

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

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

(11) 
1-0022953

(51)⁷ C07D 487/04, A61K 31/4985, A61P 19/08, 29/00, 31/00, 35/00, 37/00, C07D 519/00

(13) B

(21) 1-2014-00126

(22) 11.07.2012

(86) PCT/EP2012/063552 11.07.2012

(87) WO2013/010868 24.01.2013

(30) 61/509,397 19.07.2011 US

11174578.2	19.07.2011	EP
------------	------------	----

(45) 25.02.2020 383

(43) 27.10.2014 319

(73) MERCK SHARP & DOHME B.V. (NL)

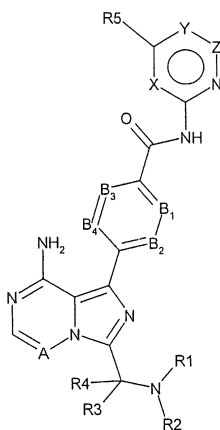
Waardeweg 39, NL-2031 BN Haarlem, The Netherlands

(72) BARF, Tjeerd A. (NL), JANS, Christiaan, Gerardus, Johannes, Maria (NL), MAN, de Adrianus, Petrus, Antonius (NL), OUBRIE, Arthur A. (NL), RAAIJMAKERS, Hans C.A. (NL), REWINKEL, Johannes, Bernardus, Maria (NL), STERRENBURG, Jan-Gerard (NL), WIJCKMANS, Jacobus C.H.M. (NL)

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

(54) HỢP CHẤT 4-IMIDAZOPYRIDAZIN-1-YL-BENZAMIT VÀ 4-IMIDAZOTRIAZIN-1-YL-BENZAMIT DÙNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ TYROSIN KINAZA BRUTON (BTK) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất vòng pyridin ngưng tụ có 5-6 cạnh có công thức I:



Công thức I

hoặc muối được dùng của nó hoặc được phẩm chứa các hợp chất này để sử dụng trong trị liệu. Cụ thể, hợp chất vòng pyridin ngưng tụ có 5-6 cạnh có công thức I theo sáng chế có thể dùng để điều trị các rối loạn qua trung gian Tyrosin kinaza Bruton (Btk).

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất vòng pyridin ngưng tụ có 5-6 cạnh, được phẩm chứa hợp chất này để sử dụng trong trị liệu. Cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất vòng pyridin ngưng tụ có 5-6 cạnh dùng trong điều trị các rối loạn qua trung gian Tyrosin Kinaza Bruton (Bruton's Tyrosine Kinase: Btk).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sự hoạt hóa lympho bào B là yếu tố then chốt trong việc tạo ra các đáp ứng miễn dịch thích ứng. Sự hoạt hóa lympho bào B bị làm trệch là dấu hiệu phân biệt của nhiều bệnh tự miễn và do đó việc điều biến đáp ứng miễn dịch này là mối quan tâm trong trị liệu. Gần đây, thành công của các phương pháp trị liệu tế bào B trong các bệnh tự miễn đã được thiết lập. Việc điều trị các bệnh nhân viêm khớp dạng thấp (RA) bằng Rituximab (trị liệu kháng CD20) là trị liệu lâm sàng được chấp nhận hiện nay. Các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng gần đây hơn cho thấy rằng việc điều trị bằng Rituximab cũng làm thuyên giảm các triệu chứng bệnh ở các bệnh nhân mắc bệnh xơ cứng rải rác tái phát-thuyên giảm (RRMS) và luput ban đỏ toàn thân (SLE). Thành công này ủng hộ tiềm năng đối với các trị liệu tương lai trong các bệnh tự miễn nhắm đích miễn dịch tế bào B.

Tyrosin kinaza Bruton (Btk) là protein kinaza không thụ thể họ Tec, được biểu hiện trong các tế bào B và các tế bào tủy. Chức năng của Btk trong các con đường truyền tín hiệu được hoạt hóa bởi sự tham gia của thụ thể tế bào B (BCR) và FcεR1 trên các dưỡng bào đã được biết rõ. Ngoài ra, chức năng của Btk làm đích phía dưới trong quá trình truyền tín hiệu thụ thể kiểu Toll đã được đề xuất. Các đột biến chức năng trong Btk ở người dẫn đến bệnh suy giảm miễn dịch nguyên phát được gọi là XLA, bệnh này được đặc trưng bởi khiếm khuyết trong quá trình phát triển của tế bào B với sự phong bế giữa giai đoạn tế bào tiền thân dòng B (pro-B) và tế bào tiền B (pre-B). Điều này dẫn đến sự không có mặt hầu như hoàn toàn của các tế bào lympho B ở

người làm giảm rõ rệt globulin miễn dịch thuộc tất cả các lớp trong huyết thanh. Các phát hiện này ủng hộ vai trò quan trọng của Btk trong việc điều hòa sự sản xuất các tự kháng thể trong các bệnh tự miễn. Ngoài ra, sự điều hòa của Btk có thể ảnh hưởng đến sự sản xuất các cytokin tiền viêm do BCR gây ra và các chemokin bởi tế bào B, cho thấy tiềm năng rộng lớn của Btk trong việc điều trị các bệnh tự miễn.

Với vai trò điều hòa đã được thông báo đối với Btk trong việc hoạt hóa dưỡng bào qua trung gian FcεR, chất ức chế Btk cũng có thể cho thấy tiềm năng trong việc điều trị các đáp ứng dị ứng [Gilfillan et al, Immunological Reviews 288 (2009) pp149-169].

Hơn nữa, Btk cũng đã được thông báo là có liên quan trong sự biệt hóa của tế bào hủy xương do RANKL gây ra [Shinohara et al, Cell 132 (2008) pp794-806] và do đó cũng có thể được quan tâm để điều trị các rối loạn tiêu xương.

Các bệnh khác với vai trò quan trọng đối với các tế bào B loạn chức năng là khối u ác tính tế bào B. Thực vậy, trị liệu kháng CD20 được sử dụng một cách hiệu quả trong điều trị lâm sàng u lympho dạng nang, u lympho tế bào B lớn tỏa rộng và bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính [Lim et al, Haematologica, 95 (2010) pp135-143]. Vai trò đã được biết đối với Btk trong việc điều hòa quá trình tăng sinh và chết theo chương trình của các tế bào B cho thấy chất ức chế Btk cũng có tiềm năng để điều trị u lympho tế bào B. Việc ức chế Btk dường như có liên quan cụ thể đối với u lympho tế bào B do sự truyền tín hiệu BCR hoạt động mạn tính [Davis et al, Nature, 463 (2010) pp88-94].

Một số lớp hợp chất vòng pyridin ngưng tụ có 5-6 cạnh đã được mô tả là chất ức chế kinaza, ví dụ, hợp chất imidazo[1,5-f][1,2,4]triazin đã được mô tả trong WO2005097800 và WO2007064993; Hợp chất imidazo[1,5-a]pyrazin đã được mô tả trong WO2005037836 và WO2001019828 là chất ức chế enzym IGF-1R.

Một số chất ức chế Btk đã được biết là không có tính chọn lọc đối với kinaza họ Src. Với các tác dụng bất lợi nghiêm trọng được thông báo đối với các bất hoạt của kinaza họ Src, đặc biệt là đối với các bất hoạt kép và bộ ba, điều này được xem là sự ngăn cản đối với sự phát triển chất ức chế Btk mà không có tính chọn lọc đối với kinaza họ Src.

Cả chuột thiếu hụt Lyn và chuột thiếu hụt Fyn đều thể hiện tính tự miễn giống như phenotyp của chứng viêm thận luput ở người. Ngoài ra, chuột thiếu hụt Fyn cũng cho thấy các khiếm khuyết thần kinh rõ rệt. Chuột bị bất hoạt Lyn cũng cho thấy phenotyp giống như dị ứng, cho thấy Lyn là chất điều hòa âm rộng của đáp ứng dị ứng qua trung gian IgE bằng cách kiểm soát đáp ứng dưỡng bào và các tính trạng có liên quan đến dị ứng [Odom et al, J. Exp. Med., 199 (2004) pp1491-1502]. Hơn nữa, các con chuột già bị bất hoạt Lyn phát triển chứng phì đại lách nghiêm trọng (sự mở rộng của tủy bào) và khối u bạch cầu đơn nhân to/đại thực bào tỏa lan [Harder et al, Immunity, 15 (2001) pp603-615]. Các quan sát này là phù hợp với các tế bào B, các dưỡng bào và các tế bào tủy tăng đáp ứng, và mức Ig tăng được quan sát thấy ở chuột thiếu hụt Lyn.

Các con chuột cái bị bất hoạt Src bị vô sinh do sự phát triển nang và rụng trứng bị giảm [Roby et al, Endocrine, 26 (2005) pp169-176].

Các bất hoạt kép Src^{-/-}Fyn^{-/-} và Src^{-/-}Yes^{-/-} cho thấy phenotyp nghiêm trọng với các ảnh hưởng đến vận động và thở. Các chuột bất hoạt bộ ba Src^{-/-}Fyn^{-/-}Yes^{-/-} chết vào ngày 9,5 [Klinghoffer et al, EMBO J., 18 (1999) pp2459-2471]. Đối với bất hoạt kép Src^{-/-}Hck^{-/-}, hai phần ba số chuột nhất chết khi sinh ra, với các con chuột sống sót phát triển bệnh xương hóa đá, sự tạo huyết ngoài tủy, bệnh thiếu máu, sự giảm bạch cầu [Lowell et al, Blood, 87 (1996) pp1780-1792].

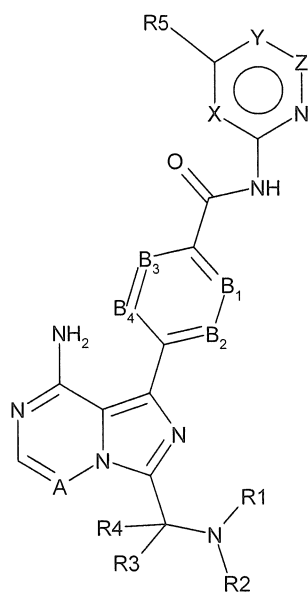
Do đó, chất ức chế mà ức chế đồng thời nhiều hoặc tất cả các kinaza thuộc họ Src có thể gây ra các tác dụng bất lợi nghiêm trọng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất vòng pyridin ngưng tụ có 5-6 cạnh, được phẩm chứa các hợp chất này và sử dụng chúng trong trị liệu. Cụ thể, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất vòng pyridin ngưng tụ có 5-6 cạnh để điều trị các rối loạn qua trung gian Tyrosin kinaza Bruton (Btk).

Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến hợp chất vòng pyridin ngưng tụ có 5-6 cạnh có công thức I hoặc muối được dụng của nó.

22953



Công thức I

Trong công thức này, các phần tử thể được xác định như sau:

X là CH, N, O hoặc S;

Y là C(R6), N, O hoặc S;

Z là CH, N hoặc liên kết;

A là CH hoặc N;

B1 là N hoặc C(R7);

B2 là N hoặc C(R8);

B3 là N hoặc C(R9);

B4 là N hoặc C(R10);

R1 là R11C(O), R12S(O), R13SO₂ hoặc (1-6C)alkyl tùy ý được thế bằng R14;

R2 là H, (1-3C)alkyl hoặc (3-7C)xycloalkyl;

R3 là H, (1-6C)alkyl hoặc (3-7C)xycloalkyl); hoặc

R2 và R3 tạo thành, cùng với nguyên tử N và C chúng gắn vào, (3-7C)heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều flo, hydroxyl, (1-3C)alkyl, (1-3C)alkoxy hoặc oxo;

R4 là H hoặc (1-3C)alkyl;

R5 là H, halogen, xyano, (1-4C)alkyl, (1-3C)alkoxy, (3-6C)xycloalkyl; tất cả các nhóm alkyl của R5 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen; hoặc R5 là (6-10C)aryl hoặc (2-6C)heteroxycloalkyl;

R6 là H hoặc (1-3C)alkyl; hoặc

R5 và R6 cùng nhau có thể tạo thành (3-7C)xycloalkenyl, hoặc (2-6C)heteroxycloalkenyl; mỗi gốc này tùy ý được thế bằng (1-3C)alkyl, hoặc một hoặc nhiều halogen;

R7 là H, halogen hoặc (1-3C)alkoxy;

R8 là H hoặc (1-3C)alkyl; hoặc

R7 và R8 tạo thành, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào, (6-10C)aryl hoặc (1-9C)heteroaryl;

R9 là H, halogen hoặc (1-3C)alkoxy;

R10 là H, halogen, hoặc (1-3C)alkoxy;

R11 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl và (2-6C)alkynyl mỗi alkyl, alkenyl hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ hydroxyl, (1-4C)alkyl, (3-7C)xycloalkyl, [(1-4C)alkyl]amino, đi[(1-4C)alkyl]amino, (1-3C)alkoxy, (3-7C)xycloalkoxy, (6-10C)aryl hoặc (3-7C)heteroxycloalkyl; hoặc

R11 là (1-3C)alkyl-C(O)-S-(1-3C)alkyl; hoặc

R11 là (1-5C)heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halogen hoặc xyano.

R12 và R13 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm (2-6C)alkenyl hoặc (2-6C)alkynyl cả hai tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ hydroxyl, (1-4C)alkyl, (3-7C)xycloalkyl, [(1-4C)alkyl]amino, đi[(1-4C)alkyl]amino, (1-3C)alkoxy, (3-7C)xycloalkoxy, (6-10C)aryl, hoặc (3-7C)heteroxycloalkyl; hoặc

(1-5C)heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halogen hoặc xyano;

R14 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano hoặc (2-6C)alkenyl hoặc (2-6C)alkynyl cả hai tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ hydroxyl, (1-4C)alkyl, (3-7C)xcycloalkyl, [(1-4C)alkyl]amino, đi[(1-4C)alkyl]amino, (1-3C)alkoxy, (3-7C)xcycloalkoxy, (6-10C)aryl, (1-5C)heteroaryl hoặc (3-7C)heteroxycycloalkyl.

Với điều kiện là:

- 0 đến 2 nguyên tử của X, Y, Z có thể đồng thời là nguyên tử khác loại;
- khi một nguyên tử được chọn từ X, Y là O hoặc S, thì Z là liên kết và nguyên tử khác được chọn từ X, Y có thể không phải là O hoặc S;
- khi Z là C hoặc N thì Y là C(R6) hoặc N và X là C hoặc N;
- 0 đến 2 nguyên tử của B1, B2, B3 và B4 là N.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các thuật ngữ trong bản mô tả này chỉ các nghĩa sau:

(1-2C)alkyl nghĩa là nhóm alkyl có 1 đến 2 nguyên tử cacbon, là metyl hoặc etyl.

(1-3C)alkyl nghĩa là nhóm alkyl mạch nhánh hoặc không phải mạch nhánh có 1-3 nguyên tử cacbon, là metyl, etyl, propyl hoặc isopropyl.

(1-4C)alkyl nghĩa là nhóm alkyl mạch nhánh hoặc không phải mạch nhánh có 1-4 nguyên tử cacbon, là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl và tert-butyl, nhóm (1-3C)alkyl là được ưu tiên.

(1-5C)alkyl nghĩa là nhóm alkyl mạch nhánh hoặc không phải mạch nhánh có 1-5 nguyên tử cacbon, ví dụ metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl và isopentyl, nhóm (1-4C)alkyl là được ưu tiên.

(1-6C)alkyl nghĩa là nhóm alkyl mạch nhánh hoặc không phải mạch nhánh có 1-6 nguyên tử cacbon, ví dụ metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, tert-butyl, n-pentyl và n-hexyl. Nhóm (1-5C)alkyl là được ưu tiên, (1-4C)alkyl là được ưu tiên nhất.

(1-2C)alkoxy nghĩa là nhóm alkoxy có 1-2 nguyên tử cacbon, gốc alkyl có nghĩa giống như đã được định nghĩa trước đó.

(1-3C)alkoxy nghĩa là nhóm alkoxy có 1-3 nguyên tử cacbon, gốc alkyl có nghĩa giống như đã được định nghĩa trước đó. Nhóm (1-2C)alkoxy là được ưu tiên.

(1-4C)alkoxy nghĩa là nhóm alkoxy có 1-4 nguyên tử cacbon, gốc alkyl có nghĩa giống như đã được định nghĩa trước đó. Nhóm (1-3C)alkoxy là được ưu tiên, (1-2C)alkoxy nhóm là được ưu tiên nhất.

(2-4C)alkenyl nghĩa là nhóm alkenyl mạch nhánh hoặc không phải mạch nhánh có 2-4 nguyên tử cacbon, như etenyl, 2-propenyl, isobutenyl hoặc 2-butenyl.

(2-6C)alkenyl nghĩa là nhóm alkenyl mạch nhánh hoặc không phải mạch nhánh có 2-6 nguyên tử cacbon, như etenyl, 2-butenyl, và n-pentenyl. Nhóm (2-4C)alkenyl là được ưu tiên.

(2-4C)alkynyl nghĩa là nhóm alkynyl mạch nhánh hoặc không phải mạch nhánh có 2-4 nguyên tử cacbon, như etynyl, 2-propynyl hoặc 2-butynyl.

(2-6C)alkynyl nghĩa là nhóm alkynyl mạch nhánh hoặc không phải mạch nhánh có 2-6 nguyên tử cacbon, như etynyl, propynyl, n-butynyl, n-pentynyl, isopentynyl, isohexynyl hoặc n-hexynyl. Nhóm (2-4C)alkynyl là được ưu tiên.

(3-6C)xycloalkyl nghĩa là nhóm xycloalkyl có 3-6 nguyên tử cacbon, là cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl hoặc cyclohexyl.

(3-7C)xycloalkyl nghĩa là nhóm xycloalkyl có 3-7 nguyên tử cacbon, là cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl hoặc cycloheptyl.

(2-6C)heteroxycloalkyl nghĩa là nhóm heteroxycloalkyl có 2-6 nguyên tử cacbon, tốt hơn nếu có 3-5 nguyên tử cacbon, và một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và/hoặc S, mà có thể được gắn vào qua nguyên tử khác loại nếu có thể, hoặc nguyên tử cacbon. Nguyên tử khác loại được ưu tiên là N hoặc O. Được ưu tiên là piperidin, morpholin, pyrrolidin và piperazin. (2-6C)heteroxycloalkyl được ưu tiên nhất là pyrrolidin. Nhóm heteroxycloalkyl có thể được gắn vào qua nguyên tử khác loại nếu có thể.

(3-7C)heteroxycloalkyl nghĩa là nhóm heteroxycloalkyl có 3-7 nguyên tử cacbon, tốt hơn nếu có 3-5 nguyên tử cacbon, và một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và/hoặc S. Nguyên tử khác loại được ưu tiên là N hoặc O. Nhóm

(3-7C)heteroxycloalkyl được ưu tiên là azetidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, homopiperidinyl hoặc morpholiny. Nhóm (3-7C)heteroxycloalkyl được ưu tiên hơn là piperidin, morpholin và pyrrolidin. Nhóm heteroxycloalkyl có thể được gắn vào qua nguyên tử khác loại nếu có thể.

(3-7C)xycloalkoxy nghĩa là nhóm xycloalkyl có 3-7 nguyên tử cacbon, với nghĩa giống như đã được định nghĩa trước đó, được gắn vào qua nguyên tử cacbon vòng với nguyên tử oxy ngoài vòng.

(6-10C)aryl nghĩa là nhóm hydrocacbon thơm có 6-10 nguyên tử cacbon, như phenyl, naphtyl, tetrahydronaphtyl hoặc indenyl. Nhóm (6-10C)aryl được ưu tiên là phenyl.

(1-5C)heteroaryl nghĩa là nhóm thơm được thế hoặc không được thế có 1-5 nguyên tử cacbon và 1-4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và/hoặc S. (1-5C)heteroaryl có thể tùy ý được thế. Nhóm (1-5C)heteroaryl được ưu tiên là tetrazolyl, imidazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyrimidyl, triazinyl, thienyl hoặc furyl, (1-5C)heteroaryl được ưu tiên hơn là pyrimidyl.

(1-9C)heteroaryl nghĩa là nhóm thơm được thế hoặc không được thế có 1-9 nguyên tử cacbon và 1-4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và/hoặc S. (1-9C)heteroaryl có thể tùy ý được thế. Nhóm (1-9C)heteroaryl được ưu tiên là quinolin, isoquinolin và indol.

[(1-4C)alkyl]amino nghĩa là nhóm amino, được thế một lần bằng nhóm alkyl chứa 1-4 nguyên tử cacbon có nghĩa giống như đã được định nghĩa trước đó. Nhóm [(1-4C)alkyl]amino được ưu tiên là metylamino.

Đi[(1-4C)alkyl]amino nghĩa là nhóm amino, được thế hai lần bằng (các) nhóm alkyl, mỗi nhóm chứa 1-4 nguyên tử cacbon và có nghĩa giống như đã được định nghĩa trước đó. Nhóm đi[(1-4C)alkyl]amino được ưu tiên là dimetylamino.

Halogen nghĩa là flo, clo, brom hoặc iot.

(1-3C)alkyl-C(O)-S-(1-3C)alkyl nghĩa là nhóm alkyl-cacbonyl-thio-alkyl, mỗi trong số các nhóm alkyl có từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon với nghĩa giống như đã được định nghĩa trước đó.

(3-7C)xycloalkenyl nghĩa là nhóm xycloalkenyl có 3-7 nguyên tử cacbon, tốt hơn nếu có 5-7 nguyên tử cacbon. Nhóm (3-7C)xycloalkenyl được ưu tiên là xyclopentenyl hoặc xyclohexenyl. Nhóm xyclohexenyl là được ưu tiên nhất.

(2-6C)heteroxycloalkenyl nghĩa là nhóm heteroxycloalkenyl có 2-6 nguyên tử cacbon, tốt hơn nếu có 3-5 nguyên tử cacbon; và 1 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và/hoặc S. Nhóm (2-6C)heteroxycloalkenyl được ưu tiên là nhóm oxyxyclohexenyl và azaxyclohexenyl.

Trong các định nghĩa trên đây với các nhóm đa chức, điểm gắn là ở nhóm cuối cùng.

Khi, trong định nghĩa về phần tử thế, được chỉ định rằng “tất cả các nhóm alkyl” của phần tử thế tùy ý được thế, điều này cũng bao gồm gốc alkyl của nhóm alkoxy.

Hình tròn trong vòng có công thức I chỉ ra rằng vòng là thơm.

Tùy thuộc vào vòng được tạo thành, nitơ, nếu có mặt trong X hoặc Y, có thể mang hydro.

Thuật ngữ “được thế” nghĩa là một hoặc nhiều hydro trên nguyên tử/các nguyên tử đã nêu được thay bằng nhóm được chọn từ nhóm đã được chỉ định, với điều kiện hóa trị bình thường của nguyên tử đã nêu trong các điều kiện hiện có không bị vượt quá, và việc thay thế này tạo ra hợp chất ổn định. Sự kết hợp của các phần tử thế và/hoặc các giá trị biến thiên chỉ cho phép nếu sự kết hợp này tạo ra hợp chất ổn định. “Hợp chất ổn định” hoặc “cấu trúc ổn định” được định nghĩa là hợp chất hoặc cấu trúc mà đủ mạnh để vẫn còn tồn tại sau sự phân tách đến mức độ tinh khiết hữu ích từ hỗn hợp phản ứng, và phối trộn thành chất trị liệu có hiệu quả.

Thuật ngữ “tùy ý được thế” nghĩa là sự thay thế tùy ý bằng các nhóm, gốc hoặc các gốc đã được chỉ rõ.

Các khía cạnh của sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I trong đó B1 là C(R7); B2 là C(R8); B3 là C(R9) và B4 là C(R10).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I trong đó B1 là C(R7); B2 là C(R8); B3 là C(R9); B4 là C(R10); mỗi R7, R9, và R10 là H; và R8 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và methyl.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I trong đó R8 là hydro hoặc methyl, cụ thể R8 là hydro.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I trong đó R7 là hydro, flo hoặc (1-3C)alkoxy. Cụ thể, R7 là hydro, flo hoặc metoxy. Cụ thể hơn nữa, khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I trong đó R7 là hydro.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I trong đó R9 là hydro, flo hoặc (1-3C)alkoxy. Cụ thể, R9 là hydro, flo hoặc metoxy. Cụ thể hơn nữa, khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I trong đó R9 là hydro.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I trong đó R10 là hydro flo hoặc (1-3C)alkoxy. Cụ thể, R10 là hydro, flo hoặc metoxy. Cụ thể hơn nữa, khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I trong đó R10 là hydro.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I trong đó R7 và R8 tạo thành, cùng với nguyên tử cacbon chúng được gắn vào, indol hoặc quinolin hoặc naphthyl.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I trong đó B1 là C(R7); B2 là C(R8); B3 là C(R9); B4 là C(R10) và mỗi R7, R8, R9, và R10 là H;

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I trong đó R4 là hydro hoặc methyl. Cụ thể, R4 là hydro.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I trong đó A là N.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I trong đó A là CH.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I trong đó vòng chứa X, Y và Z được chọn từ nhóm bao gồm pyridyl, pyrimidyl, pyridazyl, triazinyl, thiazolyl, oxazolyl, và isoxazolyl. Cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I trong đó vòng chứa X, Y và Z được chọn từ nhóm bao gồm pyridyl,

pyrimidyl và thiazolyl. Định nghĩa của R5 và R6 là độc lập với việc lựa chọn X, Y, và Z. Vị trí gắn của R5 và tùy ý của R6 với các vòng heteroaryl này là tuân theo công thức I.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức I trong đó R5 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, (1-4C)alkyl, (1-3C)alkoxy và (3-6C)xycloalkyl. Tất cả các nhóm alkyl của R5 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen. Cụ thể, nhóm (1-4C)alkyl trong R5 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I trong đó R5 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, clo, (1-3C)alkyl và (1-2C) alkoxy, tất cả các nhóm alkyl của R5 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen. Cụ thể, nhóm (1-3C)alkyl trong R5 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều flo. Cụ thể hơn nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I trong đó R5 là hydro, flo, metyl, etyl, propyl, metoxy hoặc triflometyl.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I trong đó R5 là pyrrolidin hoặc phenyl.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I trong đó R6 là hydro hoặc (1-3C)alkyl, tốt hơn nếu R6 là hydro.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I trong đó R5 và R6 cùng nhau tạo thành (3-7C)xycloalkenyl hoặc (2-6C)heteroxycloalkenyl cả hai tùy ý được thế bằng (1-3C)alkyl hoặc một hoặc nhiều halogen. Cụ thể, nhóm (3-7C)xycloalkenyl là xyclohexenyl và xyclopentenyl. Cụ thể, nhóm (2-6C)heteroxycloalkenyl là azaxyclohexenyl và oxoxyclohexenyl. Cụ thể hơn nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I trong đó (3-7C)xycloalkenyl trong R5 là xyclohexenyl.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I trong đó R2 là hydro hoặc (1-3C)alkyl. Cụ thể, R2 là hydro hoặc metyl. R2 được ưu tiên nhất là hydro.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I trong đó R3 là (1-6C)alkyl. Cụ thể, R3 là (1-3C)alkyl. R3 được ưu tiên nhất là metyl.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I trong đó R3 là (3-7C)xycloalkyl.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I trong đó R2 là hydro hoặc (1-3C)alkyl và R3 là (1-6C)alkyl. Cụ thể, R2 là hydro hoặc metyl và R3 là (1-3C)alkyl. Cụ thể hơn nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I trong đó R2 là hydro và R3 là metyl.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I trong đó R2 hoặc R3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl và xyclopentyl.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I trong đó, R2 và R3 tạo thành, cùng với nguyên tử N và C mà chúng gắn vào, (3-7C)heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen, hydroxyl, (1-3C)alkyl. Cụ thể, R2 và R3 tạo thành, cùng với nguyên tử N và C mà chúng gắn vào, vòng azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, homopiperidiny hoặc morpholiny, mỗi vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen, hydroxyl, (1-3C)alkyl, (1-3C)alkoxy hoặc oxo, phần tử thế halogen được ưu tiên là flo.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I trong đó, R2 và R3 tạo thành, cùng với nguyên tử N và C mà chúng gắn vào, vòng azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, homopiperidiny hoặc morpholiny, mỗi vòng tùy ý được thế bằng flo, hydroxyl, (1-3C)alkyl, (1-3C)alkoxy hoặc oxo. Cụ thể, R2 và R3, cùng với nguyên tử N và C mà chúng gắn vào, tạo thành vòng pyrrolidiny, piperidiny, morpholiny hoặc homopiperidiny.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I trong đó, R1 là R¹¹C(O) và R¹¹ là (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl hoặc (2-6C)alkynyl mỗi nhóm tùy ý độc lập được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ hydroxyl, (1-4C)alkyl, (3-7C)xycloalkyl, (3-7C)heteroxycloalkyl, [(1-4C)alkyl]amino, đi[(1-4C)alkyl]amino, (1-3C)alkoxy, (3-7C)xycloalkoxy, (6-10C)aryl, (1-5C)heteroaryl hoặc (1-3C)alkyl-S-C(O)-(1-3C)alkyl. Cụ thể, nhóm (1-5C)heteroaryl là pyrimidyl hoặc triazinyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halogen hoặc xyano. Cụ thể, (3-7C)heteroxycloalkyl là pyrrolidiny. Cụ thể hơn nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có

công thức I trong đó phần tử thế (3-7C)xycloalkyl của R11 là xyclopropyl. Cụ thể, phần tử thế (6-10C)aryl của R11 là phenyl.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I trong đó, R1 là C(O)R11 và R11 là (2-6C)alkenyl hoặc (2-6C)alkynyl mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ hydroxyl, (1-4C)alkyl, (3-7C)xycloalkyl, (3-7C)heteroxycloalkyl, (đi)[(1-4C)alkyl]amino, (1-3C)alkoxy hoặc (3-7C)xycloalkoxy. Cụ thể, phần tử thế (3-7C)heteroxycloalkyl của R11 là pyrrolidinyl và phần tử thế (3-7C)xycloalkyl của R11 là xyclopropyl.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I trong đó, R1 là C(O)R11 và R11 là (2-4C)alkenyl hoặc (2-4C)alkynyl mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ (1-4C)alkyl, (3-7C)xycloalkyl, (3-7C)heteroxycloalkyl, (đi)[(1-4C)alkyl]amino hoặc (1-3C)alkoxy. Cụ thể, phần tử thế (3-7C)heteroxycloalkyl của R11 là pyrrolidinyl và phần tử thế (3-7C)xycloalkyl là xyclopropyl. Cụ thể hơn nữa, R11 là (2-4C)alkenyl hoặc (2-4C)alkynyl mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ metyl, etyl, xyclopropyl, pyrrolidinyl, dimethylamino, metoxy hoặc etoxy.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I trong đó R1 là C(O)R11 trong đó R11 là (1-5C)heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halogen hoặc xyano. Cụ thể, phần tử thế (1-5C)heteroaryl là các vòng pyrimidyl hoặc triazinyl, pyrimidyl là được ưu tiên, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halogen hoặc xyano. Cụ thể, phần tử thế halogen là clo.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I trong đó R1 là R13SO₂, trong đó R13 là (2-6C)alkenyl hoặc (2-6C)alkynyl. Cụ thể, R13 là (2-4C)alkenyl. Cụ thể hơn nữa, R13 là etenyl.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I trong đó R1 là R12S(O), trong đó R12 là (2-6C)alkenyl hoặc (2-6C)alkynyl. Cụ thể, R13 là (2-4C)alkenyl. Cụ thể hơn nữa, R12 là etenyl.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I trong đó R1 là (1-3C)alkyl tùy ý được thế bằng R14 trong đó R14 là (2-4C)alkenyl hoặc (2-4C)alkynyl.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I được chọn từ nhóm bao gồm

(S)-4-(3-(1-acryloylpyrrolidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid,

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid,

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-(đimethylamino)but-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid,

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-metoxybut-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid,

(S)-4-(8-amino-3-(1-(2-clopyrimidin-4-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid,

(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid,

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-(đimethylamino)but-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-flopyridin-2-yl)benzamid,

(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-metylpyridin-2-yl)benzamid,

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-metoxybut-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamid,

(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-(triflometyl)pyridin-2-yl)benzamid,

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-metoxybut-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-etylpyridin-2-yl)benzamid,

(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]thiazol-2-yl)benzamid,

(S)-4-(3-(1-acryloylpyrrolidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-2-fluoro-N-(pyridin-2-yl)benzamid,

(S)-4-(3-(1-acryloylpyrrolidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-2-methoxy-N-(pyridin-2-yl)benzamid,

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(thiazol-2-yl)benzamid,

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxybut-2-enoyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid,

(S)-4-(3-(1-acryloylpiperidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-fluoropyridin-2-yl)benzamid,

(S)-4-(3-(1-acryloylpiperidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-cyanopyridin-2-yl)benzamid,

(S)-4-(8-amino-3-(1-(vinylsulfonyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)benzamid,

(S)-4-(3-(1-acryloylpiperidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyrimidin-2-yl)benzamid,

(S)-4-(3-(1-acryloylpiperidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-methylpyrimidin-2-yl)benzamid,

(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpiperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyrimidin-4-yl)benzamid,

(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpiperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridazin-3-yl)benzamid,

(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpiperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(isoxazol-3-yl)benzamid,

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxybut-2-enoyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(5-ethylthiazol-2-yl)benzamid,

(S)-4-(3-(1-acryloylpiperidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-2-fluoro-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamidit,

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-2-methoxy-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamidit,

4-(8-amino-3-((S)-1-but-2-ynoylpiperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-3-methyl-N-(pyridin-2-yl)benzamidit,

4-(3-(acrylamidomethyl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamidit,

(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynamidoethyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamidit,

(S)-S-2-(2-(8-amino-1-(4-(pyridin-2-ylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl ethanthioat,

(S)-4-(8-amino-3-(1-(4-hydroxy-4-methylpent-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamidit,

(S)-4-(8-amino-3-(1-(6-clopyrimidin-4-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamidit,

(S)-4-(8-amino-3-(1-pent-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamidit,

(S)-4-(8-amino-3-(1-(3-cyclopropylpropioloyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamidit,

(S)-4-(8-amino-3-(1-hex-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamidit,

4-(3-(1-acryloylazepan-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamidit,

(R)-4-(8-amino-3-(4-but-2-ynoylmorpholin-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamidit,

(S)-4-(8-amino-3-(1-(N-methylbut-2-ynamido)ethyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)benzamidit,

(S)-4-(8-amino-3-(1-(4-(dimethylamino)but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamidit,

(S)-4-(8-amino-3-(1-(4-metoxybut-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamidit,

(S)-4-(3-(1-acryloylpyrrolidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-flopyridin-2-yl)benzamidit,

(S)-4-(3-(1-acryloylpyrrolidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-2-yl)benzamidit,

(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpiperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-flopyridin-2-yl)benzamidit,

(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpiperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamidit,

(S)-4-(3-(1-acryloylpiperidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamidit,

(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamidit,

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-metoxy-N-metylbut-2-enamido)etyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamidit,

(S)-4-(8-amino-3-(1-(vinylsulfonyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamidit,

(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-2-flo-N-(pyridin-2-yl)benzamidit,

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-metoxybut-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-metoxypyridin-2-yl)benzamidit,

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-metoxybut-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-2-flo-N-(4-metoxypyridin-2-yl)benzamidit,

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-metoxybut-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-flopyridin-2-yl)benzamidit,

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxybut-2-enoyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(isoxazol-3-yl)benzamid,

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxybut-2-enoyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyrimidin-2-yl)benzamid,

4-(8-amino-3-((S)-1-(2-clopyrimidin-4-carbonyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-3-methyl-N-(pyridin-2-yl)benzamid,

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxybut-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-methylpyridin-2-yl)benzamid,

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxybut-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-isopropylpyridin-2-yl)benzamid,

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-methylpyridin-2-yl)benzamid,

(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(thiazol-2-yl)benzamid,

(S)-4-(3-(1-acryloylpiperidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamid,

(S)-4-(3-(1-acryloylpyrrolidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)benzamid,

(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpiperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)benzamid,

(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpiperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamid,

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-isopropylpyridin-2-yl)benzamid,

4-(8-amino-3-((S)-1-(vinylsulfonyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-3-methyl-N-(pyridin-2-yl)benzamid,

(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpiperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-2-fluoro-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamid,

4-(3-((S)-1-acryloylpiperidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-3-methyl-N-(pyridin-2-yl)benzamid,

(E)-4-(8-amino-3-((4-(dimethylamino)but-2-enamido)methyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid,

(S)-4-(8-amino-3-(1-(2-clopyrimidin-4-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-isopropylpyridin-2-yl)benzamid,

(S)-4-(8-amino-3-(1-(2-clopyrimidin-4-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]thiazol-2-yl)benzamid,

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxybut-2-enoyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridazin-3-yl)benzamid,

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridazin-3-yl)benzamid,

(S)-4-(8-amino-3-(1-(2-clopyrimidin-4-carbonyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridazin-3-yl)benzamid,

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxy-N-methylbut-2-enamido)ethyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)benzamid,

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-(dimethylamino)-N-methylbut-2-enamido)ethyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamid,

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamid,

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid,

(S)-4-(8-amino-3-(1-(2-clopyrimidin-4-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamid,

(S)-4-(8-amino-3-(1-(2-clopyrimidin-4-carbonyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-flopyridin-2-yl)benzamid,

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxybut-2-enoyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-flopyridin-2-yl)benzamid,

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxybut-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]thiazol-2-yl)benzamid,

(S)-4-(8-amino-3-(1-(2-clopyrimidin-4-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-2-methoxy-N-(pyridin-2-yl)benzamid,

(S)-4-(8-amino-3-(1-(2-clopyrimidin-4-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-2-fluoro-N-(pyridin-2-yl)benzamid,

4-(8-amino-3-((S)-1-((E)-4-methoxybut-2-enoyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-3-methyl-N-(pyridin-2-yl)benzamid,

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxybut-2-enoyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyrimidin-4-yl)benzamid,

4-(8-amino-3-((S)-1-((E)-4-methoxybut-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-3-methyl-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamid,

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxybut-2-enoyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-methylpyrimidin-2-yl)benzamid,

(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpiperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-methylpyrimidin-2-yl)benzamid,

(S)-4-(8-amino-3-(1-(2-clopyrimidin-4-carbonyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyrimidin-2-yl)benzamid,

(S)-4-(8-amino-3-(1-metacryloylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid,

(S)-4-(8-amino-3-(1-(2-(trifluoromethyl)acryloyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid,

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-but-2-enoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid,

(S)-4-(8-amino-3-(1-(cyanomethyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid,

(E)-4-(8-amino-3-((4-methoxybut-2-enamido)methyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid,

(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-2-yl)benzamid,

(E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxybut-2-enoyl)azepan-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid,

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxybut-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-xyanopyridin-2-yl)benzamid,

(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-2-methoxy-N-(pyridin-2-yl)benzamid,

(S)-4-(3-(1-acrylamidoethyl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid,

(S)-4-(3-(1-acryloylpyrrolidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(thiazol-2-yl)benzamid,

(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-isopropylpyridin-2-yl)benzamid,

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxybut-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-2-methoxy-N-(pyridin-2-yl)benzamid,

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-xinamoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid,

(S)-N-(1-(8-amino-1-(4-(pyridin-2-ylcarbonyl)phenyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)ethyl)-2-clopyrimidin-4-carboxamid,

(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-flopyridin-2-yl)benzamid,

(S)-4-(8-amino-3-(1-(2-clopyrimidin-4-cacbonyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamid,

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxybut-2-enoyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-(triflometyl)pyridin-2-yl)benzamid,

(S)-4-(3-(1-acryloylpiperidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-(triflometyl)pyridin-2-yl)benzamid,

(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpiperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-2-methoxy-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamid,

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxybut-2-enoyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-2-methoxy-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamid,

4-(8-amino-3-(but-2-ynamidomethyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid,

(S)-4-(8-amino-3-(1-(N-methylbut-2-ynamido)ethyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamid,

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxybut-2-enoyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-2-fluoro-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamid,

(S)-4-(8-amino-3-(1-(2-clopyrimidin-4-carbonyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)benzamid,

(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpiperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(5-ethylthiazol-2-yl)benzamid,

(S)-4-(3-(1-acryloylpiperidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(5-ethylthiazol-2-yl)benzamid,

(S)-4-(8-amino-3-(1-(2-clopyrimidin-4-carbonyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(5-ethylthiazol-2-yl)benzamid,

(S)-4-(8-amino-3-(1-(2-clopyrimidin-4-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)benzamid,

(R,E)-4-(8-amino-3-(4-(4-methoxybut-2-enoyl)morpholin-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid,

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxybut-2-enoyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamid,

(S)-4-(3-(1-acryloylpyrrolidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-cyanopyridin-2-yl)benzamid,

(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-methoxypyridin-2-yl)benzamid,

(S)-4-(3-(1-acryloylpyrrolidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-methylpyridin-2-yl)benzamidat,

(S)-4-(3-(1-acryloylpyrrolidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamidat,

(S)-4-(3-(1-acryloylpyrrolidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-ethylpyridin-2-yl)benzamidat,

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamidat,

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-metoxibut-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-(triflometyl)pyridin-2-yl)benzamidat,

(S)-4-(8-amino-3-(1-(2-clopyrimidin-4-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-methylpyridin-2-yl)benzamidat,

(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-xyanopyridin-2-yl)benzamidat,

(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-ethylpyridin-2-yl)benzamidat,

(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-phenylpyridin-2-yl)benzamidat, và

(S)-4-(3-(1-acryloylpyrrolidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-phenylpyridin-2-yl)benzamidat.

Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất trong đó tất cả các định nghĩa cụ thể đối với R1 đến R14 và tất cả các nhóm phần tử thể theo các khía cạnh khác nhau của sáng chế đã được định nghĩa trên đây xuất hiện trong sự kết hợp bất kỳ trong định nghĩa về hợp chất vòng pyridin ngưng tụ có 5-6 cạnh tức là các hợp chất 8-amino-imidazo[1,5-a]pyrazin và 4-amino-imidazo[1,5-f][1,2,4]triazin có công thức I.

Hợp chất vòng pyridin ngưng tụ có 5-6 cạnh như hợp chất 8-amino-imidazo[1,5-a]pyrazin và 4-amino-imidazo[1,5-f][1,2,4]triazin theo sáng chế ức chế hoạt tính Btk kinaza. Tất cả các hợp chất theo sáng chế có EC50 bằng 10 μ M hoặc thấp hơn.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I mà có EC50 nhỏ hơn 100 nM. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I mà có EC50 nhỏ hơn 10 nM.

Thuật ngữ EC50 nghĩa là nồng độ của hợp chất thử nghiệm cần để ức chế 50% hiệu quả tối đa của nó in vitro.

Sự ức chế hoạt tính kinaza có thể được xác định bằng cách sử dụng Thử nghiệm kim loại cố định đối với thử nghiệm Phosphochemical (IMAP). IMAP là thử nghiệm phân cực huỳnh quang đồng nhất (FP) dựa trên sự bắt giữ ái lực cơ chất peptit được phosphoryl hoá. IMAP sử dụng cơ chất peptit được đánh dấu huỳnh quang mà, trong quá trình phosphoryl hóa bởi protein kinaza, liên kết với các hạt nano IMAP, mà được tạo dẫn xuất với phức chất kim loại hóa trị ba. Liên kết gây ra sự thay đổi tốc độ chuyển động phân tử của peptit, và dẫn đến sự tăng giá trị FP quan sát thấy đối với chất đánh dấu florescein được gắn với cơ chất peptit (Gaudet et al. A homogeneous fluorescence assay adaptable for range of protein serine/threonine and tyrosine kinases. J. Biomol. Screen (2003) 8, 164-175).

Hợp chất có công thức (I) có thể tạo thành các muối mà cũng nằm trong phạm vi của sáng chế. Đề cập đến hợp chất có công thức (I) trong bản mô tả này được hiểu là bao gồm việc đề cập đến muối của chúng, trừ khi có quy định khác. Thuật ngữ "(các) muối", như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ các muối axit được tạo thành với axit vô cơ và/hoặc hữu cơ, cũng như các muối bazơ được tạo thành với các bazơ vô cơ và/hoặc hữu cơ. Ngoài ra, khi hợp chất có công thức (I) chứa cả gốc bazơ, như, nhưng không giới hạn ở, pyridin hoặc imidazol, và gốc axit, như, nhưng không giới hạn ở, axit carboxylic, ion lưỡng tính ("các muối nội") có thể được tạo thành và được bao gồm trong thuật ngữ "(các) muối" trong bản mô tả này. Các muối axit và bazơ như vậy được sử dụng trong phạm vi của sáng chế là các muối được dụng (tức là, không độc, chấp nhận được về mặt sinh lý). Các muối của hợp chất có công thức (I) có thể được tạo thành, ví dụ, bằng cách cho hợp chất có công thức (I) phản ứng với lượng của axit hoặc bazơ, như lượng tương đương, trong môi trường như môi trường trong đó muối kết tủa hoặc trong môi trường nước, tiếp đó là làm đông khô nhanh.

Muối cộng axit được nêu làm ví dụ bao gồm axetat, ascorbat, benzoat, benzensulfonat, bisulfat, borat, butyrat, xitrat, camphorat, camphorsulfonat, fumarat,

hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, lactat, maleat, metansulfonat, naphtalensulfonat, nitrat, oxalat, phosphat, propionat, salixylat, succinat, sulfat, tartrat, thioxyanat, toluensulfonat (còn được gọi là tosylat,) và các muối tương tự. Ngoài ra, các axit mà thường được xem là thích hợp để tạo ra các muối được dùng từ hợp chất được cơ bản được bàn luận, ví dụ, bởi P. Stahl et al, Camille G. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge et al, Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201-217; Anderson et al, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York; và trong The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C. trên trang web của cơ quan này). Các tài liệu này được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Các muối bazơ được nêu làm ví dụ bao gồm muối amoni, muối kim loại kiềm như muối natri, lithi và kali, muối kim loại kiềm thổ như muối canxi và magie, các muối với các bazơ hữu cơ (ví dụ, amin hữu cơ) như dicyclohexylamin, t-butyl amin, và các muối với axit amin như arginin, lysin và các axit amin tương tự. Nhóm chứa nitơ bazơ có thể được thế bốn bậc với chất như alkyl bậc thấp halogenua (ví dụ, metyl, etyl và butyl clorua, bromua và iodua), dialkyl sulfat (ví dụ, dimetyl, dietyl, và dibutyl sulfat), halogenua mạch dài (ví dụ, dexyl, lauryl, và stearyl clorua, bromua và iodua), aralkyl halogenua (ví dụ, benzyl và phenetyl bromua), và các muối khác.

Hợp chất có công thức I có thể chứa các tâm không đối xứng hoặc bất đối xứng, và, do đó, tồn tại ở các dạng đồng phân lập thể khác nhau. Dự định rằng tất cả các dạng đồng phân lập thể của hợp chất có công thức (I) cũng như hỗn hợp của chúng, bao gồm hỗn hợp raxemic, tạo thành một phần của sáng chế. Ngoài ra, sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân hình học và đồng phân vị trí. Ví dụ, nếu hợp chất có công thức (I) kết hợp liên kết đôi hoặc vòng ngưng tụ, cả dạng cis và trans, cũng như hỗn hợp, đều được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Hỗn hợp đồng phân không đối quang có thể được tách thành các chất đồng phân không đối quang riêng rẽ của chúng dựa trên sự khác nhau về mặt hóa lý của chúng bằng các phương pháp đã biết với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này, như, ví dụ, bằng cách sắc ký và/hoặc kết tinh phân đoạn. Chất đồng phân đối ảnh có thể được tách bằng cách chuyển hoá hỗn hợp đồng phân đối ảnh thành hỗn hợp đồng phân

không đối quang bằng cách cho phản ứng với hợp chất có hoạt tính quang học thích hợp (ví dụ, chất phụ gia không đối xứng như rượu không đối xứng hoặc clorua của axit Mosher), tách dạng không đối quang và chuyển hoá (ví dụ, thủy phân) dạng không đối quang riêng rẽ thành chất đồng phân đối ảnh tinh khiết tương ứng. Ngoài ra, một số hợp chất có công thức (I) có thể là chất đồng phân atrop (ví dụ, biaryl được thế) và được xem là một phần của sáng chế. Chất đồng phân đối ảnh cũng có thể được tách bằng các sử dụng cột HPLC không đối xứng.

Cũng có thể rằng hợp chất có công thức (I) có thể tồn tại ở các dạng tautome khác nhau, và tất cả các dạng này đều được bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Ngoài ra, ví dụ, tất cả các dạng keto-enol và imin-enamin của các hợp chất theo sáng chế đều được bao gồm trong sáng chế.

Tất cả các chất đồng phân lập thể (ví dụ, chất đồng phân hình học, chất đồng phân quang học và dạng tương tự) của hợp chất theo sáng chế (bao gồm của các muối, solvat, este và tiền dược chất của hợp chất cũng như muối, solvat và este của tiền dược chất), như các hợp chất mà có thể tồn tại do cacbon không đối xứng trên các phân tử thể khác nhau, bao gồm các dạng đồng phân đối ảnh (mà có thể tồn tại ngay cả trong điều kiện không có mặt cacbon không đối xứng), dạng rotame, chất đồng phân atrop, và dạng đồng phân không đối quang, được bao gồm trong phạm vi của sáng chế, như là các chất đồng phân vị trí. Các chất đồng phân lập thể riêng rẽ của hợp chất theo sáng chế có thể, ví dụ, về cơ bản không có các chất đồng phân khác, hoặc có thể được trộn, ví dụ, dưới dạng các raxemat hoặc với tất cả các chất đồng phân lập thể khác, hoặc các chất đồng phân lập thể được chọn khác. Các tâm không đối xứng theo sáng chế có thể có cấu hình S hoặc R như được xác định bởi IUPAC 1974 Recommendations. Việc sử dụng các thuật ngữ "muối", "solvat", "este", "tiền dược chất" và các thuật ngữ tương tự, được dự định để áp dụng ngang bằng với muối, solvat, este và tiền dược chất của chất đồng phân đối ảnh, đồng phân lập thể, rotame, tautome, chất đồng phân vị trí, raxemat hoặc tiền dược chất của hợp chất theo sáng chế.

Phần bản luận về tiền dược chất được đưa ra trong tài liệu T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems (1987) 14 of A.C.S. Symposium Series, và trong Bioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward B. Roche, ed.,

American Pharmaceutical Association và Pergamon Press. Thuật ngữ “tiền dược chất” nghĩa là hợp chất (ví dụ, tiền chất thuốc) mà được biến đổi in vivo để tạo ra hợp chất có công thức (I) hoặc muối, hydrat hoặc solvat được dụng của hợp chất. Sự biến đổi có thể xảy ra bởi nhiều cơ chế khác nhau (ví dụ, bằng các quá trình trao đổi chất hoặc các quá trình hóa học), như, ví dụ, thông qua sự thủy phân trong máu. Phần bàn luận về việc sử dụng tiền dược chất được đưa ra bởi T. Higuchi and W. Stella, “Pro-drugs as Novel Delivery Systems,” Vol. 14 of A.C.S. Symposium Series, và trong *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Các hợp chất theo sáng chế có thể tạo thành hydrat hoặc solvat. Chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết rằng hợp chất tích điện tạo thành loại được hydrat hoá khi được làm đông khô nhanh với nước, hoặc tạo thành loại được solvat hóa khi được cô trong dung dịch với dung môi hữu cơ thích hợp. Các hợp chất theo sáng chế bao gồm hydrat hoặc solvat của hợp chất đã được liệt kê.

Một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng không được solvat hóa cũng như được solvat hóa với dung môi được dụng như nước, etanol, và các dung môi tương tự, và dự định rằng sáng chế bao gồm cả dạng được solvat hóa và không được solvat hóa. "Solvat" nghĩa là sự kết hợp vật lý của hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều phân tử dung môi. Sự kết hợp vật lý này bao gồm các mức độ thay đổi của liên kết ion và liên kết cộng hóa trị, bao gồm liên kết hydro. Trong một số trường hợp nhất định, solvat sẽ có khả năng phân tách, ví dụ, khi một hoặc nhiều phân tử dung môi được kết hợp trong mạng tinh thể của chất rắn kết tinh. "Solvat" gồm cả solvat pha dung dịch và solvat có thể tách riêng. Ví dụ không giới hạn về các solvat thích hợp bao gồm etanolat, metanolat, và các solvat tương tự. "Hydrat" là solvat trong đó phân tử dung môi là H₂O.

Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất vòng pyridin ngưng tụ có 5-6 cạnh như hợp chất imidazopyrazin và imidazotriazin hoặc muối được dụng của chúng có công thức chung I trong hỗn hợp với chất bổ trợ được dụng và tùy ý tác nhân trị liệu khác. Chất bổ trợ phải “chấp nhận được” theo nghĩa tương hợp với các thành phần khác của hợp phần và không có hại cho người nhận chúng.

Sáng chế còn bao gồm hợp chất có công thức I kết hợp với một hoặc nhiều thuốc khác. Hợp phần bao gồm, ví dụ, các hợp phần thích hợp để dùng qua đường miệng, dưới lưỡi, dưới da, tĩnh mạch, trong cơ, qua mũi, khu trú, hoặc trực tràng, và các đường dùng tương tự, tất cả ở dạng liều đơn vị để sử dụng.

Để dùng qua đường miệng, hoạt chất có thể có mặt dưới dạng các đơn vị riêng biệt, như viên nén, viên nang, bột, hạt, dung dịch, huyền phù, và các dạng tương tự.

Để dùng ngoài đường tiêu hóa, dược phẩm theo sáng chế có thể có mặt trong các đồ chứa liều đơn vị hoặc đa liều, ví dụ, các chất lỏng tiêm với lượng định trước, ví dụ, trong lọ nhỏ và ống thuốc tiêm đã được bịt kín, và cũng có thể được bảo quản trong điều kiện được làm khô đông lạnh (được làm đông khô nhanh) chỉ cần bổ sung chất mang lỏng vô trùng, ví dụ nước, trước khi sử dụng.

Được trộn với các chất hỗ trợ dược dụng như vậy, ví dụ, như được mô tả trong tài liệu tham khảo chuẩn, Gennaro, A.R. et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th Edition., Lippincott Williams & Wilkins, 2000, nhất là xem Phần 5: Pharmaceutical Manufacturing), hoạt chất có thể được ép thành đơn vị liều rắn, như viên tròn, viên nén, hoặc được xử lý thành viên nang hoặc thuốc đạn. Bằng các chất lỏng dược dụng, hoạt chất có thể được áp dụng dưới dạng hợp phần lỏng, ví dụ, dưới dạng chế phẩm tiêm, ở dạng dung dịch, huyền phù, nhũ tương, hoặc dưới dạng phun xịt, ví dụ, xịt mũi.

Để bào chế đơn vị liều rắn, việc sử dụng các chất phụ gia thông thường như chất độn, chất màu, chất kết dính polyme và các chất tương tự được bao gồm. Nhìn chung, chất phụ gia được dụng bất kỳ mà không gây ảnh hưởng cho chức năng của hoạt chất có thể được sử dụng. Chất mang thích hợp mà hoạt chất theo sáng chế có thể được sử dụng dưới dạng hợp phần rắn bao gồm lactoza, tinh bột, dẫn xuất xenluloza và các chất tương tự, hoặc hỗn hợp của chúng, được sử dụng với lượng thích hợp. Để dùng ngoài đường tiêu hóa, huyền phù nước, dung dịch nước muối đẳng trương và dung dịch tiêm được vô trùng có thể được sử dụng, chứa chất phân tán và/hoặc chất thẩm ướt dược dụng, như propylen glycol hoặc butylen glycol.

Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm, như được mô tả trên đây, kết hợp với vật liệu đóng gói thích hợp cho dược phẩm này, vật liệu đóng gói này bao gồm hướng dẫn sử dụng dược phẩm cho các ứng dụng như được mô tả trên đây.

Liều lượng chính xác và chế độ sử dụng hoạt chất, hoặc dược phẩm chứa chúng, có thể thay đổi theo hợp chất cụ thể, đường dùng thuốc, và độ tuổi và tình trạng bệnh của cá thể được dùng thuốc.

Nhìn chung, việc sử dụng ngoài đường tiêu hóa đòi hỏi liều lượng thấp hơn so với các phương pháp sử dụng khác mà phụ thuộc nhiều hơn vào mức độ hấp thu. Tuy nhiên, liều lượng dùng cho người tốt hơn là chứa 0,0001-25 mg cho mỗi kg thể trọng. Liều lượng mong muốn có thể có mặt dưới dạng một liều hoặc dưới dạng nhiều liều chia nhỏ được dùng ở các khoảng thời gian thích hợp trong ngày, hoặc, trong trường hợp của nữ, dưới dạng các liều được dùng ở các khoảng thời gian thích hợp hằng ngày trong suốt chu kỳ kinh nguyệt. Liều lượng cũng như chế độ sử dụng có thể khác nhau giữa nam và nữ.

Trong hợp chất có Công thức chung I, nguyên tử có thể thể hiện độ giàu đồng vị tự nhiên của chúng, hoặc một hoặc nhiều nguyên tử có thể được làm giàu nhân tạo trong chất 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 được dự định bao gồm tất cả các biến đổi đồng vị thích hợp của hợp chất có công thức chung I. Ví dụ, các dạng đồng vị khác nhau của hydro (H) bao gồm proti (^1H) và đơteri (^2H). Proti là chất đồng vị hydro chiếm ưu thế được tìm thấy trong tự nhiên. Việc làm giàu đối với đơteri có thể thu được một số ưu điểm trị liệu nhất định, như làm tăng chu kỳ bán rã in vivo hoặc làm giảm yêu cầu liều lượng, hoặc có thể tạo ra hợp chất hữu ích dùng làm chuẩn để xác định đặc điểm mẫu sinh học. Hợp chất được làm giàu về mặt đồng vị trong công thức chung I có thể được điều chế mà không cần thử nghiệm quá mức bằng các kỹ thuật thông thường đã biết với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này hoặc bằng các quy trình tương tự với các quy trình được mô tả trên Sơ đồ và Ví dụ trong bản mô tả này bằng cách sử dụng chất phản ứng và/hoặc hợp chất trung gian được làm giàu về mặt đồng vị thích hợp.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong trị liệu.

Khía cạnh khác của sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất vòng pyridin ngưng tụ có 5-6 cạnh hoặc muối được dùng của chúng, có công thức chung I để sản xuất thuốc được sử dụng điều trị các bệnh qua trung gian Btk hoặc các tình trạng bệnh qua trung gian Btk.

Khía cạnh khác của sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất vòng pyridin ngưng tụ có 5-6 cạnh hoặc muối được dùng của chúng có công thức chung I để sản xuất thuốc được sử dụng điều trị các rối loạn tế bào B mạn tính trong đó các tế bào T đóng vai trò quan trọng.

Theo khía cạnh khác sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất vòng pyridin ngưng tụ có 5-6 cạnh như hợp chất 8-amino-imidazo[1,5-a]pyrazin và 4-amino-imidazo[1,5-f][1,2,4]triazin có công thức chung I để sản xuất thuốc được sử dụng điều trị các bệnh hoặc các tình trạng bệnh qua trung gian Btk. Các điều trị này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, điều trị u lympho tế bào B do sự truyền tín hiệu thụ thể tế bào B hoạt động mạn tính gây ra.

Do vậy, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong các phương pháp điều trị để điều trị hoặc ngăn ngừa các bệnh, các rối loạn qua trung gian Tyrosin kinaza Bruton (Btk). Các rối loạn qua trung gian Btk hoặc tình trạng bệnh qua trung gian Btk trong bản mô tả này nghĩa là tình trạng bệnh bất kỳ hoặc tình trạng bệnh có hại khác trong đó các tế bào B, các dưỡng bào, các tế bào tủy hoặc tế bào hủy xương đóng vai trò trung tâm. Các bệnh này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh miễn dịch, bệnh tự miễn và bệnh viêm, dị ứng, bệnh lây nhiễm, rối loạn tiêu xương và các bệnh tăng sinh.

Bệnh miễn dịch, bệnh tự miễn và bệnh viêm có thể được điều trị hoặc được ngăn ngừa bằng hợp chất theo sáng chế bao gồm bệnh thấp khớp (ví dụ, viêm khớp dạng thấp, viêm khớp do bệnh vẩy nến, viêm khớp nhiễm khuẩn, viêm khớp tiến triển mạn tính, viêm khớp biến dạng, bệnh viêm xương-khớp, viêm khớp do chấn thương, viêm khớp thống phong, hội chứng Reiter, viêm đa sụn, viêm màng hoạt dịch cấp và viêm đốt sống), viêm thận tiểu cầu (có hoặc không có hội chứng hư thận), các rối loạn huyết học tự miễn (ví dụ, thiếu máu tan huyết, thiếu máu bất sản, giảm lượng tiểu cầu tự phát, và giảm bạch cầu trung tính), viêm dạ dày tự miễn, và bệnh viêm ruột tự miễn (ví dụ, viêm loét đại tràng và bệnh Crohn), bệnh vật chủ chống mảnh ghép, sự đào thải

dị ghép, viêm tuyến giáp mạn tính, bệnh Graves, bệnh cứng bì, bệnh đái tháo đường (typ 1 và typ 2), bệnh viêm gan hoạt động (cấp tính và mạn tính), viêm tụy, xơ gan mật nguyên phát, bệnh nhược cơ năng, bệnh xơ cứng rải rác, luput ban đỏ toàn thân, bệnh vẩy nến, bệnh viêm da dị ứng, bệnh viêm da do tiếp xúc, eczema, bệnh chấy ngứa ở da, viêm mạch (ví dụ, bệnh Behcet), suy thận mạn tính, hội chứng Stevens-Johnson, chứng đau do bệnh viêm, bệnh spru tự phát, bệnh suy mòn, bệnh sacoit, hội chứng Guillain-Barré, viêm màng mạch nhỏ, viêm kết mạc, viêm giác-kết mạc, viêm tai giữa, bệnh nha chu, chứng xơ hóa kẽ phổi, bệnh hen, bệnh viêm phế quản, viêm mũi, viêm xoang, bệnh bụi phổi, hội chứng hở van động mạch chủ, tràn khí phổi, bệnh xơ hoá phổi, bệnh nhiễm bụi silic, bệnh phổi viêm mạn tính (ví dụ, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính) và các bệnh viêm hoặc tắc nghẽn đường thở khác.

Bệnh dị ứng có thể được điều trị hoặc được ngăn ngừa bao gồm, trong số các bệnh khác, dị ứng với thức ăn, chất phụ gia thực phẩm, chất độc của côn trùng, bụi, ve bét, phấn hoa, nguyên liệu của động vật và chất gây dị ứng khi tiếp xúc, bệnh hen dị ứng quá mẫn typ I, viêm mũi dị ứng, viêm kết mạc dị ứng.

Các bệnh lây nhiễm có thể được điều trị hoặc được ngăn ngừa bao gồm, trong số các bệnh khác, bệnh nhiễm trùng, sốt do nhiễm khuẩn, sốt nội độc tố, bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn Gram âm, bệnh ly trực khuẩn, viêm màng não, sốt rét thể não, viêm phổi, bệnh lao, viêm cơ tim do virus, bệnh viêm gan do virus (bệnh viêm gan A, bệnh viêm gan B và bệnh viêm gan C), lây nhiễm HIV, viêm võng mạc do cytomegalovirus gây ra, bệnh cúm, ecpet, điều trị các nhiễm khuẩn có liên quan đến các vết bỏng nghiêm trọng, chứng đau cơ do nhiễm khuẩn gây ra, bệnh suy mòn thứ phát do nhiễm khuẩn, và các nhiễm khuẩn do virus ở thú y như lentivirus, virus gây viêm khớp ở dê, virus visna-maedi, virus gây suy giảm miễn dịch ở mèo, virus gây suy giảm miễn dịch ở bò hoặc virus gây suy giảm miễn dịch ở chó.

Rối loạn tiêu xương có thể được điều trị hoặc được ngăn ngừa bao gồm, trong số các bệnh khác, bệnh loãng xương, bệnh viêm xương-khớp, viêm khớp do chấn thương, viêm khớp thống phong và các bệnh về xương có liên quan đến đa u tủy.

Các bệnh tăng sinh có thể được điều trị hoặc được ngăn ngừa bao gồm, trong số các bệnh khác, u lympho không phải Hodgkin (cụ thể, các kiểu phụ của u lympho tế bào B lớn tỏa rộng (DLBCL) và u lympho tế bào vỏ (MCL)), bệnh bạch cầu lympho

bào mạn tính tế bào B và bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp (ALL) với tế bào B trưởng thành, cụ thể là ALL.

Cụ thể, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị u lympho tế bào B do sự truyền tín hiệu thụ thể tế bào B hoạt động mạn tính gây ra.

Sự ức chế hoạt tính kinaza có thể được xác định bằng cách sử dụng Thử nghiệm kim loại cố định đối với thử nghiệm Phosphochemical (IMAP). IMAP là thử nghiệm phân cực huỳnh quang đồng nhất (FP) dựa trên sự bắt giữ ái lực cơ chất peptit được phosphoryl hoá. IMAP sử dụng cơ chất peptit được đánh dấu huỳnh quang mà, trong quá trình phosphoryl hóa bởi protein kinaza, liên kết với các hạt nano IMAP, mà được tạo dẫn xuất với phức chất kim loại hóa trị ba. Liên kết gây ra sự thay đổi tốc độ chuyển động phân tử của peptit, và dẫn đến làm tăng giá trị FP quan sát thấy đối với chất đánh dấu florescein được gắn với cơ chất peptit.

Hoạt tính Btk cũng có thể được xác định trong các dòng tế bào B như các tế bào Ramos hoặc trong các thử nghiệm tế bào sơ cấp, ví dụ, PBMC hoặc máu toàn phần từ người, khỉ, chuột cống hoặc chuột nhắt hoặc tế bào lách đã được tách từ khỉ, chuột cống hoặc chuột nhắt. Việc ức chế hoạt tính Btk có thể được nghiên cứu bằng cách đo sự sản xuất MIP1 β do kháng IgM gây ra (Ramos, PBMC, tế bào lách), sự phosphoryl hóa Btk và PLC γ 2 do H₂O₂ gây ra (các tế bào Ramos), hoặc sự tăng sinh tế bào B do kháng IgM gây ra hoặc sự biểu hiện CD86 trên các tế bào B sơ cấp (PBMC và tế bào lách).

Sự điều hòa hoạt tính Btk cũng có thể được xác định trên dưỡng bào của người, khỉ, chuột cống hoặc chuột nhắt sau khi hoạt hóa quá trình mất hạt do Fc ϵ R gây ra, sự sản xuất xytokin và sự biểu hiện bề mặt tế bào do CD63 gây ra.

Hơn nữa, sự điều hòa hoạt tính Btk có thể được xác định trên các bạch cầu đơn nhân to CD14⁺ được biệt hóa sau khi xử lý bằng M-CSF đối với các tế bào huỷ xương và được hoạt hóa bằng RANKL.

Hoạt tính của chất ức chế Btk có thể được nghiên cứu ở tế bào lách của chuột nhắt sau khi dùng in vivo. Trong thử nghiệm tiêu biểu, chuột nhắt có thể được làm chết bình yên 3 giờ sau khi dùng hợp chất. Lá lách có thể được chiết từ chuột nhắt đã được xử lý để tách tế bào lách. Tế bào lách có thể được dàn mỏng trong các đĩa nuôi

cây có 96 lỗ và được kích thích bằng kháng IgM, không bổ sung tiếp các hợp chất. Sự kích thích tế bào B do kháng IgM gây ra và sự ức chế chúng bởi chất ức chế Btk có thể được xác định bởi sự tăng sinh tế bào B, sự sản xuất MIP1 β hoặc sự biểu hiện của CD86 trên các tế bào B CD19+ tế bào lách.

Hiệu quả của chất ức chế Btk cũng có thể được nghiên cứu trong mô hình thử nghiệm bệnh khớp do collagen gây ra ở chuột nhắt bằng cách sử dụng protocol trị liệu trong đó bắt đầu điều trị sau sự bắt đầu của bệnh, xác định điểm số bệnh, phân tích tia X về sự phá hủy xương, sự phá vỡ sụn và nghiên cứu mô các khớp.

Hiệu quả của chất ức chế Btk đến quá trình điều hòa dưỡng bào đã được hoạt hóa có thể được nghiên cứu in vivo bằng cách sử dụng mô hình thử nghiệm tính phản vệ ở da thụ động.

Mức độ ảnh hưởng của chất ức chế Btk đến sự tiêu xương in vivo có thể được nghiên cứu bằng cách sử dụng mô hình thử nghiệm OVX ở chuột cống. Trong mô hình thử nghiệm này, các động vật bị cắt bỏ buồng trứng phát triển các triệu chứng của bệnh loãng xương mà có thể được điều hòa bằng cách sử dụng chất ức chế Btk.

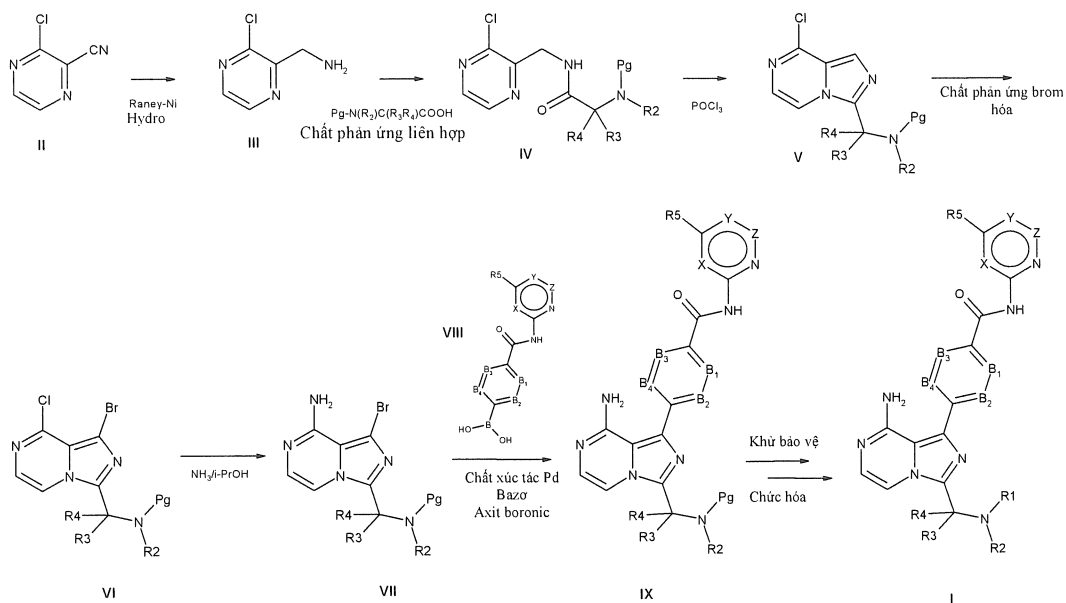
Quy trình tổng hợp chung

Dẫn xuất 8-amino-imidazo[1,5-a]pyrazin và 4-amino-imidazo[1,5-f][1,2,4]triazin theo sáng chế có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực hóa học hữu cơ. Xem, ví dụ, J. March, 'Advanced Organic Chemistry' 4th Edition, John Wiley and Sons. Trong các quy trình tổng hợp, có thể cần thiết và/hoặc mong muốn bảo vệ nhóm nhạy cảm hoặc dễ phản ứng trên bất kỳ trong số các phân tử có liên quan. Điều này đạt được bởi các nhóm bảo vệ thông thường, như các nhóm được mô tả trong T.W. Greene and P.G.M. Wutts 'Protective Groups in Organic Synthesis' 3rd Edition, John Wiley and Sons, 1999. Nhóm bảo vệ tùy ý được loại bỏ ở giai đoạn thuận tiện tiếp theo bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này.

Sản phẩm của phản ứng tùy ý được tách riêng và được tinh chế, nếu muốn, bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường, nhưng không giới hạn ở, lọc, chưng cất, kết tinh, sắc ký và các kỹ thuật tương tự. Các nguyên liệu này tùy ý được xác định đặc

điểm bằng cách sử dụng các biện pháp thông thường, bao gồm các hằng số vật lý và số liệu quang phổ.

Hợp chất 8-amino-imidazo[1,5-a]pyrazin có công thức I, trong đó R_1 - R_5 có nghĩa đã được xác định trước đó, có thể được điều chế bằng các con đường tổng hợp chung được thể hiện trên Sơ đồ I



Sơ đồ I

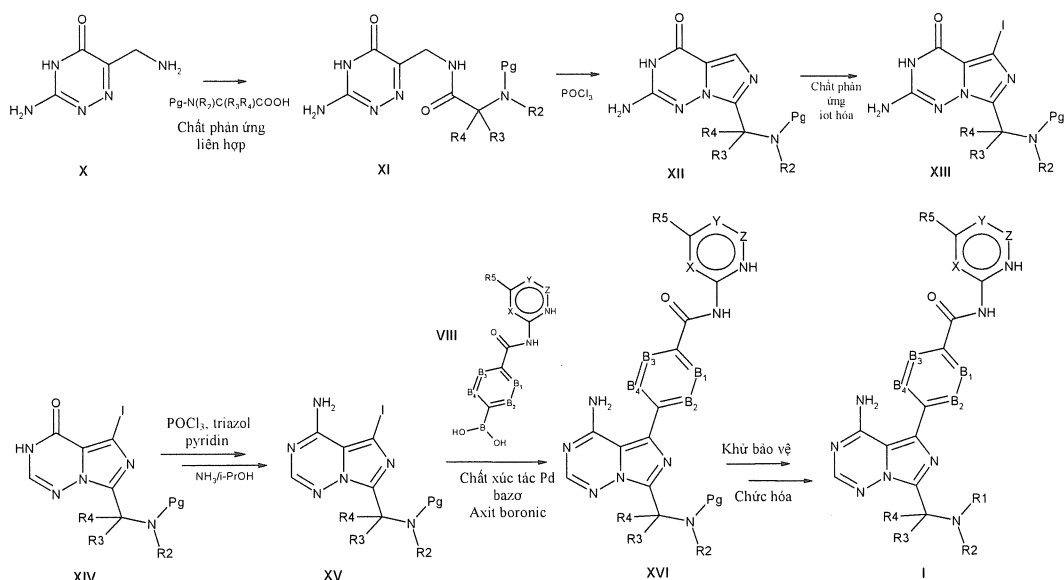
Việc khử 3-clopyrazin-2-carbonitril (II) có thể được thực hiện bằng cách hydro hóa với sự có mặt của hệ chất xúc tác và dung môi thích hợp, ví dụ Raney-Niken để tạo ra (3-clopyrazin-2-yl)metanamin (III). Hợp chất này sau đó có thể được phản ứng với axit amin được bảo vệ amin thích hợp. Phản ứng của $\text{Cbz-N(R}_2\text{)CR}_3\text{R}_4\text{COOH}$ có thể được tiến hành trong dung môi như DMF, THF hoặc DCM với sự có mặt của bazơ như DIPEA, N-metylmorpholin, 4-DMAP hoặc trietylamin và với sự có mặt của chất phản ứng liên hợp như PyBOP, TBTU, EDCI hoặc HATU để tạo thành N-((3-clopyrazin-2-yl)methyl)amit IV. Việc đóng vòng clopyrazin IV có thể được thực hiện bằng cách sử dụng chất phản ứng ngưng tụ như phospho oxycloclorua trong các điều kiện gia nhiệt để tạo ra dẫn xuất 8-cloimidazo[1,5-a]pyrazin V. Sự brom hóa tiếp theo có thể được thực hiện bằng cách sử dụng brom hoặc N-bromosuccinimide trong dung môi thích hợp như DCM hoặc DMF ở nhiệt độ thích hợp để thu được hợp chất có công thức VI. Dẫn xuất 8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin (VII) có thể được điều chế từ hợp chất VI bằng cách sử dụng amoniac (khí) trong isopropanol ở nhiệt độ cao trong bình

áp suất (>4 atm). Hợp chất có công thức IX có thể được điều chế từ hợp chất có công thức VII sử dụng axit boronic thích hợp hoặc pinacol este (VIII), với sự có mặt của hệ chất xúc tác paladi và dung môi thích hợp, ví dụ, phức chất bis(diphenylphosphino)feroxen paladi(II)clorua hoặc tetrakis(triphenylphosphin) paladi(0) với sự có mặt của kali cacbonat trong đioxan/nước tạo ra hợp chất có công thức IX. Cuối cùng, tách nhóm bảo vệ của hợp chất có công thức IX tạo ra amin không được bảo vệ mà sau khi chức hóa, bằng cách sử dụng phương pháp đã biết trong lĩnh vực, với đầu đạn thích hợp với các nghĩa đã được định nghĩa trước đó, tạo ra hợp chất có công thức I. Ví dụ về phương pháp bảo vệ như vậy là việc sử dụng nhóm bảo vệ benzyloxycarbonyl để bảo vệ amin từ axit amin được sử dụng, và sau sự khử bảo vệ với 33% HBr/HOAc hoặc HCl đặc thu được amin.

Axit amin $\text{HN}(\text{R}_2)\text{CR}_3\text{R}_4\text{COOH}$ là có trên thị trường hoặc chúng có thể được điều chế một cách dễ dàng bằng cách sử dụng phương pháp đã biết với chuyên gia hóa học hữu cơ, để đưa vào nhóm bảo vệ như benzyloxycarbonyl hoặc tert-butyloxycarbonyl.

Các chất xúc tác paladi và các điều kiện để tạo ra pinacol este hoặc để liên hợp axit boronic hoặc pinacol este với 1-bromimidazo[1,5-a]pyrazin-8-amin là đã biết với chuyên gia hóa học hữu cơ – xem, ví dụ, Ei-ichi Negishi (Editor), Armin de Meijere (Associate Editor), Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 2002.

Hợp chất 4-amino-imidazo[1,5-f][1,2,4]triazin có công thức I, trong đó $\text{R}_1\text{-R}_5$ có nghĩa đã được xác định trước đó, có thể được điều chế bằng các con đường tổng hợp chung được thể hiện trên Sơ đồ II



Sơ đồ II

Nguyên liệu 3-amino-6-(aminometyl)-1,2,4-triazin-5(4H)-on X có thể được điều chế qua phản ứng ngưng tụ của etyl brompyruvat, đibenzylamin, và aminoguanidin cacbonat, tiếp đó là khử benzyl hóa thông qua sự hydro hóa trên chất xúc tác Pd-C [Mitchel, W.L. et al, J. Heterocycl. Chem. 21 (1984) pp697]. Hợp chất này sau đó có thể được phản ứng với axit amin được bảo vệ amin thích hợp. Phản ứng Cbz-N(R₂)CR₃R₄)COOH có thể được tiến hành trong dung môi như DMF, THF hoặc DCM với sự có mặt của bazơ như DIPEA, N-metylmorpholin, 4-DMAP hoặc triethylamin và với sự có mặt của chất phản ứng liên hợp như PyBOP, TBTU, EDCI hoặc HATU để tạo ra N-((3-amino-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl)metyl)amit XI. Việc đóng vòng amino-triazinon XI có thể được thực hiện bằng cách sử dụng chất phản ứng ngưng tụ như phospho oxyclorua trong các điều kiện gia nhiệt để tạo ra dẫn xuất 2-aminoimidazo[1,5-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on XII. Sự iot hóa tiếp theo có thể được thực hiện bằng cách sử dụng iot hoặc N-iodosuccinimit trong dung môi thích hợp như DCM hoặc DMF ở nhiệt độ thích hợp để thu được hợp chất có công thức XIII. Việc loại bỏ nhóm 2-amino trong dẫn xuất 2-aminoimidazo[1,5-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on XIII có thể được thực hiện bằng cách sử dụng t-butyl nitrit trong dung môi như DMF/THF ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra dẫn xuất imidazo[1,5-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on XIV. Dẫn xuất 4-amino-imidazo[1,5-f][1,2,4]triazin (XV) có thể được điều chế từ hợp chất XIV bằng cách sử dụng phospho oxyclorua, 1,2,4-triazol trong pyridin và sự phân hủy amoniac tiếp theo với amoniac (khí) trong isopropanol ở nhiệt độ trong

phòng. Hợp chất có công thức XVI có thể được điều chế từ hợp chất có công thức XV bằng cách sử dụng axit boronic thích hợp hoặc pinacol este (VIII), với sự có mặt của hệ chất xúc tác paladi thích hợp và dung môi, ví dụ phức chất bis(điphenylphosphino)feroxen paladi(II)clorua hoặc tetrakis(triphenylphosphin) paladi(0) với sự có mặt của kali cacbonat trong đioxan/nước tạo ra hợp chất có công thức XVI. Cuối cùng, tách nhóm bảo vệ của hợp chất có công thức XVI tạo ra amin chưa được bảo vệ mà sau khi chức hóa, bằng cách sử dụng phương pháp đã biết trong lĩnh vực, với đầu đạn thích hợp với các nghĩa đã được định nghĩa trước đó, tạo ra hợp chất có công thức I. Ví dụ về phương pháp bảo vệ như vậy là việc sử dụng nhóm bảo vệ benzyloxycarbonyl để bảo vệ amin từ axit amin được sử dụng, và sau sự khử bảo vệ với 33% HBr/HOAc hoặc HCl đặc tạo ra amin.

Axit amin $\text{HN}(\text{R}_2)\text{CR}_3\text{R}_4\text{COOH}$ là có trên thị trường hoặc chúng có thể được điều chế một cách dễ dàng bằng cách sử dụng phương pháp đã biết với chuyên gia hóa học hữu cơ, để đưa vào nhóm bảo vệ như benzyloxycarbonyl hoặc tert-butyloxycarbonyl.

Các chất xúc tác paladi và các điều kiện để tạo ra pinacol este hoặc để liên hợp axit boronic hoặc pinacol este với 5-iodoimidazo[1,5-f][1,2,4]triazin-4-amin là đã biết với chuyên gia hóa học hữu cơ – xem, ví dụ, Ei-ichi Negishi (Editor), Armin de Meijere (Associate Editor), Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 2002.

Sáng chế cũng bao gồm trong phạm vi của nó tất cả các dạng đồng phân lập thể của dẫn xuất 8-amino-imidazo[1,5-a]pyrazin và 4-amino-imidazo[1,5-f][1,2,4]triazin theo sáng chế thu được, ví dụ, do hiện tượng đồng phân cấu hình hoặc hình học. Các dạng chất đồng phân lập thể như vậy là chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cis và trans v.v.. Ví dụ trong đó axit azepan-2-carboxylic được dùng làm axit amin, tồn tại hỗn hợp của hai chất đồng phân đối ảnh. Trong trường hợp các chất đồng phân lập thể riêng rẽ của hợp chất có công thức I hoặc các muối hoặc các solvat của chúng, sáng chế bao gồm các chất đồng phân lập thể nêu trên về cơ bản không có, tức là kết hợp ít hơn 5%, tốt hơn nếu ít hơn 2% và cụ thể ít hơn 1% chất đồng phân lập thể khác. Hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể theo tỷ lệ bất

kỳ, ví dụ hỗn hợp racemic chứa các lượng về cơ bản bằng nhau của hai chất đồng phân đối ảnh, cũng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Đối với các hợp chất không đối xứng, phương pháp tổng hợp không đối xứng nhờ đó các chất đồng phân lập thể tinh khiết thu được là đã được biết đến trong lĩnh vực này, ví dụ tổng hợp với sự cảm ứng không đối xứng, tổng hợp bắt đầu từ hợp chất trung gian không đối xứng, sự chuyển hóa bằng enzym chọn lọc đối ảnh, phân tách các chất đồng phân lập thể sử dụng sắc ký trên môi trường không đối xứng. Các phương pháp này được mô tả trong Chirality In Industry (được biên tập bởi A.N. Collins, G.N. Sheldrake và J. Crosby, 1992; John Wiley). Tương tự, các phương pháp để tổng hợp chất đồng phân hình học cũng đã được biết trong lĩnh vực này.

Dẫn xuất 8-amino-imidazo[1,5-a]pyrazin và 4-amino-imidazo[1,5-f][1,2,4]triazin theo sáng chế, mà có thể ở dạng bazơ tự do, có thể được tách ra từ hỗn hợp phản ứng dưới dạng muối được dùng. Các muối được dùng này cũng có thể thu được bằng cách xử lý bazơ tự do có công thức I bằng axit hữu cơ hoặc vô cơ như hydro clorua, hydro bromua, hydro iotua, axit sulfuric, axit phosphoric, axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit maleic, axit malonic, axit metansulphonic, axit fumaric, axit succinic, axit tartaric, axit citric, axit benzoic, và axit ascorbic.

Dẫn xuất 8-amino-imidazo[1,5-a]pyrazin và 4-amino-imidazo[1,5-f][1,2,4]triazin theo sáng chế cũng tồn tại ở dạng vô định hình. Nhiều dạng tinh thể cũng có thể tồn tại. Tất cả các dạng vật lý này đều được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Việc điều chế các solvat thường đã được biết. Do vậy, ví dụ, M. Caira et al, J. Pharmaceutical Sci., 93(3), 601-611 (2004) mô tả việc điều chế các solvat của fluconazol kháng nấm trong etyl axetat cũng như từ nước. Việc điều chế tương tự các solvat, hemisolvat, hydrat và các solvat tương tự được mô tả bởi E. C. van Tonder et al, AAPS PharmSciTech., 5(1), article 12 (2004); và A. L. Bingham et al, Chem. Commun. 603-604 (2001). Quy trình tiêu biểu, không nhằm giới hạn, bao gồm hòa tan hợp chất theo sáng chế với lượng mong muốn của dung môi mong muốn (dung môi hữu cơ hoặc nước hoặc hỗn hợp của chúng) ở nhiệt độ cao hơn nhiệt độ môi trường, và làm nguội dung dịch ở tốc độ đủ để tạo thành tinh thể mà sau đó được tách bằng

phương pháp tiêu chuẩn. Các kỹ thuật phân tích như, ví dụ, quang phổ IR, cho thấy sự có mặt của dung môi (hoặc nước) trong tinh thể dưới dạng solvat (hoặc hydrat).

Sáng chế cũng bao gồm hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị theo sáng chế mà giống với các hợp chất được trích dẫn trong bản mô tả này, nhưng thực tế một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối thường được tìm thấy trong tự nhiên. Ví dụ về các chất đồng vị mà có thể được đưa vào trong hợp chất theo sáng chế bao gồm các chất đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo và clo, như tương ứng là ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , và ^{36}Cl .

Một số hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị có công thức I nhất định (ví dụ, các hợp chất được đánh dấu bằng ^3H và ^{14}C) là hữu ích trong các thử nghiệm phân phối hợp chất và/hoặc cơ chất trong mô. Các chất đồng vị được triti hóa (tức là, ^3H) và cacbon-14 (tức là, ^{14}C) là đặc biệt được ưu tiên do sự dễ điều chế và phát hiện của chúng. Ngoài ra, việc thay thế bằng các chất đồng vị nặng hơn như đoteri (tức là, ^2H) có thể thu được một số ưu điểm trị liệu nhất định do độ ổn định trao đổi chất lớn hơn (ví dụ, chu kỳ bán rã in vivo tăng hoặc yêu cầu liều lượng giảm) và do đó có thể được ưu tiên trong một số trường hợp. Hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị có công thức I nhìn chung có thể được điều chế bằng các quy trình tương tự với các quy trình được mô tả trên các Sơ đồ và/hoặc trong các Ví dụ dưới đây trong bản mô tả này, bằng cách thay thế chất phản ứng được đánh dấu bằng đồng vị thích hợp cho chất phản ứng không được đánh dấu bằng đồng vị.

Sáng chế được minh họa bởi các ví dụ sau.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau là các phương án minh họa của sáng chế, không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế theo cách bất kỳ. Chất phản ứng là có trên thị trường hoặc được điều chế theo các quy trình nêu trong tài liệu chuyên ngành.

Phổ khối: Phổ phun điện được ghi trên khối phổ kế tứ cực đơn Applied Biosystems API-165 theo kiểu ion dương và ion âm xen kẽ sử dụng Bơm dòng. Khoảng khối lượng là 120-2000 Da và được quét với tốc độ bước là 0,2 Da và điện thế mao dẫn được đặt là 5000 V. Khí N_2 được sử dụng để phun.

Bộ dò Phổ kế LC-MS (Waters): PDA (200-320 nm), Bộ dò khối lượng: ZQ

Dung môi rửa giải: A: axetonitril với 0,05% axit trifloaxetic, B: axetonitril / nước = 1/9 (thể tích/thể tích) với 0,05% axit trifloaxetic

Phương pháp LCMS (A)

Cột 1: Chromolith Performance, RP-18e, 4,6x100 mm,

Phương pháp gradien: Dòng: 4mL/phút

Thời gian (phút)	A (%)	B (%)
0,00	100	0
3,60	0	100
4,00	0	100
4,05	100	0
6,00	100	0

Phương pháp LCMS (B)

Cột 2: XBridge C18, 3,5 μ m, 4,6x20mm

Phương pháp gradien: Dòng: 4 ml/phút

Thời gian (phút)	A (%)	B (%)
0,0	100	0
1,60	0	100
3,10	0	100
3,20	100	0
5,00	100	0

UPLC: Hệ thống Water acquity UPLC; Cột: BEH C18 1,7 μ m, 2,1 x 100 mm,
Bộ dò: PDA (200-320 nm), Bộ dò khối lượng: SQD

Dung môi rửa giải: A: axetonitril với 0,035% axit trifloaxetic, B: axetonitril / nước = 1/9 (thể tích/thể tích) với 0,035% axit trifloaxetic

Phương pháp	UPLC (A)	UPLC (B)	UPLC (C)
-------------	----------	----------	----------

	Phương pháp 60_100		Phương pháp 40_80		Phương pháp 0_60	
	Dòng: 0,75mL/phút		Dòng: 0,65mL/phút		Dòng: 0,60mL/phút	
Thời gian (phút)	A (%)	B (%)	A (%)	B (%)	A (%)	B (%)
0,0	40	60	60	40	100	0
3,00	0	100	20	80	40	60
3,20	0	100	0	100	0	100
3,69	0	100	0	100	0	100
3,70	40	60	60	40	100	0

HPLC điều chế được tiến hành trên cột (50 x 10 mm ID, 5 μ m, Xterra Prep MS C18) ở tốc độ dòng bằng 5 ml/phút, thể tích phun 500 μ l, ở nhiệt độ trong phòng và dò UV ở 210 nm.

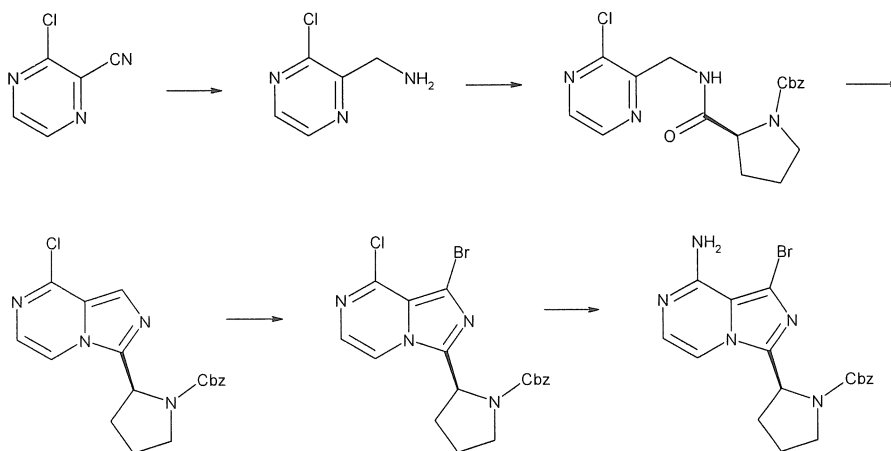
Các chữ viết tắt dưới đây được sử dụng trong toàn bộ bản mô tả này đối với thuật ngữ hóa học:

HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluronihexafluorophosphat
Cbz	Benzyloxycarbonyl
DMF	N,N-dimetylformamit
DCM	điclorometan
EtOAc	Etyl axetat
DIPEA	N,N-Diisopropyletylamin
THF	Tetrahydrofuran
EtOH	Etanol
EDCI.HCl	1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimitt. hydroclorua
4-DMAP	4-dimetylamino pyridin
PyBOP	O-benzotriazol-1-yl-oxy-trispyrolidinophosphoni hexafluorophosphat

TBTU	O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetrametyluroni tetraflororat
HBr	Hyđro bromua
HCl	Hyđro clorua
HOAc	Axit axetic
Z	Benzyloxycacbonyl
Pro	Prolin
POCl ₃	Phospho oxyclorua
HPLC	Sắc ký lỏng cao áp
UPLC	
LiHMDS	Lithi hexametyldisilazit
MeOH	Metanol
Gly	Glyxin
Ala	Alanin
n-BuLi	n-butyllithi
CO ₂	Cacbon đioxit

Tên của các sản phẩm cuối cùng trong các Ví dụ được tạo ra bằng cách sử dụng Chemdraw Ultra (phiên bản 9.0.7).

Hợp chất trung gian 1



(S)-benzyl 2-(8-amino-1-bromimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)pyrrolidin-1-carboxylat

(a) (3-clopyrazin-2-yl)metanamin.hydroclorua

Bổ sung Niken Raney (50% huyền phù đặc trong nước, 70 g, 409 mmol) vào dung dịch chứa 3-clopyrazin-2-cacbonitril (160 g, 1,147 mol) trong axit axetic (1,5 L). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 4 bar hydro ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Niken Raney được loại bỏ bằng cách lọc trên decalit và phần dịch lọc được cô dưới áp suất giảm và được đông làm bay hơi với toluen. Chất rắn màu nâu còn lại được hòa tan trong etyl axetat ở nhiệt độ 50°C và được làm lạnh trên bề nước đá. Dung dịch hydro clorua nồng độ 2M trong diethyl ete (1,14 L) được bổ sung trong 30 phút. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua cuối tuần. Các tinh thể được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng diethyl ete và được làm khô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ 40°C. Sản phẩm chất rắn màu nâu thu được được hoà tan trong metanol ở nhiệt độ 60°C. Hỗn hợp được lọc và được cô một phần, được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng và diethyl ete (1000 ml) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất rắn tạo thành được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng diethyl ete và được làm khô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ 40°C để tạo ra 153,5 g (3-clopyrazin-2-yl)metanamin.hydroclorua dưới dạng chất rắn màu nâu (74,4%, hàm lượng 77%).

(b) (S)-benzyl 2-((3-clopyrazin-2-yl)methylcarbamoyl)pyrrolidin-1-carboxylat

Bổ sung triethylamin (11,85 mL, 85 mmol) vào dung dịch chứa (3-clopyrazin-2-yl)metanamin.HCl (9,57 g, 21,26 mmol, 40% khối lượng) và Z-Pro-OH (5,3 g, 21,26 mmol) trong diclometan (250 mL) và hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C. Sau 15 phút khuấy ở nhiệt độ 0°C, HATU (8,49 g, 22,33 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 0°C và sau đó qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được rửa bằng dung dịch HCl nồng độ 0,1 M, 5% NaHCO₃, nước và nước muối, được làm khô trên natri sulfat và được cô trong chân không. Sản phẩm được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký silicagel (heptan/etyl axetat = 1/4 % thể tích/thể tích) để tạo ra 5 g (S)-benzyl 2-((3-clopyrazin-2-yl)methylcarbamoyl)pyrrolidin-1-carboxylat (62,7%).

(c) (S)-benzyl 2-(8-cloimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)pyrrolidin-1-carboxylat

(S)-benzyl 2-((3-clopyrazin-2-yl)methylcarbamoyl)pyrrolidin-1-carboxylat (20,94 mmol, 7,85 g) được hòa tan trong axetonitril (75 ml), 1,3-đimetyl-2-imidazolidinon (62,8 mmol, 6,9 ml, 7,17 g) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C trước khi POCl₃ (84 mmol, 7,81 ml, 12,84 g) được bổ sung từng giọt trong khi nhiệt độ vẫn còn xung quanh 5°C. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu ở nhiệt độ 60-65°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót một cách cẩn thận trong amoni hydroxit 25% trong nước (250 ml)/đá đã được nghiền vụn (500 ml) để tạo ra huyền phù màu vàng (pH ~8-9) mà được khuấy trong 15 phút cho đến khi đá không còn có mặt trong huyền phù. Etyl axetat được bổ sung, các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng etyl axetat (3x). Lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat, được lọc và được làm bay hơi để tạo ra 7,5 g sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký silicagel (heptan/etyl axetat = 1/4 % thể tích/thể tích) để tạo ra 6,6 g (S)-benzyl 2-(8-cloimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (88%).

(d) (S)-benzyl 2-(1-brom-8-cloimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)pyrrolidin-1-carboxylat

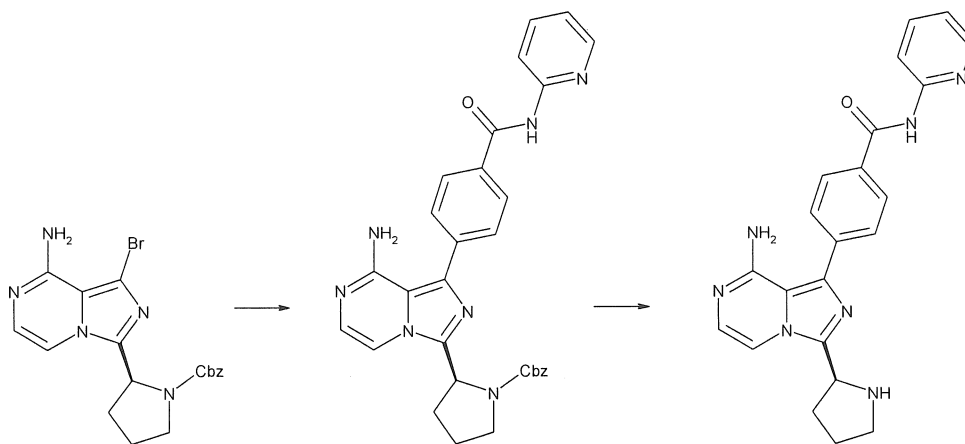
N-bromsuccinimit (24,69 mmol, 4,4 g) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa (S)-benzyl 2-(8-cloimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (24,94 mmol, 8,9 g) trong DMF (145 mL). Phản ứng được khuấy 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được rót (từ từ) vào hỗn hợp được khuấy chứa nước (145 mL), etyl axetat (145 mL) và nước muối (145 mL). Hỗn hợp sau đó được chuyển vào phễu tách và được chiết. Lớp nước được chiết bằng 2x145 mL etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng 3x300 mL nước, 300 mL nước muối, được làm khô trên natri sulfat, được lọc và được làm bay hơi. Sản phẩm được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký silicagel (etyl axetat/heptan = 3/1 % thể tích/thể tích) để tạo ra 8,95 g (S)-benzyl 2-(1-brom-8-cloimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (82,3%).

(e) (S)-benzyl 2-(8-amino-1-bromimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)pyrrolidin-1-carboxylat

(S)-benzyl 2-(1-brom-8-cloimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (20,54 mmol, 8,95 g) được tạo huyền phù trong 2-propanol (113 ml) trong bình áp suất. 2-propanol (50 ml) được làm lạnh xuống nhiệt độ -78°C trong bình cầu đã được

cân trước (có nút và thanh khuấy) và khí amoniac (646 mmol, 11 g) được sục qua trong 15 phút. Dung dịch thu được được bổ sung vào huyền phù trong bình áp suất. Bình được đóng kín và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng và quan sát thấy áp suất tăng nhẹ. Sau đó, huyền phù được gia nhiệt đến 110°C, điều này dẫn đến áp suất tăng lên đến 4,5 bar. Dung dịch trong được khuấy ở nhiệt độ 110°C, 4,5 bar qua đêm. Sau 18 giờ, áp suất còn lại 4 bar. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, phần cặn được tạo huyền phù trong etyl axetat và tiếp theo được rửa bằng nước. Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, dung dịch natri clorua bão hòa, được làm khô trên natri sulfat và được cô để tạo ra 7,35 g (S)-benzyl 2-(8-amino-1-bromimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (86%).

Hợp chất trung gian 2



(S)-4-(8-amino-3-(pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamidit

(a) (S)-benzyl 2-(8-amino-1-(4-(pyridin-2-ylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)pyrrolidin-1-carboxylat

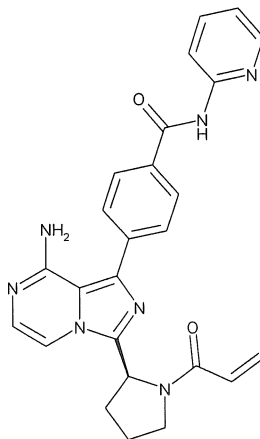
(S)-benzyl 2-(8-amino-1-bromimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (0,237 mmol, 98,5 mg) và axit 4-(pyridin-2-ylaminocarbonyl)benzenboronic (0,260 mmol, 63,0 mg) được tạo huyền phù trong hỗn hợp chứa dung dịch nước kali cacbonat nồng độ 2N (2,37 mmol, 1,18 mL) và dioxan (2,96 mL). Nitơ được sục qua hỗn hợp, sau đó bổ sung thêm 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen paladi (ii) clorua (0,059 mmol, 47,8 mg). Hỗn hợp

phản ứng được gia nhiệt trong 20 phút ở nhiệt độ 140°C trong vi sóng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, tiếp đó là chiết bằng etyl axetat (2x). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên magie sulfat và được làm bay hơi. Sản phẩm được tinh chế bằng cách sử dụng silicagel và điclometan/metanol = 9/1 % thể tích/thể tích để làm dung môi rửa giải để thu được 97,1 mg (S)-benzyl 2-(8-amino-1-(4-(pyridin-2-ylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (77%).

(b) (S)-4-(8-amino-3-(pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamidit

Bổ sung dung dịch axit hydrobromic/axit axetic nồng độ 33% (11,26 mmol, 2 ml) vào (S)-benzyl 2-(8-amino-1-(4-(pyridin-2-ylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (0,146 mmol, 78 mg) và hỗn hợp được để ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và được chiết bằng điclometan. Pha nước được trung hoà bằng cách sử dụng dung dịch natri hydroxit nồng độ 2N, và sau đó được chiết bằng điclometan. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được làm bay hơi để tạo ra 34 mg (S)-4-(8-amino-3-(pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamidit (58%).

Ví dụ 1

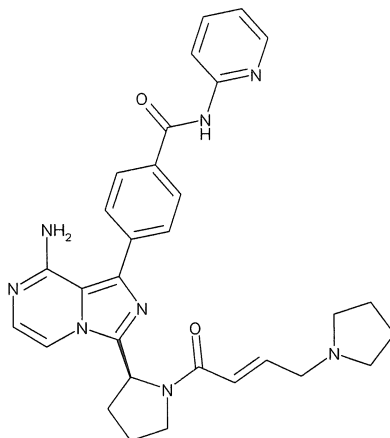


(S)-4-(3-(1-acryloylpyrrolidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamidit

Bổ sung triethylamin (0,626 mmol, 0,087 ml, 63,3 mg) và, từng giọt, acryloyl clorua (0,657 mmol, 0,053 ml, 59,5 mg) vào dung dịch chứa (S)-4-(8-amino-3-

(pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid (0,626 mmol, 250 mg) trong diclometan (25 ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được rửa bằng nước, được làm khô trên magie sulfat. Sau khi làm bay hơi, phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế. Các phân đoạn chứa sản phẩm được thu gom và được làm đông khô nhanh để thu được 126 mg (S)-4-(3-(1-acryloylpyrrolidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid (hiệu suất 44,4%). Số liệu: UPLC (C) R_t : 1,50 phút; m/z 454,3 (M+H)⁺.

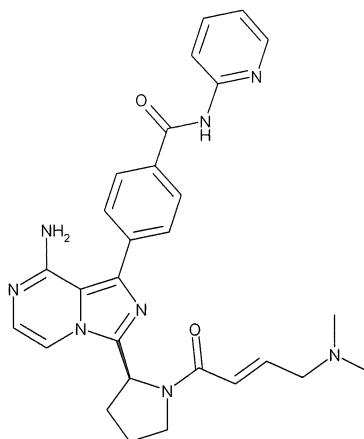
Ví dụ 2



(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid

Bổ sung HATU (18,75 mg, 0,049 mmol) vào dung dịch chứa (S)-4-(8-amino-3-(pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid (hợp chất trung gian 2b, 19,7 mg, 0,049 mmol), triethylamin (20 mg, 0,197 mmol, 0,027 mL) và hydroclorua của axit (E)-4-(pyrrolidin-1-yl)but-2-enoic (9,45 mg, 0,049 mmol) trong diclometan (2 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được rửa bằng nước, được làm khô trên magie sulfat và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế. Phân đoạn chứa sản phẩm được thu gom và được làm giảm đến khô để thu được 7,1 mg (S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid (hiệu suất 26,8%). Số liệu: UPLC (C) R_t : 1,25 phút; m/z 537,4 (M+H)⁺.

Ví dụ 3



(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamidit

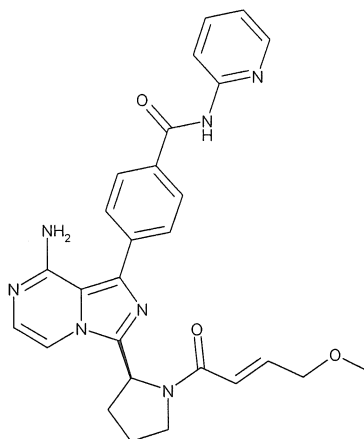
Hợp chất này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả trong Ví dụ 2, từ hợp chất được mô tả trong Hợp chất trung gian 2b và axit (E)-4-(dimethylamino)but-2-enoic, để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (11,8 mg, 46,6%). Số liệu: UPLC (C) R_t : 1,29 phút; m/z 511,0 ($M+H$)⁺.

Hợp chất trung gian 3

Axit (E)-4-metoxibut-2-enoic

Natri metoxit (30%/metanol, 30,3 mmol, 5,68 mL) được bổ sung qua bơm tiêm thủy tinh vào dung dịch được khuấy chứa axit 4-bromcrotonic (6,06 mmol, 1 g) trong metanol (60 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch màu vàng nhạt thu được được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng và 2 giờ ở nhiệt độ hồi lưu. Sau khi làm nguội hỗn hợp phản ứng, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn được phân bố giữa nước (50 mL) và diethyl ete (50 mL). Dung dịch nước hydroclorua nồng độ 2M (3,5 mL) được bổ sung cho đến khi độ pH bằng ~pH 1. Lớp nước được tách ra và được chiết bằng diethyl ete (3 x 20 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat, được lọc và được cô trong chân không, để tạo ra 650 mg axit (E)-4-metoxibut-2-enoic (92%).

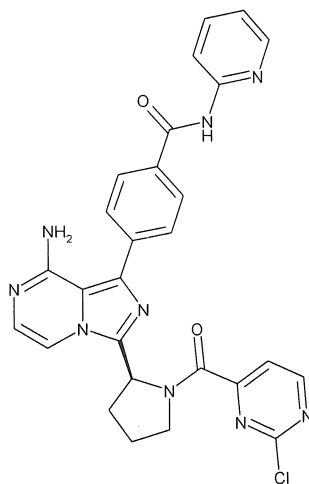
Ví dụ 4



(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxybut-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamidit

Hợp chất này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả trong Ví dụ 2, từ hợp chất được mô tả trong Hợp chất trung gian 2b và axit (E)-4-methoxybut-2-enoic (Hợp chất trung gian 3), để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (11 mg, 29,9%). Số liệu: UPLC (C) R_t : 1,58 phút; m/z 498,3 (M+H)⁺.

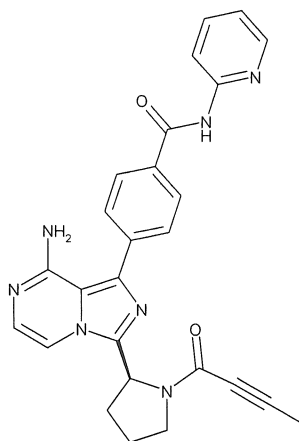
Ví dụ 5



(S)-4-(8-amino-3-(1-(2-clopyrimidin-4-cacbonyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamidit

Hợp chất này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả trong Ví dụ 2, từ hợp chất được mô tả trong Hợp chất trung gian 2b và axit 2-clopyrimidin-4-carboxylic, để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (8,3 mg, 40,4%). Số liệu: UPLC (C) R_t : 1,64 phút; m/z 540,1 (M+H)⁺.

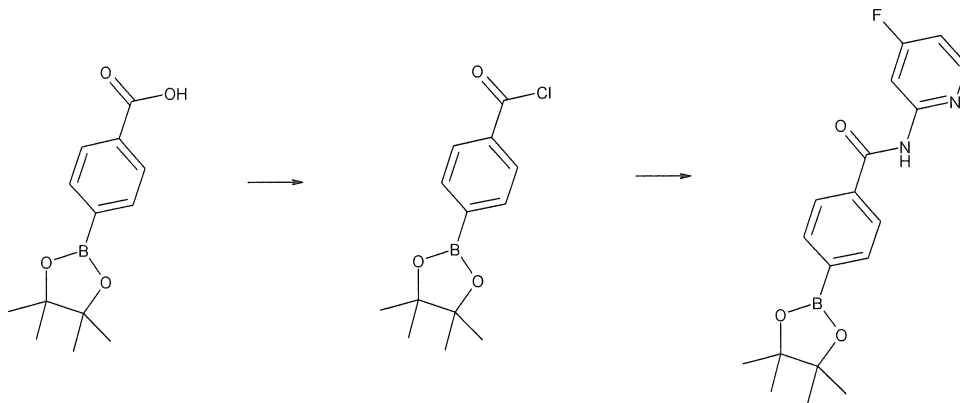
Ví dụ 6



(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamidit

Hợp chất này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả trong Ví dụ 2, từ hợp chất được mô tả trong Hợp chất trung gian 2b và axit 2-butynoic, để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (10,5 mg, 18,0%). Số liệu: LCMS (B) R_t : 2,08 phút; m/z 466,1 ($M+H$)⁺.

Hợp chất trung gian 4



N-(4-(4-flopyridin-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzamidit

(a) 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzoyl clorua

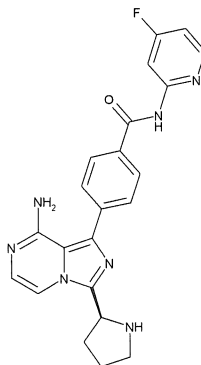
Bổ sung lượng chất xúc tác DMF vào dung dịch lạnh (0°C) chứa axit 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl) benzoic (40,3 mmol, 10,01 g) trong điclometan (206 mL). Dung dịch chứa oxalyl clorua (101 mmol, 8,66 mL, 12,8 g) được bổ sung từng giọt. Sau khi khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 0°C, hỗn hợp phản

ứng được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được cô để tạo ra 10,9 g 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoyl clorua (101%) thô.

(b) N-(4-flopyridin-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid

Bổ sung 2-amino-4-flopyridin (4,22 mmol, 473 mg) vào dung dịch chứa 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoyl clorua (1,688 mmol, 450 mg) trong axetonitril (24,8 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đến thể tích nhỏ, dung dịch nước axit xitric nồng độ 3% (18 mL) được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng diclometan (2 x 15 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước axit xitric nồng độ 3%, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được làm bay hơi để thu được 542,2 mg N-(4-flopyridin-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid (94%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

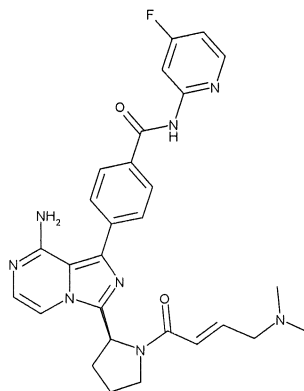
Hợp chất trung gian 5



(S)-4-(8-amino-3-(pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-flopyridin-2-yl)benzamid

Hợp chất trung gian này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả cho Hợp chất trung gian 2b, từ (S)-benzyl 2-(8-amino-1-bromimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian 1e) và N-(4-flopyridin-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid (Hợp chất trung gian 4b) để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (331 mg, 93%).

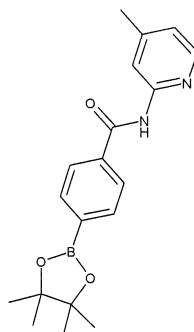
Ví dụ 7



(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-fluoropyridin-2-yl)benzamidit

Hợp chất này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả trong Ví dụ 2, từ hợp chất được mô tả trong Hợp chất trung gian 5 và axit (E)-4-(dimethylamino)but-2-enoic, để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (33,4 mg, 54,1%). Số liệu: UPLC (C) R_t : 1,72 phút; m/z 529,3 (M+H)⁺.

Hợp chất trung gian 6

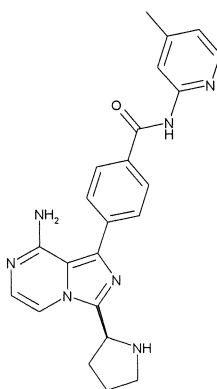


N-(4-methylpyridin-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamidit

Bổ sung từng giọt dung dịch chứa LiHMDS nồng độ 1M trong THF (8,0 mmol, 8 mL) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch được khuấy chứa 4-methylpyridin-2-amin (7,86 mmol, 850 mg) trong THF (50 mL). Sau khi hỗn hợp phản ứng chuyển thành màu xanh lá cây sẫm, dung dịch chứa 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoyl clorua (9,6 mmol, 2,56 g) trong diclometan (55 mL) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ và sau đó được cô. Dung dịch nước axit xitric nồng độ 3% (18 mL) được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng diclometan (2 x 15 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước axit

xitric nồng độ 3%, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được làm bay hơi. Phần cặn được hòa tan trong THF (15 mL) và dung dịch NaOH nồng độ 6M (15 mL) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Etyl axetat được bổ sung và các lớp được tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên natri sulfat, được lọc và được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silic oxit (dung môi rửa giải: DCM/MeOH=98/2 đến DCM/MeOH=95/5) để tạo ra 1,1 g N-(4-metylpyridin-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid (40,7%).

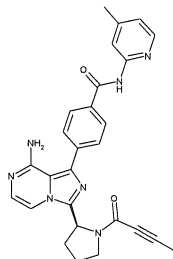
Hợp chất trung gian 7



(S)-4-(8-amino-3-(pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-metylpyridin-2-yl)benzamid

Hợp chất trung gian này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả đối với Hợp chất trung gian 2, từ (S)-benzyl 2-(8-amino-1-bromimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian 1e) và N-(4-metylpyridin-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid (Hợp chất trung gian 6) để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (125,5 mg, 82%).

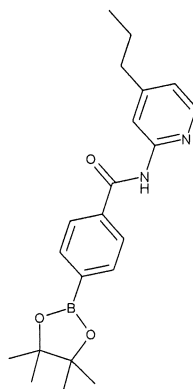
Ví dụ 8



(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-methylpyridin-2-yl)benzamid

Hợp chất này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả trong Ví dụ 2, từ (S)-4-(8-amino-3-(pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-methylpyridin-2-yl)benzamid (Hợp chất trung gian 7) và axit 2-butynoic, để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (6,3 mg, 27,2%). Số liệu: UPLC (C) R_t : 1,56 phút; m/z 480,3 (M+H)⁺.

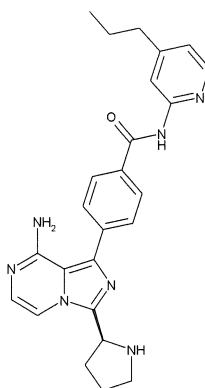
Hợp chất trung gian 8



N-(4-propylpyridin-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid

Hợp chất này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả trong Hợp chất trung gian 6, bắt đầu từ 4-propylpyridin-2-amin, để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (371,5 mg, 54,1%).

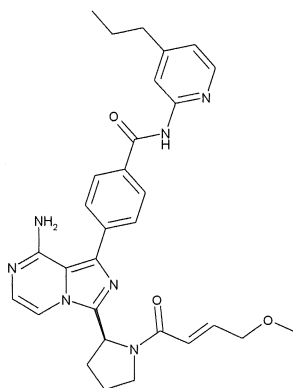
Hợp chất trung gian 9



(S)-4-(8-amino-3-(pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamid

Hợp chất trung gian này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả đối với Hợp chất trung gian 2, từ (S)-benzyl 2-(8-amino-1-bromimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian 1e) và N-(4-propylpyridin-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid (Hợp chất trung gian 8) để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (147,8 mg, 93%).

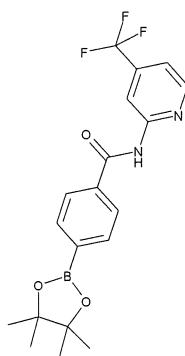
Ví dụ 9



(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxybut-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamid

Hợp chất này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả trong Ví dụ 2, từ (S)-4-(8-amino-3-(pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamid (Hợp chất trung gian 9) và axit (E)-4-methoxybut-2-enoic (Hợp chất trung gian 3), để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (30,9 mg, 65,7%). Số liệu: UPLC (C) R_t : 2,73 phút; m/z 566,3 (M+H)⁺.

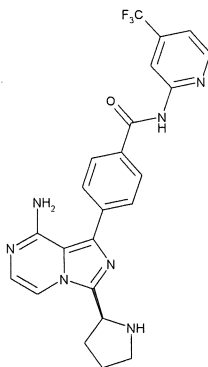
Hợp chất trung gian 10



4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-N-(4-(trifluorometyl)pyridin-2-yl)benzamid

Hợp chất này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả trong Hợp chất trung gian 6, bắt đầu từ 4-(triflometyl)pyridin-2-amin, để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (657,2 mg, 89%).

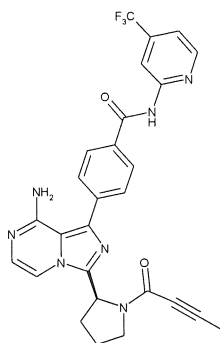
Hợp chất trung gian 11



(S)-4-(8-amino-3-(pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-(triflometyl)pyridin-2-yl)benzamid

Hợp chất trung gian này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả đối với Hợp chất trung gian 2, từ (S)-benzyl 2-(8-amino-1-bromimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian 1e) và 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-N-(4-(triflometyl)pyridin-2-yl)benzamid (Hợp chất trung gian 10) để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (163 mg, 87%).

Ví dụ 10

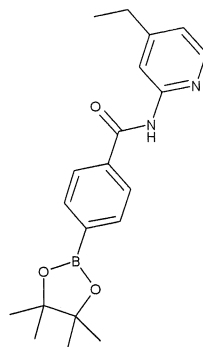


(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-(triflometyl)pyridin-2-yl)benzamid

Hợp chất này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả trong Ví dụ 2, từ (S)-4-(8-amino-3-(pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-

(triflometyl)pyridin-2-yl)benzamid (Hợp chất trung gian 11) và axit 2-butynoic, để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (7,1 mg, 31,1%). Số liệu: UPLC (C) R_t : 2,63 phút; m/z 534,2 (M+H)⁺.

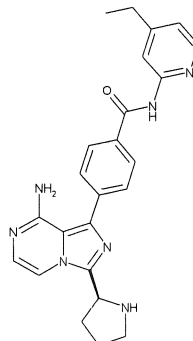
Hợp chất trung gian 12



N-(4-ethylpyridin-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid

Hợp chất này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả trong Hợp chất trung gian 4, bắt đầu từ 4-ethylpyridin-2-amin, để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (334,5 mg, 50,6%).

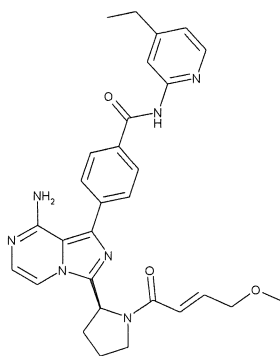
Hợp chất trung gian 13



(S)-4-(8-amino-3-(pyridin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-ethylpyridin-2-yl)benzamid

Hợp chất trung gian này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả đối với Hợp chất trung gian 2, từ (S)-benzyl 2-(8-amino-1-bromimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian 1e) và N-(4-ethylpyridin-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid (Hợp chất trung gian 12) để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (133,8 mg, 89%).

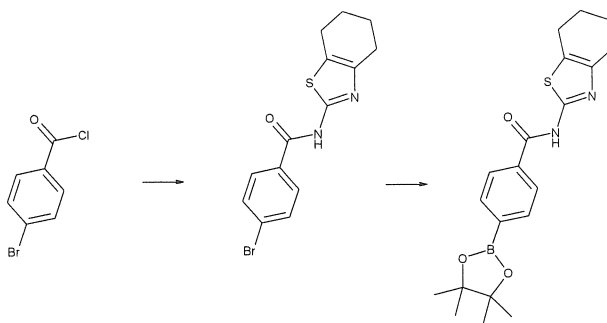
Ví dụ 11



(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxybut-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-ethylpyridin-2-yl)benzamidit

Hợp chất này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả trong Ví dụ 2, từ (S)-4-(8-amino-3-(pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-ethylpyridin-2-yl)benzamidit (Hợp chất trung gian 13) và axit (E)-4-methoxybut-2-enoic (Hợp chất trung gian 3), để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (10,6 mg, 28,8%). Số liệu: UPLC (C) R_t : 1,60 phút; m/z 526,3 (M+H)⁺.

Hợp chất trung gian 14



N-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]thiazol-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamidit

(a) 4-brom-N-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]thiazol-2-yl)benzamidit

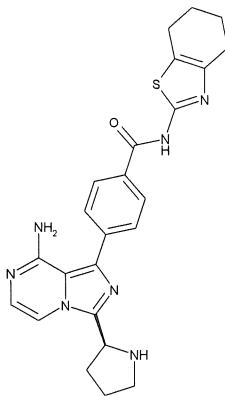
4-brombenzoyl clorua (1,5 g, 6,83 mmol) và 4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzothiazol-2-amin (1,054 g, 6,83 mmol) được hòa tan trong pyridin (15 ml) và được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng và được rót vào nước. Chất rắn tạo thành được lọc, được rửa bằng nước.

Chất rắn được đông làm bay hơi với toluen hai lần để thu được 1,8 g 4-brom-N-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]thiazol-2-yl)benzamid (78%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

(b) N-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]thiazol-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid

Bổ sung bis(pinacolato)đibô (1,762 g, 6,94 mmol) và kali axetat (1,048 g, 10,68 mmol) vào dung dịch chứa 4-brom-N-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]thiazol-2-yl)benzamid (1,8 g, 5,34 mmol) đioxan (40 ml). Hỗn hợp phản ứng được loại khí bằng nito. Sau đó 1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxenpaladi(II) điclorua (0,218 g, 0,267 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 5 ngày. Hỗn hợp được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng và sau khi bổ sung nước được chiết ba lần bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat, được lọc và được làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký silicagel (heptan/etyl axetat 3/7 đến 7/3 % thể tích/thể tích) để tạo ra 600 mg N-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]thiazol-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid (29,3%).

Hợp chất trung gian 15

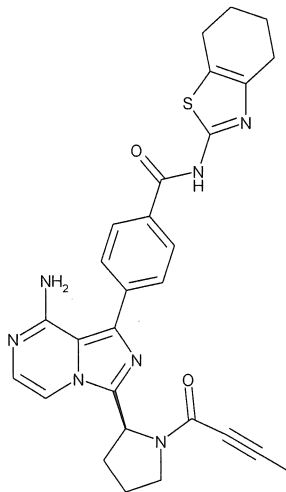


(S)-4-(8-amino-3-(pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]thiazol-2-yl)benzamid

Hợp chất trung gian này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả đối với Hợp chất trung gian 2, từ (S)-benzyl 2-(8-amino-1-bromimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian 1e) và N-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]thiazol-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-

yl)benzamidit (Hợp chất trung gian 14b) để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (260 mg, 60%).

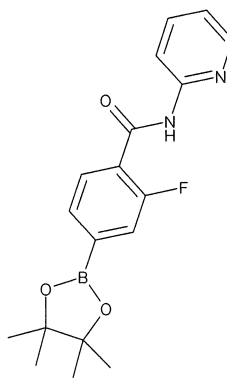
Ví dụ 12



(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]thiazol-2-yl)benzamidit

Hợp chất này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả trong Ví dụ 2, từ (S)-4-(8-amino-3-(pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]thiazol-2-yl)benzamidit (Hợp chất trung gian 15) và axit 2-butynoic, để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (7 mg, 19,2%). Số liệu: UPLC (C) R_t : 2,41 phút; m/z 526,3 ($M+H$)⁺.

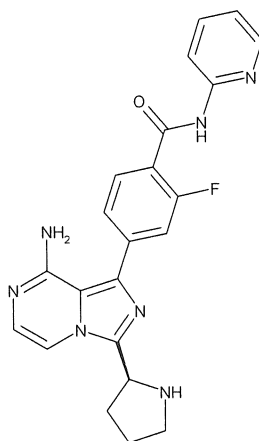
Hợp chất trung gian 16



2-fluoro-N-(pyridin-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamidit

Hợp chất này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả trong Hợp chất trung gian 14, bắt đầu từ axit 4-brom-2-flobenzoic, để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (2,54 g, 76%).

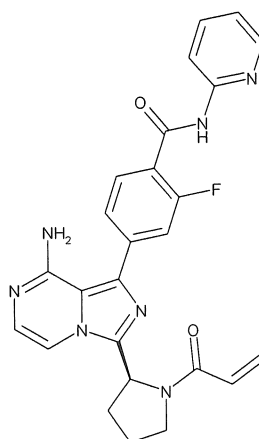
Hợp chất trung gian 17



(S)-4-(8-amino-3-(pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-2-fluoro-N-(pyridin-2-yl)benzamidit

Hợp chất trung gian này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả đối với Hợp chất trung gian 2, từ (S)-benzyl 2-(8-amino-1-bromimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian 1e) và 2-fluoro-N-(pyridin-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamidit (Hợp chất trung gian 16) để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (160 mg, 76%).

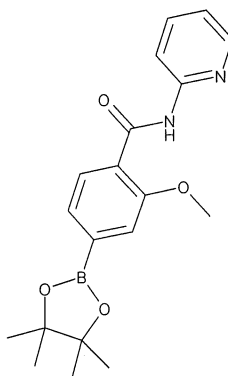
Ví dụ 13



(S)-4-(3-(1-acryloylpyrrolidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-2-fluoro-N-(pyridin-2-yl)benzamidit

Hợp chất này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả trong Ví dụ 1, từ (S)-4-(8-amino-3-(pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-2-fluoro-N-(pyridin-2-yl)benzamidit (Hợp chất trung gian 17) và acryloylchlorua, để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (13 mg, 38,4%). Số liệu: UPLC (C) R_t : 1,67 phút; m/z 472,3 (M+H)⁺.

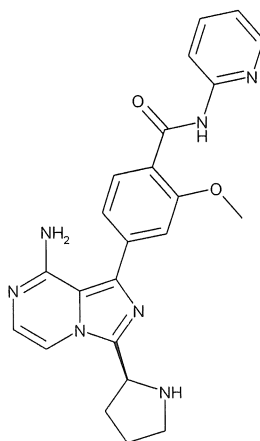
Hợp chất trung gian 18



2-methoxy-N-(pyridin-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamidit

Hợp chất này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả trong Hợp chất trung gian 14, bắt đầu từ axit 4-brom-2-methoxybenzoic, để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (2,6 g, 90%).

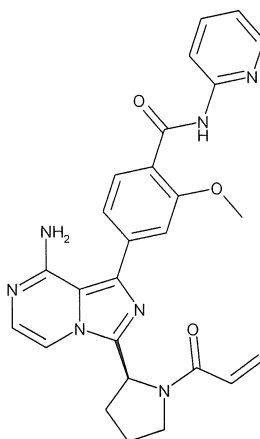
Hợp chất trung gian 19



(S)-4-(8-amino-3-(pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-2-metoxy-N-(pyridin-2-yl)benzamidit

Hợp chất trung gian này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả đối với Hợp chất trung gian 2, từ (S)-benzyl 2-(8-amino-1-bromimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian 1e) và 2-metoxy-N-(pyridin-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamidit (Hợp chất trung gian 18) để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (175 mg, 56,6%).

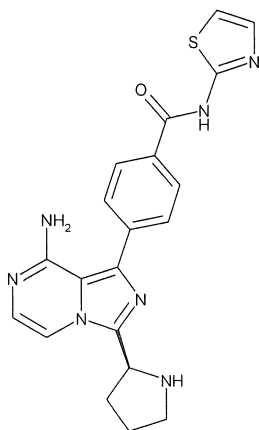
Ví dụ 14



(S)-4-(3-(1-acryloylpyrrolidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-2-metoxy-N-(pyridin-2-yl)benzamidit

Hợp chất này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả trong Ví dụ 1, từ (S)-4-(8-amino-3-(pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-2-metoxy-N-(pyridin-2-yl)benzamidit (Hợp chất trung gian 19) và acryloylchlorua, để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (14 mg, 35,5%). Số liệu: UPLC (C) R_t : 1,74 phút; m/z 484,3 ($M+H$)⁺.

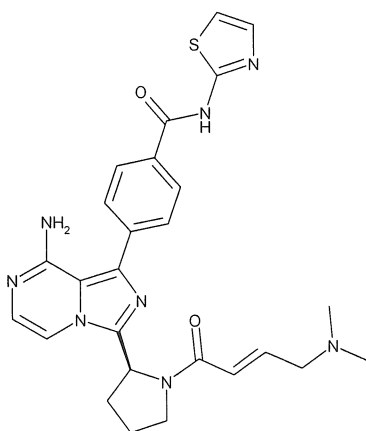
Hợp chất trung gian 20



(S)-4-(8-amino-3-(pyrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(thiazol-2-yl)benzamidit

Hợp chất trung gian này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả đối với Hợp chất trung gian 2, từ (S)-benzyl 2-(8-amino-1-bromimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)pyrolidin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian 1e) và N-2-thiazolyl 4-boronobenzamidit có trên thị trường để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (229 mg, 73,1%).

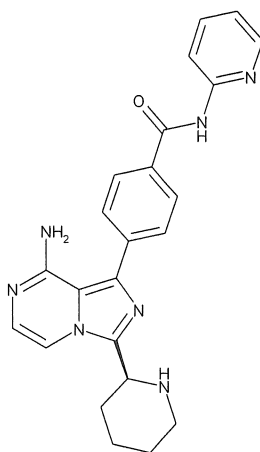
Ví dụ 15



(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-(đimetylaminobut-2-enoyl)pyrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(thiazol-2-yl)benzamidit

Hợp chất này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả trong Ví dụ 2, từ (S)-4-(8-amino-3-(pyrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(thiazol-2-yl)benzamidit (Hợp chất trung gian 20) và axit (E)-4-(đimetylaminobut-2-enoic, để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (18,9 mg, 29,7%). Số liệu: UPLC (C) R_t : 1,38 phút; m/z 517,3 ($M+H$)⁺.

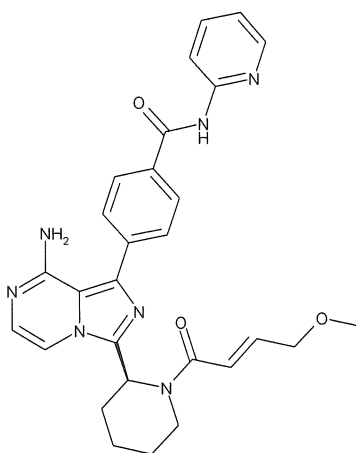
Hợp chất trung gian 21



(S)-4-(8-amino-3-(piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamidit

Hợp chất trung gian này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất trung gian 1, từ axit (S)-1-(benzyloxycarbonyl)piperidin-2-carboxylic để thu được (S)-benzyl 2-(8-amino-1-bromimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)piperidin-1-carboxylat. Phản ứng tiếp theo với axit 4-(pyridin-2-yl-aminocarbonyl)benzenboronic có trên thị trường, các chất tương tự như được mô tả đối với Hợp chất trung gian 2 tạo ra Hợp chất nêu ở đề mục này (491 mg, 91%).

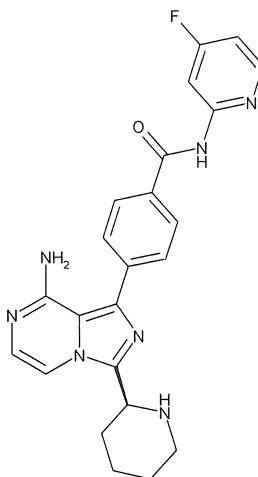
Ví dụ 16



(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxybut-2-enoyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamidit

Hợp chất này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả trong Ví dụ 2, từ (S)-4-(8-amino-3-(piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid (Hợp chất trung gian 21) và axit (E)-4-metoxibut-2-enoic (Hợp chất trung gian 3), để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (21,1 mg, 54,3%). Số liệu: LCMS (B) R_t : 2,22 phút; m/z 512,3 (M+H)⁺.

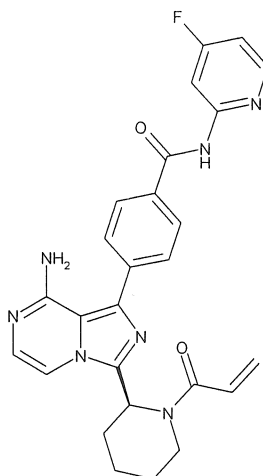
Hợp chất trung gian 22



(S)-4-(8-amino-3-(piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-flopyridin-2-yl)benzamid

Hợp chất trung gian này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả đối với Hợp chất trung gian 1, từ axit (S)-1-(benzyloxycarbonyl)piperidin-2-carboxylic để thu được (S)-benzyl 2-(8-amino-1-bromimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)piperidin-1-carboxylat. Phản ứng tiếp theo với N-(4-flopyridin-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid (Hợp chất trung gian 4), các chất tương tự như được mô tả cho hợp chất trung gian 2 tạo ra Hợp chất nêu ở đề mục này (160 mg, 71,8%).

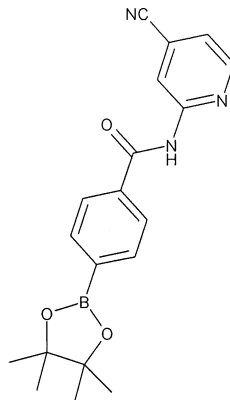
Ví dụ 17



(S)-4-(3-(1-acryloylpiperidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-flopyridin-2-yl)benzamidit

Hợp chất này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả trong Ví dụ 1, từ (S)-4-(8-amino-3-(piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-flopyridin-2-yl)benzamidit (Hợp chất trung gian 22) và acryloylclorua, để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (12 mg, 42,7%). Số liệu: UPLC(C) R_t : 2,29 phút; m/z 486,3 ($M+H$)⁺.

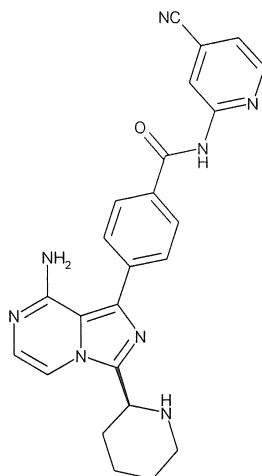
Hợp chất trung gian 23



N-(4-xyanopyridin-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzamidit

Hợp chất này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả trong Hợp chất trung gian 4, bắt đầu từ 2-aminoisonicotinonitril, để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (1,3 g, 99%).

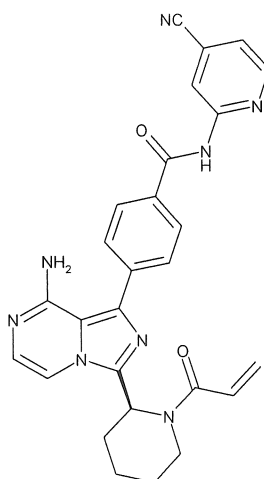
Hợp chất trung gian 24



(S)-4-(8-amino-3-(piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-cyanopyridin-2-yl)benzamidit

Hợp chất trung gian này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả đối với Hợp chất trung gian 1, từ axit (S)-1-(benzyloxycarbonyl)piperidin-2-carboxylic để thu được (S)-benzyl 2-(8-amino-1-bromimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)piperidin-1-carboxylat. Phản ứng tiếp theo với N-(4-cyanopyridin-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamidit (Hợp chất trung gian 23), các chất tương tự như được mô tả đối với Hợp chất trung gian 2 tạo ra Hợp chất nêu ở đề mục này (82 mg, 35,7%).

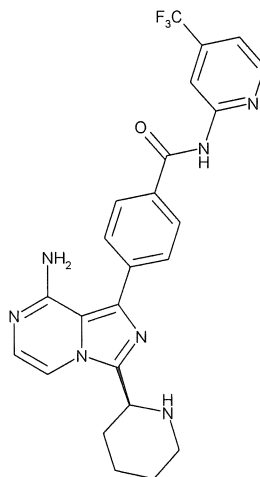
Ví dụ 18



(S)-4-(3-(1-acryloylpiperidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-cyanopyridin-2-yl)benzamidit

Hợp chất này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả trong Ví dụ 1, từ (S)-4-(8-amino-3-(piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-xyanopyridin-2-yl)benzamid (Hợp chất trung gian 24) và acryloylchlorua, để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (4,8 mg, 10,4%). Số liệu: UPLC(C) R_t : 2,31 phút.

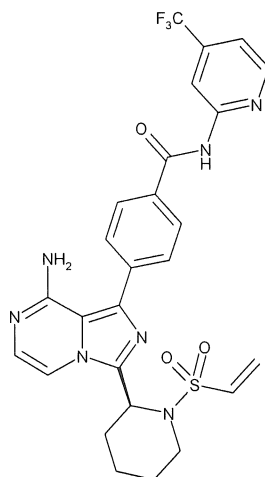
Hợp chất trung gian 25



(S)-4-(8-amino-3-(piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)benzamid

Hợp chất trung gian này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả đối với Hợp chất trung gian 1, từ axit (S)-1-(benzyloxycarbonyl)piperidin-2-carboxylic để thu được (S)-benzyl 2-(8-amino-1-bromimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)piperidin-1-carboxylat. Phản ứng tiếp theo với 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-N-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)benzamid (Hợp chất trung gian 10), các chất tương tự như được mô tả đối với Hợp chất trung gian 2 tạo ra Hợp chất nêu ở đề mục này (144 mg, 59,1%).

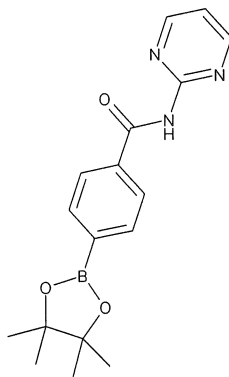
Ví dụ 19



(S)-4-(8-amino-3-(1-(vinylsulfonyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)benzamidit

Hợp chất này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả trong Ví dụ 1, từ (S)-4-(8-amino-3-(piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)benzamidit (Hợp chất trung gian 25) và etensulfonyl clorua được điều chế theo các phương pháp được mô tả bởi King et.al. in Can. J. Chem. 66 (1988) pp1109-1116, để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (6,1 mg, 20,5%). Số liệu: UPLC(B) R_t : 1,24 phút; m/z 572,2 (M+H)⁺.

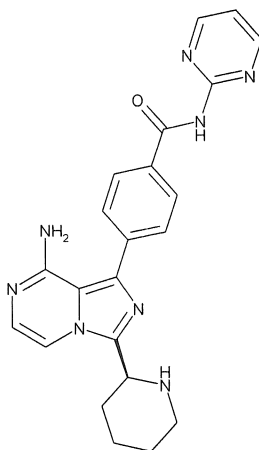
Hợp chất trung gian 26



N-(pyrimidin-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamidit

Hợp chất này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả trong Hợp chất trung gian 14, bắt đầu từ 2-aminopyrimidin, để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (855 mg, 42,6%).

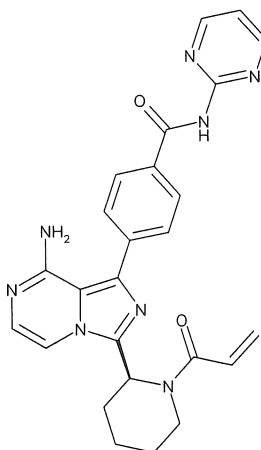
Hợp chất trung gian 27



(S)-4-(8-amino-3-(piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyrimidin-2-yl)benzamidit

Hợp chất trung gian này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả đối với Hợp chất trung gian 1, từ axit (S)-1-(benzyloxycarbonyl)piperidin-2-carboxylic để thu được (S)-benzyl 2-(8-amino-1-bromimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)piperidin-1-carboxylat. Phản ứng tiếp theo với N-(pyrimidin-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzamidit (Hợp chất trung gian 26), các chất tương tự như được mô tả đối với Hợp chất trung gian 2 tạo ra Hợp chất nêu ở đề mục này (100,8 mg, 95,4%).

Ví dụ 20

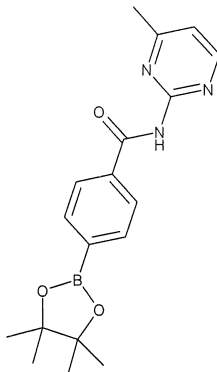


(S)-4-(3-(1-acryloylpiperidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyrimidin-2-yl)benzamidit

Hợp chất này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả trong Ví dụ 1, từ (S)-4-(8-amino-3-(piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyrimidin-2-

yl)benzamid (Hợp chất trung gian 27) và acryloylchlorua, để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (5,9 mg, 26,2%). Số liệu: UPLC(C) R_t : 1,70 phút; m/z 469,3 ($M+H$)⁺.

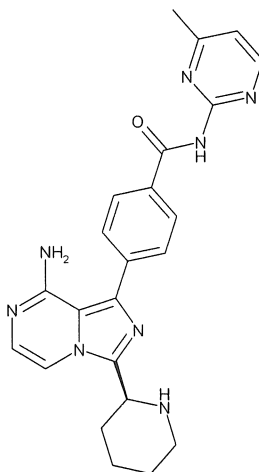
Hợp chất trung gian 28



N-(4-methylpyrimidin-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid

Hợp chất này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả trong Hợp chất trung gian 14, bắt đầu từ 2-amino-4-methylpyrimidin, để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (420 mg, 60,6%).

Hợp chất trung gian 29

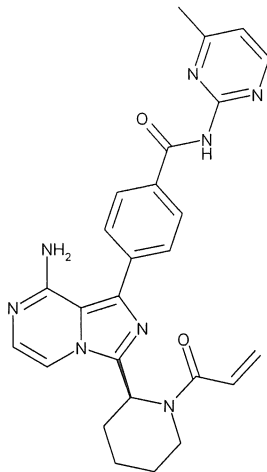


(S)-4-(8-amino-3-(piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-methylpyrimidin-2-yl)benzamid

Hợp chất trung gian này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất trung gian 1, từ axit (S)-1-(benzyloxycarbonyl)piperidin-2-carboxylic để thu được (S)-benzyl 2-(8-amino-1-bromimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)piperidin-1-

carboxylat. Phản ứng tiếp theo với N-(4-methylpyrimidin-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid (Hợp chất trung gian 28), các chất tương tự như được mô tả đối với Hợp chất trung gian 2 tạo ra Hợp chất nêu ở đề mục này (83 mg, 50,4%).

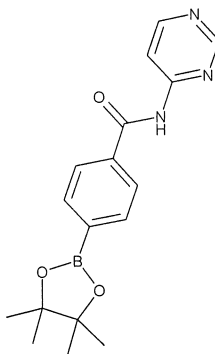
Ví dụ 21



(S)-4-(3-(1-acryloylpiperidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-methylpyrimidin-2-yl)benzamid

Hợp chất này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả trong Ví dụ 1, từ (S)-4-(8-amino-3-(piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-methylpyrimidin-2-yl)benzamid (Hợp chất trung gian 29) và acryloylchlorua, để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (4,5 mg, 27,4%). Số liệu: UPLC(C) R_t : 1,79 phút; m/z 483,3 ($M+H$)⁺.

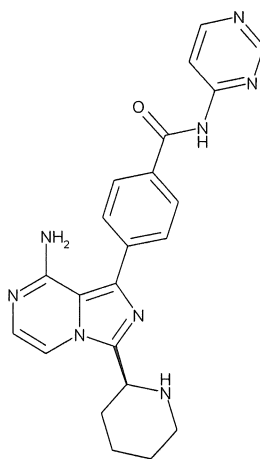
Hợp chất trung gian 30



N-(pyrimidin-4-yl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid

Hợp chất này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả trong Hợp chất trung gian 14, bắt đầu từ 4-aminopyrimidin, để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (1 g, 59,4%).

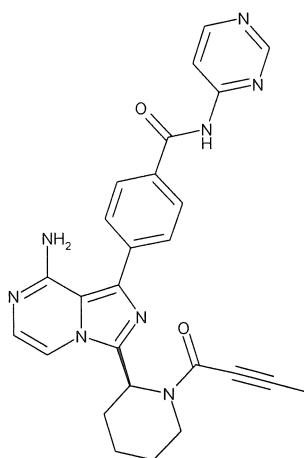
Hợp chất trung gian 31



(S)-4-(8-amino-3-(piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyrimidin-4-yl)benzamidit

Hợp chất trung gian này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả đối với Hợp chất trung gian 1, từ axit (S)-1-(benzyloxycarbonyl)piperidin-2-carboxylic để thu được (S)-benzyl 2-(8-amino-1-bromimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)piperidin-1-carboxylat. Phản ứng tiếp theo với N-(pyrimidin-4-yl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamidit (Hợp chất trung gian 30), các chất tương tự như được mô tả đối với Hợp chất trung gian 2 tạo ra Hợp chất nêu ở đề mục này (66 mg, 42,8%).

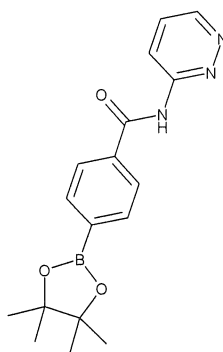
Ví dụ 22



(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpiperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyrimidin-4-yl)benzamid

Hợp chất này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả trong Ví dụ 2, từ (S)-4-(8-amino-3-(piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyrimidin-4-yl)benzamid (Hợp chất trung gian 31) và axit 2-butynoic, để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (10,3 mg, 26,9%). Số liệu: UPLC(C) R_t : 1,91 phút; m/z 481,3 (M+H)⁺.

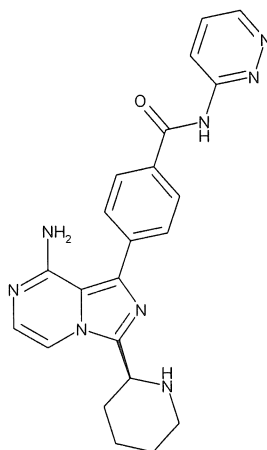
Hợp chất trung gian 32



N-(pyridazin-3-yl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid

Hợp chất này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả trong Hợp chất trung gian 14, bắt đầu từ 3-aminopyridazin, để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (1,25 g, 71,3%).

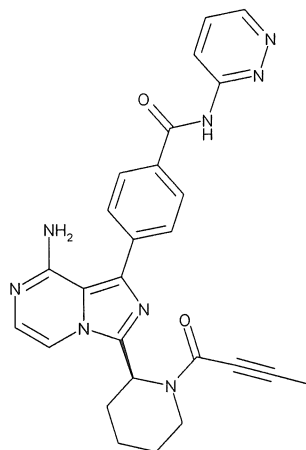
Hợp chất trung gian 33



(S)-4-(8-amino-3-(piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridazin-3-yl)benzamid

Hợp chất trung gian này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả đối với Hợp chất trung gian 1, từ axit (S)-1-(benzyloxycarbonyl)piperidin-2-carboxylic để thu được (S)-benzyl 2-(8-amino-1-bromimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)piperidin-1-carboxylat. Phản ứng tiếp theo với N-(pyridazin-3-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid (Hợp chất trung gian 32) và khử bảo vệ, các chất tương tự như được mô tả đối với Hợp chất trung gian 2 tạo ra Hợp chất nêu ở đề mục này (258 mg, 85%).

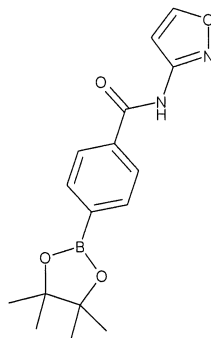
Ví dụ 23



(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpiperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridazin-3-yl)benzamid

Hợp chất này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả trong Ví dụ 2, từ (S)-4-(8-amino-3-(piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridazin-3-yl)benzamid (Hợp chất trung gian 33) và axit 2-butynoic, để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (11 mg, 31,8%). Số liệu: UPLC(C) R_t : 1,92 phút; m/z 481,3 (M+H)⁺.

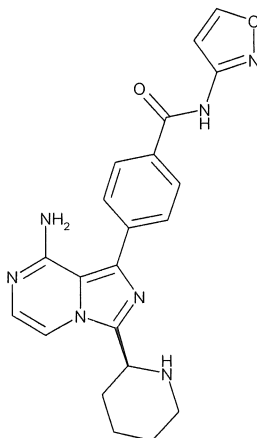
Hợp chất trung gian 34



N-(isoxazol-3-yl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamidit

Hợp chất này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả trong Hợp chất trung gian 14, bắt đầu từ 3-aminoisoxazol, để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (1,64 g, 95%).

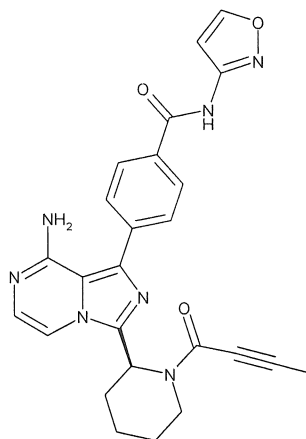
Hợp chất trung gian 35



(S)-4-(8-amino-3-(piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(isoxazol-3-yl)benzamidit

Hợp chất trung gian này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả đối với Hợp chất trung gian 1, từ axit (S)-1-(benzyloxycarbonyl)piperidin-2-carboxylic để thu được (S)-benzyl 2-(8-amino-1-bromimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)piperidin-1-carboxylat. Phản ứng tiếp theo với N-(isoxazol-3-yl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamidit (Hợp chất trung gian 34) và khử bảo vệ, các chất tương tự như được mô tả đối với Hợp chất trung gian 2 tạo ra Hợp chất nêu ở đề mục này (72 mg, 129%).

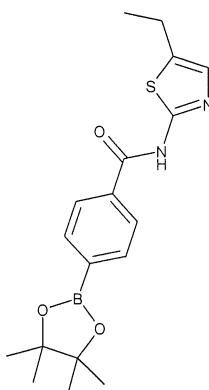
Ví dụ 24



(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpiperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(isoxazol-3-yl)benzamid

Hợp chất này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả trong Ví dụ 2, từ (S)-4-(8-amino-3-(piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(isoxazol-3-yl)benzamid (Hợp chất trung gian 35) và axit 2-butynoic, để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (2 mg, 6,6%). Số liệu: UPLC(C) R_t : 2,23 phút; m/z 470,3 ($M+H$)⁺.

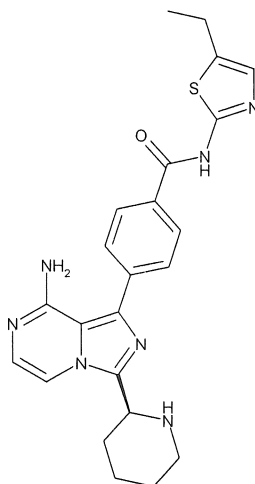
Hợp chất trung gian 36



N-(5-ethylthiazol-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid

Hợp chất này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả trong Hợp chất trung gian 4, bắt đầu từ 5-ethylthiazol-2-amin, để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (191 mg, 34,2%).

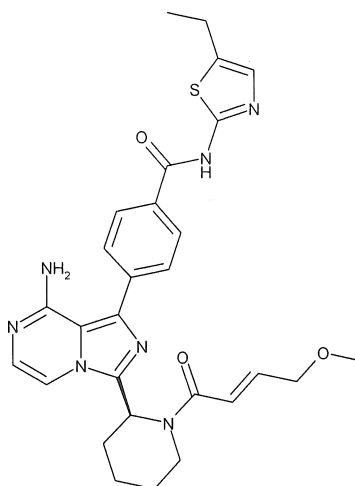
Hợp chất trung gian 37



(S)-4-(8-amino-3-(piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(5-ethylthiazol-2-yl)benzamid

Hợp chất trung gian này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả cho Hợp chất trung gian 1, từ axit (S)-1-(benzyloxycarbonyl)piperidin-2-carboxylic để thu được (S)-benzyl 2-(8-amino-1-bromimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)piperidin-1-carboxylat. Phản ứng tiếp theo với N-(5-ethylthiazol-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid (Hợp chất trung gian 36) và khử bảo vệ, các chất tương tự như được mô tả đối với Hợp chất trung gian 2 tạo ra Hợp chất nêu ở đề mục này (146 mg, 52,4%).

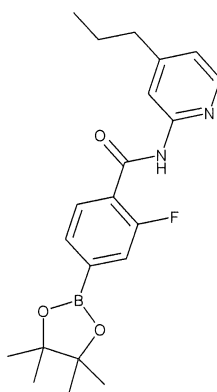
Ví dụ 25



(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxybut-2-en-1-yl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(5-ethylthiazol-2-yl)benzamid

Hợp chất này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả trong Ví dụ 2, từ (S)-4-(8-amino-3-(piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(5-ethylthiazol-2-yl)benzamid (Hợp chất trung gian 37) và axit (E)-4-metoxabut-2-enoic (Hợp chất trung gian 3), để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (11,7 mg, 47,6%). Số liệu: UPLC(C) R_t : 2,59 phút; m/z 546,3 (M+H)⁺.

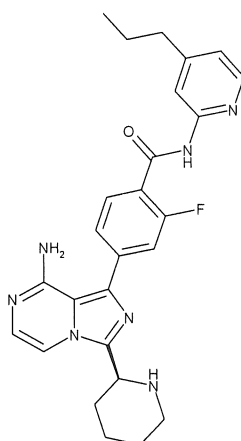
Hợp chất trung gian 38



2-fluoro-N-(4-propylpyridin-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid

Hợp chất này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả trong Hợp chất trung gian 4, bắt đầu từ axit 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic và 4-propyl-pyridin-2-ylamin có trên thị trường, để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (830 mg, 63,3%).

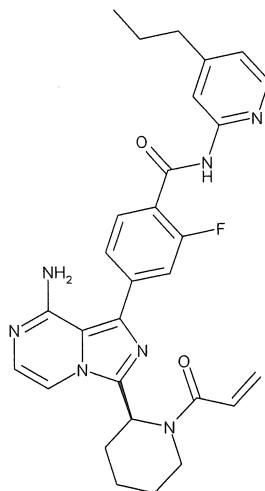
Hợp chất trung gian 39



(S)-4-(8-amino-3-(piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-2-fluoro-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamid

Hợp chất trung gian này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả đối với Hợp chất trung gian 1, từ axit (S)-1-(benzyloxycarbonyl)piperidin-2-carboxylic để thu được (S)-benzyl 2-(8-amino-1-bromimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)piperidin-1-carboxylat. Phản ứng tiếp theo với 2-fluoro-N-(4-propylpyridin-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid (Hợp chất trung gian 38) và khử bảo vệ, các chất tương tự như được mô tả đối với Hợp chất trung gian 2 tạo ra Hợp chất nêu ở đề mục này (75,4 mg, 62%).

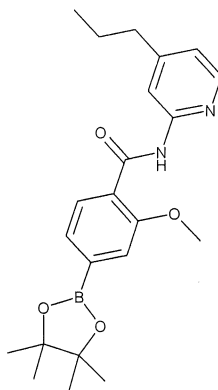
Ví dụ 26



(S)-4-(3-(1-acryloylpiperidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-2-fluoro-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamid

Hợp chất này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả trong Ví dụ 2, từ (S)-4-(8-amino-3-(piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-2-fluoro-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamid (Hợp chất trung gian 39) và axit acrylic, để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (5,9 mg, 28,9%). Số liệu: UPLC(C) R_t : 2,41 phút; m/z 528,4 ($M+H$)⁺.

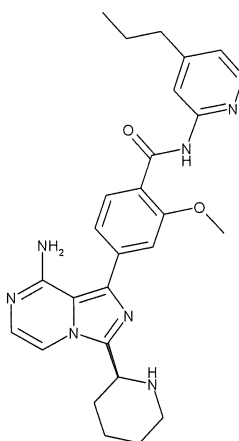
Hợp chất trung gian 40



2-methoxy-N-(4-propylpyridin-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamidit

Hợp chất này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả trong Hợp chất trung gian 14, bắt đầu từ axit 4-brom-2-methoxybenzoic và 4-propyl-pyridin-2-ylamin có trên thị trường, để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (240 mg, 15,1%).

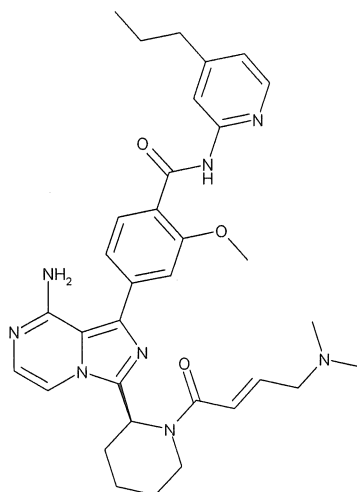
Hợp chất trung gian 41



(S)-4-(8-amino-3-(piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-2-methoxy-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamidit

Hợp chất trung gian này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả đối với Hợp chất trung gian 1, từ axit (S)-1-(benzyloxycarbonyl)piperidin-2-carboxylic để thu được (S)-benzyl 2-(8-amino-1-bromimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)piperidin-1-carboxylat. Phản ứng tiếp theo với 2-methoxy-N-(4-propylpyridin-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamidit (Hợp chất trung gian 40) và khử bảo vệ, các chất tương tự như được mô tả đối với Hợp chất trung gian 2 tạo ra Hợp chất nêu ở đề mục này (74,5 mg, 75%).

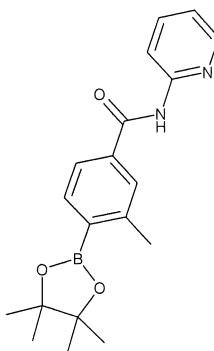
Ví dụ 27



(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-2-methoxy-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamidit

Hợp chất này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả trong Ví dụ 2, từ (S)-4-(8-amino-3-(piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-2-methoxy-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamidit (Hợp chất trung gian 41) và axit (E)-4-(dimethylamino)but-2-enoic, để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (13,1 mg, 38,4%). Số liệu: UPLC(C) R_t : 1,86 phút; m/z 597,4 (M+H)⁺.

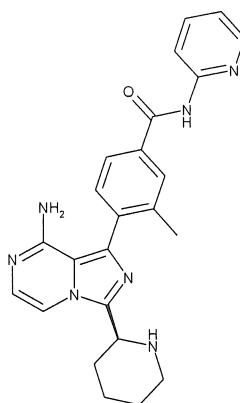
Hợp chất trung gian 42



3-metyl-N-(pyridin-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-diôxaborolan-2-yl)benzamidit

Hợp chất này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả trong Hợp chất trung gian 14, bắt đầu từ axit 4-brom-3-metylbenzoic và 2-aminopyridin có trên thị trường, để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (2,5 g, 71,3%).

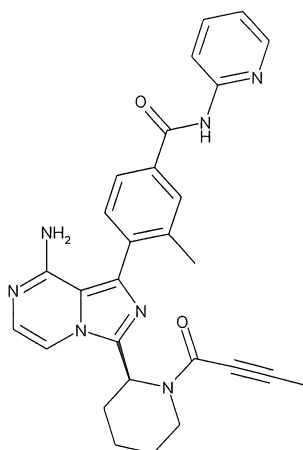
Hợp chất trung gian 43



4-(8-amino-3-((S)-piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-3-methyl-N-(pyridin-2-yl)benzamidit

Hợp chất trung gian này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả đối với Hợp chất trung gian 1, từ axit (S)-1-(benzyloxycarbonyl)piperidin-2-carboxylic để thu được (S)-benzyl 2-(8-amino-1-bromimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)piperidin-1-carboxylat. Phản ứng tiếp theo với 3-metyl-N-(pyridin-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamidit (Hợp chất trung gian 42) và khử bảo vệ, các chất tương tự như được mô tả đối với Hợp chất trung gian 2 tạo ra Hợp chất nêu ở đề mục này (150 mg, 71,7%).

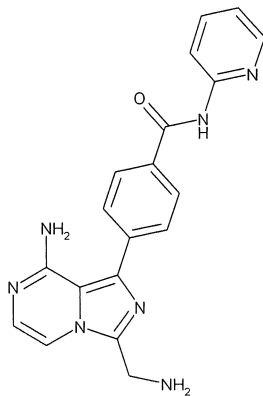
Ví dụ 28



4-(8-amino-3-((S)-1-but-2-ynoylpiperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-3-metyl-N-(pyridin-2-yl)benzamidit

Hợp chất này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả trong Ví dụ 2, từ 4-(8-amino-3-((S)-piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-3-metyl-N-(pyridin-2-yl)benzamid (Hợp chất trung gian 43) và axit 2-butynoic, để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (13,7 mg, 59,1%). Số liệu: UPLC(C) R_t : 2,28 phút; m/z 494,3 (M+H)⁺.

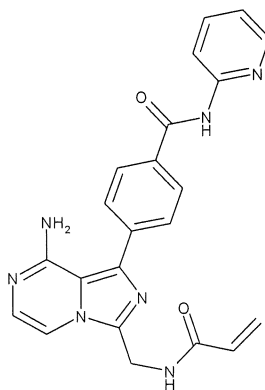
Hợp chất trung gian 44



4-(8-amino-3-(aminometyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid

Hợp chất trung gian này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả đối với Hợp chất trung gian 1, từ Z-Gly-OH để thu được benzyl (8-amino-1-bromimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)methylcarbamate. Phản ứng tiếp theo với axit 4-(pyridin-2-yl-aminocarbonyl)benzenboronic có trên thị trường, các chất tương tự như được mô tả đối với Hợp chất trung gian 2 tạo ra Hợp chất nêu ở đề mục này (261 mg, 81%).

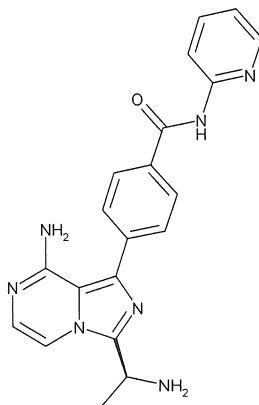
Ví dụ 29



4-(3-(acrylamidometyl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamidit

Hợp chất này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả trong Ví dụ 1, từ 4-(8-amino-3-(aminometyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamidit (Hợp chất trung gian 44) và acryloylchlorua, để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (1,7 mg, 4%). Số liệu: UPLC(C) R_t : 1,22 phút; m/z 414,2 (M+H)⁺.

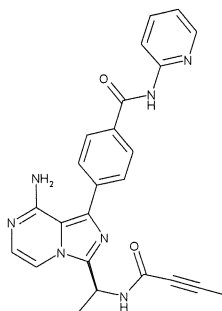
Hợp chất trung gian 45



(S)-4-(8-amino-3-(1-aminoethyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamidit

Hợp chất trung gian này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả đối với Hợp chất trung gian 1, từ Z-Ala-OH để thu được benzyl (S)-benzyl 1-(8-amino-1-bromimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)etylcarbammat. Phản ứng tiếp theo với axit 4-(pyridin-2-yl-aminocacbonyl)benzenboronic có trên thị trường và khử bảo vệ với 33% HBr/HOAc, các chất tương tự như được mô tả đối với Hợp chất trung gian 2 tạo ra Hợp chất nêu ở đề mục này (133,6 mg, 80%).

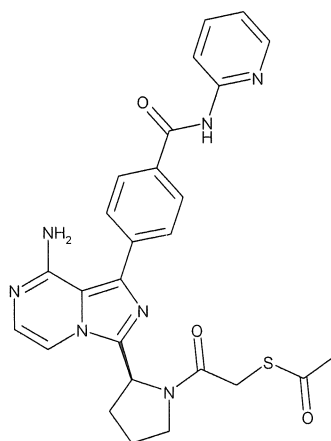
Ví dụ 30



(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynamidoethyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid

Hợp chất này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả trong Ví dụ 2, từ (S)-4-(8-amino-3-(1-aminoethyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid (Hợp chất trung gian 45) và axit 2-butynoic, để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (9,5 mg, 26,9%). Số liệu: UPLC(C) R_t : 1,38 phút; m/z 440,3 (M+H)⁺.

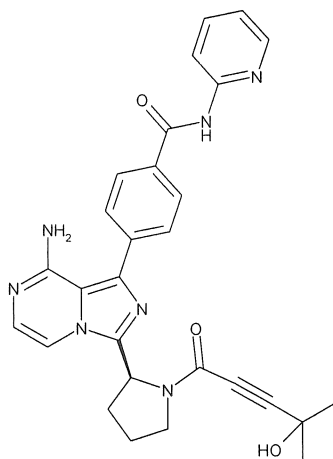
Ví dụ 31



(S)-S-2-(2-(8-amino-1-(4-(pyridin-2-ylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl etanthioat

Hợp chất này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả trong Ví dụ 1, từ hợp chất được mô tả trong Hợp chất trung gian 2b và 2,5-đioxopyrrolidin-1-yl 2-(axetylthio)axetat, để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (12,3 mg, 31,8%). Số liệu: UPLC (C) R_t : 1,51 phút; m/z 516,3 (M+H)⁺.

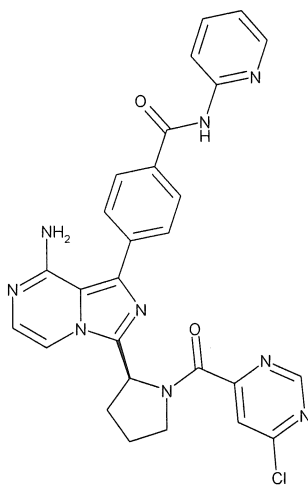
Ví dụ 32



(S)-4-(8-amino-3-(1-(4-hydroxy-4-methylpent-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamidit

Hợp chất này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả trong Ví dụ 2, từ hợp chất được mô tả trong Hợp chất trung gian 2b và axit 4-hydroxy-4-methylpent-2-ynoic, để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (8,0 mg, 25,1%). Số liệu: UPLC (C) R_t : 1,53 phút; m/z 510,3 ($M+H$)⁺.

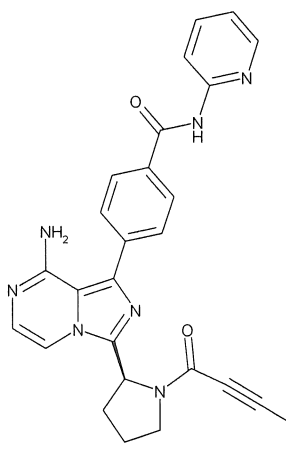
Ví dụ 33



(S)-4-(8-amino-3-(1-(6-clopyrimidin-4-cacbonyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamidit

Hợp chất này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả trong Ví dụ 2, từ hợp chất được mô tả trong Hợp chất trung gian 2b và axit 6-clopyrimidin-4-carboxylic, để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (2,5 mg, 6,2%). Số liệu: UPLC (C) R_t : 1,64 phút; m/z 540,3 ($M+H$)⁺.

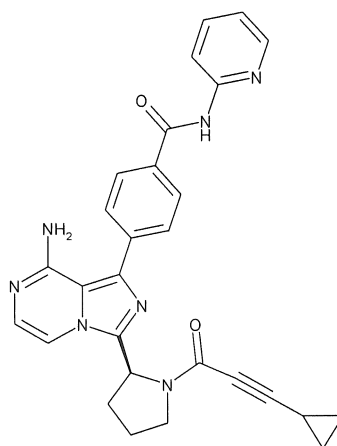
Ví dụ 34



(S)-4-(8-amino-3-(1-pent-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamidit

Hợp chất này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả trong Ví dụ 2, từ hợp chất được mô tả trong Hợp chất trung gian 2b và axit pent-2-ynoic, để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (7,4 mg, 24,7%). Số liệu: UPLC (C) R_t : 1,73 phút; m/z 480,3 (M+H)⁺.

Ví dụ 35

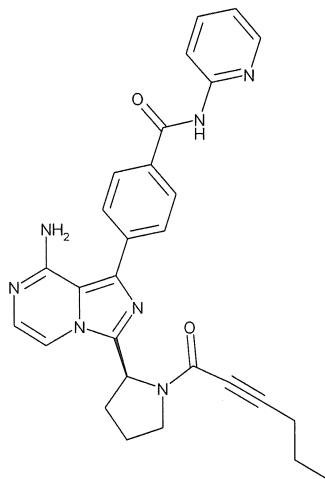


(S)-4-(8-amino-3-(1-(3-xyclopropylpropioloyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamidit

Hợp chất này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả trong Ví dụ 2, từ hợp chất được mô tả trong Hợp chất trung gian 2b và axit 3-xyclopropylpropiolic,

đề thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (8 mg, 26%). Số liệu: UPLC (C) R_t : 1,73 phút; m/z 492,3 ($M+H$)⁺.

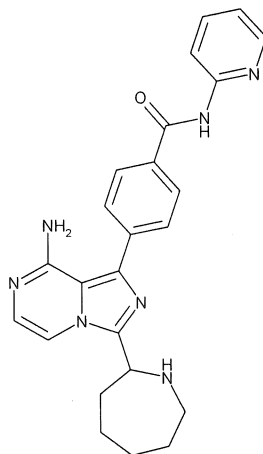
Ví dụ 36



(S)-4-(8-amino-3-(1-hex-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamidit

Hợp chất này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả trong Ví dụ 2, từ hợp chất được mô tả trong Hợp chất trung gian 2b và axit hex-2-ynoic, đề thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (8,1 mg, 26,2%). Số liệu: UPLC (C) R_t : 1,94 phút; m/z 494,3 ($M+H$)⁺.

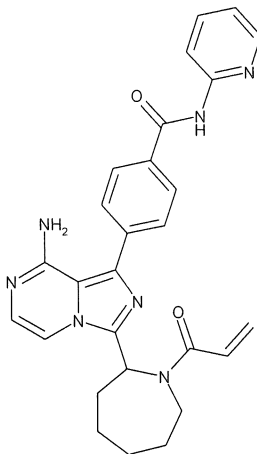
Hợp chất trung gian 46



4-(8-amino-3-(azepan-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamidit

Hợp chất trung gian này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả đối với Hợp chất trung gian 1, từ axit 1-(benzyloxycarbonyl)azepan-2-carboxylic để thu được benzyl 2-(8-amino-1-bromimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)azepan-1-carboxylat. Phản ứng tiếp theo với axit 4-(pyridin-2-yl-aminocarbonyl)benzenboronic có trên thị trường, các chất tương tự như được mô tả đối với Hợp chất trung gian 2 tạo ra Hợp chất nêu ở đề mục này (436 mg, định lượng, thô).

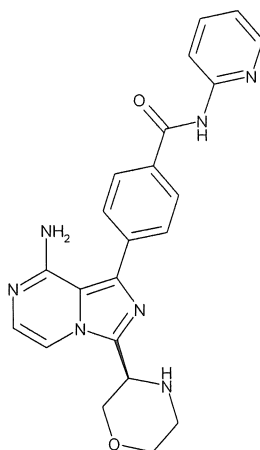
Ví dụ 37



4-(3-(1-acryloylazepan-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamidit

Hợp chất này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả trong Ví dụ 1, từ 4-(8-amino-3-(azepan-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamidit (Hợp chất trung gian 46) và acryloylchlorua, để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (11 mg, 32,6%). Số liệu: UPLC(C) R_t : 1,88 phút; m/z 482,3 ($M+H$)⁺.

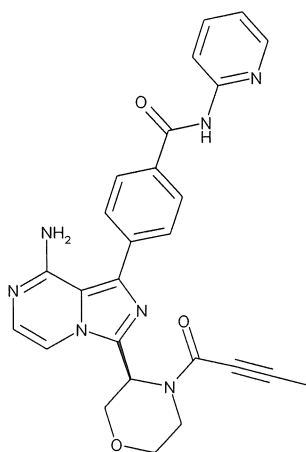
Hợp chất trung gian 47



(R)-4-(8-amino-3-(morpholin-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamidit

Hợp chất trung gian này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả đối với Hợp chất trung gian 1, từ axit (S)-4-(benzyloxycarbonyl)morpholin-3-carboxylic để thu được (R)-benzyl 3-(8-amino-1-bromimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)morpholin-4-carboxylat. Phản ứng tiếp theo với axit 4-(pyridin-2-yl-aminocarbonyl)benzenboronic có trên thị trường, các chất tương tự như được mô tả đối với Hợp chất trung gian 2 và tiếp theo khử bảo vệ sử dụng TFA ở nhiệt độ 60°C, tạo ra Hợp chất nêu ở đề mục này (62 mg, 69,5%).

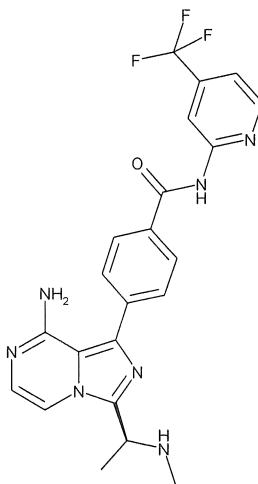
Ví dụ 38



(R)-4-(8-amino-3-(4-but-2-ynoylmorpholin-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamidit

Hợp chất này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả trong Ví dụ 2, từ (R)-4-(8-amino-3-(morpholin-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid (Hợp chất trung gian 47) và axit 2-butynoic, để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (4,9 mg, 14,1%). Số liệu: UPLC(C) R_t : 1,38 phút; m/z 482,3 (M+H)⁺.

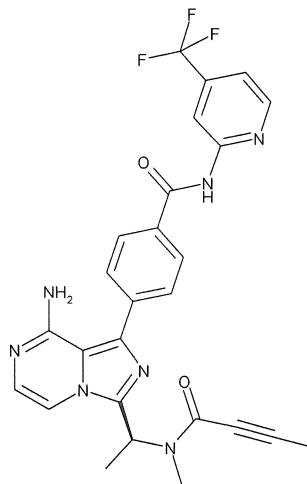
Hợp chất trung gian 48



(S)-4-(8-amino-3-(1-(methylamino)ethyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)benzamid

Hợp chất trung gian này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả đối với Hợp chất trung gian 1, từ axit (S)-2-((benzyloxycarbonyl)(methyl)amino)propanoic để thu được (S)-benzyl 1-(8-amino-1-bromimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)ethyl(methyl)carbamate. Phản ứng tiếp theo với 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-N-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)benzamid (Hợp chất trung gian 10), các chất tương tự như được mô tả đối với Hợp chất trung gian 2 tạo ra Hợp chất nêu ở đề mục này (71 mg, 64,7%).

Ví dụ 39



(S)-4-(8-amino-3-(1-(N-methylbut-2-ynamido)ethyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)benzamidit

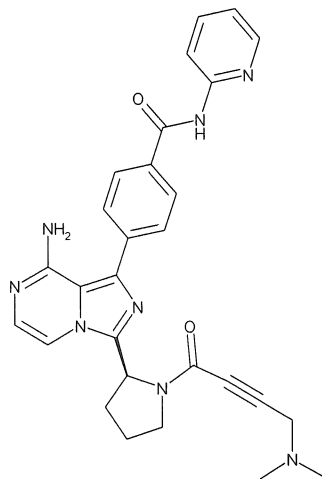
Hợp chất này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả trong Ví dụ 2, từ (S)-4-(8-amino-3-(1-(methylamino)ethyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)benzamidit (Hợp chất trung gian 48) và axit 2-butynoic, để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (11,5 mg, 33,4%). Số liệu: UPLC(C) R_t : 2,54 phút; m/z 522,2 (M+H)⁺.

Hợp chất trung gian 49

Axit 4-(đimethylamino)but-2-ynoic

n-BuLi trong hexan (2,5 M, 24,06 mmol, 9,62 mL) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa N,N-đimethylprop-2-yn-1-amin (24,06 mmol, 2,59 mL, 2 g) trong THF khô (10 mL) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ -78°C, sau đó CO₂ đã được nén (241 mmol, 10,59 g) được bổ sung trong một phần và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút bổ sung. Dung dịch thu được được rót vào nước và được rửa bằng etyl axetat. Lớp nước được làm bay hơi trong chân không để tạo ra axit amin thô. Axit amin này được hoà tan trong metanol, và các muối không tan được loại bỏ bằng cách lọc. Phần dịch lọc được làm bay hơi để tạo ra 3,25 g axit 4-(đimethylamino)but-2-ynoic (106%).

Ví dụ 40



(S)-4-(8-amino-3-(1-(4-(đimethylamino)but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamidit

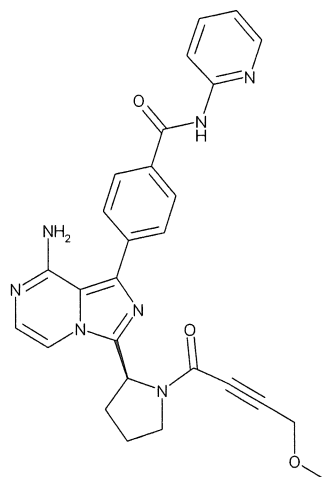
Hợp chất này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả trong Ví dụ 2, từ hợp chất được mô tả trong Hợp chất trung gian 2b và axit 4-(đimethylamino)but-2-ynoic (Hợp chất trung gian 49), để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (5,6 mg, 12%). Số liệu: UPLC (C) R_t : 0,97 phút; m/z 509,3 (M+H)⁺.

Hợp chất trung gian 50

Axit 4-metoxybut-2-ynoic

n-BuLi trong hexan (2,5 M, 28,5 mmol, 11,41 mL) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa 3-metoxyprop-1-yn (28,5 mmol, 2,41 mL, 2 g) trong THF khô (10 mL) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ -78°C, sau đó CO₂ đã được nén (285 mmol, 12,56 g) được bổ sung trong một phần và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút bổ sung. Dung dịch thu được được rót vào nước và được rửa bằng etyl axetat. Lớp nước được làm bay hơi trong chân không để tạo ra axit amin thô. Axit amin này được hoà tan trong metanol, và các muối không tan được loại bỏ bằng cách lọc. Phần dịch lọc được làm bay hơi để tạo ra 3,35 g axit 4-metoxybut-2-ynoic (103%).

Ví dụ 41

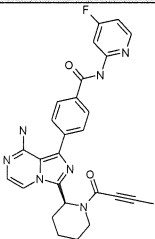
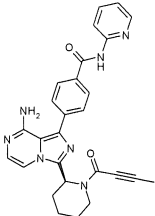
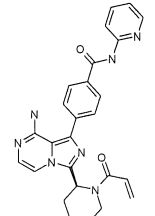
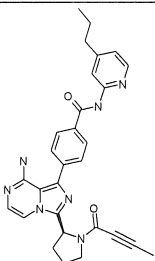
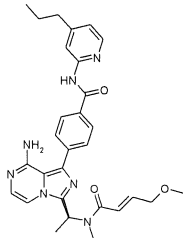
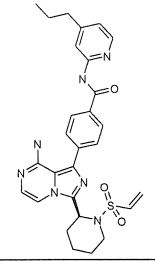
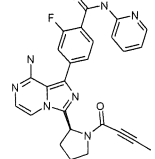


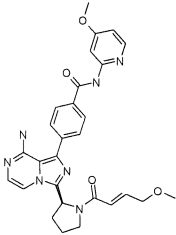
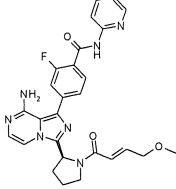
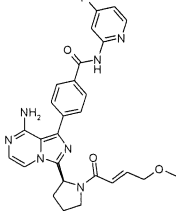
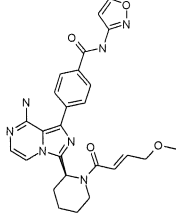
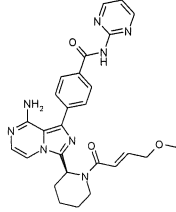
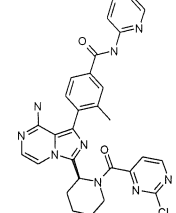
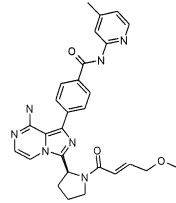
(S)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxybut-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamidit

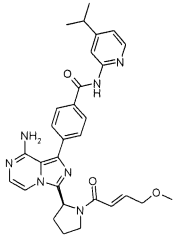
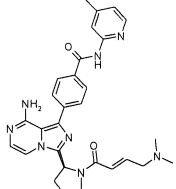
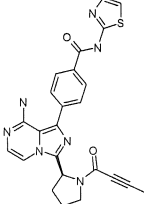
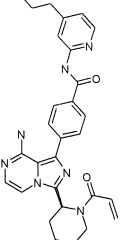
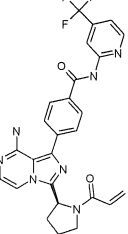
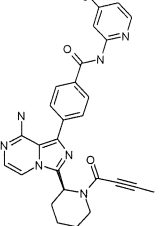
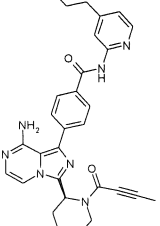
Hợp chất này được điều chế, theo cách tương tự như được mô tả trong Ví dụ 2, từ hợp chất được mô tả trong Hợp chất trung gian 2b và axit 4-methoxybut-2-ynoic (Hợp chất trung gian 50), để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này (9,1 mg, 24,7%). Số liệu: UPLC (C) R_t : 1,44 phút; m/z 496,2 (M+H)⁺.

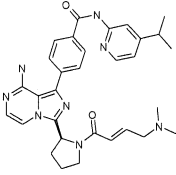
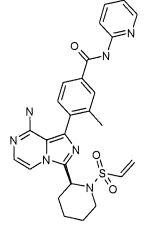
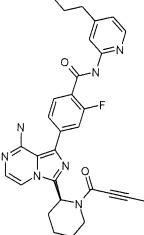
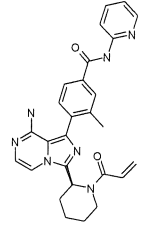
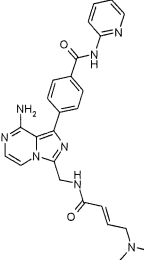
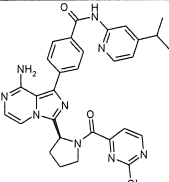
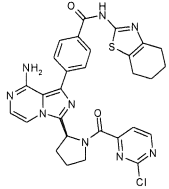
Các ví dụ sau được tổng hợp theo các phương pháp được mô tả đối với ví dụ 1-41.

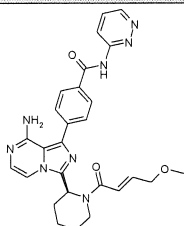
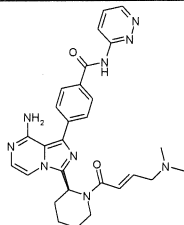
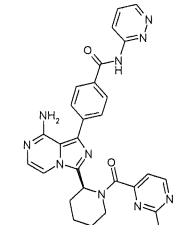
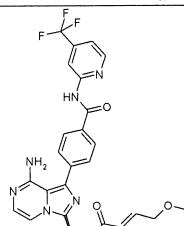
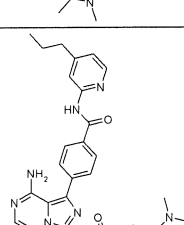
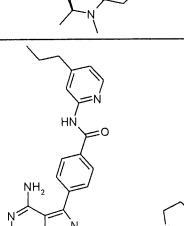
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	(M+H) + m/z	UPLC (C) R_t
42		(S)-4-(3-(1-acryloylpyrrolidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-flopyridin-2-yl)benzamidit	472,3	2,25 phút
43		(S)-4-(3-(1-acryloylpyrrolidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-2-yl)benzamidit	523,3	1,72 phút

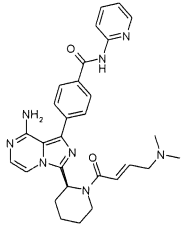
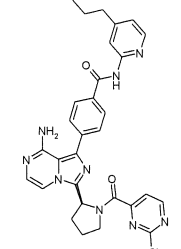
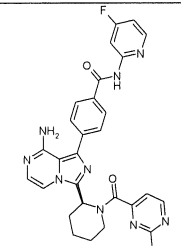
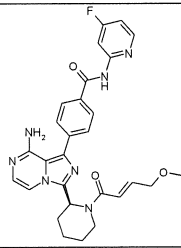
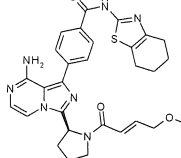
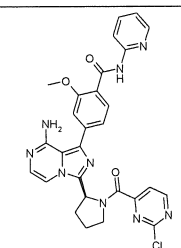
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	(M+H) + m/z	UPLC (C) Rt
44		(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpiperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-flopyridin-2-yl)benzamid	498,3	2,47 phút
45		(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpiperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid	480,3	2,26 phút LCMS (B)
46		(S)-4-(3-(1-acryloylpiperidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid	468,3	2,49 phút
47		(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamid	508,3	2,00 phút
48		(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxy-N-methylbut-2-enamido)ethyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamid	528,3	1,89 phút
49		(S)-4-(8-amino-3-(1-(vinylsulfonyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamid	546,3	2,15 phút
50		(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-2-flo-N-(pyridin-2-yl)benzamid	484,3	1,84 phút

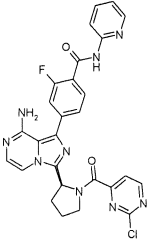
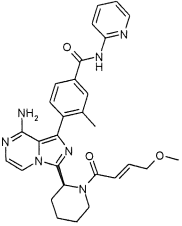
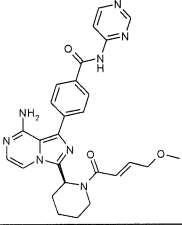
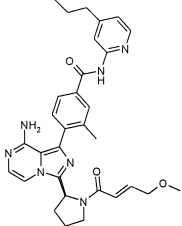
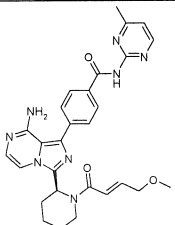
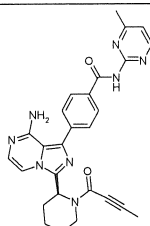
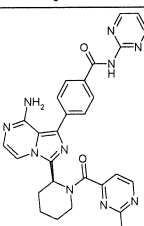
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	(M+H) + m/z	UPLC (C) Rt phút
51		(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxybut-2-en-1-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-methoxypyridin-2-yl)benzamid	528,4	1,60 phút
52		(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxybut-2-en-1-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-2-fluoro-N-(4-methoxypyridin-2-yl)benzamid	516,3	1,79 phút
53		(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxybut-2-en-1-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-fluoropyridin-2-yl)benzamid	516,3	2,31 phút
54		(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxybut-2-en-1-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(isoxazol-3-yl)benzamid	502,3	2,01 phút
55		(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxybut-2-en-1-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyrimidin-2-yl)benzamid	513,3	1,79 phút
56		4-(8-amino-3-((S)-1-(2-clopyrimidin-4-carbonyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-3-methyl-N-(pyridin-2-yl)benzamid	568,3	2,23 phút
57		(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxybut-2-en-1-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-methylpyridin-2-yl)benzamid	512,4	1,67 phút

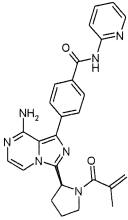
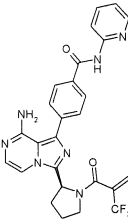
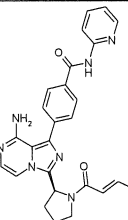
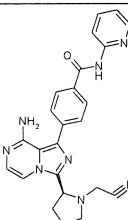
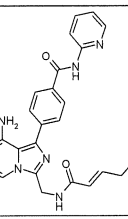
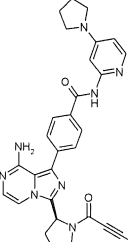
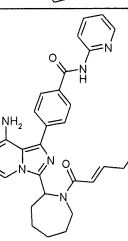
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	(M+H) + m/z	UPLC (C) Rt
58		(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxybut-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-isopropylpyridin-2-yl)benzamid	540,3	1,74 phút
59		(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-methylpyridin-2-yl)benzamid	525,4	1,11 phút
60		(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(thiazol-2-yl)benzamid	472,0	2,24 phút
61		(S)-4-(3-(1-acryloylpiperidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamid	510,3	2,11 phút
62		(S)-4-(3-(1-acryloylpyrrolidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)benzamid	522,0	2,37 phút
63		(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpiperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)benzamid	548,3	1,09 phút UPLC (B)
64		(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpiperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamid	522,3	2,29 phút

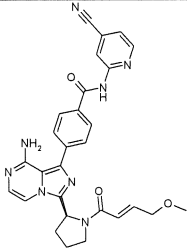
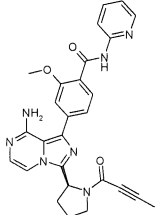
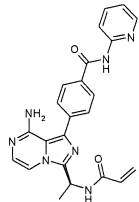
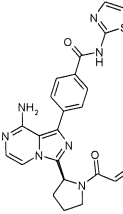
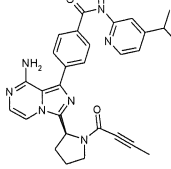
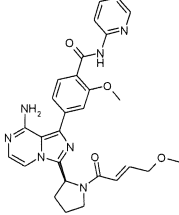
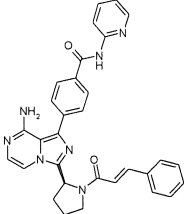
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	(M+H) + m/z	UPLC (C) Rt
65		(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-isopropylpyridin-2-yl)benzamid	553,3	1,31 phút
66		4-(8-amino-3-((S)-1-(vinylsulfonyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-3-methyl-N-(pyridin-2-yl)benzamid	518,3	2,20 phút
67		(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpiperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-2-fluoro-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamid	540,3	2,56 phút
68		4-(3-((S)-1-acryloylpiperidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-3-methyl-N-(pyridin-2-yl)benzamid	482,2	1,98 phút
69		(E)-4-(8-amino-3-((4-(dimethylamino)but-2-enamido)methyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid	471,2	1,16 phút
70		(S)-4-(8-amino-3-(1-(2-chloropyrimidin-4-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-isopropylpyridin-2-yl)benzamid	582,2	1,89 phút
71		(S)-4-(8-amino-3-(1-(2-chloropyrimidin-4-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]thiazol-2-yl)benzamid	600,2	2,49 phút

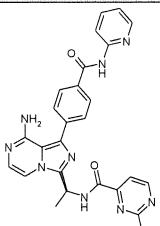
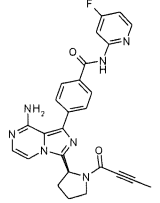
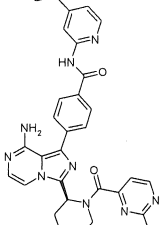
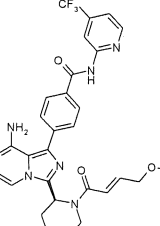
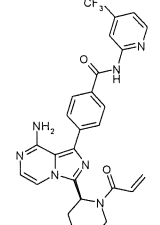
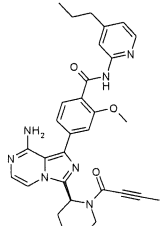
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	(M+H) + m/z	UPLC (C) Rt
72		(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxybut-2-enoyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridazin-3-yl)benzamid	513,3	1,84 phút
73		(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridazin-3-yl)benzamid	526,4	1,26 phút
74		(S)-4-(8-amino-3-(1-(2-clopyrimidin-4-carbonyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridazin-3-yl)benzamid	555,3	1,96 phút
75		(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxy-N-methylbut-2-enamido)ethyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)benzamid	554,2	2,47 phút
76		(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-(dimethylamino)-N-methylbut-2-enamido)ethyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamid	541,3	1,41 phút
77		(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamid	579,3	1,64 phút

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	(M+H) + m/z	UPLC (C) Rt
78		(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid	525,3	2,10 phút LCMS (B)
79		(S)-4-(8-amino-3-(1-(2-clopyrimidin-4-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamid	582,3	1,95 phút
80		(S)-4-(8-amino-3-(1-(2-clopyrimidin-4-carbonyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-flopyridin-2-yl)benzamid	572,3	2,45 phút
81		(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-metoxibut-2-enoyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-flopyridin-2-yl)benzamid	530,3	2,38 phút
82		(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-metoxibut-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]thiazol-2-yl)benzamid	558,3	2,33 phút
83		(S)-4-(8-amino-3-(1-(2-clopyrimidin-4-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-2-metoxi-N-(pyridin-2-yl)benzamid	570,3	2,01 phút

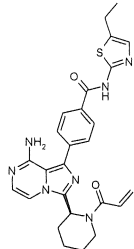
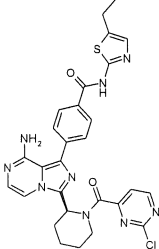
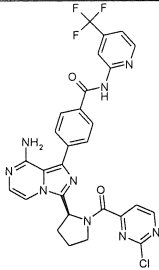
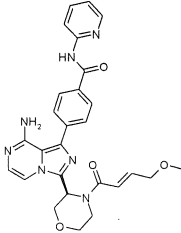
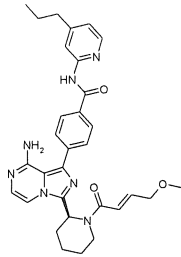
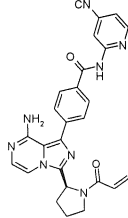
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	(M+H) + m/z	UPLC (C) Rt
84		(S)-4-(8-amino-3-(1-(2-clopyrimidin-4-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-2-fluoro-N-(pyridin-2-yl)benzamid	558,2	1,95 phút
85		4-(8-amino-3-((S)-1-((E)-4-methoxybut-2-enoyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-3-methyl-N-(pyridin-2-yl)benzamid	526,3	2,12 phút
86		(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxybut-2-enoyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyrimidin-4-yl)benzamid	513,3	1,83 phút
87		4-(8-amino-3-((S)-1-((E)-4-methoxybut-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-3-methyl-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamid	554,4	1,86 phút
88		(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxybut-2-enoyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-methylpyrimidin-2-yl)benzamid	527,3	1,88 phút
89		(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-methylpyrimidin-2-yl)benzamid	495,3	1,97 phút
90		(S)-4-(8-amino-3-(1-(2-clopyrimidin-4-carbonyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyrimidin-2-yl)benzamid	555,3	1,91 phút

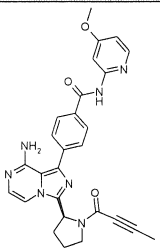
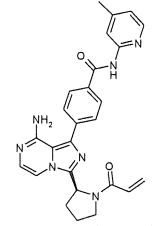
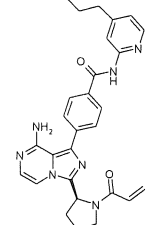
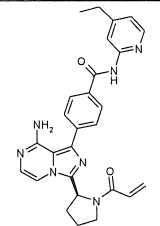
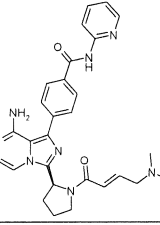
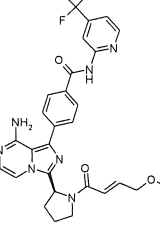
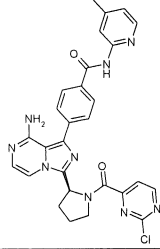
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	(M+H) + m/z	UPLC (C) Rt
91		(S)-4-(8-amino-3-(1-metacryloylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid	468,4	1,61 phút
92		(S)-4-(8-amino-3-(1-(2-(trifluoromethyl)acryloyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid	522,3	1,99 phút
93		(S,E)-4-(8-amino-3-(1-but-2-enoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid	468,4	1,59 phút
94		(S)-4-(8-amino-3-(1-(xyanometyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid	439,3	1,55 phút
95		(E)-4-(8-amino-3-((4-metoxibut-2-enamido)metyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid	458,2	1,35 phút
96		(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-2-yl)benzamid	535,3	2,27 phút LCMS (B)
97		(E)-4-(8-amino-3-(1-(4-metoxibut-2-enoyl)azepan-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid	526,3	1,97 phút

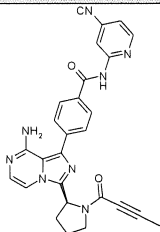
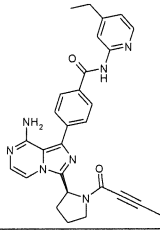
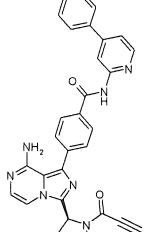
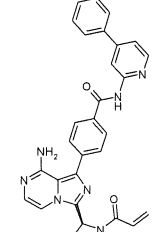
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	(M+H) + m/z	UPLC (C) Rt
98		(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxybut-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-cyanopyridin-2-yl)benzamid	523,3	2,12 phút
99		(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-2-methoxy-N-(pyridin-2-yl)benzamid	496,3	1,87 phút
100		(S)-4-(3-(1-acrylamidoethyl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid	428,3	1,15 phút
101		(S)-4-(3-(1-acryloylpyrrolidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(thiazol-2-yl)benzamid	460,2	2,03 phút
102		(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-isopropylpyridin-2-yl)benzamid	507,8	1,82 phút
103		(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxybut-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-2-methoxy-N-(pyridin-2-yl)benzamid	528,3	1,84 phút
104		(S,E)-4-(8-amino-3-(1-xinamoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid	530,4	2,09 phút

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	(M+H) + m/z	UPLC (C) Rt
105		(S)-N-(1-(8-amino-1-(4-ylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)ethyl-2-clopyrimidin-4-carboxamit	514,3	1,56 phút
106		(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-flopyridin-2-yl)benzamit	484,2	2,38 phút
107		(S)-4-(8-amino-3-(1-(2-clopyrimidin-4-cacbonyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamit	596,3	2,19 phút
108		(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-metoxibut-2-enoyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-(triflometyl)pyridin-2-yl)benzamit	580,3	1,03 phút UPLC (B)
109		(S)-4-(3-(1-acryloylpiperidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-(triflometyl)pyridin-2-yl)benzamit	536,3	1,02 phút UPLC (B)
110		(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpiperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-2-metoxi-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamit	552,4	2,57 phút

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	(M+H) + m/z	UPLC (C) Rt
111		(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxybut-2-enoyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-2-methoxy-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamidit	584,4	2,49 phút
112		4-(8-amino-3-(but-2-ynamidomethyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamidit	426,2	1,35 phút
113		(S)-4-(8-amino-3-(1-(N-methylbut-2-ynamido)ethyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamidit	496,3	1,94 phút
114		(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxybut-2-enoyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-2-fluoro-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamidit	572,4	2,48 phút
115		(S)-4-(8-amino-3-(1-(2-clopyrimidin-4-carbonyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)benzamidit	622,2	1,15 phút UPLC (B)
116		(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(5-ethylthiazol-2-yl)benzamidit	514,3	2,68 phút

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	(M+H) + m/z	UPLC (C) Rt
117		(S)-4-(3-(1-acryloylpiperidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(5-ethylthiazol-2-yl)benzamid	502,3	2,53 phút
118		(S)-4-(8-amino-3-(1-(2-clopyrimidin-4-carbonyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(5-ethylthiazol-2-yl)benzamid	588,3	2,71 phút
119		(S)-4-(8-amino-3-(1-(2-clopyrimidin-4-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-(triflometyl)pyridin-2-yl)benzamid	608,2	2,68 phút
120		(R,E)-4-(8-amino-3-(4-(4-methoxybut-2-enoyl)morpholin-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid	514,3	1,34 phút
121		(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxybut-2-enoyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamid	554,4	2,07 phút
122		(S)-4-(3-(1-acryloylpyrrolidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-cyanopyridin-2-yl)benzamid	479,0	1,86 phút

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	(M+H) + m/z	UPLC (C) Rt
123		(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-methoxypyridin-2-yl)benzamid	496,3	1,50 phút
124		(S)-4-(3-(1-acryloylpyrrolidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-methylpyridin-2-yl)benzamid	468,1	1,37 phút
125		(S)-4-(3-(1-acryloylpyrrolidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamid	496,1	1,76 phút
126		(S)-4-(3-(1-acryloylpyrrolidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-ethylpyridin-2-yl)benzamid	482,1	1,53 phút
127		(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid	511,0	1,29 phút
128		(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxybut-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)benzamid	566,3	2,73 phút
129		(S)-4-(8-amino-3-(1-(2-clopyrimidin-4-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-methylpyridin-2-yl)benzamid	554,2	1,38 phút

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	(M+H) + m/z	UPLC (C) Rt
130		(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-xyanopyridin-2-yl)benzamid	491,2	2,20 phút
131		(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-etylpyridin-2-yl)benzamid	494,3	1,65 phút
132		(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-phenylpyridin-2-yl)benzamid	542,3	2,57 phút
133		(S)-4-(3-(1-acryloylpyrrolidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-phenylpyridin-2-yl)benzamid	530,3	2,38 phút

Ví dụ 134: Phương pháp thử nghiệm

Hoạt tính enzym Btk

Hoạt tính enzym Btk được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm IMAP (sự phân cực huỳnh quang dựa trên ái lực ion kim loại cố định) như được nêu dưới đây.

Enzym Btk (His-Btk (Millipore catalog# 14-552), được pha loãng đến 0,4 U/mL trong chất đệm KR (10 mM Tris-HCl, 10 mM MgCl₂, 0,01% Tween-20, 0,05% NaN₃, 1 mM DTT, 2 mM MnCl₂, độ pH 7,2).

Tiến hành pha loãng theo bậc log₁₀ từ 2 mM đến 63,2 nM của hợp chất thử nghiệm trong 100% DMSO. Các dung dịch pha loãng trong DMSO sau đó được pha

loãng 50 lần trong chất đệm KR. Khoảng nồng độ hợp chất cuối trong thử nghiệm nằm trong khoảng từ 10 μM đến 0,316 nM.

5 μL /lỗ hợp chất thử nghiệm trong chất đệm KR (nồng độ DMSO cuối trong thử nghiệm là 1%) được trộn với 5 μL /lỗ enzym Btk nồng độ 0,4 U/mL (nồng độ cuối trong thử nghiệm là 0,1 U/mL). Hợp chất thử nghiệm và enzym Btk được ủ sơ bộ 60 phút ở nhiệt độ trong phòng, trước khi bổ sung 5 μL /lỗ peptit cơ chất được đánh dấu bằng Fluorescein nồng độ 200 nM (cơ chất Blk/Lyntide, ví dụ #R7188/#R7233, Molecular Devices) trong chất đệm KR. Nồng độ cơ chất peptit cuối trong thử nghiệm là 50 nM. Thử nghiệm kinaza được bắt đầu bằng cách bổ sung 5 μL /lỗ ATP nồng độ 20 μM trong chất đệm KR (nồng độ ATP cuối là 5 μM ATP, Km ATP trong thử nghiệm Btk IMAP). Sau khi ủ trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, phản ứng enzym được làm dừng bằng cách bổ sung 40 μL /lỗ Dung dịch liên kết lũy tiến IMAP (theo protocol của nhà cung cấp (Molecular Devices) sử dụng 75% 1x chất đệm A và 25% 1x chất đệm B với 1:600 Dung dịch liên kết lũy tiến). Sau khi ủ 60 phút ở nhiệt độ trong phòng trong bóng tối, tín hiệu FP được đọc. Sự phát huỳnh quang ở 535 nm được xác định bằng cách sử dụng các bộ lọc song song và vuông góc để xác định các chênh lệch trong phép quay do liên kết của peptit cơ chất phosphoryl hóa với các hạt. Các giá trị được tính toán dưới dạng tỷ lệ phần trăm chênh lệch trong số đọc ra (ΔmPi) của các đối chứng có và không có ATP. Các giá trị EC_{50} được xác định bằng cách hiệu chỉnh đường cong của các kết quả thử nghiệm bằng cách sử dụng Activity Base.

Tất cả các ví dụ đều có EC_{50} bằng 10 μM hoặc thấp hơn.

Bảng 1 Các giá trị hoạt tính Btk EC_{50}	
EC ₅₀	Ví dụ
$\geq 1 \mu\text{M}$	91
$\geq 100 \text{ nM}$ $< 1 \mu\text{M}$	52, 53, 54, 55, 68, 72, 74, 85, 86, 87, 88, 90, 92, 93, 94, 104
$\geq 10 \text{ nM}$ $< 100 \text{ nM}$	2, 4, 5, 7, 11, 24, 40, 41, 50, 51, 56, 57, 58, 59, 60, 69, 70, 71, 73, 80, 81, 82, 83, 84, 89, 95, 96, 97, 98, 99, 103, 105, 106, 112, 113, 114, 119
$< 10 \text{ nM}$	1, 3, 6, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 75, 76, 77, 78, 79, 100, 101, 102, 107, 108, 109, 110, 111, 115, 116, 117, 118, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133

Hoạt tính enzym Lck

Hoạt tính enzym Lck được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm IMAP (sự phân cực huỳnh quang dựa trên ái lực ion kim loại cố định) như được nêu dưới đây.

Enzym Lck (Millipore catalog# 14-442), được pha loãng đến 0,4 U/mL trong chất đệm KR (10 mM Tris-HCl, 10 mM MgCl₂, 0,01% Tween-20, 0,05% NaN₃, 1 mM DTT, 2 mM MnCl₂, độ pH 7,2).

Tiến hành pha loãng theo bậc log₁₀ từ 2 mM đến 63,2 nM của hợp chất thử nghiệm trong 100% DMSO. Các dung dịch pha loãng trong DMSO sau đó được pha loãng 50 lần trong chất đệm KR trong số đó 5 µl được sử dụng trong thử nghiệm, dẫn đến khoảng nồng độ hợp chất cuối trong thử nghiệm là từ 10 µM đến 0,316 nM.

5 µL/lỗ hợp chất thử nghiệm trong chất đệm KR (nồng độ DMSO cuối trong thử nghiệm là 1%) được trộn với 5 µL/lỗ enzym Lck nồng độ 0,4 U/mL (nồng độ cuối trong thử nghiệm là 0,1 U/mL). Hợp chất thử nghiệm và enzym Lck được ủ sơ bộ 60 phút ở nhiệt độ trong phòng, trước khi bổ sung 5 µL/lỗ peptit cơ chất được đánh dấu bằng Fluorescein nồng độ 400 nM (peptit cơ chất p34cdc2, ví dụ #R7157/#R7172, Molecular Devices) trong chất đệm KR. Nồng độ cơ chất peptit cuối trong thử nghiệm là 100 nM. Thử nghiệm kinaza được bắt đầu bằng cách bổ sung 5 µL/lỗ ATP nồng độ 24 µM trong chất đệm KR (nồng độ ATP cuối là 6 µM ATP, Km ATP trong thử nghiệm IMAP Lck). Sau khi ủ trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, phản ứng enzym được làm dừng bằng cách bổ sung 40 µL/lỗ Dung dịch liên kết lũy tiến IMAP (theo protocol của nhà cung cấp (Molecular Devices) sử dụng 75% 1x chất đệm A và 25% 1x chất đệm B với 1:600 Dung dịch liên kết lũy tiến). Sau khi ủ 60 phút ở nhiệt độ trong phòng trong bóng tối, tín hiệu FP được đọc. Sự phát huỳnh quang ở 535 nm được xác định bằng cách sử dụng các bộ lọc song song và vuông góc để xác định các chênh lệch trong phép quay do liên kết của peptit cơ chất phosphoryl hóa với các hạt. Các giá trị được tính toán dưới dạng tỷ lệ phần trăm chênh lệch trong số đọc ra (ΔmPi) của các đối chứng có và không có ATP. Các giá trị EC₅₀ được xác định bằng cách hiệu chỉnh đường cong của các kết quả thử nghiệm bằng cách sử dụng Activity Base.

Bảng 2 Các giá trị hoạt tính Lck EC ₅₀	
EC ₅₀	Ví dụ
≥1 µM	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, 61, 63, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 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, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 123, 127, 128, 129, 130, 131
≥ 100 nM <1 μ M	60, 62, 64, 76, 104, 122, 124, 125, 126, 132, 133

Hoạt tính enzym Src

Hoạt tính enzym Src được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm IMAP (sự phân cực huỳnh quang dựa trên ái lực ion kim loại cố định) như được nêu dưới đây.

Enzym Src (Millipore catalog# 14-326), được pha loãng đến 0,8 U/mL trong chất đệm KR (10 mM Tris-HCl, 10 mM MgCl₂, 0,01% Tween-20, 0,05% NaN₃, 1 mM DTT, 2 mM MnCl₂, độ pH 7,2).

Tiến hành pha loãng theo bậc log₁₀ từ 2 mM đến 63,2 nM của hợp chất thử nghiệm trong 100% DMSO. Các dung dịch pha loãng trong DMSO sau đó được pha loãng 50 lần trong chất đệm KR trong số đó 5 μ L được sử dụng trong thử nghiệm, dẫn đến khoảng nồng độ hợp chất cuối trong thử nghiệm là từ 10 μ M đến 0,316 nM.

5 μ L/lỗ hợp chất thử nghiệm trong chất đệm KR (nồng độ DMSO cuối trong thử nghiệm là 1%) được trộn với 5 μ L/lỗ enzym Src nồng độ 0,8 U/mL (nồng độ cuối trong thử nghiệm là 0,2 U/mL). Hợp chất thử nghiệm và enzym Src được ủ sơ bộ 60 phút ở nhiệt độ trong phòng, trước khi bổ sung 5 μ L/lỗ peptit cơ chất được đánh dấu bằng Fluorescein nồng độ 400 nM (peptit cơ chất p34cdc2, ví dụ #R7157/#R7172, Molecular Devices) trong chất đệm KR. Nồng độ cơ chất peptit cuối trong thử nghiệm là 100 nM. Thử nghiệm kinaza được bắt đầu bằng cách bổ sung 5 μ L/lỗ ATP nồng độ 16 μ M trong chất đệm KR (nồng độ ATP cuối là 4 μ M ATP, Km ATP trong thử nghiệm IMAP Src). Sau khi ủ trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, phản ứng enzym được làm dừng bằng cách bổ sung 40 μ L/lỗ Dung dịch liên kết lũy tiến IMAP (theo protocol của nhà cung cấp (Molecular Devices) sử dụng 75% 1x chất đệm A và 25% 1x chất đệm B với 1:600 Dung dịch liên kết lũy tiến). Sau khi ủ 60 phút ở nhiệt độ trong phòng trong bóng tối, tín hiệu FP được đọc. Sự phát huỳnh quang ở 535 nm được xác định bằng cách sử dụng các bộ lọc song song và vuông góc để xác định các chênh lệch trong phép quay do liên kết peptit cơ chất phosphoryl hóa với các hạt. Các

giá trị được tính toán dưới dạng tỷ lệ phần trăm chênh lệch trong số đọc ra (ΔmPi) của các đối chứng có và không có ATP. Các giá trị EC_{50} được xác định bằng cách hiệu chỉnh đường cong của các kết quả thử nghiệm bằng cách sử dụng Activity Base.

Bảng 3 Các giá trị hoạt tính Src EC_{50}	
EC_{50}	Ví dụ
$\geq 1 \mu M$	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

Hoạt tính enzym FynT

Hoạt tính enzym FynT được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm IMAP (sự phân cực huỳnh quang dựa trên ái lực ion kim loại cố định) như được nêu dưới đây.

Enzym FynT (Biomol catalog# SE-287), được pha loãng đến $0,5 \mu g/mL$ trong chất đệm KR (10 mM Tris-HCl, 10 mM $MgCl_2$, 0,01% Tween-20, 0,05% NaN_3 , 1 mM DTT, 2 mM $MnCl_2$, độ pH 7,2).

Tiến hành pha loãng theo bậc log₁₀ từ 2 mM đến 63,2 nM của hợp chất thử nghiệm trong 100% DMSO. Các dung dịch pha loãng trong DMSO sau đó được pha loãng 50 lần trong chất đệm KR trong số đó 5 μL được sử dụng trong thử nghiệm, dẫn đến khoảng nồng độ hợp chất cuối trong thử nghiệm là từ 10 μM đến 0,316 nM.

5 $\mu L/lỗ$ hợp chất thử nghiệm trong chất đệm KR (nồng độ DMSO cuối trong thử nghiệm là 1%) được trộn với 5 $\mu L/lỗ$ enzym FynT nồng độ $0,5 \mu g/mL$ (nồng độ cuối trong thử nghiệm là 125 ng/mL). Hợp chất thử nghiệm và enzym FynT được ủ sơ bộ 60 phút ở nhiệt độ trong phòng, trước khi bổ sung 5 $\mu L/lỗ$ peptit cơ chất được đánh dấu bằng Fluorescein nồng độ 400 nM (peptit cơ chất p34cdc2, ví dụ #R7157/#R7172, Molecular Devices) trong chất đệm KR. Nồng độ cơ chất peptit cuối trong thử nghiệm là 100 nM. Thử nghiệm kinaza được bắt đầu bằng cách bổ sung 5 $\mu L/lỗ$ ATP nồng độ $0,8 \mu M$ trong chất đệm KR (nồng độ ATP cuối là $0,2 \mu M$ ATP, K_m ATP trong thử nghiệm IMAP FynT). Sau khi ủ trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, phản ứng enzym

được làm dừng bằng cách bổ sung 40 μL /lỗ Dung dịch liên kết lũy tiến IMAP (theo protocol của nhà cung cấp (Molecular Devices) sử dụng 75% 1x chất đệm A và 25% 1x chất đệm B với 1:600 Dung dịch liên kết lũy tiến). Sau khi ủ 60 phút ở nhiệt độ trong phòng trong bóng tối, tín hiệu FP được đọc. Sự phát huỳnh quang ở 535 nm được xác định bằng cách sử dụng các bộ lọc song song và vuông góc để xác định các chênh lệch trong phép quay do liên kết của peptit cơ chất phosphoryl hóa với các hạt. Các giá trị được tính toán dưới dạng tỷ lệ phần trăm chênh lệch trong số đọc ra (ΔmPi) của các đối chứng có và không có ATP. Các giá trị EC_{50} được xác định bằng cách hiệu chỉnh đường cong của các kết quả thử nghiệm bằng cách sử dụng Activity Base.

Bảng 4 Các giá trị hoạt tính FynT EC_{50}	
EC50	Ví dụ
$\geq 1 \mu\text{M}$	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

Hoạt tính enzym Lyn

Hoạt tính enzym Lyn được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm IMAP (sự phân cực huỳnh quang dựa trên ái lực ion kim loại cố định) như được nêu dưới đây.

Enzym Lyn (Millipore catalog# 14-510), được pha loãng đến 250 mU/mL trong chất đệm KR (10 mM Tris-HCl, 10 mM MgCl_2 , 0,01% Tween-20, 0,05% NaN_3 , 1 mM DTT, 2 mM MnCl_2 , độ pH 7,2).

Tiến hành pha loãng theo bậc log₁₀ từ 2 mM đến 63,2 nM của hợp chất thử nghiệm trong 100% DMSO. Các dung dịch pha loãng trong DMSO sau đó được pha loãng 50 lần trong chất đệm KR trong số đó 5 μL được sử dụng trong thử nghiệm, dẫn đến khoảng nồng độ hợp chất cuối trong thử nghiệm là từ 10 μM đến 0,316 nM.

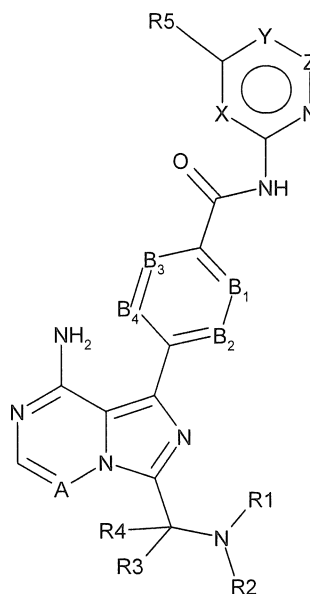
5 μL /lỗ hợp chất thử nghiệm trong chất đệm KR (nồng độ DMSO cuối trong thử nghiệm là 1%) được trộn với 5 μL /lỗ enzym Lyn nồng độ 250 mU/mL (nồng độ cuối trong thử nghiệm là 62,5 mU/mL). Hợp chất thử nghiệm và enzym Lyn được ủ sơ

bộ 60 phút ở nhiệt độ trong phòng, trước khi bổ sung 5 $\mu\text{L/lỗ}$ peptit cơ chất được đánh dấu bằng Fluorescein nồng độ 400 nM (cơ chất Blk/Lyntide, ví dụ #R7188/#R7233, Molecular Devices) trong chất đệm KR. Nồng độ cơ chất peptit cuối trong thử nghiệm là 100 nM. Thử nghiệm kinaza được bắt đầu bằng cách bổ sung 5 $\mu\text{L/lỗ}$ ATP nồng độ 8 μM trong chất đệm KR (nồng độ ATP cuối là 2 μM ATP, K_m ATP trong thử nghiệm IMAP Lyn). Sau khi ủ trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, phản ứng enzym được làm dừng bằng cách bổ sung 40 $\mu\text{L/lỗ}$ Dung dịch liên kết lũy tiến IMAP (theo protocol của nhà cung cấp (Molecular Devices) sử dụng 75% 1x chất đệm A và 25% 1x chất đệm B với 1:600 Dung dịch liên kết lũy tiến). Sau khi ủ 60 phút ở nhiệt độ trong phòng trong bóng tối, tín hiệu FP được đọc. Sự phát huỳnh quang ở 535 nm được xác định bằng cách sử dụng các bộ lọc song song và vuông góc để xác định các chênh lệch trong phép quay do liên kết peptit cơ chất phosphoryl hóa với các hạt. Các giá trị được tính toán dưới dạng tỷ lệ phần trăm chênh lệch trong số đọc ra (ΔmPi) của các đối chứng có và không có ATP. Các giá trị EC_{50} được xác định bằng cách hiệu chỉnh đường cong của các kết quả thử nghiệm bằng cách sử dụng Activity Base.

Bảng 5 Các giá trị hoạt tính Lyn EC_{50}	
EC_{50}	Ví dụ
$\geq 1 \mu\text{M}$	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, 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, 127, 128, 129, 130, 131, 132
$\geq 100 \text{ nM}$ $< 1 \mu\text{M}$	60, 124, 125, 126, 133

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



Công thức (I)

hoặc muối được dụng của nó,

trong đó:

X là CH, N, O hoặc S;

Y là C(R6), N, O hoặc S;

Z là CH, N hoặc liên kết;

A là CH hoặc N;

B1 là N hoặc C(R7);

B2 là N hoặc C(R8);

B3 là N hoặc C(R9);

B4 là N hoặc C(R10);

R1 là R11C(O), R12S(O), R13SO₂ hoặc (1-6C)alkyl tùy ý được thế bằng R14;

R2 là H, (1-3C)alkyl hoặc (3-7C)xycloalkyl;

R3 là H, (1-6C)alkyl hoặc (3-7C)xycloalkyl; hoặc

R2 và R3 tạo thành, cùng với nguyên tử N mà R2 gắn vào và nguyên tử C mà R3 gắn vào, (3-7C)heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều flo, hydroxyl, (1-3C)alkyl, (1-3C)alkoxy hoặc oxo;

R4 là H hoặc (1-3C)alkyl;

R5 là H, halogen, xyano, (1-4C)alkyl, (1-3C)alkoxy, (3-6C)xycloalkyl, nhóm alkyl bất kỳ của nó tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen; hoặc R5 là (6-10C)aryl hoặc (2-6C)heteroxycloalkyl;

R6 là H hoặc (1-3C)alkyl; hoặc

R5 và R6 cùng nhau có thể tạo thành (3-7C)xycloalkenyl, hoặc (2-6C)heteroxycloalkenyl; mỗi vòng này tùy ý được thế bằng (1-3C)alkyl, hoặc một hoặc nhiều halogen;

R7 là H, halogen hoặc (1-3C)alkoxy;

R8 là H hoặc (1-3C)alkyl; hoặc

R7 và R8 tạo thành, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, (6-10C)aryl hoặc (1-9C)heteroaryl;

R9 là H, halogen hoặc (1-3C)alkoxy;

R10 là H, halogen hoặc (1-3C)alkoxy;

R11 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl và (2-6C)alkynyl mỗi alkyl, alkenyl hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ hydroxyl, (1-4C)alkyl, (3-7C)xycloalkyl, [(1-4C)alkyl]amino, đi[(1-4C)alkyl]amino, (1-3C)alkoxy, (3-7C)xycloalkoxy, (6-10C)aryl hoặc (3-7C)heteroxycloalkyl; hoặc

R11 là (1-3C)alkyl-C(O)-S-(1-3C)alkyl; hoặc

R11 là (1-5C)heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halogen hoặc xyano;

R12 và R13 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm (2-6C)alkenyl hoặc (2-6C)alkynyl cả hai gốc này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ

hydroxyl, (1-4C)alkyl, (3-7C)cycloalkyl, [(1-4C)alkyl]amino, di[(1-4C)alkyl]amino, (1-3C)alkoxy, (3-7C)cycloalkoxy, (6-10C)aryl hoặc (3-7C)heterocycloalkyl; hoặc

(1-5C)heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halogen hoặc cyano;

R14 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, cyano hoặc (2-6C)alkenyl hoặc (2-6C)alkynyl cả hai gốc này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ hydroxyl, (1-4C)alkyl, (3-7C)cycloalkyl, [(1-4C)alkyl]amino, di[(1-4C)alkyl]amino, (1-3C)alkoxy, (3-7C)cycloalkoxy, (6-10C)aryl, (1-5C)heteroaryl hoặc (3-7C)heterocycloalkyl;

với điều kiện là:

- từ 0 đến 2 nguyên tử của X, Y, Z có thể đồng thời là nguyên tử khác loại;
- khi một nguyên tử được chọn từ X, Y là O hoặc S, thì Z là liên kết và nguyên tử kia được chọn từ X, Y không thể là O hoặc S;
- khi Z là CH hoặc N thì Y là C(R6) hoặc N và X là CH hoặc N;
- từ 0 đến 2 nguyên tử của B1, B2, B3 và B4 là N.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó B1 là C(R7); B2 là C(R8); B3 là C(R9); B4 là C(R10);

R7 là H, R9 là H, và R10 là H; và

R8 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và methyl.

3. Hợp chất theo điểm 2, trong đó R4 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và methyl.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó vòng chứa X, Y và Z được chọn từ nhóm bao gồm pyridyl, pyrimidyl, pyridazyl, triazinyl, thiazolyl, oxazolyl, và isoxazolyl.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó vòng chứa X, Y và Z được chọn từ nhóm bao gồm pyridyl, pyrimidyl, và thiazolyl.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R5 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, fluo, clo, (1-3C)alkyl và (1-2C) alkoxy; nhóm (1-3C)alkyl của nó tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R5 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, metyl, etyl, propyl, metoxy và triflometyl.

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R2 là hydro hoặc (1-3C)alkyl; và R3 là (1-6C)alkyl.

9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R2 và R3 tạo thành, cùng với nguyên tử N mà R2 gắn vào và nguyên tử C mà R3 gắn vào, vòng heteroxycloalkyl được chọn từ azetidiny, pyrolidiny, piperidiny, homopiperidiny hoặc morpholinyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều flo, hydroxyl, (1-3C) alkyl, (1-3C)alkoxy, hoặc oxo.

10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R1 là R11C(O) và R11 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl hoặc (2-6C)alkynyl mỗi gốc này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ hydroxyl, (1-4C)alkyl, (3-7C)xycloalkyl, [(1-4C)alkyl]amino, di[(1-4C)alkyl]amino, (1-3C)alkoxy, (3-7C)xycloalkoxy, (6-10C)aryl hoặc (3-7C)heteroxycloalkyl; hoặc R11 là (1-5C)heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halogen hoặc xyano.

11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R1 là R11C(O) và R11 được chọn từ nhóm bao gồm (2-6C)alkenyl hoặc (2-6C)alkynyl mỗi gốc này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ hydroxyl, (1-4C)alkyl, (3-7C)xycloalkyl, di[(1-4C)alkyl]amino, (1-3C)alkoxy, (3-7C)xycloalkoxy hoặc (3-7C)heteroxycloalkyl.

12. Hợp chất theo điểm 1 được chọn từ nhóm bao gồm:

(S)-4-(3-(1-acryloylpyrrolidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid;

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid;

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid;

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-metoxybut-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid;

(S)-4-(8-amino-3-(1-(2-clopyrimidin-4-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid;

- (S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid;
- (S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-flopyridin-2-yl)benzamid;
- (S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-methylpyridin-2-yl)benzamid;
- (S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-metoxybut-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamid;
- (S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-(triflometyl)pyridin-2-yl)benzamid;
- (S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-metoxybut-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-etylpyridin-2-yl)benzamid;
- (S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]thiazol-2-yl)benzamid;
- (S)-4-(3-(1-acryloylpyrrolidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-2-flo-N-(pyridin-2-yl)benzamid;
- (S)-4-(3-(1-acryloylpyrrolidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-2-metoxy-N-(pyridin-2-yl)benzamid;
- (S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(thiazol-2-yl)benzamid;
- (S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-metoxybut-2-enoyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid;
- (S)-4-(3-(1-acryloylpiperidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-flopyridin-2-yl)benzamid;
- (S)-4-(3-(1-acryloylpiperidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-xyanopyridin-2-yl)benzamid;
- (S)-4-(8-amino-3-(1-(vinylsulfonyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-(triflometyl)pyridin-2-yl)benzamid;

- (S)-4-(3-(1-acryloylpiperidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyrimidin-2-yl)benzamid;
- (S)-4-(3-(1-acryloylpiperidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-methylpyrimidin-2-yl)benzamid;
- (S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpiperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyrimidin-4-yl)benzamid;
- (S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpiperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridazin-3-yl)benzamid;
- (S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpiperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(isoxazol-3-yl)benzamid;
- (S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxybut-2-enoyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(5-ethylthiazol-2-yl)benzamid;
- (S)-4-(3-(1-acryloylpiperidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-2-fluoro-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamid;
- (S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-2-methoxy-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamid;
- 4-(8-amino-3-((S)-1-but-2-ynoylpiperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-3-methyl-N-(pyridin-2-yl)benzamid;
- 4-(3-(acrylamidomethyl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid;
- (S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynamidoethyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid;
- (S)-S-2-(2-(8-amino-1-(4-(pyridin-2-ylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl ethanthioat;
- (S)-4-(8-amino-3-(1-(4-hydroxy-4-methylpent-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid;
- (S)-4-(8-amino-3-(1-(6-clopyrimidin-4-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid;

(S)-4-(8-amino-3-(1-pent-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid;

(S)-4-(8-amino-3-(1-(3-cyclopropylpropioloyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid;

(S)-4-(8-amino-3-(1-hex-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid;

4-(3-(1-acryloylazepan-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid;

(R)-4-(8-amino-3-(4-but-2-ynoylmorpholin-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid;

(S)-4-(8-amino-3-(1-(N-methylbut-2-ynamido)ethyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)benzamid;

(S)-4-(8-amino-3-(1-(4-(dimethylamino)but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid;

(S)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxybut-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid;

(S)-4-(3-(1-acryloylpyrrolidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-fluoropyridin-2-yl)benzamid;

(S)-4-(3-(1-acryloylpyrrolidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-2-yl)benzamid;

(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpiperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-fluoropyridin-2-yl)benzamid;

(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpiperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid;

(S)-4-(3-(1-acryloylpiperidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid;

(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamid;

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxy-N-methylbut-2-enamido)ethyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamid;

(S)-4-(8-amino-3-(1-(vinylsulfonyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamid;

(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-2-flo-N-(pyridin-2-yl)benzamid;

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxybut-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-metoxypyridin-2-yl)benzamid;

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxybut-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-2-flo-N-(4-metoxypyridin-2-yl)benzamid;

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxybut-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-flopyridin-2-yl)benzamid;

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxybut-2-enoyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(isoxazol-3-yl)benzamid;

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxybut-2-enoyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyrimidin-2-yl)benzamid;

4-(8-amino-3-((S)-1-(2-clopyrimidin-4-carbonyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-3-metyl-N-(pyridin-2-yl)benzamid;

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxybut-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-metylpyridin-2-yl)benzamid;

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxybut-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-isopropylpyridin-2-yl)benzamid;

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-metylpyridin-2-yl)benzamid;

(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(thiazol-2-yl)benzamid;

(S)-4-(3-(1-acryloylpiperidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamid;

(S)-4-(3-(1-acryloylpyrrolidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)benzamid;

(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpiperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)benzamid;

(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpiperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamid;

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-isopropylpyridin-2-yl)benzamid;

4-(8-amino-3-((S)-1-(vinylsulfonyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-3-methyl-N-(pyridin-2-yl)benzamid;

(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpiperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-2-fluoro-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamid;

4-(3-((S)-1-acryloylpiperidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-3-methyl-N-(pyridin-2-yl)benzamid;

(E)-4-(8-amino-3-((4-(dimethylamino)but-2-enamido)methyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid;

(S)-4-(8-amino-3-(1-(2-clopyrimidin-4-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-isopropylpyridin-2-yl)benzamid;

(S)-4-(8-amino-3-(1-(2-clopyrimidin-4-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]thiazol-2-yl)benzamid;

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxybut-2-enoyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridazin-3-yl)benzamid;

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridazin-3-yl)benzamid;

(S)-4-(8-amino-3-(1-(2-clopyrimidin-4-carbonyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridazin-3-yl)benzamid;

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxy-N-methylbut-2-enamido)ethyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)benzamid;

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-(dimethylamino)-N-methylbut-2-enamido)ethyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamid;

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamid;

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid;

(S)-4-(8-amino-3-(1-(2-clopyrimidin-4-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamid;

(S)-4-(8-amino-3-(1-(2-clopyrimidin-4-carbonyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-flopyridin-2-yl)benzamid;

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-metoxybut-2-enoyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-flopyridin-2-yl)benzamid;

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-metoxybut-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]thiazol-2-yl)benzamid;

(S)-4-(8-amino-3-(1-(2-clopyrimidin-4-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-2-metoxy-N-(pyridin-2-yl)benzamid;

(S)-4-(8-amino-3-(1-(2-clopyrimidin-4-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-2-flo-N-(pyridin-2-yl)benzamid;

4-(8-amino-3-((S)-1-((E)-4-metoxybut-2-enoyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-3-metyl-N-(pyridin-2-yl)benzamid;

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-metoxybut-2-enoyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyrimidin-4-yl)benzamid;

4-(8-amino-3-((S)-1-((E)-4-metoxybut-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-3-metyl-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamid;

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-metoxybut-2-enoyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-metylpyrimidin-2-yl)benzamid;

(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpiperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-metylpyrimidin-2-yl)benzamid;

- (S)-4-(8-amino-3-(1-(2-clopyrimidin-4-carbonyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyrimidin-2-yl)benzamid;
- (S)-4-(8-amino-3-(1-metacryloylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid;
- (S)-4-(8-amino-3-(1-(2-(triflometyl)acryloyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid;
- (S,E)-4-(8-amino-3-(1-but-2-enoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid;
- (S)-4-(8-amino-3-(1-(xyanometyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid;
- (E)-4-(8-amino-3-((4-metoxybut-2-enamido)metyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid;
- (S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-2-yl)benzamid;
- (E)-4-(8-amino-3-(1-(4-metoxybut-2-enoyl)azepan-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid;
- (S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-metoxybut-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-xyanopyridin-2-yl)benzamid;
- (S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-2-metoxy-N-(pyridin-2-yl)benzamid;
- (S)-4-(3-(1-acrylamidoetyl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid;
- (S)-4-(3-(1-acryloylpyrrolidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(thiazol-2-yl)benzamid;
- (S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-isopropylpyridin-2-yl)benzamid;
- (S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-metoxybut-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-2-metoxy-N-(pyridin-2-yl)benzamid;

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-xinamoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid;

(S)-N-(1-(8-amino-1-(4-(pyridin-2-ylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)ethyl)-2-clopyrimidin-4-carboxamid;

(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-flopyridin-2-yl)benzamid;

(S)-4-(8-amino-3-(1-(2-clopyrimidin-4-carbonyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamid;

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-metoxybut-2-enoyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-(triflometyl)pyridin-2-yl)benzamid;

(S)-4-(3-(1-acryloylpiperidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-(triflometyl)pyridin-2-yl)benzamid;

(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpiperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-2-metoxy-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamid;

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-metoxybut-2-enoyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-2-metoxy-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamid;

4-(8-amino-3-(but-2-ynamidometyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid;

(S)-4-(8-amino-3-(1-(N-metylbut-2-ynamido)etyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamid;

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-metoxybut-2-enoyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-2-flo-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamid;

(S)-4-(8-amino-3-(1-(2-clopyrimidin-4-carbonyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-(triflometyl)pyridin-2-yl)benzamid;

(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpiperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(5-etylthiazol-2-yl)benzamid;

(S)-4-(3-(1-acryloylpiperidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(5-etylthiazol-2-yl)benzamid;

(S)-4-(8-amino-3-(1-(2-clopyrimidin-4-carbonyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(5-ethylthiazol-2-yl)benzamid;

(S)-4-(8-amino-3-(1-(2-clopyrimidin-4-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-(triflometyl)pyridin-2-yl)benzamid;

(R,E)-4-(8-amino-3-(4-(4-metoxabut-2-enoyl)morpholin-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid;

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-metoxabut-2-enoyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamid;

(S)-4-(3-(1-acryloylpyrrolidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-xyanopyridin-2-yl)benzamid;

(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-metoxypyridin-2-yl)benzamid;

(S)-4-(3-(1-acryloylpyrrolidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-metylpyridin-2-yl)benzamid;

(S)-4-(3-(1-acryloylpyrrolidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-propylpyridin-2-yl)benzamid;

(S)-4-(3-(1-acryloylpyrrolidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-etylpyridin-2-yl)benzamid;

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid;

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-metoxabut-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-(triflometyl)pyridin-2-yl)benzamid;

(S)-4-(8-amino-3-(1-(2-clopyrimidin-4-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-metylpyridin-2-yl)benzamid;

(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-xyanopyridin-2-yl)benzamid;

(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-etylpyridin-2-yl)benzamid;

(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-phenylpyridin-2-yl)benzamid và

(S)-4-(3-(1-acryloylpyrrolidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-phenylpyridin-2-yl)benzamid.

13. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1 và tá dược được dùng.

14. Hợp chất theo điểm 1 được chọn từ nhóm bao gồm:

(S)-4-(3-(1-acryloylpyrrolidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid;

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid;

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxybut-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid;

(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid;

(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)benzamid;

(S)-4-(8-amino-3-(1-(4-hydroxy-4-methylpent-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid;

(R)-4-(8-amino-3-(4-but-2-ynoylmorpholin-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid;

(S)-4-(8-amino-3-(1-(4-(dimethylamino)but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid;

(S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-methoxybut-2-enoyl)piperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid;

(S)-4-(8-amino-3-(1-(N-methylbut-2-ynamido)ethyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)benzamid;

(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpiperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid; và

(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpiperidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(4-(triflormetyl)pyridin-2-yl)benzamid.

15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

X là CH;

Y là CH;

Z là CH;

B1 là C(R7);

B2 là C(R8);

B3 là C(R9);

B4 là C(R10);

R1 là R11C(=O);

R2 và R3 tạo thành, cùng với nguyên tử N mà R2 gắn vào và nguyên tử C mà R3 gắn vào, pyrrolidinyl;

R4 là H;

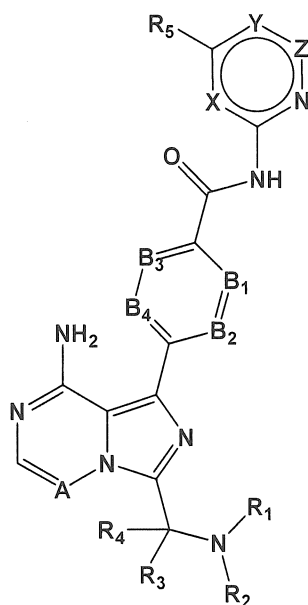
R7 là H;

R9 là H;

R10 là H; và

R8 là H hoặc metyl.

16. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1:



Công thức (I)

hoặc muối được dụng của nó,

trong đó:

X là CH hoặc S;

Y là C(R6);

Z là CH hoặc liên kết;

A là CH;

B1 là N hoặc C(R7);

B2 là N hoặc C(R8);

B3 là N hoặc CH;

B4 là N hoặc CH;

R1 là R11C(=O);

R2 là (1-3C)alkyl;

R3 là (1-3C)alkyl;

R2 và R3, cùng với nguyên tử N mà R2 gắn vào và nguyên tử C mà R3 gắn vào, tạo thành vòng (3-7C)heteroxycloalkyl được chọn từ nhóm bao gồm azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl và morpholinyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều flo, hydroxyl, (1-3C)alkyl, hoặc (1-3C)alkoxy;

R4 là H;

R5 là H, halogen, xyano, (1-4C)alkyl, (1-3C)alkoxy, hoặc (3-6C)xycloalkyl, nhóm alkyl bất kỳ của nó tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen;

R6 là H hoặc (1-3C)alkyl;

R7 là H, halogen hoặc (1-3C)alkoxy;

R8 là H hoặc (1-3C)alkyl; hoặc

R7 và R8 tạo thành, cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, (6-10C)aryl hoặc (1-9C)heteroaryl;

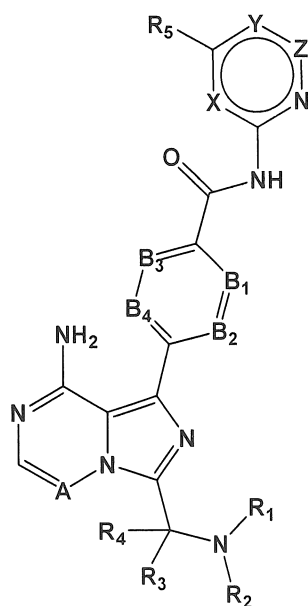
R5 và R6 cùng nhau có thể tạo thành (3-7C)xycloalkenyl hoặc (2-6C)heteroxycloalkenyl, mỗi vòng này tùy ý được thế bằng (1-3C)alkyl hoặc một hoặc nhiều halogen;

R11 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm (2-6C)alkenyl và (2-6C)alkynyl, trong đó mỗi alkenyl hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyl, (1-4C)alkyl, (3-7C)xycloalkyl, [(1-4C)alkyl]amino, đi[(1-4C)alkyl]amino, (1-3C)alkoxy, (3-7C)xycloalkoxy, (6-10C)aryl và (3-7C)heteroxycloalkyl;

với điều kiện là:

từ 0 đến 2 nguyên tử của B1, B2, B3 và B4 là N.

17. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1:



Công thức (I)

hoặc muối được dụng của nó,
trong đó:

vòng chứa X, Y và Z được chọn từ nhóm bao gồm pyridyl, pyrimidyl, pyridazyl, triazinyl, thiazolyl, oxazolyl và isoxazolyl;

A là CH;

B1 là CH;

B2 là CH;

B3 là CH;

B4 là CH;

R1 là C(=O)R11;

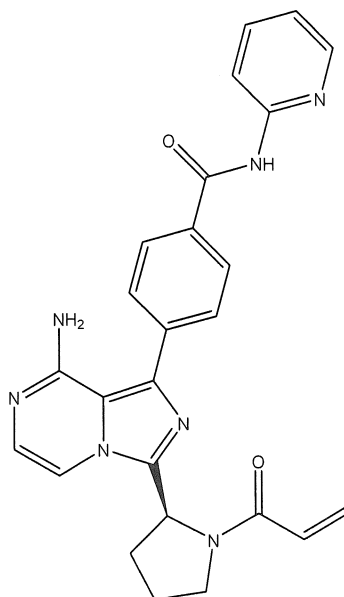
R2 và R3 tạo thành, cùng với nguyên tử N mà R2 gắn vào và nguyên tử C mà R3 gắn vào, vòng (3-7C)heteroxycloalkyl được chọn từ azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, homopiperidiny hoặc morpholiny, mỗi vòng này tùy ý được thế bằng flo, hydroxyl, (1-3C)alkyl, (1-3C)alkoxy hoặc oxo;

R4 là hydro;

R5 là H, halogen, xiano, (1-4C)alkyl, (1-3C)alkoxy, hoặc (3-6C)xycloalkyl, nhóm alkyl bất kỳ của nó tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen;

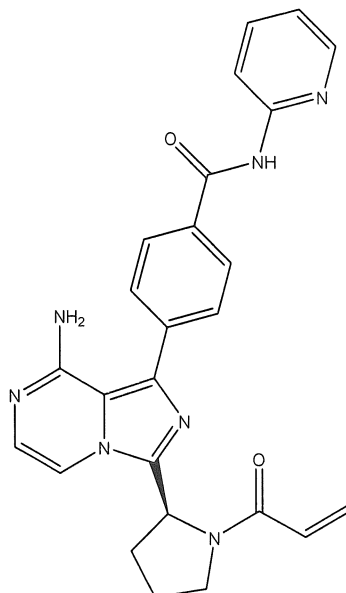
R11 là (2-6C)alkenyl hoặc (2-6C)alkynyl, mỗi gốc này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ hydroxyl, (1-4C)alkyl, (3-7C)xycloalkyl, di[(1-4C)alkyl]amino, (1-3C)alkoxy, (3-7C)xycloalkoxy, hoặc (3-7C)heteroxycloalkyl.

18. Hợp chất là (S)-4-(3-(1-acryloylpyrrolidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid, có công thức:



19. Dược phẩm chứa chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng và hợp chất theo điểm 18.

20. Muối dược dụng của hợp chất, trong đó hợp chất này là (S)-4-(3-(1-acryloylpyrrolidin-2-yl)-8-aminoimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamidit và có công thức:

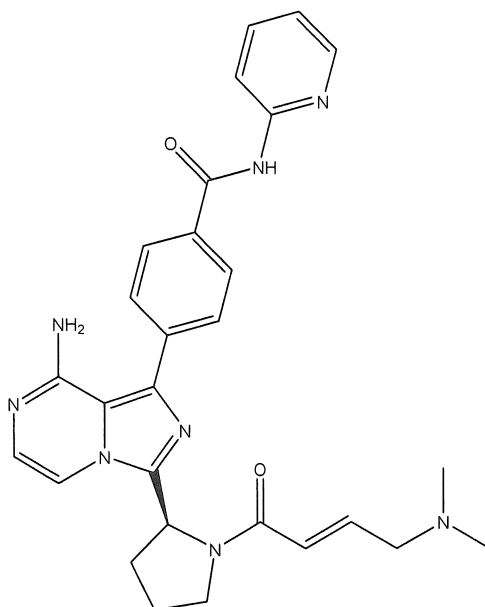


21. Muối dược dụng theo điểm 20, trong đó muối này được chọn từ nhóm bao gồm axetat, ascorbat, benzoat, benzensulfonat, bisulfat, borat, butyrat, xitrat, camphorat, camphorsulfonat, fumarat, hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, lactat, maleat, metansulfonat, naphthalensulfonat, nitrat, oxalat, phosphat, propionat, salixylat, succinat, sulfat, tartrat, thioxyanat và toluensulfonat.

22. Dược phẩm chứa chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng và muối dược dụng theo điểm 20.

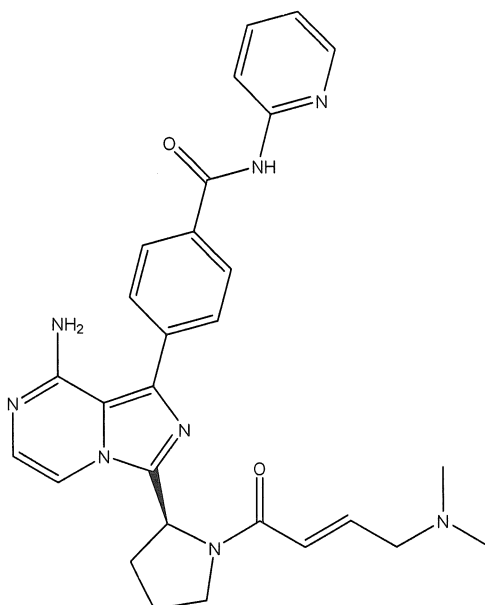
23. Dược phẩm chứa chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng và muối dược dụng theo điểm 21.

24. Hợp chất là (S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamidit, có công thức:



25. Dược phẩm chứa chất mang hoặc chất pha loãng được dùng và hợp chất theo điểm 24.

26. Muối được dùng của hợp chất, trong đó hợp chất này là (S,E)-4-(8-amino-3-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid và có công thức:



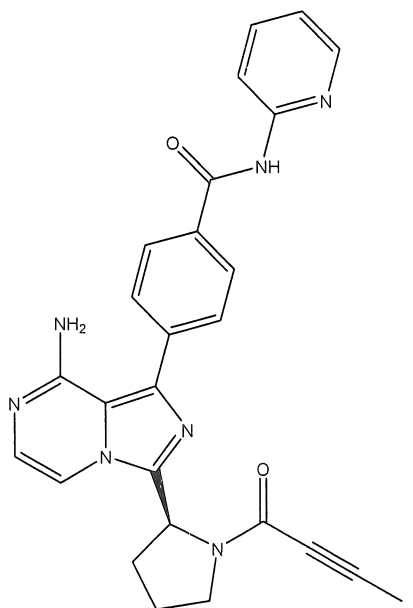
27. Muối được dùng theo điểm 26, trong đó muối này được chọn từ nhóm bao gồm axetat, ascorbat, benzoat, benzensulfonat, bisulfat, borat, butyrat, xitrat, camphorat, camphorsulfonat, fumarat, hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, lactat, maleat,

metansulfonat, naphthalensulfonat, nitrat, oxalat, phosphat, propionat, salixylat, succinat, sulfat, tartrat, thioxyanat và toluensulfonat.

28. Dược phẩm chứa chất mang hoặc chất pha loãng được dụng và muối được dụng theo điểm 26.

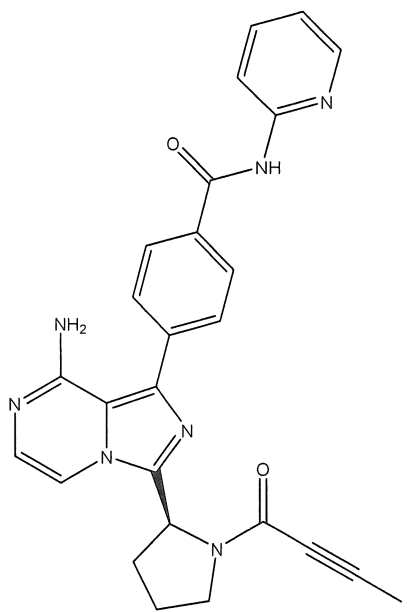
29. Dược phẩm chứa chất mang hoặc chất pha loãng được dụng và muối được dụng theo điểm 27.

30. Hợp chất là (S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamidit, có công thức:



31. Dược phẩm chứa chất mang hoặc chất pha loãng được dụng và hợp chất theo điểm 30.

32. Muối được dụng của hợp chất, trong đó hợp chất này là (S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamidit và có công thức:

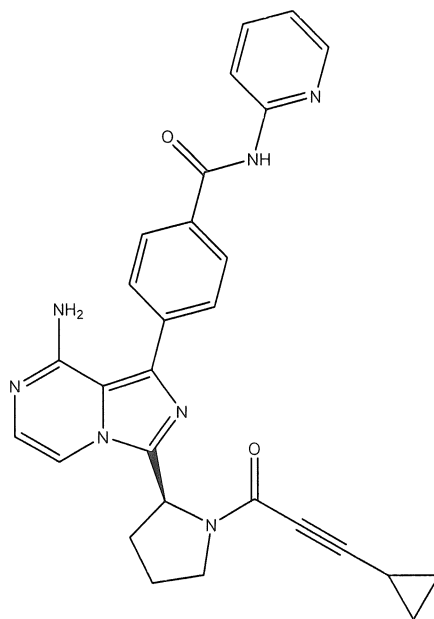


33. Muối được dùng theo điểm 32, trong đó muối này được chọn từ nhóm bao gồm axetat, ascorbat, benzoat, benzensulfonat, bisulfat, borat, butyrat, xitrat, camphorat, camphorsulfonat, fumarat, hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, lactat, maleat, metansulfonat, naphtalensulfonat, nitrat, oxalat, phosphat, propionat, salixylat, succinat, sulfat, tartrat, thioxyanat và toluensulfonat.

34. Dược phẩm chứa chất mang hoặc chất pha loãng được dùng và muối được dùng theo điểm 32.

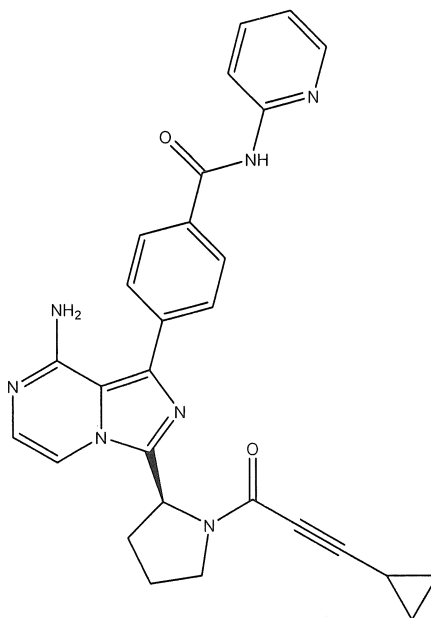
35. Dược phẩm chứa chất mang hoặc chất pha loãng được dùng và muối được dùng theo điểm 33.

36. Hợp chất là (S)-4-(8-amino-3-(1-(3-cyclopropylpropionyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid, có công thức:



37. Dược phẩm chứa chất mang hoặc chất pha loãng được dùng và hợp chất theo điểm 36.

38. Muối được dùng của hợp chất, trong đó hợp chất này là (S)-4-(8-amino-3-(1-(3-cyclopropylpropioloyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamidit và có công thức:



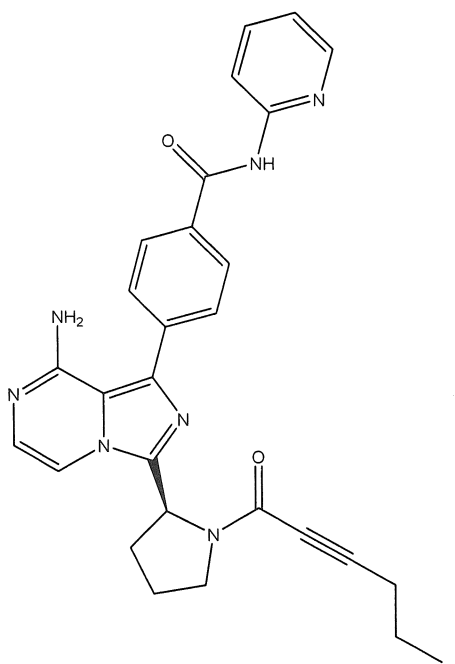
39. Muối được dùng theo điểm 38, trong đó muối này được chọn từ nhóm bao gồm axetat, ascorbat, benzoat, benzensulfonat, bisulfat, borat, butyrat, xitrat, camphorat, camphorsulfonat, fumarat, hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, lactat, maleat,

metansulfonat, naphthalensulfonat, nitrat, oxalat, phosphat, propionat, salixylat, succinat, sulfat, tartrat, thioxyanat và toluensulfonat.

40. Dược phẩm chứa chất mang hoặc chất pha loãng được dụng và muối được dụng theo điểm 38.

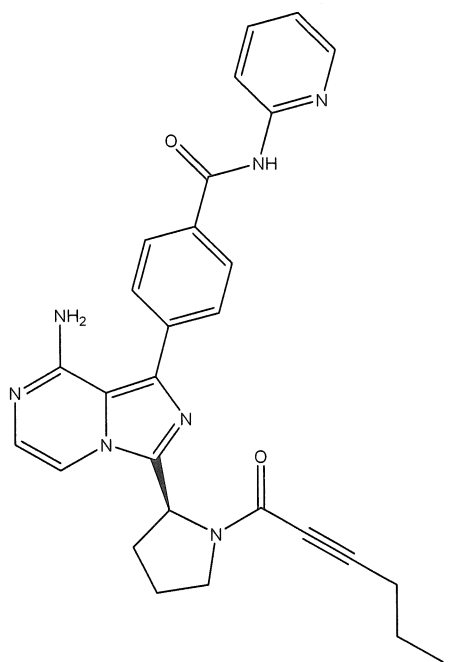
41. Dược phẩm chứa chất mang hoặc chất pha loãng được dụng và muối được dụng theo điểm 39.

42. Hợp chất là (S)-4-(8-amino-3-(1-hex-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid, có công thức:



43. Dược phẩm chứa chất mang hoặc chất pha loãng được dụng và hợp chất theo điểm 42.

44. Muối được dụng của hợp chất, trong đó hợp chất này là (S)-4-(8-amino-3-(1-hex-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid và có công thức:

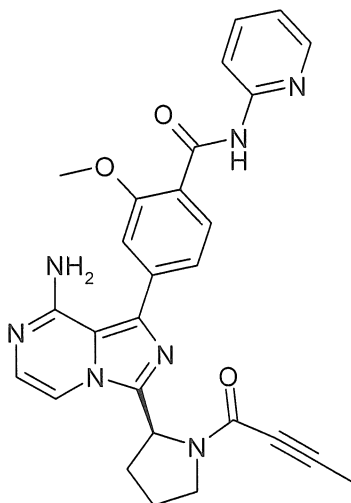


45. Muối được dùng theo điểm 44, trong đó muối này được chọn từ nhóm bao gồm axetat, ascorbat, benzoat, benzensulfonat, bisulfat, borat, butyrat, xitrat, camphorat, camphorsulfonat, fumarat, hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, lactat, maleat, metansulfonat, naphthalensulfonat, nitrat, oxalat, phosphat, propionat, salixylat, succinat, sulfat, tartrat, thioxyanat và toluensulfonat.

46. Dược phẩm chứa chất mang hoặc chất pha loãng được dùng và muối được dùng theo điểm 44.

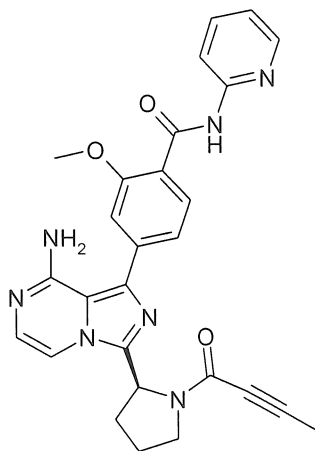
47. Dược phẩm chứa chất mang hoặc chất pha loãng được dùng và muối được dùng theo điểm 45.

48. Hợp chất là (S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-2-methoxy-N-(pyridin-2-yl)benzamid, có công thức:



49. Dược phẩm chứa chất mang hoặc chất pha loãng được dụng và hợp chất theo điểm 48.

50. Muối được dụng của hợp chất, trong đó hợp chất này là (S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-2-methoxy-N-(pyridin-2-yl)benzamidit và có công thức:



51. Muối được dụng theo điểm 50, trong đó muối này được chọn từ nhóm bao gồm axetat, ascorbat, benzoat, benzensulfonat, bisulfat, borat, butyrat, xitrat, camphorat, camphorsulfonat, fumarat, hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, lactat, maleat, metansulfonat, naphtalensulfonat, nitrat, oxalat, phosphat, propionat, salixylat, succinat, sulfat, tartrat, thioxyanat và toluensulfonat.

52. Dược phẩm chứa chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng và muối dược dụng theo điểm 50.

53. Dược phẩm chứa chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng và muối dược dụng theo điểm 51.