



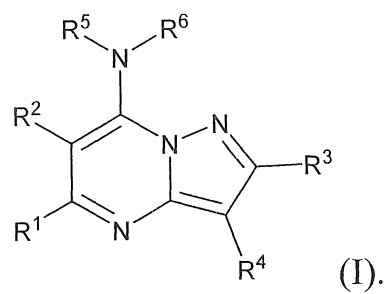
(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) 
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
1-0049020
(51)^{2020.01} C07D 487/04; A61K 31/519; A61P (13) B
35/00

(21) 1-2021-02416 (22) 29/10/2019
(86) PCT/US2019/058482 29/10/2019 (87) WO2020/092314 A1 07/05/2020
(30) 62/752,635 30/10/2018 US; 62/884,993 09/08/2019 US; 62/910,058 03/10/2019 US
(45) 25/07/2025 448 (43) 25/04/2022 409A
(73) KRONOS BIO, INC. (US)
1300 S. El Camino Real, Suite 300, San Mateo, California 94402 (US)
(72) MIKOCHIK Peter (US); VACCA Joseph (US); FREEMAN David (US); TASKER
Andrew (US).
(74) Công ty TNHH Trần Hữu Nam và Đồng sự (TRAN H.N & ASS.)

(54) HỢP CHẤT ĐIỀU CHỈNH HOẠT TÍNH CỦA KINAZA PHỤ THUỘC CYCLIN 9
(CDK9) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2021-02416

(57) Chất ức chế CDK9 là dẫn xuất pyrazolo[1,5-a]pyrimidin và muối của chúng, tương ứng với công thức (I):



Tham chiếu chéo đến các đơn liên quan

Đơn này yêu cầu hưởng quyền ưu tiên từ Đơn yêu cầu cấp Bằng sáng chế tạm thời Mỹ số 62/752,635, 62/884,993, và 62/910,058, được nộp lần lượt vào ngày 30/10/2018, 09/08/2019 và 03/10/2019, mà các đơn này được kết hợp trọn vẹn vào đây bằng cách viện dẫn.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất điều chỉnh hoạt tính của kinaza phụ thuộc cyclin 9 (CDK9), được phẩm chứa các hợp chất này và phương pháp sử dụng các hợp chất và/hoặc được phẩm để điều trị, cải thiện và/hoặc phòng ngừa các bệnh phát sinh từ hoạt tính của CDK9, ví dụ như, các bệnh tăng sinh (hyperproliferative), các bệnh truyền nhiễm do virus gây ra và các bệnh tim mạch.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Họ kinaza phụ thuộc vào cyclin (CDK) của protein là những cơ quan điều tiết chính của chu kỳ tế bào và quá trình phiên mã gen. Chu kỳ tế bào là cơ chế điều tiết tế bào về định thời phát triển tế bào và phân bào. Chu kỳ tế bào là quá trình có nhiều yếu tố hướng đến sự tăng sinh của tế bào thông qua một loạt các điểm kiểm soát để sửa chữa các tổn thương của ADN, rối loạn di truyền và các lỗi khác. Nonhuman Primates in Biomedical Research (Tái bản lần thứ hai, 2012). Mỗi giai đoạn được điều chỉnh bởi sự kết hợp của cyclin và các CDK, nơi mà các CDK phosphoryl hóa một bộ cyclin cụ thể để kích hoạt sự xâm nhập vào giai đoạn tiếp theo của chu kỳ tế bào. Cell Cycle Merri Lynn Casem BA, PhD, trong Case Studies in Cell Biology, 2016. Sự tích lũy các protein cyclin thông qua việc điều tiết phiên mã cyclin mRNA

làm chức năng “công tác sinh học” để bật và tắt các CDK và di chuyển tế bào từ giai đoạn này sang giai đoạn tiếp theo. Id.

CDK 1, 2, 3, 4 và 6 quy định thời gian của chu kỳ phân bào trong khi CDK 7 và CDK 9 điều tiết hoạt động phiên mã thông qua việc điều tiết ARN polymeraza II qua quá trình phosphoryl hóa vùng đầu cuối carboxy của nó. Lucking, et al., ChemMedChem 2017, 12, 1776– 1793.

CDK9 kiểm soát hoạt động phiên mã của các protein gây bệnh ung thư quan trọng như AR, MYC, MCL-1 và BCL-2 và kích thích các yếu tố phiên mã gây viêm như NFkB và STAT3. Gregory et al., Leukemia. 2015 Jun; 29(6): 1437–1441; Kryštof, et al., Curr Pharm Des. 2012 Jul; 18(20): 2883–2890. CDK9 tạo ra cấu trúc dimer dị thể (heterodimer) với một trong bốn đối tác cyclin (cyclin T1, cyclin K, cyclin T2a, hoặc cyclin T2b) được gọi là nhân tố kéo dài phiên mã dương tính (positive transcription elongation factor – P-TEFb). ARN polymeraza II tạm dừng phiên mã mARN sau 20-40 nucleotit dọc theo trình tự mẫu ADN do sự tương tác của các nhân tố kéo dài âm tính, đóng vai trò như một cơ chế kiểm soát điều tiết chính để phiên mã các gen cảm ứng nhanh chóng. P-TEFb khắc phục việc tạm dừng ARN polymeraza II bằng quá trình phosphoryl hóa vùng đầu cuối carboxy của ARN polymeraza II, và bắt hoạt các nhân tố kéo dài âm tính. Các hợp chất nhắm đích CDK9 và P-TEFb hiện đang được nghiên cứu lâm sàng. Hoạt tính enzym của CDK9 rất quan trọng để kích thích sự kéo dài quá trình phiên mã của hầu hết các gen mã hóa protein. Kryštof, et al., Curr Pharm Des. 2012 Jul; 18(20): 2883–2890.

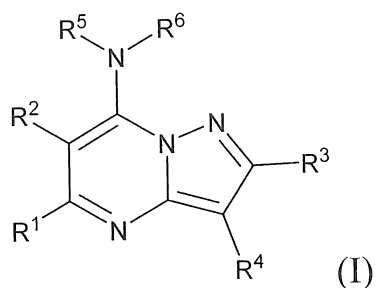
Một số chất ức chế CDK có cấu trúc lõi dị vòng đã được phát triển. Ví dụ, khung purin là nguồn cung cấp chất ức chế CDK được phát triển để điều trị bệnh ung thư, bao gồm seliciclib (Cyclacel Pharmaceuticals, Inc) và các dẫn xuất purin khác. S.C. Wilson et al., Bioorg & Med Chem 2011 Nov; 19(22): 6949-6965. Bên cạnh CDK9, các dẫn xuất purin này cũng nhắm đích CDK7 và CDK2, trong khi sự ức chế CDK2 gây ra những lo ngại về tính an toàn và độc tính. Các chất ức chế CDK9 dựa trên lõi triazin cũng đã được phát triển, ví dụ như, Atuveciclib. Lucking et al.,

ChemMedChem 2017, 12, 1776-1793. Thật không may, điều trị bằng chất ức chế CDK9 vẫn tương đối không thành công và gây ra nhiều tác dụng phụ. Morales et al., Cell Cycle 2016, vol. 15, no. 4, 519-527. Vì vậy, có nhu cầu đối với các chất ức chế CDK9 mới để điều trị các bệnh qua trung gian do CDK9 gây nên.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo phương án thực hiện sáng chế, sáng chế đề xuất pyrazolo[1,5-a]pyrimidin, và các dẫn xuất của chúng, là chất ức chế CDK9.

Theo phương án thực hiện sáng chế, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

R^1 là C1-C6 alkyl, C3-C6 xycloalkyl, tetrahydrofuranyl, hoặc tetrahydropyranyl, được thế tùy ý tại bất kỳ vị trí nào bởi một hoặc nhiều chất trong số D, halo, $R^7CO_2R^8$, CO_2R^8 , CO_2H , R^7CO_2H , NH_2 , NHR^8 , OH , OR^8 , SH , SR^8 , $NHCOR^8$, $NHSO_2R^8$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^8 ,

hoặc R^1 là NH_2 , NHR^8 , OH , OR^8 , $NHCOR^8$, $NHSO_2R^8$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^8 ,

hoặc R^1 và R^2 cùng tạo ra C5-C6 xycloaryl được dung hợp, được thế tùy ý tại bất kỳ vị trí nào bởi một hoặc nhiều chất trong số D, halo, NH_2 , NHR^8 , NR^7R^8 , OH , OR^8 , SH , SR^8 , $NHCOR^8$, $NHSO_2R^8$, SO_2NH_2 , hoặc SO_2NHR^8 ;

R^2 , R^3 , R^4 và R^5 độc lập (không phụ thuộc vào lẫn nhau) là H, D, halo, hoặc C1-C5 alkyl hoặc C3-C6 xycloalkyl được thế tùy ý tại bất kỳ vị trí nào bởi một hoặc nhiều chất trong số D, halo, NH_2 , NHR^8 , NR^7R^8 , OH , OR^8 , SH , SR^8 , $NHCOR^8$, $NHSO_2R^8$, SO_2NH_2 , hoặc SO_2NHR^8 ,

hoặc R^3 và R^4 cùng tạo ra C5-C6 xycloaryl được dung hợp, được thể tùy ý tại bất kỳ vị trí nào bởi một hoặc nhiều chất trong số D, halo, NH_2 , NHR^8 , NR^7R^8 , OH, OR^8 , SH, SR^8 , $NHCOR^8$, $NHSO_2R^8$, SO_2NH_2 , hoặc SO_2NHR^8 ;

hoặc R^2 và R^5 cùng tạo ra C5-C6 xycloaryl được dung hợp, được thể tùy ý tại bất kỳ vị trí nào bởi một hoặc nhiều chất trong số D, halo, NH_2 , NHR^8 , NR^7R^8 , OH, OR^8 , SH, SR^8 , $NHCOR^8$, $NHSO_2R^8$, SO_2NH_2 , hoặc SO_2NHR^8 ;

R^6 là H hoặc D;

R^7 là $(CH_2)_n$ trong đó n là số nguyên từ 1 đến 6; và

R^8 là C1-C6 alkyl hoặc C3-C6 xycloalkyl, được thể tùy ý tại bất kỳ vị trí nào bởi một hoặc nhiều chất trong số D, halo, OH, SH, hoặc NH_2 .

Theo phương án khác, trong hợp chất hoặc muối của chúng theo công thức (I), R^1 là C1-C6 alkyl hoặc C3-C6 xycloalkyl, được thể tùy ý tại bất kỳ vị trí nào bởi NH_2 , hoặc R^1 là $NHCOR^8$; R^2 , R^3 , R^4 , và R^6 là H; R^5 là xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl, được thể tùy ý tại bất kỳ vị trí nào bởi D, NH_2 , OH, NHR^8 , OR^8 , hoặc các kết hợp của chúng; và R^8 là C1-C4 alkyl.

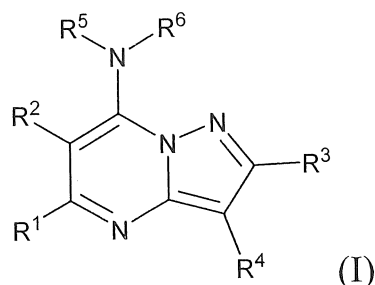
Theo phương án khác nữa, trong hợp chất hoặc muối của chúng theo công thức (I), R^1 là metyl, etyl, isopropyl, sec-butyl, 3-pentyl, xyclopropyl, xyclopentyl, hoặc $NHCOCH_3$; R^2 , R^3 , R^4 , và R^6 là H; và R^5 là xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl, được thể tùy ý tại bất kỳ vị trí nào bởi NH_2 .

Hợp chất có thể ở dạng chế phẩm chứa chất mang dược dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các phương pháp điều trị, phòng ngừa hoặc cải thiện các bệnh qua trung gian do CDK9 gây nên, chẳng hạn như các bệnh tăng sinh (ví dụ: bệnh ung thư), các bệnh truyền nhiễm do virus gây ra và các bệnh tim mạch, bằng cách dùng một lượng hiệu quả của dẫn xuất pyrazolo[1,5-a]pyrimidin được mô tả trong tài liệu này cho đối tượng có nhu cầu.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo phương án thực hiện, hợp chất được mô trong tài liệu này có khả năng sử dụng trong các chế phẩm hoặc phương pháp được mô tả trong tài liệu này bao gồm, hoặc về cơ bản gồm có hợp chất theo công thức (I) hoặc muối của chúng. Theo một khía cạnh, chế phẩm được bào chế dưới dạng dược phẩm hoặc dạng hình thức.



Bất kỳ hợp chất nào được mô tả qua công thức (I) hoặc được thể hiện dưới dạng hợp chất cụ thể có thể là đồng phân lập thể đơn lẻ hoặc hỗn hợp các đồng phân lập thể có thể có. Ví dụ, nếu cacbon bất đối đơn có mặt, thì hợp chất có thể là đồng phân lập thể (S) hoặc (R), đối với cacbon bất đối, hoặc hợp chất có thể là hỗn hợp không chứa chất triệt quang (non-racemic) của đồng phân (S) và (R), hoặc hợp chất có thể là đồng phân (S) đơn lẻ hoặc đồng phân (R) đơn lẻ. Nếu hợp chất chứa nhiều hơn một cacbon bất đối, thì hợp chất có thể là một đồng phân không đối quang đơn lẻ hoặc là hỗn hợp của các đồng phân không đối quang.

Thuật ngữ "muối" có nghĩa là muối dược dụng, ví dụ như, muối hydroclorua. "Muối dược dụng" là muối giữ nguyên hoạt tính của hợp chất mà không có tác dụng phụ đáng kể. Ví dụ về các muối dược dụng bao gồm muối của axit hữu cơ hoặc vô cơ, ví dụ như: axit hydroclorua, axit sulfuric, axit metansulphonic, axit fumaric, axit maleic, axit succinic, axit axetic, axit benzoic, axit oxalic, axit xitric, axit tartaric, axit cacbonic, axit phosphoric, axit trifloaxetic và axit formic. Muối có thể chứa một hoặc nhiều đương lượng axit cho mỗi hợp chất, tức là hợp chất có thể ở dạng muối diclorua.

Các hợp chất hoạt tính được bộc lộ cũng có thể ở dạng hydrat của chúng. Thuật ngữ "hydrat" bao gồm, ví dụ như, hemihydrat, monohydrat, dihydrat, trihydrat và tetrahydrat.

Các hợp chất theo sáng chế có thể thể hiện sự phong phú về đồng vị tự nhiên của chúng, hoặc một hoặc nhiều nguyên tử có thể được làm giàu nhân tạo trong đồng vị cụ thể có cùng số nguyên tử, nhưng khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối chủ yếu được tìm thấy trong tự nhiên. Sáng chế bao gồm tất cả các biến thể đồng vị thích hợp của các hợp chất được mô tả ở đây.

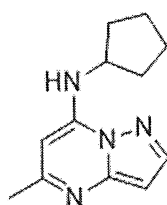
“Alkyl” có nghĩa là các hydrocacbon béo bão hòa mạch nhánh và mạch thẳng, và xác định số nguyên tử cacbon như trong “C1-C6 alkyl” có nghĩa là tất cả các đồng phân của chúng có 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 cacbon trong sự sắp xếp mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Do đó, “C1-C6 alkyl” bao gồm metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, t-butyl, i-butyl, v.v.

“xycloalkyl” có nghĩa là các hydrocacbon béo bão hòa mạch vòng với số lượng cacbon được xác định.

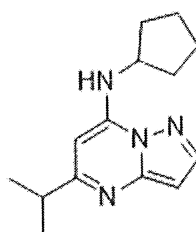
“D” là đơteri (deuterium).

“Halo” có nghĩa là nhóm thế halogen, ví dụ như, F, Cl hoặc Br.

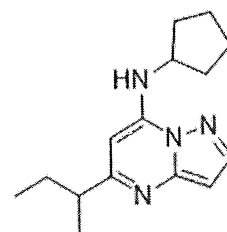
Ví dụ về các hợp chất theo công thức (I) bao gồm:



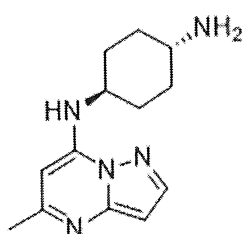
1



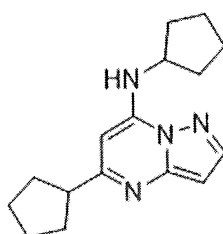
2



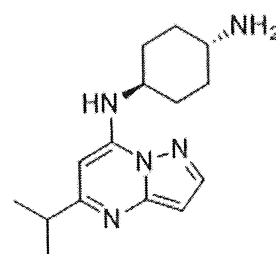
3



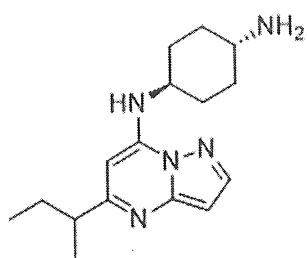
4



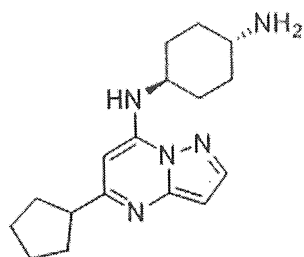
5



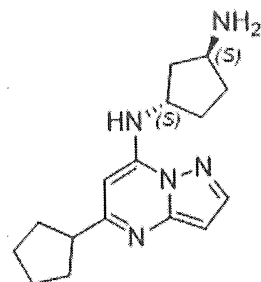
6



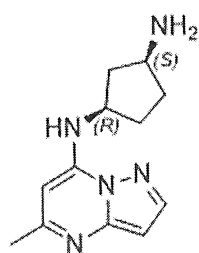
7



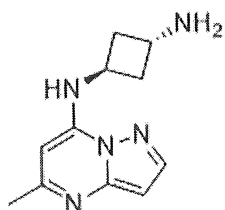
8



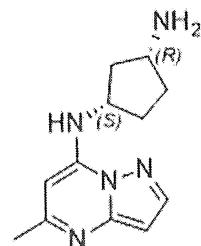
9



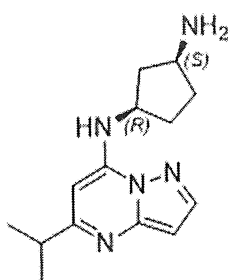
10



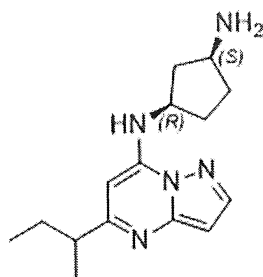
11



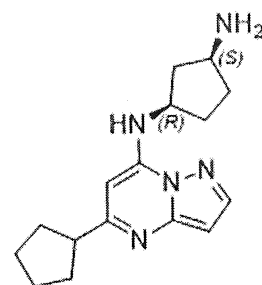
12



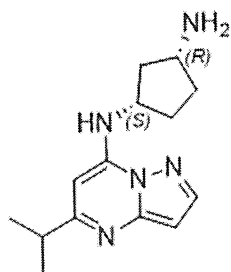
13



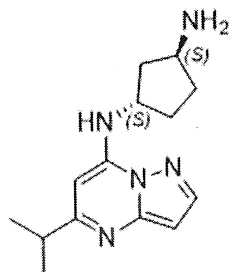
14



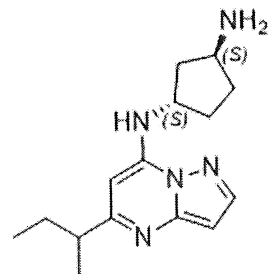
15



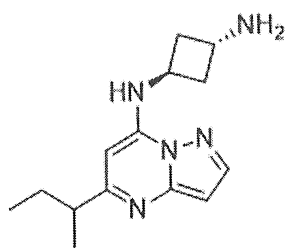
16



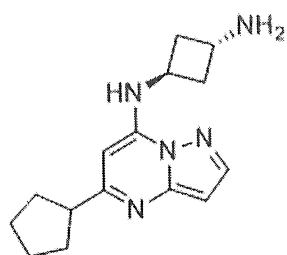
17



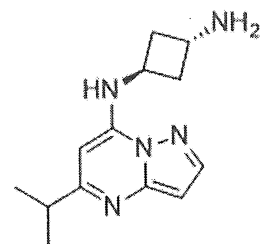
18



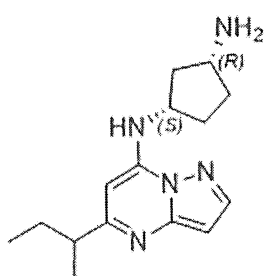
19



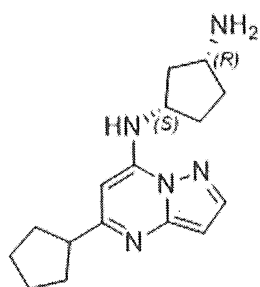
20



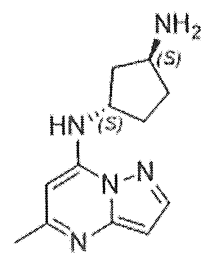
21



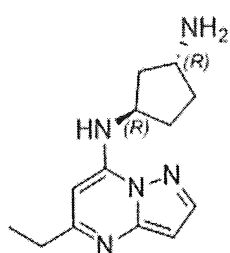
22



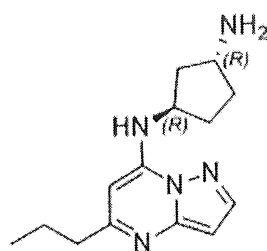
23



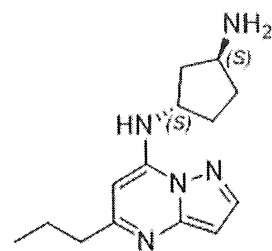
24



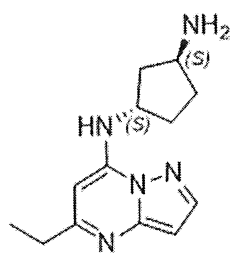
25



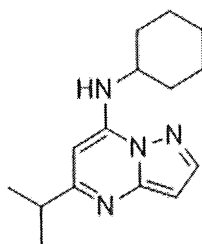
26



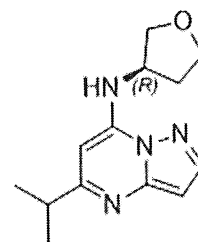
27



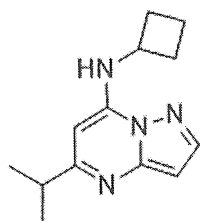
28



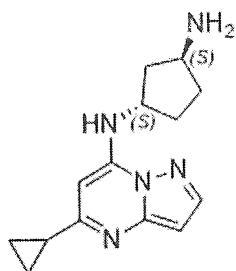
29



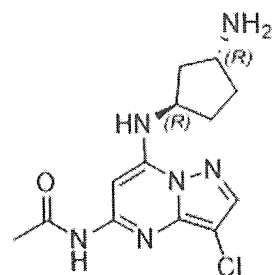
30



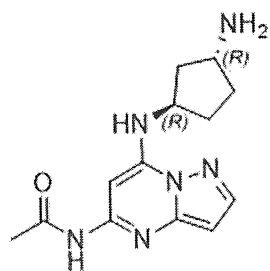
31



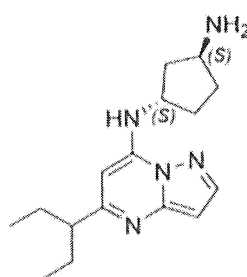
32



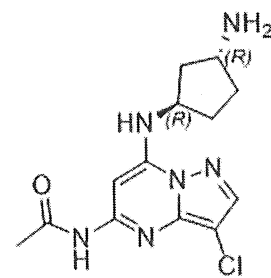
33



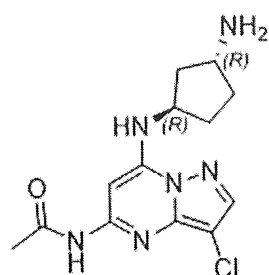
34



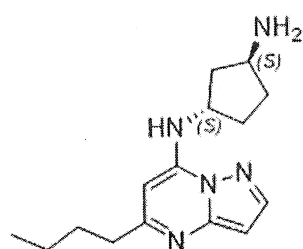
35



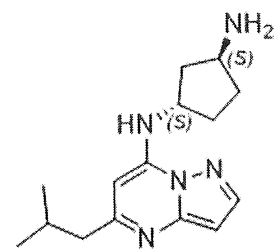
36



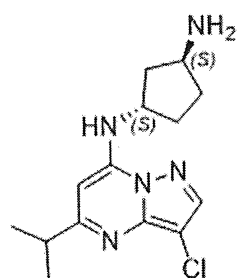
37



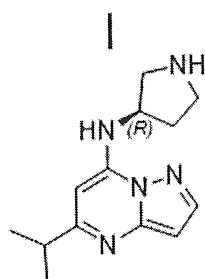
38



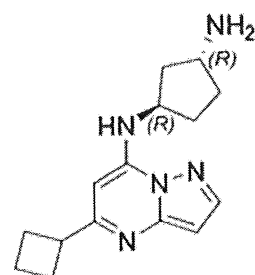
39



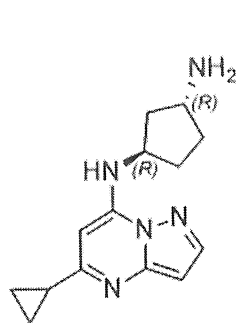
40



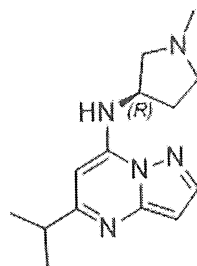
41



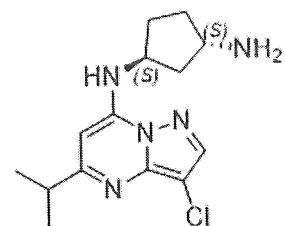
42



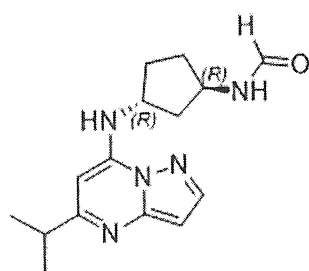
43



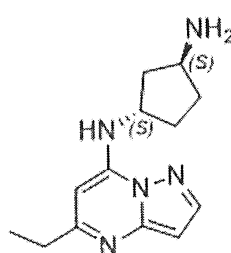
44



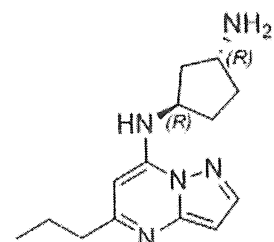
45



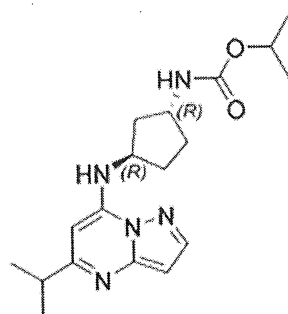
46



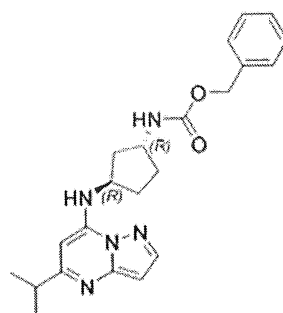
47



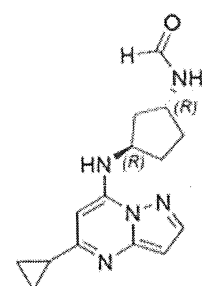
48



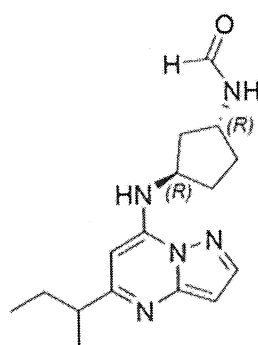
49



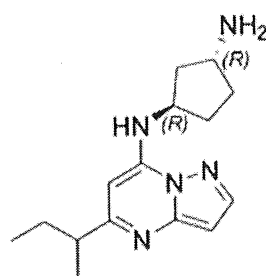
50



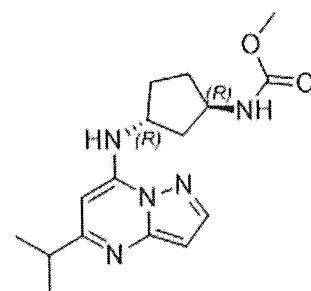
51



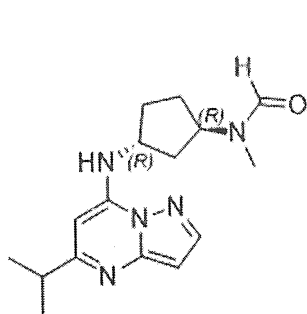
52



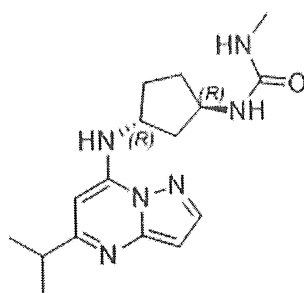
53



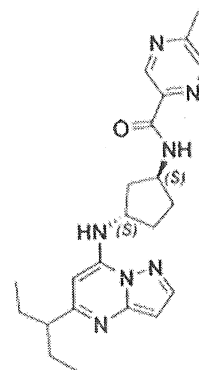
54



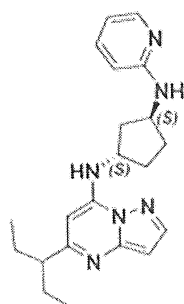
55



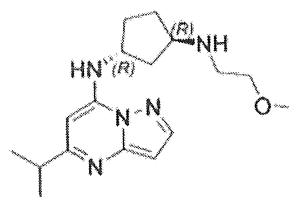
56



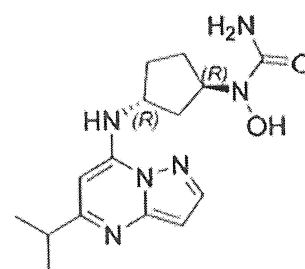
57



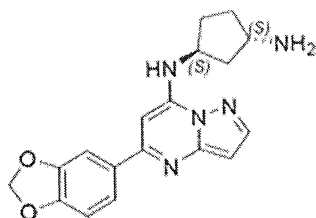
58



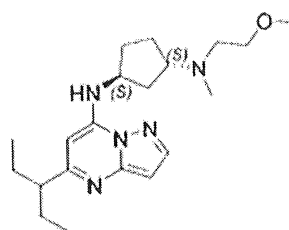
59



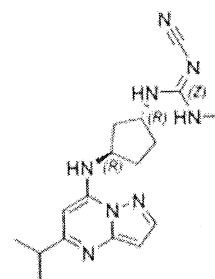
60



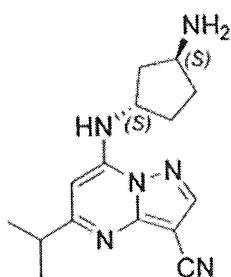
61



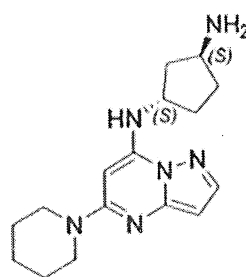
62



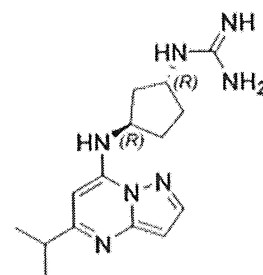
63



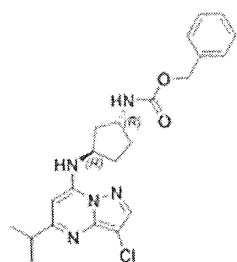
64



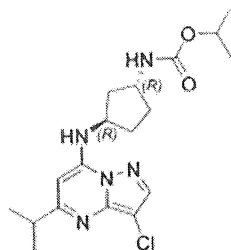
65



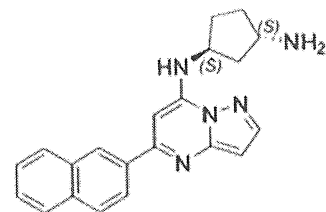
66



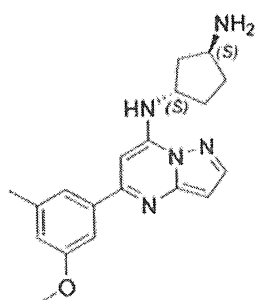
67



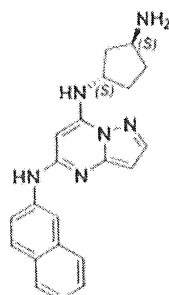
68



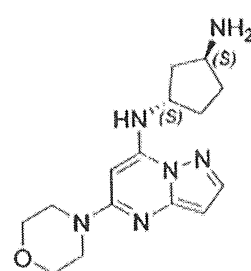
69



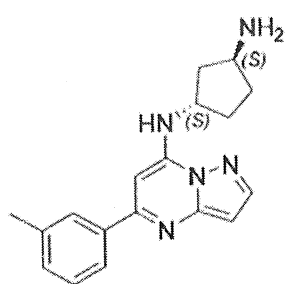
70



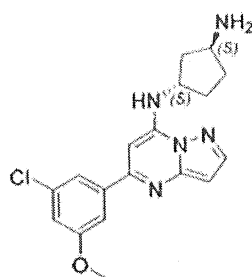
71



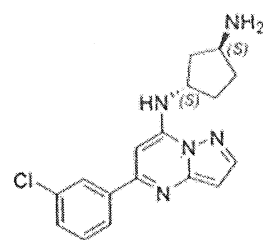
72



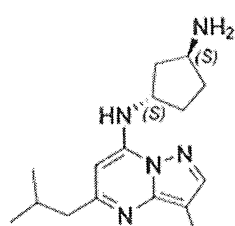
73



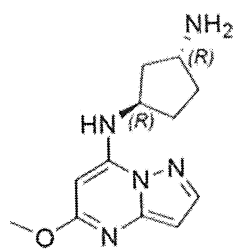
74



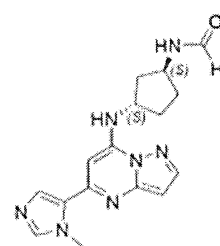
75



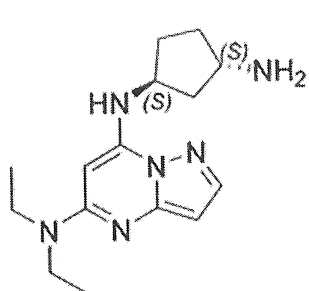
76



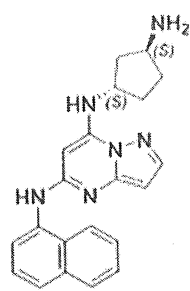
77



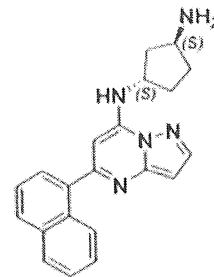
78



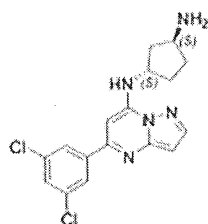
79



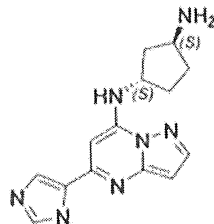
80



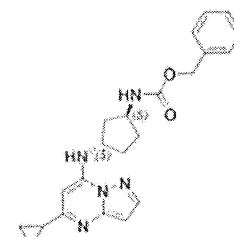
81



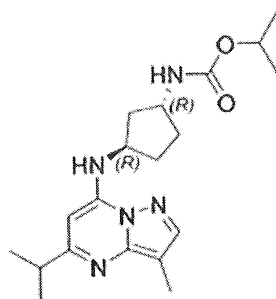
82



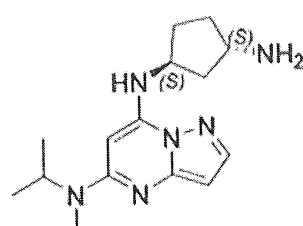
83



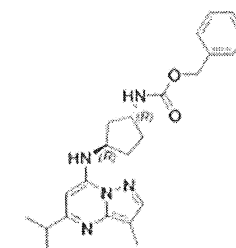
84



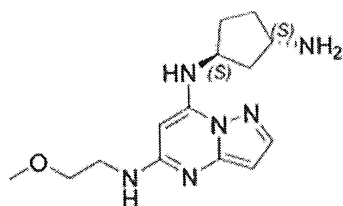
85



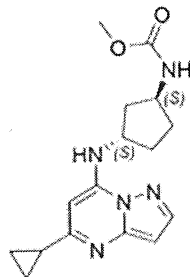
86



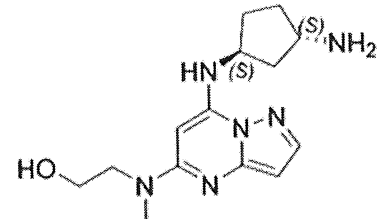
87



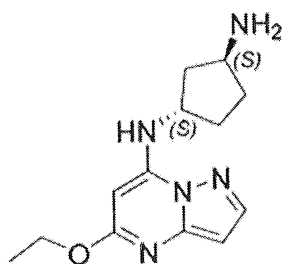
88



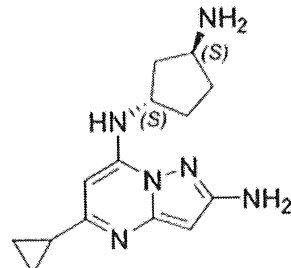
89



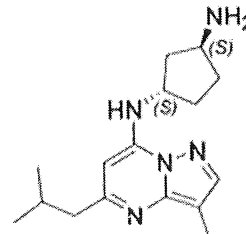
90



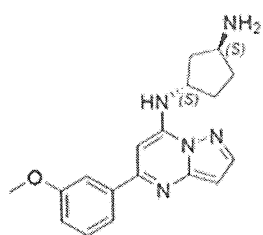
91



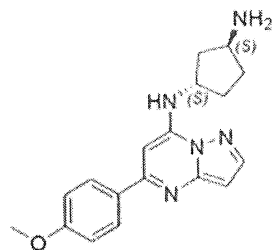
92



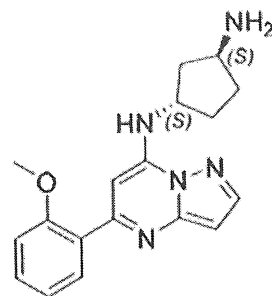
93



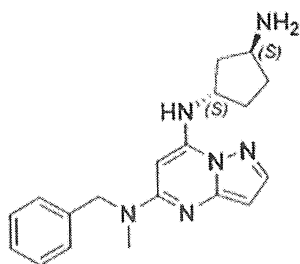
94



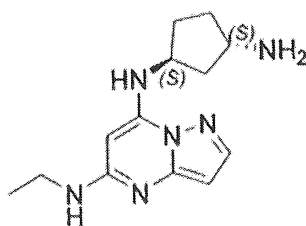
95



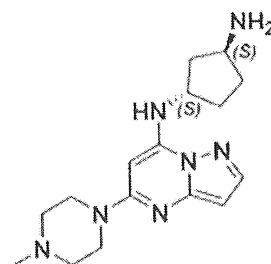
96



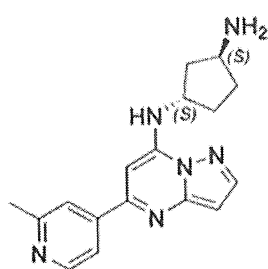
97



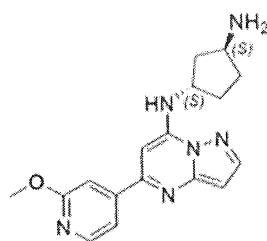
98



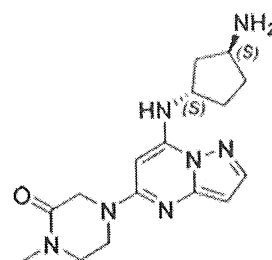
99



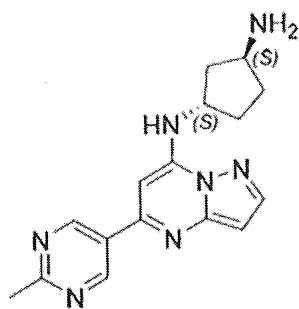
100



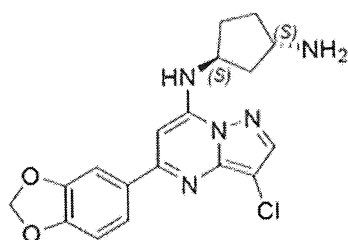
101



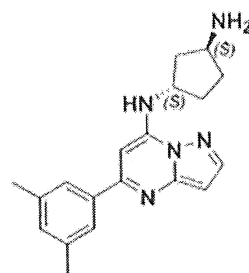
102



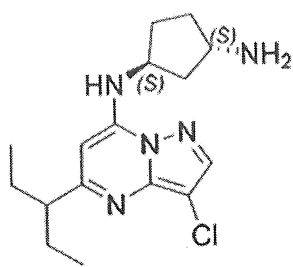
103



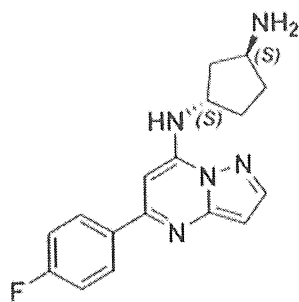
104



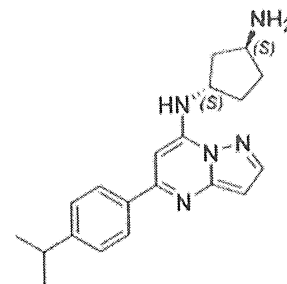
105



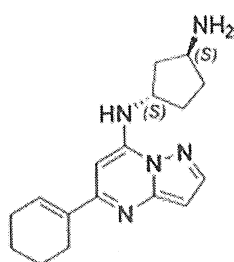
106



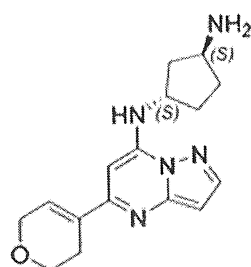
107



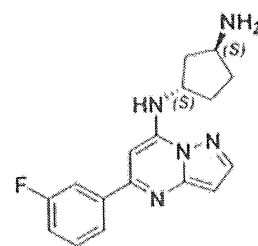
108



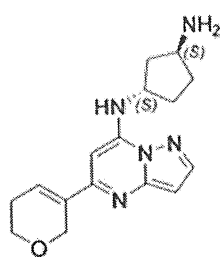
109



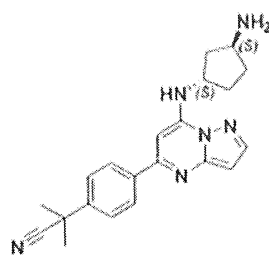
110



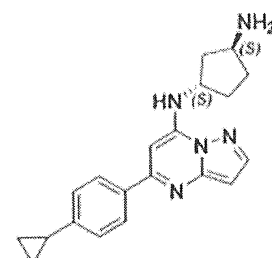
111



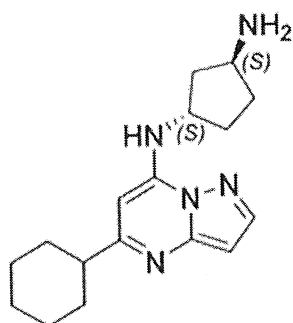
112



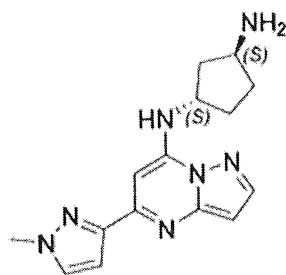
113



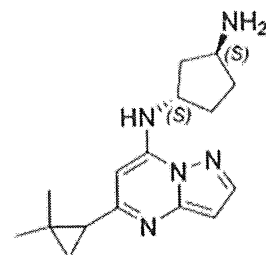
114



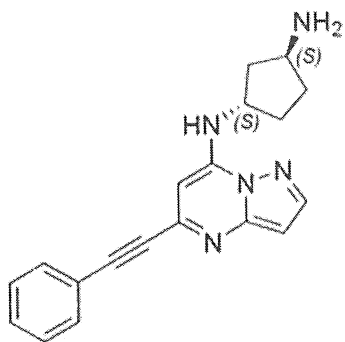
115



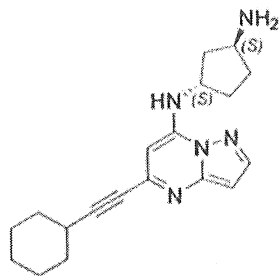
116



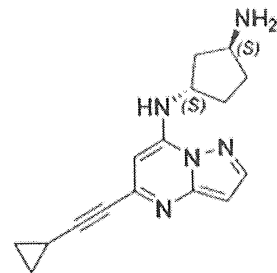
117



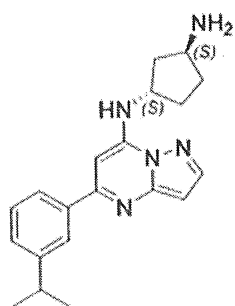
118



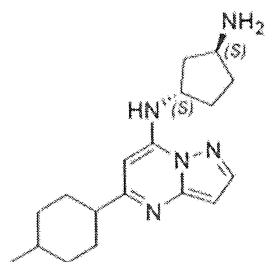
119



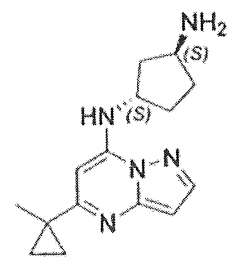
120



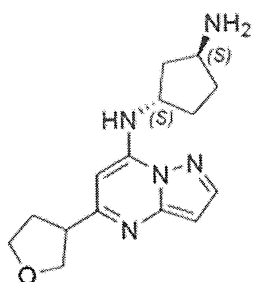
121



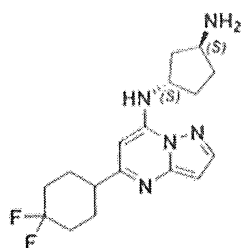
122



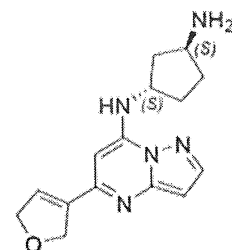
123



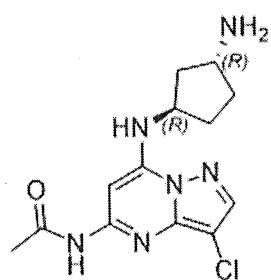
124



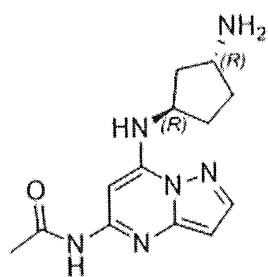
125



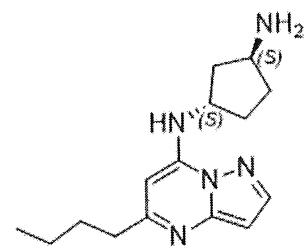
126



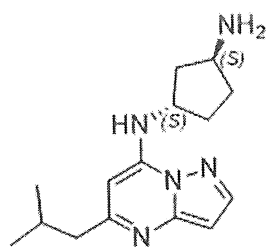
127



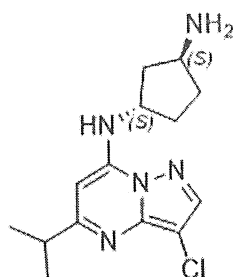
128



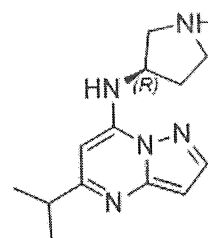
129



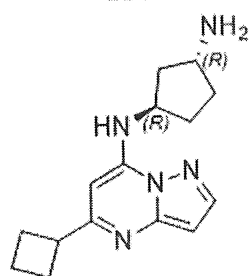
130



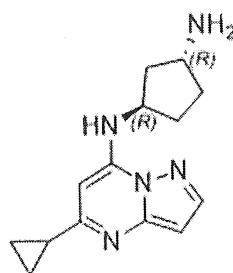
131



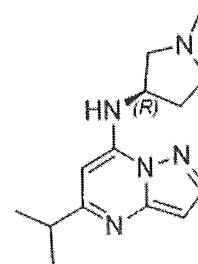
132



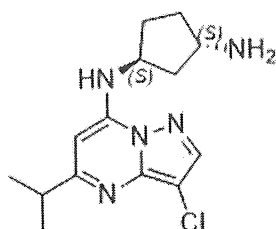
133



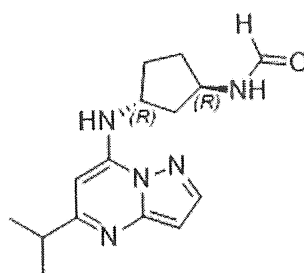
134



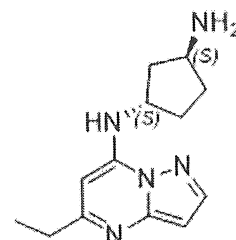
135



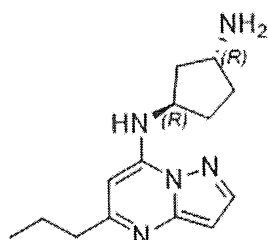
136



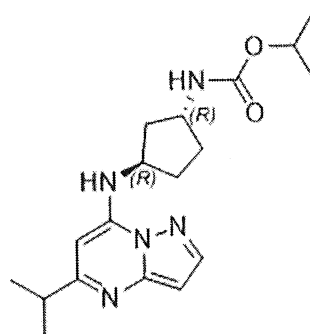
137



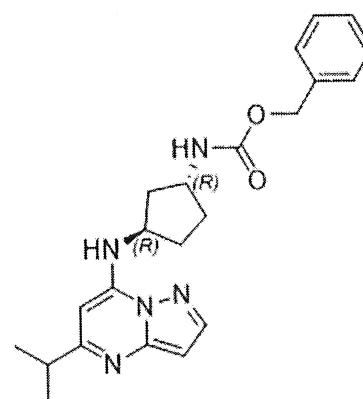
138



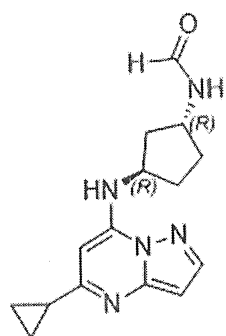
139



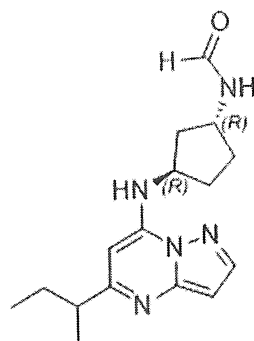
140



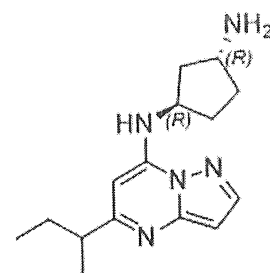
141



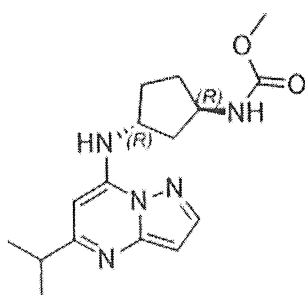
142



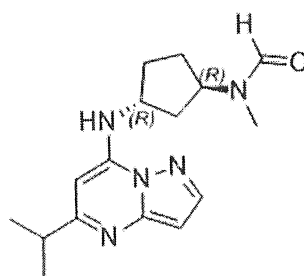
143



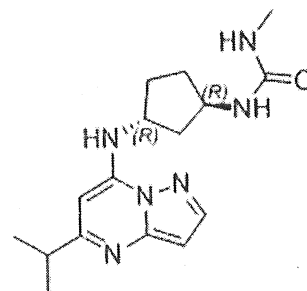
144



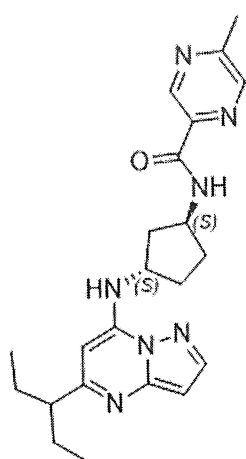
145



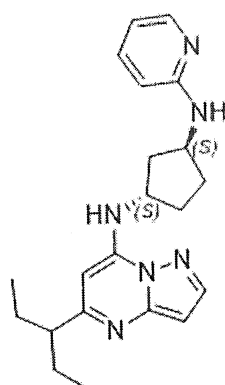
146



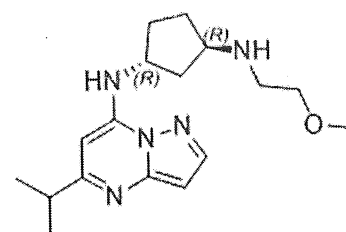
147



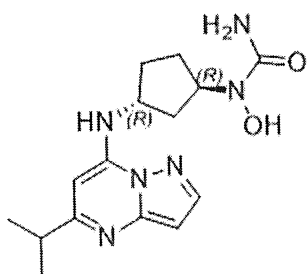
148



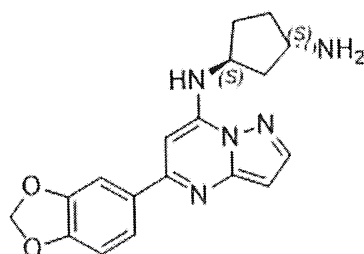
149



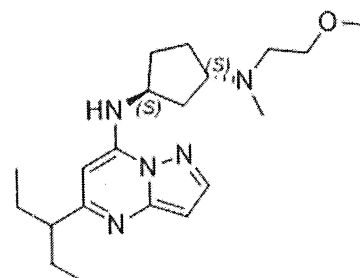
150



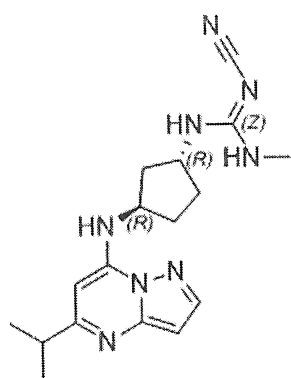
151



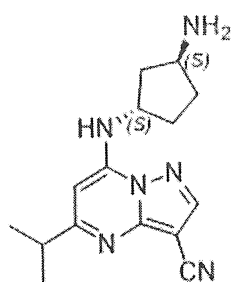
152



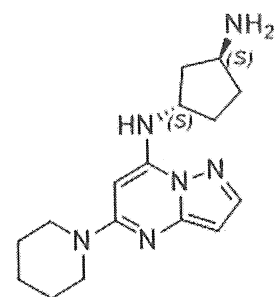
153



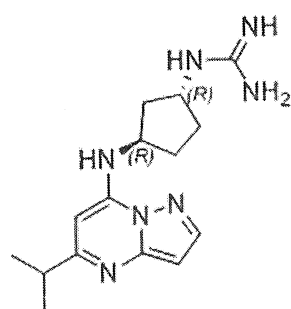
154



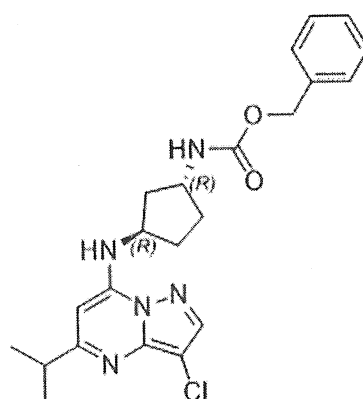
155



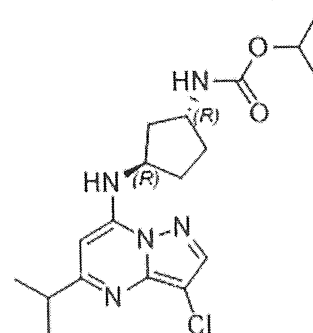
156



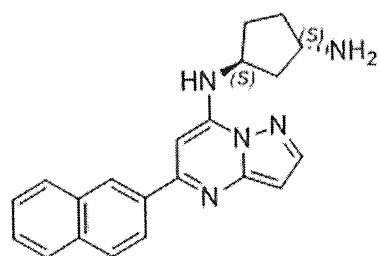
157



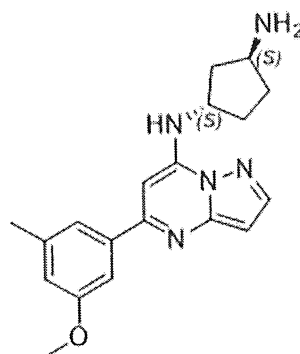
158



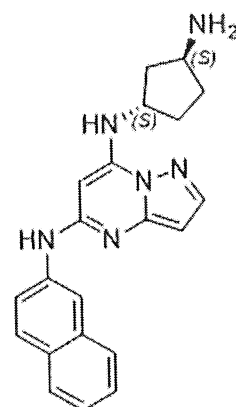
159



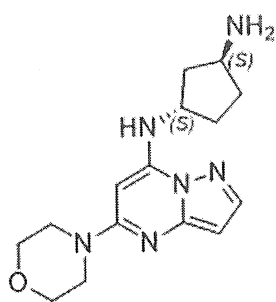
160



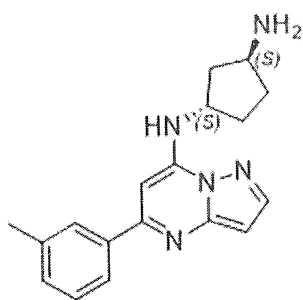
161



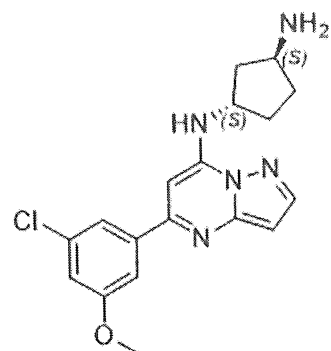
162



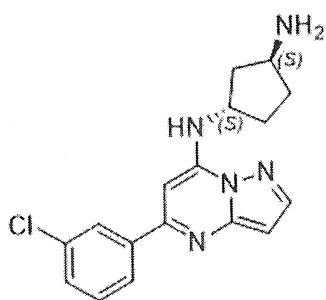
163



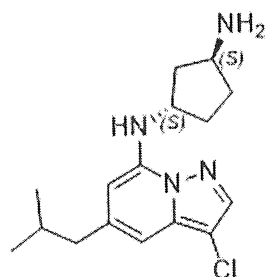
164



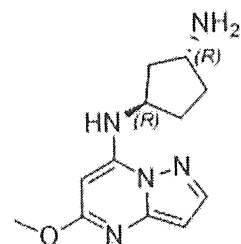
165



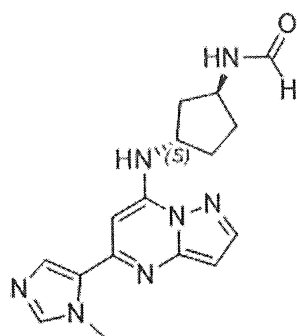
166



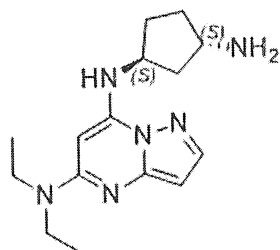
167



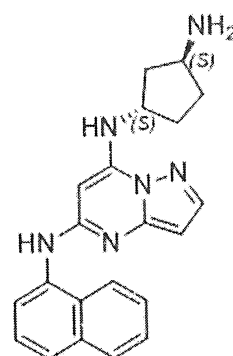
168



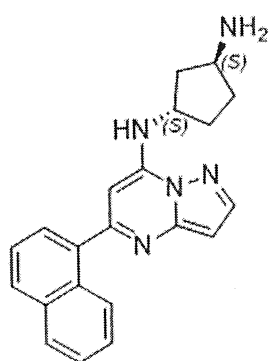
169



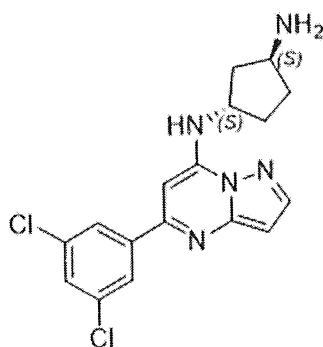
170



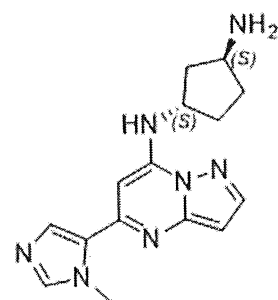
171



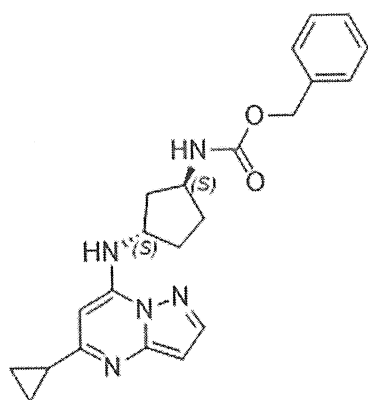
172



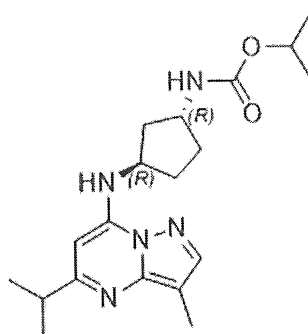
173



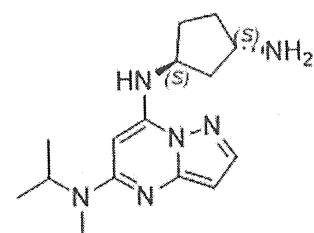
174



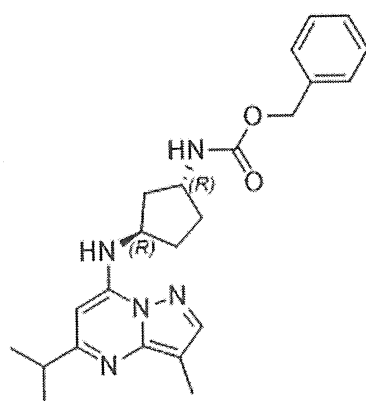
175



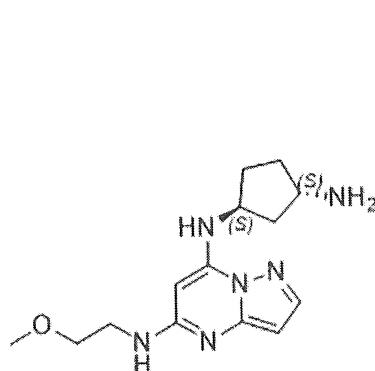
176



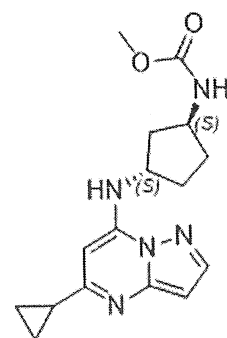
177



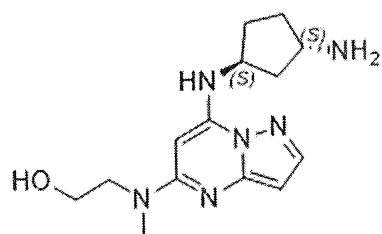
178



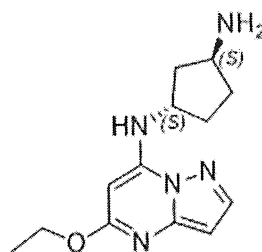
179



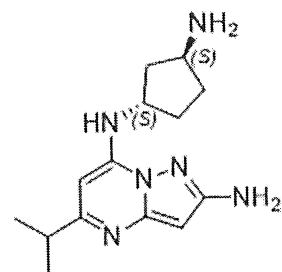
180



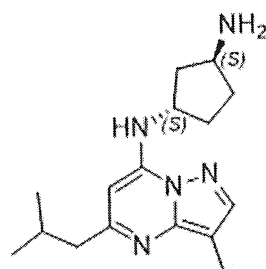
181



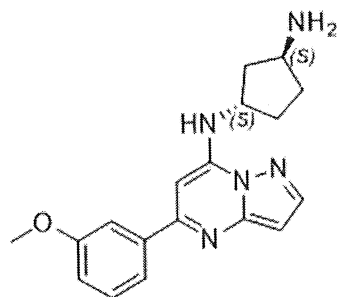
182



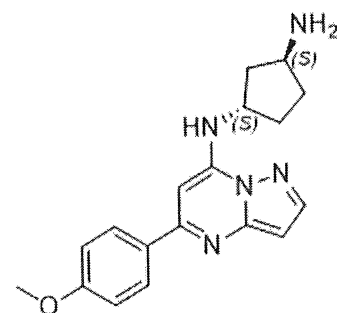
183



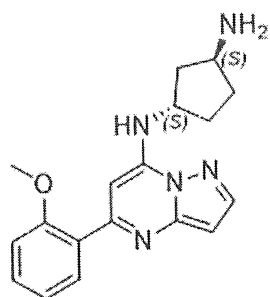
184



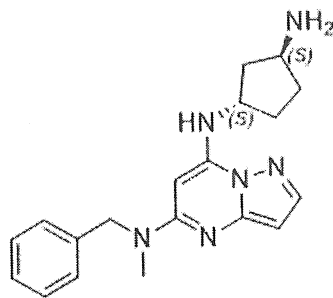
185



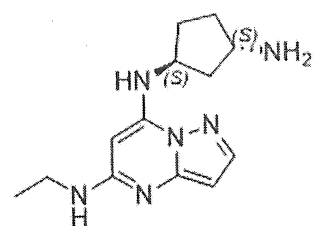
186



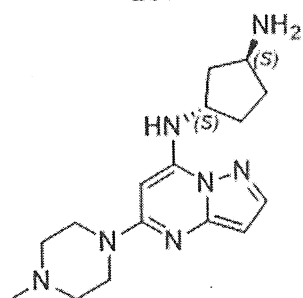
187



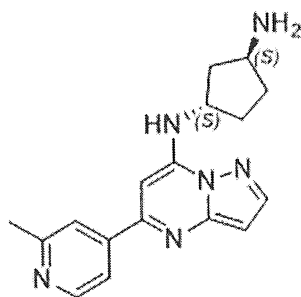
188



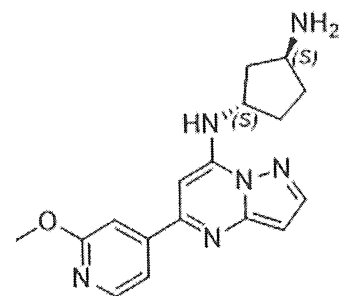
189



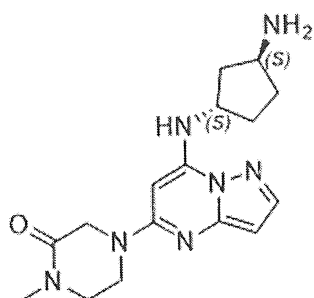
190



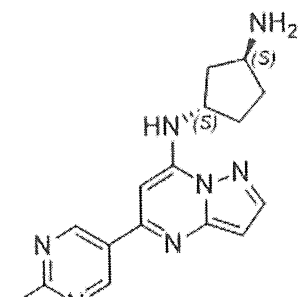
191



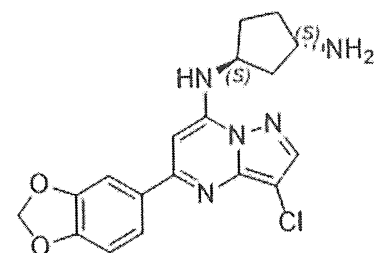
192



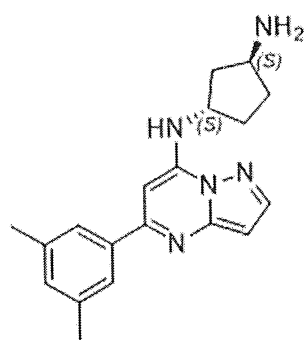
193



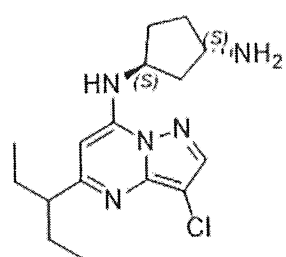
194



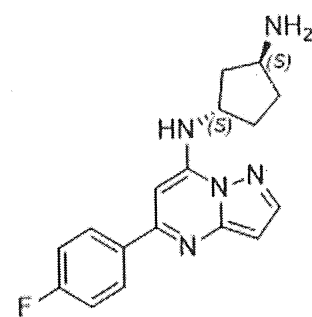
195



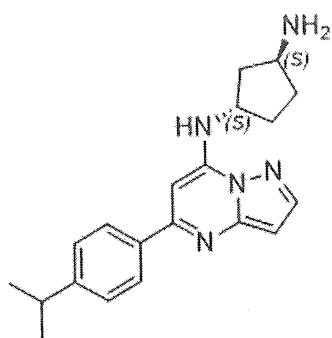
196



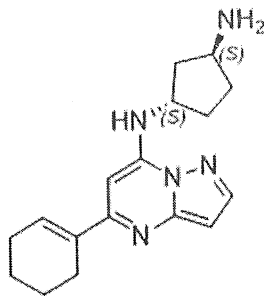
197



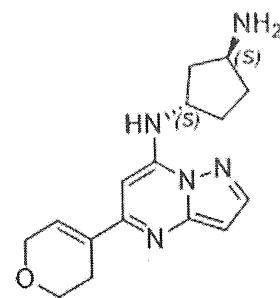
198



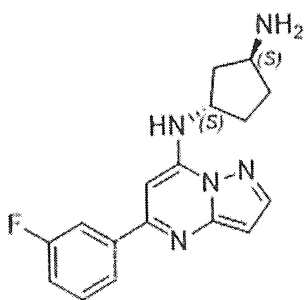
199



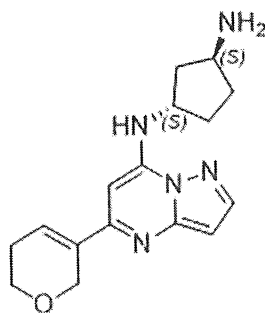
200



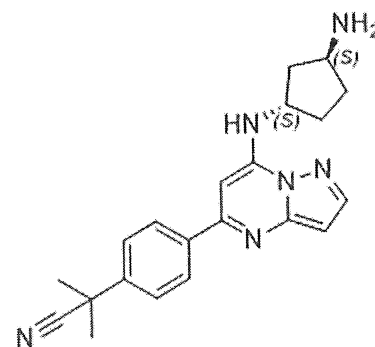
201



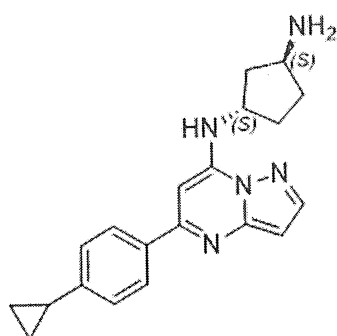
202



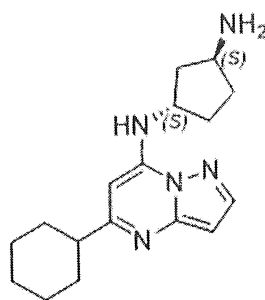
203



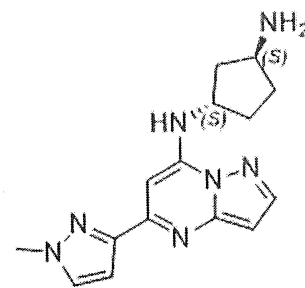
204



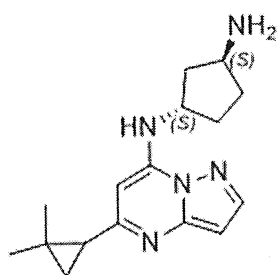
205



206



207



208

“Lượng hiệu quả” hoặc “lượng có hiệu quả điều trị” là lượng hợp chất hoặc chế phẩm đủ để tạo ra kết quả có lợi hoặc mong muốn như được mô tả trong tài liệu này khi được áp dụng cho đối tượng. Các dạng bào chế, chế độ áp dụng và lượng liều lượng hiệu quả có thể được xác định theo kinh nghiệm và việc đưa ra các xác

định như vậy nằm trong hiểu biết trung bình về lĩnh vực. Những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rằng lượng liều lượng sẽ thay đổi theo đường áp dụng, tốc độ bài tiết, thời gian điều trị, đặc tính của bất kỳ loại thuốc nào khác đang được áp dụng, tuổi, kích thước và loài động vật có vú, ví dụ như, bệnh nhân là con người, và các yếu tố tương tự đã biết trong lĩnh vực y học và thú y. Nói chung, liều lượng phù hợp sẽ là lượng liều lượng hợp chất thấp nhất có hiệu quả để tạo ra tác dụng mong muốn mà không có hoặc có rất ít tác dụng phụ.

Ví dụ thích hợp, không giới hạn về liều lượng của các hợp chất theo sáng chế là từ khoảng 1 ng/kg đến khoảng 1000 mg/kg, chẳng hạn như từ khoảng 1 mg/kg đến khoảng 100 mg/kg, bao gồm từ khoảng 5 mg/kg đến khoảng 50 mg/kg. Liều lượng tiêu biểu khác của chất ức chế PI3K gồm khoảng 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 60 mg/kg, 70 mg/kg, 80 mg/kg, 90 mg/kg, 100 mg/kg, 125 mg/kg, 150 mg/kg, 175 mg/kg, 200 mg/kg, 250 mg/kg, 300 mg/kg, 400 mg/kg, 500 mg/kg, 600 mg/kg, 700 mg/kg, 800 mg/kg, 900 mg/kg, hoặc 1000 mg/kg.

Phương án khác theo sáng chế là dược phẩm để điều trị bệnh qua trung gian do CDK9 gây nên. Bệnh qua trung gian do CDK9 gây nên có thể là bệnh tăng sinh (ví dụ như: bệnh ung thư), bệnh truyền nhiễm do virus gây ra hoặc bệnh tim mạch. Ví dụ bao gồm bệnh bạch cầu nguyên bào tủy cấp tính, ung thư biểu mô phúc mạc nguyên phát, bệnh bạch cầu thể lympho mãn tính, bệnh đa u tủy tái phát, u lympho không Hodgkin, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính, bệnh bạch cầu kiểu hai bán cầu cấp tính, ung thư vú tiến triển, ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, ung thư gan như ung thư biểu mô tế bào gan, và khối u tiên tiến dạng rắn. Đặc biệt, các hợp chất này có thể được dùng để điều trị bệnh ung thư do biểu hiện không bình thường của MYC- hoặc MCL-1, bệnh ác tính huyết học hoặc khối u rắn.

Dược phẩm chứa chất mang được dụng và lượng hiệu quả của các hợp chất được mô tả trong tài liệu này.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được áp dụng theo bất kỳ cách thức mong muốn và hiệu quả nào: để uống, hoặc dưới dạng thuốc mỡ hoặc thuốc nhỏ để dùng tại chỗ cho mắt, hoặc để dùng ngoài đường tiêu hóa hoặc việc áp dụng khác theo bất kỳ cách thức thích hợp nào như trong phúc mạc, dưới da, cục bộ, trong da, qua đường hô hấp, trong phổi, trực tràng, âm đạo, dưới lưỡi, trong bắp/cơ, trong tĩnh mạch, trong động mạch, nội tủy mạc (intrathecal) hoặc trong hệ bạch huyết. Ngoài ra, dược phẩm theo sáng chế có thể được áp dụng kết hợp với các phương pháp điều trị khác. Dược phẩm theo sáng chế có thể được bao nang hoặc được bảo vệ bằng cách khác chống lại dịch tiết của dạ dày hoặc các chất tiết khác, nếu muốn.

Dược phẩm theo sáng chế là chất được dụng và chứa một hoặc nhiều thành phần hoạt tính trong hỗn hợp với một hoặc nhiều chất mang được dụng và, tùy ý, một hoặc nhiều hợp chất, thuốc, thành phần và/hoặc chất khác. Bất kể lộ trình áp dụng được lựa chọn là gì, các chất/hợp chất theo sáng chế được bào chế thành các dạng liều lượng được dụng bằng các phương pháp thông thường mà những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật đã biết bằng việc dùng các chất mang được dụng nổi tiếng trong lĩnh vực này (xem Remington, The Science and Practice of Pharmacy (Ấn bản lần thứ 21, Lippincott Williams và Wilkins, Philadelphia, Pa.) và The National Formulary (American Pharmaceutical Association, Washington, DC)) và bao gồm các loại đường (ví dụ: lactoza, sucroza, mannitol và sorbitol), tinh bột, các chế phẩm xenluloza, canxi phosphat (ví dụ như: dicanxi phosphat, tricanxi phosphat và canxi hydro phosphat), natri xitrat, nước, dung dịch nước (ví dụ như: nước muối, dung dịch tiêm truyền natri clorua, dung dịch tiêm truyền Ringer, dung dịch tiêm truyền dextroza, dung dịch tiêm truyền dextroza và natri clorua, dung dịch tiêm truyền Ringer lactac), rượu (ví dụ như: rượu etyl, rượu propyl và rượu benzyl), polyol (ví dụ như: glyxerin, propylen glycol, và polyetylen glycol), este hữu cơ (ví dụ như, etyl oleat và tryglyxerit), polyme phân hủy sinh học (ví dụ như, polylactic-polyglycolic, poly(orthoeste) và poly(anhydrit)), chất kết dính đàn hồi, liposom, vi cầu (microspheres), dầu (ví dụ như: ngô, mầm, ô liu, thầu dầu, vừng, hạt bông và

lạc), bơ ca cao, các loại sáp (ví dụ như: sáp đặt - suppository waxes), parafin, silicon, hoạt thạch (talc), silicylat, v.v. Mỗi chất mang được dùng được sử dụng trong dược phẩm theo sáng chế là "chấp nhận được" theo nghĩa là tương thích với các thành phần khác của chế phẩm được bào chế theo công thức và không gây hại cho đối tượng. Chất mang phù hợp với dạng bào chế đã chọn và lộ trình áp dụng dự kiến được biết tới trong lĩnh vực này, và chất mang được chấp nhận cho dạng bào chế đã chọn và phương pháp áp dụng có thể được xác định bằng hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

Dược phẩm theo sáng chế có thể, tùy ý, chứa các thành phần và/hoặc chất bổ sung thường được dùng trong các dược phẩm đó. Các thành phần và chất này được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật và gồm có (1) chất độn hoặc chất bổ sung, chẳng hạn như tinh bột, lactoza, sucroza, glucoza, mannitol và axit silicic; (2) chất liên kết, chẳng hạn như carboxymetylxenluloza, alginat, gelatin, polyvinyl pyrrolidon, hydroxypropylmetyl xenluloza, sucroza và chất cây keo; (3) chất giữ ẩm, chẳng hạn như glyxerin; (4) các chất phân hủy, chẳng hạn như thạch trắng (agar), canxi cacbonat, khoai tây hoặc tinh bột sắn, axit alginic, một số silicat, natri tinh bột glycolat, natri carboxymetyl xenluloza liên kết chéo và natri cacbonat; (5) chất làm chậm dung dịch, chẳng hạn như paraffin; (6) chất tăng hấp thụ, chẳng hạn như các hợp chất amoni bậc bốn; (7) chất làm ướt, chẳng hạn như rượu cetyl và glyxerin monostearat; (8) chất hấp thụ, chẳng hạn như cao lanh và sét bentonit; (9) chất bôi trơn, chẳng hạn như hoạt thạch, canxi stearat, magie stearat, polyetylen glycol rắn, và natri lauryl sulfat; (10) các chất tạo huyền phù, chẳng hạn như rượu isostearyl được etoxyl hóa, polyoxyetylen sorbitol và este sorbitan, xenluloza vi tinh thể, nhôm metahydroxit, bentonit, thạch trắng và nhựa tragacan; (11) chất đệm; (12) tá dược, chẳng hạn như lactoza, đường sữa, polyetylen glycol, mỡ động thực vật, dầu, sáp, paraffin, bơ ca cao, tinh bột, nhựa tragacan, dẫn xuất xenluloza, polyetylen glycol, silicon, bentonit, axit silicic, hoạt thạch, salixylat, kẽm oxit, nhôm hydroxit, canxi silicat, và bột polyamit; (13) chất pha loãng trợ, chẳng hạn như nước hoặc các dung

môi khác; (14) chất bảo quản; (15) các chất hoạt động bề mặt; (16) chất phân tán; (17) chất kiểm soát giải phóng hoặc làm chậm quá trình hấp thụ, chẳng hạn như hydroxypropylmetyl xenluloza, chất nền polyme khác, polyme phân hủy sinh học, liposom, vi cầu, nhôm monostearat, gelatin, và sáp; (18) chất làm đục; (19) chất bổ trợ; (20) chất làm ướt; (21) chất tạo nhũ tương và chất tạo huyền phù; (22), chất hòa tan và chất nhũ hóa, chẳng hạn như rượu etyl, rượu isopropyl, etyl cacbonat, etyl axetat, rượu benzyl, benzyl benzoat, propylen glycol, 1,3-butylen glycol, dầu (đặc biệt, hạt bông, lạc, ngô, dầu mầm, ô liu, thầu dầu và mè), glyxerin, rượu tetrahydrofuryl, polyetylen glycol và các este của axit béo của sorbitan; (23) chất đẩy, chẳng hạn như cloflohydrocacbon và hydrocacbon không thay thế dễ bay hơi, chẳng hạn như butan và propan; (24) chất chống oxy hóa; (25) các chất làm cho chế phẩm được bào chế theo công thức đăng trương với máu của người nhận dự kiến, chẳng hạn như đường và natri clorua; (26) chất làm đặc; (27) vật liệu phủ, chẳng hạn như lexitin; và (28) chất tạo ngọt, chất tạo vị, chất tạo màu, chất tạo hương và chất bảo quản. Mỗi thành phần hoặc chất liệu như vậy phải "được chấp nhận" theo nghĩa là tương thích với các thành phần khác của chế phẩm được bào chế theo công thức và không gây hại cho đối tượng. Các thành phần và chất liệu phù hợp với dạng bào chế đã chọn và lộ trình áp dụng dự kiến đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật, và các thành phần và chất liệu được chấp nhận cho dạng bào chế đã chọn và phương pháp áp dụng có thể được xác định bằng hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Dược phẩm thích hợp để sử dụng qua đường miệng có thể ở dạng viên nang, viên nhện, viên tròn, viên nén, dạng bột, dạng hạt, dung dịch hoặc huyền phù trong chất lỏng có nước hoặc chất lỏng không nước, dưới dạng nhũ tương dầu trong nước hoặc nước trong dầu, dưới dạng cồn ngọt hoặc siro, dưới dạng kẹo thơm, dưới dạng viên thuốc to, thuốc tê hoặc bột nhồi. Các chế phẩm được bào chế theo công thức này có thể được bào chế bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật, ví dụ như, bằng các quy trình tráng chảo, trộn, tạo hạt hoặc làm đông khô thông thường.

Có thể bào chế các dạng bào chế rắn để sử dụng qua đường miệng (viên nang, viên nén, viên tròn, viên bọc đường, dạng bột, dạng hạt và loại tương tự), ví dụ như, bằng cách trộn (các) thành phần hoạt tính với một hoặc nhiều chất mang được dùng và, tùy ý, một hoặc nhiều chất độn, chất bổ sung, chất liên kết, chất giữ ẩm, chất phân hủy, chất làm chậm dung dịch, chất tăng hấp thụ, chất làm ướt, chất hấp thụ, chất bôi trơn và/hoặc chất tạo màu. Các chế phẩm rắn thuộc loại tương tự có thể được sử dụng làm chất độn trong viên nang gelatin mềm và cứng bằng cách sử dụng tá dược phù hợp. Viên nén có thể được tạo ra bằng cách nén hoặc đúc, tùy ý với một hoặc nhiều thành phần phụ. Viên nén được nén có thể được bào chế bằng cách sử dụng chất liên kết thích hợp, chất bôi trơn, chất pha loãng trợ, chất bảo quản, nhóm tá dược rã, chất hoạt động bề mặt hoặc chất phân tán. Viên nén được đúc có thể được tạo ra bằng cách đúc trong máy thích hợp. Viên nén và các dạng bào chế rắn khác, chẳng hạn như viên bọc đường, viên nang, viên tròn và dạng hạt, có thể tùy ý đạt được hoặc bào chế với lớp phủ và vỏ, chẳng hạn như lớp phủ ruột và các lớp phủ khác đã biết rõ trong lĩnh vực bào chế dược phẩm. Chúng cũng có thể được bào chế để tạo ra sự giải phóng chậm hoặc được kiểm soát của thành phần hoạt tính trong đó. Ví dụ, chúng có thể được khử trùng bằng cách lọc qua bộ lọc giữ vi khuẩn. Các chế phẩm này cũng có thể chứa các chất làm đục tùy ý và có thể là một chế phẩm sao cho chúng chỉ giải phóng thành phần hoạt tính, hoặc theo cách ưu tiên, trong một phần nhất định của đường tiêu hóa tùy ý, theo cách trì hoãn. Thành phần hoạt tính cũng có thể ở dạng được bao nang vi mô.

Các dạng bào chế lỏng để sử dụng qua đường miệng bao gồm nhũ tương, vi nhũ tương, dung dịch, huyền phù, siro và cồn ngọt được dùng. Các dạng bào chế lỏng có thể chứa các chất pha loãng trợ thích hợp thường được sử dụng trong lĩnh vực này. Bên cạnh chất pha loãng trợ, chế phẩm sử dụng qua đường miệng cũng có thể bao gồm các chất bổ trợ, chẳng hạn như chất làm ướt, chất tạo nhũ tương và chất tạo huyền phù, chất tạo ngọt, chất tạo vị, chất tạo màu, chất tạo hương và chất bảo quản. Các huyền phù có thể chứa các chất tạo huyền phù.

Dược phẩm dùng để sử dụng trong trực tràng hoặc âm đạo có thể được tạo ra dưới dạng thuốc đạn, có thể được bào chế bằng cách trộn một hoặc nhiều thành phần hoạt tính với một hoặc nhiều chất mang không kích thích thích hợp ở dạng rắn tại nhiệt độ phòng, nhưng ở dạng lỏng tại nhiệt độ cơ thể và do đó, sẽ tan chảy trong trực tràng hoặc khoang âm đạo và giải phóng hợp chất hoạt tính. Dược phẩm thích hợp để sử dụng qua âm đạo cũng bao gồm vòng nâng, nút gạc, dạng kem, dạng gel, dạng bột nhão, dạng bột hoặc chế phẩm dạng xịt có chứa các chất mang dược dụng như đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật là thích hợp.

Các dạng bào chế để dùng tại chỗ hoặc qua da bao gồm thuốc bột, thuốc xịt, thuốc mỡ, thuốc nhão, thuốc kem, thuốc rửa, gel, dung dịch, miếng dán, thuốc nhỏ và thuốc hít. (Các) chất hoạt tính/(các) hợp chất có thể được trộn trong điều kiện vô trùng với chất mang dược dụng thích hợp. Thuốc mỡ, thuốc nhão, thuốc kem và gel có thể chứa tá dược. Thuốc bột và thuốc xịt có thể chứa tá dược và chất đẩy.

Dược phẩm thích hợp để sử dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm một hoặc nhiều (các) chất/(các) hợp chất kết hợp với một hoặc nhiều dung dịch chứa nước hoặc dung dịch không chứa nước, thể phân tán, huyền phù hoặc nhũ tương đẳng trương, vô trùng dược dụng hoặc bột vô trùng có thể được hoàn nguyên thành các dung dịch hoặc chất phân tán tiêm vô trùng ngay trước khi sử dụng, có thể chứa chất chống oxy hóa, chất đệm, chất hòa tan thích hợp làm cho chế phẩm được bào chế theo công thức đẳng trương với máu của người nhận dự kiến, hoặc chất tạo huyền phù hoặc chất làm đặc. Có thể duy trì tính lưu động thích hợp, ví dụ như, bằng việc dùng vật liệu phủ, bằng cách duy trì kích thước hạt cần thiết trong trường hợp phân tán, và bằng cách sử dụng chất hoạt động bề mặt. Các chế phẩm này cũng có thể chứa các chất bổ trợ thích hợp, chẳng hạn như chất làm ướt, chất tạo nhũ tương và chất phân tán. Nó cũng có thể được mong muốn bao gồm các chất đẳng trương. Ngoài ra, sự hấp thụ kéo dài của dạng dược phẩm tiêm được có thể có được bằng cách thêm các chất trì hoãn sự hấp thụ.

Trong một số trường hợp, để kéo dài hiệu quả của thuốc (ví dụ, dược phẩm được bào chế theo công thức), điều thường mong muốn là làm chậm sự hấp thụ của thuốc khi tiêm dưới da hoặc tiêm bắp. Điều này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng huyền phù lỏng của vật liệu dạng tinh thể hoặc vô định hình có độ hòa tan trong nước kém.

Tốc độ hấp thụ của chất hoạt tính/thuốc sau đó phụ thuộc vào tốc độ hòa tan của nó, do đó, có thể phụ thuộc vào kích thước tinh thể và dạng tinh thể. Ngoài ra, việc làm chậm mức hấp thụ của một chất/thuốc dùng ngoài đường tiêu hóa có thể được thực hiện bằng cách hòa tan hoặc tạo huyền phù chất hoạt tính/thuốc trong chất dẫn dạng dầu. Các dạng bào chế tiêm phóng thích chậm có thể được bào chế bằng cách tạo ra các chất nền được bao vi nang của thành phần hoạt tính trong các polyme phân hủy sinh học. Tùy thuộc vào tỷ lệ của thành phần hoạt tính với polyme và bản chất của polyme cụ thể được sử dụng, tốc độ giải phóng thành phần hoạt tính có thể được điều chỉnh. Các dạng bào chế tiêm phóng thích chậm cũng được bào chế bằng cách đặt thuốc trong liposom hoặc vi nhũ tương tương thích với mô trong cơ thể. Ví dụ, vật liệu tiêm có thể được khử trùng bằng cách lọc qua bộ lọc giữ vi khuẩn.

Các chế phẩm được bào chế theo công thức có thể được trình bày trong các vật chứa kín liều lượng đơn vị hoặc đa liều lượng, ví dụ như, ống và lọ, và có thể được bảo quản trong điều kiện đông khô chỉ cần bổ sung chất mang dạng lỏng vô trùng, ví dụ như nước để tiêm, ngay trước khi sử dụng. Các dung dịch và huyền phù tiêm lan rộng có thể được bào chế từ bột, hạt và viên nén vô trùng thuộc loại được mô tả ở trên.

Như được sử dụng ở đây, "đối tượng" là động vật có vú, tốt hơn là con người. Ngoài con người, các loại động vật có vú trong phạm vi sáng chế bao gồm, ví dụ, động vật nông nghiệp, động vật nuôi, động vật thí nghiệm, v.v. Một số ví dụ về động vật nông nghiệp bao gồm bò, lợn, ngựa, dê, v.v. Một số ví dụ về động vật nuôi bao gồm chó, mèo, v.v. Một số ví dụ về động vật thí nghiệm bao gồm chuột cống, chuột nhắt, thỏ, chuột lang, v.v.

Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ “điều trị”, “trị liệu”, “chữa trị” và các biến thể ngữ pháp của chúng có nghĩa là buộc một cá nhân phải tuân theo một quy trình, phác đồ, quá trình hoặc biện pháp khắc phục, trong đó được mong muốn là đạt được phản ứng sinh lý hoặc kết quả ở đối tượng đó, ví dụ như, bệnh nhân. Cụ thể, các phương pháp và chế phẩm theo sáng chế có thể được dùng để làm chậm sự phát triển của các triệu chứng bệnh hoặc trì hoãn sự khởi phát của bệnh hoặc tình trạng bệnh, hoặc ngăn chặn sự tiến triển của bệnh. Tuy nhiên, vì mọi đối tượng được điều trị có thể không đáp ứng với một quy trình, phác đồ, quá trình hoặc biện pháp điều trị cụ thể, nên việc điều trị không đòi hỏi phải đạt được kết quả hoặc đáp ứng sinh lý mong muốn ở từng đối tượng hoặc mọi đối tượng, ví dụ, bệnh nhân, dân số. Do đó, một đối tượng hoặc đối tượng nhất định, ví dụ, bệnh nhân, dân số có thể không đáp ứng hoặc đáp ứng không đầy đủ với việc điều trị.

Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ “cải thiện”, “trở nên tốt hơn” và các biến thể ngữ pháp của chúng có nghĩa là làm giảm mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng bệnh ở đối tượng.

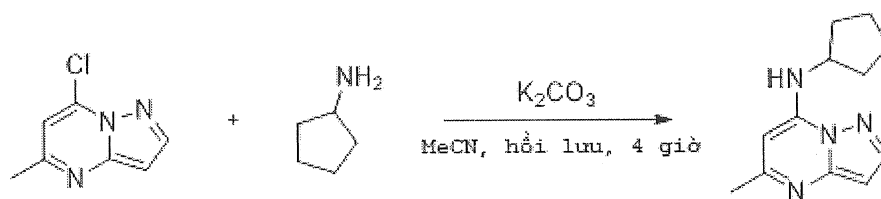
Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ “ngăn ngừa”, “ngăn chặn” và các biến thể ngữ pháp của chúng có nghĩa là áp dụng hợp chất hoặc chế phẩm theo sáng chế cho đối tượng chưa được chẩn đoán là mắc bệnh hoặc có tình trạng bệnh tại thời điểm sử dụng, mà người được dự kiến có thể phát triển bệnh hoặc tình trạng bệnh hoặc bị tăng nguy cơ mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh. Việc ngăn ngừa cũng bao gồm việc áp dụng ít nhất một hợp chất hoặc chế phẩm theo sáng chế cho những đối tượng được cho là có khuynh hướng mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh do tuổi tác, tiền sử gia đình, các bất thường về di truyền hoặc nhiễm sắc thể, do sự có mặt của một hoặc nhiều dấu hiệu sinh học đối với bệnh hoặc tình trạng bệnh và/hoặc do các yếu tố môi trường.

Các ví dụ sau đây dùng để minh họa các khía cạnh nhất định của sáng chế và không nhằm mục đích giới hạn sáng chế này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

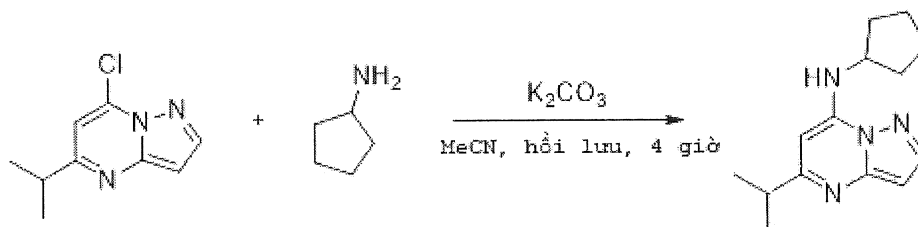
Các ví dụ sau đây mô tả việc bào chế và thử nghiệm các hợp chất tiêu biểu.

Ví dụ 1: N-xyclopentyl-5-metyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amin (1)



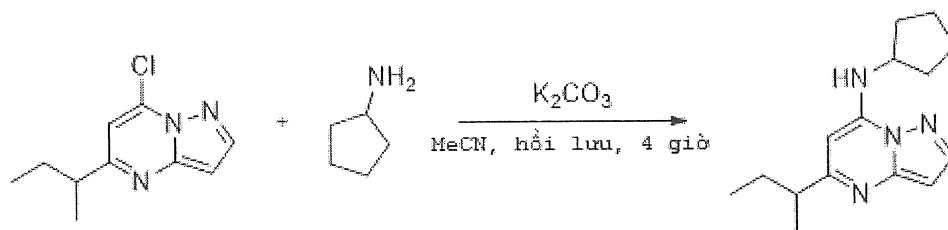
Dung dịch đã khuấy gồm 7-clo-5-metyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin (50,0 mg, 0,3000 mmol), xyclopentanamin (30,48 mg, 0,3600 mmol) và K_2CO_3 (82,34 mg, 0,6000 mmol) trong MeCN (4 mL) được đun nóng đến hồi lưu trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột, chất rửa giải etyl axetat 30% trong hexan, để tạo ra N-xyclopentyl-5-metyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amin (51,58 mg, 0,2358 mmol, hiệu suất 79,05%) (1) ở dạng rắn vô định hình, màu vàng nhạt. Hỗn hợp phản ứng được theo dõi bằng TLC (etyl axetat 40% trong hexan; Sản phẩm $R_f = 0,4$, SM $R_f = 0,6$).

Ví dụ 2: N-xyclopentyl-5-isopropyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amin (2)



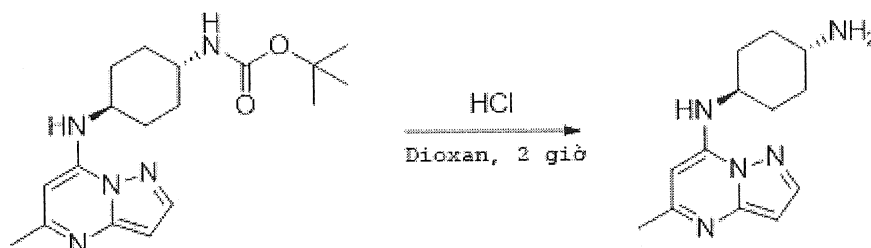
Cho dung dịch đã khuấy gồm 7-clo-5-isopropyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin (65,0 mg, 0,3300 mmol), xyclopentanamin (0,04 mL, 0,4000 mmol) và K_2CO_3 (91,69 mg, 0,6600 mmol) trong MeCN (4 mL) được đun nóng đến hồi lưu trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột, chất rửa giải etyl axetat 15% trong hexan để tạo N-xyclopentyl-5-isopropyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amin (48,02 mg, 0,1953 mmol, hiệu suất 58,79%) (2) là chất rắn vô định hình, màu vàng nhạt. Hỗn hợp phản ứng được theo dõi bằng TLC (etyl axetat 20% trong hexan; Sản phẩm $R_f = 0,3$, SM $R_f = 0,6$).

Ví dụ 3: N-xyclopentyl-5-sec-butyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amin (3)



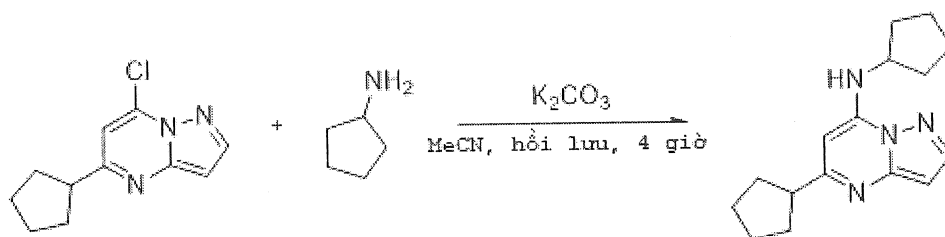
Cho dung dịch đã khuấy gồm 7-clo-5-sec-butyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin (50.mg, 0,2400mmol), xyclopentanamin (24,37mg, 0,2900mmol) và K_2CO_3 (82,28mg, 0,6000mmol) trong MeCN (5 mL) được đun nóng đến hồi lưu trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột để thu được N-xyclopentyl-5-sec-butyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amin (21,27 mg, 0,0823 mmol, hiệu suất 34,52%) (3) là chất rắn vô định hình, màu vàng nhạt. Hỗn hợp phản ứng được theo dõi bằng TLC (etyl axetat 30% trong hexan; Sản phẩm $R_f = 0,4$, SM $R_f = 0,5$).

Ví dụ 4: [4-[(5-metylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-4-ium-7-yl)amino]xyclohexyl]amoni diclorua (4)



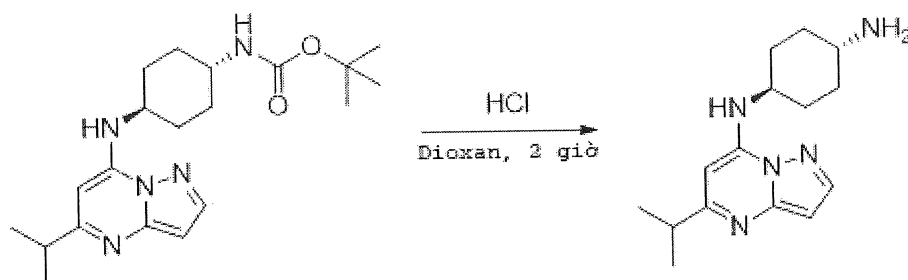
Cho tert-butyl N-[4-[(5-metylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)amino]xyclohexyl]carbamate (60,0 mg, 0,1700 mmol), HCl trong dioxan (2 mL, 0,1700 mmol) được thêm vào và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không để tạo ra [4-[(5-metylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-4-ium-7-yl)amino]xyclohexyl]amoni diclorua (39,89 mg, 0,1247 mmol, hiệu suất 71,80%) (4) ở dạng chất rắn màu trắng. Hỗn hợp phản ứng được theo dõi bằng TLC (etyl axetat 100%; Sản phẩm $R_f = 0,1$, SM $R_f = 0,8$).

Ví dụ 5: N,5-dixyclopentylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amin (5)



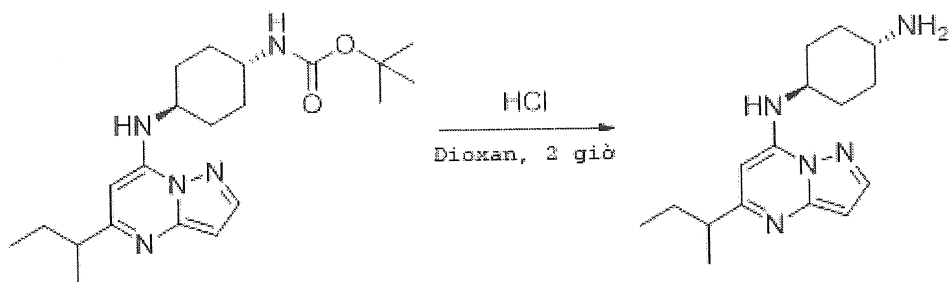
Dung dịch đã khuấy gồm 7-clo-5-xyclopentyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin (50,0 mg, 0,2300 mmol), xyclopentanamin (23,05 mg, 0,2700 mmol) và K_2CO_3 (77,81 mg, 0,5600 mmol) trong MeCN (5 mL) được đun nóng đến hồi lưu trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột để thu được N,5-dixyclopentylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amin (33,17 mg, 0,1227 mmol, hiệu suất 54,40%) (5) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. Hỗn hợp phản ứng được theo dõi bằng TLC (etyl axetat 30% trong hexan; Sản phẩm $R_f = 0,4$, SM $R_f = 0,5$)

Ví dụ 6: [4-[(5-isopropylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-4-ium-7-yl)amino]xyclohexyl]amoni diclorua (6)



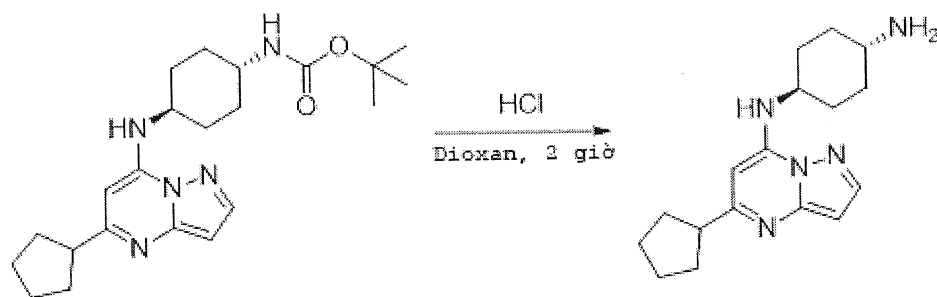
Cho tert-butyl N-[4-[(5-isopropylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)amino]xyclohexyl]carbamate (80,0 mg, 0,2100 mmol), HCl trong dioxan (2.mL, 0,2100 mmol) được thêm vào và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không để tạo ra [4-[(5-isopropylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-4-ium-7-yl)amino]xyclohexyl]amoni diclorua (64,82 mg, 0,1796 mmol, hiệu suất 83,87%) (6) ở dạng chất rắn màu trắng nhò. Hỗn hợp phản ứng được theo dõi bằng TLC (etyl axetat 100%; Sản phẩm $R_f = 0,1$, SM $R_f = 0,8$).

Ví dụ 7: [4-[(5-sec-butylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-4-ium-7-yl)amino]xyclohexyl]amoni diclorua (7)



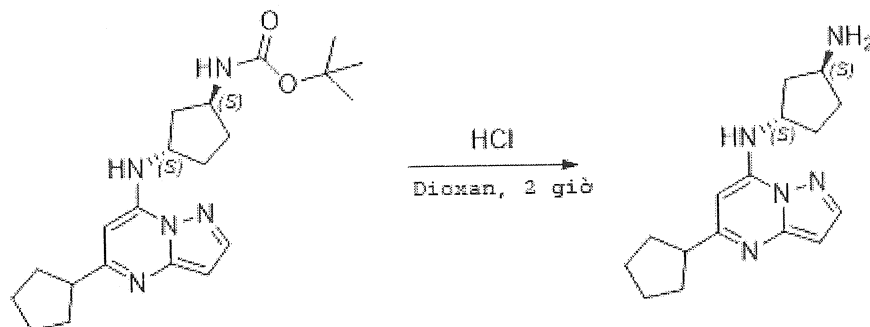
Cho tert-butyl N-[4-[(5-sec-butylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)amino]cyclohexyl]carbamate (65,0 mg, 0,1700 mmol), HCl trong dioxan (2.mL, 0,1700mmol) được thêm vào và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không để tạo ra [4-[(5-sec-butylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-4-ium-7-yl)amino]cyclohexyl]amoni diclorua (46,75 mg, 0,1297 mmol, hiệu suất 77,35%) (7) ở dạng chất rắn màu trắng nhò. Hỗn hợp phản ứng được theo dõi bằng TLC (etyl axetat 100%; Sản phẩm $R_f = 0,1$, SM $R_f = 0,78$).

Ví dụ 8: [4-[(5-xyclopentylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-4-ium-7-yl)amino]cyclohexyl]amoni diclorua (8)



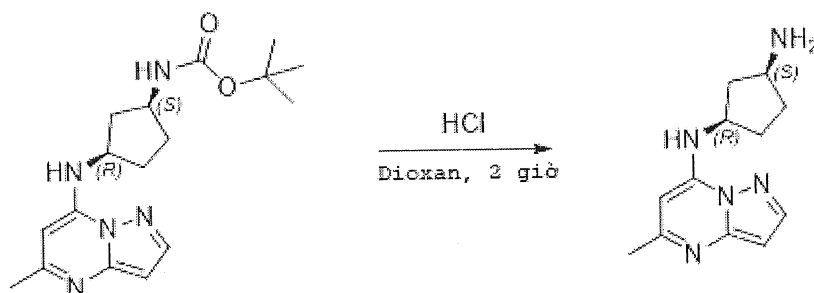
Cho tert-butyl N-[4-[(5-xyclopentylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)amino]cyclohexyl]carbamate (72,17 mg, 0,1800 mmol), HCl trong dioxan (2.mL, 0,1800 mmol) được thêm vào và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không để tạo ra [4-[(5-xyclopentylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-4-ium-7-yl)amino]cyclohexyl]amoni diclorua (59,36 mg, 0,1594 mmol, hiệu suất 88,26%) (8) ở dạng chất rắn màu trắng nhò. Hỗn hợp phản ứng được theo dõi bằng TLC (etyl axetat 100%; Sản phẩm $R_f = 0,1$, SM $R_f = 0,8$).

Ví dụ 9: [(1S,3S)-3-[(5-xyclopentylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-4-ium-7-yl)amino]xyclopentyl]amoni diclorua (9)



Cho tert-butyl N-[(1S,3S)-3-[(5-xyclopentylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)amino]xyclopentyl]carbamate (105.mg, 0,2700mmol), HCl trong dioxan (2,0 mL, 0,2700 mmol) được thêm vào và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không để tạo ra [(1S,3S)-3-[(5-xyclopentylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-4-ium-7-yl)amino]xyclopentyl]amoni diclorua (51,28 mg, 0,1431 mmol, hiệu suất 52,54%) (9) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. Hỗn hợp phản ứng được theo dõi bằng TLC (etyl axetat 100%; Sản phẩm $R_f = 0,1$, SM $R_f = 0,8$).

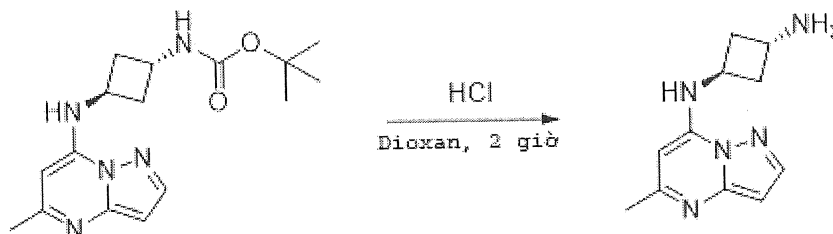
Ví dụ 10: [(1S,3R)-3-[(5-metylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-4-ium-7-yl)amino]xyclopentyl]amoni diclorua (10)



Cho tert-butyl N-[(1S,3R)-3-[(5-metylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)amino]xyclopentyl]carbamate (100,0 mg, 0,3000 mmol), HCl trong dioxan (2.mL, 0,3000 mmol) được thêm vào và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không để tạo ra [(1S,3R)-3-[(5-metylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-4-ium-7-yl)amino]xyclopentyl]amoni diclorua (84,11 mg, 0,2685

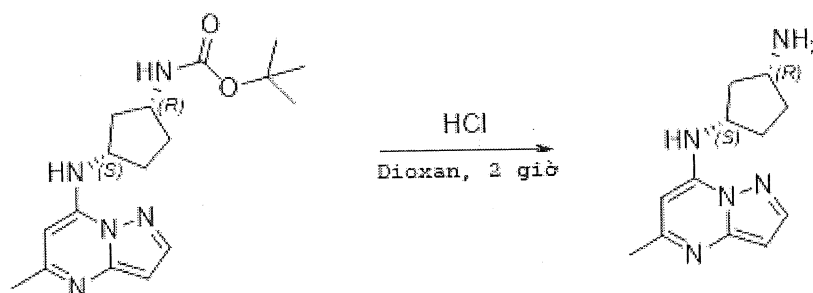
mmol, hiệu suất 88,98%) (10) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. Hỗn hợp phản ứng được theo dõi bằng TLC (etyl axetat 100%; Sản phẩm $R_f = 0,1$, SM $R_f = 0,8$).

Ví dụ 11: [3-[(5-metylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-4-ium-7-yl)amino]xyclobutyl]amoni diclorua (11)



Cho tert-butyl N-[3-[(5-metylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)amino]xyclobutyl]carbamate (90.mg, 0,2800mmol), HCl trong dioxan (2,0 mL, 0,2800 mmol) được thêm vào và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không để tạo ra [3-[(5-metylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-4-ium-7-yl)amino]xyclobutyl]amoni diclorua (65,42 mg, 0,2240 mmol, hiệu suất 79,01%) (11) ở dạng chất rắn màu nâu nhạt. Hỗn hợp phản ứng được theo dõi bằng TLC (etyl axetat 100%; Sản phẩm $R_f = 0,1$, SM $R_f = 0,8$).

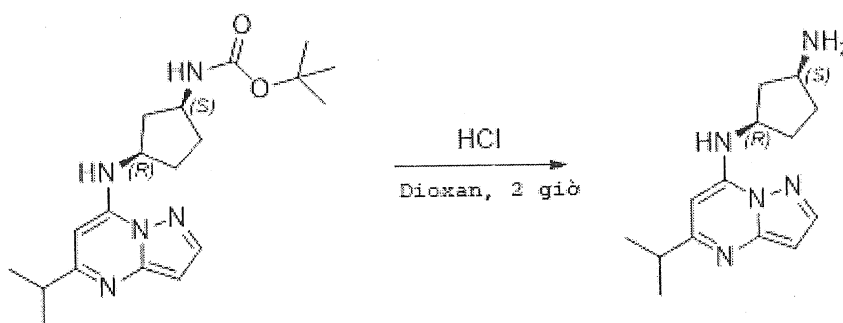
Ví dụ 12: [(1R,3S)-3-[(5-metylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-4-ium-7-yl)amino]xyclopentyl]amoni diclorua (12)



Cho tert-butyl N-[(1R,3S)-3-[(5-metylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)amino]xyclopentyl]carbamate (80,0 mg, 0,2400 mmol), HCl trong dioxan (2,0 mL, 0,2400 mmol) được thêm vào và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không để tạo ra [(1R,3S)-3-[(5-metylpyrazolo[1,5-

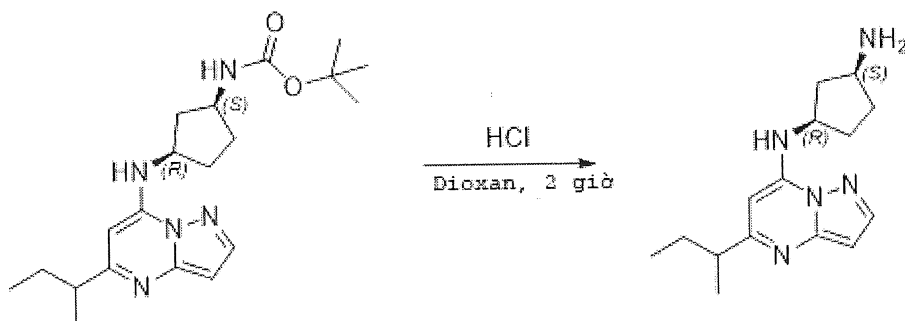
a]pyrimidin-4-ium-7-yl)amino]xyclopentyl]amoni diclorua (61,39 mg, 0,1993 mmol, hiệu suất 82,57%) (12) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. Hỗn hợp phản ứng được theo dõi bằng TLC (etyl axetat 100%; Sản phẩm $R_f = 0,1$, SM $R_f = 0,8$).

Ví dụ 13: (1S,3R)-N3-(5-isopropylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,3-diamin (13)



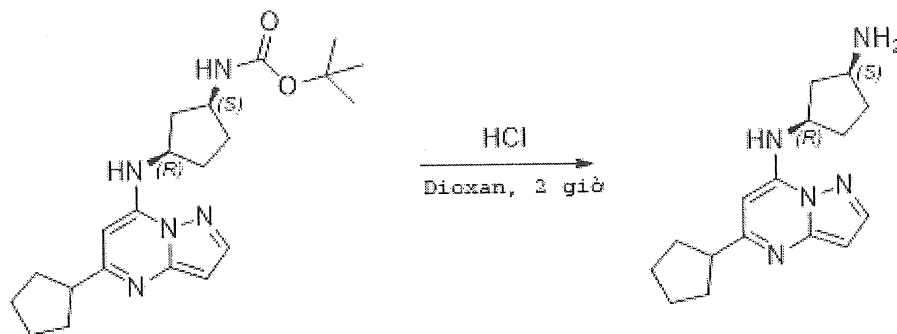
Cho tert-butyl N-[(1S,3R)-3-[(5-isopropylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)amino]xyclopentyl]carbamate (80,0 mg, 0,2200 mmol), HCl trong dioxan (2,0 mL, 0,2200 mmol) được thêm vào và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không và được trung hòa bởi hộp chứa PL-HCO₃ MP SPE 200MG/6ML để tạo ra (1S,3R)-N3-(5-isopropylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,3-diamin (26,03 mg, 0,0978 mmol, hiệu suất 43,97%) (13) ở dạng chất rắn vô định hình, màu vàng nhạt. Hỗn hợp phản ứng được theo dõi bằng TLC (etyl axetat 100%; Sản phẩm $R_f = 0,1$, SM $R_f = 0,8$).

Ví dụ 14: (1S,3R)-N3-(5-sec-butylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,3-diamin (14)



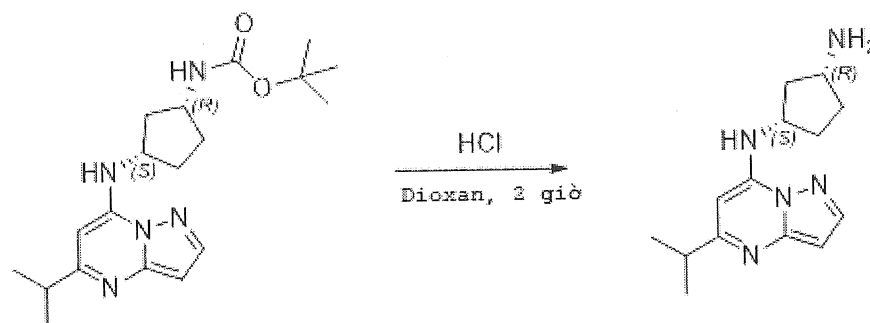
Cho tert-butyl N-[(1S,3R)-3-[(5-sec-butylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)amino]xyclopentyl]carbamate (100.mg, 0.2700mmol), HCl trong dioxan (2,0 mL, 0,2700 mmol) được thêm vào và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không và được trung hòa bởi hộp chứa PL-HCO₃ MP SPE 200MG/6ML để tạo ra (1S,3R)-N3-(5-sec-butylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,3-diamin (34,04 mg, 0,1245 mmol, hiệu suất 46,51%) (14) ở dạng chất rắn vô định hình, màu xanh lục nhạt. Hỗn hợp phản ứng được theo dõi bằng TLC (etyl axetat 100%; Sản phẩm R_f = 0,1, SM R_f = 0,8).

Ví dụ 15: tert-butyl N-[(1S,3R)-3-[(5-xyclopentylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)amino]xyclopentyl]carbamate (15)



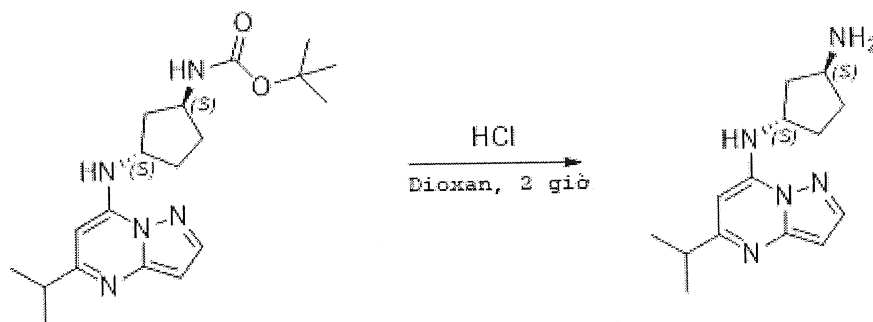
Cho tert-butyl N-[(1S,3R)-3-[(5-xyclopentylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)amino]xyclopentyl]carbamate (100.mg, 0,2600mmol), HCl trong dioxan (2,0 mL, 0,2600 mmol) được thêm vào và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không và được trung hòa bởi hộp chứa PL-HCO₃ MP SPE 200MG/6ML để tạo ra (1S,3R)-N3-(5-xyclopentylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,3-diamin (31,91mg, 0,1118mmol, hiệu suất 43,10%) (15) ở dạng chất rắn vô định hình, màu vàng nhạt. Hỗn hợp phản ứng được theo dõi bằng TLC (etyl axetat 100%, Sản phẩm R_f = 0,1, SM R_f = 0,8).

Ví dụ 16: (1R,3S)-N3-(5-isopropylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,3-diamin (16)



Cho tert-butyl N-[(1R,3S)-3-[(5-isopropylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)amino]cyclopentyl]carbamate (75.mg, 0.2100mmol), HCl trong dioxan (2,0 mL, 0,2100 mmol) được thêm vào và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không và được trung hòa bởi hộp chứa PL-HCO₃ MP SPE 200MG/6ML để tạo ra (1R,3S)-N3-(5-isopropylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)cyclopentan-1,3-diamin (30,78 mg, 0,1158 mmol, hiệu suất 55,49%) (16) ở dạng chất rắn vô định hình, màu vàng nhạt. Hỗn hợp phản ứng được theo dõi bằng TLC (etyl axetat 100%; Sản phẩm R_f = 0,1, SM R_f = 0,8).

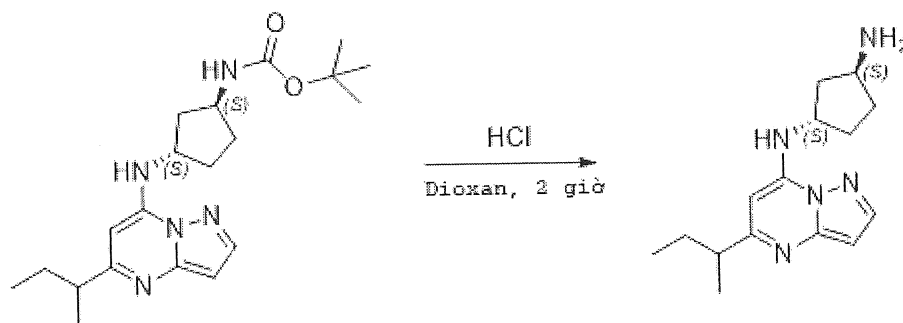
Ví dụ 17: (1S,3S)-N3-(5-isopropylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)cyclopentan-1,3-diamin (17)



Cho tert-butyl N-[(1S,3S)-3-[(5-isopropylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)amino]cyclopentyl]carbamate (80,0 mg, 0,2200 mmol), HCl trong dioxan (2,0 mL, 0,2200 mmol) được thêm vào và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không và được trung hòa bởi hộp chứa PL-HCO₃ MP SPE 200MG/6ML để tạo ra (1S,3S)-N3-(5-isopropylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)cyclopentan-1,3-diamin (31,02 mg, 0,1160 mmol, hiệu suất 52,14%) (17) ở

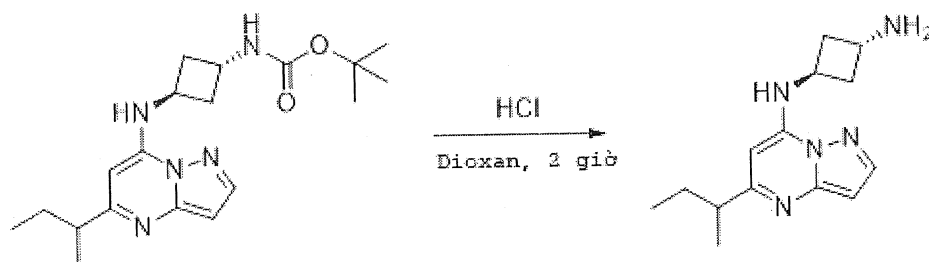
dạng keo màu vàng nhạt. Hỗn hợp phản ứng được theo dõi bằng TLC (etyl axetat 100%; Sản phẩm $R_f = 0,1$, SM $R_f = 0,8$).

Ví dụ 18: (1S,3S)-N3-(5-sec-butylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,3-diamin (18)



Cho tert-butyl N-[(1S,3S)-3-[(5-sec-butylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)amino]xyclopentyl]carbamate (105,0 mg, 0,2800 mmol), HCl trong Dioxan (2,0 mL, 0,2800 mmol) được thêm vào và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không và được trung hòa bởi hộp chứa PL-HCO₃ MP SPE 200MG/6ML để tạo ra (1S,3S)-N3-(5-sec-butylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,3-diamin (20,55 mg, 0,0752 mmol, hiệu suất 26,74%) (18) ở dạng chất rắn vô định hình, màu vàng nhạt. Hỗn hợp phản ứng được theo dõi bằng TLC (etyl axetat 100%; Sản phẩm $R_f = 0,1$, SM $R_f = 0,8$).

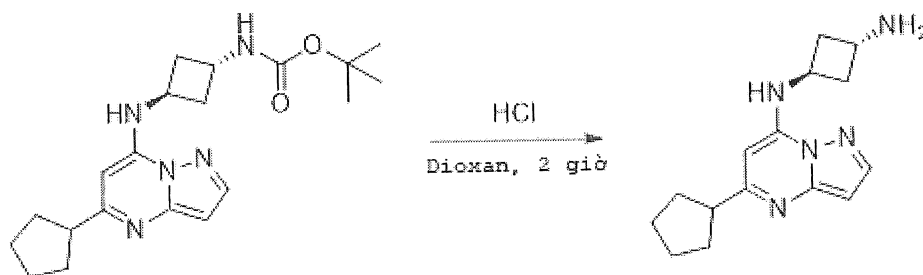
Ví dụ 19: N1-(5-sec-butylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)xyclobutan-1,3-diamin (19)



Cho tert-butyl N-[3-[(5-sec-butylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)amino]xyclobutyl]carbamate (85,0 mg, 0,2400 mmol), HCl trong dioxan (2,0 mL, 0,2400 mmol) được thêm vào và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không và được trung hòa bởi hộp chứa PL-HCO₃

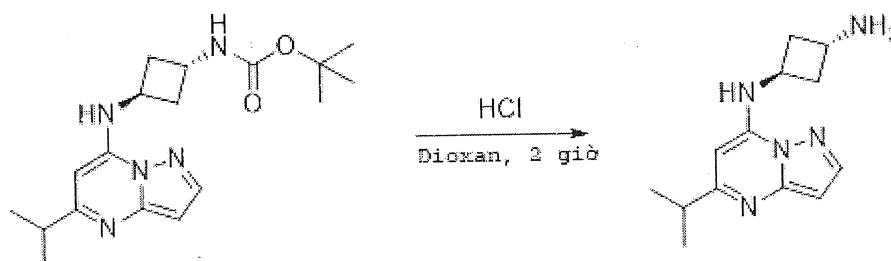
MP SPE 200MG/6ML để tạo ra N1-(5-sec-butylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)xyclobutan-1,3-diamin (30,61 mg, 0,1180 mmol, hiệu suất 49,91%) (19) ở dạng chất rắn vô định hình, màu vàng nhạt. Hỗn hợp phản ứng được theo dõi bằng TLC (etyl axetat 100%; Sản phẩm $R_f = 0,1$, SM $R_f = 0,8$).

Ví dụ 20: N1-(5-xyclopentylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)xyclobutan-1,3-diamin (20)



Cho tert-butyl N-[3-[(5-xyclopentylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)amino]xyclobutyl]carbamate (80,0 mg, 0,2200mmol), HCl trong dioxan (2,0 mL, 0,2200 mmol) được thêm vào và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không và được trung hòa bằng hộp chứa PL-HCO₃ MP SPE 200MG/6ML để tạo ra N1-(5-xyclopentylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)xyclobutan-1,3-diamin (29,52 mg, 0,1088 mmol, hiệu suất 50,51%) (20) ở dạng keo màu vàng nhạt. Hỗn hợp phản ứng được theo dõi bằng TLC (etyl axetat 100%; Sản phẩm $R_f = 0,1$, SM $R_f = 0,8$).

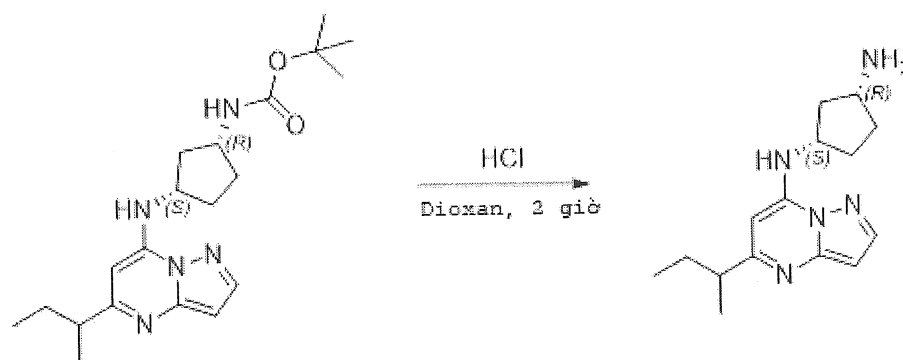
Ví dụ 21: N1-(5-isopropylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)xyclobutan-1,3-diamin (21)



Cho tert-butyl N-[3-[(5-isopropylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)amino]xyclobutyl]carbamate (75,0 mg, 0,2200 mmol), HCl trong dioxan (2,0 mL,

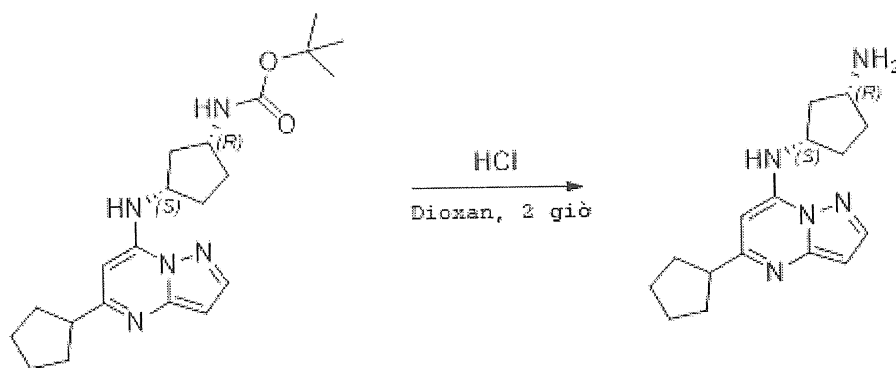
0,2200 mmol) được thêm vào và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không và được trung hòa bởi hộp chứa PL-HCO₃ MP SPE 200MG/6ML để tạo ra N1-(5-isopropylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)xyclobutan-1,3-diamin (32,01 mg, 0,1251 mmol, hiệu suất 57,62%) (21) ở dạng chất rắn vô định hình, màu vàng nhạt. Hỗn hợp phản ứng được theo dõi bằng TLC (etyl axetat 100%; Sản phẩm R_f = 0,1, SM R_f = 0,8).

Ví dụ 22: (1R,3S)-N3-(5-sec-butylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,3-diamin (22)



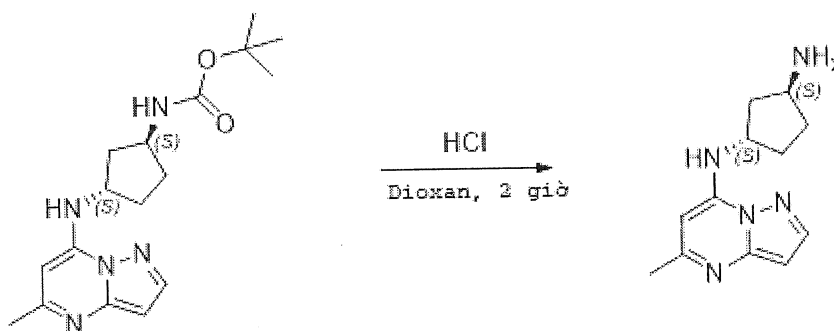
Cho tert-butyl N-[(1R,3S)-3-[(5-sec-butylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)amino]xyclopentyl]carbamate (100,0 mg, 0,2700 mmol), HCl trong dioxan (2,0 mL, 0,2700 mmol) được thêm vào và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không và được trung hòa bởi hộp chứa PL-HCO₃ MP SPE 200MG/6ML để tạo ra (1R,3S)-N3-(5-sec-butylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)xyclopentane-1,3-diamin (28,39 mg, 0,1038 mmol, hiệu suất 38,79%) (22) ở dạng chất rắn vô định hình, màu vàng nhạt. Hỗn hợp phản ứng được theo dõi bằng TLC (etyl axetat 100%; Sản phẩm R_f = 0,1, SM R_f = 0,8).

Ví dụ 23: (1R,3S)-N3-(5-xyclopentylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,3-diamin (23)



Cho tert-butyl N-[(1R,3S)-3-[(5-xyclopentylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)amino]xyclopentyl]carbamate (100,0 mg, 0,2600 mmol), HCl trong dioxan (2,0 mL, 0,2600 mmol) được thêm vào và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không và được trung hòa bởi hộp chứa PL-HCO₃ MP SPE 200MG/6ML để tạo ra (1R,3S)-N3-(5-xyclopentylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,3-diamin (33,05 mg, 0,1158 mmol, hiệu suất 44,64%) (23) ở dạng chất rắn vô định hình, màu vàng nhạt. Hỗn hợp phản ứng được theo dõi bằng TLC (etyl axetat 100%; Sản phẩm R_f = 0,1, SM R_f = 0,8).

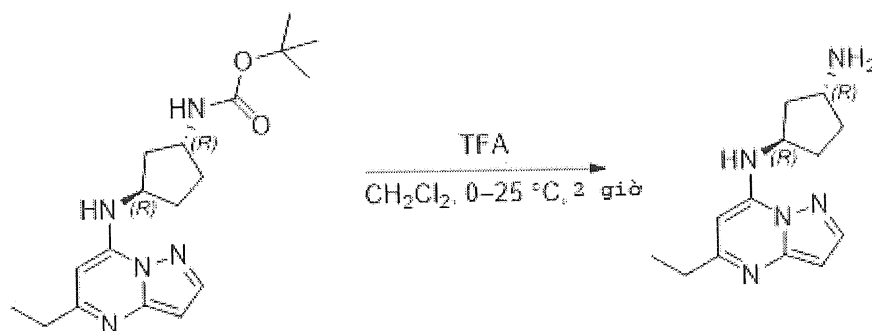
Ví dụ 24: (1S,3S)-N3-(5-metylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,3-diamin (24)



Cho tert-butyl N-[(1S,3S)-3-[(5-metylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)amino]xyclopentyl]carbamate (80,0 mg, 0,2400 mmol), HCl trong dioxan (2,0 mL, 0,2400 mmol) được thêm vào và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không, được trung hòa bởi hộp chứa PL-HCO₃ MP SPE 200MG/6ML và được tinh chế bằng phương pháp HPLC (phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao) để tạo ra (1S,3S)-N3-(5-metylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-

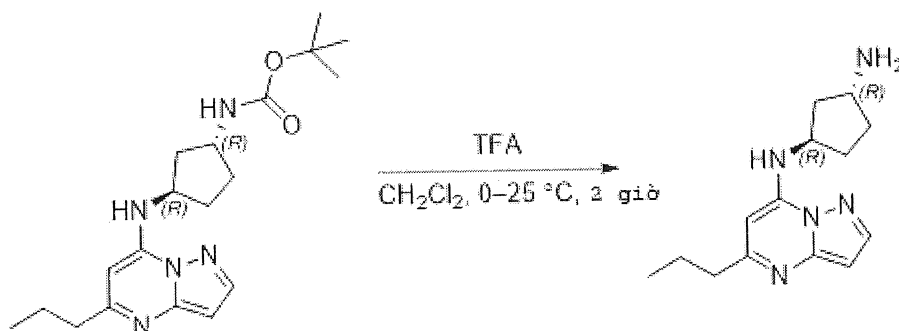
yl)xyclopentan-1,3-diamin (21,15 mg, 0,0899 mmol, hiệu suất 37,26%) (24) ở dạng chất rắn màu trắng nhò. Hỗn hợp phản ứng được theo dõi bằng TLC (etyl axetat 100%; Sản phẩm $R_f = 0,1$, SM $R_f = 0,8$).

Ví dụ 25: (1R,3R)-N3-(5-ethylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,3-diamin (25)



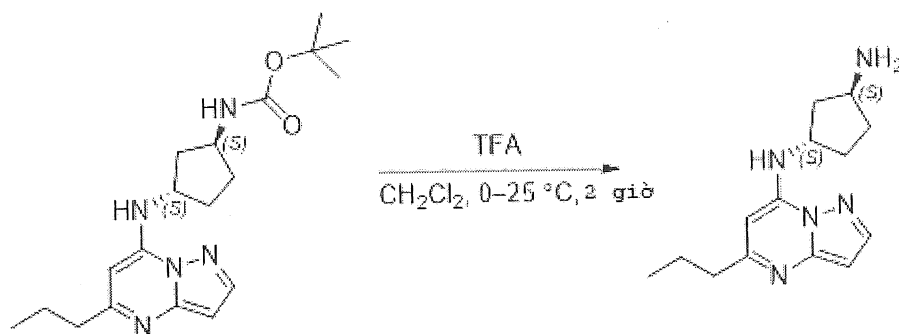
Cho dung dịch đã khuấy gồm tert-butyl N-[(1R,3R)-3-[(5-ethylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)amino]xyclopentyl]carbamate (62,0 mg, 0,1800 mmol) trong DCM (3,5896 mL) ở 0°C đã được thêm axit trifloaxetic (0,34 mL, 4,49 mmol). Phản ứng được để ấm đến nhiệt độ phòng và liên tục khuấy trong 2 giờ, sau đó LC-MS cho thấy phản ứng hoàn thành. Phản ứng được cô đặc trực tiếp, rửa bằng pentan và làm khô để thu được (1R,3R)-N3-(5-ethylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,3-diamin (35 mg, 0,1427 mmol, hiệu suất 79,49%) (25). Hỗn hợp phản ứng được theo dõi bằng TLC (etyl axetat 100%; Sản phẩm $R_f = 0,1$, SM $R_f = 0,8$).

Ví dụ 26: (1R,3R)-N3-(5-propylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,3-diamin (26)



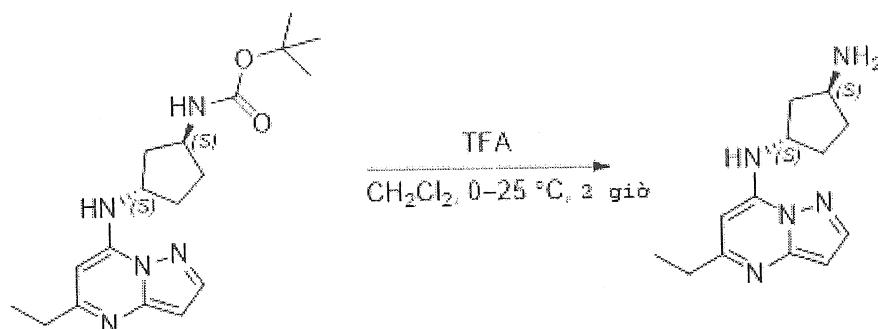
Cho dung dịch đã khuấy gồm tert-butyl N-[(1R,3R)-3-[(5-propylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)amino]xyclopentyl]carbamate (41,0 mg, 0,1100 mmol) trong DCM (2,2811 mL) ở 0°C được bổ sung axit trifloaxetic (0,22 mL, 2,85 mmol). Phản ứng được để ấm đến nhiệt độ phòng và liên tục khuấy trong 2 giờ, sau đó LC-MS cho thấy phản ứng hoàn thành. Phản ứng được cô đặc trực tiếp, rửa bằng pentan và làm khô để thu được (1R,3R)-N3-(5-propylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,3-diamin (16 mg, 0,0617 mmol, hiệu suất 54,09%) (26). Hỗn hợp phản ứng được theo dõi bằng TLC (etyl axetat 100%; Sản phẩm $R_f = 0,1$, SM $R_f = 0,8$)

Ví dụ 27: (1S,3S)-N3-(5-propylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,3-diamin (27)



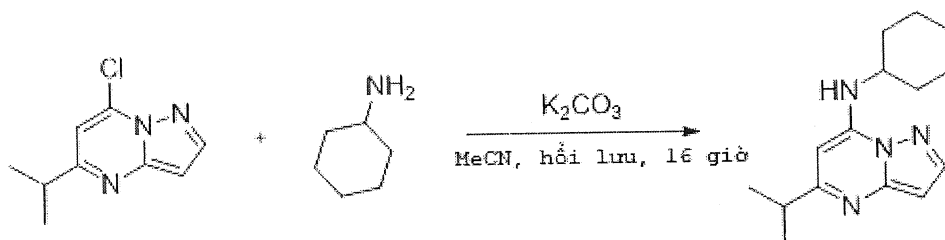
Cho dung dịch đã khuấy gồm tert-butyl N-[(1S,3S)-3-[(5-propylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)amino]xyclopentyl]carbamate (47,0 mg, 0,1300 mmol) trong DCM (2,615 mL) ở 0°C được bổ sung axit trifloaxetic (0,25 mL, 3,27 mmol). Phản ứng được để ấm đến nhiệt độ phòng và liên tục khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, sau đó LC-MS cho thấy phản ứng hoàn thành. Phản ứng được cô đặc trực tiếp, rửa bằng pentan và làm khô để thu được (1S,3S)-N3-(5-propylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,3-diamin (33 mg, 0,1272 mmol, hiệu suất 97,32%) (27). Hỗn hợp phản ứng được theo dõi bằng TLC (etyl axetat 100%; Sản phẩm $R_f = 0,1$, SM $R_f = 0,8$)

Ví dụ 28: (1S,3S)-N3-(5-ethylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,3-diamin (28)



Cho dung dịch đã khuấy gồm tert-butyl N-[(1S,3S)-3-[(5-ethylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)amino]xyclopentyl]carbamate (64,0 mg, 0,1900 mmol) trong DCM (3,7054 mL) ở 0°C được bổ sung axit trifloaxetic (0,35 mL, 4,63 mmol). Phản ứng được để ấm đến nhiệt độ phòng và liên tục khuấy trong 2 giờ, sau đó LC-MS cho thấy phản ứng hoàn thành. Phản ứng được cô đặc trực tiếp, rửa bằng pentan và làm khô để thu được (1S,3S)-N3-(5-ethylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,3-diamin (17 mg, 0,0693 mmol, hiệu suất 37,40%) (28). Hỗn hợp phản ứng được theo dõi bằng TLC (etyl axetat 100%; Sản phẩm $R_f = 0,1$, SM $R_f = 0,8$).

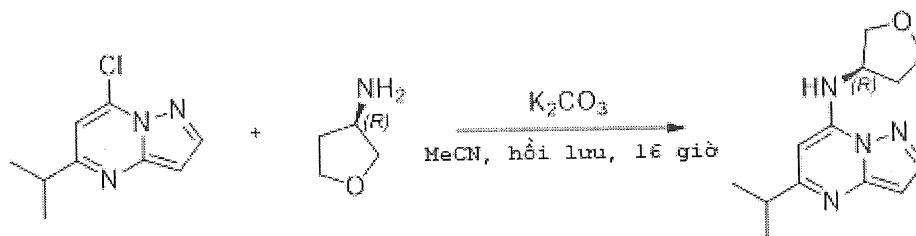
Ví dụ 29: N-xyclohexyl-5-isopropyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amin (29)



Dung dịch đã khuấy 7-clo-5-isopropyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin (100,0 mg, 0,4800 mmol), xyclohexanamin (56,76 mg, 0,5700 mmol) và K_2CO_3 (197,44 mg, 1,43 mmol) trong MeCN (10 mL) được đun nóng đến hồi lưu trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được theo dõi bằng TLC (etyl axetat 20% trong hexan; Sản phẩm $R_f = 0,3$, SM $R_f = 0,6$). Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Sau đó, thêm nước (50 ml) và chiết bằng etyl axetat (20 ml x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được kết hợp, làm khô bằng cách sử dụng Na_2SO_4 khan, được lọc, cô đặc và tinh chế qua sắc ký cột (etyl axetat 20% trong hexan) để tạo ra N-xyclohexyl-5-isopropyl-

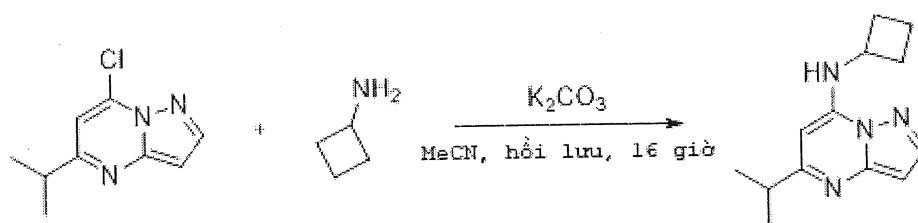
pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amin (110 mg, 0,4216 mmol, hiệu suất 88,40%) (29) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ.

Ví dụ 30: 5-isopropyl-N-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amin (30)



Dung dịch đã khuấy 7-clo-5-isopropyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin (100,0 mg, 0,4800 mmol), (3R)-tetrahydrofuran-3-amin (49,86 mg, 0,5700 mmol) và K_2CO_3 (197,44 mg, 1,43 mmol) trong MeCN (10 mL) được đun nóng đến hồi lưu trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, sau đó thêm nước (50 ml) và chiết bằng etyl axetat (20 ml x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trong Na_2SO_4 khan và được cô đặc. Chất thô được tinh chế qua sắc ký cột (etyl axetat 20% trong hexan) để tạo ra 5-isopropyl-N-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amin (50 mg, 0,2016 mmol, hiệu suất 42,28%) (30) ở dạng chất lỏng đặc, không màu.

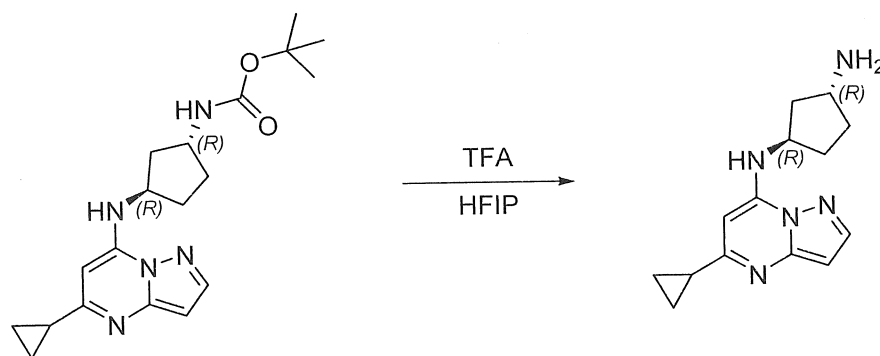
Ví dụ 31: N-xyclobutyl-5-isopropyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amin (31)



Cho dung dịch đã khuấy 7-clo-5-isopropyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin (100,0 mg, 0,4800 mmol), xyclobutanamin (40,7 mg, 0,5700 mmol) và K_2CO_3 (197,44 mg, 1,43 mmol) trong MeCN (10 mL) được đun nóng đến hồi lưu trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, sau đó được thêm nước (50 ml) và chiết bằng etyl axetat (20 ml x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trong Na_2SO_4

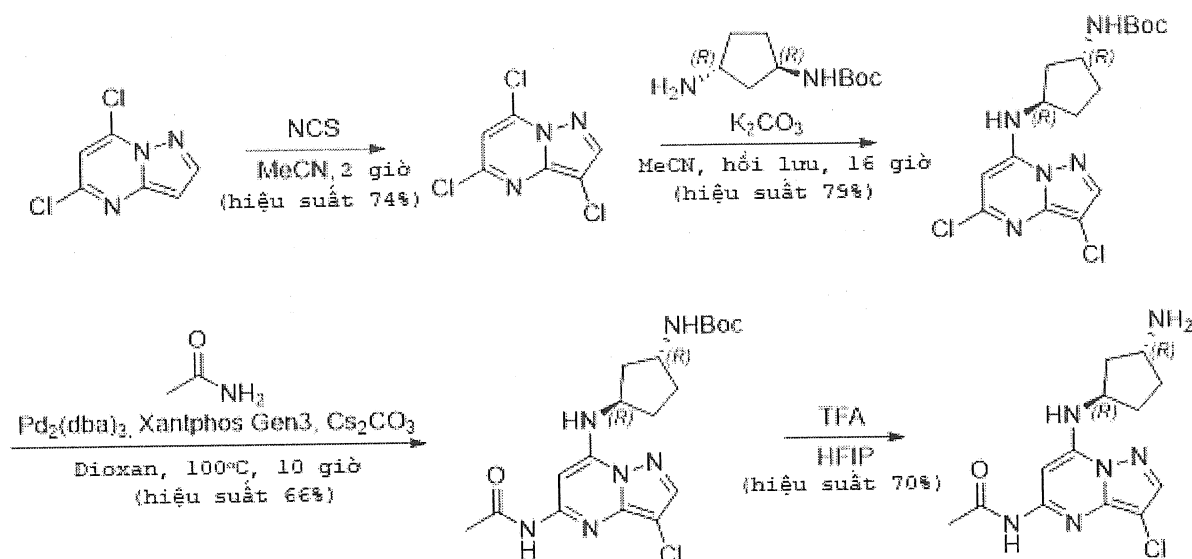
khan. Chất thô được tinh chế qua sắc ký cột (etyl axetat 20% trong hexan) để tạo ra N-xyclobutyl-5-isopropyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amin (50 mg, 0,2135 mmol, hiệu suất 44,77%) (31) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ.

Ví dụ 32: [(1R,3R)-3-[(5-xyclopropylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)amino]xyclopentyl]amoni; 2,2,2-trifloaxetat (32)

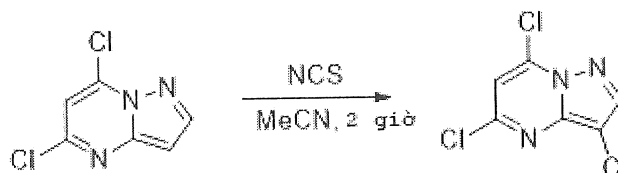


Cho dung dịch đã khuấy gồm tert-butyl N-[(1R,3R)-3-[(5-xyclopropylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)amino]xyclopentyl]carbamate (110,0 mg, 0,3100 mmol) trong HFIP (51,71 mg, 0,3100 mmol), tert-butyl N-[(1R,3R)-3-[(5-xyclopropylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)amino]xyclopentyl]carbamate (110,0 mg, 0,3100 mmol) và axit trifloaxetic (0,12mL, 1,54mmol) được thêm vào và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và chất rắn thu được được nghiền bằng ete để tạo ra [(1R,3R)-3-[(5-xyclopropylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)amino]xyclopentyl]amoni; 2,2,2-trifloaxetat (58,37 mg, 0,1572 mmol, hiệu suất 51,08%) ở dạng chất rắn vô định hình màu nâu nhạt. Hỗn hợp phản ứng được theo dõi bằng TLC (etyl axetat 100%; Sản phẩm $R_f = 0,1$, SM $R_f = 0,8$).

Sơ đồ tổng hợp tương ứng với các hợp chất 33 và 34:

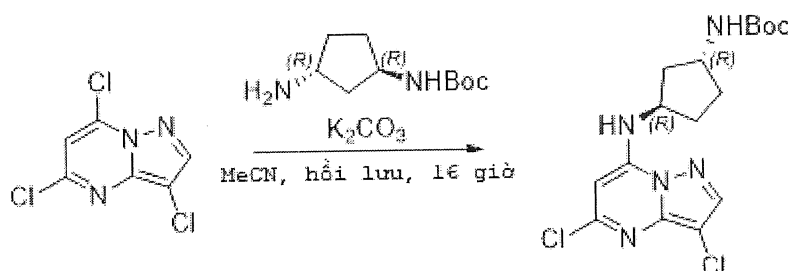


Ví dụ 33a:



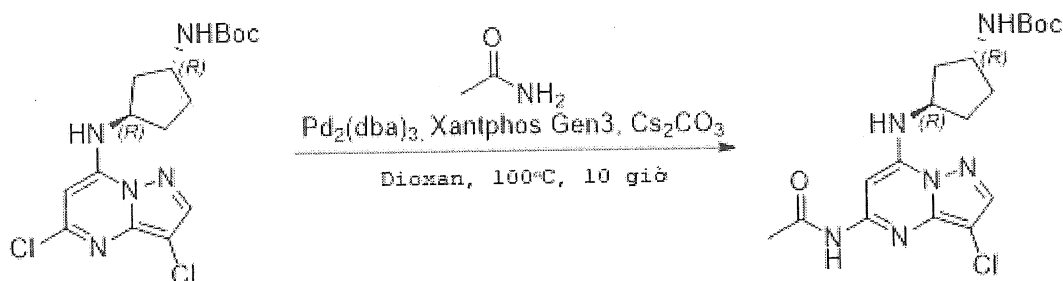
Cho dung dịch 5,7-dichloropyrazolo[1,5-a]pyrimidin (200,0 mg, 1,06 mmol) trong MeCN (5 mL) được thêm N-closuccinimit (149,15 mg, 1,12 mmol) ở 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, tinh chế qua sắc ký cột để thu được 3,5,7-trichloropyrazolo[1,5-a]pyrimidin (175 mg, 0,7867 mmol, hiệu suất 73,95%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. Hỗn hợp phản ứng được theo dõi bằng TLC (etyl axetat 20% trong hexan; Sản phẩm $R_f = 0,6$, SM $R_f = 0,5$).

Ví dụ 33b:



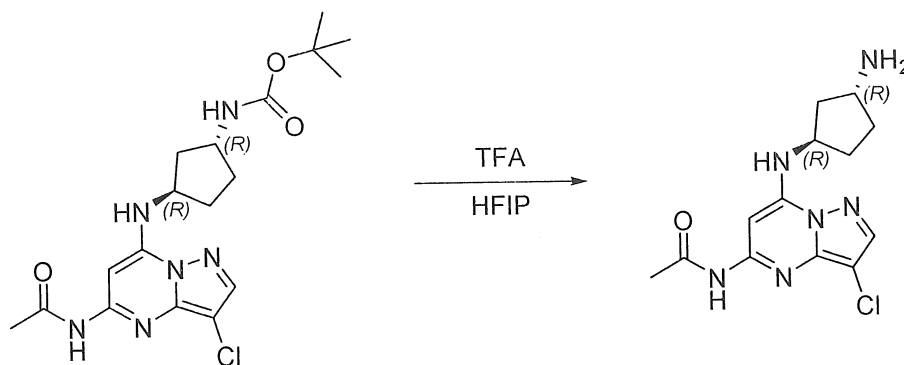
Dung dịch đã khuấy 3,5,7-triclopyrazolo[1,5-a]pyrimidin (0,4 g, 1,8 mmol), tert-butyl N-[(1R,3R)-3-aminoxyclopentyl]carbamate (0,4 g, 1,98 mmol) và K_2CO_3 (0,74 g, 5,39 mmol) trong MeCN (20 mL) được đun nóng đến hồi lưu trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, cô đặc và tinh chế qua sắc ký cột (etyl axetat 30% trong hexan) để tạo ra tert-butyl N-[(1R,3R)-3-[(3,5-diclopyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)amino]xyclopentyl]carbamate (0,5500 g, 1,4238 mmol, hiệu suất 79,187%) ở dạng chất rắn màu trắng nhò. Hỗn hợp phản ứng được theo dõi bằng TLC (etyl axetat 40% trong hexan; Sản phẩm $R_f = 0,5$, SM $R_f = 0,8$).

Ví dụ 33c:



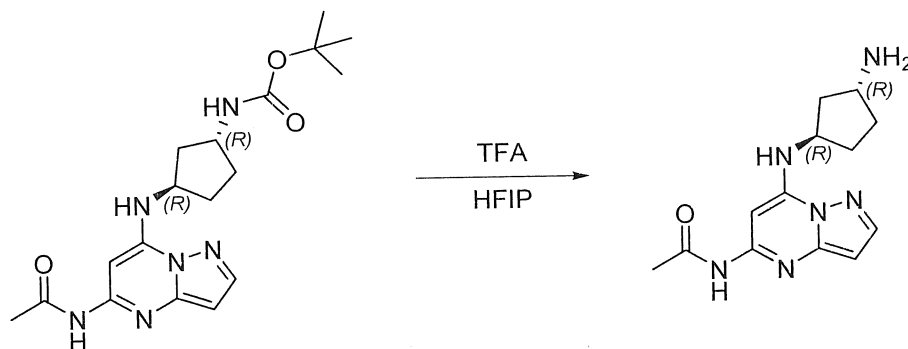
Dung dịch đã khuấy tert-butyl N-[(1R,3R)-3-[(3,5-diclopyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)amino]xyclopentyl]carbamate (100,0 mg, 0,2600 mmol), axetamit (22,94 mg, 0,3900 mmol), Cs_2CO_3 (252,41 mg, 0,7800 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (23,71 mg, 0,0300 mmol) và Xantphos (43,83 mg, 0,0500 mmol) trong dioxan (5 mL) được làm nóng ở $100^\circ C$ trong ống kín trong 10 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua miếng đệm celite, cô đặc dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra tert-butyl N-[(1R,3R)-3-[(5-axetamido-3-clo-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)amino]xyclopentyl]carbamate (70 mg, 0,1712 mmol, hiệu suất 66,13%) ở dạng chất lỏng màu nâu. Hỗn hợp phản ứng được theo dõi bằng TLC (etyl axetat 30% trong hexan; Sản phẩm $R_f = 0,4$, SM $R_f = 0,6$).

Ví dụ 33: [(1R,3R)-3-[(5-axetamido-3-clo-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)amino]xyclopentyl]amoni; 2,2,2-trifloaxetat (33)



Cho dung dịch đã khuấy gồm tert-butyl N-[(1R,3R)-3-[(5-axetamido-3-clo-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)amino]xyclopentyl]carbamát (65,0 mg, 0,1600 mmol) trong HFIP (1,1 mL, 0,1600 mmol), axit trifloraxetic (0,06 mL, 0,7900 mmol) được thêm vào và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và chất rắn thu được được nghiền bằng ete để tạo ra [(1R,3R)-3-[(5-axetamido-3-clo-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)amino]xyclopentyl]amoni; 2,2,2-trifloaxetat (47,21 mg, 0,1117 mmol, hiệu suất 70,24%) (33) ở dạng chất rắn vô định hình màu trắng nhò. Hỗn hợp phản ứng được theo dõi bằng TLC (etyl axetat 100%; Sản phẩm $R_f = 0,1$, SM $R_f = 0,8$).

Ví dụ 34: [(1R,3R)-3-[(5-axetamidopyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)amino]xyclopentyl]amoni; 2,2,2-trifloaxetat (34)

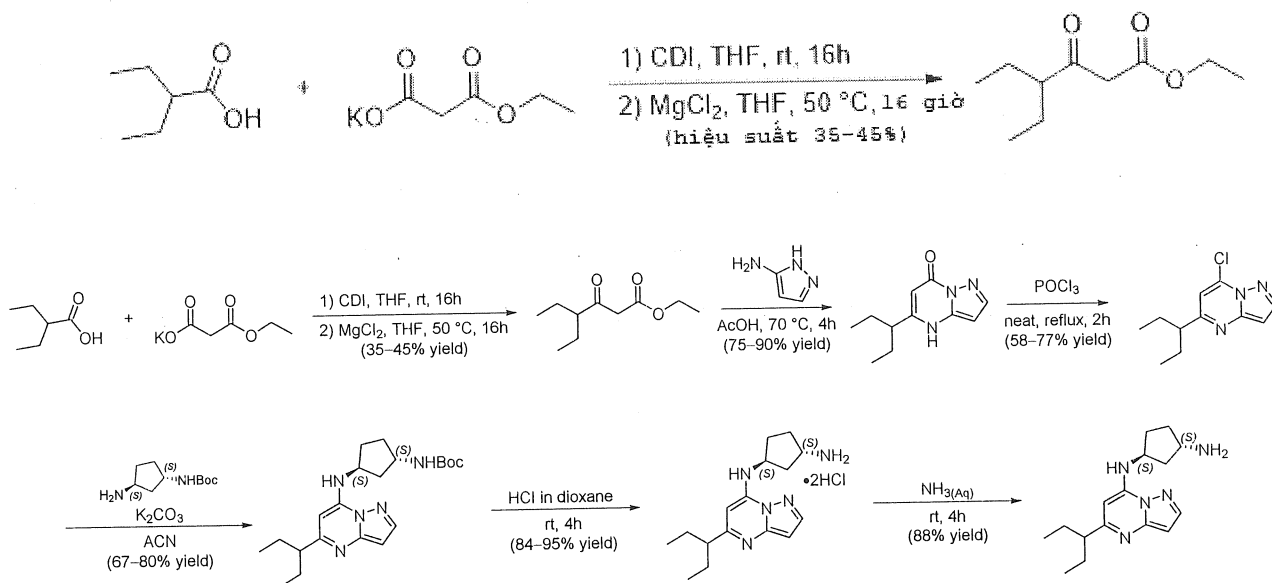


Cho dung dịch đã khuấy gồm tert-butyl N-[(1R,3R)-3-[(5-axetamidopyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)amino]xyclopentyl]carbamát (65,0 mg, 0,1700 mmol) trong HFIP (29,17 mg, 0,1700 mmol), axit trifloraxetic (0,07 mL, 0,8700 mmol) được thêm vào và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và chất rắn thu được được nghiền bằng ete để tạo ra [(1R,3R)-3-

[(5-axetamidopyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)amino]xyclopentyl]amoni; 2,2,2-trifloaxetat (19,5 mg, 0,0502 mmol, hiệu suất 28,93%) ở dạng chất rắn màu nâu. Hỗn hợp phản ứng được theo dõi bằng TLC (etyl axetat 100%; Sản phẩm $R_f = 0,1$, SM $R_f = 0,8$).

Ví dụ 35: (1S,3S)-N3-[5-(1-etylpropyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]xyclopentan-1,3-diamin (35)

Bước 1:

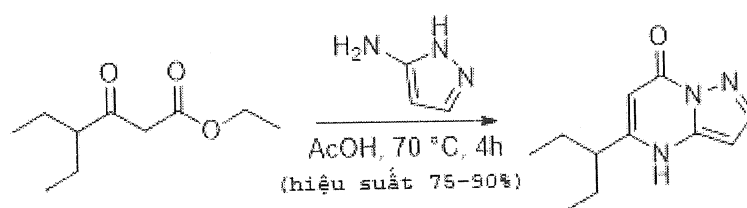


(1.84-1.89 equiv HCl) (free-base)

Axit 2-etylbutanoic (7,5 g, 64,57 mmol) được hòa tan trong THF (150 mL) và làm lạnh đến 0°C. Trong vòng 20 phút CDI (16,23 g, 100,08 mmol) đã được bổ sung theo từng phần. Phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng (rt) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm (Dung dịch A). Trong một bình khác, $MgCl_2$ (6,14 g, 64,57 mmol) và kali 3-etoxy-3-oxo-propanoat (17 g, 100,1 mmol) được trộn với THF (150 mL) và được khuấy trong agon qua đêm ở 50°C. Huyền phù màu trắng thu được được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và dung dịch A được thêm vào từng giọt trong 10 phút và hỗn hợp phản ứng (RM) được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau vài phút, một chất rắn vô định hình dính, dẻo xuất hiện và sau vài giờ, hỗn hợp

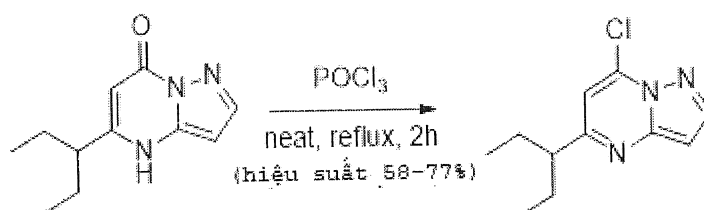
phản ứng trở nên đồng nhất về hình thức. RM được cô đặc đến khoảng một phần ba, được hấp thụ trong dung dịch kali bisulphat có nửa muối và chiết hai lần bằng ethyl axetat. Các lớp hữu cơ sau đó được rửa sạch bằng dung dịch muối natri bicacbonat, kết hợp, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và làm bay hơi. Tinh chế bằng sắc ký cột cho ethyl 4-ethyl-3-oxo-hexanoat (4,3 g, 23,087 mmol, hiệu suất 35,8%) ở dạng chất lỏng trong suốt. RM được theo dõi bằng TLC (ethyl axetat 10% trong hexan; Sản phẩm $R_f = 0,6$, SM $R_f = 0,1$).

Bước 2:



Cho huyền phù của ethyl 4-ethyl-3-oxo-hexanoat (4,4 g, 23,62 mmol) trong axit axetic (11 mL) ở 70°C được thêm 1H-pyrazol-5-amin (4,71 g, 56,7 mmol) làm hai các phần (phần thứ hai được thêm vào sau 2 giờ vào phần thứ nhất khuấy đều) trong khoảng thời gian 4 giờ. Khi tiêu thụ SM như được chỉ ra bởi TLC, phản ứng được làm lạnh đến rt và dung môi được làm bay hơi trong thiết bị bay hơi quay. Phần còn lại được xử lý bằng ethyl axetat và lọc để tạo ra 5-(1-ethylpropyl)-4H-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-on (3,7 g, 17,7 mmol, hiệu suất 74,9%) ở dạng chất rắn màu trắng nhò. Hỗn hợp phản ứng được theo dõi bằng TLC (metanol 5% trong diclometan; Sản phẩm $R_f = 0,3$, SM $R_f = 0,8$).

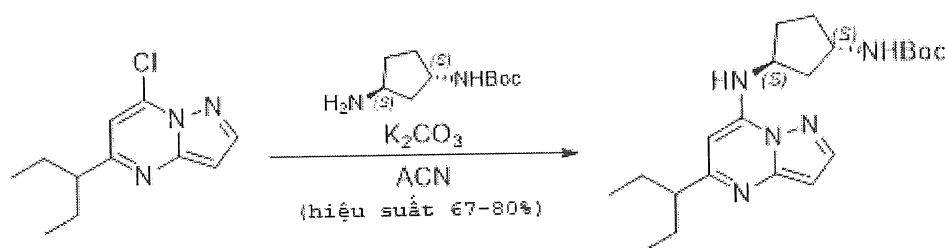
Bước 3:



Dung dịch đã khuấy 5-(1-ethylpropyl)-4H-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-on (3,7 g, 18,03 mmol) trong $POCl_3$ (33,7 mL, 360,52 mmol) được làm nóng đến hồi lưu

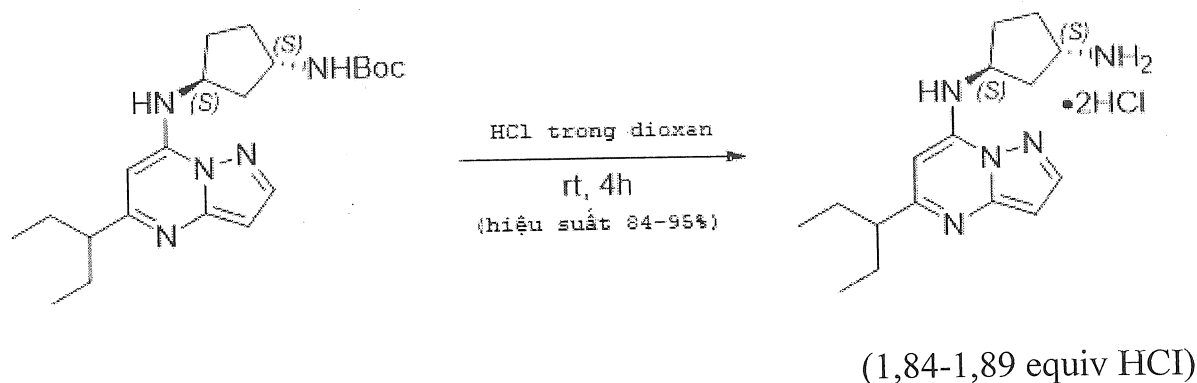
trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, thuốc thử dư được làm bay hơi trong thiết bị làm bay hơi quay, và phần cặn được xử lý bằng nước đá. Sản phẩm được clo hóa được chiết từ hỗn hợp nước bằng DCM. Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra 7-clo-5-(1-etylpropyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin (3,1 g, 13,9 mmol, hiệu suất 76,9%) ở dạng chất lỏng màu vàng nhạt. Hỗn hợp phản ứng được theo dõi bằng TLC (etyl axetat 20% trong hexan; Sản phẩm $R_f = 0,6$, SM $R_f = 0,1$).

Bước 4:



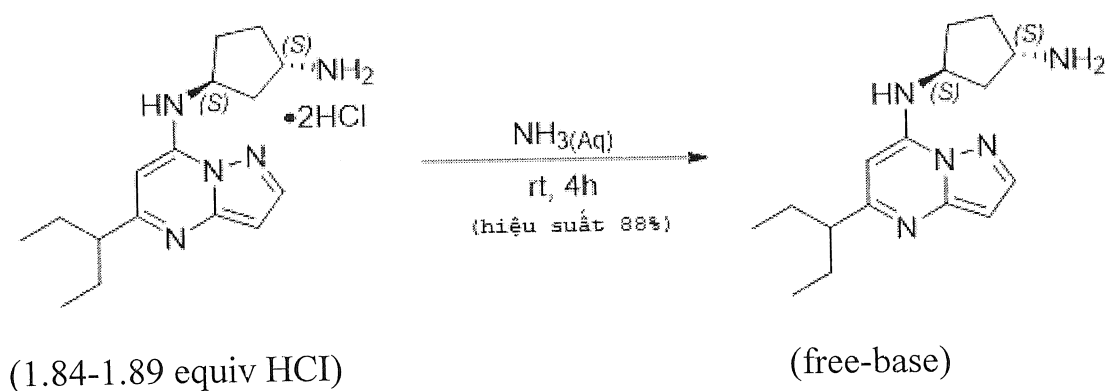
Cho dung dịch đã khuấy 7-clo-5-(1-etylpropyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin (2,3 g, 10,28 mmol), tert-Butyl ((1S,3S)-3-aminoxyclopentyl)carbamate (2,27 g, 11,31 mmol) và K_2CO_3 (4,26 g, 30,84 mmol) trong MeCN (20 mL) được đun nóng đến hồi lưu trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột, chất rửa giải EA 30% trong hexan để tạo ra tert-butyl N-[(1S,3S)-3-[[5-(1-etylpropyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]amino]xyclopentyl]carbamate (4,5 g, 11,6 mmol, hiệu suất 112,8%) ở dạng chất rắn màu trắng nhò. Hỗn hợp phản ứng được theo dõi bằng TLC (etyl axetat 40% trong hexan; Sản phẩm $R_f = 0,5$, SM $R_f = 0,7$).

Bước 5:



Cho tert-butyl N-[(1S,3S)-3-[[5-(1-ethylpropyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]amino]cyclopentyl]carbamate (1,0 g, 2,58 mmol) trong 1,4-Dioxan (0,2 mL), HCl 4 M trong Dioxan (3,22 mL, 12,9 mmol) được thêm vào và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không, được nghiền với pentan và đông khô từ MeCN:H₂O để tạo ra [(1S,3S)-3-[[5-(1-ethylpropyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-4-ium-7-yl]amino]cyclopentyl]amonium diclorua (0,9 g, 2,5 mmol, hiệu suất 96,8%) ở dạng chất rắn keo màu vàng nhạt. Hỗn hợp phản ứng được theo dõi bằng TLC (etyl axetat 100%; Sản phẩm R_f = 0,1, SM R_f = 0,8). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 15,00 (s, 1H), 9,93–9,86 (m, 1H), 8,51 (s, 3H), 8,30 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,95 (q, J = 7,8 Hz, 1H), 3,77–3,66 (m, 1H), 2,84–2,71 (m, 1H), 2,29–2,05 (m, 4H), 1,94–1,63 (m, 6H), 0,81 (t, J = 7,4 Hz, 6H). LC-MS (m/z 287,21, tìm thấy 288,0 [M + H⁺])

Bước 6:



Cho [(1S,3S)-3-[[5-(1-ethylpropyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-4-ium-7-yl]amino]xyclopentyl]amoni-diclorua (0,2 g, 0,5600 mmol) trong aq. NH₃ (4,0 mL, 0,56 mmol) được thêm vào và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không, được nghiền bằng pentan và đông khô từ MeCN:H₂O để tạo ra (1S,3S)-N³-[5-(1-ethylpropyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]xyclopentan-1,3-diamin (140 mg, 0,49 mmol, hiệu suất 87,8%) ở dạng chất rắn keo màu vàng nhạt. Hỗn hợp phản ứng được theo dõi bằng TLC (etyl axetat 100%; Sản phẩm R_f = 0,1, SM R_f = 0,8). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,95 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,29 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,31–4,19 (m, 1H), 3,57–3,44 (m, 1H), 2,52–2,44 (m, 1H), 2,36–2,22 (m, 1H), 2,09–1,79 (m, 3H), 1,80–1,59 (m, 5H), 1,58–1,24 (m, 3H), 0,83 (t, J = 7,4 Hz, 6H). LC-MS (m/z 287,21, tìm thấy 288,5 [M + H]).

Bảng: Dữ liệu về hợp chất

Hợp chất	MF	Khối lượng	[M+X]	Khối lượng tìm thấy
1	C ₁₂ H ₁₆ N ₄	216,1375	[M+H]	216,8
2	C ₁₄ H ₂₀ N ₄	244,1688	[M+H]	244,7
3	C ₁₅ H ₂₂ N ₄	258,1844	[M+H]	258,7
4	C ₁₃ H ₁₉ N ₅	245,164	[M+H]	246
5	C ₁₆ H ₂₂ N ₄	270,1844	[M+H]	270,7
6	C ₁₅ H ₂₃ N ₅	273,1953	[M+H]	274,2
7	C ₁₆ H ₂₅ N ₅	287,211	[M+H]	287,7
8	C ₁₇ H ₂₅ N ₅	299,211	[M+H]	299,8
9	C ₁₆ H ₂₃ N ₅	285,1953	[M+H]	285,8
10	C ₁₂ H ₁₇ N ₅	231,1484	[M+H]	232,2
11	C ₁₁ H ₁₅ N ₅	217,1327	[M+H]	218,3

Hợp chất	MF	Khối lượng	[M+X]	Khối lượng tìm thấy
12	C ₁₂ H ₁₇ N ₅	231,1484	[M+H]	232,3
13	C ₁₄ H ₂₁ N ₅	259,1797	[M+H]	259,8
14	C ₁₅ H ₂₃ N ₅	273,1953	[M+H]	273,9
15	C ₁₆ H ₂₃ N ₅	285,1953	[M+H]	286,4
16	C ₁₄ H ₂₁ N ₅	259,1797	[M+H]	259,8
17	C ₁₄ H ₂₁ N ₅	259,1797	[M+H]	260,2
18	C ₁₅ H ₂₃ N ₅	273,1953	[M+H]	273,8
19	C ₁₄ H ₂₁ N ₅	259,1797	[M+H]	260
20	C ₁₅ H ₂₁ N ₅	271,1797	[M+H]	372
21	C ₁₃ H ₁₉ N ₅	245,164	[M+H]	245,9
22	C ₁₅ H ₂₃ N ₅	273,1953	[M+H]	274,3
23	C ₁₆ H ₂₃ N ₅	285,1953	[M+H]	286,2
24	C ₁₂ H ₁₇ N ₅	231,1484	[M+H]	231,7
25	C ₁₃ H ₁₉ N ₅	245,164	[M+H]	246,2
26	C ₁₄ H ₂₁ N ₅	259,1797	[M+H]	260,2
27	C ₁₄ H ₂₁ N ₅	259,1797	[M+H]	260,2
28	C ₁₃ H ₁₉ N ₅	245,164	[M+H]	246,2
29	C ₁₅ H ₂₂ N ₄	258,1844	[M+H]	259
30	C ₁₃ H ₁₈ N ₄ O	246,1481	[M+H]	246,9
31	C ₁₃ H ₁₈ N ₄	230,1531	[M+H]	231
32	C ₁₄ H ₁₉ N ₅	257,164	[M+H]	257,7
33	C ₁₃ H ₁₇ ClN ₆ O	308,1152	[M+H]	308,9

Hợp chất	MF	Khối lượng	[M+X]	Khối lượng tìm thấy
34	C ₁₃ H ₁₈ N ₆ O	274,1542	[M+H]	275,3
35	C ₁₆ H ₂₅ N ₅	287,211	[M+H]	288
36	C ₁₃ H ₁₇ CIN ₆ O	308,1152	[M+H]	308,9
37	C ₁₃ H ₁₈ N ₆ O	274,1542	[M+H]	275,3
38	C ₁₅ H ₂₃ N ₅	273,1953	[M+H]	274,4
39	C ₁₅ H ₂₃ N ₅	273,1953	[M+H]	273,7
40	C ₁₄ H ₂₀ CIN ₅	293,1407	[M+H]	293,8
41	C ₁₃ H ₁₉ N ₅	245,164	[M+H]	245,9
42	C ₁₅ H ₂₁ N ₅	271,18	[M+H]	271,9
43	C ₁₄ H ₁₉ N ₅	257,164	[M+H]	257,7
44	C ₁₄ H ₂₁ N ₅	259,1797	[M+H]	260,1
45	C ₁₄ H ₂₀ CIN ₅	293,1407	[M+H]	293,8
46	C ₁₅ H ₂₁ N ₅ O	287,1746	[M+H]	288,3
47	C ₁₃ H ₁₉ N ₅	245,164	[M+H]	246,4
48	C ₁₄ H ₂₁ N ₅	259,1797	[M+H]	260
49	C ₁₈ H ₂₇ N ₅ O ₂	345,2165	[M+H]	346,3
50	C ₂₂ H ₂₇ N ₅ O ₂	393,2165	[M+H]	394,5
51	C ₁₅ H ₁₉ N ₅ O	285,159	[M+H]	285,8
52	C ₁₆ H ₂₃ N ₅ O	301,1903	[M+H]	301,8
53	C ₁₅ H ₂₃ N ₅	273,1953	[M+H]	273,9
54	C ₁₆ H ₂₃ N ₅ O ₂	317,1852	[M+H]	318
55	C ₁₆ H ₂₃ N ₅ O	301,1903	[M+H]	301,8

Hợp chất	MF	Khối lượng	[M+X]	Khối lượng tìm thấy
56	C16H24N6O	316,2012	[M+H]	317
57	C22H29N7O	407,2434	[M+H]	408
58	C21H28N6	364,2375	[M+H]	265,4
59	C17H27N5O	317,2216	[M+H]	318,1
60	C15H22N6O2	318,1804	[M+H]	319
61	C18H19N5O2	337,1539	[M+H]	338
62	C20H33N5O	359,2685	[M+H]	360
63	C17H24N8	340,2124	[M+H]	340,9
64	C15H20N6	284,1749	[M+H]	285,2
65	C16H24N6	300,2062	[M+H]	301
66	C15H23N7	301,2015	[M+H]	302
67	C22H26ClN5O2	427,1775	[M+H]	428,2
68	C18H26ClN5O2	379,1775	[M+H]	380,2
69	C21H21N5	343,1797	[M+H]	344,5
70	C19H23N5O	337,1903	[M+H]	338,3
71	C21H22N6	358,1906	[M+H]	359,3
72	C15H22N6O	302,1855	[M+H]	303,2
73	C18H21N5	307,1797	[M+H]	308,3
74	C18H20ClN5O	357,1356	[M+H]	357,8
75	C17H18ClN5	327,1251	[M+H]	327,8
76	C15H22ClN5	307,1564	[M+H]	307,8
77	C12H17N5O	247,1433	[M+H]	248,1

Hợp chất	MF	Khối lượng	[M+X]	Khối lượng tìm thấy
78	C ₁₆ H ₁₉ N ₇ O	325,1651	[M+H]	326,3
79	C ₁₅ H ₂₄ N ₆	288,2062	[M+H]	288,9
80	C ₂₁ H ₂₂ N ₆	358,1906	[M+H]	358,9
81	C ₂₁ H ₂₁ N ₅	343,1797	[M+H]	344,1
82	C ₁₇ H ₁₇ Cl ₂ N ₅	361,0861	[M+H]	362,3
83	C ₁₅ H ₁₉ N ₇	297,1702	[M+H]	298,2
84	C ₂₂ H ₂₅ N ₅ O ₂	391,2008	[M+H]	392
85	C ₁₉ H ₂₉ N ₅ O ₂	359,2321	[M+H]	360,3
86	C ₁₅ H ₂₄ N ₆	288,2062	[M+H]	289,3
87	C ₂₃ H ₂₉ N ₅ O ₂	407,2321	[M+H]	408,4
88	C ₁₄ H ₂₂ N ₆ O	290,1855	[M+H]	291,2
89	C ₁₆ H ₂₁ N ₅ O ₂	315,1695	[M+H]	316,3
90	C ₁₄ H ₂₂ N ₆ O	290,1855	[M+H]	291,5
91	C ₁₃ H ₁₉ N ₅ O	261,159	[M+H]	262,3
92	C ₁₄ H ₂₂ N ₆	274,1906	[M+H]	275,2
93	C ₁₆ H ₂₅ N ₅	287,211	[M+H]	288,3
94	C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O	323,1746	[M+H]	324
95	C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O	323,1746	[M+H]	324,2
96	C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O	323,1746	[M+H]	324,4
97	C ₁₉ H ₂₄ N ₆	336,2062	[M+H]	337,4
98	C ₁₃ H ₂₀ N ₆	260,1749	[M+H]	261,3
99	C ₁₆ H ₂₅ N ₇	315,2171	[M+H]	316,4

Hợp chất	MF	Khối lượng	[M+X]	Khối lượng tìm thấy
100	C ₁₇ H ₂₀ N ₆	308,1749	[M+H]	309,1
101	C ₁₇ H ₂₀ N ₆ O	324,1699	[M+H]	325,1
102	C ₁₆ H ₂₃ N ₇ O	329,1964	[M+H]	330,3
103	C ₁₆ H ₁₉ N ₇	309,1702	[M+H]	310,3
104	C ₁₈ H ₁₈ ClN ₅ O ₂	371,1149	[M+H]	372,3
105	C ₁₉ H ₂₃ N ₅	321,1953	[M+H]	322,4
106	C ₁₆ H ₂₄ ClN ₅	321,172	[M+H]	322,4
107	C ₁₇ H ₁₈ FN ₅	311,1546	[M+H]	312,1
108	C ₂₀ H ₂₅ N ₅	335,211	[M+H]	336,2
109	C ₁₇ H ₂₃ N ₅	297,1953	[M+H]	298,2
110	C ₁₆ H ₂₁ N ₅ O	299,1746	[M+H]	300,2
111	C ₁₇ H ₁₈ FN ₅	311,1546	[M+H]	312,1
112	C ₁₆ H ₂₁ N ₅ O	299,1746	[M+H]	300,2
113	C ₂₁ H ₂₄ N ₆	360,2062	[M+H]	361,3
114	C ₂₀ H ₂₃ N ₅	333,1953	[M+H]	334,3
115	C ₁₇ H ₂₅ N ₅	299,211	[M+H]	300,1
116	C ₁₅ H ₁₉ N ₇	297,1702	[M+H]	298,2
117	C ₁₆ H ₂₃ N ₅	285,1953	[M+H]	286,2
118	C ₁₉ H ₁₉ N ₅	317,164	[M+H]	318
119	C ₁₉ H ₂₅ N ₅	323,211	[M+H]	324,1
120	C ₁₆ H ₁₉ N ₅	281,164	[M+H]	282,1
121	C ₂₀ H ₂₅ N ₅	335,211	[M+H]	336,1

Hợp chất	MF	Khối lượng	[M+X]	Khối lượng tìm thấy
122	C ₁₈ H ₂₇ N ₅	313,2266	[M+H]	314,1
123	C ₁₅ H ₂₁ N ₅	271,1797	[M+H]	272,1
124	C ₁₅ H ₂₁ N ₅ O	287,1746	[M+H]	288,3
125	C ₁₇ H ₂₃ F ₂ N ₅	335,1922	[M+H]	336,1
126	C ₁₅ H ₁₉ N ₅ O	285,159	[M+H]	286
127	C ₁₃ H ₁₇ ClN ₆ O	308,1152	[M+H]	308,9
128	C ₁₃ H ₁₈ N ₆ O	274,1542	[M+H]	275,3
129	C ₁₅ H ₂₃ N ₅	273,1953	[M+H]	274,4
130	C ₁₅ H ₂₃ N ₅	273,1953	[M+H]	273,7
131	C ₁₄ H ₂₀ ClN ₅	293,1407	[M+H]	293,8
132	C ₁₃ H ₁₉ N ₅	245,164	[M+H]	245,9
133	C ₁₅ H ₂₁ N ₅	271,18	[M+H]	271,9
134	C ₁₄ H ₁₉ N ₅	257,164	[M+H]	257,7
135	C ₁₄ H ₂₁ N ₅	259,1797	[M+H]	260,1
136	C ₁₄ H ₂₀ ClN ₅	293,1407	[M+H]	293,8
137	C ₁₅ H ₂₁ N ₅ O	287,1746	[M+H]	288,3
138	C ₁₃ H ₁₉ N ₅	245,164	[M+H]	246,4
139	C ₁₄ H ₂₁ N ₅	259,1797	[M+H]	260
140	C ₁₈ H ₂₇ N ₅ O ₂	345,2165	[M+H]	346,3
141	C ₂₂ H ₂₇ N ₅ O ₂	393,2165	[M+H]	394,5
142	C ₁₅ H ₁₉ N ₅ O	285,159	[M+H]	285,8
143	C ₁₆ H ₂₃ N ₅ O	301,1903	[M+H]	301,8

Hợp chất	MF	Khối lượng	[M+X]	Khối lượng tìm thấy
144	C ₁₅ H ₂₃ N ₅	273,1953	[M+H]	273,9
145	C ₁₆ H ₂₃ N ₅ O ₂	317,1852	[M+H]	318
146	C ₁₆ H ₂₃ N ₅ O	301,1903	[M+H]	301,8
147	C ₁₆ H ₂₄ N ₆ O	316,2012	[M+H]	317
148	C ₂₂ H ₂₉ N ₇ O	407,2434	[M+H]	408
149	C ₂₁ H ₂₈ N ₆	364,2375	[M+H]	265,4
150	C ₁₇ H ₂₇ N ₅ O	317,2216	[M+H]	318,1
151	C ₁₅ H ₂₂ N ₆ O ₂	318,1804	[M+H]	319
152	C ₁₈ H ₁₉ N ₅ O ₂	337,1539	[M+H]	338
153	C ₂₀ H ₃₃ N ₅ O	359,2685	[M+H]	360
154	C ₁₇ H ₂₄ N ₈	340,2124	[M+H]	340,9
155	C ₁₅ H ₂₀ N ₆	284,1749	[M+H]	285,2
156	C ₁₆ H ₂₄ N ₆	300,2062	[M+H]	301
157	C ₁₅ H ₂₃ N ₇	301,2015	[M+H]	302
158	C ₂₂ H ₂₆ ClN ₅ O ₂	427,1775	[M+H]	428,2
159	C ₁₈ H ₂₆ ClN ₅ O ₂	379,1775	[M+H]	380,2
160	C ₂₁ H ₂₁ N ₅	343,1797	[M+H]	344,5
161	C ₁₉ H ₂₃ N ₅ O	337,1903	[M+H]	338,3
162	C ₂₁ H ₂₂ N ₆	358,1906	[M+H]	359,3
163	C ₁₅ H ₂₂ N ₆ O	302,1855	[M+H]	303,2
164	C ₁₈ H ₂₁ N ₅	307,1797	[M+H]	308,3
165	C ₁₈ H ₂₀ ClN ₅ O	357,1356	[M+H]	357,8

Hợp chất	MF	Khối lượng	[M+X]	Khối lượng tìm thấy
166	C17H18ClN5	327,1251	[M+H]	327,8
167	C15H22ClN5	307,1564	[M+H]	307,8
168	C12H17N5O	247,1433	[M+H]	248,1
169	C16H19N7O	325,1651	[M+H]	326,3
170	C15H24N6	288,2062	[M+H]	288,9
171	C21H22N6	358,1906	[M+H]	358,9
172	C21H21N5	343,1797	[M+H]	344,1
173	C17H17Cl2N5	361,0861	[M+H]	362,3
174	C15H19N7	297,1702	[M+H]	298,2
175	C22H25N5O2	391,2008	[M+H]	392
176	C19H29N5O2	359,2321	[M+H]	360,3
177	C15H24N6	288,2062	[M+H]	289,3
178	C23H29N5O2	407,2321	[M+H]	408,4
179	C14H22N6O	290,1855	[M+H]	291,2
180	C16H21N5O2	315,1695	[M+H]	316,3
181	C14H22N6O	290,1855	[M+H]	291,5
182	C13H19N5O	261,159	[M+H]	262,3
183	C14H22N6	274,1906	[M+H]	275,2
184	C16H25N5	287,211	[M+H]	288,3
185	C18H21N5O	323,1746	[M+H]	324
186	C18H21N5O	323,1746	[M+H]	324,2
187	C18H21N5O	323,1746	[M+H]	324,4

Hợp chất	MF	Khối lượng	[M+X]	Khối lượng tìm thấy
188	C ₁₉ H ₂₄ N ₆	336,2062	[M+H]	337,4
189	C ₁₃ H ₂₀ N ₆	260,1749	[M+H]	261,3
190	C ₁₆ H ₂₅ N ₇	315,2171	[M+H]	316,4
191	C ₁₇ H ₂₀ N ₆	308,1749	[M+H]	309,1
192	C ₁₇ H ₂₀ N ₆ O	324,1699	[M+H]	325,1
193	C ₁₆ H ₂₃ N ₇ O	329,1964	[M+H]	330,3
194	C ₁₆ H ₁₉ N ₇	309,1702	[M+H]	310,3
195	C ₁₈ H ₁₈ CIN ₅ O ₂	371,1149	[M+H]	372,3
196	C ₁₉ H ₂₃ N ₅	321,1953	[M+H]	322,4
197	C ₁₆ H ₂₄ CIN ₅	321,172	[M+H]	322,4
198	C ₁₇ H ₁₈ FN ₅	311,1546	[M+H]	312,1
199	C ₂₀ H ₂₅ N ₅	335,211	[M+H]	336,2
200	C ₁₇ H ₂₃ N ₅	297,1953	[M+H]	298,2
201	C ₁₆ H ₂₁ N ₅ O	299,1746	[M+H]	300,2
202	C ₁₇ H ₁₈ FN ₅	311,1546	[M+H]	312,1
203	C ₁₆ H ₂₁ N ₅ O	299,1746	[M+H]	300,2
204	C ₂₁ H ₂₄ N ₆	360,2062	[M+H]	361,3
205	C ₂₀ H ₂₃ N ₅	333,1953	[M+H]	334,3
206	C ₁₇ H ₂₅ N ₅	299,211	[M+H]	300,1
207	C ₁₅ H ₁₉ N ₇	297,1702	[M+H]	298,2
208	C ₁₆ H ₂₃ N ₅	285,1953	[M+H]	286,2

Ví dụ 36: Ức chế CDK9/cyclin T1

Các hợp chất mẫu theo sáng chế (1-34) đã được thử nghiệm để ức chế CDK9/cyclin T1. Sử dụng thử nghiệm đo phóng xạ (thời gian phản ứng 60 phút), các hợp chất được thử nghiệm ở chế độ lặp lại 10 liều IC50 với độ pha loãng nối tiếp 3 lần bắt đầu ở 10 μ M. Hợp chất đối chứng (Staurosporin) đã được thử nghiệm ở chế độ 10 liều IC50 với độ pha loãng nối tiếp 3 lần bắt đầu ở 10 μ M. Các phản ứng được thực hiện ở 10 μ M ATP. Kết quả cho các hợp chất được thử nghiệm được thể hiện trong Bảng dưới đây. Dữ liệu đã được chuẩn hóa thành các đối chứng dương và âm và phù hợp với đường cong được thực hiện bằng phần mềm GraphPad và được thực hiện khi các hoạt động của enzym ở nồng độ cao nhất của các hợp chất là dưới 65%.

Các hợp chất mẫu theo sáng chế (35-126) đã được thử nghiệm để ức chế CDK9/cyclin T1 kinaza. Sử dụng thử nghiệm LANCE (thời gian phản ứng 60 phút), các hợp chất được thử nghiệm ở chế độ lặp lại 10 liều IC50 với độ pha loãng nối tiếp 3 lần bắt đầu ở 4,3 μ M. Hợp chất đối chứng (SNS-032) đã được thử nghiệm ở chế độ 10 liều IC50 với độ pha loãng nối tiếp 3 lần bắt đầu ở 10 μ M. Các phản ứng được thực hiện ở 10 μ M ATP. Kết quả của các hợp chất được thử nghiệm được thể hiện trong Bảng dưới đây. Dữ liệu được chuẩn hóa cho các đối chứng dương và âm và độ phù hợp đường cong được phân tích với XLFIT5 như % ức chế so với log [nồng độ hợp chất] bằng cách sử dụng mô hình logistic 4 tham số mẫu 205. $\text{Fit} = (A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D))))$; $\text{Res} = (y - \text{fit})$.

Bảng: Kết quả ức chế cyclin T1

Cấp hiệu lực: A = 1—500 nM; B = 501—1000 nM; C $\geq$ 1001 nM

Hợp chất	Cấp hiệu lực CDK9/cyclin T1
1	C
2	A
3	A
4	B

Hợp chất	Cấp hiệu lực CDK9/cyclin T1
5	A
6	A
7	A
8	A
9	A
10	C
11	B
12	B
13	A
14	A
15	A
16	A
17	A
18	A
19	A
20	A
21	A
22	A
23	A
24	B
25	B
26	N/A
27	N/A

Hợp chất	Cấp hiệu lực CDK9/cyclin T1
28	A
29	A
30	C
31	A
32	A
33	A
34	C
35	A
36	A
37	C
38	N/A
39	A
40	A
41	A
42	A
43	A
44	C
45	A
46	A
47	A
48	A
49	A
50	A

Hợp chất	Cấp hiệu lực CDK9/cyclin T1
51	A
52	A
53	A
54	A
55	A
56	A
57	A
58	A
59	A
60	A
61	A
62	A
63	A
64	A
65	A
66	A
67	A
68	B
69	B
70	A
71	A
72	A
73	A

Hợp chất	Cấp hiệu lực CDK9/cyclin T1
74	A
75	A
76	A
77	B
78	B
79	A
80	A
81	A
82	A
83	A
84	C
85	A
86	A
87	A
88	B
89	C
90	A
91	B
92	C
93	A
94	A
95	A
96	A

Hợp chất	Cấp hiệu lực CDK9/cyclin T1
97	A
98	A
99	C
100	A
101	A
102	A
103	B
104	A
105	A
106	A
107	A
108	A
109	A
110	B
111	A
112	A
113	A
114	A
115	A
116	A
117	A
118	A
119	A

Hợp chất	Cấp hiệu lực CDK9/cyclin T1
120	A
121	A
122	A
123	A
124	B
125	A
126	B
127	A
128	C
129	N/A
130	A
131	A
132	A
133	A
134	A
135	C
136	A
137	A
138	A
139	A
140	A
141	A
142	A

Hợp chất	Cấp hiệu lực CDK9/cyclin T1
143	A
144	A
145	A
146	A
147	A
148	A
149	A
150	A
151	A
152	A
153	A
154	A
155	A
156	A
157	A
158	A
159	B
160	B
161	A
162	A
163	A
164	A
165	A

Hợp chất	Cấp hiệu lực CDK9/cyclin T1
166	A
167	A
168	B
169	B
170	A
171	A
172	A
173	A
174	A
175	C
176	A
177	A
178	A
179	B
180	C
181	A
182	B
183	C
184	A
185	A
186	A
187	A
188	A

Hợp chất	Cấp hiệu lực CDK9/cyclin T1
189	A
190	C
191	A
192	A
193	A
194	B
195	A
196	A
197	A
198	A
199	A
200	A
201	B
202	A
203	A
204	A
205	A
206	A
207	A
208	A
Staurosporin	A

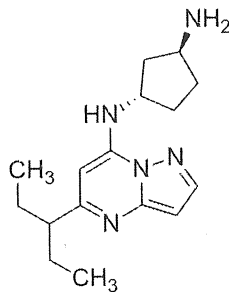
Dữ liệu thử nghiệm cho thấy rằng các hợp chất được bộc lộ trong tài liệu này có hiệu quả như chất ức chế CDK9 và sẽ là ứng viên phù hợp cho liệu pháp điều trị liên quan đến các rối loạn qua trung gian do CDK9 gây nên.

Nội dung của tất cả các tài liệu tham khảo, các đơn xin cấp bằng sáng chế đang chờ xử lý và các bằng sáng chế đã công bố, được trích dẫn trong suốt đơn đăng ký này được đưa vào đây một cách rõ ràng bằng tài liệu tham khảo.

Các phương án ở trên chỉ được trình bày bằng ví dụ. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật liên quan sẽ hiểu rằng có thể thực hiện các sửa đổi khác nhau mà không làm lệch lạc tinh thần và phạm vi của sáng chế.

Yêu cầu bảo hộ

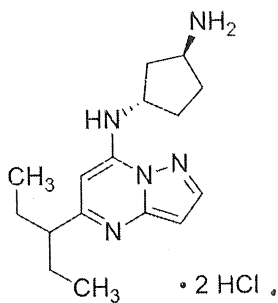
1. Hợp chất



hoặc muối dược dụng của chúng.

2. Dược phẩm chứa chất mang dược dụng và hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của chúng.

3. Hợp chất



4. Dược phẩm chứa chất mang dược dụng và hợp chất theo điểm 3.