một hoặc nhiều nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử và số khối thường có trong tự nhiên. Đồng vị có thể là đồng vị phóng xạ hoặc không phải đồng vị phóng xạ. Các đồng vị của nguyên tử như hydro, cacbon, nitơ, phospho, lưu huỳnh, flo, clo, và iot gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ^2H ,

^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , và ^{125}I . Các hợp chất chứa các đồng vị khác của các nguyên tử này và/hoặc các nguyên tử khác cũng nằm trong phạm vi của sáng chế.

Theo một phương án khác, các hợp chất được dán nhãn đồng vị chứa các đồng vị đơteri (^2H), triti (^3H) hoặc ^{14}C . Các hợp chất được dán nhãn đồng vị của sáng chế có thể được điều chế theo các phương pháp chung đã được biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các hợp chất được dán nhãn đồng vị như vậy có thể được điều chế dễ dàng bằng cách thực hiện các quy trình được bộc lộ trong các ví dụ nêu ở đây và các sơ đồ bằng cách thay thế tác nhân phản ứng được dán nhãn đồng vị sẵn có cho tác nhân phản ứng không được dán nhãn. Trong một số trường hợp, các hợp chất có thể được xử lý bằng các tác nhân phản ứng có dán nhãn đồng vị để trao đổi nguyên tử bình thường với nguyên tử đồng vị của nó, ví dụ, việc thay hydro bằng đơteri có thể được thực hiện nhờ tác động của axit được đơteri hóa như $\text{D}_2\text{SO}_4/\text{D}_2\text{O}$. Ngoài ra, các hợp chất trung gian và các quy trình có liên quan cũng được bộc lộ, ví dụ, trong Lizondo, J et al, *Drugs Fut*, 21(11), 1116 (1996); Brickner, S J et al., *J Med Chem*, 39(3), 673 (1996); Mallesham, B et al, *Org Lett*, 5(7), 963 (2003); các Công bố đơn PCT số WO1997/010223, WO2005/099353, WO1995/007271, WO2006/008754; các patent Mỹ số 7538189; 7534814; 7531685; 7528131; 7521421; 7514068; 7511013; và các Công bố đơn patent Mỹ số 2009/0137457; 2009/0131485; 2009/0131363; 2009/0118238; 2009/0111840; 2009/0105338; 2009/0105307; 2009/0105147; 2009/0093422; 2009/0088416; và 2009/0082471, các phương pháp này được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

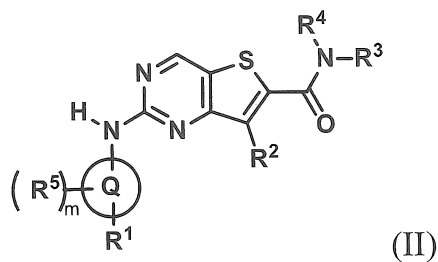
Các hợp chất được dán nhãn đồng vị của sáng chế có thể được sử dụng làm các chất chuẩn để xác định hiệu quả của các chất ức chế CDK4/6 trong thử nghiệm liên kết. Các hợp chất chứa đồng vị đã được sử dụng trong nghiên cứu được phẩm để nghiên cứu quá trình chuyển hóa in vivo của các hợp chất bằng cách đánh giá cơ chế tác động và con đường chuyển hóa của hợp chất mẹ không được dán nhãn đồng vị (Blake et al. *J. Pharm. Sci.* 64, 3, 367-391 (1975)). Các thử nghiệm chuyển hóa như vậy là quan trọng trong bào chế thuốc chữa bệnh có hiệu quả và an toàn, bởi vì hợp chất hoạt tính in vivo được cung cấp cho bệnh nhân hoặc các sản phẩm chuyển hóa được tạo ra từ hợp chất mẹ cho thấy tính độc tính gây bệnh ung thư (Foster et al., *Advances in Drug Research* Vol. 14, pp. 2-

36, Academic press, London, 1985; Kato et al, J. Labelled Comp. Radiopharmaceut., 36(10):927-932 (1995); Kushner et al., Can. J. Physiol. Pharmacol, 77, 79-88 (1999).

Ngoài ra, các thuốc chứa đồng vị không có hoạt tính phóng xạ, như các thuốc được đơteri hóa gọi là "các thuốc nặng" có thể được sử dụng trong điều trị các bệnh và các bệnh lý liên quan đến hoạt tính CDK4/6. Việc tăng lượng đồng vị có trong một hợp chất lên trên lượng thường thấy trong tự nhiên được gọi là làm giàu. Các ví dụ về lượng làm giàu gồm từ khoảng 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 21, 25, 29, 33, 37, 42, 46, 50, 54, 58, 63, 67, 71, 75, 79, 84, 88, 92, 96, đến khoảng 100% mol. Việc thay thế đến khoảng 15% nguyên tử thông thường bằng đồng vị nặng gây tác động và duy trì trong khoảng vài ngày đến hàng tuần ở động vật có vú, gồm động vật gặm nhấm và chó, với tác dụng phụ bất lợi thấy là ở mức tối thiểu (Czajka D M and Finkel A J, Ann. N.Y. Acad. Sci. 1960 84: 770; Thomson J F, Ann. New York Acad. Sci 1960 84: 736; Czajka D M et al., Am. J. Physiol. 1961 201: 357). Đã thấy rằng việc thay thế cấp tính bằng đơteri cao ở mức 15%-23% trong dịch thể người không gây độc (Blagojevic N et al. in "Dosimetry & Treatment Planning for Neutron Capture Therapy", Zamenhof R, Solares G and Harling O Eds. 1994. Advanced Medical Publishing, Madison Wis. pp,125-134; Diabetes Metab. 23: 251 (1997)).

Việc dán nhãn đồng vị bền ở một thuốc có thể làm thay đổi các tính chất hóa lý của nó như pKa và tính hòa tan lipid. Những thay đổi và tác dụng này có thể ảnh hưởng đến phản ứng dược lực của phân tử thuốc nếu sự thay thế đồng vị ảnh hưởng đến vùng có liên quan đến tương tác phối tử-thụ thể. Trong khi một số tính chất vật lý của phân tử được dán nhãn đồng vị bền khác với những tính chất tương ứng của phân tử không được dán nhãn, các tính chất hóa học và sinh học lại giống nhau, với một ngoại lệ quan trọng: bởi vì khối lượng cao của đồng vị nặng, liên kết bất kỳ liên quan đến đồng vị nặng và một nguyên tử khác sẽ mạnh hơn cùng liên kết như vậy nhưng giữa đồng vị nhẹ và nguyên tử đó. Theo đó, việc đưa đồng vị vào vị trí chuyển hóa hoặc biến đổi do enzym sẽ làm chậm các phản ứng có khả năng làm thay đổi profil dược động hoặc hiệu quả so với hợp chất không đồng vị.

Theo một phương án (1), sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (II):



hoặc muối được dụng của nó, trong đó

Q là heteroaryl;

R¹ là dị vòng được thế bằng ít nhất một phần tử thế, như một, hai, ba, hoặc bốn phần tử thế, độc lập được chọn từ R^X;

R² là C₃₋₁₀ xycloalkyl;

R³ được chọn từ hydro, C₁₋₆ alkyl và C₃₋₁₀ xycloalkyl;

R⁴ được chọn từ hydro, C₁₋₆ alkyl và C₃₋₁₀ xycloalkyl;

R⁵ độc lập được chọn từ hydro và halogen;

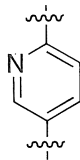
mỗi R^X độc lập được chọn từ heterocyclyl không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế, như một, hai, ba, hoặc bốn phần tử thế, độc lập được chọn từ R^Y;

mỗi R^Y độc lập được chọn từ halogen, OH, CN, amino, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkoxyalkyl, C₃₋₁₀ xycloalkoxy, C₁₋₆ alkylthio, C₃₋₁₀ xycloalkylthio, C₁₋₆ alkylamino, C₃₋₁₀ xycloalkylamino, di(C₁₋₆ alkyl)amino;

m được chọn từ 0, 1, 2 và 3.

Theo một phương án khác (2), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án (1) hoặc muối được dụng của nó, trong đó Q là pyridinyl.

Theo một phương án khác (3), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án (2) hoặc



muối được dụng của nó, trong đó Q là .

Theo một phương án khác (4), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án (1)-(3) hoặc muối được dụng của nó, trong đó R¹ được chọn từ piperazinyl và piperidinyl, chúng độc lập được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc lập được chọn từ R^X.

Theo một phương án khác (5), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án (5) hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^X độc lập được chọn từ piperazinyl, piperidinyl và morpholinyl, mà không được thể hoặc được thể bằng ít nhất một phần tử thể độc lập được chọn từ R^Y .

Theo một phương án khác (6), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án (5) hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^Y độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl.

Theo một phương án khác (7), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án (6) hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^Y được chọn từ methyl và ethyl.

Theo một phương án khác (8), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án (1)-(7) hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^2 được chọn từ xyclopentyl và xyclohexyl.

Theo một phương án khác (9), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án (8) hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^2 là xyclopentyl.

Theo một phương án khác (10), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án (1)-(9) hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 và R^4 độc lập là hydro hoặc C_{1-6} alkyl.

Theo một phương án khác (11), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án (10) hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 và R^4 độc lập là methyl.

Theo một phương án khác (12), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án (1)-(11) hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^5 là hydro.

Theo một phương án khác (13), sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ
7-xyclopentyl-*N,N*-dimethyl-2-((5-(4-(piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-6-carboxamit,

7-xyclopentyl-2-((5-(4-(1-ethylpiperidin-4-yl)piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)-*N,N*-dimethylthieno[3,2-*d*]pyrimidin-6-carboxamit,

7-xyclopentyl-*N,N*-dimethyl-2-((5-(4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-6-carboxamit,

7-xyclopentyl-*N,N*-dimethyl-2-((5-(4-(piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-6-carboxamit,

7-xycllopentyl-*N,N*-dimetyl-2-((5-(4-(4-metyl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-6-carboxamit,

7-xycllopentyl-2-((5-(4-(4-etyl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)-*N,N*-dimetylthieno[3,2-*d*]pyrimidin-6-carboxamit,

7-xycllopentyl-*N,N*-dimetyl-2-((5-(4-morpholinopiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-6-carboxamit,

7-xycllopentyl-*N,N*-dimetyl-2-((5-(4-(4-(metyl-*d*₃)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-6-carboxamit,

và muối được dụng của nó.

Theo một phương án khác (14), sáng chế đề xuất được phẩm bao gồm hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (13) hoặc muối được dụng của nó và ít nhất một chất mang được dụng.

Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp điều trị, làm cải thiện hoặc phòng ngừa bệnh lý mà đáp ứng với sự ức chế kinaza phụ thuộc xyclin 4/6, bao gồm việc cung cấp cho đối tượng cần điều trị này lượng hữu hiệu hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (13), hoặc muối được dụng của nó, hoặc được phẩm của nó, và tùy ý kết hợp với tác nhân chữa bệnh thứ hai.

Phần mô tả còn bộc lộ việc sử dụng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (13) hoặc muối được dụng của nó để bào chế thuốc dùng để điều trị rối loạn tăng sinh tế bào.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất kit bao gồm hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối được dụng của nó; và bản hướng dẫn bao gồm một hoặc nhiều dạng thông tin được chọn từ nhóm gồm có việc chỉ ra bệnh vì nó hỗn hợp được cung cấp, thông tin bảo quản hỗn hợp, thông tin liều lượng và các hướng dẫn về phương thức cung cấp hỗn hợp. Theo một biến thể được ưu tiên, kit bao gồm hợp chất ở dạng đa liều.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất vật dụng bao gồm hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối được dụng của nó; và vật liệu đóng gói. Theo một biến thể, vật liệu đóng gói bao gồm đồ chứa để chứa hợp chất. Theo một biến thể được ưu tiên, đồ chứa bao gồm một nhãn chỉ ra một hoặc nhiều tình trạng trong số nhóm tình trạng gồm có một bệnh vì nó hợp chất được cung cấp, thông tin bảo quản, thông tin liều lượng và/hoặc

hướng dẫn về phương thức cung cấp hợp chất. Theo một biến thể khác, vật dụng bao gồm hợp chất ở dạng đa liều.

Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp chữa bệnh bao gồm việc cung cấp hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối được dụng của nó.

Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp ức chế kinaza CDK4/6 bao gồm việc cho CDK4/6 tiếp xúc với hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối được dụng của nó.

Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp ức chế CDK4/6 bao gồm việc làm cho hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối được dụng của nó có mặt trong đối tượng cần ức chế CDK4/6 *in vivo*.

Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp ức chế CDK4/6 bao gồm việc cung cấp hợp chất thứ nhất cho đối tượng mà được chuyển hóa *in vivo* thành hợp chất thứ hai, trong đó hợp chất thứ hai ức chế CDK4/6 *in vivo*, hợp chất thứ hai này là hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án và biến thể trên đây.

Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp điều trị bệnh mà CDK4/6 có hoạt tính góp phần gây ra bệnh lý và/hoặc triệu chứng của bệnh này, phương pháp này bao gồm việc làm cho hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối được dụng của nó có mặt ở đối tượng với lượng có tác dụng chữa bệnh này.

Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp điều trị bệnh mà CDK4/6 có hoạt tính góp phần gây ra bệnh lý và/hoặc triệu chứng của bệnh này, phương pháp này bao gồm việc cung cấp hợp chất thứ nhất cho đối tượng mà được chuyển hóa *in vivo* thành hợp chất thứ hai, trong đó hợp chất thứ hai ức chế CDK4/6 *in vivo*. Lưu ý rằng các hợp chất của sáng chế có thể là hợp chất thứ nhất hoặc thứ hai.

Theo một biến thể của mỗi trong số các phương pháp nêu trên, bệnh được chọn từ nhóm gồm có các rối loạn ung thư tăng sinh quá mức (ví dụ, bệnh ung thư não, phổi, tế bào vảy, bàng quang, dạ dày, tụy, vú, đầu, cổ, thận, buồng trứng, tuyến tiền liệt, đại trực tràng, biểu bì, thực quản, tinh hoàn, phụ khoa hoặc tuyến giáp); các rối loạn tăng sinh không phải ung thư (ví dụ, chứng tăng sản da lành tính (ví dụ, bệnh vẩy nến)), chứng tái phát hẹp, và chứng phì đại tuyến tiền liệt lành tính (BPH - benign prostatic hypertrophy); chứng viêm tụy; bệnh thận; chứng đau; phòng ngừa đào thải tế bào phôi được ghép; điều trị các bệnh liên quan đến sự tạo mạch (ví dụ, sự tạo mạch khối u, chứng

viêm cấp tính và mãn tính như viêm đa khớp dạng thấp, chứng vữa xơ động mạch, bệnh viêm ruột, bệnh về da như bệnh vẩy nến, eczema, và bệnh cứng bì, bệnh đái tháo đường, bệnh vồng mạc do đái tháo đường, bệnh vồng mạc ở trẻ đẻ non, bệnh thoái hóa điểm vàng do lão hóa, u mạch, u thần kinh đệm, u hắc sắc tố, sacôm Kaposi và ung thư buồng trứng, vú, phổi, tụy, tuyến tiền liệt, ruột kết và biểu bì); bệnh hen; ung thư động hóa học ở bạch cầu trung tính (ví dụ, chứng tổn thương ngập lại trong nhồi máu cơ tim và đột quỵ và chứng viêm khớp); sốc nhiễm khuẩn; các bệnh do tế bào T làm trung gian mà việc ức chế miễn dịch sẽ hữu dụng (ví dụ, ngăn ngừa sự đào thải bộ phận ghép, bệnh mảnh ghép chống lại ký chủ, bệnh lupus ban đỏ, bệnh xơ cứng rải rác, và chứng viêm đa khớp dạng thấp); chứng vữa xơ động mạch; chứng ức chế phản ứng của tế bào sừng với hỗn hợp yếu tố tăng trưởng; bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD - chronic obstructive pulmonary disease) và các bệnh khác.

Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp điều trị bệnh mà đột biến ở gen CDK4/6 góp phần gây ra bệnh lý và/hoặc triệu chứng của bệnh này gồm, ví dụ, u hắc sắc tố, ung thư phổi, ung thư ruột kết và các loại khối u khác.

Phần mô tả còn bộc lộ việc sử dụng hợp chất theo biến thể và phương án bất kỳ trong số các biến thể và phương án nêu trên để làm thuốc. Phần mô tả còn bộc lộ việc sử dụng hợp chất theo biến thể và phương án bất kỳ trong số các biến thể và phương án nêu trên để sản xuất thuốc dùng để ức chế CDK4/6.

Phần mô tả còn bộc lộ việc sử dụng hợp chất theo biến thể và phương án bất kỳ trong số các biến thể và phương án nêu trên để sản xuất thuốc dùng để điều trị bệnh mà CDK4/6 có hoạt tính góp phần gây ra bệnh lý và/hoặc triệu chứng của bệnh này.

Dược phẩm và cách dùng

Nói chung, các hợp chất của sáng chế sẽ được cung cấp với lượng có tác dụng điều trị qua phương thức cung cấp thông thường và chấp nhận được bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, độc lập hoặc kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân chữa bệnh. Lượng có tác dụng chữa bệnh có thể thay đổi trong khoảng rộng phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng của bệnh, tuổi tác và sức khỏe tương đối của đối tượng, hiệu quả của hợp chất được sử dụng và các yếu tố khác đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, đối với việc điều trị các rối loạn miễn dịch toàn thân hoặc

các bệnh khối u, liều lượng được yêu cầu cũng sẽ thay đổi phụ thuộc vào phương thức cung cấp, bệnh lý cụ thể được điều trị và hiệu quả mong muốn.

Nói chung, thu được hiệu quả thỏa đáng tác động toàn thân khi chỉ định liều lượng ngày nằm trong khoảng từ khoảng 0,001 đến khoảng 100 mg/kg trọng lượng cơ thể, hoặc đặc biệt là, nằm trong khoảng từ khoảng 0,03 đến 2,5 mg/kg trọng lượng cơ thể. Liều lượng ngày được chỉ định ở những động vật có vú lớn, ví dụ người, có thể nằm trong khoảng từ khoảng 0,5 mg đến khoảng 2000 mg, hoặc ưu tiên hơn nếu nằm trong khoảng từ khoảng 0,5 mg đến khoảng 1000 mg, được cung cấp theo phương thức thuận lợi, ví dụ, ở dạng các liều được chia nhỏ làm bốn lần một ngày hoặc ở dạng giải phóng chậm. Các dạng liều đơn vị thích hợp để cung cấp đường miệng bao gồm từ khoảng 1 đến 50 mg thành phần hoạt tính.

Các hợp chất của sáng chế có thể được cung cấp ở dạng các dược phẩm theo đường cung cấp bất kỳ; ví dụ, đường ruột, ví dụ, đường miệng, ví dụ, ở dạng các viên nén hoặc viên nang; ngoài đường tiêu hóa, ví dụ, ở dạng các huyền phù hoặc dung dịch tiêm truyền; hoặc cục bộ, ví dụ, ở dạng thuốc rửa, gel, thuốc mỡ hoặc kem, hoặc ở dạng thuốc đạn hoặc ở dạng dùng qua mũi.

Các dược phẩm bao gồm hợp chất của sáng chế ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dụng kết hợp với ít nhất một chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng có thể được bào chế theo các phương thức thông thường bằng các quy trình trộn, tạo hạt, phủ, hòa tan hoặc làm đông khô. Ví dụ, các dược phẩm bao gồm hợp chất của sáng chế kết hợp với ít nhất một chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng có thể được bào chế theo phương thức thông thường bằng cách trộn với chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng. Các dạng liều đơn vị dùng qua đường miệng chứa, ví dụ, từ khoảng 0,1 mg đến khoảng 500 mg hoạt chất.

Theo một phương án, các dược phẩm là các dung dịch chứa thành phần hoạt tính, gồm huyền phù hoặc thể phân tán, như các dung dịch đẳng trương trong nước. Đối với các hỗn hợp được làm đông khô bao gồm thành phần hoạt tính độc lập hoặc cùng với chất mang như mannitol, các thể phân tán hoặc huyền phù có thể được tạo trước khi sử dụng. Các dược phẩm này có thể được tiệt trùng và/hoặc chứa tá chất, như các tác nhân bảo quản, làm ổn định, làm ướt hoặc tạo nhũ, chất thúc đẩy hòa tan, các muối để

điều chỉnh áp suất thẩm thấu và/hoặc các chất đệm. Các chất bảo quản thích hợp gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất chống oxy hóa như axit ascorbic, hoặc các chất diệt vi sinh vật, như axit sorbic hoặc axit benzoic. Các dung dịch hoặc huyền phù có thể còn bao gồm các tác nhân tăng độ nhớt, gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, natri carboxymethylxenluloza, carboxymethylxenluloza, dextran, polyvinylpyrrolidon, gelatin, hoặc chất làm tan, ví dụ Tween 80 (polyoxyetylen(20)sorbitan mono-oleat).

Các huyền phù trong dầu có thể bao gồm thành phần dầu là dầu thực vật, tổng hợp, hoặc bán tổng hợp được làm thích ứng cho mục đích tiêm truyền. Các ví dụ gồm các este của axit béo lỏng mà chứa thành phần axit là axit béo mạch dài có từ 8 đến 22 nguyên tử cacbon, hoặc theo một số phương án, từ 12 đến 22 nguyên tử cacbon. Các este của axit béo lỏng thích hợp gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit lauric, axit tridexylic, axit myristic, axit pentadexylic, axit palmitic, axit margaric, axit stearic, axit arachidic, axit behenic hoặc các axit không no tương ứng, ví dụ axit oleic, axit elaidic, axit erucic, axit brassidic và axit linoleic, và nếu muốn, có thể chứa các chất chống oxy hóa, ví dụ vitamin E, 3-caroten hoặc 3,5-di-tert-butyl-hydroxytoluen. Thành phần rượu của các este của axit béo này có thể có sáu nguyên tử cacbon và có thể có hóa trị một hoặc hóa trị cao, ví dụ rượu bậc một, hai hoặc ba. Các thành phần rượu thích hợp gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metanol, etanol, propanol, butanol hoặc pentanol hoặc các chất đồng phân của chúng; glycol và glyxerol.

Các este của axit béo thích hợp khác gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etyl-oleat, isopropyl myristat, isopropyl palmitat, LABRAFIL® M 2375, (polyoxyetylen glyxerol), LABRAFIL® M 1944 CS (glyxerit được polyglycol hóa không no được điều chế bằng cách rượu phân dầu nhân quả mơ và bao gồm các glyxerit và polyetylen glycol este), LABRASOL™ (các glycerit được polyglycol hóa no được điều chế bằng cách rượu phân TCM và bao gồm các glyxerit và polyetylen glycol este; tất cả chúng có thể mua được từ GaKefosse, France), và/hoặc MIGLYOL® 812 (triglyxerit của các axit béo no có chiều dài mạch từ C8 đến C12 từ Hüls AG, Germany), và các dầu thực vật như dầu hạt bông, dầu quả hạnh, dầu oliu, dầu thầu dầu, dầu vừng, dầu đậu tương, hoặc dầu lạc.

Có thể thu được các dược phẩm dùng đường miệng, ví dụ, bằng cách kết hợp thành phần hoạt tính với một hoặc nhiều chất mang rắn, và nếu muốn, tạo hạt hỗn hợp thu được,

và xử lý hỗn hợp hoặc hạt bằng cách bổ sung các tá dược, để tạo thành các viên nén hoặc lõi viên nén.

Các chất mang thích hợp gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất độn, như đường, ví dụ các chế phẩm lactoza, sacaroza, mannitol hoặc sorbitol, xenluloza, và/hoặc các canxi phosphat, ví dụ tricanxi phosphat hoặc canxi hydro phosphat, và cả các chất kết dính, như tinh bột, ví dụ tinh bột ngô, lúa mì, gạo hoặc khoai tây, metylxenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza, và/hoặc polyvinylpyrrolidon, và/hoặc, nếu muốn, các chất phân rã, như các tinh bột nêu trên, các tinh bột carboxymetyl, polyvinylpyrrolidon liên kết ngang, axit alginic hoặc muối của nó, như natri alginat. Các tá dược bổ sung gồm các chất làm trơn và các chất điều hòa dòng, ví dụ axit silicic, bột talc, axit stearic hoặc các muối của chúng, như magie hoặc canxi stearat, và/hoặc polyetylen glycol, hoặc các dẫn xuất của chúng.

Các lõi viên nén có thể được phủ bằng các chất liệu phủ thích hợp, tùy ý có thể tan trong ruột, bằng cách dùng, ngoài các chất khác, các dung dịch đường đặc mà có thể bao gồm gồm tròng được, bột talc, polyvinylpyrrolidon, polyetylen glycol và/hoặc titan dioxit, hoặc các dung dịch phủ trong các dung môi hữu cơ thích hợp hoặc hỗn hợp dung môi, hoặc, đối với bào chế các chất liệu phủ có thể tan trong ruột, các dung dịch của chế phẩm xenluloza thích hợp, như axetylxenluloza phtalat hoặc hydroxypropylmetylxenluloza phtalat. Có thể cho các thuốc nhuộm hoặc chất màu vào viên nén hoặc chất liệu phủ viên nén, ví dụ để nhận diện hoặc để chỉ ra những liều lượng khác nhau của thành phần hoạt tính.

Các dược phẩm dùng đường miệng cũng có thể gồm các viên nang cứng bao gồm gelatin hoặc các viên nang được bít mềm bao gồm gelatin và chất dẻo hóa, như glyxerol hoặc sorbitol. Các viên nang cứng có thể chứa thành phần hoạt tính ở dạng hạt, ví dụ ở dạng hỗn hợp với các chất độn, như tinh bột ngô, chất kết dính, và/hoặc các chất gây trượt, như bột talc hoặc magie stearat, và tùy ý các chất làm ổn định. Trong các viên nang mềm, thành phần hoạt tính có thể được hòa tan hoặc tạo huyền phù trong các tá dược lỏng thích hợp, như dầu béo, dầu parafin hoặc polyetylen glycol lỏng hoặc các este của axit béo của etylen hoặc propylen glycol, sau đó các chất làm ổn định các chất làm sạch, ví dụ các loại este của axit béo polyoxyetylen sorbitan, cũng có thể được bổ sung.

Các dược phẩm thích hợp dùng đường trực tràng là, ví dụ, thuốc đạn bao gồm tổ hợp thành phần hoạt tính và chất nền thuốc đạn. Các chất nền thuốc đạn thích hợp là, ví dụ, các triglycerit tổng hợp hoặc tự nhiên, parafin hydrocacbon, polyetylen glycol hoặc alkanol bậc cao.

Các dược phẩm thích hợp dùng ngoài đường tiêu hóa có thể bao gồm các dung dịch nước chứa thành phần hoạt tính ở dạng tan được trong nước, ví dụ muối tan được trong nước, hoặc huyền phù trong nước dùng để tiêm truyền mà chứa chất làm tăng độ nhớt, ví dụ natri carboxymethylxenluloza, sorbitol và/hoặc dextran, và, nếu muốn, các chất làm ổn định. Thành phần hoạt tính, tùy ý cùng với các tá dược, cũng có thể ở dạng chất đông khô và có thể được tạo thành dung dịch trước khi cung cấp ngoài đường tiêu hóa bằng cách bổ sung các dung môi thích hợp. Các dung dịch được sử dụng, ví dụ, để cung cấp ngoài đường tiêu hóa cũng có thể được dùng ở dạng dung dịch truyền. Việc bào chế các chế phẩm tiêm truyền thường được thực hiện trong điều kiện vô trùng, như nẹp, ví dụ, vào các ống tiêm hoặc lọ nhỏ, và bịt đồ chứa này lại.

Sáng chế cũng đề xuất các tổ hợp dược phẩm, ví dụ kit, bao gồm a) tác nhân thứ nhất mà là hợp chất của sáng chế như được bộc lộ ở đây, ở dạng tự do hoặc dạng muối được dụng, và b) ít nhất một đồng tác nhân. Kit có thể bao gồm các hướng dẫn cung cấp. Liệu pháp điều trị kết hợp

Các hợp chất hoặc các muối được dụng của sáng chế có thể được cung cấp ở dạng liệu pháp đơn, hoặc cùng với tác nhân hoặc các tác nhân chữa bệnh khác.

Ví dụ, hiệu quả chữa bệnh của một trong số các hợp chất được bộc lộ ở đây có thể được tăng cường bằng cách cung cấp tá chất (tức là bản thân tá chất có thể chỉ có tác dụng chữa bệnh tối thiểu, nhưng kết hợp với một tác nhân chữa bệnh khác, hiệu quả chữa bệnh tổng thể cho cá thể lại được tăng cường). Hoặc, chỉ là ví dụ, hiệu quả thấy ở một cá thể có thể tăng lên nhờ cung cấp một trong số các hợp chất được mô tả ở đây cùng với một tác nhân chữa bệnh khác mà cũng tạo ra tác dụng chữa bệnh. Chỉ là ví dụ, trong điều trị bệnh gút có cung cấp một trong số các hợp chất được mô tả ở đây, hiệu quả chữa bệnh tăng lên có thể do cũng cung cấp cho cá thể này một tác nhân chữa bệnh gút khác. Hoặc, chỉ là ví dụ, nếu một trong số các tác dụng phụ thấy ở một cá thể khi tiếp nhận một trong số các hợp chất được mô tả ở đây là buồn nôn, thì có thể là thích hợp nếu cung cấp tác

nhân chống buồn nôn kết hợp với hợp chất này. Hoặc, trị liệu hoặc các trị liệu bổ sung gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vật lý trị liệu, liệu pháp tâm thần, trị liệu phóng xạ, tiến hành dập vùng bị bệnh, liệu pháp nghỉ ngơi, thay đổi chế độ ăn uống, và các liệu pháp tương tự. Bất kể là bệnh, rối loạn hoặc bệnh lý được điều trị, tác dụng tổng thể thấy ở một cá thể có thể là tác dụng tổng cộng của hai liệu pháp hoặc cá thể thu được tác dụng hiệp đồng.

Trong những trường hợp mà các hợp chất được mô tả ở đây được cung cấp kết hợp với các tác nhân chữa bệnh khác, các hợp chất được mô tả ở đây có thể được cung cấp trong cùng được phẩm với các tác nhân chữa bệnh khác, hoặc do những tính chất hóa học và vật lý khác nhau, được cung cấp bằng con đường khác. Ví dụ, các hợp chất được mô tả ở đây có thể được cung cấp qua đường miệng để tạo ra và duy trì mức trong máu tốt, trong khi tác nhân chữa bệnh khác có thể được cung cấp theo đường tĩnh mạch. Do đó, các hợp chất được mô tả ở đây có thể được cung cấp đồng thời, lần lượt hoặc được định liều riêng rẽ với các tác nhân chữa bệnh khác.

Các hợp chất có công thức (I) được cho là hữu dụng khi được sử dụng với các tác nhân alkyl hóa, chất ức chế tạo mạch, kháng thể, chất chống chuyển hoá, chất chống nguyên phân, chất chống tăng sinh, chất chống virus, chất ức chế aurora kinaza, chất ức chế trình tự thúc đẩy sự chết tế bào theo chương trình khác (ví dụ, BclxL, Bcl-w và Bfl-1), chất hoạt hóa con đường thụ thể chết, chất ức chế Bcr-Abl kinaza, kháng thể BiTE (chất gắn tế bào T đặc hiệu Bi), thể liên hợp kháng thể thuốc, chất cải biến đáp ứng sinh học, chất ức chế kinaza phụ thuộc cyclin, chất ức chế chu kỳ tế bào, chất ức chế xycloxygenaza-2, kháng thể có vùng biến đổi kép (DVD - dual variable domain antibody), chất ức chế thụ thể tương đồng gen ung thư virus bệnh bạch cầu (ErbB2), chất ức chế yếu tố sinh trưởng, chất ức chế protein sốc nhiệt (heat shock protein - HSP)-90, chất ức chế histon deacetylaza (HDAC - histone deacetylase), liệu pháp hormon, chất ức chế miễn dịch, chất ức chế của chất ức chế protein gây ra sự chết tế bào theo chương trình (inhibitors of apoptosis protein - IAP), chất kháng sinh can thiệp, chất ức chế kinaza, chất ức chế kinesin, chất ức chế Jak2, đích động vật có vú của chất ức chế rapamycin, microARN, chất ức chế kinaza được điều khiển bằng tín hiệu ngoại bào hoạt hóa bởi sự phân bào, các protein liên kết đa hóa trị, thuốc chống viêm không steroid (non-steroidal

antiinflammatory drug - NSAID), chất ức chế poly ADP (adenosin diphosphat)-riboza polymeraza (PARP - poly ADP (adenosine diphosphate)-ribose polymerase), hóa liệu pháp platin, chất ức chế kinaza giống polo (Plk - polo-like kinase), chất ức chế phosphoinositit-3 kinaza (PI3K - phosphoinositide-3 kinase), chất ức chế proteosom, chất tương tự purin, chất tương tự pyrimidin, chất ức chế thụ thể tyrosin kinaza, alkaloid thực vật retinoid/deltoid, axit ribonucleic ức chế nhỏ (small inhibitory ribonucleic acid-siRNA), chất ức chế topoisomeraza, chất ức chế ubiquitin ligaza, và các chất tương tự, và kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các phương pháp khác nhau có thể được phát triển để tổng hợp hợp chất có công thức (II) hoặc muối được dụng của nó. Các phương pháp đại diện để tổng hợp hợp chất có công thức (II) hoặc muối được dụng của nó được nêu trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế này. Tuy nhiên, lưu ý là hợp chất có công thức (II) hoặc muối được dụng của nó cũng có thể được tổng hợp bằng các con đường tổng hợp khác mà những người khác có thể nghĩ ra.

Sẽ dễ dàng công nhận rằng một số hợp chất có công thức (II) có các nguyên tử có các liên kết với các nguyên tử khác mà tạo ra hóa học lập thể đặc biệt cho hợp chất (ví dụ, các tâm không đối xứng). Được công nhận rằng việc tổng hợp hợp chất có công thức (II) hoặc muối được dụng của nó có thể dẫn đến việc tạo ra hỗn hợp các chất đồng phân lập thể khác nhau (các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang). Trừ khi một hóa học lập thể đặc biệt được chỉ ra, việc nêu một hợp chất có nghĩa là bao hàm tất cả các chất đồng phân lập thể có thể có khác nhau.

Hợp chất có công thức (II) cũng có thể được điều chế ở dạng muối cộng axit được dụng, ví dụ, bằng cách cho dạng bazơ tự do của ít nhất một hợp chất phản ứng với axit hữu cơ hoặc vô cơ được dụng. Theo cách khác, muối cộng bazơ được dụng của ít nhất một hợp chất có công thức (II) có thể được điều chế, ví dụ, bằng cách cho dạng axit tự do của ít nhất một hợp chất phản ứng với bazơ hữu cơ hoặc vô cơ được dụng. Các bazơ và axit hữu cơ và vô cơ thích hợp để điều chế các muối được dụng của các hợp chất có công thức (II) được nêu ở phần các định nghĩa trong bản mô tả này. Theo cách khác, các

dạng muối của các hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng cách sử dụng các muối của các hợp chất trung gian hoặc các chất liệu ban đầu.

Các dạng bazơ tự do hoặc axit tự do của các hợp chất có công thức (II) có thể được điều chế từ các dạng muối cộng axit hoặc muối cộng bazơ tương ứng. Ví dụ, hợp chất có công thức (II) ở dạng muối cộng axit có thể được chuyển hóa thành bazơ tự do tương ứng bằng cách xử lý bằng bazơ thích hợp (ví dụ, dung dịch amoni hydroxit, natri hydroxit, và các chất tương tự). Hợp chất có công thức (II) ở dạng muối cộng bazơ có thể được chuyển hóa thành axit tự do tương ứng, ví dụ, bằng cách xử lý bằng axit thích hợp (ví dụ, axit clohydric, v.v.).

Các N-oxit của hợp chất có công thức (II) hoặc muối được dùng của nó có thể được điều chế theo các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, các N-oxit có thể được điều chế bằng cách xử lý dạng không được oxy hóa của hợp chất có công thức (II) bằng tác nhân oxy hóa (ví dụ, axit trifloperaxetic, axit permaleic, axit perbenzoic, axit peraxetic, axit meta-cloperoxybenzoic, hoặc các tác nhân tương tự) trong dung môi hữu cơ trơ thích hợp (ví dụ, hydrocacbon được halogen hóa như diclometan) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 80 °C. Theo cách khác, các N-oxit của các hợp chất có công thức (II) có thể được điều chế từ N-oxit của chất liệu ban đầu thích hợp.

Các hợp chất có công thức (II) ở dạng không được oxy hóa có thể được điều chế từ các N-oxit của các hợp chất có công thức (II), ví dụ, bằng cách xử lý bằng tác nhân khử (ví dụ, lưu huỳnh, lưu huỳnh dioxid, triphenyl phosphin, lithi borohydrua, natri borohydrua, phospho triclorea, tribromua, và các tác nhân tương tự) trong dung môi hữu cơ trơ thích hợp (ví dụ, axetonitril, etanol, dioxan trong nước, và các dung môi tương tự) ở từ 0 đến 80°C.

Các dẫn xuất được bảo vệ của các hợp chất có công thức (II) có thể được điều chế theo các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Mô tả chi tiết về các kỹ thuật có thể sử dụng để tạo các nhóm bảo vệ và việc loại bỏ chúng có thể được tìm thấy trong T.W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

Như được sử dụng ở đây, các ký hiệu và các quy ước được sử dụng trong các quy trình, sơ đồ và ví dụ này là nhất quán với những cái được sử dụng trong các tài liệu khoa học đương thời, ví dụ, the Journal of the American Chemical Society hoặc the Journal of Biological Chemistry. Nói chung, các chữ viết tắt ba ký tự hoặc đơn ký tự tiêu chuẩn được sử dụng để chỉ các gốc axit amin, mà được giả định là cấu hình L, trừ khi có quy định khác. Trừ khi có quy định khác, tất cả các chất liệu ban đầu có được từ các nhà cung cấp thương mại và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Ví dụ, các chữ viết tắt dưới đây có thể được sử dụng trong các ví dụ và trong khắp bản mô tả: g (gam); mg (mili gam); L (lít); mL (mili lít); μ L (micro lít); psi (pao trên in sơ vuông); M (mol); mM (mili mol); i.v. (trong tĩnh mạch); Hz (Hec); MHz (mega hec); mol (mol); mmol (mili mol); RT (nhiệt độ trong phòng); min (phút); h (giờ); mp (điểm nóng chảy); TLC (sắc ký lớp mỏng); Rt (thời gian giữ); RP (pha đảo); MeOH (metanol); i-PrOH (isopropanol); TEA (trietyl-amin); TFA (axit trifloaxetic); TFAA (anhydrua trifloaxetic); THF (tetrahydrofuran); DMSO (dimetyl sulfoxit); EtOAc (etyl axetat); DME (1,2-dimetoxyetan); DCM (diclometan); DCE (dicloetan); DMF (N,N-dimetylformamit); DMPU (N,N'-dimetylpropylenure); CDI (1,1-cacbonylidiimidazol); IBCF (isobutyl cloformat); HOAc (axit axetic); HOSu (N-hydroxysuccinimit); HOBT (1-hydroxybenzotriazol); Et₂O (dietyl ete); EDCI (1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua); BOC (tert-butyloxycacbonyl); FMOC (9-fluorenylmetoxycacbonyl); DCC (dixyclohexyl-carbodiimit); CBZ (benzyloxycacbonyl); Ac (axetyl); atm (khí quyển); TMSE (2-(trimetylsilyl)etyl); TMS (trimetylsilyl); TIPS (triisopropylsilyl); TBS (t-butyldimetylsilyl); DMAP (4-dimetylaminopyridin); Me (metyl); OMe (metoxy); Et (etyl); tBu (tert-butyl); HPLC (sắc ký lỏng áp suất cao); BOP (bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic clorua); TBAF (tetra-n-butylamoni florua); m-CPBA (axit meta-cloperbenzoic).

Các tham chiếu đến ete hoặc Et₂O là đến dietyl ete; nước muối được dùng để chỉ dung dịch NaCl bão hòa trong nước. Trừ khi có quy định khác, tất cả các nhiệt độ được biểu thị là °C (độ bách phân). Tất cả các phản ứng được thực hiện trong khí quyển trơ ở nhiệt độ trong phòng, trừ khi có quy định khác.

Phổ ^1H NMR được ghi bằng Varian Mercury Plus 400. Những dịch chuyển hóa học được biểu thị bằng phần triệu (ppm). Các hằng số kết hợp tính theo đơn vị her (Hz). Các mẫu tách mô tả bội biểu kiến và được ký hiệu là s (vạch đơn), d (vạch đôi), t (vạch ba), q (vạch bốn), m (đa vạch), và br (rộng).

Phổ khối độ phân giải thấp (MS - mass spectra) và dữ liệu độ tinh khiết của hợp chất thu được bằng hệ thống bốn cực đơn Shimadzu LC/MS có lắp nguồn ion hóa phun điện tử (ESI - electrospray ionization), bộ dò UV (220 và 254 nm), và bộ dò tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD - evaporative light scattering detector). Sắc ký lớp mỏng được thực hiện trên các tấm silica gel Superchemgroup 0,25 mm (60F-254), quan sát bằng ánh sáng UV, dung dịch 5% axit etanolic phosphomolybdic, ninhydrin, hoặc p-anisaldehyt. Sắc ký cột nhanh được thực hiện trên silica gel (200-300 mesh, Branch of Qingdao Haiyang Chemical Co.,Ltd) .

Các sơ đồ tổng hợp

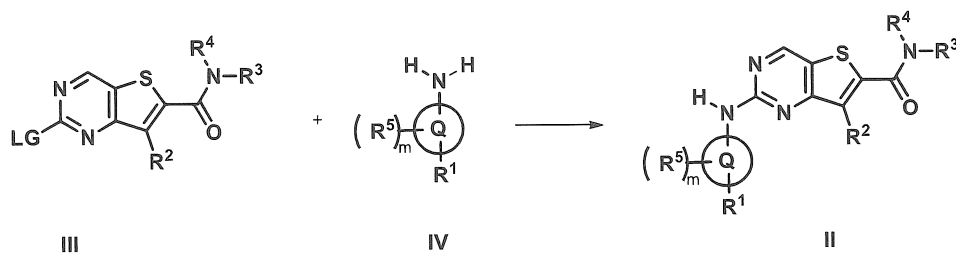
Hợp chất có công thức II hoặc muối được dùng của nó có thể được tổng hợp theo rất nhiều sơ đồ phản ứng. Một số sơ đồ minh họa được nêu dưới đây và trong các ví dụ. Các sơ đồ phản ứng khác có thể dễ dàng được phát triển bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này từ nội dung bộc lộ ở đây.

Trong các phản ứng được mô tả dưới đây, có thể cần bảo vệ các nhóm chức phản ứng, ví dụ các nhóm hydroxy, amino, imino, thio hoặc carboxy, khi mà muốn chúng có trong sản phẩm cuối cùng, để tránh sự tham gia không mong muốn vào các phản ứng. Các nhóm bảo vệ thông thường có thể được sử dụng theo thực hành tiêu chuẩn, ví dụ, xem T.W. Greene and P. G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991.

Các phương pháp tổng hợp để điều chế các hợp chất của sáng chế được minh họa trong các ví dụ và các sơ đồ dưới đây. Các chất liệu ban đầu có thể mua được trên thị trường hoặc có thể được điều chế theo các quy trình đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này hoặc như được minh họa ở đây.

Các hợp chất trung gian có trong các sơ đồ dưới đây là đã biết trong các tài liệu hoặc có thể được điều chế theo rất nhiều phương pháp khác nhau đã được biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

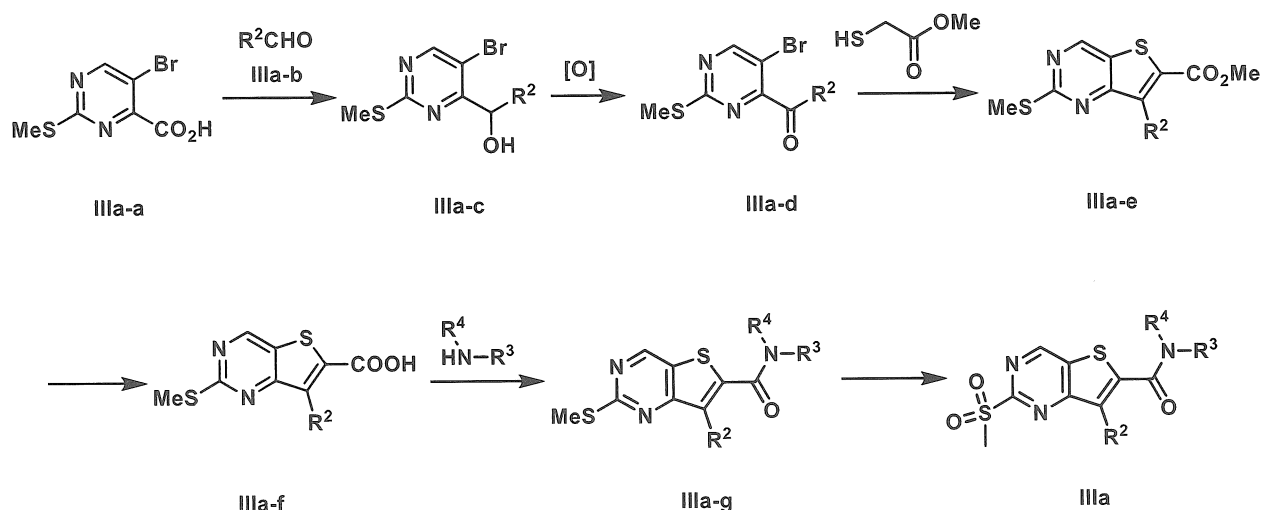
Để minh họa về việc tổng hợp các hợp chất có công thức II, một trong các phương cách tổng hợp được nêu vắn tắt trong sơ đồ 1. Như được thể hiện trong sơ đồ 1, các hợp chất có công thức II có thể được tổng hợp từ các hợp chất trung gian III và IV, chúng là các hợp chất đã biết theo các tài liệu hoặc được điều chế theo các phương pháp đã được biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Việc kết hợp các dẫn xuất pyrimidinyl có công thức III với các hợp chất amino-aren có công thức IV trong các điều kiện như amin hóa Buchwald-Hartwig hoặc các điều kiện amin hóa khác đã biết trong các tài liệu, tạo ra các hợp chất có công thức II.



LG = Nhóm rời chuyển

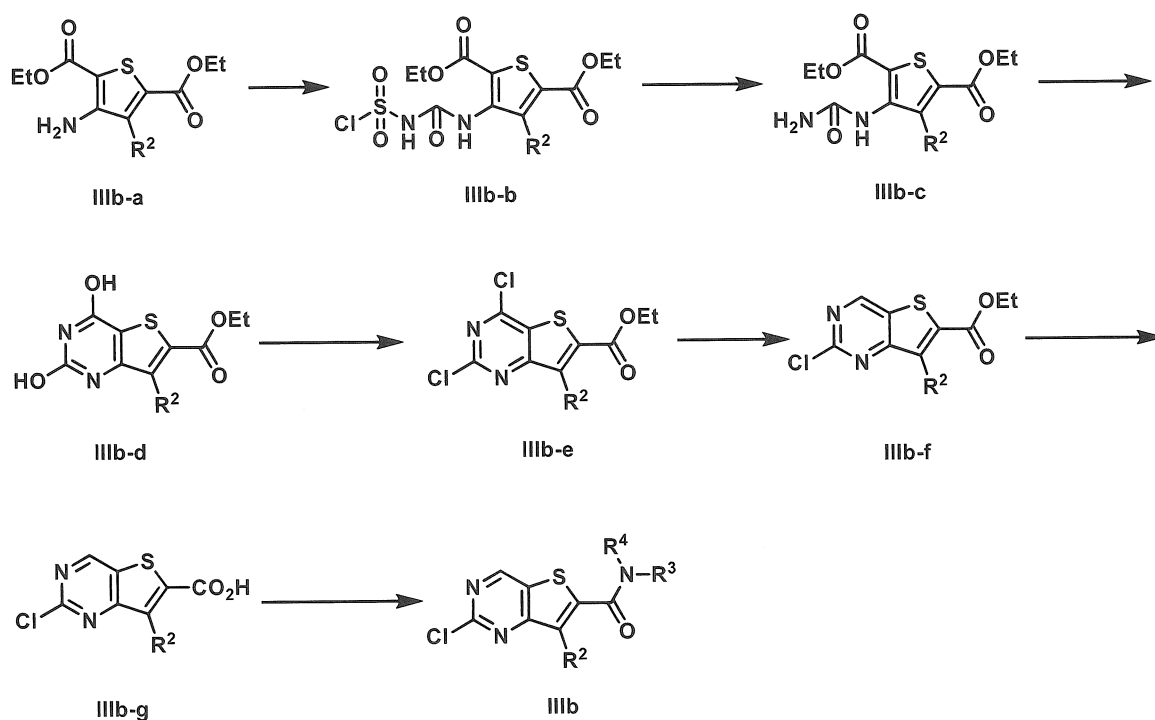
Sơ đồ 1

Như là một minh họa về việc điều chế các hợp chất trung gian có công thức III, một con đường tổng hợp hợp chất IIIa được thể hiện trong sơ đồ 2. Bắt đầu từ axit carboxylic được thể pyrimidinyl IIa-a, hợp chất trung gian IIa-c được điều chế bằng cách kết hợp khử carboxyl IIa-a với aldehyt IIIa-b. Oxy hóa nhóm hydroxyl trong hợp chất IIa-c tạo ra keton IIIa-d, sản phẩm này có thể được chuyển hóa thành thienopyrimidin IIIa-e bằng chuỗi phản ứng chuyển vị ái nhân bromua trong hợp chất trung gian IIa-d và phản ứng vòng hóa nội phân tử tại chỗ. Chuyển hóa nhóm este trong hợp chất IIIa-e thành nhóm amit tạo ra hợp chất IIIa-g. Oxy hóa hợp chất IIIa-g bằng tác nhân oxy hóa như mCPBA tạo ra các hợp chất trung gian có công thức IIIa.



Sơ đồ 2

Như một minh họa thêm về việc điều chế các hợp chất trung gian có công thức III, quá trình điều chế hợp chất có công thức IIIb được nêu trong sơ đồ 3. Cho amino thiophen IIIb-a phản ứng với các tác nhân phản ứng như closulfonyl isoxyanat (CSI), sau đó thủy phân trong điều kiện axit, tạo ra ure IIIb-c. Xử lý hợp chất IIIb-c bằng bazơ như natri etoxit trong dung môi proton như ethanol tạo ra thienopyrimidin IIIb-d. Chuyển hóa các nhóm hydroxyl trong hợp chất IIIb-d thành các clorua tạo ra hợp chất IIIb-e. Loại bỏ có chọn lọc clorua ở C-4 pyrimidin trong hợp chất IIIb-e trong điều kiện như Pd/C/H₂ tạo ra hợp chất trung gian IIIb-f. Chuyển hóa nhóm este trong hợp chất IIIb-f thành nhóm amit cuối cùng thu được hợp chất trung gian IIIb.

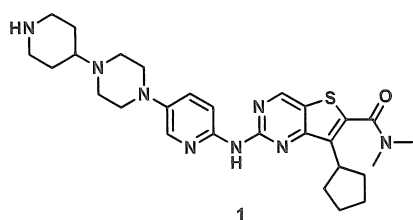


Sơ đồ 3

Trong một số trường hợp, thứ tự thực hiện sơ đồ phản ứng nêu trên có thể thay đổi để tạo điều kiện thuận lợi cho phản ứng xảy ra hoặc để tránh các sản phẩm phản ứng không mong muốn. Các ví dụ dưới đây được đưa ra sao cho sáng chế có thể được hiểu rõ ràng hơn. Các ví dụ này chỉ nhằm mục đích minh họa và không dùng để giới hạn phạm vi của sáng chế theo cách bất kỳ.

Ví dụ 1

7-xycllopentyl-N,N-dimetyl-2-((5-(4-(piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-6-carboxamit (1)



7-xycllopentyl-N,N-dimetyl-2-((5-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-6-carboxamit (1a)

7-xycllopentyl-N,N-dimetyl-2-((5-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-6-carboxamit (1a) được điều chế theo phương pháp được mô tả trong WO2015/180642. MS-ESI (m/z): 452 [M + 1]⁺.

tert-butyl 4-(4-(6-((7-xycllopentyl-6-(dimetylcarbamoyl)thieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat (1b)

Cho HOAc (0,3 g) và NaBH(OAc)₃ (4,22 g, 19,9 mmol) vào hỗn hợp 7-xycllopentyl-N,N-dimetyl-2-((5-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-6-carboxamit (1a) (1,0 g, 2,2 mmol) và *tert*-butyl 4-oxopiperidin-1-carboxylat (4,0 g, 19,9 mmol) trong DCE (50 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp ở 55°C trong 1 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, rót hỗn hợp vào NaHCO₃ bão hòa trong nước (300 mL), bazơ hóa bằng Na₂CO₃ bão hòa trong nước và chiết bằng DCM (3 × 200 mL). Làm khô lớp hữu cơ thu gom được trên Na₂SO₄, cô đặc và tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel, rửa giải bằng MeOH 5% trong DCM, thu được *tert*-butyl 4-(4-(6-((7-xycllopentyl-6-(dimetylcarbamoyl)thieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl)-

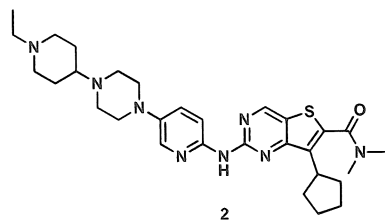
amino)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat (1b). MS-ESI (m/z): 635 [M + 1]⁺.

7-xyclopentyl-N,N-dimetyl-2-((5-(4-(piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-6-carboxamit (1)

Cho từ từ TFA (14 mL) vào dung dịch *tert*-butyl 4-(4-(6-((7-xyclopentyl-6-(dimethylcarbamoyl)thieno-[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat (1b) (1,3 g) trong DCM (30 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và cô đặc. Pha loãng phần cặn bằng DCM (200 mL) và NaHCO₃ bão hòa trong nước (300 mL), chiết bằng MeOH 10% trong DCM (3 × 200 mL). Làm khô lớp hữu cơ thu gom được trên Na₂SO₄ và cô đặc, thu được 7-xyclopentyl-N,N-dimetyl-2-((5-(4-(piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-6-carboxamit (1). MS-ESI (m/z): 535 [M + 1]⁺.

Ví dụ 2

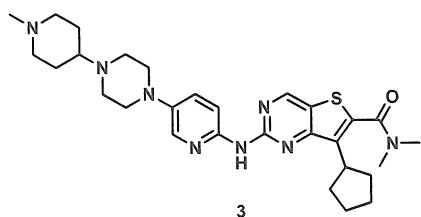
7-xyclopentyl-2-((5-(4-(1-etyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)-N,N-dimetylthieno[3,2-d]pyrimidin-6-carboxamit (2)



Cho NaBH(OAc)₃ (50 mg, 0,235 mmol), sau đó cho CH₃CHO (40% trong nước, 69 mg, 0,63 mmol), vào dung dịch 7-xyclopentyl-N,N-dimetyl-2-((5-(4-(piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-6-carboxamit (1) (42 mg, 0,078 mmol) trong DCM. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. pha loãng hỗn hợp bằng NaHCO₃ bão hòa trong nước (50 mL) và chiết bằng DCM (2 × 5 mL). Làm khô các phần chiết trên Na₂SO₄. Làm bay hơi các dung môi bằng áp suất thấp. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silica gel rửa, giải bằng gradien 96:3:1 DCM/metanol/amoniac, thu được 7-xyclopentyl-2-((5-(4-(1-etyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)-N,N-dimetylthieno[3,2-d]pyrimidin-6-carboxamit (2). MS-ESI (m/z): 563 [M + 1]⁺.

Ví dụ 3

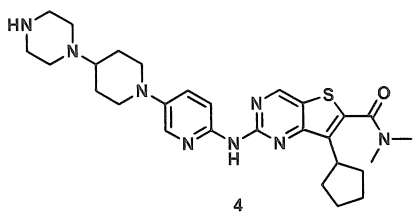
7-xyclopentyl-N,N-dimetyl-2-((5-(4-(1-metylpiiperidin-4-yl)piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-6-carboxamit (3)



Hợp chất nêu ở đề mục này 7-xyclopentyl-N,N-dimetyl-2-((5-(4-(1-metylpiiperidin-4-yl)piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-6-carboxamit (3) được điều chế theo phương pháp tổng hợp hợp chất 2 với thay thế CH_3CHO bằng CH_2O . MS-ESI (m/z): 549 $[\text{M} + 1]^+$.

Ví dụ 4

7-xyclopentyl-N,N-dimetyl-2-((5-(4-(piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-6-carboxamit (4)



tert-butyl 4-(1-((benzyloxy)cacbonyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat (4a)

Cho HOAc (3,0 g, 53,7 mmol) và $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (22,8 g, 107,5 mmol) vào hỗn hợp *tert*-butyl piperazin-1-carboxylat (5,0 g, 26,9 mmol) và benzyl 4-oxopiperidin-1-carboxylat (19,1 g, 82,0 mmol) trong DCE (150 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp ở 55 °C trong 2 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, rót hỗn hợp vào NaHCO_3 bão hòa trong nước (1000 mL), bazơ hóa bằng Na_2CO_3 bão hòa trong nước và chiết bằng DCM (3×200 mL). Cho lớp hữu cơ thu gom được vào nước (1000 mL) và axit hóa bằng HCl trong nước. Bazơ hóa lớp nước bằng Na_2CO_3 bão hòa trong nước và chiết bằng DCM (3×200 mL). Làm bay hơi các dung môi bằng áp suất thấp, thu được hợp chất nêu ở đề mục này *tert*-butyl 4-(1-((benzyloxy)cacbonyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat (4a). MS-ESI (m/z): 404 $[\text{M} + 1]^+$.

tert-butyl 4-(piperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat (4b)

Cho Pd/C (3,4 g) vào dung dịch *tert*-butyl 4-(1-((benzyloxy)carbonyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat (4a) (6,9 g, 17 mmol) trong EtOH (150 mL). Khuấy hỗn hợp trong hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và lọc. Cô đặc dịch lọc bằng áp suất thấp, thu được *tert*-butyl 4-(piperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat (4b). MS-ESI (*m/z*): 270 [*M* + 1]⁺.

tert-butyl 4-(1-(6-nitropyridin-3-yl)piperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat (4c)

Khuấy hỗn hợp *tert*-butyl 4-(piperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat (4b) (6,28 g, 23,3 mmol), 5-bromo-2-nitropyridin (4,74 g, 23,3 mmol), tetrabutylamoni iodua (0,52 g, 1,4 mmol) và K₂CO₃ (4,84 g, 35,0 mmol) trong DMSO (100 mL) ở 80°C trong 16 giờ. Làm lạnh hỗn hợp, rót vào nước đá (500 mL) và chiết bằng DCM (3 × 200 mL). Làm khô các phần chiết trên Na₂SO₄. Làm bay hơi các dung môi bằng áp suất thấp. Tinh chế phân cặn bằng sắc ký cột trên silica gel, rửa giải bằng MeOH 1% trong DCM, thu được *tert*-butyl 4-(1-(6-nitropyridin-3-yl)piperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat (4c). MS-ESI (*m/z*): 392 [*M* + 1]⁺.

tert-butyl 4-(1-(6-aminopyridin-3-yl)piperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat (4d)

Cho Pd/C (1,7 g) vào dung dịch *tert*-butyl 4-(1-(6-nitropyridin-3-yl)piperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat (4c) (3,1 g, 7,93 mmol) trong MeOH (150 mL). Khuấy hỗn hợp trong hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và lọc. Cô đặc dịch lọc bằng áp suất thấp, thu được *tert*-butyl 4-(1-(6-aminopyridin-3-yl)piperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat (4d). MS-ESI (*m/z*): 361 [*M* + 1]⁺.

7-xyclopentyl-*N,N*-dimetyl-2-(metylsulfonyl)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-6-carboxamit (4e)

Hợp chất nêu ở đề mục này 7-xyclopentyl-*N,N*-dimetyl-2-(metylsulfonyl)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-6-carboxamit (4e) được điều chế theo phương pháp được mô tả trong WO2015/180642. MS-ESI (*m/z*): 354 [*M* + 1]⁺.

tert-butyl 4-(1-(6-((7-xyclopentyl-6-(dimetylcarbamoyl)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)piperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat (4f)

Hợp chất nêu ở đề mục này *tert*-butyl 4-(1-(6-((7-xyclopentyl-6-(dimetylcarbamoyl)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)piperidin-4-yl)piperazin-1-

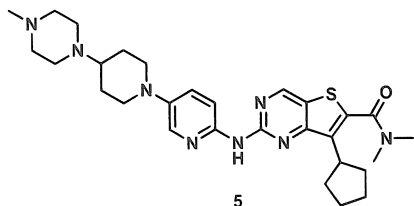
carboxylat (4f) được điều chế theo phương pháp được mô tả trong WO2015/180642. MS-ESI (m/z): 635 [M + 1]⁺.

7-xyclopentyl-N,N-dimetyl-2-((5-(4-(piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-6-carboxamit (4)

Hợp chất nêu ở đề mục này 7-xyclopentyl-N,N-dimetyl-2-((5-(4-(piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-6-carboxamit (4) được điều chế theo phương pháp tổng hợp hợp chất 1c với thay thế *tert*-butyl 4-(4-(6-((7-xyclopentyl-6-(dimethylcarbamoyl)thieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat (1b) bằng *tert*-butyl 4-(1-(6-((7-xyclopentyl-6-(dimethylcarbamoyl)thieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)piperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat (4f). MS-ESI (m/z): 535 [M + 1]⁺.

Ví dụ 5

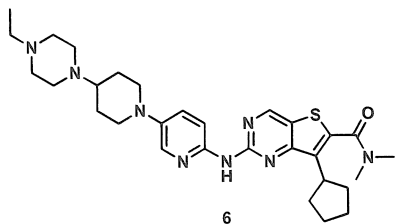
7-xyclopentyl-N,N-dimetyl-2-((5-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-6-carboxamit (5)



Cho NaBH(OAc)₃ (3,56 mg, 16,8 mmol), sau đó là CH₂O (40% trong nước, 252 mg, 3,4 mmol), vào dung dịch 7-xyclopentyl-N,N-dimetyl-2-((5-(4-(piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-6-carboxamit (4) (1,5 g, 2,8 mmol) trong DCM (45 mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. pha loãng hỗn hợp bằng NaHCO₃ bão hòa trong nước (100 mL) và chiết bằng DCM (2 × 30 mL). Làm khô các phần chiết trên Na₂SO₄. Làm bay hơi các dung môi bằng áp suất thấp. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột trên silica gel, rửa giải bằng 96:3:1 DCM/metanol/amoniac, thu được 7-xyclopentyl-N,N-dimetyl-2-((5-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-6-carboxamit (5). MS-ESI (m/z): 549 [M + 1]⁺.

Ví dụ 6

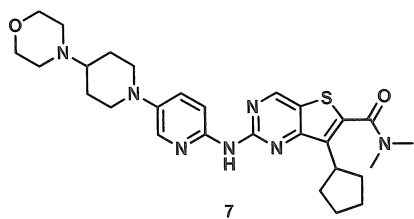
7-xyclopentyl-2-((5-(4-(4-ethylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)-*N,N*-dimethylthieno[3,2-*d*]pyrimidin-6-carboxamit (6)



7-xyclopentyl-2-((5-(4-(4-ethylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)-*N,N*-dimethylthieno[3,2-*d*]pyrimidin-6-carboxamit (6) được điều chế theo phương pháp tổng hợp hợp chất 5 với thay thế CH_2O bằng CH_3CHO . MS-ESI (m/z): 563 $[\text{M} + 1]^+$.

Ví dụ 7

7-xyclopentyl-*N,N*-dimethyl-2-((5-(4-morpholinopiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-6-carboxamit (7)



4-(piperidin-4-yl)morpholin (7a)

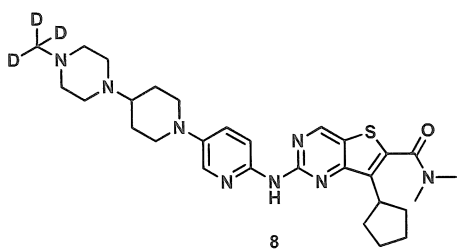
Hợp chất nêu ở đề mục này 4-(piperidin-4-yl)morpholin (7a) được điều chế theo phương pháp được mô tả trong US2011/87021. MS-ESI (m/z): 171 $[\text{M} + 1]^+$.

7-xyclopentyl-*N,N*-dimethyl-2-((5-(4-morpholinopiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-6-carboxamit (7)

Hợp chất nêu ở đề mục này 7-xyclopentyl-*N,N*-dimethyl-2-((5-(4-morpholinopiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-6-carboxamit (7) được điều chế theo phương pháp tổng hợp hợp chất 4f với việc thay thế *tert*-butyl 4-(piperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat (4b) bằng 4-(piperidin-4-yl)morpholin (7a). MS-ESI (m/z): 536 $[\text{M} + 1]^+$.

Ví dụ 8

7-xyclopentyl-*N,N*-dimethyl-2-((5-(4-(4-(methyl- d_3)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-6-carboxamit (8)



Cho từng phần iodometan- d_3 (1,3 g, 9,0 mmol) vào huyền phù 7-xyclopentyl-*N,N*-dimethyl-2-((5-(4-(piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-6-carboxamit (4) (3,05 g, 5,7 mmol) và K_2CO_3 (0,79 g, 5,7 mmol) trong DMF (242 mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ, và sau đó cho Na_2CO_3 bão hòa trong nước (100 mL) vào, sau đó bổ sung $(Boc)_2O$ (3,0 g, 13,8 mmol). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và sau đó cho nước (1,8 L) vào. Chiết hỗn hợp thu được bằng EtOAc (10×500 mL). Làm khô các phần chiết trên Na_2SO_4 và cô đặc bằng áp suất thấp. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silica gel, rửa giải bằng gradien từ 98:1:1 đến 84:15:1 DCM/metanol/amoniac, thu được 7-xyclopentyl-*N,N*-dimethyl-2-((5-(4-(4-(metyl- d_3)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-6-carboxamit (8). MS-ESI (m/z): 552 [$M + 1$] $^+$.

Hợp chất tham chiếu 1

7-xyclopentyl-*N,N*-dimethyl-2-(5-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-ylamino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-6-carboxamit (Hợp chất tham chiếu 1)

Hợp chất tham chiếu 1 đã được bộc lộ và điều chế theo các quy trình về cơ bản giống như các quy trình được mô tả ở các trang 39 và 40 của WO2015/180642.

Thử nghiệm tăng sinh tế bào

Kit thử nghiệm MTS được mua từ Promega. DMEM, huyết thanh bào thai bê và penixilin-streptomycin được mua từ Gibco. Dimetyl sulfoxit (DMSO) được mua từ Sigma.

Để đánh giá liệu một hợp chất có khả năng ức chế hoạt tính CDK4/6 ở các tế bào, các thử nghiệm dựa trên cơ chế, sử dụng tế bào BE2C (số ATCC[®]: CRL-2268) hoặc JEKO-1 (số ATCC[®]: CRL-3006), được phát triển. Trong thử nghiệm này, việc ức chế CDK4/6 được nhận biết bằng cách ức chế sự tăng sinh các tế bào BE2C hoặc JEKO-1. Các tế bào BE2C hoặc JEKO-1 được nuôi cấy trong các bình nuôi cấy hợp dòng 40-80% trong DMEM cộng 10% huyết thanh bào thai bê. Các tế bào được thu gom và cho vào

các đĩa 96 lỗ đến mật độ tế bào mong muốn (BE2C: tế bào 3000/lỗ; JEKO-1: 30000 tế bào/lỗ). Các đĩa được ủ qua đêm ở 37°C với 5% CO₂ để kết dính. Đưa các hợp chất vào các đĩa, nồng độ hợp chất cuối là 10000, 3333, 1111, 270, 123,5, 41,2, 13,7, 4,6 và 1,5 nM. Đặt các đĩa vào điều kiện 37°C, với 5% CO₂ trong 48 giờ. Sau khi loại bỏ môi trường, cho dung dịch hỗn hợp môi trường 20 µl MTS / 100 µl vào mỗi lỗ và ủ các đĩa trong chính xác 2 giờ. Dùng phản ứng bằng cách bổ sung 25 µl 10% SDS mỗi lỗ. Đo hệ số hấp thụ ở 490 nm và 650 nm (chiều dài sóng tham chiếu). IC₅₀ được tính toán bằng GraphPad Prism 5.0.

Các hợp chất được điều chế mô tả như trên đây được chọn được thử nghiệm theo các quy trình sinh học được mô tả dưới đây. Các kết quả được nêu trong bảng 1. “+++” nghĩa là giá trị IC₅₀ giữa lớn hơn khoảng 10 nM đến khoảng 100 nM. “++” nghĩa là giá trị IC₅₀ giữa lớn hơn khoảng 100 nM đến khoảng 1 µM. “+” nghĩa là giá trị IC₅₀ lớn hơn 1 µM.

Bảng 1

Hợp chất của ví dụ	IC ₅₀ BE2C (nM)	IC ₅₀ JEKO-1 (nM)
1	/	++
2	+++	++
3	+++	++
4	++	/
5	+++	+++
6	+++	+++
7	+++	/

Ước chế sự phát triển khối u ở các khối u ghép khác loại COLO205

Các tế bào COLO205 được ủ với môi trường RPMI-1640 chứa 10% huyết thanh bào thai bê (FBS - fetal bovine serum) ở 37°C trong thiết bị ủ 5% CO₂. Các tế bào pha sinh trưởng logarit được thu gom. Các tế bào COLO205 (5×10^6 trong 200 µL PBS) được cấy dưới da vào vùng sườn trái, và sự phát triển của khối u được theo dõi. Thể tích khối u (V) được ước lượng từ chiều dài (l) và chiều rộng (w) của khối u, sử dụng công thức sau: $V = 1/2 \times l \times w^2$. Việc điều trị bắt đầu khi kích cỡ khối u trung bình là 100-200 mm³.

Liều lượng và chế độ liều lượng được nêu trong bảng 2. Thể tích khối u và trọng lượng của chuột được xác định 2 đến 3 lần mỗi tuần.

Bảng 2

Nhóm	Liều lượng (mg/kg)	Đường dùng	Số lượng chuột / Nhóm	Tần xuất cấp liều lượng và Khoảng thời gian
Chất dẫn thuốc	---	Đường miệng	12	Hàng ngày × 14 ngày
Ribociclib (LEE011)	60	Đường miệng	6	Hàng ngày × 14 ngày
Hợp chất của ví dụ 2	30	Đường miệng	6	Hàng ngày × 14 ngày
Hợp chất của ví dụ 5	60	Đường miệng	6	Hàng ngày × 14 ngày
Hợp chất của ví dụ 6	60	Đường miệng	6	Hàng ngày × 14 ngày

Hiệu quả của thuốc được đánh giá theo mức ức chế sự phát triển khối u (TGI - Tumor Growth Inhibition) và tỷ lệ T/C. TGI được định nghĩa là $(1 - T/C) \times 100\%$, trong đó T/C (%) là tỷ lệ về mức thay đổi thể tích khối u trung bình của nhóm được điều trị và của nhóm đối chứng. Tác động của các hợp chất của các ví dụ đối với thể tích khối u COLO205 được thể hiện trong bảng 3.

Bảng 3

Nhóm	Liều lượng (mg/kg)	T/C (%)	TGI (%)
Chất dẫn thuốc	---		
Ribociclib (LEE011)	60	25,6	74,40
Hợp chất của ví dụ 2	30	0,88	99,12
Hợp chất của ví dụ 5	60	-2,31	102,31
Hợp chất của ví dụ 6	60	-2,97	102,97

Các tính chất được động ở chó

Tạo huyền phù mỗi hợp chất thử nghiệm trong methylxenuloza 0,5% (400cP, trọng lượng/thể tích) trong nước.

Cung cấp cho những con chó Beagle đực được nhóm lại hợp chất thử nghiệm ở liều lượng 3 mg/kg qua đường miệng. Sau khi cung cấp, thu gom các mẫu máu vào các thời điểm 0,25, 0,50, 1,0, 2,0, 4,0, 8,0 và 24,0 giờ. Đường cong tiêu chuẩn được vẽ trên cơ sở nồng độ ở các mẫu trong khoảng thích hợp, và nồng độ các hợp chất thử nghiệm ở các mẫu huyết tương được xác định bằng cách sử dụng LC-MS/MS. Các thông số được động được tính toán theo đường cong thời gian-nồng độ thuốc, sử dụng phương pháp không phân chia bằng phần mềm Phoenix WinNonLin 6.3.

Các kết quả được nêu trong bảng 4.

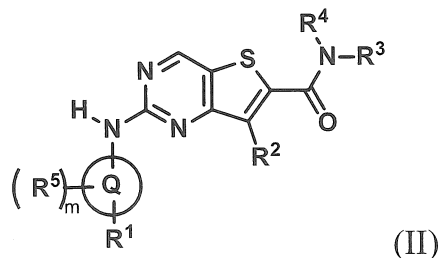
Bảng 4

Hợp chất của ví dụ	Đường dùng	Thời gian bán thải $T_{1/2}$ (giờ)	Nồng độ tối đa C_{max} (ng/mL)	Diện tích dưới đường cong thời gian-nồng độ từ thời điểm 0 đến thời điểm cuối cùng $AUC_{0-cuối}$ (ng.giờ/mL)	Diện tích dưới đường cong thời gian-nồng độ từ thời điểm 0 đến vô cùng $AUC_{0-vô}$ cùng (ng.giờ/mL)
2	Đường miệng	26,0	127	2503	7010
5	Đường miệng	16,1	312	4663	7520
6	Đường miệng	13,2	404	5030	7343
Hợp chất tham chiếu 1	Đường miệng	5,36	36	83	103

Các kết quả cho thấy các hợp chất được bộc lộ ở đây có thời gian bán thải $T_{1/2}$ lâu hơn nhiều và các diện tích dưới đường cong thời gian-nồng độ AUC hiệu quả hơn so với hợp chất tham chiếu 1.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (II):



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

Q là heteroaryl;

R¹ là dị vòng được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc lập được chọn từ R^X;

R² là C₃₋₁₀ xycloalkyl;

R³ được chọn từ hydro, C₁₋₆ alkyl và C₃₋₁₀ xycloalkyl;

R⁴ được chọn từ hydro, C₁₋₆ alkyl và C₃₋₁₀ xycloalkyl;

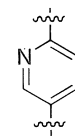
R⁵ độc lập được chọn từ hydro và halogen;

mỗi R^X độc lập được chọn từ heteroxyclyl không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc lập được chọn từ R^Y;

mỗi R^Y độc lập được chọn từ halogen, OH, CN, amino, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkoxyalkyl, C₃₋₁₀ xycloalkoxy, C₁₋₆ alkylthio, C₃₋₁₀ xycloalkylthio, C₁₋₆ alkylamino, C₃₋₁₀ xycloalkylamino, di(C₁₋₆ alkyl)amino;

m được chọn từ 0, 1, 2 và 3.

2. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, trong đó Q là pyridinyl.



3. Hợp chất theo điểm 2 hoặc muối được dụng của nó, trong đó Q là

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 hoặc muối được dụng của nó, trong đó R¹ là dị vòng được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế độc lập được chọn từ R^X.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^X độc lập được chọn từ heteroxyclyl được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế độc lập được chọn từ R^Y.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 được chọn từ piperazinyl và piperidinyl, mà chúng độc lập được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc lập được chọn từ R^X .
7. Hợp chất theo điểm 6 hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^X độc lập được chọn từ piperazinyl, piperidinyl và morpholinyl, mà chúng không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc lập được chọn từ R^Y .
8. Hợp chất theo điểm 7 hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^Y độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl.
9. Hợp chất theo điểm 8 hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^Y được chọn từ methyl và ethyl.
10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^2 được chọn từ xyclopentyl và xyclohexyl.
11. Hợp chất theo điểm 10 hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^2 là xyclopentyl.
12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 và R^4 độc lập là hydro hoặc C_{1-6} alkyl.
13. Hợp chất theo điểm 12 hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 và R^4 độc lập là methyl.
14. 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 hydro.
15. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:
 - 7-xyclopentyl-*N,N*-dimethyl-2-((5-(4-(piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-6-carboxamit,
 - 7-xyclopentyl-2-((5-(4-(1-ethylpiperidin-4-yl)piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)-*N,N*-dimethylthieno[3,2-*d*]pyrimidin-6-carboxamit,
 - 7-xyclopentyl-*N,N*-dimethyl-2-((5-(4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-6-carboxamit,
 - 7-xyclopentyl-*N,N*-dimethyl-2-((5-(4-(piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-6-carboxamit,
 - 7-xyclopentyl-*N,N*-dimethyl-2-((5-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-6-carboxamit,

7-xyclopentyl-2-((5-(4-(4-ethylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)-
N,N-dimethylthieno[3,2-*d*]pyrimidin-6-carboxamit,

7-xyclopentyl-*N,N*-dimethyl-2-((5-(4-morpholinopiperidin-1-yl)pyridin-2-
 yl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-6-carboxamit,

7-xyclopentyl-*N,N*-dimethyl-2-((5-(4-(4-(metyl-*d*₃)piperazin-1-yl)piperidin-1-
 yl)pyridin-2-yl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-6-carboxamit,

và muối được dụng của nó.

16. Dược phẩm, bao gồm hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, hoặc muối được dụng của nó, và ít nhất một chất mang được dụng.