



(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)



1-0029641

(51)⁷ C07D 403/12; A61K 31/4439; A61K 31/496; A61K 31/5377; A61K 31/541; C07D 417/12; C07D 401/12; C07D 403/14; C07D 413/12; A61K 31/415; C07D 231/14

(13) B

(21) 1-2017-02802

(22) 22/12/2015

(86) PCT/US2015/067359 22/12/2015

(87) WO2016/106309 30/06/2016

(30) 62/096,308 23/12/2014 US

(45) 25/10/2021 403

(43) 27/11/2017 356A

(73) AXIKIN PHARMACEUTICALS, INC. (US)

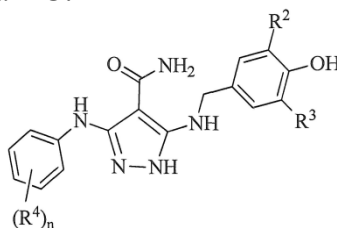
6185 E. Cornerstone Court, Suite 106, San Diego, CA 92121, United States of America

(72) LY, Tai, Wei (US).

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

(54) HỢP CHẤT ỨC CHẾ KINAZA 3,5-DIAMINOPYRAZOL VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề xuất 3,5-diaminopyrazol, ví dụ, các hợp chất có công thức II-a, mà hữu dụng để điều biến hoạt tính kinaza được điều chỉnh ở bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), và dược phẩm của chúng. Sáng chế còn mô tả phương pháp sử dụng chúng để điều trị, phòng ngừa, hoặc cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn, bệnh, hoặc tình trạng trung gian bởi kinaza RC.



(II-a)

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề xuất 3,5-diaminopyrazol mà hữu dụng để điều biến hoạt tính của kinaza được điều chỉnh ở bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (kinaza RC), và được phẩm của chúng. Sáng chế còn đề xuất phương pháp sử dụng chúng để điều trị, phòng ngừa, hoặc cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn, bệnh, hoặc tình trạng trung gian bởi kinaza RC.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Kinaza được điều chỉnh ở bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (kinaza RC) liên quan chặt chẽ tới MAPKKK3, mà điều chỉnh trực tiếp các con đường của protein kinaza hoạt hóa căng thẳng (SAPK) và protein kinaza điều biến tín hiệu ngoài tế bào (ERK) bằng cách hoạt hóa SEK và MEK1/2, tương ứng. Xem, sáng chế Mỹ số 7,829,685. Kinaza RC là chất hoạt hóa ngược dòng trong dòng thác truyền tín hiệu kinaza MAP, có khả năng phosphoryl hóa các kinaza kinaza MAP như MKK4 và MKK6. Sự hoạt hóa của MKK4 dẫn đến sự phosphoryl hóa của kinaza MAP kiểu JNK, dẫn đến sự phosphoryl hóa của c-Jun và do đó sự hoạt hóa của phức tác nhân phiên mã AP-1. Kết quả là, tăng tạo interleukin-8, dẫn đến tuyển mộ của tế bào viêm, như bạch cầu trung tính. Việc hoạt hóa của MKK6 dẫn đến sự phosphoryl hóa kinaza MAP kiểu p38, mà quan trọng trong việc hoạt hóa của đáp ứng miễn dịch và chất điều biến chính của biểu hiện xytokin dễ viêm. Sự biểu hiện của căng thẳng tế bào, việc hoạt hóa của nhân tố phiên mã, và tạo thừa interleukin-8 là các đặc điểm của nhiều bệnh viêm. Do đó, việc điều biến hoạt tính của kinaza RC có thể tiềm năng là có lợi cho bệnh nhân với các bệnh viêm.

Kinaza RC đã thể hiện được biểu hiện cao trong phổi và khí quản. Một số trong các thể trình tự được biểu hiện của kinaza RC ở người cũng được biểu hiện trong tế bào biểu mô phổi và trong tế bào biểu mô xơ nang phổi nguyên phát. Phân tích gen chip của bệnh nhân mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) thể hiện là kinaza RC tăng lên trong phổi của bệnh nhân COPD. Ở mức tế bào, thể hiện rằng biểu hiện của kinaza RC được tăng cường điều chỉnh đáp ứng lại căng thẳng tăng thẩm thấu hoặc oxy hóa.

Ví dụ, biểu hiện của kinaza RC trong tế bào tăng đáng kể sau khi phơi lộ ra kali clorua hoặc hydro peroxit. Kali clorua đưa tế bào đến căng thẳng tăng thẩm thấu. Hydro peroxit đưa tế bào đến căng thẳng oxy hóa, mà làm suy yếu khả năng của các tế bào B kích thích tế bào T cụ thể. Việc tăng cường điều chỉnh này của kinaza RC trong tế bào đáp ứng lại căng thẳng tăng thẩm thấu và oxy hóa đề xuất rằng biểu hiện cao hơn của kinaza RC trong phổi của bệnh nhân COPD có thể là kết quả của căng thẳng tế bào gây ra bởi các chất kích thích trong khói thuốc lá hoặc các căng thẳng gây ra bởi đáp ứng viêm đối với các chất kích thích này.

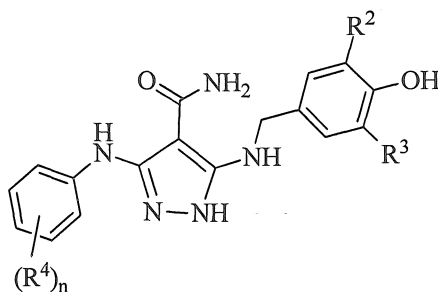
Do đó, các chất ức chế kinaza RC là hữu dụng tiềm năng đối với điều trị bệnh viêm, bao gồm COPD.

Janus Kinaza (JAK) là họ của tyrosin kinaza không thụ thể, nội bào mà chuyển đổi các tín hiệu trung gian xytokin thông qua con đường tín hiệu JAK/STAT. Họ này, bao gồm JAK1, JAK2, JAK3 và TYK2 (tyrosin kinaza 2), được mô tả lần đầu tiên hơn 20 năm trước, nhưng sự phức tạp dưới sự hoạt hóa, điều biến và các chức năng truyền tín hiệu nhiều hướng của chúng vẫn đang được khai thác. Xem, ví dụ, Babon và cộng sự, *Biochem J.* 2014; 462(1), 1-13. Chức năng JAK-STAT đứt đoạn hoặc rối loạn có thể gây ra nhiều rối loạn, bao gồm hội chứng suy giảm miễn dịch và ung thư. Aaronson và cộng sự, *Science* 2002, 296, 1653–1655. Thách thức ban đầu với hầu hết chương trình chất ức chế kinaza nhắm đến chỉ báo không ung thư là để xác định mức độ chọn lọc cần so với kinome mà sẽ giới hạn kinaza không nhắm đích gây ra tác dụng phụ của thuốc tiềm năng. Chỉ định trong lựa chọn hợp chất so với kinome là khó khăn do cấu trúc bảo quản cao trong vị trí hoạt tính kinaza. Xem, ví dụ, Rokosz và cộng sự, *Expert Opin. Ther. Targets* 2008, 12(7) 883-903; Bhattacharya và cộng sự, *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2003, 307, 267–273.

Do phá hủy con đường JAK-STAT có thể dẫn đến những tác dụng phụ không mong muốn, việc phát triển liệu pháp chữa bệnh mà có thể ức chế biểu hiện kinaza RC trong khi ảnh hưởng rất ít đến chức năng của JAK là rất quan trọng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất 3,5-diaminopyrazol có công thức II-a:



(II-a)

hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân phi đối hình, hoặc biến thể đồng vị của chúng; hoặc muối, solvat, hoặc hydrat được dụng của chúng; trong đó:

mỗi R^2 và R^3 độc lập là C_{1-6} alkyl hoặc C_{3-10} xycloalkyl;

trong đó mỗi alkyl hoặc xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều C_{1-6} alkyl, và heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều C_{1-6} alkyl hoặc oxo; và;

n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm bao gồm hợp chất được bộc lộ ở đây, ví dụ, hợp chất có công thức II-a, bao gồm chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân phi đối hình, hoặc biến thể đồng vị của chúng; hoặc muối, solvat, hoặc hydrat được dụng của chúng; và một hoặc nhiều tá được dụng. Được phẩm có thể được bào chế để sử dụng đơn liều. Được phẩm có thể được bào chế ở dạng liều qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, hoặc trong tĩnh mạch. Dạng liều lượng qua đường miệng có thể là viên nén hoặc viên nang. Được phẩm cũng có thể chứa chất trị liệu thứ hai.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất được bộc lộ ở đây, ví dụ, hợp chất có công thức II-a, bao gồm chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân phi đối hình, hoặc biến thể đồng vị của chúng; hoặc muối, solvat, hoặc hydrat được dụng của chúng để sử dụng trong phương pháp điều trị, phòng ngừa, hoặc cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn, bệnh, hoặc tình trạng trung gian bởi tế bào ưa eozin; rối loạn, bệnh, hoặc tình trạng trung gian bởi bạch cầu ưa bazơ; rối loạn, bệnh, hoặc tình trạng trung gian bởi tế bào lớn; hoặc bệnh viêm ở một đối tượng.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp in vitro điều biến hoạt tính của kinaza RC,

bao gồm việc cho kinaza RC tiếp xúc với hợp chất được bộc lộ ở đây, ví dụ, hợp chất có công thức I, bao gồm chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân phi đối hình, hoặc biến thể đồng vị của chúng; hoặc muối, solvat, hoặc hydrat được dụng của chúng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Để giúp hiểu sáng chế được mô tả ở đây, các thuật ngữ được xác định dưới đây.

Thông thường, danh pháp được sử dụng ở đây và quy trình thí nghiệm trong hóa học hữu cơ, hóa dược, và dược lý được mô tả ở đây là đã biết và được sử dụng thông thường trong lĩnh vực. Trừ khi có chỉ định khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng ở đây nhìn chung có cùng nghĩa như thường được hiểu bởi chuyên gia trong lĩnh vực mà sáng chế thuộc về.

Thuật ngữ “đối tượng” đề cập đến động vật, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, động vật linh trưởng (ví dụ, người), bò, lợn, cừu, dê, ngựa, chó, mèo, thỏ, chuột, hoặc chuột nhắt. Các thuật ngữ “đối tượng” và “bệnh nhân” được sử dụng hoán đổi ở đây viện dẫn đến, ví dụ, đối tượng động vật có vú, như đối tượng người, theo một phương án, người.

Các thuật ngữ “điều trị”, “việc điều trị”, và “sự điều trị” có nghĩa là bao gồm làm nhẹ hoặc loại bỏ rối loạn, bệnh, hoặc tình trạng, hoặc một hoặc nhiều triệu chứng liên quan đến rối loạn, bệnh, hoặc tình trạng; hoặc làm nhẹ hoặc tiết trừ chính (các) nguyên nhân của rối loạn, bệnh, hoặc tình trạng.

Các thuật ngữ “phòng ngừa”, “việc phòng ngừa”, và “sự phòng ngừa” có nghĩa là bao gồm phương pháp làm chậm và/hoặc đẩy xa sự khởi phát của rối loạn, bệnh, hoặc tình trạng, và/hoặc triệu chứng đi kèm của nó; ngăn chặn đối tượng khỏi mắc rối loạn, bệnh, hoặc tình trạng; hoặc giảm nguy cơ đối tượng mắc rối loạn, bệnh, hoặc tình trạng.

Thuật ngữ “lượng có hiệu quả chữa bệnh” có nghĩa là bao gồm lượng của hợp chất mà, khi được dùng, đủ để ngăn ngừa sự phát triển của, hoặc giảm nhẹ đến mức độ nào đó, một hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn, bệnh, hoặc tình trạng được điều trị. Thuật ngữ “lượng có hiệu quả chữa bệnh” còn đề cập đến lượng của hợp chất đủ để gợi ra đáp ứng sinh học hoặc y học của phân tử sinh học (ví dụ, protein, enzym, ARN,

hoặc ADN), tế bào, mô, hệ thống, động vật, hoặc người, mà đang được tìm kiếm bởi nhà nghiên cứu, bác sỹ thú y, y sỹ, hoặc thầy thuốc lâm sàng.

Thuật ngữ “IC₅₀” hoặc “EC₅₀” đề cập đến lượng, nồng độ hoặc liều dùng của hợp chất mà cần 50% ức chế đáp ứng tối đa trong thử nghiệm đánh giá đáp ứng này.

Thuật ngữ “CC₅₀” đề cập đến lượng, nồng độ hoặc liều dùng của hợp chất mà tạo ra 50% giảm khả năng sinh tồn của vật chủ. Theo một số phương án nhất định, CC₅₀ của hợp chất là lượng, nồng độ hoặc liều dùng của hợp chất cần để giảm đi khả năng sinh tồn của tế bào được xử lý bằng hợp chất 50%, so với các tế bào không được xử lý bằng hợp chất.

Thuật ngữ “chất mang dược dụng”, “tá dược dược dụng”, “chất mang sinh lý dụng”, hoặc “tá dược sinh lý dụng” đề cập đến vật liệu, chế phẩm, hoặc chất dẫn thuốc dược dụng, như chất độn, chất pha loãng, dung môi, hoặc vật liệu kết nang lỏng hoặc rắn. Theo một phương án, mỗi thành phần là “dược dụng” có ý nghĩa là thích hợp với các thành phần khác của dược phẩm, và thích hợp để dùng tiếp xúc với mô hoặc cơ quan của người và động vật mà không quá độc, kích thích, đáp ứng dị ứng, sinh miễn dịch, hoặc vấn đề khác hoặc biến chứng, ứng với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý. Xem, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, tái bản lần thứ 21; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, tái bản lần thứ 6; Rowe và cộng sự, Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, tái bản lần thứ 2; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009.

Thuật ngữ “khoảng” hoặc “xấp xỉ” nghĩa là sai số chấp nhận được cho giá trị cụ thể như được xác định bởi chuyên gia trong lĩnh vực, mà phụ thuộc một phần vào các giá trị được đo hoặc xác định. Theo một số phương án nhất định, thuật ngữ “khoảng” hoặc “xấp xỉ” nghĩa là trong khoảng sai lệch tiêu chuẩn 1, 2, 3, hoặc 4. Theo một số phương án nhất định, thuật ngữ “khoảng” hoặc “xấp xỉ” nghĩa là trong khoảng 50%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, hoặc 0,05% của giá trị hoặc khoảng được cho.

Các thuật ngữ “thành phần hoạt tính” và “chất hoạt tính” đề cập đến hợp chất,

mà được dùng, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều tá dược được dùng cho đối tượng để điều trị, phòng ngừa, hoặc cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn, bệnh, hoặc tình trạng. Như được sử dụng ở đây, “thành phần hoạt tính” và “chất hoạt tính” có thể là chất đồng phân hoạt tính quang học hoặc biến thể đồng vị của hợp chất được mô tả ở đây.

Các thuật ngữ “thuốc”, “tác nhân chữa bệnh”, và “tác nhân hóa học trị liệu” đề cập đến hợp chất, hoặc dược phẩm của chúng, mà được dùng cho đối tượng để điều trị, phòng ngừa, hoặc cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn, bệnh, hoặc tình trạng.

Thuật ngữ “alkyl” đề cập đến gốc hydrocarbon hóa trị một bão hòa mạch thẳng hoặc mạch nhánh, trong đó alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả ở đây. Ví dụ, C₁₋₆ alkyl đề cập đến gốc hydrocarbon hóa trị một bão hòa mạch thẳng có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc gốc hydrocarbon hóa trị một bão hòa mạch nhánh có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án nhất định, alkyl là gốc hydrocarbon hóa trị một bão hòa mạch thẳng mà có từ 1 đến 20 (C₁₋₂₀), 1 đến 15 (C₁₋₁₅), 1 đến 10 (C₁₋₁₀), hoặc 1 đến 6 (C₁₋₆) nguyên tử cacbon, hoặc gốc hydrocarbon hóa trị một bão hòa mạch nhánh có từ 3 đến 20 (C₃₋₂₀), 3 đến 15 (C₃₋₁₅), 3 đến 10 (C₃₋₁₀), hoặc 3 đến 6 (C₃₋₆) nguyên tử cacbon. Như được sử dụng ở đây, các nhóm C₁₋₆ mạch thẳng và C₃₋₆ alkyl mạch nhánh còn gọi là “alkyl bậc thấp”. Các ví dụ của nhóm alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metyl, etyl, propyl (bao gồm tất cả các dạng đồng phân), n-propyl, isopropyl, butyl (bao gồm tất cả các dạng đồng phân), n-butyl, isobutyl, sec-butyl, t-butyl, pentyl (bao gồm tất cả các dạng đồng phân), và hexyl (bao gồm tất cả các dạng đồng phân).

Thuật ngữ “alkenyl” đề cập đến gốc hydrocarbon hóa trị một mạch thẳng hoặc mạch nhánh, mà chứa một hoặc nhiều, theo một phương án, một đến năm, theo một phương án khác, một, (các) liên kết đôi cacbon-cacbon, trong đó alkenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả ở đây. Thuật ngữ “alkenyl” bao gồm các gốc có cấu hình “cis” hoặc “trans” hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc tùy ý, cấu hình “Z” hoặc “E” hoặc hỗn hợp của chúng, như được hiểu bởi chuyên gia trong lĩnh vực. Ví dụ, C₂₋₆ alkenyl đề cập đến gốc hydrocarbon hóa trị một không bão hòa mạch thẳng có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc gốc hydrocarbon hóa trị một không bão

hòa mạch nhánh có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án nhất định, alkenyl là gốc hydrocarbon hóa trị một mạch thẳng có từ 2 đến 20 (C_{2-20}), 2 đến 15 (C_{2-15}), 2 đến 10 (C_{2-10}), hoặc 2 đến 6 (C_{2-6}) nguyên tử cacbon, hoặc gốc hydrocarbon hóa trị một mạch nhánh có từ 3 đến 20 (C_{3-20}), 3 đến 15 (C_{3-15}), 3 đến 10 (C_{3-10}), hoặc 3 đến 6 (C_{3-6}) nguyên tử cacbon. Các ví dụ của các nhóm alkenyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ethenyl, propen-1-yl, propen-2-yl, alyl, butenyl, và 4-metylbutenyl.

Thuật ngữ “alkynyl” đề cập đến gốc hydrocarbon hóa trị một mạch thẳng hoặc mạch nhánh, mà chứa một hoặc nhiều, theo một phương án, một đến năm, theo một phương án khác, một, (các) liên kết ba cacbon-cacbon, trong đó alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả ở đây. Ví dụ, C_{2-6} alkynyl đề cập đến gốc hydrocarbon hóa trị một không bão hòa mạch thẳng có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc gốc hydrocarbon hóa trị một không bão hòa mạch nhánh có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án nhất định, alkynyl là gốc hydrocarbon hóa trị một mạch thẳng có từ 2 đến 20 (C_{2-20}), 2 đến 15 (C_{2-15}), 2 đến 10 (C_{2-10}), hoặc 2 đến 6 (C_{2-6}) nguyên tử cacbon, hoặc gốc hydrocarbon hóa trị một mạch nhánh có từ 3 đến 20 (C_{3-20}), 3 đến 15 (C_{3-15}), 3 đến 10 (C_{3-10}), hoặc 3 đến 6 (C_{3-6}) nguyên tử cacbon. Các ví dụ của các nhóm alkynyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ethynyl ($-C\equiv CH$), propynyl (bao gồm tất cả các dạng đồng phân, ví dụ, 1-propynyl ($-C\equiv CCH_3$) và propargyl ($-CH_2C\equiv CH$)), butynyl (bao gồm tất cả các dạng đồng phân, ví dụ, 1-butyn-1-yl và 2-butyn-1-yl), pentynyl (bao gồm tất cả các dạng đồng phân, ví dụ, 1-pentyn-1-yl và 1-metyl-2-butyn-1-yl), và hexynyl (bao gồm tất cả các dạng đồng phân, ví dụ, 1-hexyn-1-yl).

Thuật ngữ “xycloalkyl” đề cập đến gốc hydrocarbon hóa trị một mạch vòng, trong đó xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả ở đây. Theo một phương án, các nhóm xycloalkyl có thể bão hòa hoặc không bão hòa nhưng không thơm, và/hoặc xoắn, và/hoặc không xoắn, và/hoặc bắc cầu, và/hoặc không bắc cầu, và/hoặc nhóm hai vòng dung hợp. Theo một số phương án nhất định, xycloalkyl có từ 3 đến 20 (C_{3-20}), từ 3 đến 15 (C_{3-15}), từ 3 đến 10 (C_{3-10}), hoặc từ 3 đến 7 (C_{3-7}) nguyên tử cacbon. Các ví dụ của các nhóm xycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclopentenyl, xyclohexyl, xyclohexenyl, xyclohexadienyl, xycloheptyl, xycloheptenyl, bixyclo[2.1.1]hexyl,

bixyclo[2.2.1]heptyl, decalinyl, và adamantyl.

Thuật ngữ “aryl” đề cập đến nhóm thơm đơn vòng hóa trị một và/hoặc nhóm thơm đa vòng hóa trị một mà chứa ít nhất một vòng cacbon thơm, trong đó aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả ở đây. Theo một số phương án nhất định, aryl có từ 6 đến 20 (C_{6-20}), từ 6 đến 15 (C_{6-15}), hoặc từ 6 đến 10 (C_{6-10}) nguyên tử trên vòng. Các ví dụ của các nhóm aryl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phenyl, naphthyl, fluorenyl, azulenyl, anthryl, phenanthryl, pyrenyl, biphenyl, và terphenyl. Aryl còn đề cập đến vòng cacbon hai vòng hoặc ba vòng, trong đó một trong số các vòng là thơm và các vòng khác trong đó có thể là bão hòa, không bão hòa một phần, hoặc thơm, ví dụ, dihydronaphthyl, indenyl, indanyl, hoặc tetrahydronaphthyl (tetralinyl).

Thuật ngữ “aralkyl” hoặc “arylalkyl” đề cập đến nhóm alkyl hóa trị một được thế bằng một hoặc nhiều nhóm aryl, trong đó aralkyl hoặc arylalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả ở đây. Theo một số phương án nhất định, aralkyl có từ 7 đến 30 (C_{7-30}), từ 7 đến 20 (C_{7-20}), hoặc từ 7 đến 16 (C_{7-16}) nguyên tử cacbon. Các ví dụ của các nhóm aralkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, benzyl, 2-phenyletyl, và 3-phenylpropyl.

Thuật ngữ “heteroaryl” đề cập đến nhóm thơm đơn vòng hóa trị một hoặc nhóm thơm đa vòng hóa trị một mà chứa ít nhất một vòng thơm, trong đó ít nhất một vòng thơm chứa một hoặc nhiều dị nguyên tử độc lập được chọn từ O, S, N, và P trên vòng. Các nhóm heteroaryl được liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua vòng thơm. Mỗi vòng của nhóm heteroaryl có thể chứa một hoặc hai nguyên tử O, một hoặc hai nguyên tử S, một đến bốn nguyên tử N, và/hoặc một hoặc hai nguyên tử P, với điều kiện là tổng số dị nguyên tử trong mỗi vòng là bốn hoặc ít hơn và mỗi vòng chứa ít nhất một nguyên tử cacbon. Theo một số phương án nhất định, heteroaryl có từ 5 đến 20, từ 5 đến 15, hoặc từ 5 đến 10 nguyên tử trên vòng. Các ví dụ của các nhóm heteroaryl đơn vòng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, furanyl, imidazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, thiadiazolyl, thiazolyl, thienyl, tetrazolyl, triazinyl, và triazolyl. Các ví dụ của các nhóm heteroaryl hai vòng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, benzofuranyl, benzimidazolyl, benzoisoxazolyl, benzopyranyl,

benzothiadiazolyl, benzothiazolyl, benzothienyl, benzotriazolyl, benzoxazolyl, furopyridyl, imidazopyridinyl, imidazothiazolyl, indoliziny, indolyl, indazolyl, isobenzofuranyl, isobenzothienyl, isoindolyl, isoquinolinyl, isothiazolyl, naphthyridinyl, oxazolopyridinyl, phthalazinyl, pteridinyl, purinyl, pyridopyridyl, pyrolopyridyl, quinolinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, thiadiazolopyrimidyl, và thienopyridyl. Các ví dụ của các nhóm heteroaryl ba vòng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, acridinyl, benzindolyl, carbazolyl, dibenzofuranyl, perimidinyl, phenanthrolinyl, phenanthridinyl, phenarsazinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl, và xanthenyl. Theo một số phương án nhất định, heteroaryl tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả ở đây.

Thuật ngữ “heteroaralkyl” hoặc “heteroarylalkyl” đề cập đến nhóm alkyl hóa trị một được thể bằng một hoặc nhiều các nhóm heteroaryl, trong đó mỗi alkyl và heteroaryl là như được xác định ở đây. Theo một số phương án nhất định, heteroaralkyl tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả ở đây.

Thuật ngữ “heteroxyclyl” hoặc “dị vòng” đề cập đến hệ vòng không thơm đơn vòng hóa trị một hoặc hệ đa vòng hóa trị một mà chứa ít nhất một vòng không thơm, trong đó một hoặc nhiều trong số nguyên tử trên vòng không thơm là dị nguyên tử độc lập được chọn từ O, S, N, và P; và nguyên tử trên vòng còn lại là nguyên tử cacbon. Theo một số phương án nhất định, heteroxyclyl hoặc nhóm dị vòng có từ 3 đến 20, from 3 đến 15, từ 3 đến 10, từ 3 đến 8, từ 4 đến 7, hoặc từ 5 đến 6 nguyên tử trên vòng. Nhóm heteroxyclyl được liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua vòng không thơm. Theo một số phương án nhất định, heteroxyclyl là hệ vòng đơn vòng, hai vòng, ba vòng, hoặc bốn vòng, mà có thể là xoắn, dung hợp, hoặc bắc cầu, và trong đó nguyên tử nitơ hoặc lưu huỳnh có thể được oxy hóa tùy ý, nguyên tử nitơ có thể được tùy ý tạo bazơ bậc bốn, và một số vòng có thể là bão hòa, hoặc thơm một phần hoặc toàn bộ. Heteroxyclyl có thể được gắn vào cấu trúc chính ở bất kỳ dị nguyên tử hoặc nguyên tử cacbon mà tạo ra sự tạo thành hợp chất ổn định. Các ví dụ của các nhóm dị vòng này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, azepinyl, benzodioxanyl, benzodioxolyl, benzofuranonyl, benzopyranonyl, benzopyranyl, benzotetrahydrofuranyl, benzotetrahydrothienyl, benzothiopyranyl, benzoxazinyl, β -carbolinyl, chromanyl, chromonyl, xinnolinyl, coumarinyl, decahydroisoquinolinyl, dihydrobenzisothiazinyl,

dihydrobenzisoaxazinyl, dihydrofuryl, dihydroisoindolyl, dihydropyranyl, dihydropyrazolyl, dihydropyrazinyl, dihydropyridinyl, dihydropyrimidinyl, dihydropyrollyl, dioxolanyl, 1,4-dithianyl, furanonyl, imidazolidinyl, imidazoliny, indoliny, isobenzotetrahydrofuranyl, isobenzotetrahydrothienyl, isochromanyl, isocoumarinyl, isoindoliny, isothiazolidinyl, isoxazolidinyl, morpholiny, octahydroindolyl, octahydroisoindolyl, oxazolidinonyl, oxazolidinyl, oxiranyl, piperazinyl, piperidinyl, 4-piperidonyl, pyrazolidinyl, pyrazoliny, pyrolidinyl, pyroliny, quinuclidinyl, tetrahydrofuryl, tetrahydroisoquinoliny, tetrahydropyranyl, tetrahydrothienyl, thiamorpholiny, thiazolidinyl, tetrahydroquinoliny, và 1,3,5-trithianyl. Theo một số phương án nhất định, heterocyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả ở đây.

Thuật ngữ “heterocyclylalkyl” đề cập đến nhóm alkyl hóa trị một được thế bằng một hoặc nhiều nhóm heterocyclyl, trong đó mỗi alkyl và heterocyclyl là như được xác định ở đây. Theo một số phương án nhất định, heteroaralkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả ở đây.

Thuật ngữ “alkoxy” đề cập đến $-O-$ alkyl, trong đó alkyl là như được xác định ở đây. Ví dụ, thuật ngữ “ C_{1-6} alkoxy” đề cập đến $-O-C_{1-6}$ alkyl.

Thuật ngữ “halogen”, “halogenua” hoặc “halo” đề cập đến flo, clo, brom, và/hoặc iốt.

Thuật ngữ “được thế tùy ý” có nghĩa là nhóm hoặc nhóm thế, như nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, hoặc heterocyclyl, có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q, mỗi trong số chúng độc lập được chọn từ, ví dụ, (a) oxo ($=O$), halo, xyano ($-CN$), nitro ($-NO_2$), và pentaflorsulfanyl ($-SF_5$); (b) C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-14} aryl, C_{7-15} aralkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heterocyclyl, và heterocyclylalkyl, mỗi trong số chúng còn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều, theo một phương án, một, hai, ba, hoặc bốn, nhóm thế Q^a ; và (c) $-B(R^a)OR^d$, $-B(OR^a)OR^d$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-P(O)R^aR^d$, $-P(O)(OR^a)R^d$, $-P(O)(OR^a)(OR^d)$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-$

$S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$, và $-S(O)_2NR^bR^c$, trong đó mỗi R^a , R^b , R^c , và R^d độc lập là (i) hydro; (ii) C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-14} aryl, C_{7-15} aralkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroxyclyl, hoặc heteroxyclylalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều, theo một phương án, một, hai, ba, hoặc bốn, nhóm thế Q^a ; hoặc (iii) R^b và R^c cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành heteroaryl hoặc heteroxyclyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều, theo một phương án, một, hai, ba, hoặc bốn, nhóm thế Q^a . Như được sử dụng ở đây, tất cả các nhóm mà có thể được thế là “được thế tùy ý,” trừ khi có quy định cụ thể khác.

Theo một phương án, mỗi Q^a độc lập được chọn từ nhóm bao gồm (a) oxo, xyano, halo, nitro, và pentaflorosulfanyl ($-SF_5$); và (b) C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-14} aryl, C_{7-15} aralkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl; và (c) $-B(R^e)OR^g$, $-B(OR^e)OR^g$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^fR^g$, $-C(NR^e)NR^fR^g$, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)NR^fR^g$, $-OC(=NR^e)NR^fR^g$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^fR^g$, $-OS(O)_2NR^fR^g$, $-NR^fR^g$, $-NR^eC(O)R^h$, $-NR^eC(O)OR^h$, $-NR^eC(O)NR^fR^g$, $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)R^h$, $-NR^eS(O)_2R^h$, $-NR^eS(O)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$, $-P(O)R^eR^h$, $-P(O)(OR^e)R^h$, $-P(O)(OR^e)(OR^h)$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^fR^g$, và $-S(O)_2NR^fR^g$; trong đó mỗi R^e , R^f , R^g , và R^h độc lập là (i) hydro, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-14} aryl, C_{7-15} aralkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroxyclyl, hoặc heteroxyclylalkyl; hoặc (ii) R^f và R^g cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành heteroaryl hoặc heteroxyclyl.

Các thuật ngữ “hoạt tính quang học” và “hoạt tính đồng phân đối hình” đề cập đến tập hợp các phân tử, mà có dư đồng phân đối hình không ít hơn khoảng 50%, không ít hơn khoảng 70%, không ít hơn khoảng 80%, không ít hơn khoảng 90%, không ít hơn khoảng 91%, không ít hơn khoảng 92%, không ít hơn khoảng 93%, không ít hơn khoảng 94%, không ít hơn khoảng 95%, không ít hơn khoảng 96%, không ít hơn khoảng 97%, không ít hơn khoảng 98%, không ít hơn khoảng 99%, không ít hơn khoảng 99,5%, hoặc không ít hơn khoảng 99,8%. Theo một số phương án nhất định, hợp chất bao gồm khoảng 95% hoặc nhiều hơn một chất đồng phân đối hình và khoảng 5% hoặc ít hơn chất đồng phân đối hình khác tính trên tổng khối lượng của raxemat xem xét.

Khi mô tả hợp chất hoạt tính quang học, các tiền tố R và S được dùng để chỉ cấu hình tuyệt đối của phân tử về (các) tâm không đối xứng của nó. (+) và (-) được dùng để chỉ sự quay quang của hợp chất, mà là, hướng trong đó mặt phẳng của ánh sáng bị phân cực bị quay bởi hợp chất hoạt tính quang học. Tiền tố (-) chỉ ra rằng hợp chất quay trái, tức là, hợp chất quay mặt phẳng của ánh sáng bị phân cực sang trái hoặc ngược chiều kim đồng hồ. Tiền tố (+) chỉ ra rằng hợp chất quay phải, tức là, hợp chất quay mặt phẳng của ánh sáng bị phân cực sang phải hoặc theo chiều kim đồng hồ. Tuy nhiên, dấu hiệu của sự quay quang, (+) và (-), không liên quan đến cấu hình tuyệt đối của phân tử, R và S.

Thuật ngữ “biến thể đồng vị” đề cập đến hợp chất mà chứa tỷ lệ không tự nhiên của chất đồng vị ở một hoặc nhiều trong số các nguyên tử mà hợp thành hợp chất đó. Theo một số phương án nhất định, “biến thể đồng vị” của hợp chất chứa các tỷ lệ không tự nhiên của một hoặc nhiều chất đồng vị, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hydro (^1H), đơtori (^2H), triti (^3H), cacbon-11 (^{11}C), cacbon-12 (^{12}C), cacbon-13 (^{13}C), cacbon-14 (^{14}C), nitơ-13 (^{13}N), nitơ-14 (^{14}N), nitơ-15 (^{15}N), oxy-14 (^{14}O), oxy-15 (^{15}O), oxy-16 (^{16}O), oxy-17 (^{17}O), oxy-18 (^{18}O), flo-17 (^{17}F), flo-18 (^{18}F), phospho-31 (^{31}P), phospho-32 (^{32}P), phospho-33 (^{33}P), lưu huỳnh-32 (^{32}S), lưu huỳnh-33 (^{33}S), lưu huỳnh-34 (^{34}S), lưu huỳnh-35 (^{35}S), lưu huỳnh-36 (^{36}S), clo-35 (^{35}Cl), clo-36 (^{36}Cl), clo-37 (^{37}Cl), brom-79 (^{79}Br), brom-81 (^{81}Br), iốt-123 (^{123}I), iốt-125 (^{125}I), iốt-127 (^{127}I), iốt-129 (^{129}I), và iốt-131 (^{131}I). Theo một số phương án nhất định, “biến thể đồng vị” của hợp chất là ở dạng ổn định, tức là, không phóng xạ. Theo một số phương án nhất định, “biến thể đồng vị” của hợp chất chứa các tỷ lệ không tự nhiên của một hoặc nhiều chất đồng vị, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hydro (^1H), đơtori (^2H), cacbon-12 (^{12}C), cacbon-13 (^{13}C), nitơ-14 (^{14}N), nitơ-15 (^{15}N), oxy-16 (^{16}O), oxy-17 (^{17}O), oxy-18 (^{18}O), flo-17 (^{17}F), phospho-31 (^{31}P), lưu huỳnh-32 (^{32}S), lưu huỳnh-33 (^{33}S), lưu huỳnh-34 (^{34}S), lưu huỳnh-36 (^{36}S), clo-35 (^{35}Cl), clo-37 (^{37}Cl), brom-79 (^{79}Br), brom-81 (^{81}Br), và iốt-127 (^{127}I). Theo một số phương án nhất định, “biến thể đồng vị” của hợp chất ở dạng không ổn định, tức là, phóng xạ. Theo một số phương án nhất định, “biến thể đồng vị” của hợp chất chứa các tỷ lệ không tự nhiên của một hoặc nhiều chất đồng vị, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, triti (^3H), carbon-11 (^{11}C), cacbon-14 (^{14}C), nitơ-13 (^{13}N), oxy-14 (^{14}O), oxy-15 (^{15}O), flo-18 (^{18}F), phospho-32 (^{32}P), phospho-33 (^{33}P), lưu huỳnh-35 (^{35}S), clo-36 (^{36}Cl), iốt-123 (^{123}I), iốt-125 (^{125}I),

iốt-129 (^{129}I), và iốt-131 (^{131}I). Cần hiểu rằng, trong hợp chất như được đề xuất ở đây, hydro bất kỳ có thể là ^2H , như ví dụ, hoặc cacbon bất kỳ có thể là ^{13}C , như ví dụ, hoặc nitơ bất kỳ có thể là ^{15}N , như ví dụ, và oxy bất kỳ có thể là ^{18}O , như ví dụ, trong đó khả thi theo đánh giá của chuyên gia trong lĩnh vực. Theo một số phương án nhất định, “biến thể đồng vị” của hợp chất chứa tỷ lệ không tự nhiên của đơtori.

Thuật ngữ “solvat” đề cập đến phức chất hoặc hỗn chất được tạo thành bởi một hoặc nhiều phân tử của chất tan, ví dụ, hợp chất được đề xuất ở đây, và một hoặc nhiều phân tử của dung môi, mà thể hiện ở lượng hợp thức hoặc không hợp thức. Các dung môi thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nước, MeOH, etanol, n-propanol, isopropanol, và axetic axit. Theo một số phương án nhất định, dung môi là được dụng. Theo một phương án, phức chất hoặc hỗn chất ở dạng tinh thể. Theo một phương án khác, phức chất hoặc hỗn chất ở dạng không tinh thể. Trong đó dung môi là nước, solvat là hydrat. Các ví dụ của hydrat bao gồm, nhưng không giới hạn ở, a hemihydrat, monohydrat, dihydrat, trihydrat, tetrahydrat, và pentahydrat.

Thuật ngữ “xảy ra trong tự nhiên” hoặc “tự nhiên” khi sử dụng liên quan đến các vật liệu sinh học như các phân tử nucleic axit, polypeptit, tế bào chủ, và tương tự, đề cập đến vật liệu mà tìm thấy trong tự nhiên và không bị tác động bởi con người. Tương tự, “không-xảy ra trong tự nhiên” hoặc “không-tự nhiên” đề cập đến vật liệu mà không tìm thấy trong tự nhiên hoặc được biến đổi hoặc tổng hợp cấu trúc bởi con người.

Thuật ngữ “kinaza RC” đề cập đến kinaza điều biến ở COPD hoặc biến thể của chúng. Các biến thể kinaza RC bao gồm protein cơ bản tương đồng với kinaza RC tự nhiên, tức là, protein có một hoặc nhiều sự loại bỏ, chèn, hoặc thế axit amin xảy ra tự nhiên hoặc không xảy ra trong tự nhiên (ví dụ, các dẫn xuất, chất đồng đẳng và các đoạn kinaza RC), so với trình tự axit amin của kinaza RC tự nhiên. Trình tự axit amin của biến thể kinaza RC bằng ít nhất khoảng 80% tương đồng, ít nhất khoảng 90% tương đồng, hoặc ít nhất khoảng 95% tương đồng với kinaza RC tự nhiên. Một số ví dụ của kinaza RC được bộc lộ trong Sáng chế Mỹ số 7,829,685.

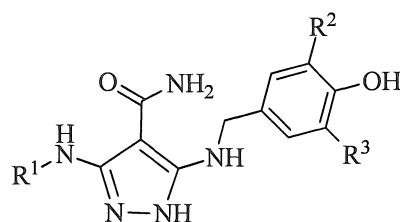
Các thuật ngữ “rối loạn, bệnh, hoặc tình trạng trung gian bởi kinaza RC” và “rối loạn, bệnh, hoặc tình trạng được trung gian bởi kinaza RC” đề cập đến rối loạn, bệnh, hoặc tình trạng, khác biệt ở chỗ dị thường hoặc bị rối loạn, ví dụ, ít hơn hoặc nhiều

hơn bình thường, hoạt tính của kinaza RC. Hoạt tính chức năng của kinaza RC dĩ thường có thể xuất hiện do biểu hiện quá của kinaza RC trong các tế bào, biểu hiện của kinaza RC trong tế bào mà thường không biểu hiện kinaza RC, hoặc sự rối loạn do sự hoạt hóa cấu trúc, gây ra, ví dụ, bởi sự đột biến trong kinaza RC. Rối loạn, bệnh, hoặc tình trạng trung gian bởi kinaza RC có thể được trung gian toàn bộ hoặc một phần bởi hoạt tính của kinaza RC dĩ thường hoặc bị rối loạn. Cụ thể là, rối loạn, bệnh, hoặc tình trạng trung gian bởi kinaza RC là loại trong đó sự điều biến của hoạt tính của kinaza RC tạo ra hiệu quả nhất định đối với rối loạn, bệnh, hoặc tình trạng tiềm tàng, ví dụ, chất ức chế kinaza RC tạo ra cải thiện nhất định trong ít nhất một số trong các bệnh nhân được điều trị.

Câu “chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân phi đối hình, hoặc biến thể đồng vị của chúng; hoặc muối, solvat, hoặc hydrat dược dụng của chúng” có cùng nghĩa như câu “chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân phi đối hình, hoặc biến thể đồng vị của hợp chất được viện dẫn ở đây; muối, solvat, hoặc hydrat dược dụng của hợp chất được viện dẫn ở đây; hoặc muối, solvat, hoặc hydrat dược dụng của chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân phi đối hình, hoặc biến thể đồng vị của hợp chất được viện dẫn ở đây”.

Các hợp chất

Sáng chế đề xuất 3,5-diaminopyrazol có công thức I:



(I)

hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân phi đối hình, hoặc biến thể đồng vị của chúng; hoặc muối, solvat, hoặc hydrat dược dụng của chúng; trong đó:

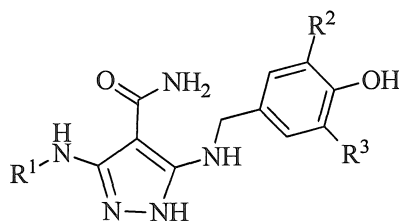
R¹ là C₆₋₁₄ aryl, heteroaryl, hoặc heterocyclyl;

mỗi R^2 và R^3 độc lập là C_{1-6} alkyl hoặc C_{3-10} xycloalkyl;

trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q, trong đó mỗi Q độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, heteroaryl, và heteroxyclyl, mỗi trong số chúng còn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều C_{1-6} alkyl;

với điều kiện là hợp chất không phải là 3-((3-clophenyl)amino)-5-((4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit.

Sáng chế cũng đề xuất 3,5-diaminopyrazol có công thức I:



(I)

hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân phi đối hình, hoặc biến thể đồng vị của chúng; hoặc muối, solvat, hoặc hydrat được dụng của chúng; trong đó:

R^1 là C_{6-14} aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl;

mỗi R^2 và R^3 độc lập là C_{1-6} alkyl hoặc C_{3-10} xycloalkyl;

trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q, trong đó mỗi Q độc lập được chọn từ halo, amino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, alkylamido, xyano, aryl, heteroaryl, và heteroxyclyl, mỗi trong số chúng còn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều C_{1-6} alkyl, halo, xyano, oxo, aralkyl, dialkylamino, arylamido, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, hoặc heteroxyclylcarbonyl;

với điều kiện là hợp chất không phải là 3-((3-clophenyl)amino)-5-((4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân phi đối hình, hoặc biến thể đồng vị của chúng; hoặc muối, solvat, hoặc

hydrat được dụng của chúng; trong đó:

R^1 là C_{6-14} aryl, heteroaryl, hoặc heterocyclyl; mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q, trong đó mỗi Q độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, heteroaryl, và heterocyclyl, mỗi trong số chúng còn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều, theo một phương án, một, hai, ba, bốn, hoặc năm C_{1-6} alkyl; và

mỗi R^2 và R^3 là C_{1-6} alkyl;

với điều kiện là hợp chất không phải là 3-((3-clophenyl)amino)-5-((4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân phi đối hình, hoặc biến thể đồng vị của chúng; hoặc muối, solvat, hoặc hydrat được dụng của chúng; trong đó:

R^1 là C_{6-14} aryl, heteroaryl, hoặc heterocyclyl; mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q, trong đó mỗi Q độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, alkylamido, amino, sulfonamit, xyano, aryl, heteroaryl, và heterocyclyl, mỗi trong số chúng còn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều, theo một phương án, một, hai, ba, bốn, hoặc năm, nhóm được chọn từ halo, xyano, oxo, aralkyl, dialkylamino, arylamido, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, và heterocyclylcarbonyl;

mỗi R^2 và R^3 là C_{1-6} alkyl;

với điều kiện là hợp chất không phải là 3-((3-clophenyl)amino)-5-((4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân phi đối hình, hoặc biến thể đồng vị của chúng; hoặc muối, solvat, hoặc hydrat được dụng của chúng; trong đó:

R^1 là phenyl hoặc pyridinyl; mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q;

mỗi R^2 và R^3 là C_{1-6} alkyl; và

Q là như được xác định ở đây;

với điều kiện là hợp chất không phải là 3-((3-clophenyl)amino)-5-((4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân phi đối hình, hoặc biến thể đồng vị của chúng; hoặc muối, solvat, hoặc hydrat được dụng của chúng; trong đó:

R¹ là C₆₋₁₄ aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl; mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q, trong đó mỗi Q độc lập được chọn từ flo, clo, bromo, iodo, metyl, morpholinyl, dimetylmorpholinyl, pyrolyl, isopropylpiperazinyl, metylpiperazinyl, pyridinyl, và benzylopiperazinyl;

mỗi R² và R³ là C₁₋₆ alkyl;

với điều kiện là hợp chất không phải là 3-((3-clophenyl)amino)-5-((4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân phi đối hình, hoặc biến thể đồng vị của chúng; hoặc muối, solvat, hoặc hydrat được dụng của chúng; trong đó:

R¹ là C₆₋₁₄ aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl; mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q, trong đó mỗi Q độc lập được chọn từ flo, clo, bromo, iodo, xyano, amino, aminosulfonyl, metyl, metoxy, morpholinyl, dimetylmorpholinyl, pyrolyl, isopropylpiperazinyl, metylpiperazinyl, pyridinyl, benzylopiperazinyl, phenyl, imidazolyl, metoxy, tert-butyl, indazolyl, metylpiperidinyl, (pyrolidincarbonyl)piperazinyl, flouropiperidinyl, dimetylpyranyl, piperidinyl, benzyloxy, 1,1-dioxidothiomorpholino, pyrolidinylmetyl, morpholinometyl, dimetylamino, oxazolyl, pyrazolyl, (piperidincarbonyl)piperazinyl, axetamido, (pyrimidinyl)piperizinyl, piperidinylmetyl, thiomorpholinyl, flophenylamido, metoxyphenylamido, isopropylpiperidinyl, xyanometyl, (triflometyl)phenylamido, và oxomorpholinyl;

mỗi R² và R³ là C₁₋₆ alkyl;

với điều kiện là hợp chất không phải là 3-((3-clophenyl)amino)-5-((4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân phi đối hình, hoặc biến thể đồng vị của chúng; hoặc muối, solvat, hoặc hydrat được dụng của chúng; trong đó:

R^1 là 3-metyl-4-morpholinophenyl, 3-clo-4-morpholinophenyl, 4-morpholinophenyl, 4-(2,6-dimethylmorpholino)phenyl, 2-morpholino-3-clopyridin-5-yl, 4-(1H-pyrol-1-yl)phenyl, 2-morpholinopyridin-5-yl, 4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)phenyl, 4-(pyridin-2-yl)phenyl, 4-(4-metyl piperazin-1-yl)phenyl, 5-morpholinopyridin-2-yl, 2-morpholino-3-metylpyridin-5-yl, 2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-3-metylpyridin-5-yl, 2-(4-metyl piperazin-1-yl)-3-metylpyridin-5-yl, 3-clo-4-(2,6-dimethylmorpholino)phenyl, 4-(pyridin-3-yl)phenyl, hoặc 3-clo-4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)phenyl;

mỗi R^2 và R^3 là metyl;

với điều kiện là hợp chất không phải là 3-((3-clophenyl)amino)-5-((4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân phi đối hình, hoặc biến thể đồng vị của chúng; hoặc muối, solvat, hoặc hydrat được dụng của chúng; trong đó:

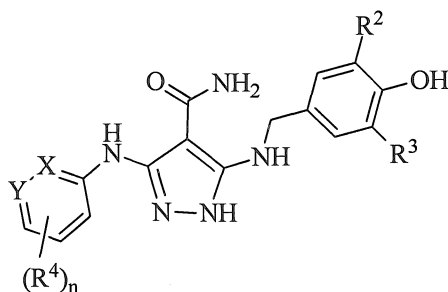
R^1 là 3-metyl-4-morpholinophenyl, 3-clo-4-morpholinophenyl, 4-morpholinophenyl, 4-(2,6-dimethylmorpholino)phenyl, 2-morpholino-3-clopyridin-5-yl, 4-(1H-pyrol-1-yl)phenyl, 2-morpholinopyridin-5-yl, 4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)phenyl, 4-(pyridin-2-yl)phenyl, 4-(4-metyl piperazin-1-yl)phenyl, 5-morpholinopyridin-2-yl, 2-morpholino-3-metylpyridin-5-yl, 2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-3-metylpyridin-5-yl, 2-(4-metyl piperazin-1-yl)-3-metylpyridin-5-yl, 3-clo-4-(2,6-dimethylmorpholino)phenyl, 4-(pyridin-3-yl)phenyl, 3-clo-4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)phenyl, 1,1'-biphenyl, 4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl, 4-metoxypheyl, 4-tert-butylphenyl, 1H-indazol-5-yl, 4-(4-metyl-[1,4'-bipiperidin]-1'-

yl)phenyl, 4-(4-(pyrolidin-1-carbonyl)piperazin-1-yl)phenyl, 4-(4-floperidin-1-yl)phenyl, 6-(2,6-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyridin-3-yl, 4-(piperidin-1-yl)phenyl. 3-clo-4-(2,6-dimetylmorpholino)phenyl, 3-metyl-4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl, 3-metyl-4-(piperidin-1-yl)phenyl, 4-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-metylphenyl, 4-(1,1-dioxidothiomorpholino)phenyl, (5-(piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)phenyl, 4-(4-clopiperidin-1-yl)phenyl, 4-(pyrolidin-1-ylmetyl)phenyl, 4-(4-(dimetylamino)piperidin-1-yl)phenyl, 3-flo-4-morpholinophenyl, 4-(oxazol-5-yl)phenyl, 4-(4-(morpholin-4-carbonyl)piperazin-1-yl)phenyl, 3-axetamidophenyl, 3-clo-4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl, 4-flophenyl, 3-xyanophenyl, 4-(4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)phenyl, 4-(piperidin-1-ylmetyl)phenyl, 4-thiomorpholinophenyl, 4-aminophenyl, 4-(aminosulfonyl)phenyl, 2-(4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)pyridin-5-yl, 4-(dimetylamino)phenyl, 4-(morpholinometyl)phenyl. 2-metoxypheyl, 4-(4-flophenylamido)phenyl, 4-(4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)phenyl, 4-(2-metoxypheylamido)phenyl, 4-(3-metoxypheylamido)phenyl, 4-(4-metoxypheylamido)phenyl, 4-(4-isopropylpiperidin-1-yl)phenyl 4-(3-oxomorpholiny)phenyl, 4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl, 4-(2-xyanometyl)phenyl, 4-((4-triflometyl)phenylamido)phenyl, hoặc 4-(4-metylpiperidin-1-yl)phenyl;

mỗi R^2 và R^3 là metyl;

với điều kiện là hợp chất không phải là 3-((3-clophenyl)amino)-5-((4-hydroxy-3,5-dimetylbenzyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit.

Sáng chế cũng đề xuất 3,5-diaminopyrazol có công thức II:



(II)

hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân phi đối hình, hoặc biến thể đồng vị của chúng; hoặc muối, solvat, hoặc hydrat được dụng của chúng; trong đó:

mỗi R^2 và R^3 độc lập là C_{1-6} alkyl hoặc C_{3-10} xycloalkyl;

trong đó mỗi alkyl hoặc xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo;

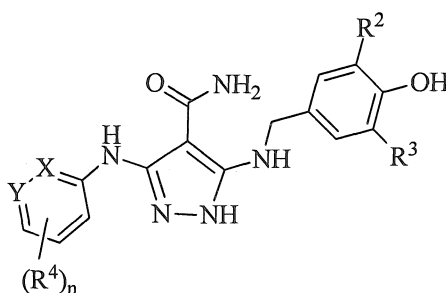
mỗi R^4 độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{7-15} aralkyl, heteroxyclyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều C_{1-6} alkyl;

trong đó mỗi X và Y độc lập là N hoặc CH; và

n là 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5;

với điều kiện là hợp chất không phải là 3-((3-clophenyl)amino)-5-((4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit.

Sáng chế còn đề xuất 3,5-diaminopyrazol có công thức II:



(II)

hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân phi đối hình, hoặc biến thể đồng vị của chúng; hoặc muối, solvat, hoặc hydrat được dụng của chúng; trong đó:

mỗi R^2 và R^3 độc lập là C_{1-6} alkyl hoặc C_{3-10} xycloalkyl;

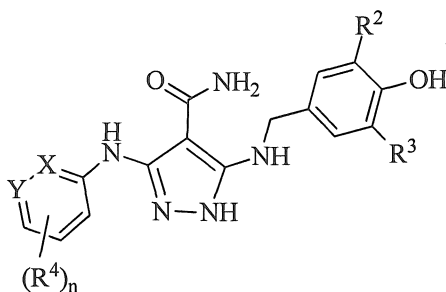
trong đó mỗi alkyl hoặc xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo;

mỗi R^4 độc lập được chọn từ halo, alkylamido, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, aryl, C_{7-15} aralkyl, heteroxyclyl, và heteroaryl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo, C_{1-6} alkyl, aryl, C_{7-15} aralkyl, heteroxyclyl, dialkylamino, hoặc dialkylaminocarbonyl;

trong đó mỗi X và Y độc lập là N hoặc CH; và

n là 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5;

Sáng chế cũng đề xuất 3,5-diaminopyrazol có công thức II:



(II)

hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân phi đối hình, hoặc biến thể đồng vị của chúng; hoặc muối, solvat, hoặc hydrat được dụng của chúng; trong đó:

mỗi R^2 và R^3 độc lập là C_{1-6} alkyl hoặc C_{3-10} xycloalkyl;

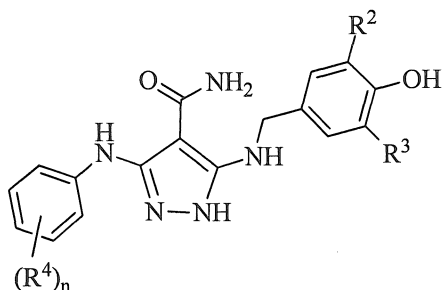
trong đó mỗi alkyl hoặc xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo;

mỗi R^4 độc lập được chọn từ halo, amino, aminosulfonyl, alkylamido, arylamido, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, aryl, C_{7-15} aralkyl, heteroxyclyl, và heteroaryl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo, xyano, oxo, C_{1-6} alkyl, aryl, C_{7-15} aralkyl, heteroxyclyl, oxo, dialkylamino, hoặc dialkylaminocarbonyl;

trong đó mỗi X và Y độc lập là N hoặc CH; và

n là 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5;

Theo một phương án, sáng chế đề xuất 3,5-diaminopyrazol có công thức II-a:



(II-a)

hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân phi đối hình, hoặc biến thể đồng vị của chúng; hoặc muối, solvat, hoặc hydrat được dụng của chúng; trong đó:

mỗi R^2 và R^3 độc lập là C_{1-6} alkyl hoặc C_{3-10} xycloalkyl;

trong đó mỗi alkyl hoặc xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo;

mỗi R^4 độc lập được chọn từ heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều C_{1-6} alkyl hoặc oxo và heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều C_{1-6} alkyl; và

n là 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5

Các nhóm R^2 , R^3 , R^4 và n trong công thức II-a, còn được xác định ở đây. Tất cả các kết hợp của các phương án được đề xuất ở đây cho các nhóm này là thuộc phạm vi của sáng chế.

Theo một số phương án nhất định, R^2 là C_{1-6} alkyl. Theo một số phương án nhất định, R^2 là C_{3-10} xycloalkyl. Theo một số phương án nhất định, R^2 là metyl.

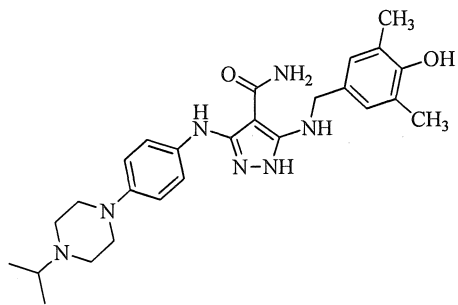
Theo một số phương án nhất định, R^3 là C_{1-6} alkyl. Theo một số phương án nhất định, R^3 là C_{3-10} xycloalkyl. Theo một số phương án nhất định, R^3 là metyl.

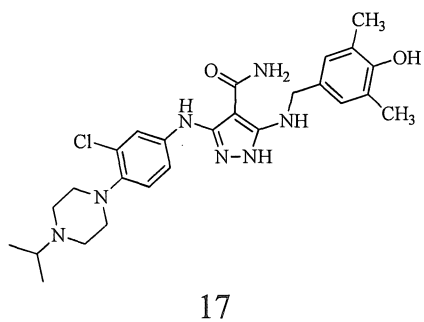
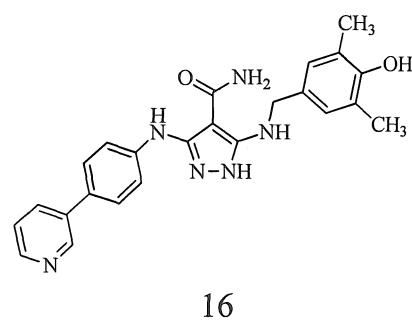
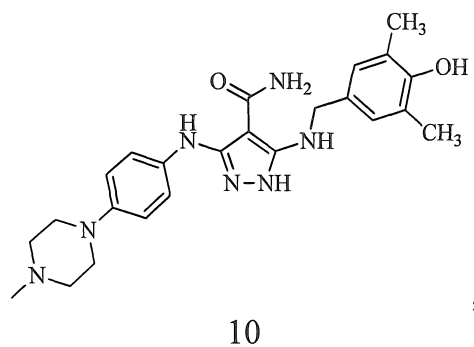
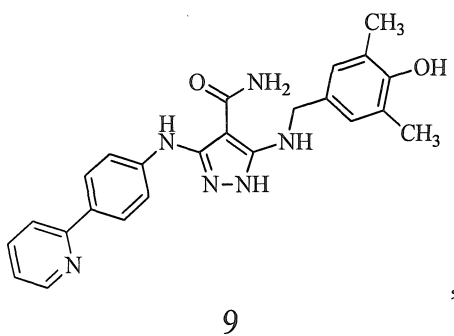
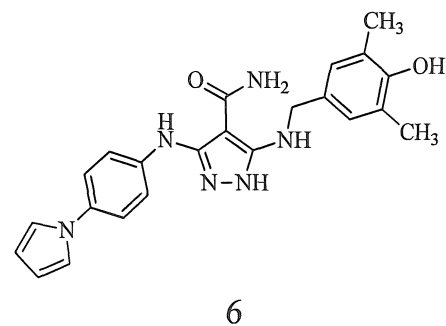
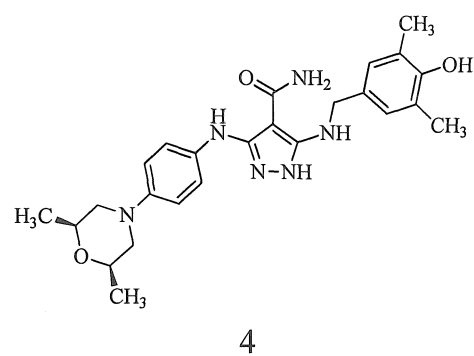
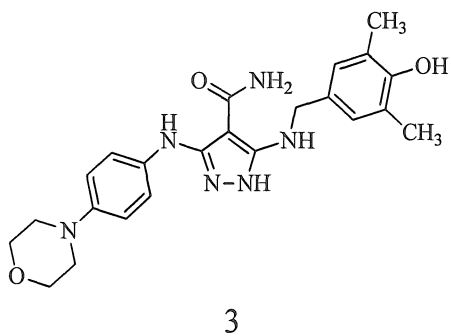
Theo một số phương án nhất định, R^4 là heteroaryl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều C_{1-6} alkyl. Theo một số phương án nhất định, R^4 là heteroxyclyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều C_{1-6} alkyl.

Theo một số phương án nhất định, R^4 là heteroaryl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều C_{1-6} alkyl. Theo một số phương án nhất định, R^4 là heteroxyclyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều C_{1-6} alkyl. Theo một số phương án nhất định, R^4 là heteroxyclyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều oxo.

Theo một số phương án nhất định, n là 0. Theo một số phương án nhất định, n là 1. Theo một số phương án nhất định, n là 2. Theo một số phương án nhất định, n là 3. Theo một số phương án nhất định, n là 4. Theo một số phương án nhất định, n là 5.

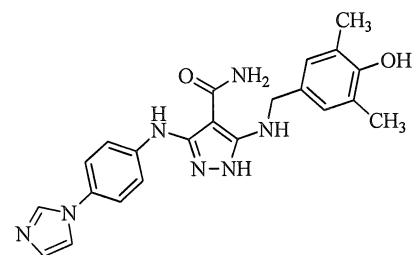
Theo một phương án, hợp chất được đề xuất ở đây được chọn từ:



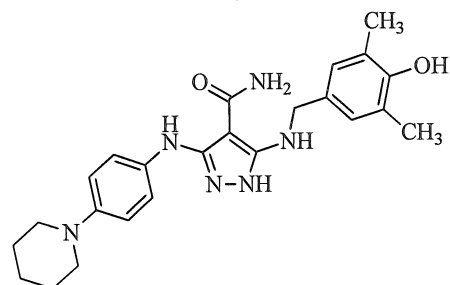


và các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của chất đồng phân phi đối hình, và các biến thể đồng vị của chúng; và muối, solvat, và hydrat được dụng của chúng.

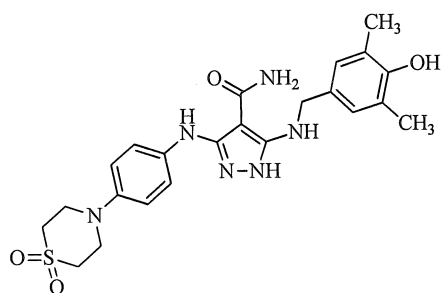
Theo một phương án, hợp chất được đề xuất ở đây được chọn từ:



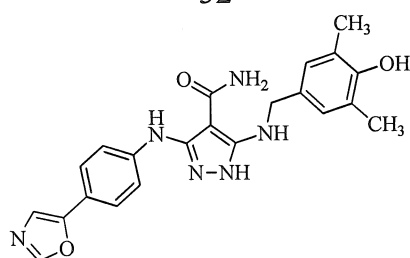
19



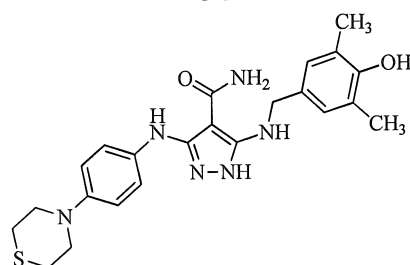
27



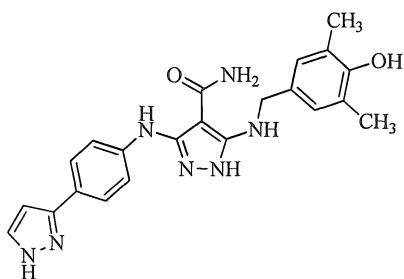
32



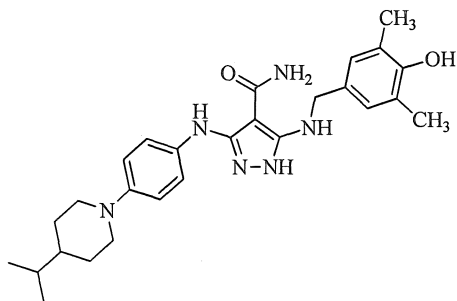
38



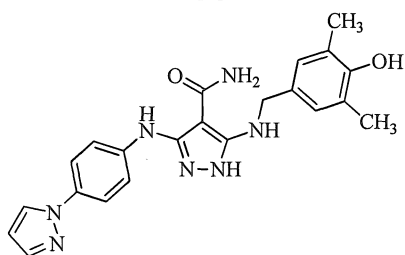
46



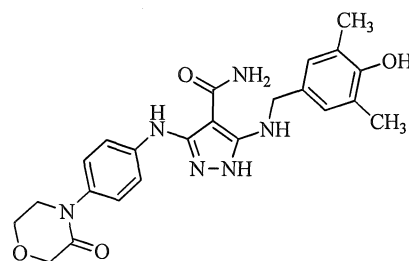
54



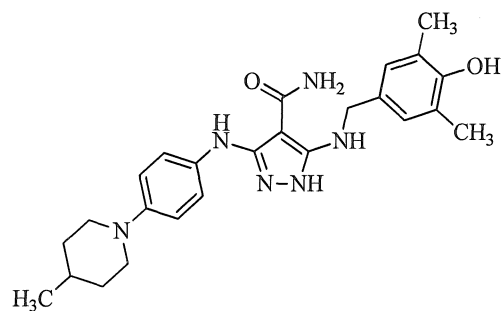
58



60



59



63

và các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của chất đồng phân phi đối hình, và các biến thể đồng vị của chúng; và muối, solvat, và hydrat được dụng của chúng.

Hợp chất được đề xuất ở đây là nhằm bao hàm tất cả các chất đồng phân lập thể có thể, trừ khi hóa học lập thể cụ thể được định rõ. Trong đó hợp chất được đề xuất ở đây gồm nhóm alkenyl hoặc alkenylen, hợp chất có thể tồn tại dưới dạng một hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân hình học cis/trans (hoặc Z/E). Trong đó các chất đồng phân cấu trúc có thể hoán đổi nhau, hợp chất có thể tồn tại dưới dạng chất hỗn biến đơn hoặc hỗn hợp các chất hỗn biến. Điều này có thể lấy dạng của hiện tượng hỗn biến

proton trong hợp chất mà gồm, ví dụ, nhóm imino, keto, hoặc oxim; hoặc cái gọi là hiện tượng hồ biến hóa trị trong hợp chất mà gồm gốc thiom. Sau đó hợp chất đơn có thể biểu hiện hơn một kiểu hiện tượng đồng phân.

Hợp chất được đề xuất ở đây có thể là tinh khiết đồng phân đối hình, như chất đồng phân đối hình đơn hoặc chất đồng phân phi đối hình đơn, hoặc là các hỗn hợp chất đồng phân lập thể, như hỗn hợp của các chất đồng phân đối hình, ví dụ, hỗn hợp triệt quang của hai chất đồng phân đối hình; hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất đồng phân phi đối hình. Như vậy, chuyên gia trong lĩnh vực hiểu rằng việc cho dùng hợp chất ở dạng (R) của nó là tương đương, cho các hợp chất mà trải qua epime hóa trong cơ thể, với việc cho dùng hợp chất ở dạng (S) của nó. Các kỹ thuật thông thường để điều chế/cô lập các chất đồng phân đối hình bao gồm tổng hợp từ tiền chất tinh khiết quang học thích hợp, tổng hợp không đối xứng từ vật liệu khởi đầu đối xứng, hoặc phân giải hỗn hợp chất đồng phân đối hình, ví dụ, sắc ký không đối xứng, tái tinh thể hóa, phân giải, tạo muối đồng phân phi đối hình, hoặc tạo dẫn xuất thành phụ phẩm đồng phân phi đối hình sau đó tách.

Khi hợp chất được đề xuất ở đây bao gồm gốc axit hoặc bazơ, nó còn có thể được đề xuất là muối dược dụng. Xem, Berge và cộng sự, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19; và Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use; Stahl và Wermuth, Ed.; Wiley-VCH và VHCA: Zurich, Thụy Sĩ, 2002.

Axit thích hợp để dùng trong điều chế muối dược dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, axetic axit, 2,2-dicloaxetic axit, axit amin được axyl hóa, axit béo, alginic axit, ascorbic axit, L-aspartic axit, benzensulfonic axit, benzoic axit, 4-axetamidobenzoic axit, boric axit, (+)-camphoric axit, camphorsulfonic axit, (+)-(1S)-camphor-10-sulfonic axit, capric axit, caproic axit, caprylic axit, xinamic axit, xitric axit, xyclamic axit, xyclohexanulfamic axit, dodexyllưu huỳnhic axit, etan-1,2-disulfonic axit, etansulfonic axit, 2-hydroxy-etansulfonic axit, formic axit, fumaric axit, galactaric axit, gentisic axit, glucoheptonic axit, D-gluconic axit, D-glucuronic axit, L-glutamic axit, α -oxoglutaric axit, glycolic axit, hippuric axit, hydrobromic axit, hydrochloric axit, hydroiodic axit, (+)-L-lactic axit, ($\pm$)-DL-lactic axit, lactobionic axit, lauric axit, maleic axit, (-)-L-malic axit, malonic axit, ($\pm$)-DL-mandelic axit, metansulfonic axit, naphthalen-2-sulfonic axit, naphthalen-1,5-disulfonic axit, 1-

hydroxy-2-naphthoic axit, nicotinic axit, nitric axit, oleic axit, orotic axit, oxalic axit, palmitic axit, pamoic axit, perchloric axit, phosphoric axit, L-pyroglutamic axit, sacaric axit, salixylic axit, 4-amino-salixylic axit, sebaxic axit, stearic axit, succinic axit, lưu huỳnhhic axit, tannic axit, (+)-L-tartaric axit, thioxyanic axit, p-toluensulfonic axit, undexylenic axit, và valeric axit.

Bazơ thích hợp để dùng trong điều chế muối dược dụng, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bazơ vô cơ, như magiê hydroxit, canxi hydroxit, kali hydroxit, kẽm hydroxit, hoặc natri hydroxit; và bazơ hữu cơ, như các amin béo và thơm, bậc một, bậc hai, bậc ba, và bậc bốn, bao gồm L-arginin, benethamin, benzathin, cholin, deanol, dietanolamin, diethylamin, dimethylamin, dipropylamin, diisopropylamin, 2-(diethylamino)-etanol, etanolamin, etylamin, etylendiamin, isopropylamin, N-metylgluxamin, hydrabamin, 1H-imidazol, L-lysin, morpholin, 4-(2-hydroxyetyl)-morpholin, metylamin, piperidin, piperazin, propylamin, pyrrolidin, 1-(2-hydroxyetyl)-pyrrolidin, pyridin, quinuclidin, quinolin, isoquinolin, amin bậc hai, trietanolamin, trimethylamin, trietylamin, N-metyl-D-glucamin, 2-amino-2-(hydroxymetyl)-1,3-propandiol, và tromethamin.

Các hợp chất được bộc lộ ở đây còn có thể được đề xuất dưới dạng tiền thuốc, mà là các dẫn xuất chức của hợp chất, ví dụ, có công thức I, và dễ chuyển đổi thành hợp chất gốc trong cơ thể. Tiền thuốc thường hữu dụng bởi vì, trong một số tình huống, chúng có thể dễ dùng hơn hợp chất gốc. Chúng có thể, ví dụ, sinh khả dụng bằng cách dùng qua đường miệng trong khi hợp chất gốc thì không. Tiền thuốc còn có thể có tính tan tăng trong dược phẩm so với hợp chất gốc. Tiền thuốc có thể được chuyển đổi thành thuốc gốc bằng nhiều cơ chế khác nhau, bao gồm các quá trình enzym và thủy phân trao đổi chất. Xem, Harper, Progress in Drug Research 1962, 4, 221-294; Morozowich và cộng sự trong Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs; Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci.: 1977; Gangwar và cộng sự, Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs, 1977, 409-421; Bundgaard, Arch. Pharm. Chem. 1979, 86, 1-39; Farquhar và cộng sự, J. Pharm. Sci. 1983, 72, 324-325; Wernuth in Drug Design: Fact or Fantasy; Jolles và cộng sự Eds.; Academic Press: London, 1984; pp 47-72; Design of Prodrugs; Bundgaard và cộng sự Eds.; Elsevier: 1985; Fleisher và cộng sự, Methods Enzymol. 1985, 112, 360-381; Stella và cộng sự,

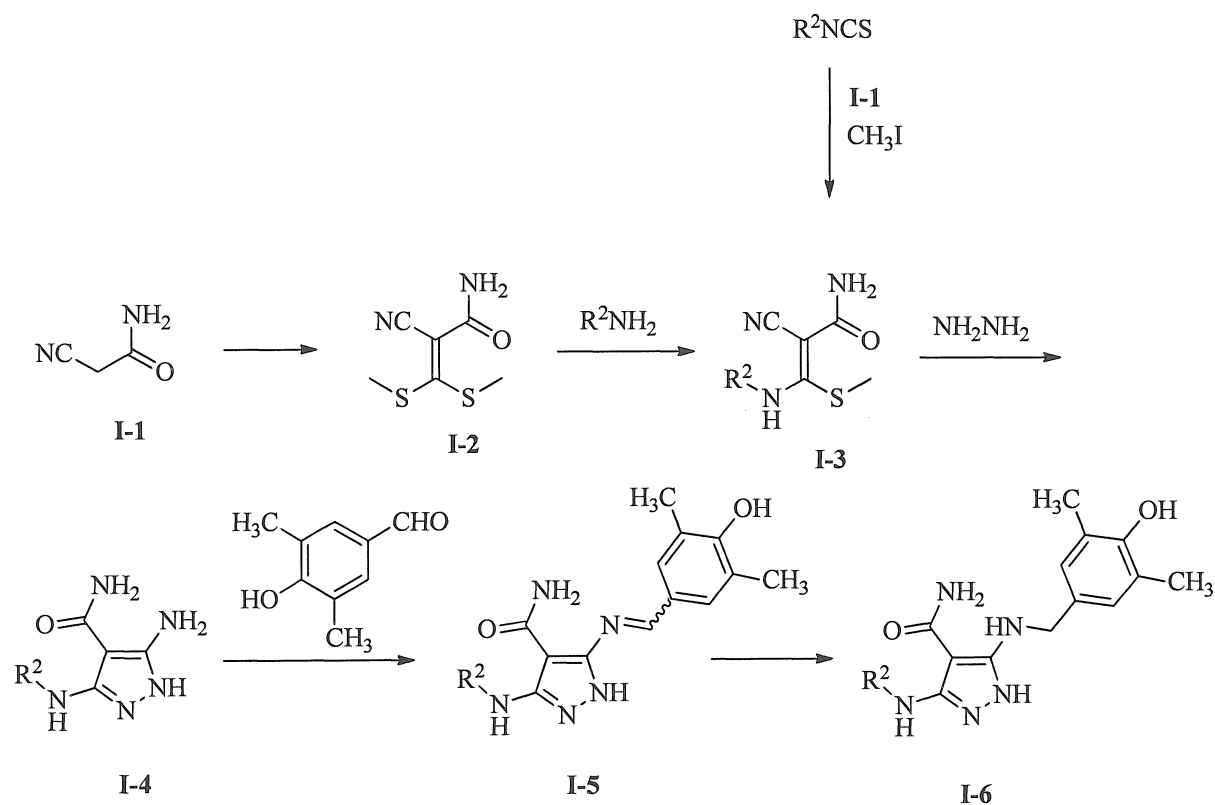
Drugs 1985, 29, 455-473; Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application; Roche Ed.; APHA Acad. Pharm. Sci.: 1987; Bundgaard, Controlled Drug Delivery 1987, 17, 179-96; Waller và cộng sự, Br. J. Clin. Pharmac. 1989, 28, 497-507; Balant và cộng sự, Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 1990, 15, 143-53; Freeman và cộng sự, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1991, 875-877; Bundgaard, Adv. Drug Delivery Rev. 1992, 8, 1-38; Nathwani và Wood, Drugs 1993, 45, 866-94; Friis và Bundgaard, Eur. J. Pharm. Sci. 1996, 4, 49-59; Fleisher và cộng sự, Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 115-130; Sinhababu và Thakker, Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 241-273; Taylor, Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 131-148; Gagnault và cộng sự, Pract. Med. Chem. 1996, 671-696; Browne, Clin. Neuropharmacol. 1997, 20, 1-12; Valentino và Borchardt, Drug Discovery Today 1997, 2, 148-155; Pauletti và cộng sự, Adv. Drug. Delivery Rev. 1997, 27, 235-256; Mizen và cộng sự, Pharm. Biotech. 1998, 11, 345-365; Wiebe và Knaus, Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 63-80; Tan và cộng sự, Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 117-151; Balimane và Sinko, Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 183-209; Wang và cộng sự, Curr. Pharm. Design 1999, 5, 265-287; Han và cộng sự, AAPS Pharmsci. 2000, 2, 1-11; Asgharnejad in Transport Processes in Pharmaceutical Systems; Amidon và cộng sự, Eds.; Marcell Dekker: 2000; pp 185-218; Sinha và cộng sự, Pharm. Res. 2001, 18, 557-564; Anand và cộng sự, Expert Opin. Biol. Ther. 2002, 2, 607-620; Rao, Resonace 2003, 19-27; Sloan và cộng sự, Med. Res. Rev. 2003, 23, 763-793; Patterson và cộng sự, Curr. Pharm. Des. 2003, 9, 2131-2154; Hu, IDrugs 2004, 7, 736-742; Robinson và cộng sự, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2004, 101, 14527-14532; Erion và cộng sự, J. Pharmacol. Exp. Ther. 2005, 312, 554-560; Fang và cộng sự, Curr. Drug Discov. Technol. 2006, 3, 211-224; Stanczak và cộng sự, Pharmacol. Rep. 2006, 58, 599-613; Sloan và cộng sự, Pharm. Res. 2006, 23, 2729-2747; Stella và cộng sự, Adv. Drug Deliv. Rev. 2007, 59, 677-694; Gomes và cộng sự, Molecules 2007, 12, 2484-2506; Krafz và cộng sự, ChemMedChem 2008, 3, 20-53; Rautio và cộng sự, AAPS J. 2008, 10, 92-102; Rautio và cộng sự, Nat. Rev. Drug. Discov. 2008, 7, 255-270; Pavan và cộng sự, Molecules, 2008, 13, 1035-1065; Sandros và cộng sự, Molecules 2008, 13, 1156-1178; Singh và cộng sự, Curr. Med. Chem. 2008, 15, 1802-1826; Onishi và cộng sự, Molecules, 2008, 13, 2136-2155; Huttunen và cộng sự, Curr. Med. Chem. 2008, 15, 2346-2365; và Serafin và cộng sự, Mini Rev. Med. Chem. 2009, 9, 481-497.

Phương pháp tổng hợp

Hợp chất được đề xuất ở đây có thể được điều chế, phân lập, hoặc thu được bằng phương pháp bất kỳ đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực; và các ví dụ sau đây chỉ là đại diện và không loại trừ các phương pháp và quy trình liên quan khác. Cũng xem, đơn sáng chế Mỹ số 13/830,486 và 13/830,712.

Hợp chất có công thức I có thể được điều chế như được thể hiện trong sơ đồ I. Hợp chất I-1 đầu tiên được chuyển thành Hợp chất I-2 bằng cách phản ứng với cacbon disulfua và dimetylsulfat. Hợp chất I-2 sau đó phản ứng với amin, như R^1NH_2 , để tạo thành hợp chất I-3. Tùy ý, Hợp chất I-3 có thể được tạo ra bằng cách cho isothioxyanat (R^1NCS) phản ứng với Hợp chất I-1 và methyl iodua. Tiếp theo, hợp chất I-3 phản ứng với hydrazin để tạo thành hợp chất I-4, mà sau đó được xử lý bằng hợp chất carbonyl, như 4-hydroxy-3,5-dimethylbenzaldehyt, để tạo thành hợp chất có công thức I, ví dụ, hợp chất I-5. Nhóm imin của hợp chất I-5 có thể được khử bằng tác nhân khử, ví dụ, natri borohydrit ($NaBH_4$) hoặc natri xyanoborohydrit ($NaB(CN)H_3$), để tạo thành hợp chất I-6.

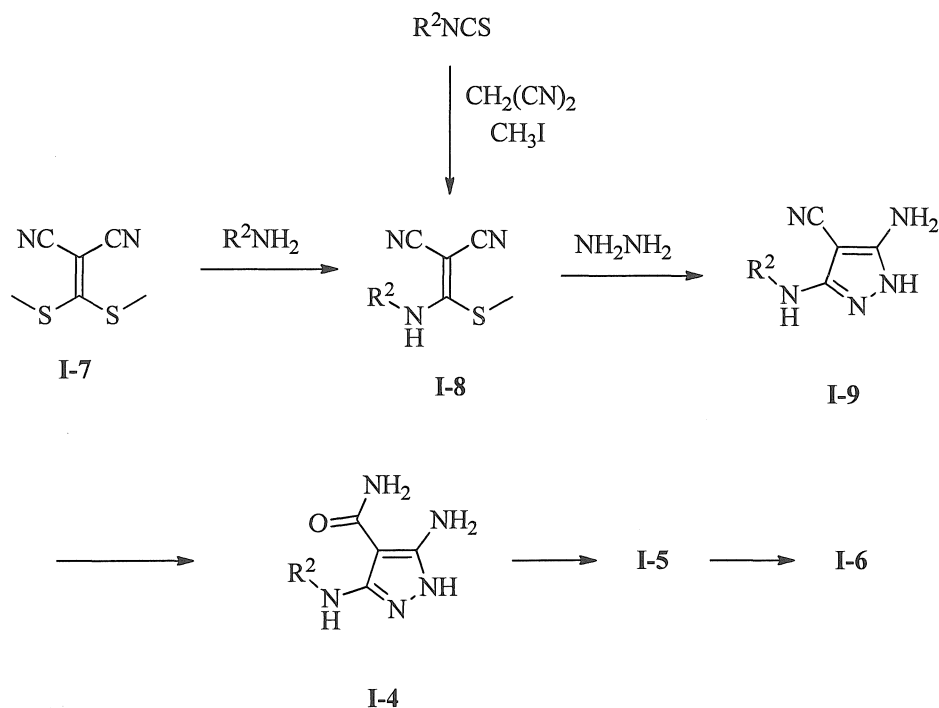
Sơ đồ I



Theo một phương án khác, ví dụ, hợp chất có công thức I có thể được điều chế

như được thể hiện trong sơ đồ II. Hợp chất I-7 phản ứng với amin, như R^2NH_2 , để tạo thành hợp chất I-8. Tùy ý, hợp chất I-8 có thể được tạo ra bằng cách cho isothioxyanat (R^2NCS) phản ứng với malononitril và metyl iodua. Hợp chất I-8 sau đó được xử lý bằng hydrazin để tạo thành hợp chất I-9. Nhóm xyano của hợp chất I-9 được chuyển đổi thành aminocarbonyl, ví dụ, bằng cách phản ứng với hydro peroxit. Hợp chất I-4 sau đó có thể được chuyển đổi thành các hợp chất I-5 và I-6 như được mô tả ở đây.

Sơ đồ II



Dược phẩm

Được đề xuất ở đây là dược phẩm bao gồm hợp chất được đề xuất ở đây, ví dụ, hợp chất có công thức II-a, làm thành phần hoạt tính, bao gồm chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân phi đối hình, hoặc biến thể đồng vị của chúng; hoặc muối, solvat, hoặc hydrat được dụng của chúng; và tá dược được.

Tá dược thích hợp là đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực, và các ví dụ không giới hạn của tá dược thích hợp được đề xuất ở đây. Bất kể tá dược cụ thể là thích hợp để kết hợp vào dược phẩm hoặc dạng liều dùng phụ thuộc vào nhiều yếu tố đã biết trong lĩnh vực, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phương pháp dùng. Ví dụ, dạng liều dùng qua đường miệng như viên nén có thể bao gồm các tá dược không thích

hợp để dùng dưới dạng liều dùng ngoài ruột. Tính thích hợp của tá dược cụ thể có thể còn phụ thuộc vào thành phần hoạt tính cụ thể trong dạng liều dùng. Ví dụ, sự phân hủy của một số thành phần hoạt tính có thể được thúc đẩy bởi một số tá dược như lactoza, hoặc khi được phơi lộ ra nước. Thành phần hoạt tính mà bao gồm amin bậc một hoặc bậc hai đặc biệt dễ để phân hủy nhanh. Kết quả là, được đề xuất ở đây là dược phẩm và dạng liều dùng mà chứa ít, nếu có, lactoza, hoặc mono- hoặc di-sacarit khác. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “không lactoza” nghĩa là lượng của lactoza có mặt, nếu có, không đủ để cơ bản làm tăng tốc độ thoái biến của thành phần hoạt tính. Theo một phương án, chế phẩm không lactoza bao gồm thành phần hoạt tính được đề xuất ở đây, chất liên kết/chất độn, và chất bôi trơn. Theo một phương án khác, dạng liều dùng không lactoza bao gồm thành phần hoạt tính, xenluloza vi tinh thể, tinh bột đã hồ hóa sơ bộ, và magiê stearat.

Hợp chất được đề xuất ở đây có thể được dùng riêng, hoặc kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất khác được đề xuất ở đây. Dược phẩm mà bao gồm hợp chất được đề xuất ở đây, ví dụ, hợp chất có công thức II-a, bao gồm chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân phi đối hình, hoặc biến thể đồng vị của chúng; hoặc muối, solvat, hoặc hydrat được dùng của chúng, có thể được bào chế ở nhiều dạng liều dùng để dùng qua đường miệng, ngoài ruột, và tiếp xúc. Dược phẩm còn có thể được bào chế là dạng liều dùng giải phóng cải biến, bao gồm dạng liều dùng giải phóng chậm, mở rộng, kéo dài, duy trì, xung, kiểm soát, tăng tốc, nhanh, nhắm đích, được lập trình, và ứ dịch dạ dày. Các dạng liều dùng này có thể được điều chế theo phương pháp và kỹ thuật thông thường đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực (xem, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, trên đây; Modified-Release Drug Delivery Technology, tái bản lần thứ 2; Rathbone và cộng sự, Eds.; Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2008).

Theo một phương án, dược phẩm được đề xuất ở dạng liều dùng để dùng qua đường miệng, bao gồm hợp chất được đề xuất ở đây, ví dụ, hợp chất có công thức II-a, bao gồm chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân phi đối hình, hoặc biến thể đồng vị của chúng; hoặc muối, solvat, hoặc hydrat được dùng của chúng; và một hoặc nhiều tá dược được dùng.

Theo một phương án khác, dược phẩm được đề xuất ở dạng liều dùng để dùng ngoài ruột, bao gồm hợp chất được đề xuất ở đây, ví dụ, hợp chất có công thức II-a, bao gồm chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân phi đối hình, hoặc biến thể đồng vị của chúng; hoặc muối, solvat, hoặc hydrat được dùng của chúng; và một hoặc nhiều tá dược được dùng.

Theo một phương án khác nữa, dược phẩm được đề xuất ở dạng liều dùng để dùng tiếp xúc, bao gồm hợp chất được đề xuất ở đây, ví dụ, hợp chất có công thức II-a, bao gồm chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân phi đối hình, hoặc biến thể đồng vị của chúng; hoặc muối, solvat, hoặc hydrat được dùng của chúng; và một hoặc nhiều tá dược được dùng.

Dược phẩm được đề xuất ở đây có thể được đề xuất ở dạng liều dùng đơn vị hoặc dạng đa liều. Dạng liều dùng đơn vị, như được sử dụng ở đây, đề cập đến đơn vị vật lý riêng biệt thích hợp để dùng cho đối tượng người và động vật, và được đóng gói riêng như đã biết trong lĩnh vực. Mỗi liều đơn vị chứa lượng định trước của (các) thành phần hoạt tính đủ để tạo ra hiệu quả chữa bệnh mong muốn, kết hợp với chất mang hoặc tá dược được cần thiết. Các ví dụ của dạng liều dùng đơn vị bao gồm ống tiêm, ống tiêm, và viên nén và viên nang được đóng gói riêng. Ví dụ, 100 mg liều đơn vị chứa khoảng 100 mg thành phần hoạt tính trong viên nén hoặc viên nang được đóng gói. Dạng liều dùng đơn vị có thể được dùng dưới dạng các phần hoặc nhiều liều. Dạng đa liều là nhiều dạng liều dùng đơn vị tương đồng được đóng gói trong một hộp để dùng dưới dạng liều dùng đơn vị đã tách ra. Các ví dụ của dạng đa liều bao gồm lọ, hộp viên nén hoặc viên nang, hoặc hộp panh hoặc galông.

Dược phẩm được đề xuất ở đây có thể được dùng một, hoặc nhiều lần với thời gian cách nhau. Cần hiểu rằng liều dùng và thời gian điều trị chính xác có thể thay đổi theo tuổi tác, trọng lượng, và tình trạng của bệnh nhân đang điều trị, và có thể được xác định theo kinh nghiệm sử dụng các nguyên tắc thử đã biết hoặc bằng cách ngoại suy từ thử nghiệm trong cơ thể hoặc trong ống nghiệm hoặc dữ liệu chẩn đoán. Cũng cần hiểu rằng đối với cá nhân cụ thể bất kỳ, chế độ liều dùng cụ thể nên được điều chỉnh theo thời gian theo nhu cầu cá nhân và đánh giá chuyên môn của người cho

dùng hoặc giám sát việc cho dùng chế phẩm.

A. Dùng qua đường miệng

Dược phẩm được đề xuất ở đây để dùng qua đường miệng có thể được đề xuất ở dạng liều dùng rắn, bán rắn, hoặc lỏng để dùng qua đường miệng. Như được sử dụng ở đây, dùng qua đường miệng còn bao gồm dùng trong má, lưỡi, và dưới lưỡi. Dạng liều dùng qua đường miệng thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, viên nén, viên tan chảy nhanh, viên nén nhai được, viên nang, thuốc viên, thuốc trần, thuốc ngâm dẹt, viên thuốc hình thoi, viên ngậm, viên nhộng, thuốc đạn, kẹo nhai tẩm thuốc, khối bột, bột hoặc hạt sỏi hoặc không sỏi hoặc, xịt miệng, dung dịch, nhũ tương, huyền phù, viên nhện, thuốc rắc, cốm ngọt, và xi rô. Ngoài (các) thành phần hoạt tính, dược phẩm có thể chứa một hoặc nhiều chất mang hoặc tá dược được dụng, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất liên kết, chất độn, chất pha loãng, chất phân rã, chất thấm ướt, chất bôi trơn, chất chảy, chất tạo màu, chất ức chế di trú màu, chất tạo ngọt, chất tạo mùi, chất nhũ hóa, chất tạo huyền phù và làm phân tán, chất bảo quản, dung môi, chất lỏng không nước, axit hữu cơ, và các nguồn cacbon dioxit.

Chất liên kết hoặc chất tạo hạt tạo ra sự liên kết cho viên nén để đảm bảo viên nén còn lại nguyên vẹn sau khi nén. Chất liên kết hoặc chất tạo hạt thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, tinh bột, như tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, và tinh bột đã hồ hóa sơ bộ (ví dụ, STARCH 1500); gelatin; đường, như sucroza, glucoza, dextroza, mật đường, và lactoza; gôm tự nhiên và tổng hợp, như cây keo, alginic axit, anginit, chiết xuất của rêu Irish, gôm panwar, gôm ghatti, chất nhầy của vỏ mã đề, carboxymethylxenluloza, methylxenluloza, polyvinylpyrrolidon (PVP), Veegum, arabogalactan của thông, nhựa tragacan nghiền bột, và gôm guar; xenluloza, như etyl xenluloza, xenluloza axetat, carboxymetyl xenluloza canxi, natri carboxymetyl xenluloza, methyl xenluloza, hydroxyethylxenluloza (HEC), hydroxypropylxenluloza (HPC), hydroxypropyl methyl xenluloza (HPMC); xenluloza vi tinh thể, như AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (FMC Corp., Marcus Hook, PA); và hỗn hợp của chúng. Chất độn thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bột tan, canxi carbonat, xenluloza vi tinh thể, xenluloza nghiền bột, dextrat, cao lanh, manitol, silicic axit, sorbitol, tinh bột, tinh bột đã hồ hóa sơ bộ, và hỗn hợp của chúng. Lượng của chất liên kết hoặc chất độn trong dược phẩm được đề xuất ở đây

thay đổi theo loại chế phẩm, và đã hiển nhiên đối với chuyên gia trong lĩnh vực. Chất liên kết hoặc chất độn có thể có mặt trong khoảng từ khoảng 50 đến khoảng 99% theo trọng lượng trong dược phẩm được đề xuất ở đây.

Chất pha loãng thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dicanxi phosphat, canxi sulfat, lactoza, sorbitol, sucrose, inositol, xenluloza, cao lanh, manitol, natri clorua, tinh bột khô, và đường bột. Một số chất pha loãng nhất định, như manitol, lactoza, sorbitol, sucroza, và inositol, khi có mặt với lượng đủ, có thể tạo ra đặc tính cho một số viên nén đã nén mà cho phép phân rã trong miệng bằng cách nhai. Các viên nén được nén này có thể dùng như viên nén nhai được. Lượng của chất pha loãng trong dược phẩm được đề xuất ở đây phụ thuộc vào loại chế phẩm, và là hiển nhiên đối với chuyên gia trong lĩnh vực.

Chất phân rã thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, aga; bentonit; xenluloza, như metylxenluloza và carboxymetylxenluloza; sản phẩm gỗ; bột biến tự nhiên; nền trao đổi cation; alginic axit; gôm, như gôm guar và Veegum HV; cùi cam quýt; xenluloza liên kết chéo, như croscarmeloza; polyme liên kết chéo, như crospovidon; tinh bột liên kết chéo; canxi carbonat; xenluloza vi tinh thể, như natri tinh bột glycolat; polacrilin kali; tinh bột, như tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, tinh bột sắn bột, và tinh bột đã hồ hóa sơ bộ; đất sét; align; và hỗn hợp của chúng. Lượng của chất phân rã trong dược phẩm được đề xuất ở đây phụ thuộc vào loại chế phẩm, và là hiển nhiên đối với chuyên gia trong lĩnh vực. Dược phẩm được đề xuất ở đây có thể bao gồm từ khoảng 0,5 đến khoảng 15% hoặc từ khoảng 1 đến khoảng 5% theo trọng lượng của chất phân rã.

Chất bôi trơn thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, canxi stearat; magiê stearat; dầu khoáng; dầu khoáng nhẹ; glyxerin; sorbitol; manitol; glycol, như glyxerol behenat và polyetylen glycol (PEG); stearic axit; natri lauryl sulfat; bột tan; dầu thực vật hydro hóa, bao gồm dầu lạc, dầu hạt bông, dầu hướng dương, dầu vừng, dầu ôliu, dầu ngô, và dầu đậu nành; kẽm stearat; etyl oleat; etyl laureat; aga; tinh bột; thạch tùng; silica hoặc silica gel, như AEROSIL® 200 (W.R. Grace Co., Baltimore, MD) và CAB-O-SIL® (Cabot Co. ở Boston, MA); và hỗn hợp của chúng. Dược phẩm được đề xuất ở đây có thể bao gồm khoảng 0,1 đến khoảng 5% theo trọng lượng chất bôi trơn.

Chất chảy thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, colloid silicon dioxit,

CAB-O-SIL® (Cabot Co. ở Boston, MA), và bột tan không asbestos. Chất tạo màu thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất bất kỳ được phép, được cấp phép, chất nhuộm FD&C tan trong nước, và chất nhuộm FD&C tan trong nước được tạo huyền phù trên alumin hydrat, và hồ màu và hỗn hợp của chúng. Hồ màu là kết hợp bởi sự hút bám của chất nhuộm tan trong nước vào oxit chứa nước của kim loại nặng, tạo ra dạng không tan của chất nhuộm. Chất tạo mùi thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hương vị tự nhiên được chiết xuất từ cây, như quả, và hỗn hợp tổng hợp của các hợp chất mà tạo ra cảm giác vị dễ chịu, như bạc hà và metyl salixylat. Chất tạo ngọt thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, sucroza, lactoza, manitol, xirô, glyxerin, và chất tạo ngọt nhân tạo, như sacarin và aspartam. Chất nhũ hóa thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, gelatin, cây keo, tragacan, bentonit, và chất hoạt động bề mặt, như polyoxyetylen sorbitan monooleat (TWEEN® 20), polyoxyetylen sorbitan monooleat 80 (TWEEN® 80), và trietanolamin oleat. Chất tạo huyền phù và làm phân tán thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, natri carboxymetylxenluloza, pectin, tragacan, Veegum, cây keo, natri carbometylxenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, và polyvinylpyrrolidon. Chất bảo quản thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, glyxerin, metyl và propylparaben, bổ sung benzoic, natri benzoat và alcohol. Chất thấm ướt thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, propylen glycol monostearat, sorbitan monooleat, dietylen glycol monolaurat, và polyoxyetylen lauryl ete. Dung môi thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, glyxerin, sorbitol, rượu etyl, và xirô. Chất lỏng không nước thích hợp được dùng trong nhũ tương bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dầu khoáng và dầu hạt bông. Axit hữu cơ thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, axit xitric và tartaric. Các nguồn carbon dioxit thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, natri bicarbonat và natri carbonat.

Cần hiểu rằng nhiều chất mang và các tá dược có thể thực hiện nhiều chức năng, thậm chí trong cùng chế phẩm.

Dược phẩm được đề xuất ở đây để dùng qua đường miệng có thể được đề xuất dưới dạng viên nén được nén, bột nghiền viên nén, viên thuốc hình thoi nhai được, viên nén hòa tan nhanh, viên nén đa nén, hoặc viên nén bao ruột, viên nén bao đường, hoặc bao màng. Viên nén bao ruột là viên nén được nén có bao bằng các chất mà cản

hoạt động của axit dạ dày nhưng hòa tan hoặc làm tan rã trong ruột, do đó bảo vệ thành phần hoạt tính khỏi môi trường axit của dạ dày. Lớp bao ruột bao gồm, nhưng không giới hạn ở, axit béo, chất béo, phenyl salixylat, sáp, sen-lắc, sen-lắc amoni hóa, và xenluloza axetat phthalat. Viên nén bao đường là viên nén được nén được bao quanh bởi lớp phủ đường, mà có thể có lợi trong việc che vị hoặc mùi khó chịu và bảo vệ viên nén khỏi bị oxy hóa. Viên nén bao màng là viên nén được nén mà được bao bằng lớp mỏng hoặc màng mỏng của vật liệu tan trong nước. Lớp bao màng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hydroxyetylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza, polyetylen glycol 4000, và xenluloza axetat phthalat. Lớp bao màng tạo ra cùng đặc điểm chung như lớp bao đường. Viên nén đa nén là viên nén được nén làm bởi nhiều hơn một chu kỳ nén, bao gồm viên nén phân lớp, và viên nén bao nén hoặc bao khô.

Dạng liều dùng viên nén có thể được điều chế từ thành phần hoạt tính ở dạng nghiền bột, tinh thể, hoặc hạt, riêng hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất mang hoặc các tá dược được mô tả ở đây, bao gồm chất liên kết, chất phân rã, các polyme giải phóng kiểm soát, chất bôi trơn, chất pha loãng, và/hoặc chất tạo màu. Chất tạo vị và chất tạo ngọt là đặc biệt hữu dụng trong chế phẩm của viên nén và viên thuốc hình thoi nhai được.

Dược phẩm được đề xuất ở đây để dùng qua đường miệng có thể được đề xuất là viên nang mềm hoặc cứng, mà có thể làm từ gelatin, metylxenluloza, tinh bột, hoặc canxi alginat. Viên nang gelatin cứng, còn gọi là viên nang độn khô (DFC), bao gồm hai phần, một phần phủ lên phần còn lại, do đó bao hoàn toàn thành phần hoạt tính. Viên nang đàn hồi mềm (SEC) là vỏ hình cầu, mềm, như vỏ gelatin, mà được hóa dẻo bằng cách thêm glycerin, sorbitol, hoặc polyol tương tự. Vỏ gelatin mềm có thể bao gồm chất bảo quản để ngăn ngừa sự phát triển của vi sinh vật. Chất bảo quản thích hợp là các chất như được mô tả ở đây, bao gồm metyl- và propyl-paraben, và sorbic axit. Dạng liều dùng lỏng, bán rắn, và rắn được đề xuất ở đây có thể được bao nang trong viên nang. Dạng liều dùng lỏng và bán rắn thích hợp bao gồm dung dịch và huyền phù trong propylen carbonat, dầu thực vật, hoặc triglyxerit. Viên nang chứa các dung dịch này có thể được điều chế như được mô tả trong Sáng chế Mỹ số 4,328,245; 4,409,239; và 4,410,545. Viên nang còn có thể được bao như đã biết bởi chuyên gia trong lĩnh vực nhằm thay đổi hoặc duy trì sự hòa tan của thành phần hoạt tính.

Dược phẩm được đề xuất ở đây để dùng qua đường miệng có thể được đề xuất ở dạng liều dùng lỏng và bán rắn, bao gồm chất nhũ tương, dung dịch, huyền phù, cồn ngọt, và xirô. Nhũ tương là hệ hai pha, trong đó một chất lỏng được phân tán dưới dạng giọt nhỏ trong chất lỏng còn lại, mà có thể là dầu-trong-nước hoặc nước-trong-dầu. Chất nhũ tương có thể bao gồm chất lỏng không nước hoặc dung môi được dụng, tác nhân nhũ hóa, và chất bảo quản. Huyền phù có thể bao gồm chất tạo huyền phù và chất bảo quản được dụng. Dung dịch cồn nước có thể bao gồm axetal được dụng, như di(alkyl bậc thấp) axetal của alkyl bậc thấp aldehyt, ví dụ, axetaldehyt dietyl axetal; và dung môi tan trong nước có một hoặc nhiều nhóm hydroxyl, như propylen glycol và etanol. Cồn ngọt là dung dịch trong, ngọt, và hydroalcoholic. Xirô là dung dịch nước được cô của đường, ví dụ, sucroza, và có thể còn chứa chất bảo quản. Đối với dạng liều dùng lỏng, ví dụ, dung dịch trong polyetylen glycol có thể được pha loãng với lượng đủ của chất mang lỏng được dụng, ví dụ, nước, thường được đánh giá để cho dùng.

Dạng liều dùng lỏng và bán rắn hữu dụng khác bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các dạng chứa (các) thành phần hoạt tính được đề xuất ở đây, và mono- hoặc poly-alkylen glycol dialkyl hóa, bao gồm, 1,2-dimetoxymetan, diglyme, triglyme, tetraglyme, polyetylen glycol-350-dimetyl ete, polyetylen glycol-550-dimetyl ete, polyetylen glycol-750-dimetyl ete, trong đó 350, 550, và 750 đề cập đến khối lượng phân tử xấp xỉ trung bình của the polyetylen glycol. Các chế phẩm này có thể còn bao gồm một hoặc nhiều chất chống oxy hóa, như butylated hydroxytoluen (BHT), butylated hydroxyanisol (BHA), propyl gallat, vitamin E, hydroquinon, hydroxycoumarin, etanolamin, lexithin, xephalin, ascorbic axit, malic axit, sorbitol, phosphoric axit, bisulfit, natri metabisulfit, thiodipropionic axit và este của nó, và dithiocarbamat.

Dược phẩm được đề xuất ở đây để dùng qua đường miệng có thể còn được đề xuất ở dạng hạt mỡ, vi hạt, vi cầu, hoặc hệ nano. Dạng liều dùng vi bào có thể được điều chế như được mô tả trong Sáng chế Mỹ số 6,350,458.

Dược phẩm được đề xuất ở đây để dùng qua đường miệng có thể được đề xuất là chất không sủi hoặc chất sủi, hạt và bột, để được hoàn nguyên thành dạng liều dùng lỏng. Chất mang được dụng và các tá dược dùng trong chất không sủi hạt hoặc bột có

thể bao gồm chất pha loãng, chất tạo ngọt, và chất thấm ướt. Chất mang được dùng và các tá dược dùng trong chất sủi hạt hoặc bột có thể bao gồm axit hữu cơ và nguồn cacbon dioxit.

Chất tạo màu và chất tạo mùi có thể được sử dụng ở tất cả các dạng liều dùng trên.

Dược phẩm được đề xuất ở đây để dùng qua đường miệng có thể được bào chế là dạng liều dùng ngay hoặc giải phóng cải biến, bao gồm dạng giải phóng chậm, duy trì, xung, kiểm soát, nhắm đích, và lập trình.

B. Dùng ngoài ruột

Dược phẩm được đề xuất ở đây có thể được dùng ngoài ruột bằng cách tiêm, truyền, hoặc gắp, để dùng cục bộ hoặc toàn thân. Dùng ngoài ruột, như được sử dụng ở đây, bao gồm dùng trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong bụng, nội tủy mạc, nội tâm thất, trong niệu đạo, trong bề, trong sọ, trong cơ, trong bao hoạt dịch, trong bàng quang, và dưới cơ.

Dược phẩm được đề xuất ở đây để dùng ngoài ruột có thể được bào chế ở dạng liều dùng bất kỳ mà thích hợp để dùng ngoài ruột, bao gồm dung dịch, huyền phù, chất nhũ tương, vi hạt, hạt mỡ, vi cầu, hệ nano, và dạng rắn thích hợp để dung dịch hoặc huyền phù trong chất lỏng trước khi tiêm. Dạng liều dùng này có thể được điều chế theo phương pháp thông thường đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực khoa học dược (xem, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, trên đây).

Dược phẩm nhằm để dùng ngoài ruột có bao gồm một hoặc nhiều chất mang dược dụng và tá dược, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất dẫn thuốc nước, chất dẫn thuốc trộn được với nước, chất dẫn thuốc không nước, chất chống vi trùng hoặc chất bảo quản chống sự phát triển của vi sinh vật, chất ổn định, chất tăng cường ổn định, chất đẳng trương, chất đệm, chất chống oxy hóa, chất gây mê cục bộ, chất tạo huyền phù và làm phân tán suspending, chất thấm ướt hoặc chất nhũ hóa, chất tạo phức, chất cô lập hoặc tạo chelat, chất bảo vệ đông lạnh, chất bảo quản đông khô, chất làm dày, chất điều chỉnh độ pH, và khí trơ.

Chất dẫn thuốc nước thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nước, nước muối, nước muối sinh lý hoặc nước muối đệm phosphat (PBS), dịch tiêm natri clorua,

dịch tiêm Ringers, dịch tiêm dextroxa đẳng trương, dịch tiêm nước vô trùng, dịch tiêm dextroxa và Ringers lactat hóa. Chất dẫn thuốc không nước thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dầu cố định có nguồn gốc thực vật, dầu thầu dầu, dầu ngô, dầu hạt bông, dầu ôliu, dầu lạc, dầu bạc hà, dầu cây rum, dầu vừng, dầu đậu nành, dầu thực vật hydro hóa, dầu đậu nành hydro hóa, và triglyxerit mạch trung của dầu dừa, và dầu hạt cọ. Chất dẫn thuốc trộn lẫn được với nước thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, etanol, 1,3-butanediol, polyetylen glycol lỏng (ví dụ, polyetylen glycol 300 và polyetylen glycol 400), propylen glycol, glyxerin, N-metyl-2-pyrrolidon, N,N-dimetylaxetamit, và dimetyl sulfoxit.

Chất chống vi trùng hoặc chất bảo quản thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phenol, cresol, mercurial, benzyl alcohol, clobutanol, metyl và propyl p-hydroxybenzoat, thimerosal, benzalkonium clorua (ví dụ, benzethonium clorua), metyl- và propyl-parabens, và sorbic axit. Chất đẳng trương thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, natri clorua, glyxerin, và dextroxa. Chất đệm thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phosphat và xitrat. Chất chống oxy hóa thích hợp là các chất those như được mô tả ở đây, bao gồm bisulfit và natri metabisulfit. Chất gây mê cục bộ thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, procain hydroclorua. Chất tạo huyền phù và làm phân tán thích hợp là các chất như được mô tả ở đây, bao gồm natri carboxymetylxenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, và polyvinylpyrrolidon. Chất nhũ hóa thích hợp là các chất được mô tả ở đây, bao gồm polyoxyetylen sorbitan monolaurat, polyoxyetylen sorbitan monooleat 80, và trietanolamin oleat. Chất cô lập hoặc tạo chelat thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở EDTA. Chất điều chỉnh độ pH thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, natri hydroxit, hydrochloric axit, xitric axit, và lactic axit. Chất tạo phức thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclodextrin, bao gồm α -cyclodextrin, β -cyclodextrin, hydroxypropyl- β -cyclodextrin, sulfobutylete- β -cyclodextrin, và sulfobutylete 7- β -cyclodextrin (CAPTISOL®, CyDex, Lenexa, KS).

Khi được phẩm được đề xuất ở đây được bào chế để dùng đa liều, chế phẩm ngoài ruột đa liều phải chứa chất chống vi trùng với nồng độ kìm hãm vi khuẩn hoặc hãm nấm. Tất cả các chế phẩm dùng ngoài ruột phải được vô trùng, như đã biết và thực hiện trong lĩnh vực.

Theo một phương án, dược phẩm để dùng ngoài ruột được đề xuất là dung dịch vô trùng dùng ngay. Theo một phương án khác, dược phẩm được đề xuất là sản phẩm khô vô trùng tan được, bao gồm bột khô lạnh và viên nén dưới da, được hoàn nguyên với chất dẫn thuốc trước khi dùng. Theo một phương án khác nữa, dược phẩm được đề xuất là huyền phù vô trùng dùng ngay. Theo một phương án khác nữa, dược phẩm được đề xuất là sản phẩm khô vô trùng không tan để hoàn nguyên với chất dẫn thuốc trước khi dùng. Còn theo một phương án khác nữa, dược phẩm được đề xuất là chất nhũ tương vô trùng dùng ngay.

Dược phẩm được đề xuất ở đây để dùng ngoài ruột có thể được bào chế là dạng liều dùng dùng ngay hoặc giải phóng cải biến, bao gồm dạng giải phóng chậm, duy trì, xung, kiểm soát, nhắm đích, và lập trình.

Dược phẩm được đề xuất ở đây để dùng ngoài ruột có thể được bào chế là huyền phù, rắn, bán rắn, hoặc chất lỏng xúc biến, để dùng làm trạm cấy. Theo một phương án, dược phẩm được đề xuất ở đây được phân tán trong ma trận tơ rắn, mà được bao bởi màng polyme ngoài tức là không tan trong dịch cơ thể nhưng cho phép thành phần hoạt tính trong dược phẩm khuếch tán qua.

Ma trận tơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, polymethylmethacrylat, polybutyl-methacrylat, polyvinylclorua hóa dẻo hoặc không hóa dẻo, nylon hóa dẻo, polyetylen terephthalat hóa dẻo, cao su tự nhiên, polyisopren, polyisobutylen, polybutadien, polyetylen, etylen-vinyl axetat copolyme, cao su silicon, polydimetylsiloxan, silicon carbonat copolyme, polyme hút nước, như hydrogel của este của axit acrylic và methacrylic, collagen, rượu polyvinyl liên kết chéo, và polyvinyl axetat thủy phân một phần liên kết chéo.

Các màng polyme ngoài thích hợp bao gồm nhưng không giới hạn ở, polyetylen, polypropylen, etylen/propylen copolyme, etylen/etyl acrylat copolyme, etylen/vinyl axetat copolyme, cao su silicon, polydimetyl siloxan, cao su neopren, polyetylen clo hóa, polyvinylclorua, vinyl clorua copolyme với vinyl axetat, vinyliden clorua, etylen và propylen, ionome polyetylen terephthalat, cao su butyl cao su epichlorhydrin, etylen/vinyl rượu copolyme, etylen/vinyl axetat/vinyl alcohol terpolyme, và etylen/vinyloxyetanol copolyme.

C. Dùng tiếp xúc

Dược phẩm được đề xuất ở đây có thể được dùng tiếp xúc với da, lỗ miệng, hoặc niêm mạc. Dùng tiếp xúc, như được sử dụng ở đây, bao gồm dùng (trong)da, kết mạc, trong màng sừng, trong mắt, mắt, tai, áp da, mũi, âm đạo, niệu đạo, hệ hô hấp, và trực tràng.

Dược phẩm được đề xuất ở đây có thể được bào chế ở dạng liều dùng bất kỳ mà thích hợp để dùng tiếp xúc cho hiệu quả cục bộ hoặc toàn thân, bao gồm chất nhũ tương, dung dịch, huyền phù, kem, gel, hydrogel, thuốc mỡ, bột rắc, băng bó, cồn ngọt, thuốc xức ngoài da, huyền phù, cồn thuốc, bột nhào, bột, màng, sol khí, tước, phun, thuốc đạn, băng, và miếng đắp da. Dùng tiếp xúc của dược phẩm được đề xuất ở đây có thể còn bao gồm hạt mỡ, vi hạt, vi cầu, hệ nano, và hỗn hợp của chúng.

Chất mang dược dụng và các tá dược thích hợp để dùng trong chế phẩm tiếp xúc được đề xuất ở đây bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất dẫn thuốc nước, chất dẫn thuốc trộn được với nước, chất dẫn thuốc không nước, chất chống vi trùng hoặc chất bảo quản chống sự phát triển của vi sinh vật, chất ổn định, chất tăng cường tính tan, chất đẳng trương, chất đệm, chất chống oxy hóa, chất gây mê cục bộ, chất tạo huyền phù và làm phân tán, chất thấm ướt hoặc chất nhũ hóa, chất tạo phức, chất cô lập hoặc tạo chelat, chất tăng cường xâm nhập, chất bảo vệ đông lạnh, chất bảo vệ đông khô, chất làm dày, và khí trơ.

Dược phẩm có thể còn được dùng tiếp xúc bằng điện di, điện chuyển ion, dẫn thuốc qua da, dẫn thuốc qua da bằng siêu âm, hoặc tiêm vi kim hoặc không tim, như POWDERJECT™ (Chiron Corp., Emeryville, CA), và BIOJECT™ (Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, OR).

Dược phẩm được đề xuất ở đây có thể được đề xuất ở dạng thuốc mỡ, kem, và gel. Chất dẫn thuốc dạng thuốc mỡ thích hợp bao gồm chất dẫn thuốc nhờn hoặc hydrocacbon, bao gồm mỡ lợn, mỡ lợn benzoin hóa, dầu ôliu, dầu hạt bông, và các dầu khác, dầu trắng; chất dẫn thuốc nhũ hóa được hoặc hấp thụ, như dầu hút nước, hydroxystearin sulfat, và lanolin khan; chất dẫn thuốc loại được nước, như thuốc mỡ hút nước; chất dẫn thuốc dạng thuốc mỡ tan trong nước, bao gồm polyetylen glycol có trọng lượng phân tử thay đổi; chất dẫn thuốc nhũ tương, hoặc là chất nhũ tương nước-trong-dầu (W/O) hoặc chất nhũ tương dầu-trong-nước (O/W), bao gồm rượu xetyl, glyxeryl monostearat, lanolin, và stearic axit (xem, Remington: The Science and

Practice of Pharmacy, trên đây). Các chất dẫn thuốc này được làm mềm nhưng thường cần thêm chất chống oxy hóa và chất bảo quản.

Bazơ kem thích hợp có thể là dầu trong nước hoặc nước trong dầu. Chất dẫn thuốc dạng kem thích hợp có thể là rửa được bằng nước, và chứa pha dầu, chất tạo nhũ, và pha nước. Pha dầu còn gọi là pha "trong", mà thường bao gồm dầu à rượu béo như rượu xetyl hoặc stearyl. Pha nước thường, mặc dù không cần thiết, vượt quá pha dầu về thể tích, và thường chứa chất giữ ẩm. Chất tạo nhũ trong chế phẩm kem có thể là chất hoạt động bề mặt không ion, anion, cation, hoặc lưỡng tính.

Gel có thể là bán rắn, hệ kiểu huyền phù. Gel pha đơn chứa đại phân tử được phân phối cơ bản đồng nhất qua chất mang lỏng. Chất tạo gel thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, acrylic axit polymer liên kết chéo, như carbome, carboxypolyalkylen, và CARBOPOL®; polymer hút nước, như polyetylen oxit, polyoxyetylen-polyoxypropylen copolyme, và polyvinylalcohol; polymer xenluloza, như hydroxypropyl xenluloza, hydroxyetyl xenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza phthalat, và metylxenluloza; gôm, như gôm tragacan và xanthan; natri alginat; và gelatin. Để điều chế gel đồng nhất, chất phân tán như rượu hoặc glyxerin có thể được thêm, hoặc chất tạo gel có thể được phân tán bằng cách nghiền bột, trộn cơ học, và/hoặc khuấy.

Dược phẩm được đề xuất ở đây có thể được dùng qua trực tràng, qua niệu đạo, qua âm đạo, hoặc quanh âm đạo ở dạng thuốc đạn, thuốc đặt, nến, thuốc đắp hoặc thuốc để đắp, bột nhão, bột, thuốc bó, kem, thuốc trát, thuốc tránh thai, thuốc mỡ, dung dịch, chất nhũ tương, huyền phù, nút bông, gel, bột, dịch phun, hoặc thuốc thụt. Các dạng liều dùng này có thể được sản xuất bằng các quy trình thông thường như được mô tả trong Remington: The Science and Practice of Pharmacy, trên đây.

Thuốc đạn dùng qua trực tràng, niệu đạo và âm đạo là thể rắn để chèn vào các lỗ của cơ thể, mà rắn ở nhiệt độ thường nhưng tan chảy hoặc mềm ở nhiệt độ cơ thể để giải phóng (các) thành phần hoạt tính bên trong các lỗ. Chất mang được dùng được dùng trong thuốc đạn dùng trong trực tràng và âm đạo bao gồm bazơ hoặc chất dẫn thuốc, như chất hồ cứng, mà tạo ra điểm tan chảy ở xấp xỉ nhiệt độ cơ thể, khi được bào chế với dược phẩm được đề xuất ở đây; và chất chống oxy hóa như được mô tả ở đây, bao gồm bisulfit và natri metabisulfit. Chất dẫn thuốc thích hợp bao gồm, nhưng

không giới hạn ở, bơ ca cao (dầu theobroma), glyxerin-gelatin, carbowax (polyoxyetylen glycol), dầu cá nhà táng, paraffin, sáp trắng và vàng, và hỗn hợp thích hợp của mono-, di- và triglyxerit của axit béo, và hydrogel, như rượu polyvinyl, hydroxyetyl methacrylat, và polyacrylic axit;. Các kết hợp của các chất dẫn thuốc khác nhau có thể cũng được dùng. Các thuốc đạn dùng trong trực tràng và âm đạo có thể được điều chế bằng cách nén hoặc đúc. Trọng lượng thông thường của thuốc đạn dùng trong trực tràng và âm đạo nằm trong khoảng từ khoảng 2 đến khoảng 3 g.

Dược phẩm được đề xuất ở đây có thể được dùng trong mắt ở dạng dung dịch, huyền phù, thuốc mỡ, chất nhũ tương, dung dịch tạo gel, bột cho dung dịch, gel, thuốc đặt vào mắt, và thuốc cấy.

Dược phẩm được đề xuất ở đây có thể được dùng trong mũi hoặc bằng cách xông vào đường hô hấp. Dược phẩm có thể được đề xuất ở dạng sol khí hoặc dung dịch để phân phối bằng cách sử dụng hộp tăng áp, bơm, phun, máy phun, như máy phun sử dụng điện thủy động lực học để tạo ra sương mịn, hoặc ống phun, riêng hoặc kết hợp với chất đẩy thích hợp, như 1,1,1,2-tetrafloetan hoặc 1,1,1,2,3,3,3-heptafloropropan. Dược phẩm còn có thể được đề xuất là bột khô để thổi, riêng hoặc kết hợp với chất mang trợ như lactoza hoặc phospholipit; và giọt nhỏ mũi. Để dùng trong mũi, bột có thể bao gồm chất kết dính sinh học, bao gồm chitosan hoặc cyclodextrin.

Dung dịch hoặc huyền phù để dùng trong hộp tăng áp, bơm, phun, máy phun, hoặc ống phun có thể được bào chế để chứa contain etanol, etanol nước, hoặc chất tùy ý thích hợp để giải phóng phân tán, hòa tan, hoặc kéo dài thành phần hoạt tính được đề xuất ở đây; chất đẩy là dung môi; và/hoặc chất hoạt động bề mặt, như sorbitan trioleat, oleic axit, hoặc oligolactic axit.

Dược phẩm được đề xuất ở đây có thể được micron hóa đến kích thước thích hợp để phân phối bằng cách xông, như khoảng 50 micromet hoặc ít hơn, hoặc khoảng 10 micromet hoặc ít hơn. Các hạt có kích thước này có thể được điều chế sử dụng phương pháp tán nhỏ đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực, như nghiền bom xoắn, nghiền bom tăng sôi, xử lý lỏng siêu hạn để tạo thành hạt nano, đồng thể hóa cao áp, hoặc khô phun.

Viên nang, thuốc rộp, và hộp để dùng tổng máy xông hoặc khí cụ bơm có thể được bào chế để chứa hỗn hợp bột của dược phẩm được đề xuất ở đây; bazơ bột thích

hợp, như lactoza hoặc tinh bột; và chất biến đổi hiệu năng, như l-leuxin, manitol, hoặc magiê stearat. Lactoza có thể là khan hoặc dưới dạng monohydrat. Tá dược hoặc chất mang khác thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dextran, glucoza, maltoza, sorbitol, xylitol, fructoza, sucroza, và trehaloza. Dược phẩm được đề xuất ở đây để dùng xông/trong mũi có thể còn bao gồm mùi thích hợp, như menthol và levomenthol; và/hoặc chất tạo ngọt, như sacarin và sacarin natri.

Dược phẩm được đề xuất ở đây để dùng tiếp xúc có thể được bào chế để giải phóng ngay lập tức hoặc giải phóng cải biến, bao gồm giải phóng chậm, duy trì, xung, kiểm soát, nhắm đích, và lập trình.

D. Giải phóng cải biến

Dược phẩm được đề xuất ở đây có thể được bào chế dưới dạng liều dùng giải phóng cải biến. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “giải phóng cải biến” đề cập đến dạng liều dùng trong đó tốc độ hoặc vị trí giải phóng của (các) thành phần hoạt tính khác với dạng liều dùng ngay khi cho dùng cùng đường dùng. Dạng liều dùng giải phóng cải biến bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dạng liều dùng giải phóng chậm, mở rộng, kéo dài, duy trì, theo nhịp tim, kiểm soát, tăng tốc, nhanh, nhắm đích, được lập trình, và ứ dịch dạ dày. Dược phẩm ở dạng liều dùng giải phóng cải biến có thể được điều chế sử dụng nhiều thiết bị giải phóng cải biến và phương pháp đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, thiết bị giải phóng kiểm soát ma trận, thiết bị giải phóng kiểm soát thẩm lọc, thiết bị giải phóng kiểm soát đa hạt, nền trao đổi ion, chất bao ruột, chất bao nhiều lớp, vi cầu, hạt mỡ, và kết hợp của chúng. Tốc độ giải phóng của (các) thành phần hoạt tính còn có thể được biến đổi bởi kích thước hạt và tính đa hình của (các) thành phần hoạt tính.

Các ví dụ của giải phóng cải biến bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các hợp chất được mô tả trong Sáng chế Mỹ số: 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 4,008,719; 5,674,533; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 5,354,556; 5,639,480; 5,733,566; 5,739,108; 5,891,474; 5,922,356; 5,958,458; 5,972,891; 5,980,945; 5,993,855; 6,045,830; 6,087,324; 6,113,943; 6,197,350; 6,248,363; 6,264,970; 6,267,981; 6,270,798; 6,375,987; 6,376,461; 6,419,961; 6,589,548; 6,613,358; 6,623,756; 6,699,500; 6,793,936; 6,827,947; 6,902,742; 6,958,161; 7,255,876; 7,416,738; 7,427,414; 7,485,322; Bussemer và cộng sự, Crit.

Rev. Ther. Drug Carrier Syst. 2001, 18, 433-458; Modified-Release Drug Delivery Technology, tái bản lần thứ 2; Rathbone và cộng sự, Eds.; Marcel Dekker AG: 2005; Maroni và cộng sự, Expert. Opin. Drug Deliv. 2005, 2, 855-871; Shi và cộng sự, Expert Opin. Drug Deliv. 2005, 2, 1039-1058; Polymes in Drug Delivery; Ijeoma và cộng sự, Eds.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2006; Badawy và cộng sự, J. Pharm. Sci. 2007, 9, 948-959; Modified-Release Drug Delivery Technology, trên đây; Conway, Recent Pat. Drug Deliv. Formul. 2008, 2, 1-8; Gazzaniga và cộng sự, Eur. J. Pharm. Biopharm. 2008, 68, 11-18; Nagarwal và cộng sự, Curr. Drug Deliv. 2008, 5, 282-289; Gallardo và cộng sự, Pharm. Dev. Technol. 2008, 13, 413-423; Chrzanowski, AAPS PharmSciTech. 2008, 9, 635-638; Chrzanowski, AAPS PharmSciTech. 2008, 9, 639-645; Kalantzi và cộng sự, Recent Pat. Drug Deliv. Formul. 2009, 3, 49-63; Saigal và cộng sự, Recent Pat. Drug Deliv. Formul. 2009, 3, 64-70; và Roy và cộng sự, J. Control Release 2009, 134, 74-80.

1. Thiết bị giải phóng có kiểm soát nền

Dược phẩm được đề xuất ở đây ở dạng liều dùng giải phóng cải biến có thể được sản xuất bằng cách sử dụng thiết bị giải phóng có kiểm soát nền đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực. Xem, Takada và cộng sự trong ấn phẩm: *Enxyclopedia of Controlled Drug Delivery*; Mathiowitz Ed.; Wiley: 1999; Vol 2.

Theo một số phương án nhất định, dược phẩm được đề xuất ở đây ở dạng liều dùng giải phóng cải biến được bào chế bằng cách sử dụng thiết bị nền có thể ăn mòn được, thiết bị này có thể là polyme nở ra trong nước, có thể ăn mòn được, hoặc tan được, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, polyme tổng hợp, và polyme có trong tự nhiên và các chất dẫn xuất, như polysacarit và protein.

Vật liệu hữu dụng trong việc tạo nền ăn mòn được bao gồm, nhưng không giới hạn ở, kitin, chitosan, dextran, và pululan; thạch gồm, gồm arabic, gồm karaya, gồm từ cây bồ kết ba gai, gồm tragacanth, carrageenan, gồm ghatti, gồm gua, gồm xanthan, và scleroglucan; tinh bột, như dextrin và maltodextrin; chất keo ưa nước, như pectin; phosphatit, như lexithin; alginat; propylen glycol alginat; gelatin; collagen; vật liệu xenluloza, như etyl xenluloza (EC), metyletyl xenluloza (MEC), carboxymetyl xenluloza (CMC), CMEC, hydroxyetyl xenluloza (HEC), hydroxypropyl xenluloza (HPC), xenluloza axetat (CA), xenluloza propionat (CP), xenluloza butyrat (CB),

xenluloza axetat butyrat (CAB), CAP, CAT, hydroxypropyl metyl xenluloza (HPMC), HPMCP, HPMCAS, hydroxypropyl metyl xenluloza axetat trimelitrat (HPMCAT), và etyl hydroxyetyl xenluloza (EHEC); polyvinyl pyrolidon; polyvinyl alcohol; polyvinyl axetat; este của axit béo glyxerol; polyacrylamit; axit polyacrylic; copolyme của axit etacrylic hoặc axit metacrylic (EUDRAGIT®, Rohm America, Inc., Piscataway, NJ); poly(2-hydroxyetyl-metacrylat); polylactit; copolyme của axit L-glutamic và etyl-L-glutamat; copolyme của axit lactic – axit glycolic phân hủy được; axit poly-D-(-)-3-hydroxybutyric; và các chất dẫn xuất của axit acrylic khác, như homopolyme và copolyme của butylmetacrylat, metyl metacrylat, etyl metacrylat, etylacrylat, (2-dimetylaminioetyl)metacrylat, và (trimetylaminioetyl)metacrylat clorua.

Theo một số phương án nhất định, được phẩm được đề xuất ở đây được bào chế với thiết bị nền không ăn mòn được. (Các) thành phần hoạt tính được hòa tan hoặc phân tán trong nền trợ và được giải phóng ban đầu bằng cách khuếch tán thông qua nền trợ này khi sử dụng. Các vật liệu thích hợp để sử dụng làm thiết bị nền không ăn mòn được bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất dẻo không tan được, như polyetylen, polypropylen, polyisopren, polyisobutylen, polybutadien, polymetylmetacrylat, polybutylmetacrylat, polyetylen được clo hóa, polyvinylclorua, copolyme của metyl acrylat-metyl metacrylat, copolyme của etylen-vinyl axetat, copolyme etylen/propylen, copolyme etylen/etyl acrylat, copolyme vinyl clorua với vinyl axetat, vinyliden clorua, etylen và propylen, ionome polyetylen terephthalat, cao su butyl, cao su epiclohydrin, copolyme etylen/vinyl alcohol, terpolyme etylen/vinyl axetat/vinyl alcohol, copolyme etylen/vinyloxyetanol, polyvinyl clorua, ni lông hóa dẻo, polyetylen terephthalat hóa dẻo, cao su thiên nhiên, cao su silicon, polydimetylsiloxan, và copolyme silicon carbonat; polyme ưa nước, như etyl xenluloza, xenluloza axetat, crospovidon, và polyvinyl axetat được thủy phân một phần được liên kết chéo; và hợp chất béo, như sáp carnauba, sáp vi tinh thể, và triglyxerit.

Trong hệ giải phóng có kiểm soát nền, động học giải phóng mong muốn có thể được kiểm soát, ví dụ, thông qua loại polyme được sử dụng, độ nhớt của polyme, kích thước hạt của polyme và/hoặc (các) thành phần hoạt tính, tỷ lệ của (các) thành phần hoạt tính so với polyme, và các tá dược hoặc chất mang khác trong chế phẩm.

Dược phẩm được đề xuất ở đây ở dạng liều dùng giải phóng cải biến có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực, bao gồm nén trực tiếp, tạo hạt không hoặc ướt sau đó nén, và tạo hạt chảy sau đó nén.

2. Thiết bị giải phóng có kiểm soát thẩm thấu

Dược phẩm được đề xuất ở đây ở dạng liều dùng giải phóng cải biến có thể được sản xuất bằng cách sử dụng thiết bị giải phóng có kiểm soát thẩm thấu, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hệ một khoang, hệ hai khoang, công nghệ màng bất đối xứng (asymmetric membrane technology-AMT), và hệ lõi đùn (extruding core system - ECS). Nói chung, các thiết bị này có ít nhất thành phần: (a) lõi chứa thành phần hoạt tính; và (b) màng bán thấm có ít nhất một cổng phân phối, bao ngoài lõi. Màng bán thấm kiểm soát dòng nước đi vào lõi từ môi trường nước bên ngoài sử dụng để gây ra sự giải phóng thuốc bằng cách đẩy thuốc ra thông qua cổng phân phối.

Ngoài (các) thành phần hoạt tính, lõi của thiết bị thẩm thấu tùy ý bao gồm tác nhân thẩm thấu, chất này tạo lực dẫn để vận chuyển nước từ môi trường sử dụng vào trong lõi của thiết bị. Một nhóm các tác nhân thẩm thấu là các polyme ưa nước nở được trong nước, các tác nhân này còn được gọi là “osmopolyme” và “hydrogel”. Tác nhân là polyme ưa nước nở được trong nước thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, polyme vinyl và acrylic ưa nước, polysacarit như canxi alginat, polyetylen oxit (PEO), polyetylen glycol (PEG), polypropylen glycol (PPG), poly(2-hydroxyetyl metacrylat), axit poly(acrylic), axit poly(metacrylic), polyvinylpyrrolidon (PVP), PVP liên kết chéo, rượu polyvinyl (PVA), copolyme PVA/PVP, copolyme PVA/PVP với monome kỵ nước như metyl metacrylat và vinyl axetat, polyuretan ưa nước chứa các khối PEO lớn, natri croscarmeloza, carrageenan, hydroxyetyl xenluloza (HEC), hydroxypropyl xenluloza (HPC), hydroxypropyl metyl xenluloza (HPMC), carboxymetyl xenluloza (CMC) và carboxyetyl, xenluloza (CEC), natri alginat, polycarbophil, gelatin, gôm xanthan, và natri tinh bột glycolat.

Một nhóm tác nhân thẩm thấu khác là osmogen, có khả năng hút nước để tác động lên gradient áp suất thẩm thấu qua hàng rào của lớp vỏ bao xung quanh. Osmogen thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các muối vô cơ, như magiê sulfat, magiê clorua, canxi clorua, natri clorua, lithi clorua, kali sulfat, kali phosphats, natri carbonat, natri sulfit, lithi sulfat, kali clorua, và natri sulfat; đường, như dextroxa,

fructoza, glucoza, inositol, lactoza, maltoza, manitol, raffinosa, sorbitol, sucroza, trehaloza, và xylitol; axit hữu cơ, như axit ascorbic, axit benzoic, axit fumaric, axit xitric, axit maleic, axit sebaxic, axit sorbic, axit axit béo, axit edetic, axit glutamic, axit p-toluensulfonic, axit succinic, và axit tartaric axit; urea; và hỗn hợp của chúng.

Các tác nhân thẩm thấu có tốc độ hòa tan khác nhau có thể được sử dụng để tác dụng đến mức độ nhanh chóng mà (các) thành phần hoạt tính bắt đầu được phân phối từ dạng liều. Ví dụ, đường vô định hình, như MANNOGEM™ EZ (SPI Pharma, Lewes, DE) có thể được sử dụng để tạo ra sự phân phối nhanh hơn trong suốt hai giờ đầu để nhanh chóng tạo ra hiệu quả chữa bệnh mong muốn, và sự giải phóng đều và liên tục lượng còn lại để duy trì mức hiệu quả trị liệu hoặc dự phòng mong muốn trong một khoảng thời gian kéo dài. Trong trường hợp này, (các) thành phần hoạt tính được giải phóng ở tốc độ để thay thế lượng thành phần hoạt tính đã được chuyển hóa và bài tiết.

Lỗi có thể còn bao gồm nhiều loại tá dược và chất mang khác nhau như được mô tả ở đây để tăng cường hiệu quả của dạng liều dùng hoặc để làm tăng sự ổn định hoặc xử lý.

Các vật liệu hữu dụng trong việc tạo màng bán thấm bao gồm nhiều loại khác nhau của acrylic, vinyl, ete, polyamit, polyeste, và các chất dẫn xuất xenluloza mà thấm nước được và không tan trong nước các độ pH tương đương với sinh lý, hoặc dễ dàng làm cho không tan trong nước bằng biến đổi hóa học, như liên kết chéo. Các ví dụ về polyme thích hợp hữu dụng trong việc tạo lớp vỏ, bao gồm các loại hóa dẻo, không hóa dẻo, và gia cố, của xenluloza axetat (CA), xenluloza diaxetat, xenluloza triaxetat, CA propionat, xenluloza nitrat, xenluloza axetat butyrat (CAB), CA etyl carbamat, CAP, CA metyl carbamat, CA succinat, xenluloza axetat trimellitrat (CAT), CA dimetylaminoaxetat, CA etyl carbonat, CA cloaxetat, CA etyl oxalat, CA metyl sulfonat, CA butyl sulfonat, CA p-toluen sulfonat, aga axetat, amyloza triaxetat, beta glucan axetat, beta glucan triaxetat, axetaldehyt dimetyl axetat, triaxetat của gôm từ cây bồ kết ba gai, hydroxylated etylen-vinylaxetat, EC, PEG, PPG, copolyme PEG/PPG, PVP, HEC, HPC, CMC, CMEC, HPMC, HPMCP, HPMCAS, HPMCAT, axit poly(acrylic) và este và axit poly-(metacrylic) và este và copolyme của chúng, tinh bột, dextran, dextrin, chitosan, collagen, gelatin, polyalken, polyete, polysulfon,

polyetesulfon, polystyren, polyvinyl halogenua, polyvinyl este và ete, sáp tự nhiên, và sáp tổng hợp.

Màng bán thấm cũng có thể là màng vi lỗ kỵ nước, trong đó, các lỗ gần như được nạp đầy khí và không bị ướt bởi môi trường nước nhưng thấm được hơi nước, như được bộc lộ trong sáng chế Mỹ số 5,798,119. Màng thấm hơi nước nhưng kỵ nước này thường được làm từ polyme kỵ nước như polyalken, polyetylen, polypropylen, polytetrafloetylen, các chất dẫn xuất của axit polyacrylic, polyete, polysulfon, polyetesulfon, polystyren, polyvinyl halogenua, polyvinyliden florua, polyvinyl este và ete, sáp tự nhiên, và sáp tổng hợp.

(Các) cổng phân phối trên màng bán thấm có thể được tạo ra sau khi bao bằng cách khoan cơ học hoặc laze. (Các) cổng phân phối cũng có thể được tạo ra tại chỗ bằng cách ăn mòn nút bằng vật liệu tan trong nước hoặc bằng cách làm rách một phần mỏng hơn của màng ở trên vết lõm trong lỗ. Ngoài ra, các cổng phân phối có thể được tạo ra trong quá trình bao, như trong trường hợp bao loại màng bất đối xứng được bộc lộ trong sáng chế Mỹ số 5,612,059 và 5,698,220.

Tổng lượng của (các) thành phần hoạt tính được giải phóng và tốc độ giải phóng về cơ bản có thể được điều chỉnh thông qua độ dày và độ rỗng của màng bán thấm, thành phần lõi, và số lượng, kích thước và vị trí của các cổng phân phối.

Dược phẩm ở dạng liều giải phóng có kiểm soát thẩm thấu có thể còn bao gồm các tá dược hoặc chất mang thông thường khác như được mô tả ở đây để làm tăng hiệu quả hoặc quá trình bào chế.

Dạng liều giải phóng có kiểm soát thẩm thấu có thể được bào chế theo các phương pháp và kỹ thuật thông thường đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực. Xem, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, trên đây; Santus và Baker, J. Controlled Release 1995, 35, 1-21; Verma và cộng sự, Drug Development and Industrial Pharmacy 2000, 26, 695-708; và Verma và cộng sự, J. Controlled Release 2002, 79, 7-27.

Theo một số phương án nhất định, dược phẩm được đề xuất ở đây được bào chế dưới dạng liều giải phóng có kiểm soát AMT, bao gồm màng thẩm thấu bất đối xứng bao ngoài lõi bao gồm (các) thành phần hoạt tính và tá dược dược dụng hoặc chất

mang khác. Xem, Sáng chế Mỹ số 5,612,059 và Công bố đơn quốc tế số WO 2002/17918. Dạng liều giải phóng có kiểm soát AMT có thể được bào chế theo các phương pháp và kỹ thuật thông thường đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực, bao gồm nén trực tiếp, tạo hạt khô, tạo hạt ướt, và phương pháp bao dip.

Theo một số phương án nhất định, dược phẩm được đề xuất ở đây được bào chế dưới dạng liều giải phóng có kiểm soát ESC, chứa màng thẩm thấu bao ngoài lõi bao gồm (các) thành phần hoạt tính, hydroxyletyl xenluloza, và tá dược được dụng hoặc chất mang khác.

3. Thiết bị giải phóng có kiểm soát nhiều hạt

Dược phẩm được đề xuất ở đây ở dạng liều dùng giải phóng cải biến có thể được sản xuất dưới dạng thiết bị giải phóng có kiểm soát nhiều hạt, chứa nhiều hạt, hạt nhỏ, hoặc viên, có đường kính từ khoảng 10 μm đến khoảng 3 mm, khoảng 50 μm đến khoảng 2,5 mm, hoặc từ khoảng 100 μm đến khoảng 1 mm. Nhiều hạt này có thể được tạo ra nhờ các quá trình đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực, bao gồm tạo hạt ướt và khô, đùn/tạo cầu, nén cuộn, kết đông-tan chảy, và bằng các lõi hạt bao phun. Xem, ví dụ, Multiparticulate Oral Drug Delivery; Ghebre-Sellassie Ed.; Marcel Dekker: 1994; và Pharmaceutical Pelletization Technology; Ghebre-Sellassie Ed.; Marcel Dekker: 1989.

Các tá dược hoặc chất mang khác như được mô tả ở đây có thể được trộn với dược phẩm để giúp trong việc xử lý và tạo hình đa hạt. Các hạt tạo thành có thể chính nó tạo vật phẩm đa hạt hoặc có thể được bao bởi các vật liệu bao màng khác nhau, như polyme ruột, polyme phình trong nước, và tan trong nước. Các đa hạt có thể còn được điều chế là viên nang hoặc viên nén.

4. Phân phối nhắm đích

Dược phẩm được đề xuất ở đây có thể còn được bào chế để nhắm đích mô, thụ thể cụ thể, hoặc vùng khác của cơ thể của đối tượng được điều trị, bao gồm hệ phân phối hạt mỡ, hồng cầu bọc kín, và trên cơ sở kháng thể. Các ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các chất được bộc lộ trong Sáng chế Mỹ số 5,709,874; 5,759,542; 5,840,674; 5,900,252; 5,972,366; 5,985,307; 6,004,534; 6,039,975; 6,048,736; 6,060,082; 6,071,495; 6,120,751; 6,131,570; 6,139,865; 6,253,872; 6,271,359;

6,274,552; 6,316,652; và 7,169,410.

Phương pháp sử dụng

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị, phòng ngừa, hoặc cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn, bệnh, hoặc tình trạng trung gian bởi kinaza RC ở đối tượng, bao gồm việc cho đối tượng dùng hợp chất được đề xuất ở đây, ví dụ, hợp chất có công thức I, bao gồm chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân phi đối hình, hoặc biến thể đồng vị của chúng; hoặc muối, solvat, hydrat, hoặc tiền thuốc được dụng của chúng.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị, phòng ngừa, hoặc cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn, bệnh, hoặc tình trạng đáp ứng sự cải biến của hoạt tính của kinaza RC ở đối tượng, việc cho đối tượng dùng hợp chất được đề xuất ở đây, ví dụ, hợp chất có công thức I, bao gồm chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân phi đối hình, hoặc biến thể đồng vị của chúng; hoặc muối, solvat, hydrat, hoặc tiền thuốc được dụng của chúng.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị, phòng ngừa, hoặc cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn, bệnh, hoặc tình trạng đáp ứng sự ức chế của hoạt tính của kinaza RC ở đối tượng, việc cho đối tượng dùng hợp chất được đề xuất ở đây, ví dụ, hợp chất có công thức I, bao gồm chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân phi đối hình, hoặc biến thể đồng vị của chúng; hoặc muối, solvat, hydrat, hoặc tiền thuốc được dụng của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất được đề cập ở đây, ví dụ, hợp chất có công thức II-a, bao gồm chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân phi đối hình, hoặc biến thể đồng vị của chúng; hoặc muối, solvat, hoặc hydrat được dụng của chúng để sử dụng trong phương pháp để điều trị, phòng ngừa, hoặc cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn, bệnh, hoặc tình trạng liên quan đến eosinophil ở đối tượng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất được đề cập ở đây, ví dụ,

hợp chất có công thức II-a, bao gồm chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân phi đối hình, hoặc biến thể đồng vị của chúng; hoặc muối, solvat, hoặc hydrat được dụng của chúng để sử dụng trong phương pháp để điều trị, phòng ngừa, hoặc cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn, bệnh, hoặc tình trạng liên quan đến basophil ở đối tượng.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất được đề cập ở đây, ví dụ, hợp chất có công thức II-a, bao gồm chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân phi đối hình, hoặc biến thể đồng vị của chúng; hoặc muối, solvat, hoặc hydrat được dụng của chúng để sử dụng trong phương pháp để điều trị, phòng ngừa, hoặc cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn, bệnh, hoặc tình trạng liên quan đến dưỡng bào ở đối tượng.

Còn theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất được đề cập ở đây, ví dụ, hợp chất có công thức II-a, bao gồm chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân phi đối hình, hoặc biến thể đồng vị của chúng; hoặc muối, solvat, hoặc hydrat được dụng của chúng để sử dụng trong phương pháp để điều trị, phòng ngừa, hoặc cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh viêm ở đối tượng.

Theo một phương án, đối tượng là động vật có vú. Theo một phương án khác, đối tượng là người.

Các rối loạn, bệnh, hoặc tình trạng có thể xử lý bằng hợp chất được đề xuất ở đây, ví dụ, hợp chất có công thức II-a, bao gồm chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân phi đối hình, hoặc biến thể đồng vị của chúng; hoặc muối, solvat, hoặc hydrat được dụng của chúng; bao gồm, nhưng không giới hạn ở, (1) các bệnh viêm hoặc dị ứng, bao gồm phản vệ toàn thân và rối loạn nhạy cảm thực phẩm, viêm da cơ địa, chứng mề đay, dị ứng thuốc, dị ứng lông côn trùng, dị ứng thức ăn (bao gồm bệnh celiac và tương tự), và bệnh tế bào mast; (2) bệnh viêm đường ruột, bao gồm bệnh Crohn, viêm loét đại tràng, chứng viêm ruột hồi, và viêm ruột non; (3) viêm mạch, và hội chứng Behcet; (4) bệnh vẩy nến và các bệnh viêm da, bao gồm chứng viêm da,

bệnh chàm, viêm da cơ địa, viêm da tiếp xúc dị ứng, chứng mày đay, bệnh lý về da do virus bao gồm các bệnh có nguồn gốc từ papillomavirus ở người, nhiễm HIV hoặc RLV, các bệnh lý về da do vi khuẩn, nấm, và vật ký sinh khác, và lupus ban đỏ ngoài da; (5) bệnh suyễn và các bệnh dị ứng đường hô hấp, bao gồm bệnh hen dị ứng, hen do tập thể dục, viêm mũi dị ứng, viêm tai giữa, viêm kết mạc dị ứng, bệnh phổi quá mẫn, và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính; (6) các bệnh tự miễn, bao gồm chứng viêm khớp (bao gồm dạng thấp khớp và viêm khớp), lupus ban đỏ hệ thống, đái tháo đường loại I, chứng nhược cơ năng, bệnh đa xơ cứng, bệnh Graves, và viêm thận tiểu cầu; (7) tình trạng bài kháng bộ phận ghép (bao gồm bài kháng bộ phận ghép cùng loài và bệnh vật chủ kháng bộ phận ghép), ví dụ, bài kháng ghép da, bài kháng cấy cơ quan cứng, bài kháng cấy tủy xương; (8) sốt; (9) bệnh tim mạch, bao gồm Suy tim cấp, huyết áp thấp, cao huyết áp, đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim, đau tim, suy tim sung huyết, xơ vữa động mạch, bệnh động mạch vành, hẹp van tim, hẹp tắc tĩnh mạch; (10) Rối loạn mạch máu não, bao gồm chấn thương sọ não, tai biến mạch máu não, thiếu máu cục bộ, tổn thương tái tưới máu và chứng phình mạch; (11) ung thư vú, ung thư da, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư cổ tử cung, ung thư tử cung, ung thư buồng trứng, ung thư tinh hoàn, ung thư bàng quang, ung thư phổi, ung thư gan, ung thư thanh quản, ung thư khoang miệng, ung thư đại tràng và ung thư đường tiêu hóa (ví dụ, ung thư thực quản, ung thư dạ dày, ung thư tuyến tụy), ung thư não, ung thư tuyến giáp, ung thư máu, và ung thư hệ bạch huyết; (12) chứng xơ hóa, bệnh mô liên kết, và u hạt, (13) cơ quan sinh dục và sinh sản, bao gồm chứng rối loạn cương dương; (14) rối loạn tiêu hóa, bao gồm viêm dạ dày, loét dạ dày, buồn nôn, viêm tụy và chứng nôn mửa; (15) rối loạn thần kinh, bao gồm bệnh Alzheimer; (16) rối loạn giấc ngủ, bao gồm chứng mất ngủ, chứng ngủ rũ, hội chứng ngưng thở khi ngủ, và hội chứng giảm thông khí béo phì (Hội chứng Pickwick); (17) các chứng đau; (18) rối loạn thận; (19) rối loạn thị giác, bao gồm chứng cườm nước; và (20) các bệnh truyền nhiễm, bao gồm HIV.

Theo một số phương án nhất định, rối loạn, bệnh, hoặc tình trạng được chọn từ nhóm bao gồm bệnh suyễn, bệnh hen dị ứng, hen do tập thể dục, viêm mũi dị ứng, viêm mũi dị ứng quanh năm, viêm mũi dị ứng theo mùa, viêm da cơ địa, quá mẫn do tiếp xúc, viêm da tiếp xúc, viêm màng kết, viêm kết mạc dị ứng, viêm phế quản ái toan, dị ứng thức ăn, viêm dạ dày ruột tăng bạch cầu ái toan, bệnh viêm đường ruột, viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh tế bào mast, hội chứng cao IgE, bệnh lupus ban

đỏ hệ thống, bệnh vẩy nến, mụn trứng cá, bệnh đa xơ cứng, bài kháng bộ phận ghép cùng loài, tổn thương tái tưới máu, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), Hội chứng Churg-Strauss, bệnh viêm xoang, bệnh bạch cầu ưa bazơ, mày đay mạn tính, tăng bạch cầu ưa bazơ, bệnh chàm, chứng viêm khớp, viêm khớp dạng thấp, viêm khớp vẩy nến, và viêm khớp xương mạn tính.

Theo một số phương án nhất định, rối loạn, bệnh, hoặc tình trạng là bệnh suyễn, hen do tập thể dục, viêm mũi dị ứng, viêm da cơ địa, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, hoặc viêm kết mạc dị ứng. Theo một số phương án nhất định, rối loạn, bệnh, hoặc tình trạng là COPD.

Phụ thuộc vào rối loạn, bệnh, hoặc tình trạng được điều trị, và tình trạng của đối tượng, hợp chất hoặc dược phẩm được đề xuất ở đây có thể được dùng qua đường miệng, ngoài ruột (ví dụ, trong cơ, trong bụng, trong tĩnh mạch, ICV, tiêm hoặc truyền trong bể, tiêm, hoặc cấy dưới da), đường dùng xông, mũi, âm đạo, trực tràng, dưới lưỡi, hoặc tiếp xúc (ví dụ, áp da hoặc cục bộ) và có thể được bào chế, riêng hoặc cùng nhau, trong đơn vị liều dùng thích hợp với tá dược, chất mang, chất phụ, và chất dẫn thuốc được dùng thích hợp cho mỗi đường dùng. Sáng chế còn đề xuất việc cho dùng hợp chất hoặc dược phẩm được đề xuất ở đây trong chế phẩm trạm, trong đó thành phần hoạt tính được giải phóng trong khoảng thời gian định trước.

Trong điều trị, phòng ngừa, hoặc cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn, bệnh, và tình trạng, mức liều dùng thích hợp thường nằm trong khoảng từ 0,001 đến 100 mg mỗi kg trọng lượng cơ thể của đối tượng mỗi ngày (mg/kg mỗi ngày), từ khoảng 0,01 đến khoảng 75 mg/kg mỗi ngày, từ khoảng 0,1 đến khoảng 50 mg/kg mỗi ngày, từ khoảng 0,5 đến khoảng 25 mg/kg mỗi ngày, hoặc từ khoảng 1 đến khoảng 20 mg/kg mỗi ngày, mà có thể được dùng ở dạng đơn liều hoặc đa liều. Trong khoảng này, liều dùng có thể nằm trong khoảng khoảng 0,005 đến khoảng 0,05, từ khoảng 0,05 đến khoảng 0,5, từ khoảng 0,5 đến khoảng 5,0, từ khoảng 1 đến khoảng 15, từ khoảng 1 đến khoảng 20, hoặc từ khoảng 1 đến khoảng 50 mg/kg mỗi ngày. Theo một số phương án nhất định, mức liều dùng nằm trong khoảng từ khoảng 0,001 đến khoảng 100 mg/kg mỗi ngày. Theo một số phương án nhất định, mức liều dùng nằm trong khoảng từ khoảng 0,01 đến khoảng 75 mg/kg mỗi ngày. Theo một số phương án nhất định, mức liều dùng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 đến khoảng 50 mg/kg mỗi ngày.

Theo một số phương án nhất định, mức liều dùng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5 đến khoảng 25 mg/kg mỗi ngày. Theo một số phương án nhất định, mức liều dùng nằm trong khoảng từ khoảng 1 đến khoảng 20 mg/kg mỗi ngày.

Đề dùng qua đường miệng, dược phẩm được đề xuất ở đây có thể được bào chế ở dạng viên nén chứa từ khoảng 1,0 đến khoảng 1.000 mg thành phần hoạt tính, theo một phương án, khoảng 1, khoảng 5, khoảng 10, khoảng 15, khoảng 20, khoảng 25, khoảng 50, khoảng 75, khoảng 100, khoảng 150, khoảng 200, khoảng 250, khoảng 300, khoảng 400, khoảng 500, khoảng 600, khoảng 750, khoảng 800, khoảng 900, và khoảng 1.000 mg thành phần hoạt tính để điều chỉnh triệu chứng của liều dùng cho bệnh nhân được điều trị. Dược phẩm có thể được cho dùng ở chế độ từ 1 đến 4 lần mỗi ngày, bao gồm một lần, hai lần, ba lần, và bốn lần mỗi ngày.

Tuy nhiên, cần hiểu rằng, mức liều cụ thể và tần suất của liều dùng cho bệnh nhân cụ thể bất kỳ có thể thay đổi và sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm hoạt tính của hợp chất cụ thể được dùng, tính ổn định chuyển hóa và độ dài hoạt động của hợp chất đó, tuổi tác, trọng lượng cơ thể, sức khỏe chung, giới tính, khẩu phần ăn, cách thức và thời gian dùng, tốc độ bài tiết, kết hợp thuốc, độ trầm trọng của tình trạng cụ thể, và liệu pháp đang điều trị của vật chủ.

Theo một phương án, được đề xuất ở đây là các phương pháp in vitro điều biến hoạt tính của kinaza RC, bao gồm việc cho kinaza RC tiếp xúc với hợp chất được đề xuất ở đây, ví dụ, hợp chất có công thức II-a, bao gồm chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân phi đối hình, hoặc biến thể đồng vị của chúng; hoặc muối, solvat, hoặc hydrat được dụng của chúng. Theo một phương án, kinaza RC được biểu hiện bằng tế bào.

Hợp chất được đề xuất ở đây, ví dụ, hợp chất có công thức II-a, bao gồm chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân phi đối hình, hoặc biến thể đồng vị của chúng; hoặc muối, solvat, hoặc hydrat được dụng của chúng; còn có thể được kết hợp hoặc được sử dụng kết hợp với các tác nhân khác hữu dụng trong điều trị, phòng ngừa, hoặc cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng của các rối loạn, bệnh, hoặc tình trạng mà hợp chất được đề xuất ở đây là hữu dụng cho chúng, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh

suyễn, COPD, viêm mũi dị ứng, bệnh chàm, bệnh vẩy nến, viêm da cơ địa, sốt, nhiễm trùng, lupus ban đỏ hệ thống, đái tháo đường, viêm khớp dạng thấp, bệnh đa xơ cứng, chứng xơ vữa động mạch, thải ghép, bệnh viêm đường ruột, ung thư, các bệnh lây nhiễm, và các bệnh lý được nêu ở đây.

Theo một số phương án nhất định, hợp chất được đề xuất ở đây có thể được kết hợp với một hoặc nhiều thuốc steroid đã biết trong lĩnh vực, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, aldosteron, beclometason, betamethason, deoxycorticosteron axetat, fludrocortison, hydrocortison (cortisol), prednisolon, prednison, metylprednisolon, dexamethason, và triamcinolon.

Theo một số phương án nhất định, hợp chất được đề xuất ở đây có thể kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân chống vi khuẩn đã biết trong lĩnh vực, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, amikaxin, amoxixilin, ampixilin, arspenamin, azithromyxin, aztreonam, azloxilin, baxitraxin, carbenixilin, xefaclor, xefadroxil, xefamandol, xefazolin, xephalexin, xefdinir, xefditorin, xefepim, xefixim, xefoperazon, xefotaxim, xefoxitin, xefpodoxim, xefprozil, xeftazidim, xeftibuten, xeftizoxim, xeftriaxon, xefuroxim, chloramphenicol, xilastin, xiprofloxacin, clarithromyxin, clindamycin, cloxaxilin, colistin, dalfopristin, demecloxyclin, dicloxaxilin, dirithromyxin, doxyxyclin, erythromyxin, enrofloxacin, ertepenem, ethambutol, flucloxaxilin, fosfomyxin, furazolidon, gatifloxacin, geldanamycin, gentamixin, herbimyxin, imipenem, isoniazid, kanamycin, levofloxacin, linezolid, lomefloxacin, loracarbef, mafenit, moxifloxacin, meropenem, metronidazol, mezloxilin, minoxycilin, mupiroxin, nafxilin, neomycin, netilmixin, nitrofurantoin, norfloxacin, ofloxacin, oxytetraxycin, penixilin, piperaxilin, platensimyxin, polymyxin B, prontoxil, pyrazinamit, quinupristin, rifampin, roxithromyxin, spectinomycin, streptomycin, sulfaxetamit, sulfamethizol, sulfamethoxazol, teicoplanin, telithromycin, tetraxycin, ticarxilin, tobramycin, trimethoprim, troleandomycin, trovafloxacin, và vancomycin.

Theo một số phương án nhất định, hợp chất được đề xuất ở đây có thể kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân chống nấm đã biết trong lĩnh vực, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, amorolfi, amphoterixin B, anidulafungin, bifonazol, butenafin, butoconazol, caspofungin, xiclopirox, clotrimazol, econazol, fenticonazol, filipin, fluconazol, isoconazol, itraconazol, ketoconazol, micafungin, miconazol, naftifin,

natamycin, nystatin, oxyconazol, ravuconazol, posaconazol, rimocidin, sertaconazol, sulconazol, terbinafin, terconazol, tioconazol, và voriconazol.

Theo một số phương án nhất định, hợp chất được đề xuất ở đây có thể kết hợp với một hoặc nhiều thuốc chống đông đã biết trong lĩnh vực, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, axenocoumarol, argatroban, bivalirudin, lepirudin, fondaparinux, heparin, phenindion, warfarin, và ximelagatran.

Theo một số phương án nhất định, hợp chất được đề xuất ở đây có thể kết hợp với một hoặc nhiều thuốc tan huyết khối đã biết trong lĩnh vực, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, anistreplaza, reteplaza, t-PA (alteplaza activaza), streptokinaza, tenecteplaza, và urokinaza.

Theo một số phương án nhất định, hợp chất được đề xuất ở đây có thể kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân kháng viêm không steroid đã biết trong lĩnh vực, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, axeclofenac, axemetaxin, amoxiprin, aspirin, azapropazon, benorilat, bromfenac, carprofen, celecoxib, colin magiê salixylat, diclofenac, diflunisal, etodolac, etoricoxib, faislamin, fenbufen, fenoprofen, flurbiprofen, ibuprofen, indometaxin, ketoprofen, ketorolac, lornoxicam, loxoprofen, lumiracoxib, meclofenamic axit, mefenamic axit, meloxicam, metamizol, methyl salixylat, magiê salixylat, nabumeton, naproxen, nimesulit, oxyphenbutazon, parecoxib, phenylbutazon, piroxicam, salixyl salixylat, sulindac, sulfinpyrazon, suprofen, tenoxicam, tiaprofenic axit, và tolmetin.

Theo một số phương án nhất định, hợp chất được đề xuất ở đây có thể kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân hủy tiểu cầu đã biết trong lĩnh vực, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, abxiximab, xilostazol, clopidogrel, dipyridamol, ticlopidin, và tirofiban.

Hợp chất được đề xuất ở đây còn có thể dùng kết hợp với các nhóm hợp chất khác, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, (1) tác nhân alpha-adrenergic; (2) thuốc chống loạn nhịp; (3) chất chống xơ vữa động mạch, như các chất ức chế ACAT; (4) thuốc kháng sinh, như anthraxyclin, bleomycin, mitomycin, dactinomycin, và plicamycin; (5) chất chống ung thư và chất chống gây độc tế bào, ví dụ, tác nhân alkyl hóa, như mù tạc nitơ, alkyl sulfonat, nitrosourê, etylenimin, và triazen; (6) thuốc chống đông tụ, như axenocoumarol, argatroban, bivalirudin, lepirudin, fondaparinux, heparin,

phenindion, warfarin, và ximelagatran; (7) tác nhân chống đái tháo đường, như biguanit (ví dụ, metformin), các chất ức chế glucosidaza (ví dụ, acarboza), insulin, meglitin (ví dụ, repaglinit), sulfonylurê (ví dụ, glimepirit, glyburit, và glipizit), thiozolidindion (ví dụ, troglitazon, rosiglitazon, và pioglitazon), và chất chủ vận PPAR-gamma; (8) tác nhân chống nấm, như amorolfi, amphoterixin B, anidulafungin, bifonazol, butenafin, butoconazol, caspofungin, xiclopirox, clotrimazol, econazol, fenticonazol, filipin, fluconazol, isoconazol, itraconazol, ketoconazol, micafungin, miconazol, naftifin, natamycin, nystatin, oxyconazol, ravuconazol, posaconazol, rimocidin, sertaconazol, sulconazol, terbinafin, terconazol, tioconazol, và voriconazol; (9) thuốc chống viêm, ví dụ, tác nhân chống viêm không steroid, như axeclofenac, axemetaxin, amoxiprin, aspirin, azapropazon, benorilat, bromfenac, carprofen, celecoxib, colin magiê salixylat, diclofenac, diflunisal, etodolac, etoricoxib, fasilamin, fenbufen, fenoprofen, flurbiprofen, ibuprofen, indometaxin, ketoprofen, ketorolac, lornoxicam, loxoprofen, lumiracoxib, meclofenamic axit, mefenamic axit, meloxicam, metamizol, metyl salixylat, magiê salixylat, nabumeton, naproxen, nimesulit, oxyphenbutazon, parecoxib, phenylbutazon, piroxicam, salixyl salixylat, sulindac, sulfapyrazon, suprofen, tenoxicam, tiaprofenic axit, và tolmetin; (10) chất chống chuyển hóa, như chất đối vận folat, chất tương tự purin, và chất tương tự pyrimidin; (11) thuốc chống kết tập tiểu cầu, như chất chặn GPIIb/IIIa (ví dụ, abxiximab, eptifibatit, và tirofiban), chất đối vận P2Y(AC) (ví dụ, clopidogrel, ticlopidin và CS-747), xilostazol, dipyridamol, và aspirin; (12) chất kìm hãm phân chia, như methotrexat, FK506 (tacrolimus), và mycophenolate mofetil; (13) các kháng thể kháng TNF hoặc thụ thể TNF tan được, như etanercept, rapamycin, và leflunimit; (14) các chất ức chế $\alpha P2$; (15) tác nhân beta-adrenergic, như carvedilol và metoprolol; (16) chất phân lập axit mật, như questran; (17) chất chặn kênh canxi, như amlodipin besylat; (18) tác nhân hóa học trị liệu; (19) chất ức chế xyclooxyaza-2 (COX-2), như celecoxib và rofecoxib; (20) xyclosporin; (21) thuốc gây độc tế bào, như azathioprin và xyclophosphamit; (22) thuốc lợi tiểu, như clothiazit, hydroclothiazit, flumethiazit, hydroflumethiazit, bendroflumethiazit, metylclothiazit, triclomethiazit, polythiazit, benzothiazit, ethacrynic axit, ticrynafen, chlorthalidon, furosenit, muzolimin, bumetanit, triamteren, amilorit, và spironolacton; (23) chất ức chế enzyme chuyển endothelin (ECE), như phosphoramidon; (24) enzym, như L-asparaginaza; (25) Chất

ức chế Yếu tố VIIa và Chất ức chế Yếu tố Xa; (26) chất ức chế farnesyl-protein transferaza; (27) fibrat; (28) chất tức chế yếu tố tăng trưởng, như chất điều biến hoạt tính PDGF; (29) chất kích thích bài tiết hoocmon tăng trưởng; (30) chất ức chế HMG CoA reductaza, như pravastatin, lovastatin, atorvastatin, simvastatin, NK-104 (a.k.a. itavastatin, nisvastatin, hoặc nisbastatin), và ZD-4522 (còn gọi là rosuvastatin, atavastatin, hoặc visastatin); chất ức chế neutral endopeptidaza (NEP); (31) tác nhân đoạn sinh sản, như glucocorticoid (ví dụ, cortison), kích thích tố nữ/kháng kích thích tố nữ, kích thích tố nam/kháng kích thích tố nam, progestin, và chất đối vận hoocmon giải phóng hoocmon lutein, và octreotit axetat; (32) thuốc làm suy giảm miễn dịch; (33) chất đối vận thụ thể mineralocorticoid, như spironolacton và eplerenon; (34) tác nhân phá vỡ vi cấu trúc hình ống, như ecteinascidin; (35) tác nhân ổn định vi cấu trúc hình ống, như paxitaxel, doxetaxel, và epothilon A-F; (36) chất ức chế MTP; (37) niacin; (38) chất ức chế phosphodiesteraza, như chất ức chế PDE III (ví dụ, xilostazol) và chất ức chế PDE V (ví dụ, sildenafil, tadalafil, và vardenafil); (39) sản phẩm dẫn xuất từ thực vật, như vinca alkaloid, epipodophyllotoxin, và taxan; (40) chất đối vận yếu tố hoạt hóa tiểu cầu (PAF); (41) phức chất phối hợp platin, như cisplatin, satraplatin, và carboplatin; (42) chất mở kênh kali; (43) chất ức chế prenyl-protein transferaza; (44) chất ức chế protein tyrosin kinaza; (45) chất ức chế thận tố; (46) chất ức chế squalen synthetaza; (47) steroid, như aldosteron, beclometason, betamethason, deoxycorticosteron axetat, fludrocortison, hydrocortison (cortisol), prednisolon, prednison, metylprednisolon, dexamethason, và triamxinolon; (48) chất ức chế TNF-alpha, như tenidap; (49) chất ức chế thrombin, như hirudin; (50) tác nhân tan huyết khối, như anistreplaza, reteplaza, tenecteplaza, chất hoạt hóa plasminogen mô (tPA), tPA tái tổ hợp, streptokinaza, urokinaza, prourokinaza, và phức chất hoạt hóa streptokinaza plasminogen anisoyl hóa (APSAC); (51) chất đối vận thụ thể thromboxan, như ifetroban; (52) chất ức chế topoisomeraza; (53) chất ức chế vasopectidaza (chất ức chế NEP-ACE kép), như omapatrilat và gemopatrilat; và (54) các chất hỗn tạp khác, như, hydroxyurê, procarbazin, mitotan, hexametylmelamin, và hợp chất vàng.

Các tác nhân, hoặc thuốc khác này, có thể được dùng, bằng đường dùng và với lượng thường dùng của chúng, đồng thời hoặc lần lượt với hợp chất được đề xuất ở đây, ví dụ, hợp chất có công thức II-a, bao gồm chất đồng phân lập thể, chất đồng

phân đôi hình, hỗn hợp của các chất đồng phân đôi hình, hỗn hợp của các chất đồng phân phi đôi hình, hoặc biến thể đồng vị của chúng; hoặc muối, solvat, hoặc hydrat được dùng của chúng. Khi hợp chất được đề xuất ở đây được dùng cùng thời điểm với một hoặc nhiều thuốc khác, được phẩm chứa thuốc khác này ngoài hợp chất được đề xuất ở đây có thể được sử dụng, nhưng không được yêu cầu. Theo đó, được phẩm được đề xuất ở đây bao gồm được phẩm mà còn chứa một hoặc nhiều thành phần hoạt tính hoặc tác nhân chữa bệnh khác, ngoài hợp chất được đề xuất ở đây.

Tỷ lệ khối lượng của hợp chất được đề xuất ở đây so với thành phần hoạt tính thứ hai có thể thay đổi, và sẽ phụ thuộc vào liều hiệu quả của mỗi thành phần. Thông thường, liều hiệu quả của mỗi thành phần sẽ được sử dụng. Do đó, ví dụ, khi hợp chất được đề xuất ở đây được kết hợp với NSAID, tỷ lệ khối lượng của hợp chất so với NSAID có thể nằm trong khoảng từ khoảng 1.000:1 đến khoảng 1:1.000, hoặc khoảng 200:1 đến khoảng 1:200. Các kết hợp của hợp chất được đề xuất ở đây và thành phần hoạt tính khác thường sẽ còn nằm trong khoảng nêu trên, nhưng trong mỗi trường hợp, liều hiệu quả của mỗi thành phần hoạt tính nên được sử dụng.

Hợp chất được đề xuất ở đây có thể còn được đề xuất là vật phẩm sản xuất sử dụng các vật liệu bao gói đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực. Xem, ví dụ, Sáng chế Mỹ số 5,323,907; 5,052,558; và 5,033,252. Các ví dụ của các vật liệu bao gói được bao gồm, nhưng không giới hạn ở, gói bọc, bình, ống, vật xông, bơm, túi, lọ, hộp, ống tiêm, và vật liệu bao gói bất kỳ thích hợp cho chế phẩm được chọn và cách dùng và điều trị dự kiến.

Được bộc lộ ở đây còn là các bộ kit mà, khi được sử dụng bởi bác sĩ, có thể đơn giản hóa việc cho dùng các lượng thích hợp của thành phần hoạt tính cho đối tượng. Theo một số phương án nhất định, bộ kit được đề xuất ở đây bao gồm hộp và dạng liều dùng của hợp chất được đề xuất ở đây, ví dụ, hợp chất có công thức I, bao gồm chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đôi hình, hỗn hợp của các chất đồng phân đôi hình, hỗn hợp của các chất đồng phân phi đôi hình, hoặc biến thể đồng vị của chúng; hoặc muối, solvat, hydrat, hoặc tiền thuốc được dùng của chúng.

Bộ kit có thể bao gồm hộp bao gồm dạng liều dùng của hợp chất được đề xuất ở đây, ví dụ, hợp chất có công thức I, bao gồm chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đôi hình, hỗn hợp của các chất đồng phân đôi hình, hỗn hợp của các chất đồng phân

phi đối hình, hoặc biến thể đồng vị của chúng; hoặc muối, solvat, hydrat, hoặc tiền thuốc được dùng của chúng, trong hộp bao gồm một hoặc nhiều (các) tác nhân chữa bệnh khác được mô tả ở đây.

Các bộ kit được đề xuất ở đây có thể còn bao gồm các thiết bị mà được sử dụng để cho dùng thành phần hoạt tính. Các ví dụ của các thiết bị này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ống tiêm, túi truyền nhỏ giọt không kim, miếng thuốc cao, và máy xông. Các bộ kit được đề xuất ở đây có thể còn bao gồm bao cao su để cho dùng thành phần hoạt tính.

Các bộ kit được đề xuất ở đây có thể còn bao gồm chất dẫn thuốc được dùng còn có thể được sử dụng để cho dùng một hoặc nhiều thành phần hoạt tính. Ví dụ, nếu thành phần hoạt tính được đề xuất ở dạng rắn mà phải hoàn nguyên để dùng ngoài ruột, bộ kit có thể bao gồm hộp bịt kín của chất dẫn thuốc thích hợp trong đó thành phần hoạt tính có thể được hòa tan để tạo thành dung dịch vô trùng không chất hạt tức là thích hợp để dùng ngoài ruột. Các ví dụ của chất dẫn thuốc được dùng bao gồm, nhưng không giới hạn ở: chất dẫn thuốc nước, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, Nước cho Dịch tiêm USP, Dịch tiêm Natri Clorua, Dịch tiêm Ringer, Dịch tiêm Dextroxa, Dịch tiêm Dextroxa và Natri Clorua, và Dịch tiêm Ringer Lactat hóa; chất dẫn thuốc trộn được với nước, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, rượu etyl, polyetylen glycol, và polypropylen glycol; và chất dẫn thuốc không nước, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dầu ngô, dầu hạt bông, dầu lạc, dầu vừng, etyl oleat, isopropyl myristat, và benzyl benzoat.

Sáng chế sẽ được hiểu rõ hơn nhờ các ví dụ không giới hạn sau đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Như được sử dụng ở đây, các biểu tượng và quy ước được dùng trong các quy trình, sơ đồ và ví dụ này, bất kể chữ viết tắt cụ thể được xác định cụ thể hay không, là thống nhất với chữ viết tắt được dùng trong tài liệu khoa học đương thời, ví dụ, the Journal of the American Chemical Society hoặc the Journal of Biological Chemistry. Đặc biệt là, nhưng không giới hạn, các chữ viết tắt sau đây có thể được sử dụng trong các ví dụ và trong suốt bản mô tả: g (gram); mg (milligram); mL (millilit); μ L (microlít); L (lít); mM (millimol); μ M (micromol); Hz (Hertz); MHz (megahertz);

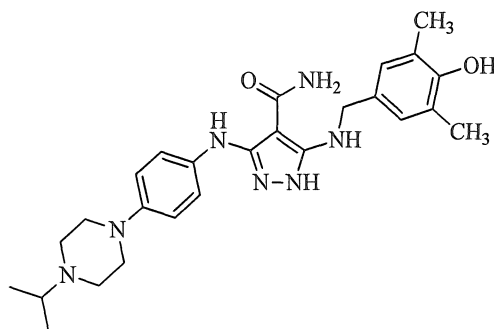
mmol (millimol); đương lượng (đương lượng); hr hoặc giờ (giờ); min (phút); MS (phổ khối); NMR (cộng hưởng từ hạt nhân); ESI (ion hóa tia điện); ACN (axetonitril); CDCl₃ (cloform đotori hóa); DCM (diclometan); DMF (N,N-dimetylformamit); DMSO (dimetylsulfoxit); DMSO-d₆ (dimetylsulfoxit đotori hóa); EtOAc (etyl axetat); EtOH (etanol); Et₂O (dietylete); MeOH (metanol); PE (ete dầu hỏa); TBDME (tert-butyl dimetylete); THF (tetrahydrofuran); DIPEA (N,N-diisopropyletylamin); TEA (trietylamin); DBU (1,8-diazabixyclo[5.4.0]undec-7-en); DMAP (4-dimetylaminopyridin); AIBN (1,1'-azobis(xyclohexancarbonitril); CDI (carbonyldiimidazol); EDCI hoặc EDC (N'-etyl-N-(3-dimetylaminopropyl)-carbodiimitt); TBTU (O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni tetrafloborat); Me (metyl); Et (etyl); iPr (isopropyl); tBu (tert-butyl); Boc (tert-butoxylcarbonyl); Cbz (benzylcarbomat); Fmoc (9-fluorenylmetyl carbomat); Bn (benzyl); PMB (para-metoxi benzyl); Bs (4-bromo-benzensulfonyl); TMS (trimetylsilyl); TsOH (tosylic axit); TsO (tosylat); DEAD (dietylazodicarboxylat), DIAD (diisopropylazodicarboxylat); AcCl (axetyl clorua); TFA (trifloaxetic axit); TBAF (tetra-n-butylamoni florua); và tBuOK (kali tert-butoxit).

Đối với tất cả trong số các ví dụ sau đây, các phương pháp gia công và tinh chế tiêu chuẩn đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực có thể được sử dụng. Trừ khi có quy định khác, tất cả nhiệt độ được thể hiện ở dạng °C (độ C). Tất cả các phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng trừ khi được lưu ý khác đi. Hệ phương pháp tổng hợp ở đây là nhằm lấy ví dụ hóa học ứng dụng được thông qua việc sử dụng các ví dụ cụ thể và không biểu thị phạm vi của sáng chế. Các ví dụ của tổng hợp liên quan có thể tìm thấy, ví dụ, trong Đơn sáng chế Mỹ số 13/830,486 và 13/830,712.

Vật liệu khởi đầu được dùng trong các ví dụ được mô tả ở đây hoặc là có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực.

Ví dụ 1

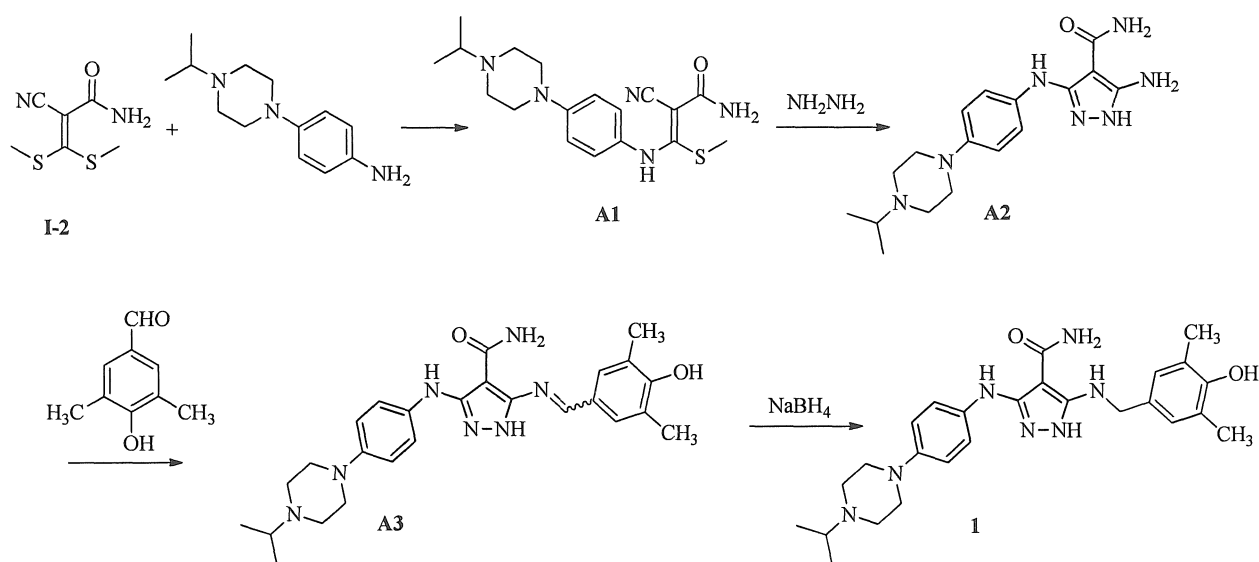
5-((4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)amino)-3-((4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 1



1

Hợp chất 1 được điều chế theo sơ đồ 1.

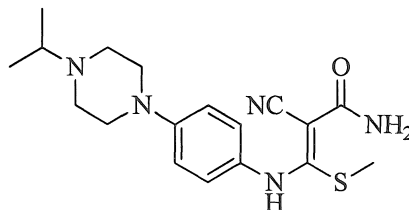
Sơ đồ 1



Điều chế 2-xyano-3,3-bis(methylthio)acrylamit I-2. Hỗn hợp của 2-xyanoaxetamit (10 g, 118,9 mmol) và kali hydroxit (6,661 g, 118,9) trong ACN (100 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ sau đó thêm từ từ cacbon disulfua (9,054 g, 118,9 mmol) ở nhiệt độ phòng. Sau khi dung dịch được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng, dimetylsulfat (19,5 g, 154,6 mmol) được thêm và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Sau đó chất dễ bay hơi được loại dưới chân không, và cặn được hòa tan lại trong EtOAc và được rửa lần lượt bằng nước và nước muối, được làm khô qua MgSO_4 khan, và được cô trong chân không. Chất rắn thu được được nghiền nhỏ với EtOAc/hexan, được lọc, và được làm khô để tạo ra hợp chất I-2 (9,4 g, 42% sản lượng, 99,0% tinh khiết) là chất rắn màu vàng.

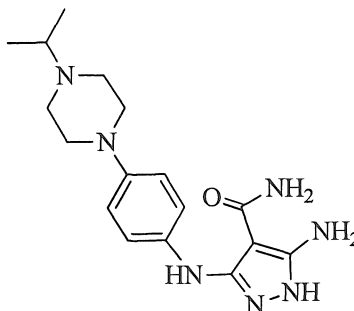
2-xyano-3,3-bis(metylthio)acrylamit I-2 (0,500 g) được hòa tan trong 15 mL EtOH và 4-(4-(2-propyl)-piperazin-1-yl)anilin (1,0 đương lượng) được thêm. Phản ứng

được khuấy ở 75°C đến khi amit khởi đầu không có mặt bởi HPLC. Khi hoàn thành (18 giờ), phản ứng được đưa đến nhiệt độ phòng và được lọc để thu được 2-xyano-3-((4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-3-(metylthio)acrylamit A1 là chất bột màu tím. Sản phẩm được để khô dưới chân không trong 1 giờ.



2-xyano-3-((4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-3-(metylthio)
acrylamit A1

2-xyano-3-((4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-3-(metylthio)
acrylamit A1 sau đó được tạo huyền phù trong 10 mL EtOH và hydrazin hydrat (1,0 đương lượng) được thêm nhỏ giọt. Phản ứng được gia nhiệt ở 75 °C đến khi A1 không có mặt (HPLC). Khi hợp chất trung gian không có mặt (18 giờ), phản ứng được đưa đến nhiệt độ phòng và được lọc để thu được 5-amino-3-((4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit A2 là chất bột màu tím. Sản phẩm được để khô dưới chân không trong 1 giờ.



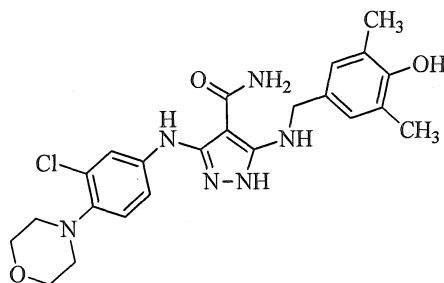
5-amino-3-((4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-
carboxamit A2

5-amino-3-((4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-
carboxamit (0,200 g) A2 được tạo huyền phù trong EtOH (4 mL) và piperidin (5 giọt). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt (0,122 g) được thêm. Sau 18 h, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được gội bằng etanol để tạo ra sản phẩm imin thô A3, được sử dụng mà không cần tinh chế.

Huyền phù của A3 (246 mg) trong DMF (2 mL) và MeOH (4 mL) được thêm từ từ natri borohydrit (39 mg) ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, nước được thêm và chất rắn thu được được gom bằng cách lọc hút. Chất kết tủa lấy lại được hòa tan trong DMSO, được lọc qua nút bông, mà còn được gội bằng EtOH. Phần lọc DMSO và EtOH được gom, và nước được thêm đến khi chất kết tủa tạo thành. Huyền phù thu được được làm lạnh trong tủ lạnh trong 3 giờ. Chất kết tủa tạo thành được lọc, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 1 (75 mg, 95,1% tinh khiết) là chất bột. $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO): 11,36 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,91 (s, 2H), 6,79 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 6,12 (s, 3H), 4,16 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 2,97 (m, 4H), 2,67 (m, 1H), 2,55 (m, 4H), 2,18 (s, 6H), 1,00 (s, 6H).

Ví dụ tham chiếu 2

Tổng hợp 3-((3-clo-4-morpholinophenyl)amino)-5-((4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 2



2

Hợp chất trung gian 5-amino-3-((3-clo-4-morpholinophenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

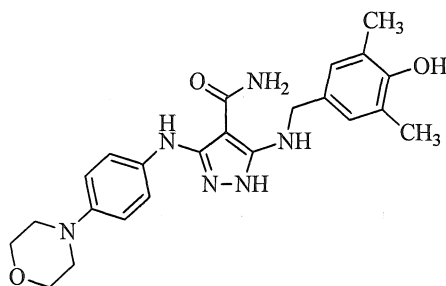
5-amino-3-((3-clo-4-morpholinophenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit (530 mg, 1,57 mmol) và 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt (0,285 g, 1,90 mmol, 1,2 đương lượng) được tạo huyền phù trong EtOH (9 mL) và piperidin (5 giọt) được thêm. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 18 giờ và sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất kết tủa được tách được gom bằng cách lọc hút và được gội bằng etanol để tạo ra imin thô là chất bột màu vàng.

Huyền phù của imin (312 mg, 0,67 mmol) trong DMF (15 mL) và MeOH (3

mL) được thêm từ từ natri borohydrit (51 mg, 1,34 mmol, 2,0 đương lượng) ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, nước (100 mL) được thêm đến khi dung dịch trong thu được. Dung dịch khuấy thu được, HCl (3,0 N) được thêm nhỏ giọt đến khi chất kết tủa vẫn còn. Tiếp tục khuấy trong bể nước đá trong 1 giờ. Chất kết tủa tạo thành được lọc, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 2 (291 mg, 93% sản lượng, 95,7% tinh khiết) là chất bột màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO): 11,47 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,04 (s, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,68 (m, 3H), 4,17 (m, 2H), 3,71 (m, 4H), 2,86 (m, 4H), 2,14 (s, 6H).

Ví dụ 3

Tổng hợp 5-((4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)amino)-3-((4-morpholinophenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 3



3

Hợp chất trung gian 5-amino-3-((4-morpholinophenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

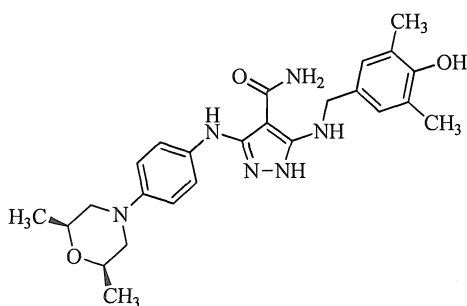
5-amino-3-((4-morpholinophenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit (1,06 g, 3,51 mmol) và 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt (0,790 g, 5,26 mmol, 1,5 đương lượng) được tạo huyền phù trong EtOH (25 mL) và axetic axit (2.5 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 24 giờ và sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được cô trong chân không đến xấp xỉ một nửa thể tích gốc. Chất kết tủa được tách được gom bằng cách lọc hút và được gội bằng etanol để tạo ra imin thô là chất bột màu cam.

Dung dịch của imin (1,36 g, 3,13 mmol) trong DMSO (15 mL) và MeOH (3 mL) được thêm từ từ natri borohydrit (180 mg, 6,26 mmol, 2,0 đương lượng) ở nhiệt

độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 48 giờ, nước được thêm và chất kết tủa tạo thành được phân lập bằng cách lọc hút và được rửa bằng nước. Chất kết tủa lấy lại được hòa tan trong DMSO (6 mL), được lọc qua nút bông, mà được giới thêm bằng EtOH (3 mL). Các phần lọc DMSO và EtOH được gom, và nước được thêm đến khi chất kết tủa tạo thành. Huyền phù thu được được làm lạnh trong tủ lạnh trong 3 giờ. Chất kết tủa tạo thành được lọc, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 3 (1,125 g, 82% sản lượng, 97% tinh khiết) là chất bột màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO): 11,37 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,81 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 6,63 (s, 2H), 4,16 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 3,71 (m, 4H), 2,96 (m, 4H), 2,14 (s, 6H).

Ví dụ 4

Tổng hợp 3-((4-(2,6-dimetylmorpholino)phenyl)amino)-5-((4-hydroxy-3,5-dimetylbenzyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 4



4

Hợp chất trung gian 5-amino-3-((4-(2,6-dimetylmorpholino)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

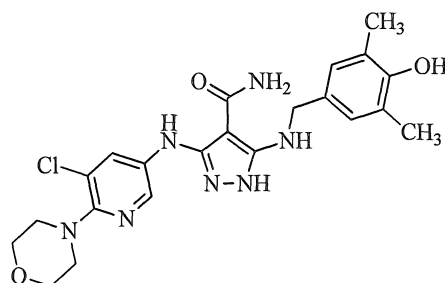
5-amino-3-((4-(2,6-dimetylmorpholino)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit (0,530 g) được tạo huyền phù trong EtOH (11 mL) và piperidin (5 giọt). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt (0,330 g) được thêm. Sau 18 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được giới bằng etanol để tạo ra sản phẩm imin thô được sử dụng mà không cần tinh chế.

Huyền phù của imin (100 mg) trong DMF (1 mL) và MeOH (2 mL) được thêm từ từ natri borohydrit (17 mg) ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được

khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, nước được thêm và chất rắn thu được được gom bằng cách lọc hút. Chất kết tủa lấy lại được hòa tan trong DMSO, được lọc qua nút bông, mà được gộp thêm bằng EtOH. Các phần lọc DMSO và EtOH được gom, và nước được thêm đến khi chất kết tủa tạo thành. Huyền phù thu được được làm lạnh trong tủ lạnh trong 3 giờ. Chất kết tủa tạo thành được lọc, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 4 (60 mg, 99% tinh khiết) là chất bột. $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO): 11,37 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,81 (m, 2H), 6,62 (s, 3H), 4,16 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,37 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 2,16 (s, 6H), 1,13 (d, $J = 8\text{Hz}$, 6H).

Ví dụ tham chiếu 5

Tổng hợp 3-((5-clo-6-morpholinopyridin-3-yl)amino)-5-((4-hydroxy-3,5-dimetylbenzyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 5



5

Hợp chất trung gian 5-amino-3-((5-clo-6-morpholinopyridin-3-yl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

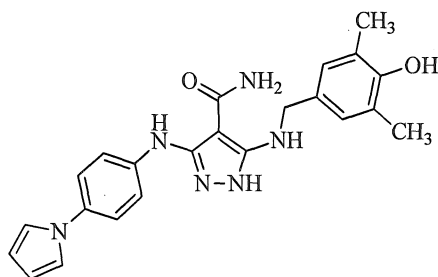
5-amino-3-((5-clo-6-morpholinopyridin-3-yl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit (0,091 g) được tạo huyền phù trong EtOH (10 mL) và piperidin (5 giọt). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt (0,060 g) được thêm. Sau 18 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được gộp bằng etanol để tạo ra sản phẩm imin thô (122 mg) được sử dụng mà không cần tinh chế.

Huyền phù của imin (122 mg) trong DMF (3 mL) và MeOH (1 mL) được thêm từ từ natri borohydrit (20 mg) ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, nước được thêm và chất rắn thu được được gom

bằng cách lọc hút. Chất kết tủa lấy lại được hòa tan trong DMSO, được lọc qua nút bông, mà được gộp thêm bằng EtOH. Các phần lọc DMSO và EtOH được gom, và nước được thêm đến khi chất kết tủa tạo thành. Huyền phù thu được được làm lạnh trong tủ lạnh trong 3 giờ. Chất kết tủa tạo thành được lọc, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 5 (99 mg, 96,5% tinh khiết) là chất bột. $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO): 11,51 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,74 (m, 3H), 4,17 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 3,72 (m, 4H), 3,07 (m, 4H), 2,14 (s, 6H).

Ví dụ 6

Tổng hợp 3-((4-(1H-pyrol-1-yl)phenyl)amino)-5-((4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 6



6

Hợp chất trung gian 3-((4-(1H-pyrol-1-yl)phenyl)amino)-5-amino-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

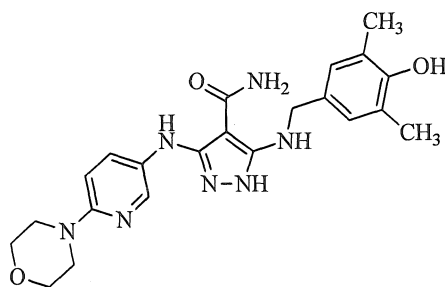
3-((4-(1H-pyrol-1-yl)phenyl)amino)-5-amino-1H-pyrazol-4-carboxamit (0,150 g) được tạo huyền phù trong EtOH (10 mL) và piperidin (5 giọt). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt (0,040 g) được thêm. Sau 18 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được gộp bằng ethanol để tạo ra sản phẩm imin thô được sử dụng mà không cần tinh chế.

Huyền phù của imin (275 mg) trong DMF (2 mL) và MeOH (4 mL) được thêm từ từ natri borohydrit (50 mg) ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, nước được thêm và chất rắn thu được được gom bằng cách lọc hút. Chất kết tủa lấy lại được hòa tan trong DMSO, được lọc qua nút

bông, mà được gội thêm bằng EtOH. Các phần lọc DMSO và EtOH được gom, và nước được thêm đến khi chất kết tủa tạo thành. Huyền phù thu được được làm lạnh trong tủ lạnh trong 3 giờ. Chất kết tủa tạo thành được lọc, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 6 (75 mg, 99% tinh khiết) là chất bột. $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO): 11,50 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,35 (m, 4H), 7,19 (s, 2H), 6,93 (s, 2H), 6,68 (s, 3H), 6,20 (s, 2H), 4,18 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 2,15 (s, 6H).

Ví dụ tham chiếu 7

Tổng hợp 5-((4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)amino)-3-((6-morpholinopyridin-3-yl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 7



7

Hợp chất trung gian 5-amino-3-((6-morpholinopyridin-3-yl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

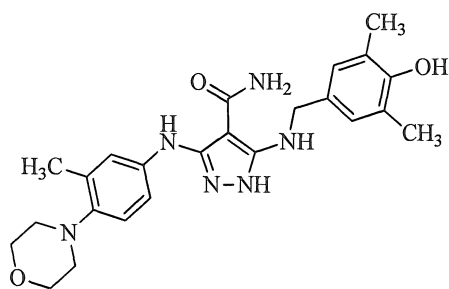
5-amino-3-((6-morpholinopyridin-3-yl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit (0,200 g) được tạo huyền phù trong EtOH (10 mL) và piperidin (5 giọt). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt (0,050 g) được thêm. Sau 18 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được gội bằng etanol để tạo ra sản phẩm imin thô được sử dụng mà không cần tinh chế.

Huyền phù của imin (241 mg) trong DMF (2 mL) và MeOH (4 mL) được thêm từ từ natri borohydrit (42 mg) ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, nước được thêm và chất rắn thu được được gom bằng cách lọc hút. Chất kết tủa lấy lại được hòa tan trong DMSO, được lọc qua nút bông, mà được gội thêm bằng EtOH. Các phần lọc DMSO và EtOH được gom, và nước được thêm đến khi chất kết tủa tạo thành. Huyền phù thu được được làm lạnh

trong tủ lạnh trong 3 giờ. Chất kết tủa tạo thành được lọc, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 7 (75 mg, 99% tinh khiết) là chất bột. $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO): 11,36 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,74 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 6,66 (s, 3H), 4,16 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 3,69 (m, 4H), 3,28 (m, 4H), 2,14 (s, 6H).

Ví dụ tham chiếu 8

Tổng hợp 5-((4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)amino)-3-((3-metyl-4-morpholinophenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 8



8

Hợp chất trung gian 5-amino-3-((3-metyl-4-morpholinophenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

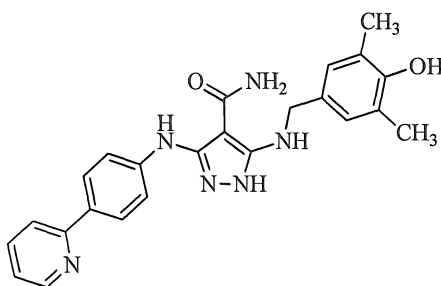
5-amino-3-((3-metyl-4-morpholinophenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit (0,150 g) được tạo huyền phù trong EtOH (3 mL) và piperidin (5 giọt). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt (0,100 g) được thêm. Sau 18 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được gội bằng etanol để tạo ra sản phẩm imin thô được sử dụng mà không cần tinh chế.

Huyền phù của imin (145 mg) trong DMF (2 mL) và MeOH (4 mL) được thêm từ từ natri borohydrit (24 mg) ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, nước được thêm và chất rắn thu được được gom bằng cách lọc hút. Chất kết tủa lấy lại được hòa tan trong DMSO, được lọc qua nút bông, mà được gội thêm bằng EtOH. Các phần lọc DMSO và EtOH được gom, và nước được thêm đến khi chất kết tủa tạo thành. Huyền phù thu được được làm lạnh trong tủ lạnh trong 3 giờ. Chất kết tủa tạo thành được lọc, được rửa bằng nước, và

được làm khô để thu được hợp chất 8 (100 mg, 99% tinh khiết) là chất bột. $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO): 11,43 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,91 (m, 3H), 6,64 (s, 3H), 4,16 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 3,70 (m, 4H), 2,74 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,15 (s, 6H).

Ví dụ 9

Tổng hợp 5-((4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)amino)-3-((4-(pyridin-2-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 9



9

Hợp chất trung gian 5-amino-3-((4-(pyridin-2-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

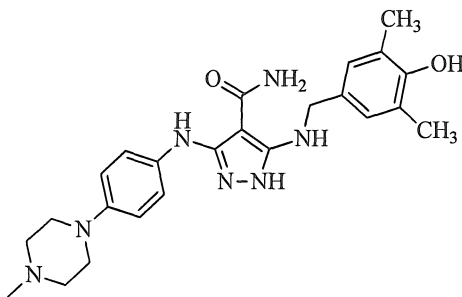
5-amino-3-((4-(pyridin-2-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit (0,200 g) được tạo huyền phù trong EtOH (4 mL) và piperidin (5 giọt). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt (0,143 g) được thêm. Sau 18 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được gội bằng etanol để tạo ra sản phẩm imin thô được sử dụng mà không cần tinh chế.

Huyền phù của imin (350 mg) trong DMF (3 mL) và MeOH (6 mL) được thêm từ từ natri borohydrit (62 mg) ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, nước được thêm và chất rắn thu được được gom bằng cách lọc hút. Chất kết tủa lấy lại được hòa tan trong DMSO, được lọc qua nút bông, mà được gội thêm bằng EtOH. Các phần lọc DMSO và EtOH được gom, và nước được thêm đến khi chất kết tủa tạo thành. Huyền phù thu được được làm lạnh trong tủ lạnh trong 3 giờ. Chất kết tủa tạo thành được lọc, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 9 (110 mg, 97,7% tinh khiết) là chất bột. $^1\text{H-NMR}$

(500MHz, DMSO): 11,58 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,95 (d, J=8Hz, 2H), 7,79 (m, 4H), 7,33 (m, 2H), 7,21, (m, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,70 (s, 3H), 4,19 (m, 2H), 2,15 (s, 6H).

Ví dụ 10

Tổng hợp 5-((4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)amino)-3-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 10



10

Hợp chất trung gian 5-amino-3-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

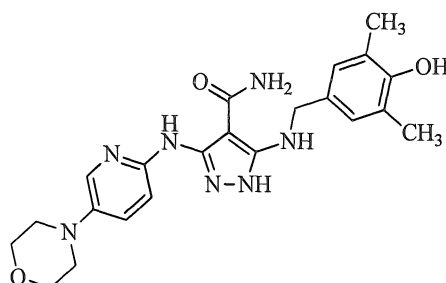
5-amino-3-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit (0,250 g) được tạo huyền phù trong EtOH (5 mL) và piperidin (5 giọt). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt (0,167 g) được thêm. Sau 18 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được gội bằng etanol để tạo ra sản phẩm imin thô được sử dụng mà không cần tinh chế.

Huyền phù của imin (250 mg) trong DMF (2 mL) và MeOH (4 mL) được thêm từ từ natri borohydrit (42 mg) ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, nước được thêm và chất rắn thu được được gom bằng cách lọc hút. Chất kết tủa lấy lại được hòa tan trong DMSO, được lọc qua nút bông, mà được gội thêm bằng EtOH. Các phần lọc DMSO và EtOH được gom, và nước được thêm đến khi chất kết tủa tạo thành. Huyền phù thu được được làm lạnh trong tủ lạnh trong 3 giờ. Chất kết tủa tạo thành được lọc, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 10 (30 mg, 94% tinh khiết) là chất bột. ¹H-NMR (500MHz, DMSO): 11,38 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,92 (s,

2H), 6,84 (m, 2H), 6,63 (s, 3H), 4,16 (s, 2H), 3,11 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,89 (s, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,14 (s, 6H), 1,57 (m, 2H), 1,23 (s, 1H).

Ví dụ tham chiếu 11

Tổng hợp 5-((4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)amino)-3-((5-morpholinopyridin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 11



11

Hợp chất trung gian 5-amino-3-((5-morpholinopyridin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

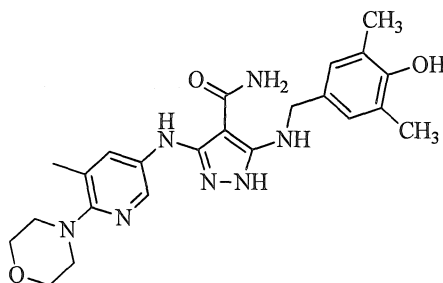
5-amino-3-((5-morpholinopyridin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit (0,153 g) được tạo huyền phù trong EtOH (3 mL) và axetic axit (1 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt (0,105 g) được thêm. Sau 18 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được gội bằng etanol để tạo ra sản phẩm imin thô được sử dụng mà không cần tinh chế.

Huyền phù của imin (80 mg) trong DMF (4 mL) và MeOH (2 mL) được thêm từ từ natri borohydrit (140 mg) ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, nước được thêm và chất rắn thu được được gom bằng cách lọc hút. Chất kết tủa lấy lại được hòa tan trong DMSO, được lọc qua nút bông, mà được gội thêm bằng EtOH. Các phần lọc DMSO và EtOH được gom, và nước được thêm đến khi chất kết tủa tạo thành. Huyền phù thu được được làm lạnh trong tủ lạnh trong 3 giờ. Chất kết tủa tạo thành được lọc, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 11 (77 mg, 98,5% tinh khiết) là chất bột. ¹H-NMR (500MHz, DMSO): 11,93 (s, 0,4H), 11,43 (s, 0,6H), 9,65 (s, 0,4H), 9,15(s, 0,6H), 8,13 (s, 0,6H), 8,00 (s, 0,4H), 7,95 (s, 1H), 7,59 (d, 0,6H), 7,42 (m, 0,4H), 7, 32 (m, 0,6H),

6,94 (m, 2,3 H), 6,77 (s, 0,8H), 6,70 (s, 1,2H), 6,56 (m, 0,6H), 5,70 (m, 0,4H), 4,17(m, 2H), 3,73 (s, 4H), 3,01 (m, 4H), 2,14 (s, 6H).

Ví dụ tham chiếu 12

Tổng hợp 5-((4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)amino)-3-((5-metyl-6-morpholinopyridin-3-yl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 12



12

Hợp chất trung gian 5-amino-3-((5-metyl-6-morpholinopyridin-3-yl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

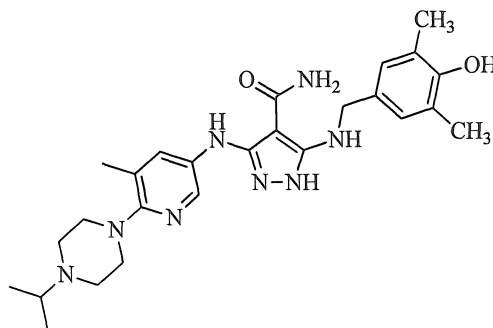
5-amino-3-((5-metyl-6-morpholinopyridin-3-yl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit (0,340 g) được tạo huyền phù trong EtOH (18 mL) và axetic axit (1 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt (0,240 g) được thêm. Sau 18 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được gột rửa bằng ethanol để tạo ra sản phẩm imin thô được sử dụng mà không cần tinh chế.

Huyền phù của imin (73 mg) trong DMF (2 mL) và MeOH (1 mL) được thêm từ từ natri borohydrit (12 mg) ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, nước được thêm và chất rắn thu được được gom bằng cách lọc hút. Chất kết tủa lấy lại được hòa tan trong DMSO, được lọc qua nút bông, mà được gột rửa thêm bằng EtOH. Các phần lọc DMSO và EtOH được gom, và nước được thêm đến khi chất kết tủa tạo thành. Huyền phù thu được được làm lạnh trong tủ lạnh trong 3 giờ. Chất kết tủa tạo thành được lọc, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 12 (60 mg, 97,6% tinh khiết) là chất bột. ¹H-NMR (500MHz, DMSO): 11,44 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,10 (s, 2H), 7,58 (s, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,68 (s, 3H), 4,16 (d, J=6 Hz, 2H), 3,71 (t, J=5 Hz, 4H), 2,91 (t, J=5 Hz, 4H), 2,20 (s,

3H), 2,14 (s, 6H).

Ví dụ tham chiếu 13

Tổng hợp 5-((4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)amino)-3-((6-(4-isopropyl piperazin-1-yl)-5-methylpyridin-3-yl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamid 13



13

Hợp chất trung gian 5-amino-3-((6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-5-methylpyridin-3-yl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamid được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

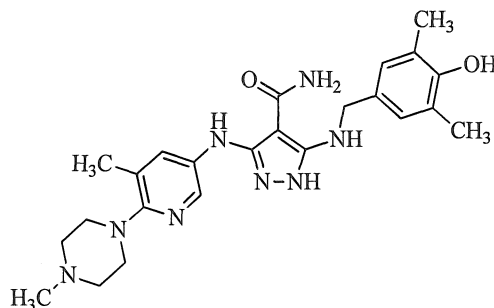
5-amino-3-((6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-5-methylpyridin-3-yl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamid (0,210 g) được tạo huyền phù trong EtOH (12 mL) và axetic axit (0,5 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt (0,130 g) được thêm. Sau 18 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được gội bằng etanol để tạo ra sản phẩm imin thô được sử dụng mà không cần tinh chế.

Huyền phù của imin (50 mg) trong DMF (3 mL) và MeOH (1,5 mL) được thêm từ từ natri borohydrit (10 mg) ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, nước được thêm và chất rắn thu được được gom bằng cách lọc hút. Chất kết tủa lấy lại được hòa tan trong DMSO, được lọc qua nút bông, mà được gội thêm bằng EtOH. Các phần lọc DMSO và EtOH được gom, và nước được thêm đến khi chất kết tủa tạo thành. Huyền phù thu được được làm lạnh trong tủ lạnh trong 3 giờ. Chất kết tủa tạo thành được lọc, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 13 (41 mg, 99,3% tinh khiết) là chất bột. ¹H-NMR (500MHz, DMSO): 11,43 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,68 (s, 3H), 4,16 (d, J=6, 2H), 2,90 (m, 4H), 2,66 (m, 1H) 2,56 (m, 4H),

2,18 (s, 3H), 2,14 (s, 6H), 1,00 (d, J=7, 6H).

Ví dụ tham chiếu 14

Tổng hợp 5-((4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)amino)-3-((5-metyl-6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 14



14

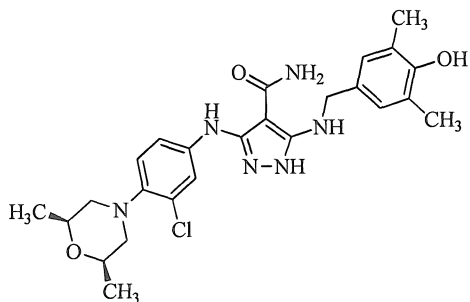
Hợp chất trung gian 5-amino-3-((5-metyl-6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

5-amino-3-((5-metyl-6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit (0,21 g) được tạo huyền phù trong EtOH (8 mL) và axetic axit (1 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt (0,136 g) được thêm. Sau 16 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được giải bằng etanol để tạo ra sản phẩm imin thô được sử dụng mà không cần tinh chế.

Huyền phù của imin (153 mg) trong DMF (3 mL) và MeOH (1 mL) được thêm từ từ natri borohydrit (25 mg) ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, nước được thêm và huyền phù thu được được khuấy trong 30 phút. Chất rắn được gom bằng cách lọc hút, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 14 (41 mg, 99,3% tinh khiết) là chất bột màu trắng. ¹H-NMR (500MHz, DMSO): 11,43 (s, 1H), 8,51 và 8,44 (s,s, 1H), 8,12 và 8,08 (s,s, 2H), 7,59 và 7,56 (s,s, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,69 (d, J=5 Hz, 3H), 4,16 (d, J=6 Hz, 2H), 3,17 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,91 (m, 4H), 2,60 (s, 1H), 2,44 (s, 2H), 2,22 (s, 2H), 2,18 (d, J=3 Hz, 3H), 2,14 (s, 6H).

Ví dụ tham chiếu 15

Tổng hợp 3-((3-clo-4-(2,6-dimetylmorpholino)phenyl)amino)-5-((4-hydroxy-3,5-dimetylbenzyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 15



15

Hợp chất trung gian 5-amino-3-((3-clo-4-(2,6-dimetylmorpholino)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

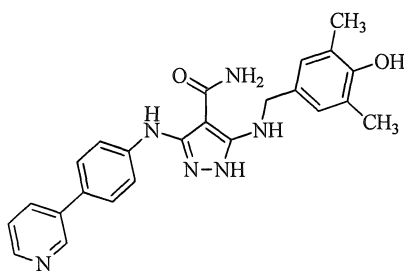
5-amino-3-((3-clo-4-(2,6-dimetylmorpholino)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit (0,235 g) được tạo huyền phù trong EtOH (4,7 mL) và piperidin (5 giọt). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt (0,145 g) được thêm. Sau 18 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được gội bằng etanol để tạo ra sản phẩm imin thô được sử dụng mà không cần tinh chế.

Huyền phù của imin (55 mg) trong DMF (1 mL) và MeOH (1 mL) được thêm từ từ natri borohydrit (8 mg) ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, nước được thêm và chất rắn thu được được gom bằng cách lọc hút. Chất kết tủa lấy lại được hòa tan trong DMSO, được lọc qua nút bông, mà được gội thêm bằng EtOH. Các phần lọc DMSO và EtOH được gom, và nước được thêm đến khi chất kết tủa tạo thành. Huyền phù thu được được làm lạnh trong tủ lạnh trong 3 giờ. Chất kết tủa tạo thành được lọc, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 15 (55 mg, 97,5% tinh khiết) là chất bột. ¹H-NMR (500MHz, DMSO): 11,50 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,0 (d, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,71 (m, 1 H), 6,68 (s, 2H), 4,16 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,01 (d, 2H), 2,30 (t, 2H), 2,14 (s, 6H), 1,10 (d, 6H).

Ví dụ 16

Tổng hợp 5-((4-hydroxy-3,5-dimetylbenzyl)amino)-3-((4-(pyridin-3-yl)phenyl)amino)

-1H-pyrazol-4-carboxamit 16



16

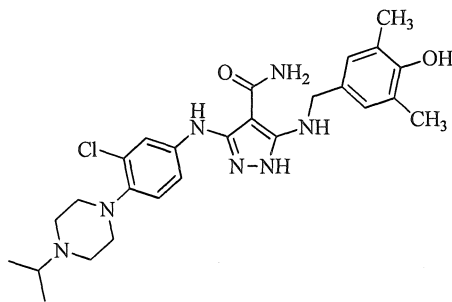
Hợp chất trung gian 5-amino-3-((4-(pyridin-3-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

5-amino-3-((4-(pyridin-3-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit (0,330 g) được tạo huyền phù trong EtOH (20 mL) và piperidin (5 giọt). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt (0,250 g) được thêm. Sau 18 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được gội bằng etanol để tạo ra sản phẩm imin thô được sử dụng mà không cần tinh chế.

Huyền phù của imin (64 mg) trong DMF (6 mL) và MeOH (3 mL) được thêm từ từ natri borohydrit (10 mg) ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, nước được thêm và chất rắn thu được được gom bằng cách lọc hút. Chất kết tủa lấy lại được hòa tan trong DMSO, được lọc qua nút bông, mà được gội thêm bằng EtOH. Các phần lọc DMSO và EtOH được gom, và nước được thêm đến khi chất kết tủa tạo thành. Huyền phù thu được được làm lạnh trong tủ lạnh trong 3 giờ. Chất kết tủa tạo thành được lọc, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 16 (57 mg, 98,4% tinh khiết) là chất bột. ¹H-NMR (500MHz, DMSO): 11,57 (s, 1H), 8,83 (m, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,57 (d, J=9 Hz, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,35 (d, J=9 Hz, 2H), 6,93 (2H), 6,71 (m, 3H), 4,19 (d, J=6 Hz, 2H), 2,15 (s, 6H).

Ví dụ tham chiếu 17

Tổng hợp 3-((3-clo-4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-5-((4-hydroxy-3,5-dimetylbenzyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 17



17

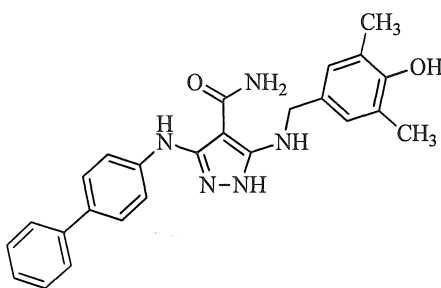
Hợp chất trung gian 5-amino-3-((3-clo-4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

5-amino-3-((3-clo-4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit (0,460 g) được tạo huyền phù trong EtOH (8 mL) và piperidin (5 giọt). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt (0,270 g) được thêm. Sau 18 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được gội bằng etanol để tạo ra sản phẩm imin thô được sử dụng mà không cần tinh chế.

Huyền phù của imin (80 mg) trong DMF (2 mL) và MeOH (1 mL) được thêm từ từ natri borohydrit (12 mg) ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, nước được thêm và chất rắn thu được được gom bằng cách lọc hút. Chất kết tủa lấy lại được hòa tan trong DMSO, được lọc qua nút bông, mà được gội thêm bằng EtOH. Các phần lọc DMSO và EtOH được gom, và nước được thêm đến khi chất kết tủa tạo thành. Huyền phù thu được được làm lạnh trong tủ lạnh trong 3 giờ. Chất kết tủa tạo thành được lọc, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 17 (60 mg, 96,1% tinh khiết) là chất bột. ¹H-NMR (500MHz, DMSO): 11,95 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,67 (m, 3H), 4,16 (d, J=6 Hz, 2H), 2,86 (s, 4H), 2,68 (m, 1H), 2,57 (s, 4H), 2,14 (s, 6H), 1,00 (d, J=7 Hz, 6H).

Ví dụ tham chiếu 18

Tổng hợp 3-([1,1'-biphenyl]-4-ylamino)-5-((4-hydroxy-3,5-dimetylbenzyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 18



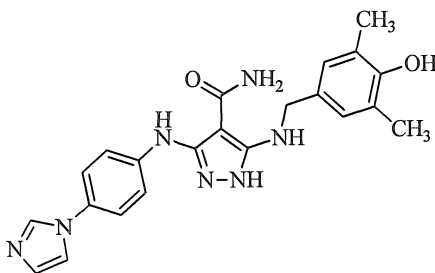
18

Hợp chất trung gian 5-amino-3-((3-clo-4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

3-([1,1'-biphenyl]-4-ylamino)-5-amino-1H-pyrazol-4-carboxamit (0,086 g) được tạo huyền phù trong EtOH (10 mL) và axetic axit (0,5 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt (0,270 g) được thêm. Sau 20 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được gội bằng etanol để tạo ra sản phẩm imin thô được sử dụng mà không cần tinh chế. Imin thô được kết hợp với DMF (1 mL) và MeOH (1 mL) và được xử lý với 2 đương lượng của natri borohydrit ở nhiệt độ phòng. Sau 5 giờ, nước được thêm, và chất kết tủa được tách được gom bằng cách lọc hút, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 18 (60 mg) là chất bột. ¹H-NMR (500MHz, DMSO): 11,54 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,50 (s, 2H), 7,40 (t, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,24 (t, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,69 (s, 3H), 4,19 (d, 2H), 2,15 (s, 6H).

Ví dụ 19

3-((4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl)amino)-5-((4-hydroxy-3,5-dimetylbenzyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 19



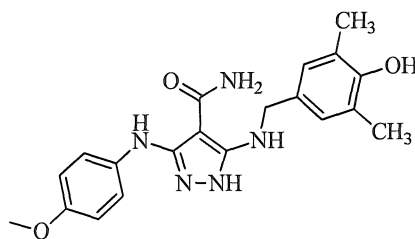
19

Hợp chất trung gian 3-((4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl)amino)-5-amino-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

3-((4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl)amino)-5-amino-1H-pyrazol-4-carboxamit (0,246 g) được tạo huyền phù trong EtOH (10 mL) và piperidin (5 giọt). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 1,4 đương lượng của 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt được thêm. Sau 20 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được giội bằng etanol để tạo ra sản phẩm imin thô được sử dụng mà không cần tinh chế. Imin thô được kết hợp với DMF (1 mL) và MeOH (1 mL) và được xử lý với 2 đương lượng của natri borohydrit ở nhiệt độ phòng. Sau 5 giờ, nước được thêm, và chất kết tủa được tách được gom bằng cách lọc hút, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 19 (25 mg) là chất bột. ¹H-NMR (500MHz, DMSO): 2,15 (s, 6H), 4,19 (d, 2H), 6,70 (s, 3H), 6,93 (s, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,35 (s, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,58 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 11,54 (s, 1H)

Ví dụ tham chiếu 20

Tổng hợp 5-((4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)amino)-3-((4-metoxyphenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 20



20

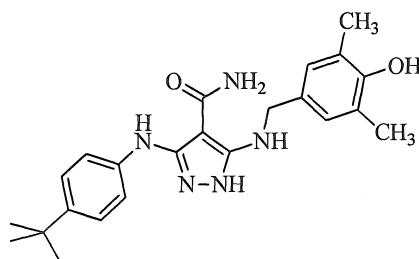
Hợp chất trung gian 5-amino-3-((4-metoxyphenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

5-amino-3-((4-metoxyphenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit (160 mg) được tạo huyền phù trong EtOH (10 mL) và piperidin (5 giọt). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 1,4 đương lượng của 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt được thêm. Sau 24 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến

nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được giội bằng ethanol để tạo ra sản phẩm imin thô được sử dụng mà không cần tinh chế. Imin thô được kết hợp với DMF (1 mL) và MeOH (1 mL) và được xử lý với 2 đương lượng của natri borohydrit ở nhiệt độ phòng. Sau 5 giờ, nước được thêm, và chất kết tủa được tách được gom bằng cách lọc hút, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 20 (20 mg) là chất bột. $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO): 2,17 (s, 6H), 3,68 (s, 3H), 4,16 (d, 2H), 6,64 (m, 3H), 6,77 (d, 2H), 6,92 (s, 2H), 7,18 (d, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 11,38 (s, 1H).

Ví dụ tham chiếu 21

Tổng hợp 3-((4-(tert-butyl)phenyl)amino)-5-((4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 21



21

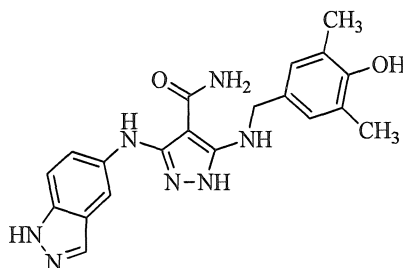
Hợp chất trung gian 5-amino-3-((4-(tert-butyl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

5-amino-3-((4-(tert-butyl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit (98 mg) được tạo huyền phù trong EtOH (10 mL) và piperidin (5 giọt). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 1,5 đương lượng của 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt được thêm. Sau 20 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được giội bằng ethanol để tạo ra sản phẩm imin thô được sử dụng mà không cần tinh chế. Imin thô được kết hợp với DMF (1 mL) và MeOH (1 mL) và được xử lý với 2 đương lượng của natri borohydrit ở nhiệt độ phòng. Sau 5 giờ, nước được thêm, và chất kết tủa được tách được gom bằng cách lọc hút, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 21 (90 mg) là chất bột. $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO): 1,23 (s, 9H), 2,14 (s, 6H), 4,17 (d, 2H), 6,64 (m, 3H), 6,92 (s, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,20 (d, 2H), 8,13 (s, 1H),

8,40 (s, 1H), 11,53 (s, 1H).

Ví dụ tham chiếu 22

Tổng hợp 3-((1H-indazol-5-yl)amino)-5-((4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 22



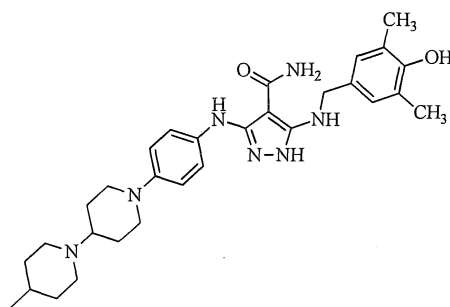
22

Hợp chất trung gian 3-((1H-indazol-5-yl)amino)-5-amino-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

3-((1H-indazol-5-yl)amino)-5-amino-1H-pyrazol-4-carboxamit (99 mg) được tạo huyền phù trong EtOH (10 mL) và piperidin (5 giọt). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 1,5 đương lượng của 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt được thêm. Sau 20 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được giội bằng etanol để tạo ra sản phẩm imin thô được sử dụng mà không cần tinh chế. Imin thô được kết hợp với DMF (1 mL) và MeOH (1 mL) và được xử lý với 2 đương lượng của natri borohydrit ở nhiệt độ phòng. Sau 5 giờ, nước được thêm, và chất kết tủa được tách được gom bằng cách lọc hút, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 22 (112 mg) là chất bột. ¹H-NMR (500MHz, DMSO): 2,15 (s, 6H), 4,18 (d, 2H), 6,66 (m, 3H), 6,93 (s, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 11,43 (s, 1H), 12,75 (s, 1H).

Ví dụ tham chiếu 23

5-((4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)amino)-3-((4-(4-metyl-[1,4'-bipiperidin]-1'-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 23



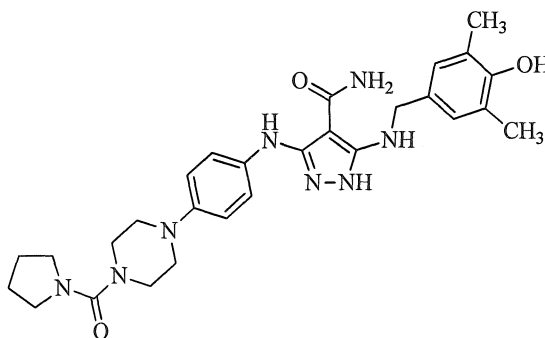
23

Hợp chất trung gian 5-amino-3-((4-(4-metyl-[1,4'-bipiperidin]-1'-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

5-amino-3-((4-(4-metyl-[1,4'-bipiperidin]-1'-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit (99 mg) được tạo huyền phù trong EtOH (10 mL) và piperidin (5 giọt). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 1,5 đương lượng của 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt được thêm. Sau 20 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được gội bằng etanol để tạo ra sản phẩm imin thô được sử dụng mà không cần tinh chế. Imin thô được kết hợp với DMF (1 mL) và MeOH (1 mL) và được xử lý với 2 đương lượng của natri borohydrit ở nhiệt độ phòng. Sau 5 giờ, nước được thêm, và chất kết tủa được tách được gom bằng cách lọc hút, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 23 (112 mg) là chất bột. ¹H-NMR (500MHz, DMSO): 2,15 (s, 6H), 4,18 (d, 2H), 6,66 (m, 3H), 6,93 (s, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 11,43 (s, 1H), 12,75 (s, 1H).

Ví dụ tham chiếu 24

Tổng hợp 5-((4-hydroxy-3,5-dimetylbenzyl)amino)-3-((4-(4-(pyrrolidin-1-carbonyl)piperazin-1-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 24

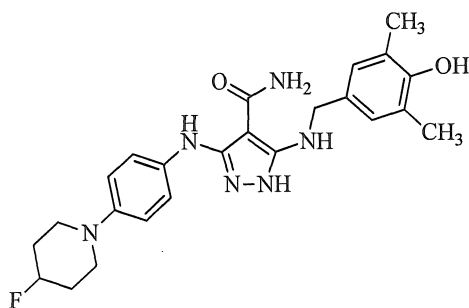


Hợp chất trung gian 5-amino-3-((4-(4-(pyrrolidin-1-carbonyl)piperazin-1-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

5-amino-3-((4-(4-(pyrrolidin-1-carbonyl)piperazin-1-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit (60 mg) được tạo huyền phù trong EtOH (10 mL) và piperidin (5 giọt). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 1,5 đương lượng của 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt được thêm. Sau 2 ngày, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được gội bằng etanol để tạo ra sản phẩm imin thô được sử dụng mà không cần tinh chế. Imin thô được kết hợp với DMF (1 mL) và MeOH (2 mL) và được xử lý với 2 đương lượng của natri borohydrit ở nhiệt độ phòng. Sau 6 giờ, nước được thêm, và chất kết tủa được tách được gom bằng cách lọc hút, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 24 (40 mg) là chất bột. ¹H-NMR (500MHz, DMSO): 11,38 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,14 (d, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,82 (d, 2H), 6,64 (s, 3H), 4,16 (d, 2H), 3,28 (m, 8H), 2,97 (m, 4H), 2,14 (s, 6H), 1,75 (m, 4H).

Ví dụ tham chiếu 25

3-((4-(4-flopiperidin-1-yl)phenyl)amino)-5-((4-hydroxy-3,5-dimetylbenzyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 25



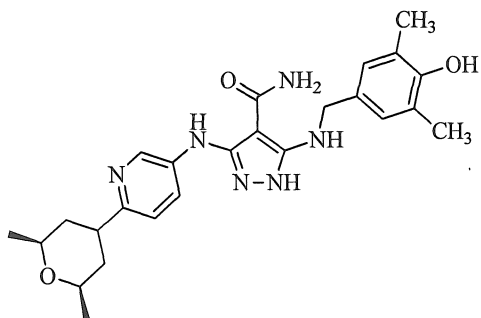
Hợp chất trung gian 5-amino-3-((4-(4-flopiperidin-1-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

5-amino-3-((4-(4-flopiperidin-1-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit

(320 mg) được tạo huyền phù trong EtOH (15 mL) và axetic axit (1 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 1,5 đương lượng của 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt được thêm. Sau 16 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được giội bằng ethanol để tạo ra sản phẩm imin thô được sử dụng mà không cần tinh chế. Imin thô được kết hợp với DMF (2 mL) và MeOH (0,5 mL) và được xử lý với 2 đương lượng của natri borohydrit ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, nước được thêm, và chất kết tủa được tách được gom bằng cách lọc hút, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 25 (92 mg) là chất bột. ¹H-NMR (500MHz, DMSO): 11,37 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,13 (d, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,83 (d, 2H), 6,63 (m, 3H), 4,793 (m, 1H), 4,16 (d, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,14 (s, 6H), 1,95(m, 2H), 7,80 (m, 2H).

Ví dụ tham chiếu 26

3-(((6-((2R,6S)-2,6-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyridin-3-yl)amino)-5-((4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 26



26

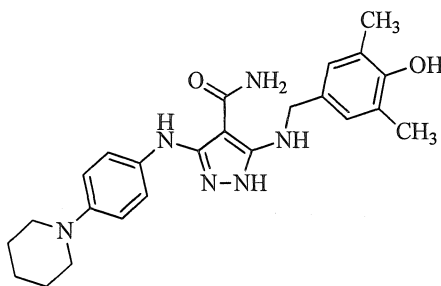
Hợp chất trung gian 5-amino-3-(((6-((2R,6S)-2,6-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyridin-3-yl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

5-amino-3-(((6-((2R,6S)-2,6-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyridin-3-yl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit (1,020 g) được tạo huyền phù trong EtOH (3 mL) và axetic axit (0,5 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 1,5 đương lượng của 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt được thêm. Sau 12 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được giội bằng ethanol để tạo ra sản phẩm imin thô được sử dụng mà không cần tinh chế (0,955 g). Imin thô (0,056 g) được kết hợp với DMF (2 mL) và

MeOH (1 mL) và được xử lý với 2 đương lượng của natri borohydrit ở nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, nước được thêm, và chất kết tủa được tách được gom bằng cách lọc hút, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 26 (36 mg) là chất bột. ¹H-NMR (500MHz, DMSO): 11,35 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,15 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,74 (d, 1H), 6,68 (m, 3H), 4,16 (d, 2H), 3,92 (d, 2H), 3,62 (m, 2H), 2,25 (t, 3H), 2,14 (s, 6H), 1,14 (d, 6H).

Ví dụ 27

5-((4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)amino)-3-((4-(piperidin-1-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 27



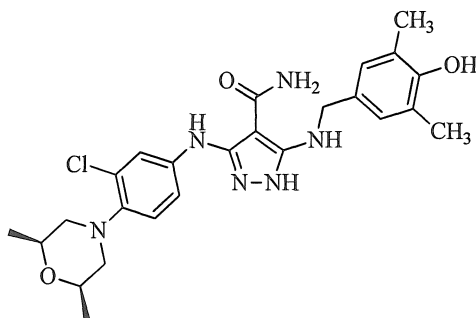
27

Hợp chất trung gian 5-amino-3-((4-(piperidin-1-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

5-amino-3-((4-(piperidin-1-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit (89 mg) được tạo huyền phù trong EtOH (10 mL) và piperidin (5 giọt). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 1,5 đương lượng của 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt được thêm. Sau 20 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được gội bằng ethanol để tạo ra sản phẩm imin thô được sử dụng mà không cần tinh chế. Imin thô được kết hợp với DMF (1 mL) và MeOH (1 mL) và được xử lý với 2 đương lượng của natri borohydrit ở nhiệt độ phòng. Sau 5 giờ, nước được thêm, và chất kết tủa được tách được gom bằng cách lọc hút, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 27 (36 mg) là chất bột. ¹H-NMR (500MHz, DMSO): 11,37 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,11 (d, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,79 (d, 2H), 6,63 (s, 2H), 4,16 (d, 2H), 2,95 (, 5H), 2,14 (s, 6H), 1,60 (m, 4H), 1,48 (m, 2H).

Ví dụ tham chiếu 28

Tổng hợp 3-((3-clo-4-((2S,6R)-2,6-dimetylmorpholino)phenyl)amino)-5-((4-hydroxy-3,5-dimetylbenzyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 28



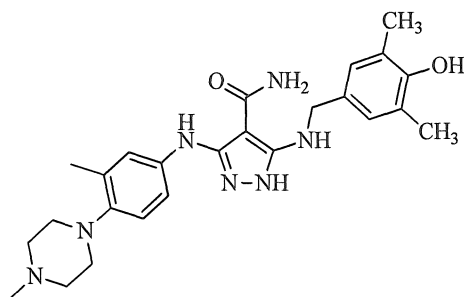
28

Hợp chất trung gian 5-amino-3-((3-clo-4-((2S,6R)-2,6-dimetylmorpholino)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

5-amino-3-((3-clo-4-((2S,6R)-2,6-dimetylmorpholino)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit (235 mg) được tạo huyền phù trong EtOH (3 mL) và axetic axit (0,5 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 1.5 đương lượng của 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt được thêm. Sau 5 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được gội bằng etanol để tạo ra sản phẩm imin thô được sử dụng mà không cần tinh chế. Imin thô (55 mg) được kết hợp với DMF (1 mL) và MeOH (0.5 mL) và được xử lý với 2 đương lượng của natri borohydrit ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, nước được thêm, và chất kết tủa được tách được gom bằng cách lọc hút, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 28 (55 mg) là chất bột. ¹H-NMR (500MHz, DMSO): 11,50 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,0 (d, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,71 (m, 1 H), 6,68 (s, 2H), 4,16 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,01 (d, 2H), 2,30 (t, 2H), 2,14 (s, 6H), 1,10 (d, 6H).

Ví dụ tham chiếu 29

Tổng hợp 5-((4-hydroxy-3,5-dimetylbenzyl)amino)-3-((3-metyl-4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 29



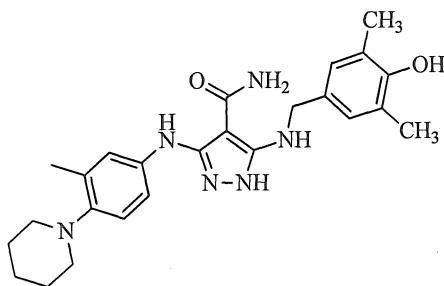
29

Hợp chất trung gian 5-amino-3-((3-metyl-4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

5-amino-3-((3-metyl-4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit (420 mg) được tạo huyền phù trong EtOH (10 mL) và axetic axit (0,5 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 1,5 đương lượng của 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt được thêm. Sau 16 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được gội bằng etanol để tạo ra sản phẩm imin thô (0,650 g) được sử dụng mà không cần tinh chế. Imin thô (87 mg) được kết hợp với DMF (1 mL) và MeOH (0,5 mL) và được xử lý với 2 đương lượng của natri borohydrit ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, nước được thêm, và chất kết tủa được tách được gom bằng cách lọc hút, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 29 (87 mg) là chất bột. ¹H-NMR (500MHz, DMSO): 11,42 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,03 (m, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,88(d, 1H), 6,64 (s, 3H), 4,16 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,74 (m, 4H), 2,44 (m, 3H), 2,19 (3H), 2,15 (m, 9H).

Ví dụ tham chiếu 30

Tổng hợp 5-((4-hydroxy-3,5-dimetylbenzyl)amino)-3-((3-metyl-4-(piperidin-1-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 30

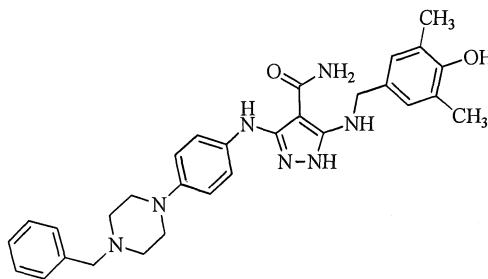


Hợp chất trung gian 5-amino-3-((3-metyl-4-(piperidin-1-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

5-amino-3-((3-metyl-4-(piperidin-1-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit (240 mg) được tạo huyền phù trong EtOH (10 mL) và axetic axit (0,5 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 1,5 đương lượng của 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt được thêm. Sau 16 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được giội bằng ethanol để tạo ra sản phẩm imin thô (0,240 g) được sử dụng mà không cần tinh chế. Imin thô (51 mg) được kết hợp với DMF (1 mL) và MeOH (0,5 mL) và được xử lý với 2 đương lượng của natri borohydrit ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, nước được thêm, và chất kết tủa được tách được gom bằng cách lọc hút, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 30 (51 mg) là chất bột. ¹H-NMR (500MHz, DMSO): 11,41 (s, 1H), 8,302 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,92 (s, 2 H), 6,86 (m, 1 H), 6,64 (s, 3H), 4,16 (m, 2H), 2,68 (m, 4H), 2,15 (m, 9H), 1,61 (m, 4H), 1,49 (m, 2H).

Ví dụ tham chiếu 31

Tổng hợp 3-((4-(4-benzylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-5-((4-hydroxy-3,5-dimetylbenzyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 31



31

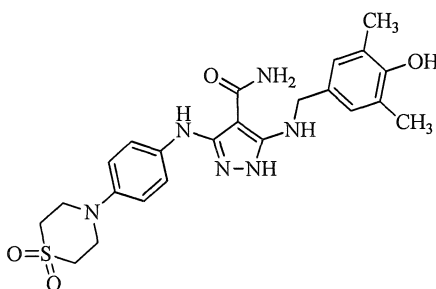
Hợp chất trung gian 5-amino-3-((4-(4-benzylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

5-amino-3-((4-(4-benzylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-

carboxamit (240 mg) được tạo huyền phù trong EtOH (5 mL) và axetic axit (0,5 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 1,4 đương lượng của 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt được thêm. Sau 5 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được giội bằng etanol để tạo ra sản phẩm imin thô (0,489 g) được sử dụng mà không cần tinh chế. Imin thô (116 mg) được kết hợp với DMF (1 mL) và MeOH (1 mL) và được xử lý với 2 đương lượng của natri borohydrit ở nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, nước được thêm, và chất kết tủa được tách được gom bằng cách lọc hút, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 31 (92 mg) là chất bột. ¹H-NMR (500MHz, DMSO): 11,37 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,31 (m, 4H), 7,25 (m, 1H), 7,13 (d, 2H), 6,91 (s, 2H), 6,79 (d, 2H), 6,63 (s, 3H), 4,16 (d, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,99 (s, 4H), 2,14 (s, 6H).

Ví dụ 32

Tổng hợp 3-((4-(1,1-dioxidothiomorpholino)phenyl)amino)-5-((4-hydroxy-3,5-dimetylbenzyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 32



32

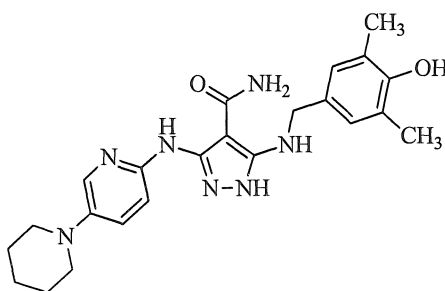
Hợp chất trung gian 5-amino-3-((4-(1,1-dioxidothiomorpholino)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

5-amino-3-((4-(1,1-dioxidothiomorpholino)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit (108 mg) được tạo huyền phù trong EtOH (5 mL) và axetic axit (0,5 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 1,4 đương lượng của 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt được thêm. Sau 5 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được giội bằng etanol để tạo ra sản phẩm imin thô (0.240 g) được sử dụng mà không cần

tinh chế. Imin thô (51 mg) được kết hợp với DMF (6 mL) và MeOH (3 mL) và được xử lý với 2 đương lượng của natri borohydrit ở nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, nước được thêm, và chất kết tủa được tách được gom bằng cách lọc hút, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 32 (73 mg) là chất bột. $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO): 11,40 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,90 (m, 4H), 6,65 (s, 2H), 4,16 (d, 2H), 3,58 (s, 4H), 3,12 (m, 4H), 2,14 (s, 6H).

Ví dụ tham chiếu 33

Tổng hợp 5-((4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)amino)-3-((5-(piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 33



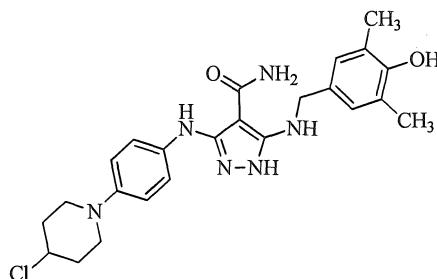
33

Hợp chất trung gian 5-amino-3-((5-(piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

5-amino-3-((5-(piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit (167 mg) được tạo huyền phù trong EtOH (10 mL) và axetic axit (0,5 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 1,5 đương lượng của 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt được thêm. Sau 16 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được gội bằng ethanol để tạo ra sản phẩm imin thô, được sử dụng mà không cần tinh chế. Imin thô được kết hợp với DMF (1 mL) và MeOH (0,5 mL) và được xử lý với 2 đương lượng của natri borohydrit ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, nước được thêm, và chất kết tủa được tách được gom bằng cách lọc hút, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 33 (150 mg) là chất bột. $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO): 11,66 (m, 1H), 9,35 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,29 (m, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,68 (s, 2H), 6,41 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 2,98 (m, 4H), 2,13 (s, 6H), 1,61 (m, 4H), 1,48 (m, 2H).

Ví dụ tham chiếu 34

Tổng hợp 3-((4-(4-clopiperidin-1-yl)phenyl)amino)-5-((4-hydroxy-3,5-dimetylbenzyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 34



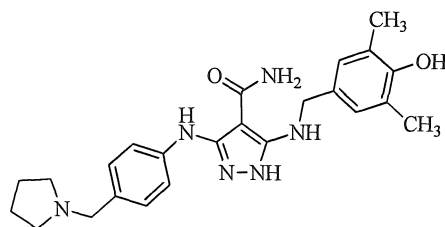
34

Hợp chất trung gian 5-amino-3-((4-(4-clopiperidin-1-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

5-amino-3-((4-(4-clopiperidin-1-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit (167 mg) được tạo huyền phù trong EtOH (10 mL) và piperidin (5 giọt). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 1,5 đương lượng của 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt được thêm. Sau 16 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được giội bằng ethanol để tạo ra sản phẩm imin thô (0,320 g), được sử dụng mà không cần tinh chế. Imin thô (52 mg) được kết hợp với DMF (0,5 mL) và MeOH (2 mL) và được xử lý với 2 đương lượng của natri borohydrit ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, nước được thêm, và chất kết tủa được tách được gom bằng cách lọc hút, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 34 (52 mg) là chất bột. ¹H-NMR (500MHz, DMSO): 11,38 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,13 (d, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,82 (d, 2H), 6,64 (m, 3H), 4,33 (m, 1H), 4,16 (d, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,13 (m, 10H), 1,86 (m, 2H).

Ví dụ tham chiếu 35

Tổng hợp 5-((4-hydroxy-3,5-dimetylbenzyl)amino)-3-((4-(pyrrolidin-1-yl)metyl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 35



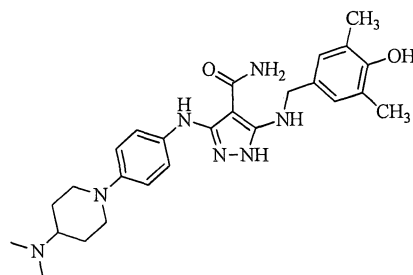
35

Hợp chất trung gian 5-amino-3-((4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamid được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

5-amino-3-((4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamid (400 mg) được tạo huyền phù trong EtOH (5 mL) và piperidin (5 giọt mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 1,5 đương lượng của 3,5-dimethyl-4-hydroxybenzaldehyt được thêm. Sau 16 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được giội bằng etanol để tạo ra sản phẩm imin thô (0,420 g), được sử dụng mà không cần tinh chế. Imin thô (0,182 g) được kết hợp với DMF (6 mL) và MeOH (3 mL) và được xử lý với 2 đương lượng của natri borohydrit ở nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, nước được thêm, và chất kết tủa được tách được gom bằng cách lọc hút, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 35 (123 mg) là chất bột. ¹H-NMR (500MHz, DMSO): 11,48 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,10 (m, 4H), 6,92 (s, 2H), 6,65 (s, 2H), 4,17 (d, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,38 (m, 4H), 2,15 (s, 6H), 1,66 (m, 4H).

Ví dụ tham chiếu 36

Tổng hợp 3-((4-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)phenyl)amino)-5-((4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamid 36



36

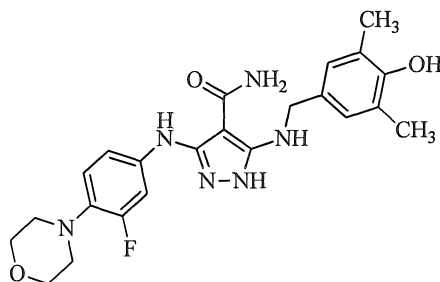
Hợp chất trung gian 5-amino-3-((4-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamid

amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

5-amino-3-((4-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit (300 mg) được tạo huyền phù trong EtOH (8 mL) và piperidin (5 giọt). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 1,5 đương lượng của 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt được thêm. Sau 16 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được giội bằng etanol để tạo ra sản phẩm imin thô (0.470 g), được sử dụng mà không cần tinh chế. Imin thô (50 mg) được kết hợp với DMF (2 mL) và MeOH (2 mL) và được xử lý với 2 đương lượng của natri borohydrit ở nhiệt độ phòng. Sau 2 giờ, nước được thêm, và chất kết tủa được tách được gom bằng cách lọc hút, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 36 (150 mg) là chất bột.

Ví dụ tham chiếu 37

Tổng hợp 3-((3-flu-4-morpholinophenyl)amino)-5-((4-hydroxy-3,5-dimetylbenzyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 37



37

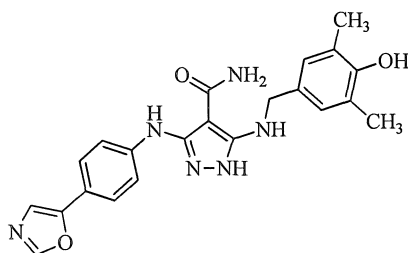
Hợp chất trung gian 3-((3-flu-4-morpholinophenyl)amino)-5-((4-hydroxy-3,5-dimetylbenzyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

3-((3-flu-4-morpholinophenyl)amino)-5-((4-hydroxy-3,5-dimetylbenzyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit (400 mg) được tạo huyền phù trong EtOH (5 mL) và piperidin (5 giọt). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 1,4 đương lượng của 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt được thêm. Sau 20 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được giội bằng etanol để tạo ra sản phẩm imin thô, được sử dụng mà không

cần tinh chế. Một số trong các imin thô (97 mg) được kết hợp với DMF (1 mL) và MeOH (4 mL) và được xử lý với 2 đương lượng của natri borohydrit ở nhiệt độ phòng. Sau 15 phút, nước được thêm, và chất kết tủa được tách được gom bằng cách lọc hút, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 37 (75 mg) là chất bột. ¹H-NMR (500MHz, DMSO): 2,14 (s, 6H), 2,88 (t, 4H), 3,70 (t, 4H), 4,17 (d, 2H), 6,68 (m, 3H), 6,90 (m, 4H), 7,28 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 11,47 (s, 1H).

Ví dụ 38

Tổng hợp 5-((4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)amino)-3-((4-(oxazol-5-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 38



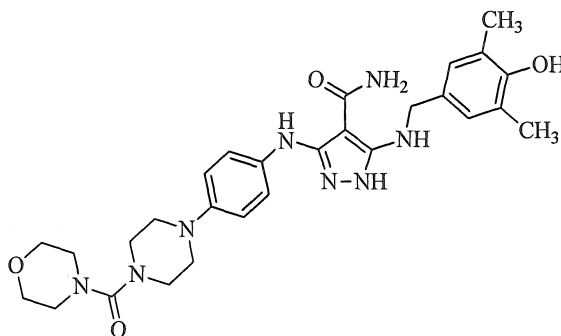
38

Hợp chất trung gian 5-amino-3-((4-(oxazol-5-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

5-amino-3-((4-(oxazol-5-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit (176 mg) được tạo huyền phù trong EtOH (5 mL) và piperidin (5 giọt). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 1,4 đương lượng của 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt được thêm. Sau 18 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được gội bằng ethanol để tạo ra sản phẩm imin thô, mà được kết hợp với DMF (1 mL) và MeOH (1 mL) và được xử lý với 2 đương lượng của natri borohydrit ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, nước được thêm, và chất kết tủa được tách được gom bằng cách lọc hút, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 38 (33 mg) là chất bột. ¹H-NMR (500MHz, DMSO): 2,15 (s, 6H), 4,18 (d, 2H), 6,70 (m, 3H), 6,93 (s, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,54 (d, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 11,57 (s, 1H).

Ví dụ tham chiếu 39

Tổng hợp 5-((4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)amino)-3-((4-(4-(morpholin-4-carbonyl)piperazin-1-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 39



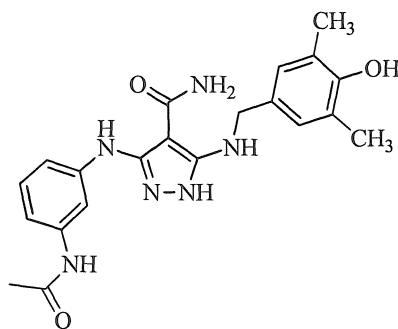
39

Hợp chất trung gian 5-amino-3-((4-(4-(morpholin-4-carbonyl)piperazin-1-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

5-amino-3-((4-(4-(morpholin-4-carbonyl)piperazin-1-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit (210 mg) được tạo huyền phù trong EtOH (15 mL) và piperidin (5 giọt). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 1,4 đương lượng của 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt được thêm. Sau 24 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được gội bằng etanol để tạo ra sản phẩm imin thô, được sử dụng mà không cần tinh chế. Imin thô được kết hợp với DMF (1 mL) và MeOH (2 mL) và được xử lý với 2 đương lượng của natri borohydrit ở nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, nước được thêm, và chất kết tủa được tách được gom bằng cách lọc hút, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 39 (41 mg) là chất bột. ¹H-NMR (500MHz, DMSO): 11,38 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,14 (d, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,82 (d, 2H), 6,63 (m, 3H), 4,16 (d, 2H), 3,57 (t, 4H), 3,28 (t, 4H), 3,16 (t, 4H), 2,89 (t, 4H), 2,14 (s, 6H).

Ví dụ tham chiếu 40

Tổng hợp 3-((3-axetamidophenyl)amino)-5-((4-hydroxy-3,5-dimetylbenzyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 40



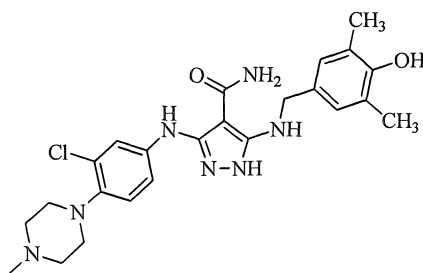
40

Hợp chất trung gian 3-((3-axetamidophenyl)amino)-5-amino-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

3-((3-axetamidophenyl)amino)-5-amino-1H-pyrazol-4-carboxamit (100 mg) được tạo huyền phù trong EtOH (8 mL) và piperidin (5 giọt). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 1,5 đương lượng của 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt được thêm. Sau 16 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được giội bằng etanol để tạo ra sản phẩm imin thô, được sử dụng mà không cần tinh chế. Imin thô được kết hợp với DMF (1 mL) và MeOH (2 mL) và được xử lý với 2 đương lượng của natri borohydrit ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, nước được thêm, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat, được rửa bằng nước và dung dịch NaCl bão hòa, được làm khô qua natri sulfat khan và được làm bay hơi để tạo ra chất rắn thô. Chất rắn thô được tái tinh thể hóa từ axeton và nước để thu được hợp chất 40 (68 mg). ¹H-NMR (500MHz, DMSO): 11,53 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,06 (t, 2H), 6,92 (m, 3H), 6,65 (m, 3H), 4,18 (d, 2H), 2,15 (s, 6H), 2,00 (s, 3H).

Ví dụ tham chiếu 41

Tổng hợp 3-((3-clo-4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-5-((4-hydroxy-3,5-dimetylbenzyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 41

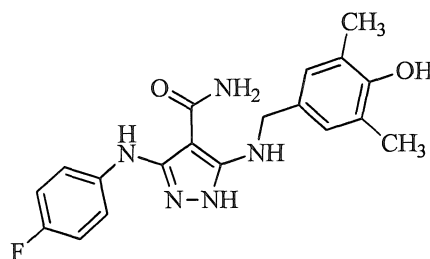


Hợp chất trung gian 5-amino-3-((3-clo-4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

5-amino-3-((3-clo-4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit (370 mg) được tạo huyền phù trong EtOH (10 mL) và piperidin (3 giọt). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 1,4 đương lượng của 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt được thêm. Sau 17 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được gội bằng etanol để tạo ra sản phẩm imin thô (487 mg), được sử dụng mà không cần tinh chế. Imin thô (82 mg) được kết hợp với DMF (2 mL) và MeOH (2 mL) và được xử lý với 2 đương lượng của natri borohydrit ở nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, nước được thêm, và chất kết tủa được tách được gom bằng cách lọc hút, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 41 (65 mg) là chất bột. ¹H-NMR (500MHz, DMSO): 11,50 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,69 (m, 3H), 4,16 (d, 2H), 2,86 (m, 4H), 2,45 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,14 (s, 6H).

Ví dụ tham chiếu 42

Tổng hợp 3-((4-flophenyl)amino)-5-((4-hydroxy-3,5-dimetylbenzyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 42



42

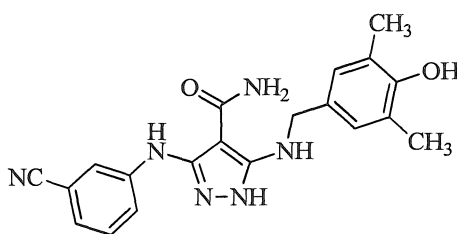
Hợp chất trung gian 5-amino-3-((4-flophenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

5-amino-3-((4-flophenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit (225 mg) được tạo huyền phù trong EtOH (5 mL) và piperidin (5 giọt). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt

ở 80°C trong khi khuấy, và 1,4 đương lượng của 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt được thêm. Sau 22 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được gội bằng etanol để tạo ra sản phẩm imin thô (342 mg), được sử dụng mà không cần tinh chế. Imin thô (70 mg) được kết hợp với DMF (1 mL) và MeOH (1 mL) và được xử lý với 2 đương lượng của natri borohydrit ở nhiệt độ phòng. Sau 3 giờ, nước được thêm, và chất kết tủa được tách được gom bằng cách lọc hút, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 42 (63 mg) là chất bột. ¹H-NMR (500MHz, DMSO): 11,46 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,00 (t, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,67 (m, 3H), 4,17 (d, 2H), 2,15 (s, 6H).

Ví dụ tham chiếu 43

Tổng hợp 3-((3-xyanophenyl)amino)-5-((4-hydroxy-3,5-dimetylbenzyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 43



43

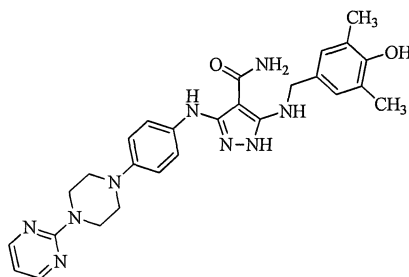
Hợp chất trung gian 5-amino-3-((3-xyanophenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

5-amino-3-((3-xyanophenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit (250 mg) được tạo huyền phù trong EtOH (5 mL) và piperidin (5 giọt). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 1,4 đương lượng của 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt được thêm. Sau 22 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được gội bằng etanol để tạo ra sản phẩm imin thô (342 mg), được sử dụng mà không cần tinh chế. Imin thô (64 mg) được kết hợp với DMF (1 mL) và MeOH (1 mL) và được xử lý với 2 đương lượng của natri borohydrit ở nhiệt độ phòng. Sau 3 giờ, nước được thêm, và chất kết tủa được tách được gom bằng cách lọc hút, được rửa bằng nước, và được làm

khô để thu được hợp chất 43 (47mg) là chất bột. $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO): 9,01 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,16 (d, 2H), 6,93 (s, 2H), 6,74 (m, 3H), 4,18 (d, 2H), 2,15 (s, 6H).

Ví dụ tham chiếu 44

Tổng hợp 5-((4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)amino)-3-((4-(4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 44



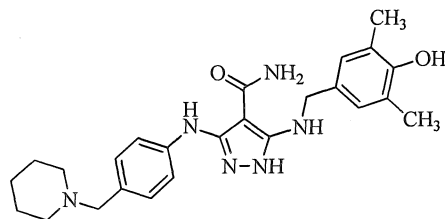
44

Hợp chất trung gian 5-amino-3-((4-(4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

5-amino-3-((4-(4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit (104.4 mg) được tạo huyền phù trong EtOH (5 mL) và piperidin (5 giọt). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 1,5 đương lượng của 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt được thêm. Sau 24 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được gội bằng ethanol để tạo ra sản phẩm imin thô (141 mg), được sử dụng mà không cần tinh chế. Imin thô (109 mg) được kết hợp với DMF (1 mL) và MeOH (3 mL) và được xử lý với 2 đương lượng của natri borohydrit ở nhiệt độ phòng. Sau 18 giờ, nước được thêm, và chất kết tủa được tách được gom bằng cách lọc hút, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 44 (109 mg) là chất bột. $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO): 11,38 (s, 1H), 8,38 (m, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,16 (d, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,87 (d, 2H), 6,64 (m, 4H), 4,16 (d, 2H), 3,86 (t, 4H), 3,05 (t, 4H), 2,14 (s, 6H).

Ví dụ tham chiếu 45

Tổng hợp 5-((4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)amino)-3-((4-(piperidin-1-ylmethyl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 45



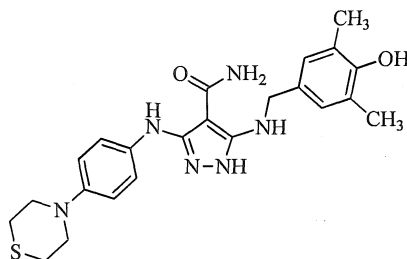
45

Hợp chất trung gian 5-amino-3-((4-(piperidin-1-ylmethyl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

5-amino-3-((4-(piperidin-1-ylmethyl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit (150 mg) được tạo huyền phù trong EtOH (3 mL) và piperidin (0.5 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 1,4 đương lượng của 3,5-dimethyl-4-hydroxybenzaldehyt được thêm. Sau 18 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được gội bằng ethanol để tạo ra sản phẩm imin thô (145 mg), được sử dụng mà không cần tinh chế. Imin thô (100 mg) được kết hợp với DMF (2 mL) và MeOH (1 mL) và được xử lý với 2 đương lượng của natri borohydrit ở nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, nước được thêm, và chất kết tủa được tách được gom bằng cách lọc hút, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 45 (100 mg) là chất bột. ¹H-NMR (500MHz, DMSO): 11,48 (s, 1H), 7,14 (s, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,65 (s, 3H), 4,17 (s, 2H), 3,28 (s, 4H), 2,27 (s, 4H), 2,14 (s, 6H), 1,46 (m, 4H), 1,36 (m, 2H).

Ví dụ 46

Tổng hợp 5-((4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)amino)-3-((4-thiomorpholinophenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 46

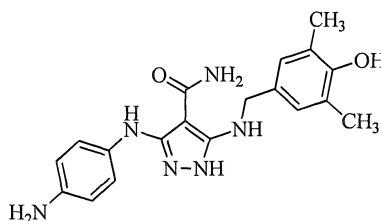


Hợp chất trung gian 5-amino-3-((4-thiomorpholinophenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

5-amino-3-((4-thiomorpholinophenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit (389 mg) được tạo huyền phù trong EtOH (10 mL) và axetic axit (0,5 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 1,5 đương lượng của 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt được thêm. Sau 16 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được gội bằng etanol để tạo ra sản phẩm imin thô (497 mg), được sử dụng mà không cần tinh chế. Imin thô (135 mg) được kết hợp với DMF (6 mL) và MeOH (2 mL) và được xử lý với 2 đương lượng của natri borohydrit ở nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, nước được thêm, và sản phẩm thô được nghiền nhỏ với EtOH ở 80 °C trong 1 giờ. Chất kết tủa được gom bằng cách lọc hút, được rửa bằng EtOH, và được làm khô để thu được hợp chất 46 (105 mg) là chất bột. ¹H-NMR (500MHz, DMSO): 11,38 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,14 (d, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,81 (d, 2H), 6,63 (m, 3H), 4,16 (d, 2H), 3,28 (m, 4H), 2,68 (m, 4H), 2,14 (s, 6H).

Ví dụ tham chiếu 47

Tổng hợp 3-((4-aminophenyl)amino)-5-((4-hydroxy-3,5-dimetylbenzyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 47



47

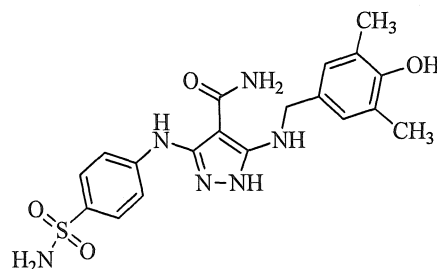
Hợp chất trung gian 5-amino-3-((4-nitrophenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

5-amino-3-((4-nitrophenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit (1,006 g) được tạo huyền phù trong EtOH (3 mL) và piperidin (5 giọt). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt

ở 80°C trong khi khuấy, và 1,5 đương lượng của 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt được thêm. Sau 24 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được gội bằng etanol để tạo ra sản phẩm imin thô (1,308 g) được sử dụng mà không cần tinh chế. Imin thô (100 mg) được kết hợp với DMF (0,5 mL) và MeOH (1 mL) và được xử lý với 2 đương lượng của natri borohydrit ở nhiệt độ phòng. Sau 2 giờ, nước được thêm, và chất kết tủa được tách được gom bằng cách lọc hút, được rửa bằng nước. Chất kết tủa này được hòa tan trong MeOH (1 mL) và THF (2 mL), được xử lý với 10% Paladi trên Cacbon (20 mg) và được khuấy dưới khí quyển hydro (30 psi). Huyền phù được gom bằng cách hút và sau đó được tái tinh thể hóa từ DMSO và nước để thu được hợp chất 47 (18 mg). ¹H-NMR (500MHz, DMSO): 11,28 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 6,91 (s, 4H), 6,60 (s, 3H), 6,46 (d, J=9, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,15 (d, J=6, 2H), 2,14 (s, 6H).

Ví dụ tham chiếu 48

Tổng hợp 5-((4-hydroxy-3,5-dimetylbenzyl)amino)-3-((4-sulfamoylphenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 48



48

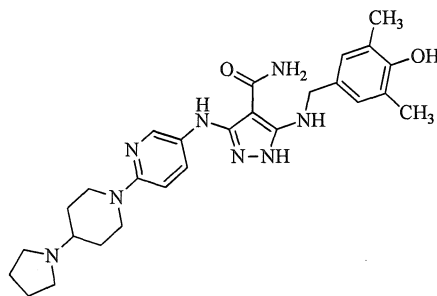
Hợp chất trung gian 5-amino-3-((4-sulfamoylphenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

5-amino-3-((4-sulfamoylphenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit (230 mg) được tạo huyền phù trong EtOH (5 mL) và piperidin (5 giọt). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 1,5 đương lượng của 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt được thêm. Sau 60 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được gội bằng etanol để tạo ra imin thô, mà được kết hợp với DMF (1 mL) và MeOH (3 mL) và được

xử lý với 2 đương lượng của natri borohydrit ở nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, nước được thêm, và chất kết tủa được tách được gom bằng cách lọc hút, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 48 (244 mg) là chất bột. $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO): 11,65 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,62 (d, $J=9$, 2H), 7,31 (d, $J=9$, 2H), 7,05 (s, 2H), 6,93 (s, 2H), 6,73 (m, 3H), 4,18 (d, $J=6$, 2H), 2,15 (s, 6H).

Ví dụ tham chiếu 49

Tổng hợp 5-((4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)amino)-3-((6-(4-(pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 49



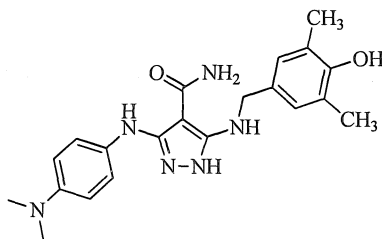
49

Hợp chất trung gian 5-amino-3-((6-(4-(pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

5-amino-3-((6-(4-(pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit (46 mg) được tạo huyền phù trong EtOH (5 mL) và piperidin (5 giọt). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 1,5 đương lượng của 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt được thêm. Sau 36 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được gội bằng etanol để tạo ra sản phẩm imin thô, mà được kết hợp với DMF (1,5 mL) và MeOH (2,5 mL) và được xử lý với 2 đương lượng của natri borohydrit ở nhiệt độ phòng. Sau 48 giờ, nước được thêm, và chất kết tủa được tách được gom bằng cách lọc hút, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 49 (29 mg) là chất bột. $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO): 8,21 và 8,15 (s, s, 3H), 7,60 và 7,54 (d, s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,81 và 6,73 (d, $J=9$ Hz, d, $J=9$ Hz, 1H), 6,69 và 6,66 (s, s, 3H), 4,16, 4,05 và 3,99 (m, m, m, 4H), 2,74 (m, 3H), 2,14 (s, 6H), 1,87 (d, $J=10$ Hz, 2H), 1,67 (s, 4H), 1,38 (m, 2H).

Ví dụ tham chiếu 50

Tổng hợp 3-((4-(dimethylamino)phenyl)amino)-5-((4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 50



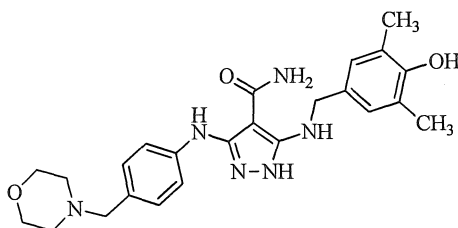
50

Hợp chất trung gian 5-amino-3-((4-(dimethylamino)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

5-amino-3-((4-(dimethylamino)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit (95 mg) được tạo huyền phù trong EtOH (5 mL) và piperidin (5 giọt). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 1,5 đương lượng của 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt được thêm. Sau 22 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được gội bằng etanol để tạo ra sản phẩm imin thô, mà được kết hợp với DMF (0,5 mL) và MeOH (2,5 mL) và được xử lý với 2 đương lượng của natri borohydrit ở nhiệt độ phòng. Sau 3 giờ, nước được thêm, và chất kết tủa được tách được gom bằng cách lọc hút, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 50 (93 mg) là chất bột. ¹H-NMR (500MHz, DMSO): 11,33 (s, 1H), 8,15 (m, 2H), 7,13 (d, J=7, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,65 (m, 5H), 4,16 (d, J=6, 2H), 2,77 (s, 6H), 2,14 (s, 6H).

Ví dụ tham chiếu 51

Tổng hợp 5-((4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)amino)-3-((4-(morpholinometyl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 51

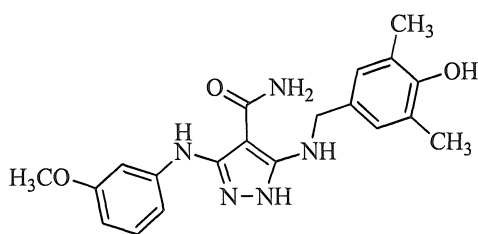


Hợp chất trung gian 5-amino-3-((4-(morpholinometyl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

5-amino-3-((4-(morpholinometyl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit (122 mg) được tạo huyền phù trong EtOH (5 mL) và piperidin (5 giọt). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 1,5 đương lượng của 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt được thêm. Sau 24 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được gội bằng etanol để tạo ra sản phẩm imin thô, mà được kết hợp với DMF (1 mL) và MeOH (3 mL) và được xử lý với 2 đương lượng của natri borohydrit ở nhiệt độ phòng. Sau 24 giờ, nước được thêm, và chất kết tủa được tách được gom bằng cách lọc hút, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 51 (110 mg) là chất bột. ¹H-NMR (500MHz, DMSO): 11,48 (s, 1H) 8,54 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,16 (d, J=8, 2H), 7,08 (d, J=8, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,66 (s, 3H), 4,17 (d, J=6, 2H), 3,55 (m, 4H), 2,31 (s, 4H), 2,14 (s, 6H).

Ví dụ tham chiếu 52

Tổng hợp 5-((4-hydroxy-3,5-dimetylbenzyl)amino)-3-((3-metoxypheyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 52



52

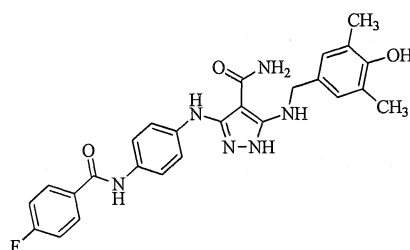
Hợp chất trung gian 5-amino-3-((3-metoxypheyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

5-amino-3-((3-metoxypheyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit (122 mg) được tạo huyền phù trong EtOH (3 mL) và axetic axit (5 giọt). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 1,5 đương lượng của 3,5-dimetyl-4-

hydroxybenzaldehyt được thêm. Sau 24 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được giội bằng etanol để tạo ra sản phẩm imin thô, mà sau đó được kết hợp với DMF (0,5 mL) và MeOH (2,5 mL) và được xử lý với 2 đương lượng của natri borohydrit ở nhiệt độ phòng. Sau 4 giờ, nước được thêm, và chất kết tủa được tách được gom bằng cách lọc hút, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 52 (35 mg) là chất bột. $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO): 11,52 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,05 (t, $J=9$ Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,69 (m, 4H), 6,33 (d, $J=8$ Hz, 1H), 4,17 (d, $J=6$ Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,14 (s, 6H).

Ví dụ tham chiếu 53

Tổng hợp 3-((4-(4-flobenzamido)phenyl)amino)-5-((4-hydroxy-3,5-dimetylbenzyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 53



53

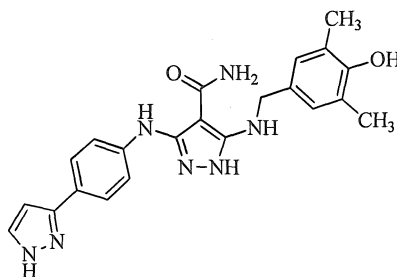
Hợp chất trung gian 5-amino-3-((4-(4-flobenzamido)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

5-amino-3-((4-(4-flobenzamido)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit (84 mg) được tạo huyền phù trong EtOH (5 mL) và piperidin (5 giọt). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 1,5 đương lượng của 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt được thêm. Sau 18 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được giội bằng etanol để tạo ra sản phẩm imin thô, mà sau đó được kết hợp với DMF (1 mL) và MeOH (2 mL) và được xử lý với 2 đương lượng của natri borohydrit ở nhiệt độ phòng. Sau 15 phút, nước được thêm, và chất kết tủa được tách được gom bằng cách lọc hút, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 53 (97 mg) là chất bột. $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO): 11,47 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,16 (s, 1H),

8,01 (m, 2H), 7,54 (d, J=9, 2H), 7,34 (t, J=18 Hz, 2H), 7,23 (d, J=9 Hz, 2H), 6,93 (s, 2H), 6,68 (s, 3H), 8,18 (d, J=6 Hz, 2H), 2,15 (s, 6H).

Ví dụ 54

Tổng hợp 3-((4-(1H-pyrazol-3-yl)phenyl)amino)-5-((4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 54



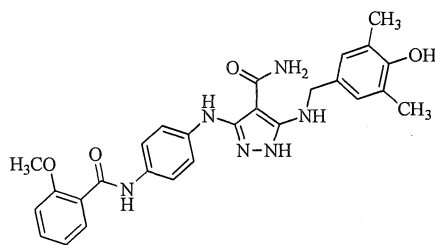
54

Hợp chất trung gian 3-((4-(1H-pyrazol-3-yl)phenyl)amino)-5-amino-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

3-((4-(1H-pyrazol-3-yl)phenyl)amino)-5-amino-1H-pyrazol-4-carboxamit (515 mg) được tạo huyền phù trong EtOH (5 mL) và piperidin (5 giọt). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 1,5 đương lượng của 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt được thêm. Sau 24 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được gội bằng etanol để tạo ra sản phẩm imin thô mà sau đó được kết hợp với DMF (0,5 mL) và MeOH (1,5 mL) và được xử lý với 2 đương lượng của natri borohydrit ở nhiệt độ phòng. Sau 24 giờ, nước được thêm, và chất kết tủa được tách được gom bằng cách lọc hút, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 54 (19 mg) là chất bột. ¹H-NMR (500MHz, DMSO): 13,02 (rộng s, .4H), 12,65 (rộng s, .6H), 11,52 (s, 1H), 8,90-8,60 (2 rộng s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,80-7,18 (m, 5H), 6,93 (s, 2H), 6,69 (s, 3H), 6,53 (m, 1H), 4,18 (d, 2H), 2,15 (s, 6H).

Ví dụ tham chiếu 55

Tổng hợp 5-((4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)amino)-3-((4-(2-metoxymetamido)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 55



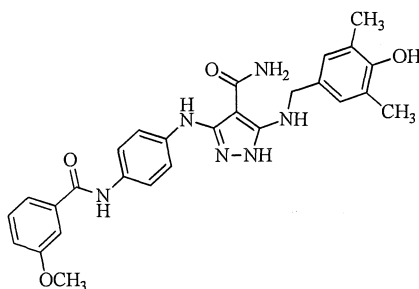
55

5-amino-3-((4-(2-methoxybenzamido)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

5-amino-3-((4-(2-methoxybenzamido)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit (49 mg) được tạo huyền phù trong EtOH (5 mL) và piperidin (5 giọt). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 1,5 đương lượng của 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt được thêm. Sau 22 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được gội bằng etanol để tạo ra sản phẩm imin thô mà sau đó được kết hợp với DMF (0,5 mL) và MeOH (2,5 mL) và được xử lý với 2 đương lượng của natri borohydrit ở nhiệt độ phòng. Sau 3 giờ, nước được thêm, và chất kết tủa được tách được gom bằng cách lọc hút, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 54 (34 mg) là chất bột. ¹H-NMR (500MHz, DMSO): 11,46 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,65 (d, J=7 Hz, 1H), 7,54 (d, J=9 Hz, 2H), 7,48 (t, J=8 Hz, 1H), 7,23 (d, J=9 Hz, 2H), 7,16 (d, J=8 Hz, 1H), 7,05 (t, J=8 Hz, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,68 (s, 3H), 4,18 (d, J=6 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,15 (s, 6H).

Ví dụ tham chiếu 56

Tổng hợp 5-((4-hydroxy-3,5-dimetylbenzyl)amino)-3-((4-(3-methoxybenzamido)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 56



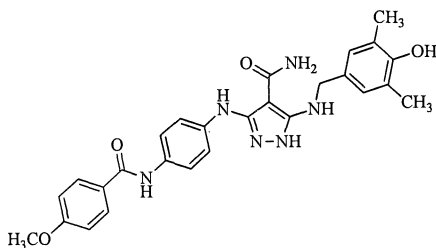
56

Hợp chất trung gian 5-amino-3-((4-(3-metoxibenzamido)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

5-amino-3-((4-(3-metoxibenzamido)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit (85 mg) được tạo huyền phù trong EtOH (5 mL) và piperidin (5 giọt). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 1,5 đương lượng của 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt được thêm. Sau 22 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được gội bằng ethanol để tạo ra sản phẩm imin thô mà sau đó được kết hợp với DMF (0,5 mL) và MeOH (2,5 mL) và được xử lý với 2 đương lượng của natri borohydrit ở nhiệt độ phòng. Sau 6 giờ, nước được thêm, và chất kết tủa được tách được gom bằng cách lọc hút, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 56 (75 mg) là chất bột. ¹H-NMR (500MHz, DMSO): 11,82 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,47 (m, 1H), 7,42 (t, J=8 Hz, 1H), 7,23 (d, J=8 Hz, 2H), 7,13 (dd, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,68 (s, 3H), 4,18 (d, J=6 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,15 (s, 6H).

Ví dụ tham chiếu 57

Tổng hợp 5-((4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)amino)-3-((4-(4-metoxibenzamido)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 57



57

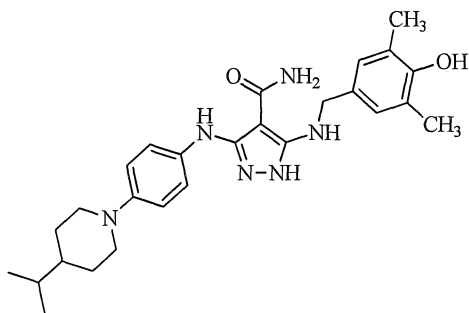
Hợp chất trung gian 5-amino-3-((4-(4-metoxibenzamido)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

5-amino-3-((4-(4-metoxibenzamido)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit (73 mg) được tạo huyền phù trong EtOH (5 mL) và piperidin (5 giọt). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 1,5 đương lượng của 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt được thêm. Sau 22 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến

nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được giội bằng etanol để tạo ra sản phẩm imin thô mà sau đó được kết hợp với DMF (0,5 mL) và MeOH (2,5 mL) và được xử lý với 2 đương lượng của natri borohydrit ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, nước được thêm, và chất kết tủa được tách được gom bằng cách lọc hút, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 57 (69 mg) là chất bột. $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO): 11,80 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,54 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,93 (s, 2H), 6,68 (s, 3H), 4,18 (d, $J=6$ Hz, 2H), 3,84 (m, 3H), 2,15 (s, 1H).

Ví dụ 58

Tổng hợp 5-((4-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)amino)-3-((4-(4-isopropylpiperidin-1-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 58



58

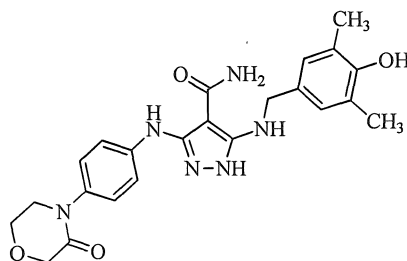
Hợp chất trung gian 5-amino-3-((4-(4-isopropylpiperidin-1-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

5-amino-3-((4-(4-isopropylpiperidin-1-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit (151 mg) được tạo huyền phù trong EtOH (5 mL) và piperidin (5 giọt). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 1,5 đương lượng của 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt được thêm. Sau 22 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được giội bằng etanol để tạo ra sản phẩm imin thô mà sau đó được kết hợp với DMF (1 mL) và MeOH (3 mL) và được xử lý với 2 đương lượng của natri borohydrit ở nhiệt độ phòng. Sau 24 giờ, nước được thêm, và chất kết tủa được tách được gom bằng cách lọc hút, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 58 (142 mg) là chất bột. $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO): 11,36 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,12

(d, J=9 Hz, 2H), 6,92 (s, 2H), 8,79 (d, J=9 Hz, 2H), 6,63 (m, 3H), 4,16 (d, J=6 Hz, 2H), 5,50 (d, J=12 Hz, 2H), 2,46 (m, 2H), 2,14 (s, 6H), 1,71 (d, 2H), 1,44 (m, 1H), 1,28 (m, 2H), 1,08 (m, 1H), 0,88 (d, J=7 Hz, 6H).

Ví dụ 59

Tổng hợp 5-((4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)amino)-3-((4-(3-oxomorpholino)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 59



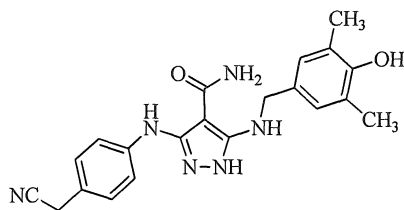
59

Hợp chất trung gian 5-amino-3-((4-(3-oxomorpholino)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

5-amino-3-((4-(3-oxomorpholino)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit (400 mg) được tạo huyền phù trong EtOH (8 mL) và piperidin (5 giọt). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 1,4 đương lượng của 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt được thêm. Sau 20 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được gội bằng etanol để tạo ra sản phẩm imin thô. Một số trong các imin thô (50 mg) được kết hợp với DMF (1 mL) và MeOH (1 mL) và được xử lý với 2 đương lượng của natri borohydrit ở nhiệt độ phòng. Sau 18 giờ, nước được thêm, và chất kết tủa được tách được gom bằng cách lọc hút, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 59 (36 mg) là chất bột. ¹H-NMR (500MHz, DMSO): 2,15 (s, 6H), 3,64 (t, 2H), 3,94 (t, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,18 (d, 2H), 6,68 (m, 3H), 6,93 (s, 2H), 7,15 (t, 2H), 7,22 (d, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 11,53 (s, 1H).

Ví dụ tham chiếu 61

Tổng hợp 3-((4-(xyanometyl)phenyl)amino)-5-((4-hydroxy-3,5-dimetylbenzyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 61



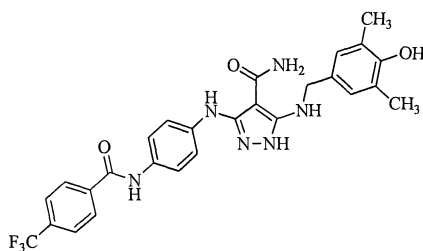
61

Hợp chất trung gian 5-amino-3-((4-(xyanometyl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

5-amino-3-((4-(xyanometyl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit (86 mg) được tạo huyền phù trong EtOH (5 mL) và axetic axit (5 giọt). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 1,5 đương lượng của 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt được thêm. Sau 24 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được giội bằng etanol để tạo ra sản phẩm imin thô. Một phần của sản phẩm imin thô sau đó được kết hợp với DMF (0,5 mL) và MeOH (1,5 mL) và được xử lý với 2 đương lượng của natri borohydrit ở nhiệt độ phòng. Sau 2 giờ, nước được thêm, và chất kết tủa được tách được gom bằng cách lọc hút, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 61 (62 mg) là chất bột. $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO): 11,51 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,24 (d, J=9 Hz, 2H), 7,14 (d, J=9 Hz, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,67 (m, 3H), 4,18 (d, J=6 Hz, 2H), 3,87 (s, 2H), 2,15 (s, 6H).

Ví dụ tham chiếu 62

Tổng hợp 5-((4-hydroxy-3,5-dimetylbenzyl)amino)-3-((4-(4-(triflometyl)benzamido)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 62



62

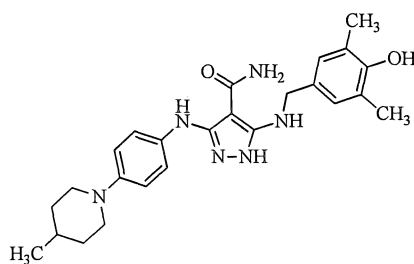
Hợp chất trung gian 5-amino-3-((4-(4-(triflometyl)benzamido)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô

tả cho A2 của ví dụ 1.

5-amino-3-((4-(4-(triflometyl)benzamido)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit (101 mg) được tạo huyền phù trong EtOH (5 mL) và axetic axit (5 giọt). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 1,5 đương lượng của 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt được thêm. Sau 24 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được gội bằng etanol để tạo ra sản phẩm imin thô mà sau đó được kết hợp với DMF (1 mL) và MeOH (3 mL) và được xử lý với 2 đương lượng của natri borohydrit ở nhiệt độ phòng. Sau 2 giờ, nước được thêm, và chất kết tủa được tách được gom bằng cách lọc hút, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 62 (15 mg) là chất bột. ¹H-NMR (500MHz, DMSO): 11,48 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,13 (d, J=8 Hz, 2H), 7,90 (d, J=9 Hz, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,25 (d, J=7 Hz, 2H), 6,93 (s, 2H), 6,69 (s, 3H), 4,18 (d, J=7 Hz, 2H), 2,15 (s, 6H).

Ví dụ 63

Tổng hợp 5-((4-(4-hydroxy-3,5-dimetylbenzyl)amino)-3-((4-(4-metylpiperidin-1-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit 63



63

Hợp chất trung gian 5-amino-3-((4-(4-metylpiperidin-1-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế theo cách cơ bản tương tự với cách được mô tả cho A2 của ví dụ 1.

5-amino-3-((4-(4-metylpiperidin-1-yl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamit (114 mg) được tạo huyền phù trong EtOH (5 mL) và piperidin (5 giọt). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy, và 1,5 đương lượng của 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehyt được thêm. Sau 21 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tách được gom bằng cách lọc hút và được gội bằng

etanol để tạo ra sản phẩm imin thô, mà sau đó được kết hợp với DMF (0,5 mL) và MeOH (2 mL) và được xử lý với 2 đương lượng của natri borohydrit ở nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, nước được thêm, và chất kết tủa được tách được gom bằng cách lọc hút, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 63 (30 mg) là chất bột. $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO): 11,36 (s, 1H), 8,21 (s, 2H), 8,12 (s, 2H), 7,10 (s, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,79 (d, 2H), 6,62 (s, 2H), 4,16 (d, 2H), 3,43 (d, 2H), 2,54 (s, 1H), 2,14 (s, 6H), 1,67 (d, 2H), 1,43 (m, 1H), 1,26(m, 2H), 0,93 (d, 3H).

Ví dụ I

Dữ liệu khối phổ cho các chất ức chế kinaza

Dữ liệu khối phổ cho các chất ức chế kinaza được tóm tắt trong bảng 1 dưới đây.

Bảng 1

Hợp chất	Chế độ ion dương MS (m/z)
1	478
2	471
3	437
4	465
5	472
6	417
7	438
8	451
9	429
10	450
11	439
12	452
13	493
14	465
15	499
16	429
17	512
18	428
19	418
20	382
21	408
22	392
23	532
24	533

Hợp chất	Chế độ ion dương MS (m/z)
25	453
26	466
27	435
28	499
29	464
30	449
31	526
32	485
33	436
34	469
35	364
36	478
37	427
38	391
39	521
40	381
41	456
42	341
43	349
44	514
45	449
46	453
47	367
48	461
49	505
50	395
51	450
52	382
53	489
54	418
55	501
56	499
57	499
58	477
59	451
61	391
62	539
63	449

Ví dụ II

Các thử nghiệm enzyme đối với hoạt tính ức chế kinaza

Đối với hầu hết thử nghiệm, các chủng thể thực khuẩn T7 gắn thẻ kinaza được

điều chế trong vật chủ *E. coli* dẫn xuất từ chủng BL21. *E. coli* được nuôi đến pha tăng trưởng và được nhiễm thể thực khuẩn T7 và được ủ kèm lắc ở 32°C đến khi tiêu. Hợp chất dung giải tế bào được ly tâm và được lọc để loại mảnh tế bào. Kinaza còn lại được tạo ra trong tế bào HEK-293 và tiếp theo được gắn thẻ với DNA để dò PCR định lượng (qPCR).

Hạt từ tính được phủ streptavidin được xử lý với phối tử phân tử nhỏ được biotin hóa trong 30 phút ở nhiệt độ phòng để tạo ra nền ái lực cho thử nghiệm kinaza. Các hạt gắn phối tử được chặn bằng biotin dư và được rửa bằng đệm chặn (SeaBlock (Pierce), 1% BSA, 0,05% Tween 20, 1 mM DTT) để loại phối tử không liên kết và để giảm liên kết không đặc hiệu. Phản ứng liên kết được tập hợp bằng cách kết hợp các kinaza, các hạt ái lực gắn phối tử, và hợp chất thử trong 1x đệm liên kết (20% SeaBlock, 0,17x PBS, 0,05% Tween 20, 6 mM DTT). Tất cả phản ứng được thực hiện trong tấm 96 giếng polystyrene ở thể tích cuối bằng 0,135 mL. Các tấm thử được ủ ở nhiệt độ phòng kèm lắc trong 1 giờ và hạt ái lực được rửa bằng đệm rửa (1x PBS, 0,05% Tween 20). Sau đó các hạt được tạo huyền phù lại trong đệm rửa giải (1x PBS, 0,05% Tween 20, 0,5 μ M phối tử ái lực không biotin hóa) và được ủ ở nhiệt độ phòng kèm khuấy trong 30 phút. Nồng độ của kinaza trong các chất rửa giải được đo bằng qPCR.

Sự pha loãng hàng loạt 11-chấm 3-lần của mỗi hợp chất thử được điều chế trong 100% DMSO ở 100x nồng độ thử cuối và được pha loãng tiếp đến 1x trong thử nghiệm (nồng độ DMSO cuối = 1%). Hầu hết các giá trị K_d được xác định bằng cách sử dụng nồng độ đỉnh của hợp chất = 30,000 nM. Nếu K_d ban đầu được xác định là < 0,5 nM, (nồng độ thấp nhất được thử), phép đo được lặp lại với pha loãng hàng loạt bắt đầu ở nồng độ đỉnh thấp. Mô tả chi tiết hơn của thử nghiệm này có thể tìm thấy trong Fabian, M.A. và cộng sự Nat. Biotechnol. 2005, 23, 329-336.

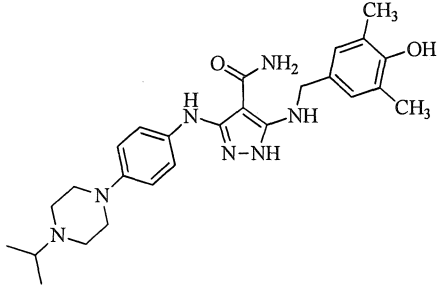
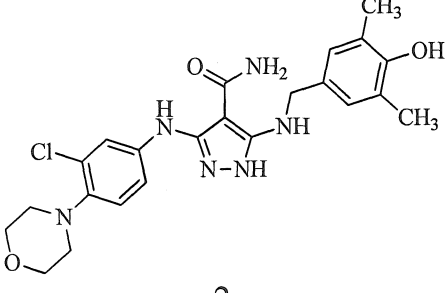
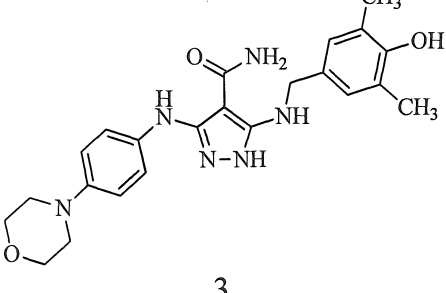
Các kết quả sinh học của ức chế protein vùng kinaza của kinaza RC (RCK) và JAK2 và JAK3 được tóm tắt trong các Bảng 2 và 3, trong đó A thể hiện a K_d of < 50 nM; B thể hiện 50 nM < K_d < 100 nM; C thể hiện 100 nM < K_d < 1000 nM; và D thể hiện a K_d > 1000 nM.

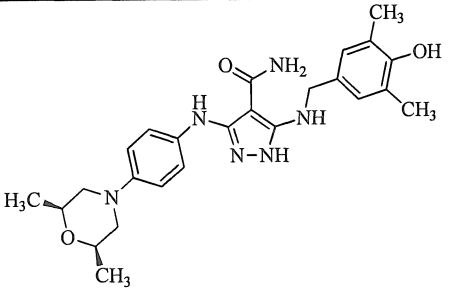
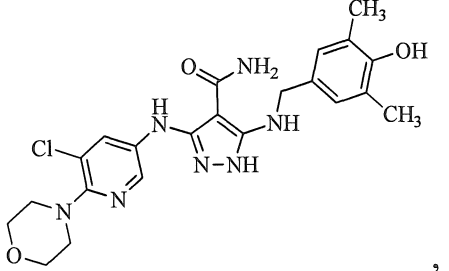
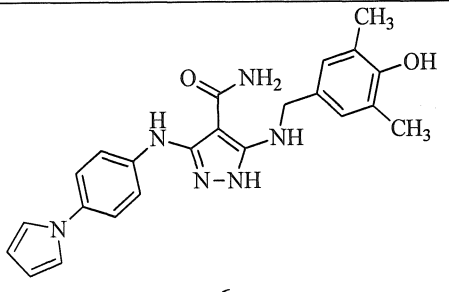
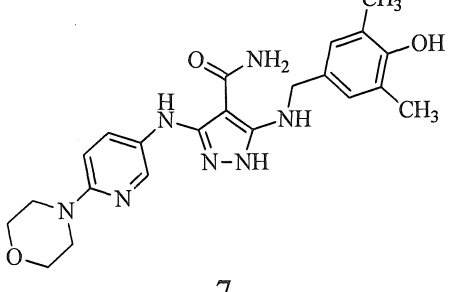
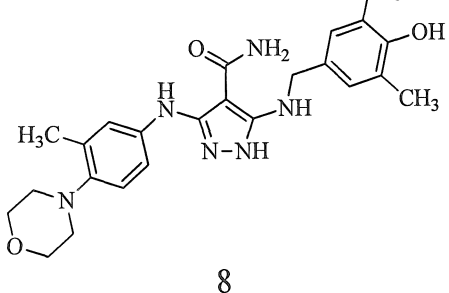
Ngoài ra, sự chọn lọc RCK:JAK2, như được đo bởi tỷ lệ K_d (JAK2): K_d (RCK) được thể hiện như sau: A thể hiện K_d (JAK2): K_d (RCK) >100; B thể hiện 10 < K_d

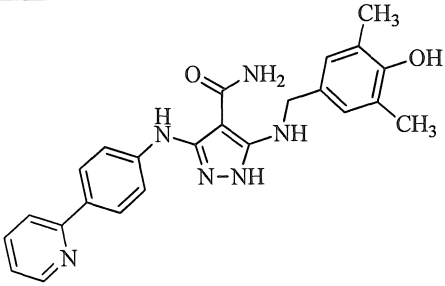
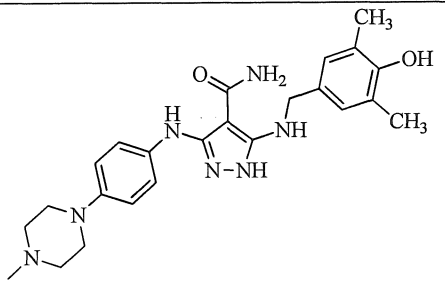
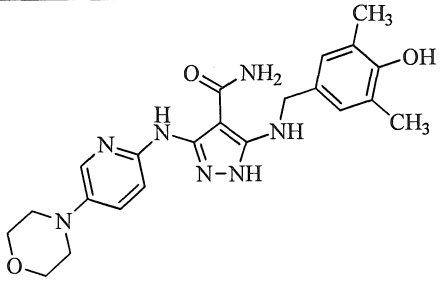
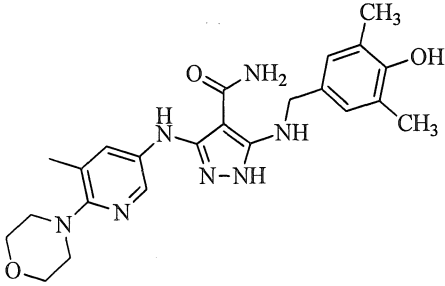
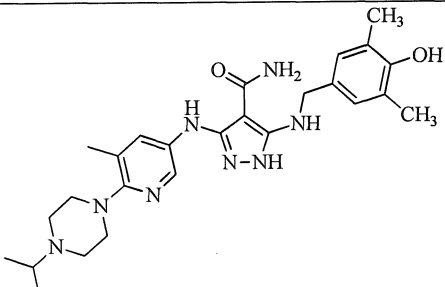
(JAK2): K_d (RCK) < 100; C thể hiện $1 < K_d$ (JAK2): K_d (RCK) < 10; và D thể hiện K_d (JAK2): K_d (RCK) < 1.

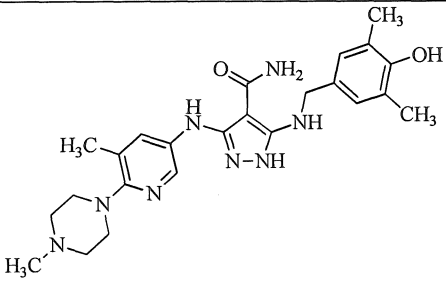
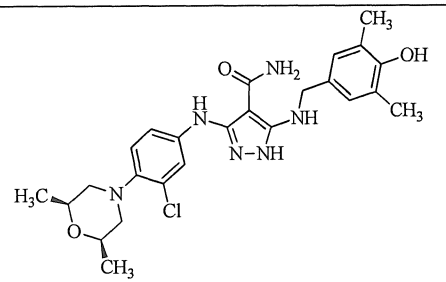
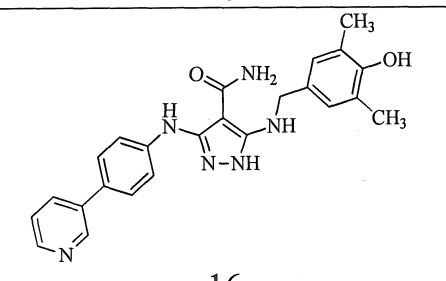
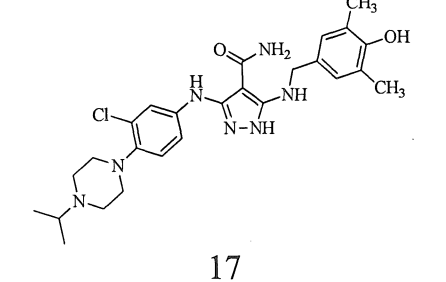
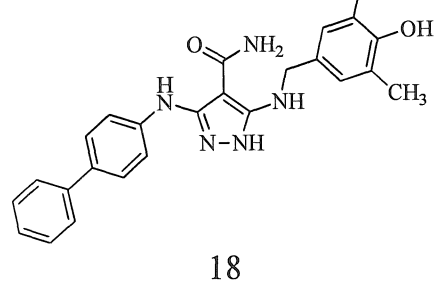
Tương tự, sự chọn lọc RCK:JAK3, như được đo bởi tỷ lệ K_d (JAK3): K_d (RCK) is được thể hiện như sau: A thể hiện K_d (JAK3): K_d (RCK) > 100; B thể hiện $10 < K_d$ (JAK3): K_d (RCK) < 100; C thể hiện $1 < K_d$ (JAK3): K_d (RCK) < 10; và D thể hiện K_d (JAK3): K_d (RCK) < 1.

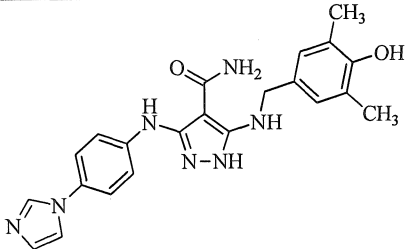
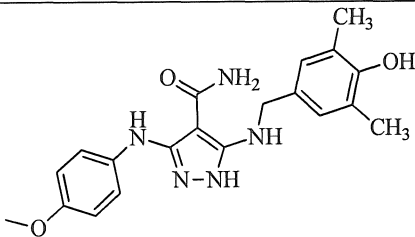
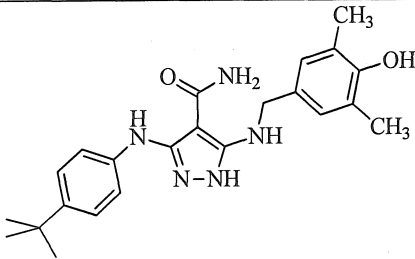
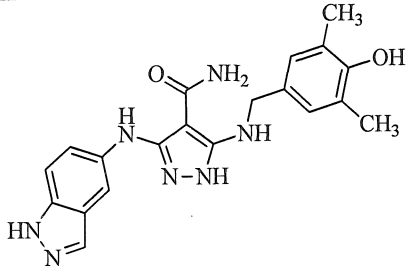
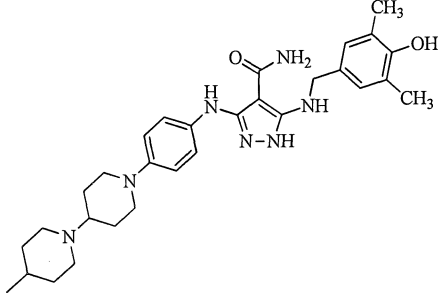
Bảng 2

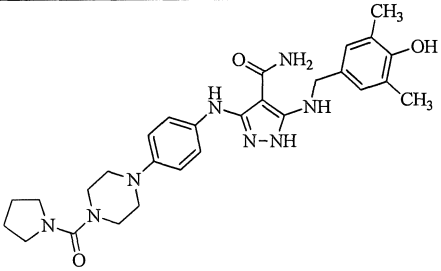
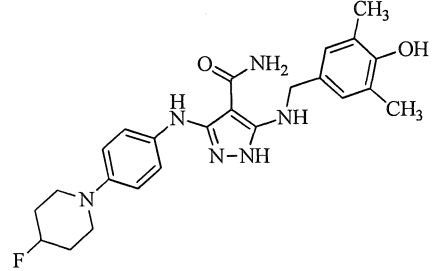
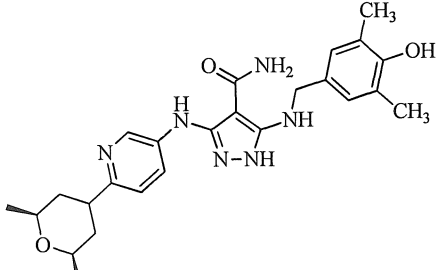
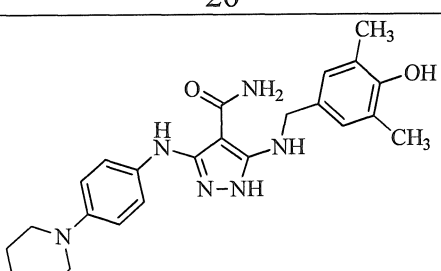
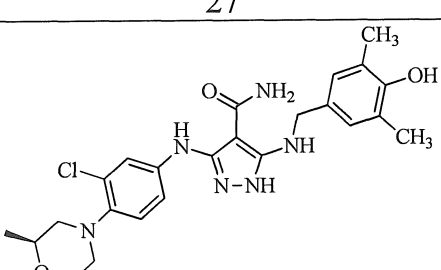
Hợp chất	Mức hoạt tính RCK	Mức hoạt tính JAK2	Mức hoạt tính JAK3	Tỷ lệ chọn lọc RCK: JAK2	Tỷ lệ chọn lọc RCK: JAK3
 1	A	C	C	A	A
 2	A	C	D	B	A
 3	A	C	D	B	A

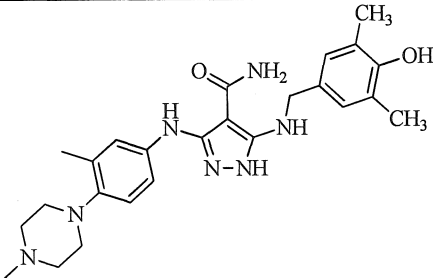
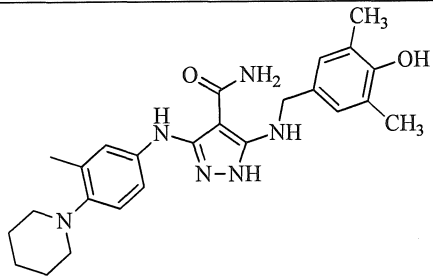
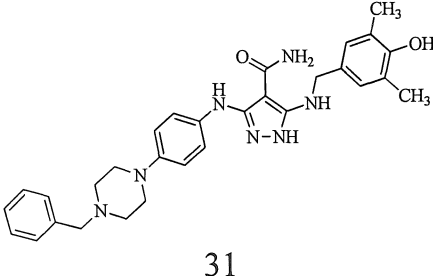
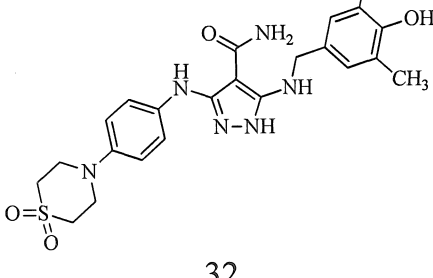
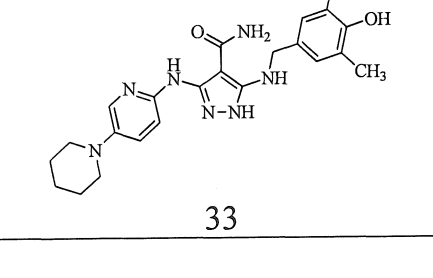
Hợp chất	Mức hoạt tính RCK	Mức hoạt tính JAK2	Mức hoạt tính JAK3	Tỷ lệ chọn lọc RCK: JAK2	Tỷ lệ chọn lọc RCK: JAK3
 4	C	D	D	B	B
 5	C	D	D	B	B
 6	A	D	D	A	A
 7	B	C	D	C	B
 8	B	D	D	B	B

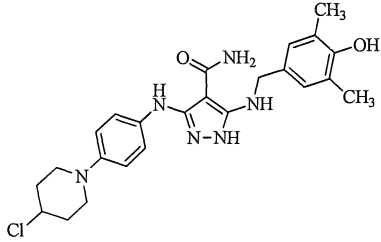
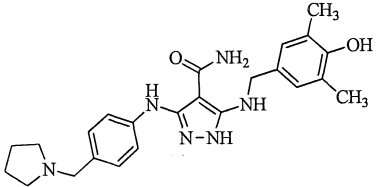
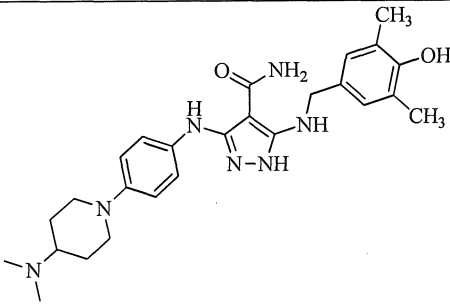
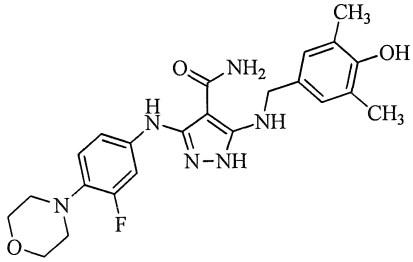
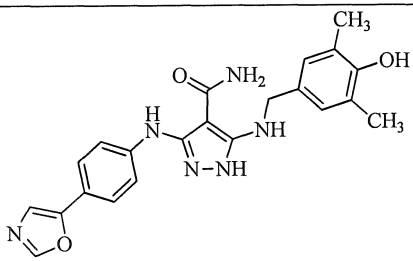
Hợp chất	Mức hoạt tính RCK	Mức hoạt tính JAK2	Mức hoạt tính JAK3	Tỷ lệ chọn lọc RCK: JAK2	Tỷ lệ chọn lọc RCK: JAK3
 9	B	D	D	B	A
 10	B	D	D	B	A
 11	B	C	D	C	B
 12	C	D	D	B	B
 13	D	D	D	B	B

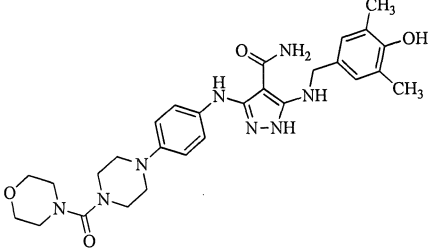
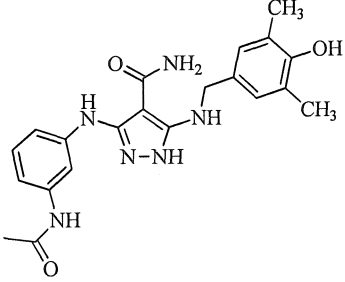
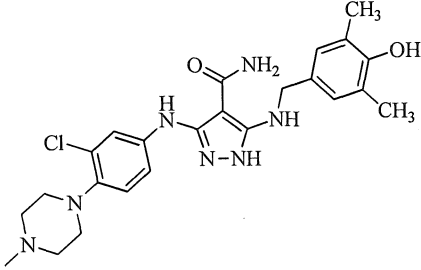
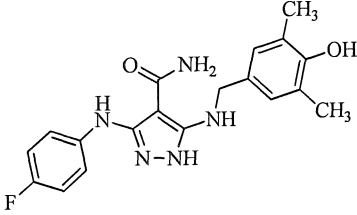
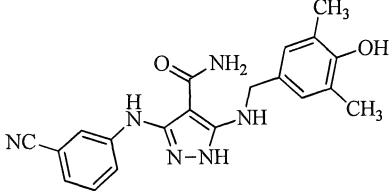
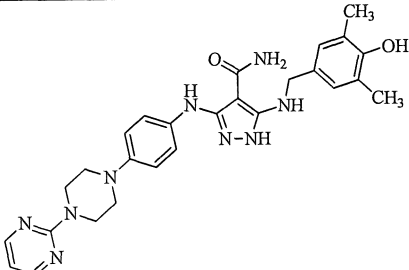
Hợp chất	Mức hoạt tính RCK	Mức hoạt tính JAK2	Mức hoạt tính JAK3	Tỷ lệ chọn lọc RCK: JAK2	Tỷ lệ chọn lọc RCK: JAK3
 14	D	D	D	C	B
 15	B	D	D	B	B
 16	B	D	D	B	B
 17	A	C	C	A	A
 18	D	D	D	C	C

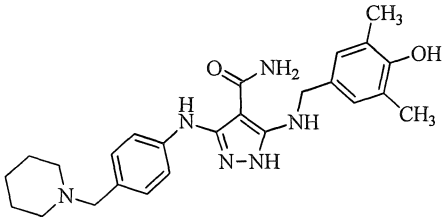
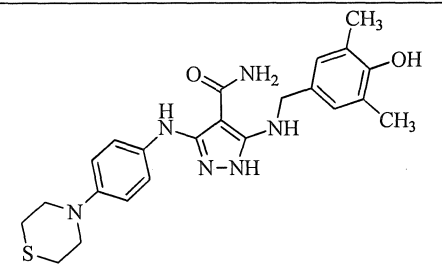
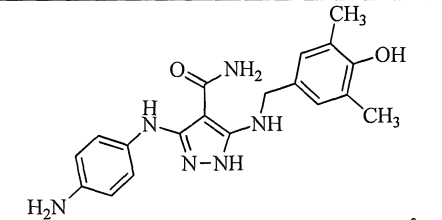
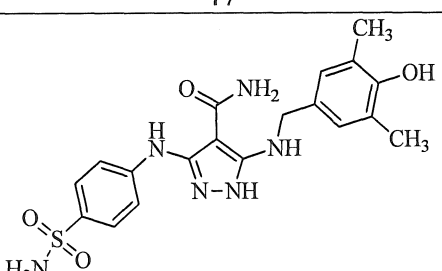
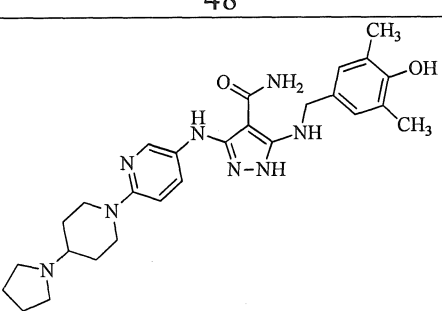
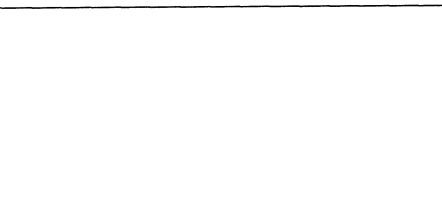
Hợp chất	Mức hoạt tính RCK	Mức hoạt tính JAK2	Mức hoạt tính JAK3	Tỷ lệ chọn lọc RCK: JAK2	Tỷ lệ chọn lọc RCK: JAK3
 19	C	D	D	A	A
 20	C	D	D	C	B
 21	D	D	D	C	--
 22	C	D	D	C	B
 23	A	D	D	B	B

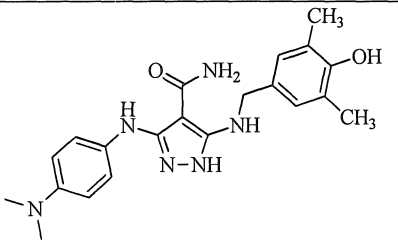
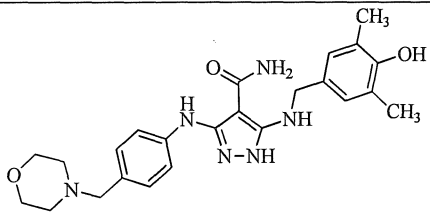
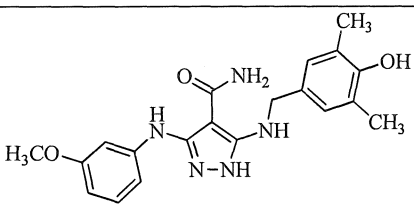
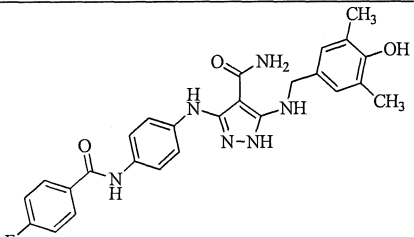
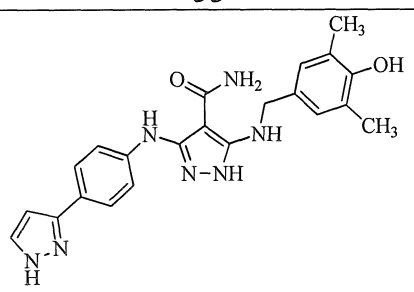
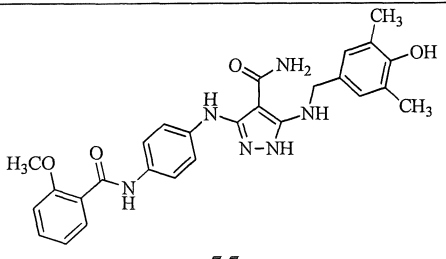
Hợp chất	Mức hoạt tính RCK	Mức hoạt tính JAK2	Mức hoạt tính JAK3	Tỷ lệ chọn lọc RCK: JAK2	Tỷ lệ chọn lọc RCK: JAK3
 24	A	D	D	B	A
 25	C	D	D	C	B
 26	C	D	D	B	B
 27	C	D	D	B	B
 28	B	D	D	B	B

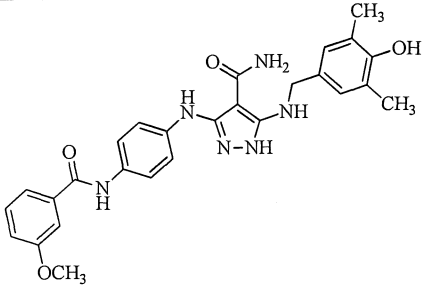
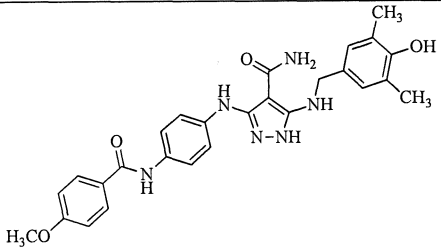
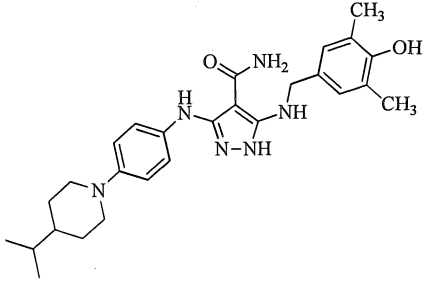
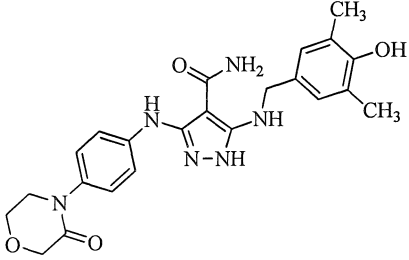
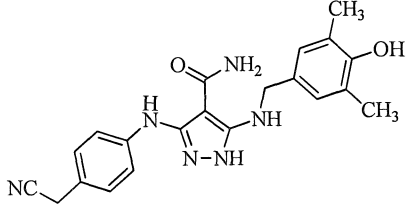
Hợp chất	Mức hoạt tính RCK	Mức hoạt tính JAK2	Mức hoạt tính JAK3	Tỷ lệ chọn lọc RCK: JAK2	Tỷ lệ chọn lọc RCK: JAK3
 29	A	C	D	B	B
 30	B	D	D	B	B
 31	A	D	D	B	B
 32	A	C	C	C	B
 33	B	C	D	C	B

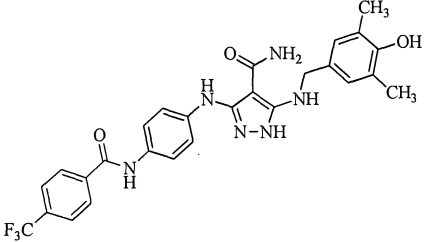
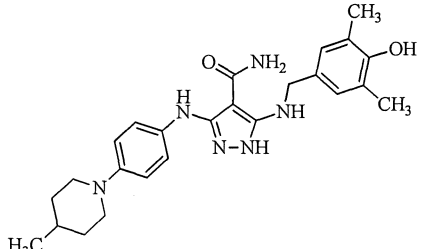
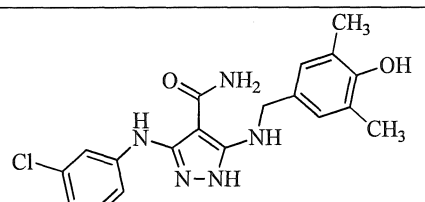
Hợp chất	Mức hoạt tính RCK	Mức hoạt tính JAK2	Mức hoạt tính JAK3	Tỷ lệ chọn lọc RCK: JAK2	Tỷ lệ chọn lọc RCK: JAK3
 34	B	D	D	B	B
 35	B	C	D	C	B
 36	A	C	D	B	A
 37	A	D	D	B	A
 38	C	D	D	A	A

Hợp chất	Mức hoạt tính RCK	Mức hoạt tính JAK2	Mức hoạt tính JAK3	Tỷ lệ chọn lọc RCK: JAK2	Tỷ lệ chọn lọc RCK: JAK3
 39	B	A	A	B	B
 40	D	D	D	C	C
 41	A	C	D	B	A
 42	D	D	D	B	B
 43	D	D	D	D	C
	C	D	D	B	B

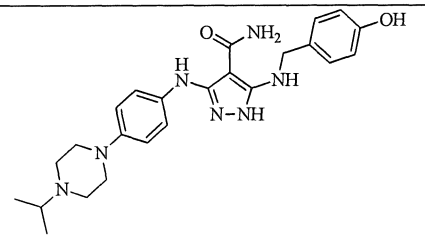
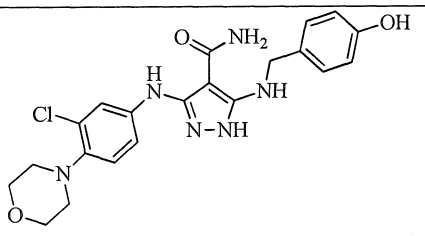
Hợp chất	Mức hoạt tính RCK	Mức hoạt tính JAK2	Mức hoạt tính JAK3	Tỷ lệ chọn lọc RCK: JAK2	Tỷ lệ chọn lọc RCK: JAK3
44					
 44	A	C	C	C	B
 45	A	C	D	B	B
 46	D	D	D	C	C
 47	C	C	D	C	B
 48	A	C	C	A	A
 49					

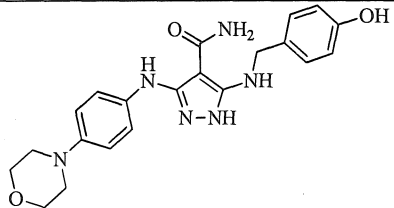
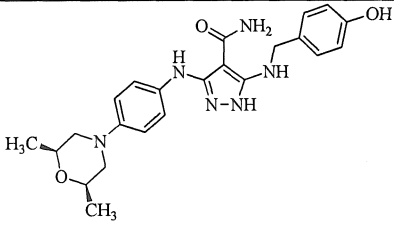
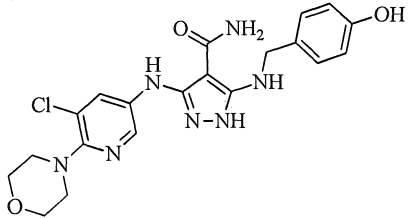
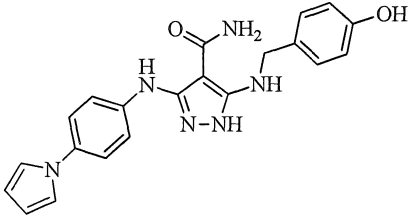
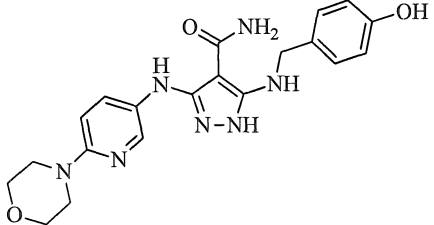
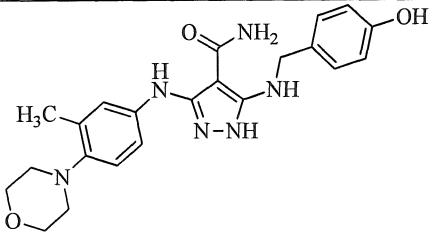
Hợp chất	Mức hoạt tính RCK	Mức hoạt tính JAK2	Mức hoạt tính JAK3	Tỷ lệ chọn lọc RCK: JAK2	Tỷ lệ chọn lọc RCK: JAK3
 50	C	D	D	C	C
 51	A	C	D	B	B
 52	D	D	D	C	C
 53	C	D	D	A	A
 54	C	D	D	B	B
 55	C	D	D	B	B

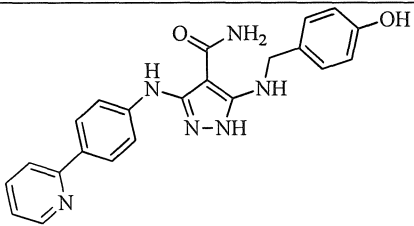
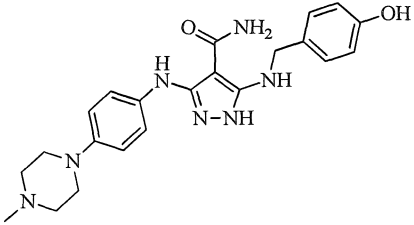
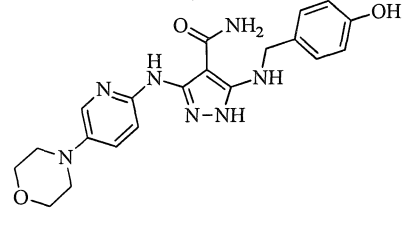
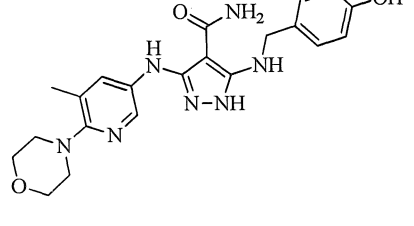
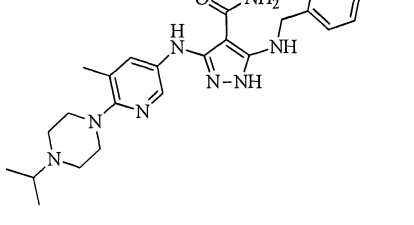
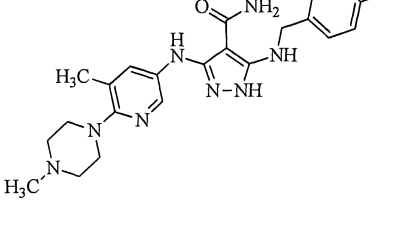
Hợp chất	Mức hoạt tính RCK	Mức hoạt tính JAK2	Mức hoạt tính JAK3	Tỷ lệ chọn lọc RCK: JAK2	Tỷ lệ chọn lọc RCK: JAK3
 56	C	D	D	B	A
 57	B	D	D	A	A
 58	C	D	D	B	B
 59	C	D	D	B	B
 61	D	D	D	C	C

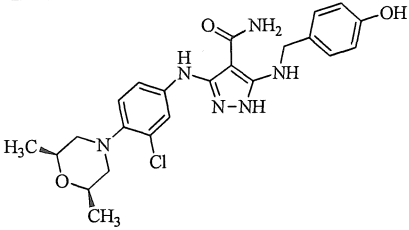
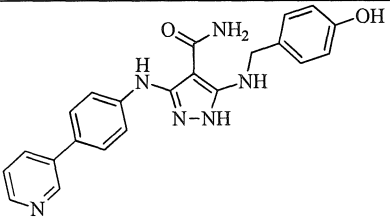
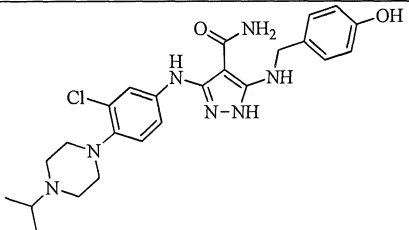
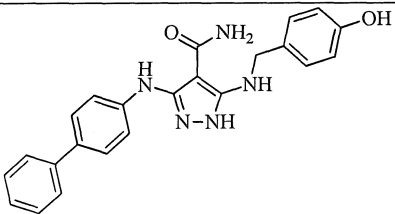
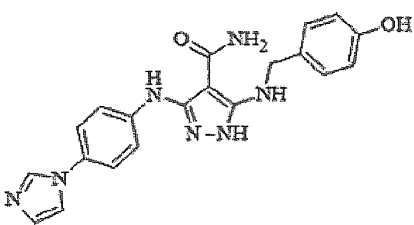
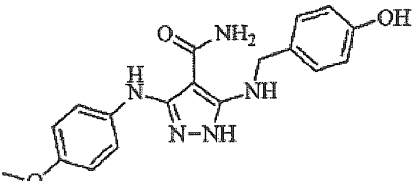
Hợp chất	Mức hoạt tính RCK	Mức hoạt tính JAK2	Mức hoạt tính JAK3	Tỷ lệ chọn lọc RCK: JAK2	Tỷ lệ chọn lọc RCK: JAK3
 62	C	D	D	B	B
 63	C	D	D	B	B
	D	D	D	C	C

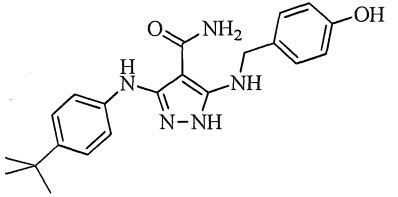
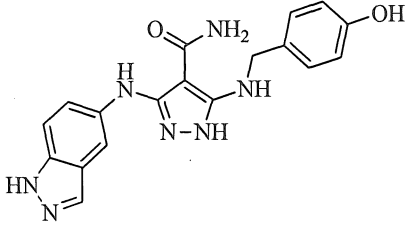
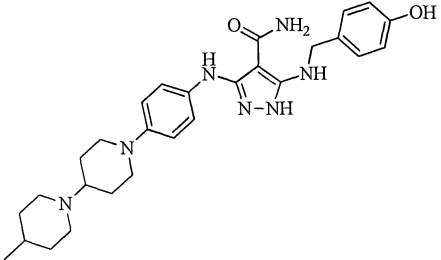
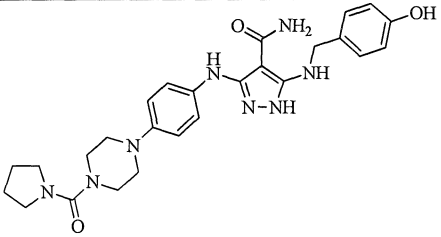
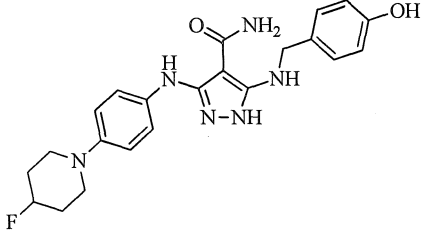
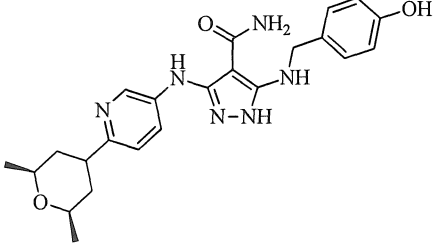
Bảng 3

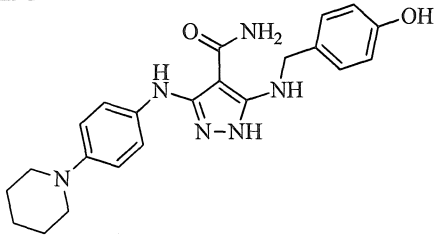
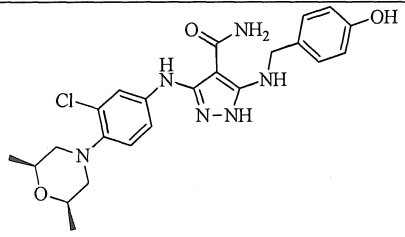
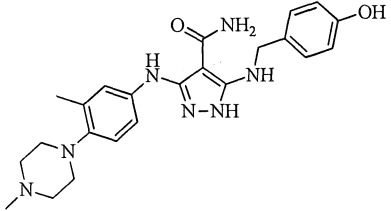
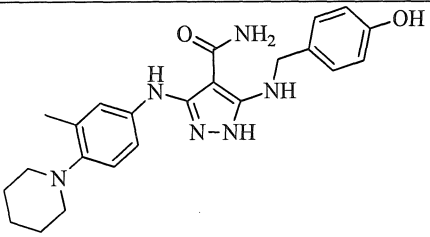
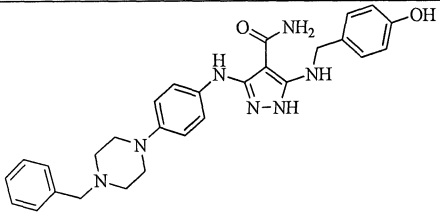
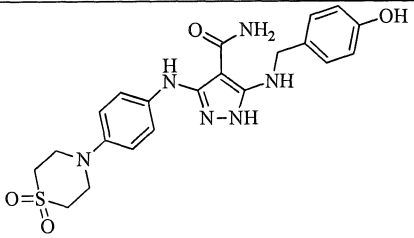
Hợp chất	Mức hoạt tính RCK	Mức hoạt tính JAK2	Mức hoạt tính JAK3	Tỷ lệ chọn lọc RCK: JAK2	Tỷ lệ chọn lọc RCK: JAK3
	A	A	B	C	B
	A	A	A	D	C

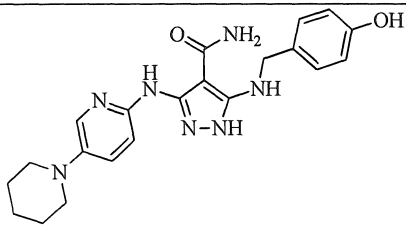
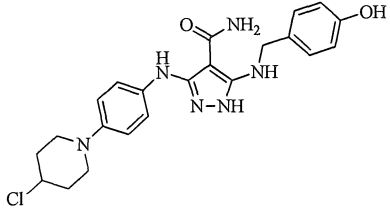
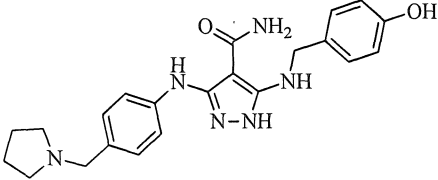
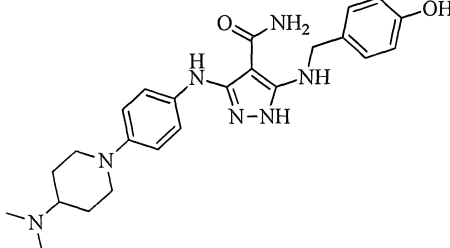
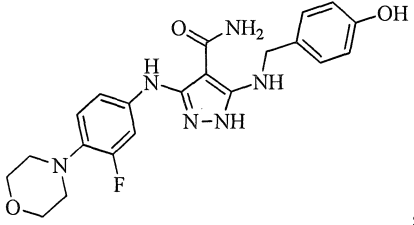
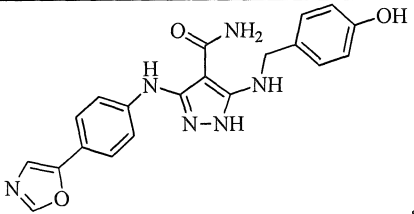
Hợp chất	Mức hoạt tính RCK	Mức hoạt tính JAK2	Mức hoạt tính JAK3	Tỷ lệ chọn lọc RCK: JAK2	Tỷ lệ chọn lọc RCK: JAK3
	A	A	A	D	C
	A	A	A	D	C
	A	A	B	C	C
	A	A	A	D	C
	A	A	A	D	C
	A	N/A	N/A	N/A	N/A

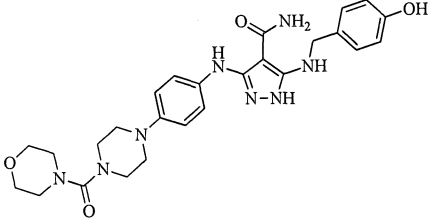
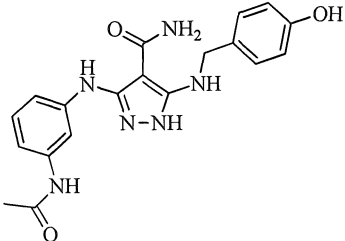
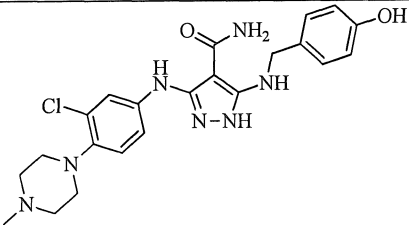
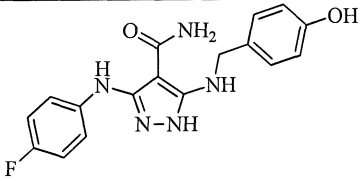
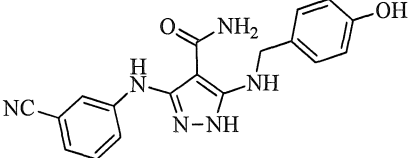
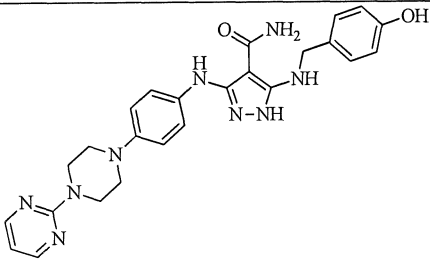
Hợp chất	Mức hoạt tính RCK	Mức hoạt tính JAK2	Mức hoạt tính JAK3	Tỷ lệ chọn lọc RCK: JAK2	Tỷ lệ chọn lọc RCK: JAK3
	A	A	A	D	C
	A	A	A	C	C
	A	A	A	D	D
	A	A	A	D	C
	A	A	A	D	C
	A	A	A	D	C

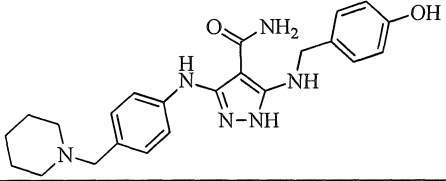
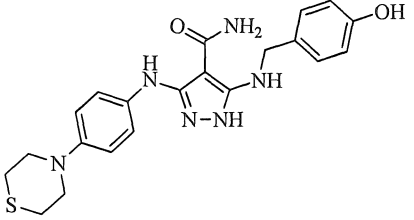
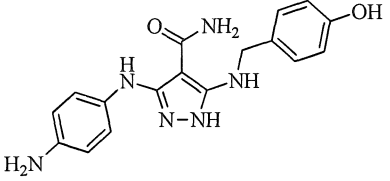
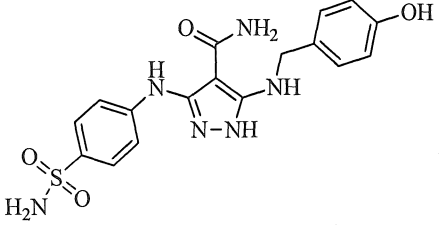
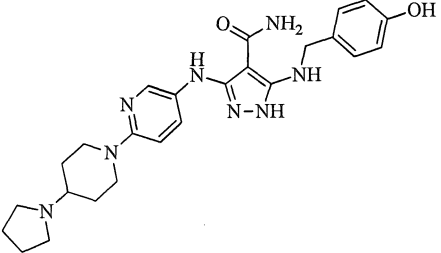
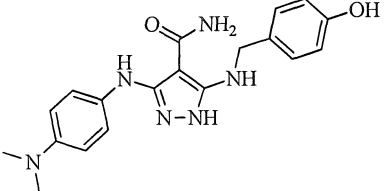
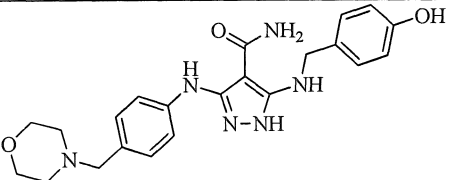
Hợp chất	Mức hoạt tính RCK	Mức hoạt tính JAK2	Mức hoạt tính JAK3	Tỷ lệ chọn lọc RCK: JAK2	Tỷ lệ chọn lọc RCK: JAK3
	A	A	A	D	C
	A	A	A	C	C
	A	A	A	C	C
	B	A	B	D	C
	A	A	A	D	C
	A	A	A	D	C

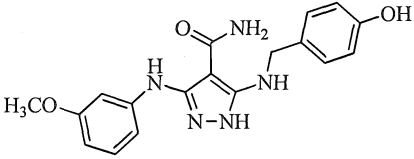
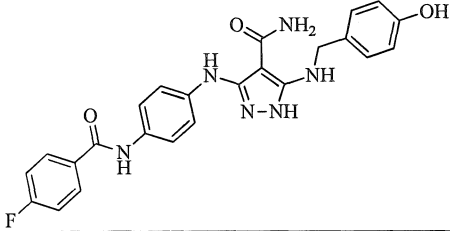
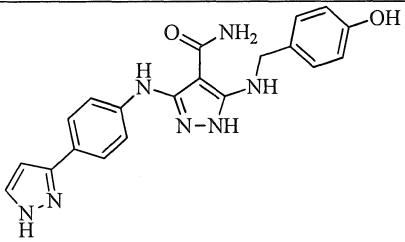
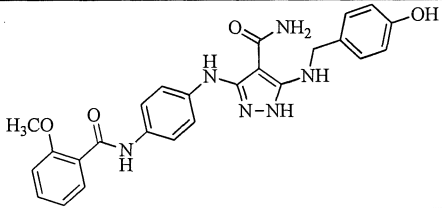
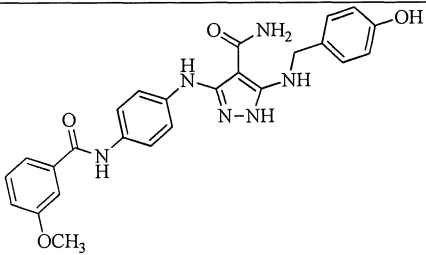
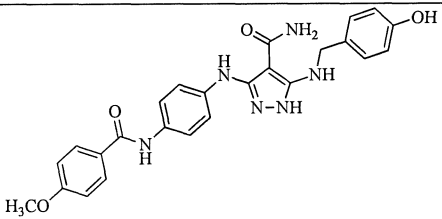
Hợp chất	Mức hoạt tính RCK	Mức hoạt tính JAK2	Mức hoạt tính JAK3	Tỷ lệ chọn lọc RCK: JAK2	Tỷ lệ chọn lọc RCK: JAK3
	A	A	B	D	C
	B	A	A	D	D
	A	A	A	C	D
	A	A	A	D	C
	A	A	A	D	D
	A	A	A	C	C

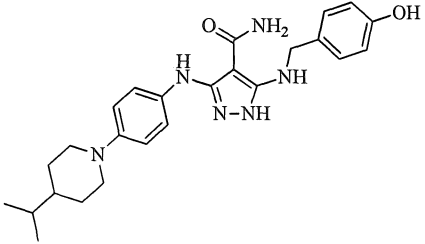
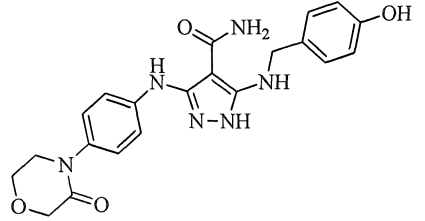
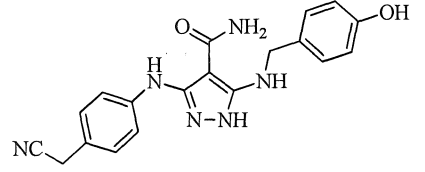
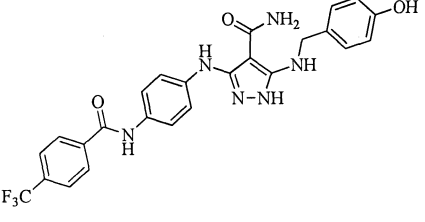
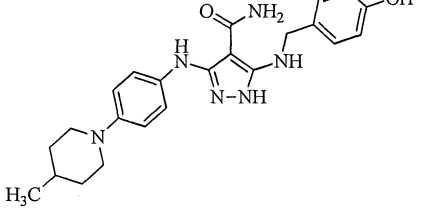
Hợp chất	Mức hoạt tính RCK	Mức hoạt tính JAK2	Mức hoạt tính JAK3	Tỷ lệ chọn lọc RCK: JAK2	Tỷ lệ chọn lọc RCK: JAK3
	A	A	A	C	C
	A	A	A	D	C
	A	A	A	C	C
	A	A	B	C	C
	A	A	A	D	C
	A	A	A	D	D

Hợp chất	Mức hoạt tính RCK	Mức hoạt tính JAK2	Mức hoạt tính JAK3	Tỷ lệ chọn lọc RCK: JAK2	Tỷ lệ chọn lọc RCK: JAK3
	A	A	A	D	D
	A	A	A	D	C
	A	A	A	D	D
	A	A	A	D	D
	A	A	A	--	--
	A	A	A	C	C

Hợp chất	Mức hoạt tính RCK	Mức hoạt tính JAK2	Mức hoạt tính JAK3	Tỷ lệ chọn lọc RCK: JAK2	Tỷ lệ chọn lọc RCK: JAK3
	A	A	A	D	C
	A	A	A	D	D
	A	A	A	D	C
	A	A	A	D	D
	B	A	A	D	D
	A	A	A	C	C

Hợp chất	Mức hoạt tính RCK	Mức hoạt tính JAK2	Mức hoạt tính JAK3	Tỷ lệ chọn lọc RCK: JAK2	Tỷ lệ chọn lọc RCK: JAK3
	A	A	A	D	D
	A	A	A	D	C
	C	B	C	D	D
	A	A	A	D	D
	A	A	A	D	C
	C	A	C	D	C
	A	A	A	D	D

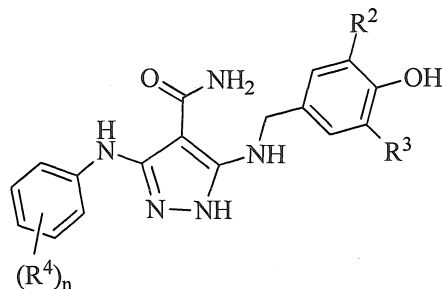
Hợp chất	Mức hoạt tính RCK	Mức hoạt tính JAK2	Mức hoạt tính JAK3	Tỷ lệ chọn lọc RCK: JAK2	Tỷ lệ chọn lọc RCK: JAK3
	A	A	A	D	D
	A	A	A	C	C
	A	A	A	D	C
	A	A	A	B	B
	A	A	A	C	B
	A	A	A	B	B

Hợp chất	Mức hoạt tính RCK	Mức hoạt tính JAK2	Mức hoạt tính JAK3	Tỷ lệ chọn lọc RCK: JAK2	Tỷ lệ chọn lọc RCK: JAK3
	B	C	C	C	C
	A	A	A	D	C
	A	A	A	D	C
	B	C	C	C	C
	A	A	B	D	C

Các ví dụ đề cập ở trên được đề xuất để chuyên gia trong lĩnh vực có bậc lộ đầy đủ và mô tả cách làm và sử dụng các phương án được bảo hộ, và không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế được bậc lộ ở đây. Các cải biến mà là hiển nhiên với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực là thuộc phạm vi của yêu cầu bảo hộ sau đây. .

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức II-a:



(II-a)

hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân phi đối hình, hoặc biến thể đồng vị của chúng; hoặc muối, solvat, hoặc hydrat được dụng của chúng; trong đó:

mỗi R^2 và R^3 độc lập là C_{1-6} alkyl hoặc C_{3-10} xycloalkyl;

trong đó mỗi alkyl hoặc xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo;

mỗi R^4 độc lập được chọn từ heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều C_{1-6} alkyl, và heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều C_{1-6} alkyl hoặc oxo; và

n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó n là 1.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó n là 2.

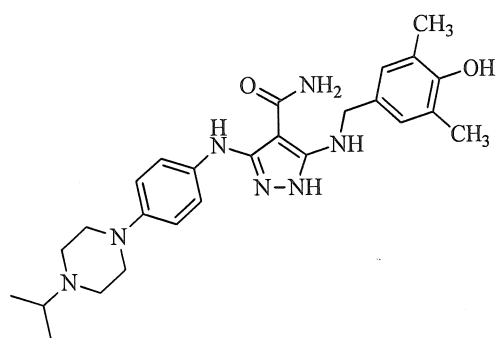
4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó R^2 là C_{1-6} alkyl.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R^2 là metyl.

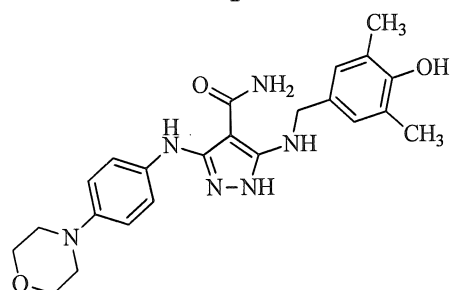
6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó R^3 là C_{1-6} alkyl.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó R^3 là metyl.

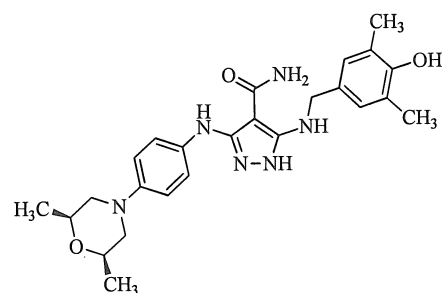
8. Hợp chất theo điểm 1 được chọn từ nhóm bao gồm:



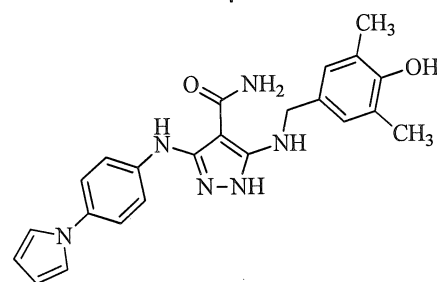
1



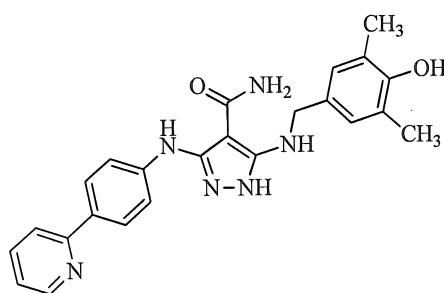
3



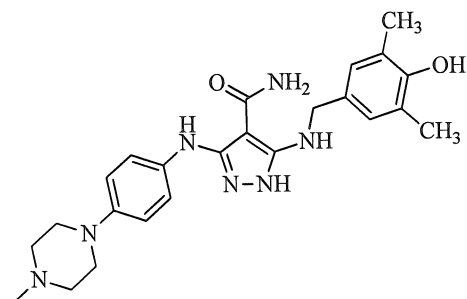
4



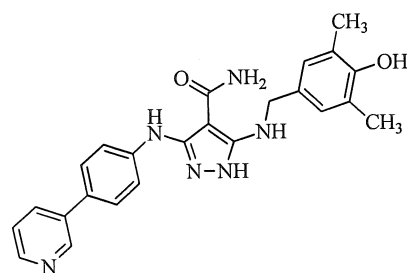
6



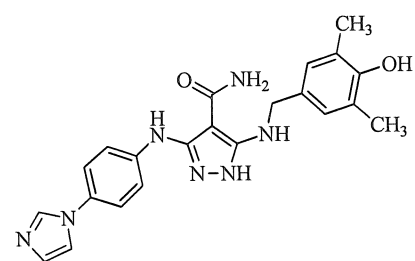
9



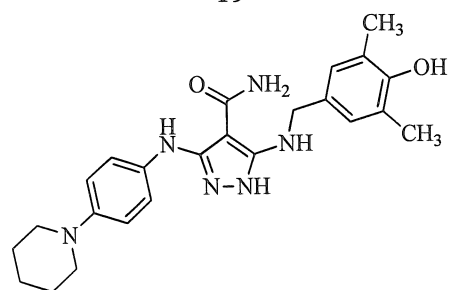
10



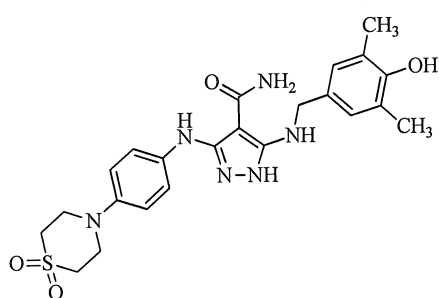
16



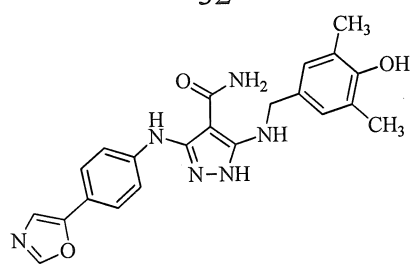
19



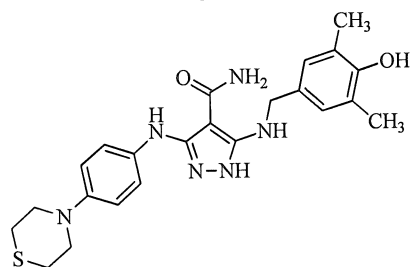
27



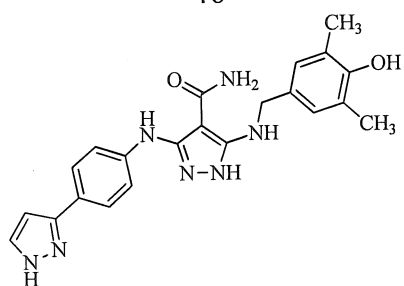
32



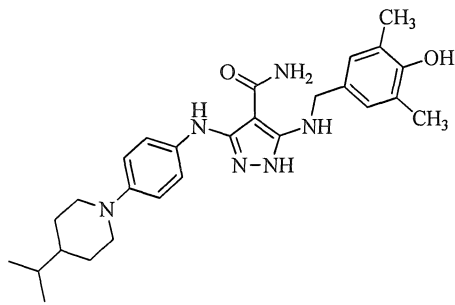
38



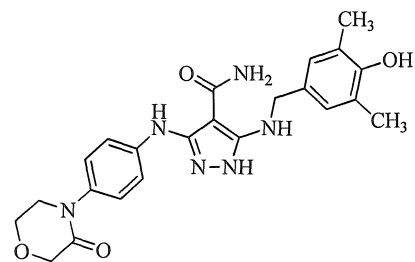
46



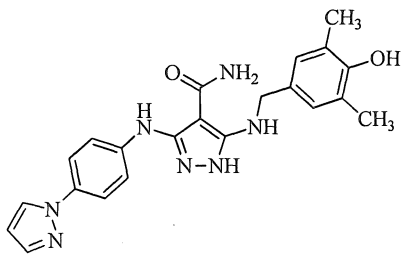
54



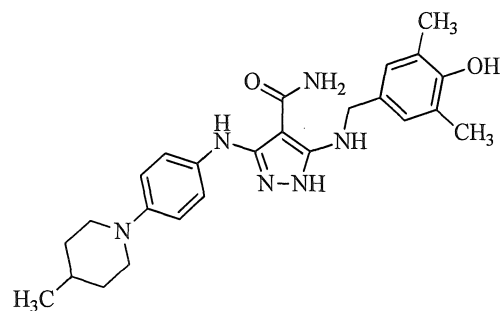
58



59



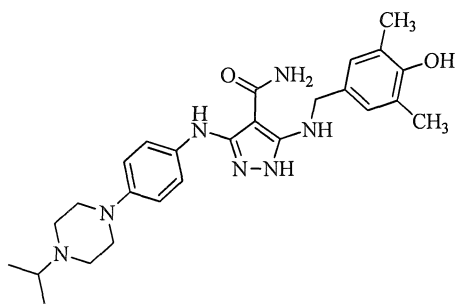
60



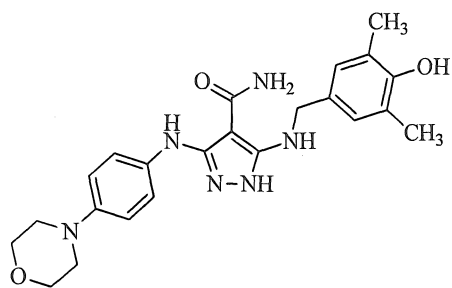
63

và các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của chất đồng phân phi đối hình, và các biến thể đồng vị của chúng; và muối, solvat, và hydrat được dụng của chúng.

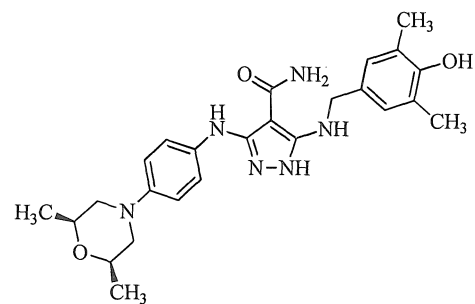
9. Hợp chất theo điểm 8 được chọn từ nhóm bao gồm:



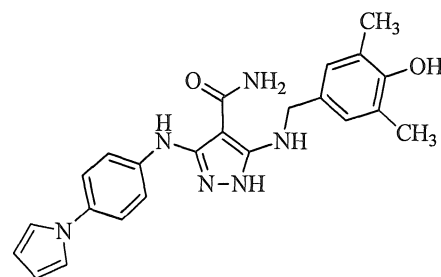
1



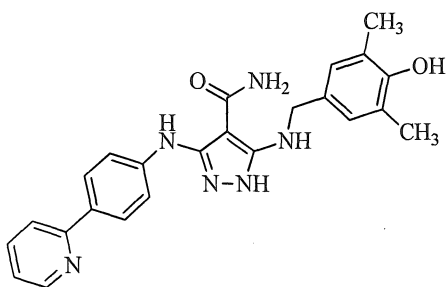
3



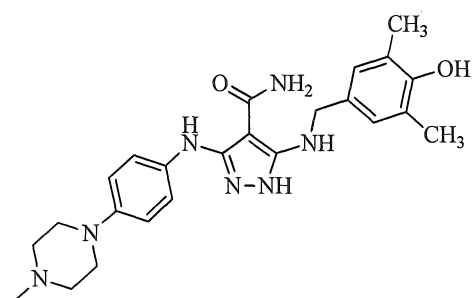
4



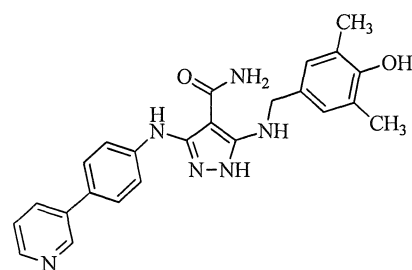
6



9



10



16

và các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của các chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của chất đồng phân phi đối hình, và các biến thể đồng vị của chúng; và muối, solvat, và hydrat được dụng của chúng.

10. Dược phẩm bao gồm hợp chất theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, và một hoặc nhiều tá dược được dụng.

11. Dược phẩm theo điểm 10, trong đó dược phẩm được bào chế để dùng ở dạng liều đơn.

12. Dược phẩm theo điểm 10, trong đó dược phẩm được bào chế thành dạng liều dùng qua đường miệng, ngoài ruột, hoặc trong tĩnh mạch.
13. Dược phẩm theo điểm 12, trong đó dạng liều dùng qua đường miệng là viên nén hoặc viên nang.
14. Dược phẩm theo điểm 10, trong đó dược phẩm này còn bao gồm tác nhân chữa bệnh thứ hai.
15. Phương pháp in vitro để điều biến hoạt tính kinaza RC, bao gồm việc cho hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9 hoặc dược phẩm theo điểm 10 tiếp xúc với kinaza RC .