



- (12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(51)⁷ C07D 487/04; A61P 35/00; A61K 31/519; A61P 25/00 (13) B

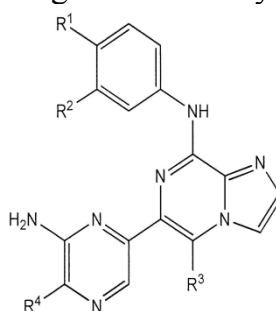


1-0033452

- (21) 1-2016-02625 (22) 22/12/2014
(86) PCT/US2014/071842 22/12/2014 (87) WO 2015/100217 02/07/2015
(30) 61/920,407 23/12/2013 US
(45) 26/09/2022 414 (43) 26/12/2016 345A
(73) GILEAD SCIENCES, INC. (US)
333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, United States of America
(72) BLOMGREN, Peter, A. (US); CURRIE, Kevin, S. (US); KROPF, Jeffrey E. (US);
LEE, Seung H. (US); LO, Jennifer R. (US); MITCHELL, Scott A. (US); SCHMITT,
Aaron C. (US); XIONG, Jin-Ming (US); XU, Jianjun (US); ZHAO, Zhongdong
(CN); Sundaramoorthi Swaminathan (IN).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT ỨC CHẾ TYROSIN KINAZA LÁ LÁCH (SYK) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất là chất ức chế Syk để điều trị các tình trạng bệnh khác nhau, bao gồm bệnh ung thư và các tình trạng viêm. Theo các phương án cụ thể, hợp chất có cấu trúc được thể hiện bằng Công thức I sau đây:



Công thức I

trong đó R¹, R², R³, và R⁴ như được mô tả trong bản mô tả này. Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất để điều trị các bệnh khác nhau, bao gồm bệnh ung thư và tình trạng viêm. Sáng chế còn đề cập đến các phương pháp điều chế các hợp chất này và dược phẩm chứa chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

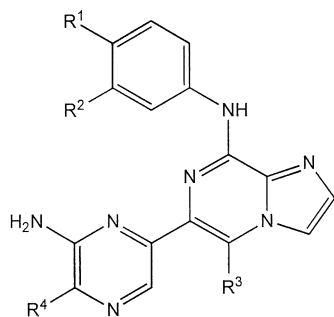
Protein kinaza, một họ enzym lớn nhất ở người, bao gồm hơn 500 protein. Tyrosin Kinaza Lá lách (Syk) là thành viên của họ Syk của tyrosin kinaza, và là chất điều hòa sự phát triển của tế bào B chưa trưởng thành cũng như sự hoạt hóa, sự truyền tín hiệu và sự sống sót của tế bào B trưởng thành.

Việc ức chế hoạt tính của Syk có thể hữu ích trong điều trị rối loạn dị ứng, bệnh miễn dịch tự miễn và bệnh viêm như: SLE, viêm khớp dạng thấp, đa xơ cứng, xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn (ITP), bệnh nhược cơ năng, viêm mũi dị ứng, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), hội chứng suy hô hấp ở người trưởng thành (ARDS) và hen suyễn. Ngoài ra, Syk được biết là đóng vai trò quan trọng trong quá trình truyền tín hiệu âm không phụ thuộc phổi tử qua thụ thể của tế bào B, đã được biết là tín hiệu sống quan trọng trong tế bào B. Do đó, việc ức chế hoạt tính của Syk có thể còn hữu ích trong điều trị một số loại bệnh ung thư nhất định, bao gồm u limphô và bệnh bạch cầu tế bào B. Patent Mỹ số 8455493 và 8440667 bộc lộ chất ức chế Syk, các sáng chế này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn đến toàn bộ nội dung của chúng.

Vẫn có nhu cầu tạo ra các hợp chất là chất ức chế Syk hiệu quả, bao gồm các hợp chất có đặc tính dược động học mong muốn để sử dụng chất trị liệu dùng để điều trị bệnh ung thư và các bệnh khác.

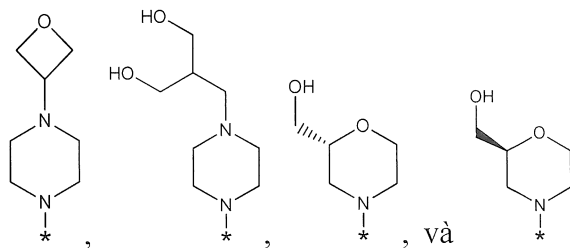
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo đó, sáng chế đề xuất các hợp chất tác động dưới dạng như chất ức chế Syk. Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I:



Công thức I

hoặc muối được dụng, đồng tinh thể được dụng, este được dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể hoặc chất hồ biến của nó, trong đó:



R^1 được chọn từ nhóm bao gồm *, và , và , trong đó * thể hiện nguyên tử cacbon của vòng phenyl của Công thức I gắn R^1 ;

R^2 là H hoặc 2-hydroxyetoxyl;

R^3 là H hoặc metyl; và

R^4 là H hoặc metyl.

Trong mỗi phương án trong các phương án được mô tả ở đây bao gồm hợp chất có công thức I, có phương án khác trong đó mỗi nhóm², R^3 , và R^4 là H. Trong mỗi phương án trong các phương án được mô tả ở đây bao gồm hợp chất có công thức I, có phương án khác trong đó R^2 là H, R^3 là metyl, và R^4 là H. Trong mỗi phương án trong các phương án được mô tả ở đây bao gồm hợp chất có công thức I, có phương án khác trong đó R^2 là H, R^3 là H, và R^4 là metyl.

Trong mỗi phương án trong các phương án được mô tả ở đây bao gồm hợp chất có công thức I, vẫn có phương án khác trong đó R^2 là 2-hydroxyetoxyl, R^3 là metyl, và R^4 là H. Trong mỗi phương án trong các phương án được mô tả ở đây bao gồm hợp

chất có công thức I, vẫn có phương án khác trong đó R^2 là 2-hydroxyetoxyl, R^3 là metyl, và R^4 là H. Trong mỗi phương án trong các phương án được mô tả ở đây bao gồm hợp chất có công thức I, vẫn có phương án khác trong đó R^2 là 2-hydroxyetoxyl, R^3 là H, và R^4 là metyl.

Các phương pháp còn được đề xuất ở đây sử dụng hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh ở đối tượng, như người. Các phương pháp còn được đề xuất ở đây sử dụng hợp chất có công thức II, được thể hiện ở dưới, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh ở đối tượng, như người. Hợp chất có công thức I cũng được đề xuất, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, để sử dụng trong trị liệu. Hợp chất có công thức II cũng được đề xuất, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, để sử dụng trong liệu pháp. Hợp chất có công thức I cũng được đề xuất, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, để sử dụng để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh ở đối tượng, như người. Hợp chất có công thức II cũng được đề xuất, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, để sử dụng để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh ở đối tượng, như người. Sử dụng của hợp chất có công thức I cũng được đề xuất, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, để sản xuất được phẩm để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh ở đối tượng, như người. Sử dụng của hợp chất có công thức II cũng được đề xuất, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, để sản xuất được phẩm để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh ở đối tượng, như người. Các bệnh và các tình trạng bệnh này bao gồm rối loạn viêm, rối loạn dị ứng, bệnh miễn dịch tự miễn, hoặc bệnh ung thư (bao gồm caxinom, sacom, u ác tính, u limphô và bệnh bạch cầu).

Trong một số trường hợp, các bệnh và tình trạng bệnh có thể được điều trị bằng các hợp chất được bộc lộ ở đây bao gồm bệnh ung thư như bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư trực tràng-ruột kết, bệnh ung thư màng trong tử cung, bệnh ung thư tế bào thận/thận, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh bạch cầu, u ác tính, và bệnh u limphô không phải Hodgkin.

Theo một số phương án, bệnh là bệnh ung thư, bao gồm khối u ác tính liên quan tới máu hoặc khối u dạng rắn. Theo một số phương án, bệnh ung thư là u limphô, bệnh đa u tủy, hoặc bệnh bạch cầu. Theo một số phương án, khối u ác tính liên quan tới máu là bệnh bạch cầu hoặc u limphô.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, và chất dẫn được dụng. Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức II, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, và chất dẫn được dụng.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa lượng hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng, đồng tinh thể được dụng, este được dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp của chất đồng phân lập thể hoặc chất hỗn biến của nó, và ít nhất một chất dẫn được dụng. Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa lượng hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức II, hoặc muối được dụng, đồng tinh thể được dụng, este được dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp của chất đồng phân lập thể hoặc chất hỗn biến của nó, và ít nhất một chất dẫn được dụng. Ví dụ về chất dẫn được dụng có thể được chọn từ các chất mang và các tá được, phụ gia khác và các chất tương tự.

Các phương pháp cũng được đề xuất để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh ở đối tượng có nhu cầu bằng cách sử dụng cho đối tượng lượng hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng, đồng tinh thể được dụng, este được dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp của chất đồng phân lập thể hoặc chất hỗn biến của nó, hoặc được phẩm của nó. Theo một biến thể của phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh ở đối tượng có nhu cầu (ví dụ, người có nhu cầu), phương pháp bao gồm việc cho đối tượng sử dụng lượng hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó. Theo một số phương án, bệnh hoặc tình trạng bệnh là rối loạn viêm, rối loạn dị ứng, bệnh miễn dịch tự miễn, hoặc bệnh ung thư.

Phương pháp được đề cập để ức chế hoạt tính kinaza của polypeptit kinaza Syk bằng cách cho polypeptit tiếp xúc với hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng, đồng tinh thể được dụng, este được dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp của chất

đồng phân lập thể hoặc chất hỗ biến của nó. Phương pháp được đề cập để ức chế hoạt tính kinaza của polypeptit kinaza Syk bằng cách cho polypeptit tiếp xúc với hợp chất có công thức II hoặc muối được dụng, đồng tinh thể được dụng, este được dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp của chất đồng phân lập thể hoặc chất hỗ biến của nó. Theo một khía cạnh, phương pháp được đề cập để ức chế hoạt tính kinaza của polypeptit kinaza Syk bằng cách cho polypeptit tiếp xúc với hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó. Theo một khía cạnh, các phương pháp này ức chế hoạt tính kinaza được thực hiện *in vitro*. Theo khía cạnh khác phương pháp được đề cập để ức chế hoạt tính kinaza của polypeptit kinaza Syk bằng cách cho polypeptit tiếp xúc với hợp chất có công thức II hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó. Theo một khía cạnh, các phương pháp này ức chế hoạt tính kinaza được thực hiện *in vitro*.

Kit được đề xuất chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng, đồng tinh thể được dụng, este được dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp của chất đồng phân lập thể hoặc chất hỗ biến của nó. Kit cũng được đề xuất chứa hợp chất có công thức II, hoặc muối được dụng, đồng tinh thể được dụng, este được dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp của chất đồng phân lập thể hoặc chất hỗ biến của nó. Theo một khía cạnh, kit chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó. Theo khía cạnh khác, kit chứa hợp chất có công thức II, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó. Kit có thể chứa nhãn và/hoặc hướng dẫn sử dụng hợp chất để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh ở đối tượng (ví dụ, người) có nhu cầu. Theo một số phương án, bệnh hoặc tình trạng bệnh có thể có liên quan tới hoặc được trung gian bởi hoạt tính Syk.

Vật phẩm được đề xuất chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng, đồng tinh thể được dụng, este được dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp của chất đồng phân lập thể hoặc chất hỗ biến của nó; và vật chứa. Vật phẩm được đề xuất chứa hợp chất có công thức II, hoặc muối được dụng, đồng tinh thể được dụng, este được dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp của chất đồng phân lập thể hoặc chất hỗ biến của nó; và vật chứa. Theo một khía cạnh, vật phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó. Theo một phương án, vật chứa có thể là lọ, bình, ống thuốc tiêm, ống tiêm nạp sẵn, hoặc túi trong tĩnh mạch. Theo khía cạnh khác, vật phẩm chứa hợp chất có công thức II, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được

dụng của nó. Theo một phương án, vật chứa có thể là lọ, bình, ống thuốc tiêm, ống tiêm nạp sẵn, hoặc túi trong tĩnh mạch.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức II, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó.

Các khía cạnh và phương án khác theo sáng chế được mô tả trong bản mô tả này.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 là phân tích XRPD của muối MSA đơn dạng I của hợp chất của ví dụ 2.

FIG. 2 là phân tích NMR của muối MSA đơn dạng I của hợp chất của ví dụ 2.

FIG. 3 là phân tích DSC của muối MSA đơn dạng I của hợp chất của ví dụ 2.

FIG. 4 là phân tích TGA của muối MSA đơn dạng I của hợp chất của ví dụ 2.

FIG. 5 là phân tích XRPD của muối MSA đơn dạng II của hợp chất của ví dụ 2.

FIG. 6 là phân tích NMR của muối MSA đơn dạng II của hợp chất của ví dụ 2.

FIG. 7 là phân tích DSC của muối MSA đơn dạng II của hợp chất của ví dụ 2.

FIG. 8 là phân tích TGA của muối MSA đơn dạng II của hợp chất của ví dụ 2.

FIG. 9 là phân tích XRPD của suxinat dạng I của hợp chất của ví dụ 2.

FIG. 10 là phân tích NMR của suxinat dạng I của hợp chất của ví dụ 2.

FIG. 11 là phân tích DSC của suxinat dạng I của hợp chất của ví dụ 2.

FIG. 12 là phân tích TGA của suxinat dạng I của hợp chất của ví dụ 2.

FIG. 13 là phân tích XRPD của suxinat dạng II của hợp chất của ví dụ 2.

FIG. 14 là phân tích NMR của suxinat dạng II của hợp chất của ví dụ 2.

FIG. 15 là phân tích DSC của suxinat dạng II của hợp chất của ví dụ 2.

FIG. 16 là phân tích TGA của suxinat dạng II của hợp chất của ví dụ 2.

Mô tả chi tiết sáng chế

Đáng ngạc nhiên khi khám phá ra rằng các hợp chất có Công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, có các đặc tính ưu việt, làm cho chúng trở thành các hợp chất hấp dẫn để sử dụng như được mô tả ở đây. Các hợp chất, ngoài việc là chất ức chế Syk, có đặc tính hòa tan và được động học mong muốn. Các nghiên cứu này là đặc biệt nổi bật về mặt tính chất của các thông số so sánh của các hợp chất có cấu trúc cơ bản tương tự.

Các phần mô tả dưới đây đặt ra các phương pháp, các thông số minh họa và tương tự. Tuy nhiên, cần nhận ra rằng, phần mô tả này không dự định hạn chế phạm vi của sáng chế nhưng thay vào đó đề xuất phần mô tả của các phương án minh họa.

Hợp chất có công thức I cũng được mô tả là muối được dụng, đồng tinh thể được dụng, este được dụng, solvat được dụng, hydrat, các chất đồng phân (bao gồm các chất đồng phân quang học, các chất triệt quang, hoặc các hỗn hợp khác của chúng), chất hỗn biến, các chất đồng vị, các dạng đa hình, và tiền được chất được dụng của các hợp chất này.

Các hợp chất theo sáng chế có thể có trung tâm không đối xứng, và có thể được sản xuất làm hỗn hợp có tính triệt quang hoặc các chất đồng phân đối ảnh riêng biệt. Các chất đồng phân đối ảnh riêng biệt có thể thu được bằng cách tổng hợp không đối xứng hoặc bằng cách hòa tan hỗn hợp có tính hoặc không có tính triệt quang của chất trung gian ở một số giai đoạn tổng hợp thích hợp. Các chất đồng phân đối ảnh riêng biệt có thể còn thu được bằng cách hòa tan hợp chất bằng các cách thông thường, như tạo tinh thể khi có chất hòa tan, hoặc sắc ký, sử dụng, ví dụ cột sắc ký lỏng cao áp (HPLC) không đối xứng. Các chất đồng phân đối ảnh riêng biệt cũng như các hỗn hợp có tính và không có tính triệt quang của các chất đồng phân đối ảnh nằm trong phạm vi của sáng chế, cấu trúc được mô tả trong bản mô tả này được dự định chứa tất cả các chất này trừ khi có chỉ dẫn đặc biệt.

Định nghĩa

Như được sử dụng trong sáng chế, các từ và cụm từ sau thường được dự định có nghĩa như được đặt ra ở dưới, ngoại trừ bối cảnh sử dụng chúng được thể hiện khác.

“Các chất đồng phân” là các hợp chất khác nhau có cùng công thức phân tử. Các chất đồng phân bao gồm chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang.

“Chất đồng phân lập thể” là các chất đồng phân chỉ khác về mặt sắp xếp các nguyên tử trong không gian.

“Các chất đồng phân đối ảnh” là cặp chất đồng phân lập thể là các ảnh trong gương không phải tăng tính có thể thay thế của nhau. Hỗn hợp 1:1 của cặp các chất đồng phân đối ảnh là hỗn hợp “triệt quang”. Thuật ngữ “(±)” được sử dụng để thiết kế hỗn hợp có tính triệt quang thích hợp.

Hóa học lập thể tuyệt đối được xác định theo hệ thống Cahn Invàng Prelog R S. Khi hợp chất là chất đồng phân đối ảnh tinh khiết, hóa học lập thể ở mỗi cacbon không đối xứng có thể được xác định bởi R hoặc S. Các hợp chất được hòa tan có cấu hình tuyệt đối là không rõ được thiết kế (+) hoặc (-) phụ thuộc vào hướng (phải hoặc trái) chúng quay mặt phẳng của ánh sáng phân cực ở bước sóng của dòng natri D.

Thuật ngữ “lượng hiệu quả điều trị” hoặc “lượng hiệu quả được học” chỉ lượng đủ để điều trị hiệu quả, như được xác định ở dưới, khi được sử dụng cho đối tượng (ví dụ, động vật có vú, như người) có nhu cầu điều trị. Lượng hiệu quả điều trị hoặc được học sẽ khác nhau phụ thuộc vào đối tượng và tình trạng bệnh được điều trị, trọng lượng và độ tuổi của đối tượng, tính nghiêm trọng của tình trạng bệnh, cách sử dụng và tương tự, có thể được xác định dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Ví dụ, “lượng hiệu quả điều trị” hoặc “lượng hiệu quả được học” của hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, là lượng đủ để điều chỉnh biểu hiện hoặc hoạt tính của Syk, và từ đó điều trị cho đối tượng (ví dụ, người) mắc dấu hiệu bệnh, hoặc để cải thiện hoặc làm giảm bớt các triệu chứng của dấu hiệu bệnh. Ví dụ, lượng hiệu quả điều trị hoặc được học có thể là lượng đủ để làm giảm triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh đáp ứng với việc ức chế hoạt tính của Syk.

Thuật ngữ “dạng đa hình” chỉ các cấu trúc tinh thể khác nhau của hợp chất kết tinh. Các dạng đa hình khác nhau có thể tạo ra từ sự khác biệt trong việc đóng gói tinh thể (tính đa hình đóng gói) hoặc sự khác biệt trong việc đóng gói giữa các conforme khác nhau của cùng phân tử (tính đa hình cấu hình riêng). Cần được hiểu rằng dạng đa hình bất kỳ của hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, được sử dụng để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh như được mô tả ở đây, trong khi có thể đem lại các đặc tính khác nhau, bao gồm đặc tính dược động học, sau khi được đối tượng hấp thu, tạo ra hợp chất có công thức I hoặc hợp chất có công thức II, đó đó việc sử dụng hợp chất có công thức I hoặc hợp chất có công thức II bao gồm sử dụng lần lượt dạng đa hình bất kỳ của hợp chất có công thức I hoặc hợp chất có công thức II, hoặc muối được dụng hoặc đồng tinh thể của chúng.

Thuật ngữ “solvat” chỉ phức hệ được tạo thành bằng cách kết hợp hợp chất có công thức I hoặc hợp chất có công thức II và dung môi hòa tan. Cần được hiểu rằng solvat bất kỳ của hợp chất có công thức I hoặc hợp chất có công thức II được sử dụng để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh như được mô tả ở đây, trong khi có thể đem lại

các đặc tính khác nhau, bao gồm đặc tính dược động học, sau khi được đối tượng hấp thu, tạo ra hợp chất có công thức I hoặc hợp chất có công thức II, đó đó việc sử dụng hợp chất có công thức I hoặc hợp chất có công thức II bao gồm sử dụng lần lượt solvat bất kỳ của hợp chất có công thức I hoặc hợp chất có công thức II.

Thuật ngữ “hydrat” chỉ phức hệ được tạo thành bằng cách kết hợp hợp chất có công thức I hoặc hợp chất có công thức II, hoặc muối hoặc đồng tinh thể dược dụng của nó, và nước. Cần được hiểu rằng hydrat bất kỳ của hợp chất có công thức I hoặc hợp chất có công thức II, hoặc muối hoặc đồng tinh thể dược dụng của nó, được sử dụng để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh như được mô tả ở đây, trong khi có thể đem lại các đặc tính khác nhau, bao gồm đặc tính dược động học, sau khi được đối tượng hấp thu, tạo ra hợp chất có công thức I hoặc Công thức II, đó đó việc sử dụng hợp chất có công thức I hoặc Công thức II bao gồm sử dụng lần lượt hydrat bất kỳ của hợp chất có công thức I hoặc Công thức II.

Thuật ngữ “tiền dược chất” chỉ hợp chất có nguồn gốc từ hoặc được chuyển hóa dễ dàng thành hợp chất có công thức I hoặc Công thức II bao gồm các nhóm hóa học, *in vivo*, có thể được chuyển hóa và/hoặc có thể được tách ra từ phần còn lại của phân tử để tạo ra hợp chất có công thức I hoặc Công thức II hoặc nhóm hoạt hóa của dược chất, hoặc muối hoặc đồng tinh thể dược dụng của nó hoặc chất chuyển hóa hoạt hóa sinh học của chúng. Cần được hiểu rằng tiền dược chất bất kỳ của hợp chất có công thức I hoặc Công thức II được sử dụng để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh như được mô tả ở đây, trong khi có thể đem lại các đặc tính khác nhau, bao gồm đặc tính dược động học, sau khi được đối tượng hấp thu, tạo ra hợp chất có công thức I hoặc Công thức II, đó đó việc sử dụng hợp chất có công thức I hoặc Công thức II bao gồm sử dụng lần lượt tiền dược chất bất kỳ của hợp chất có công thức I hoặc Công thức II. Ví dụ, các tiền dược chất có thể được tạo ra bằng cách thay thế các nhóm chức có trong các hợp chất theo sáng chế với các nhóm thích hợp được chuyển hóa *in vivo* để tạo thành hợp chất theo sáng chế. Thiết kế tiền dược chất được biết đến rộng rãi trong lĩnh vực, như được bàn luận trong Bundgaard, Design of Prodrugs 1985 (Elsevier), The Practice of Medicinal Chemistry 2003, 2nd Ed, 561-585 và Leinweber, Drug Metab. Res. 1987, 18: 379.

Ví dụ về tiền dược chất của các hợp chất theo sáng chế là este và amit của các hợp chất theo sáng chế. Ví dụ, vị trí mà hợp chất theo sáng chế chứa nhóm rượu (-

OH), nguyên tử hydro của nhóm rượu có thể được thay thế để tạo thành este (ví dụ nguyên tử hydro có thể được thay thế bằng $-C(O)C_{1-6}alkyl$). Vị trí mà hợp chất theo sáng chế chứa nhóm amino bậc 1 hoặc bậc 2, một hoặc nhiều nguyên tử hydro của nhóm amino có thể được thay thế để tạo thành amit (ví dụ một hoặc nhiều nguyên tử hydro có thể được thay thế bằng $C(O)C_{1-6}alkyl$).

Sáng chế cũng đề xuất các dạng được gắn nhãn đồng vị của các hợp chất được mô tả chi tiết ở đây. Các hợp chất được gắn nhãn đồng vị có cấu trúc được mô tả bằng công thức được đưa ra ở đây ngoại trừ một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có được chọn lọc khối lượng nguyên tử hoặc chỉ số khối lượng. Ví dụ về các chất đồng vị mà có thể được đưa vào các hợp chất theo sáng chế bao gồm các chất đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo và clo, như, nhưng không bị giới hạn ở 2H (đơteri, D), 3H (triti), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl và ^{125}I . Các hợp chất được gắn nhãn đồng vị khác nhau theo sáng chế, ví dụ sáng chế đề xuất các hợp chất được đưa vào các chất đồng vị phóng xạ như 3H , ^{13}C và ^{14}C . Các hợp chất được gắn nhãn đồng vị này có thể là hữu ích trong nghiên cứu chuyển hóa, nghiên cứu động học phản ứng, kỹ thuật ghi hình ảnh hoặc phát hiện, như chụp cắt lớp bức xạ positron (PET) hoặc chụp cắt lớp bằng bức xạ đơn photon (SPECT) bao gồm thử nghiệm phân phối mô được chất hoặc chất nền hoặc trong điều trị phóng xạ cho đối tượng (ví dụ người). Sáng chế cũng đề xuất các hợp chất được gắn nhãn đồng vị được mô tả ở đây là muối được dụng, este được dụng, solvat được dụng, hydrat, các chất đồng phân đối ảnh, hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh, chất hỗ biến, các dạng đa hình, và tiền được chất được dụng bất kỳ của chúng.

Sáng chế còn bao gồm hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, trong đó từ 1 đến n hydro gắn với nguyên tử cacbon được thay thế bằng đơteri, trong đó n là số lượng hydro trong phân tử. Các hợp chất này có thể thể hiện khả năng kháng chuyển hóa tăng lên và do đó là hữu dụng để làm tăng chu kỳ bán rã của hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, khi được sử dụng cho động vật có vú. Xem, ví dụ, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). Các hợp chất này được tổng hợp bằng các phương pháp đã biết rộng rãi trong lĩnh vực, ví dụ bằng cách sử dụng nguyên liệu khởi đầu trong đó một hoặc nhiều hydro được thay thế bằng đơteri.

Các hợp chất trị liệu được gắn nhãn hoặc được thể đoteri theo sáng chế có thể có đặc tính DMPK được cải thiện (chuyển hóa và dược động học được chất), liên quan tới sự phân phối, chuyển hóa và bài tiết (ADME). Sự thể bằng các chất đồng vị nặng hơn như đoteri có thể đạt được các ưu điểm trị liệu nhất định có được từ tính ổn định chuyển hóa tốt hơn, ví dụ chu kỳ bán rã *in vivo* tăng lên, yêu cầu liều lượng giảm đi và/hoặc cải thiện chỉ số trị liệu. Hợp chất được gắn nhãn ^{18}F có thể là hữu ích cho nghiên cứu PET hoặc SPECT. Các hợp chất được gắn nhãn đồng vị theo sáng chế và tiền dược chất của chúng có thể thường được tạo ra bằng cách tiến hành các quy trình được bộc lộ trong các lược đồ hoặc trong các ví dụ và các điều chế được mô tả ở dưới bằng cách thay thế a readily available chất phản ứng được gắn nhãn đồng vị có sẵn cho chất phản ứng không được gắn nhãn đồng vị. Cần được hiểu rằng đoteri trong bản mô tả này được coi là thành phần thể trong hợp chất có công thức I.

Hàm lượng của chất đồng vị nặng hơn này, đặc biệt là đoteri, có thể được xác định bởi yếu tố làm giàu đồng vị. Trong các hợp chất theo sáng chế nguyên tử bất kỳ không được thiết kế đặc biệt làm chất đồng vị cụ thể để thể hiện chất đồng vị ổn định bất kỳ của nguyên tử đó. Trừ khi có chỉ dẫn khác, khi một vị trí được thiết kế đặc biệt là “H” hoặc “hydro”, vị trí này được hiểu là có hydro ở nhiều thành phần đồng vị tự nhiên của nó. Theo đó, trong các hợp chất theo sáng chế nguyên tử bất kỳ được thiết kế đặc biệt là đoteri (D) để thể hiện đoteri.

Thuật ngữ “sự ức chế” thể hiện sự giảm đi, như sự giảm đi đáng kể, về hoạt tính cơ bản của hoạt tính sinh học hoặc quy trình sinh học. “Việc ức chế hoạt tính của Syk” chỉ sự giảm đi trong hoạt tính của Syk là phản ứng trực tiếp hoặc gián tiếp với sự có mặt của hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, liên quan tới hoạt tính của Syk khi không có hợp chất này hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó. Sự giảm hoạt tính có thể là do sự tương tác trực tiếp của hợp chất với Syk, hoặc do sự tương tác của (các) hợp chất được mô tả ở đây với một hoặc nhiều yếu tố khác có ảnh hưởng đến hoạt tính của Syk. Ví dụ, sự có mặt của (các) hợp chất có thể làm giảm hoạt tính của Syk bằng cách liên kết trực tiếp với Syk, bằng cách gây ra (trực tiếp hoặc gián tiếp) yếu tố khác để làm giảm hoạt tính của Syk, hoặc bằng cách làm giảm (trực tiếp hoặc gián tiếp) lượng Syk có trong tế bào hoặc sinh vật. Theo một số phương án, việc ức chế hoạt tính của Syk có thể được so sánh trong cùng đối tượng trước khi điều trị, hoặc các đối tượng khác mà không được điều trị.

Việc ức chế hoạt tính của Syk cũng chỉ việc ức chế hoạt tính của Syk có thể quan sát được trong thử nghiệm hóa sinh tiêu chuẩn cho hoạt tính của Syk, như thử nghiệm thủy phân ATP được mô tả trong Ví dụ 12 ở dưới.

Theo một số phương án, hợp chất được mô tả ở đây, ví dụ hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, ức chế hoạt tính của kinaza Syk với giá trị IC_{50} ít hơn hoặc bằng 1 micromol, như 0,1 nM đến 1 μ M hoặc 1 nM đến 1 μ M. Theo một số phương án, hợp chất hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó có giá trị IC_{50} ít hơn hoặc bằng ít hơn 500 nanomol, như 0,1 nM đến 500 nM hoặc 1 nM đến 500 nM. Theo một số phương án, hợp chất hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó có giá trị IC_{50} ít hơn hoặc bằng ít hơn 200 nanomol, như 0,1 nM đến 200 nM hoặc 1 nM đến 200 nM. Theo một số phương án, hợp chất hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó có giá trị IC_{50} ít hơn hoặc bằng ít hơn 100 nanomol, như 0,1 nM đến 100 nM hoặc 1 nM đến 100 nM. Theo một số phương án, hợp chất hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó có giá trị IC_{50} ít hơn hoặc bằng 50 nanomol, như 0,1 nM đến 50 nM hoặc 1 nM đến 50 nM. Theo một số phương án, hợp chất hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó có giá trị IC_{50} ít hơn hoặc bằng 20 nanomol, như 0,1 nM đến 20 nM hoặc 1 nM đến 20 nM. Theo một số phương án, hợp chất hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó có giá trị IC_{50} ít hơn hoặc bằng 10 nanomol, như 0,1 nM đến 10 nM hoặc 1 nM đến 10 nM. Theo một số phương án, giá trị IC_{50} được xác định như được mô tả trong thử nghiệm của ví dụ 12.

“Sự ức chế hoạt tính của tế bào B” chỉ sự giảm hoạt tính của tế bào B là phản ứng trực tiếp hoặc gián tiếp với sự có mặt của hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, tương đối với hoạt tính của tế bào B khi không có hợp chất này hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó. Sự giảm hoạt tính này có thể là do tương tác trực tiếp của hợp chất với Syk hoặc với một hoặc nhiều yếu tố khác có ảnh hưởng đến hoạt tính của tế bào B.

Sự ức chế hoạt tính của tế bào B còn chỉ sự ức chế biểu hiện của CD86 quan sát được trong thử nghiệm tiêu chuẩn. Theo một số phương án, hợp chất được mô tả ở đây có giá trị IC_{50} ít hơn hoặc bằng 10 micromol, như 1 nM đến 10 μ M hoặc 10 nM đến 10 μ M. Theo một số phương án, hợp chất có giá trị IC_{50} ít hơn hoặc bằng ít hơn 1 micromol, như 1 nM đến 1 μ M hoặc 10 nM đến 1 μ M. Theo một số phương án, hợp

chất có giá trị IC_{50} ít hơn hoặc bằng 500 nanomol, như 1 nM đến 500 nM hoặc 10 nM đến 500 nM.

“Hoạt tính của tế bào B” còn bao gồm sự hoạt hóa, sự phân phối lại, sự sắp xếp lại, hoặc sự đóng nắp của một hoặc nhiều thụ thể màng của tế bào B khác nhau, hoặc globulin miễn dịch gắn màng, ví dụ, IgM, IgG, và IgD. Hầu hết các tế bào B còn có thụ thể màng cho phần Fc của IgG ở dạng phức hệ kháng nguyên-kháng thể hoặc IgG kết tụ. Các tế bào B còn mang thụ thể màng cho thành phần hỗ trợ được hoạt hóa, ví dụ, C3b, C3d, C4, và Clq. Các thụ thể màng khác nhau này và các globulin miễn dịch gắn màng có tính di động của màng và có thể trải qua sự phân phối lại và sự đóng nắp mà có thể kích hoạt sự truyền tín hiệu.

Hoạt tính của tế bào B còn bao gồm sự tổng hợp hoặc sản sinh kháng thể hoặc globulin miễn dịch. Globulin miễn dịch được tổng hợp bởi dãy các tế bào B và có đặc tính cấu trúc và đơn vị cấu trúc chung. Năm nhóm globulin miễn dịch, tức là, IgG, IgA, IgM, IgD, và IgE, được nhận diện trên cơ sở sự khác biệt cấu trúc chuỗi nặng của chúng bao gồm trình tự axit amin và chiều dài của chuỗi polypeptit. Kháng thể với kháng nguyên của nó có thể được phát hiện trong tất cả hoặc một vài nhóm globulin miễn dịch hoặc có thể bị giới hạn trong một nhóm hoặc nhóm phụ globulin miễn dịch. Kháng thể tự kháng hoặc kháng thể miễn dịch tự miễn có thể tương tự thuộc về một hoặc một vài nhóm globulin miễn dịch. Ví dụ, yếu tố dạng thấp (kháng thể với IgG) hầu như thường được nhận diện như globulin miễn dịch IgM, nhưng có thể còn bao gồm IgG hoặc IgA.

Ngoài ra, hoạt tính của tế bào B còn được dự định để bao gồm hàng loạt các sự kiện dẫn đến sự mở rộng nhân dòng tế bào B (sự tăng sinh) từ tế bào limphô B tiền thân và sự biệt hóa thành tế bào huyết tương tổng hợp kháng thể diễn ra kết hợp với liên kết kháng nguyên và với tín hiệu xytokin từ các tế bào khác.

“Sự ức chế tăng sinh tế bào B” chỉ sự ức chế tăng sinh của tế bào B không bình thường, như tế bào B ung thư, ví dụ tế bào B u limphô và/ hoặc ức chế tế bào B không mắc bệnh, bình thường. Thuật ngữ “sự ức chế tăng sinh tế bào B” thể hiện sự giảm đi đáng kể bất kỳ về số lượng tế bào B, in vitro hoặc in vivo. Do đó sự ức chế tăng sinh tế bào B in vitro sẽ là sự giảm đi đáng kể bất kỳ về số lượng tế bào B ở mẫu in vitro tiếp xúc a hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó như được so sánh với mẫu thích hợp mà không tiếp xúc với (các) hợp chất.

Sự ức chế tăng sinh tế bào B còn chỉ sự ức chế tăng sinh tế bào B quan sát được trong thử nghiệm kết hợp thymidin tiêu chuẩn cho sự tăng sinh tế bào B, ví dụ thử nghiệm này đã được biết đến trong lĩnh vực. Theo một số phương án, các hợp chất được mô tả ở đây, ví dụ hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, có giá trị IC_{50} ít hơn hoặc bằng 10 micromol, như 1 nM đến 10 μ M hoặc 10 nM đến 10 μ M. Theo một số phương án, hợp chất hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó có giá trị IC_{50} ít hơn hoặc bằng ít hơn 1 micromol, như 1 nM đến 1 μ M hoặc 10 nM đến 1 μ M. Theo một số phương án, hợp chất hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó có giá trị IC_{50} ít hơn hoặc bằng 500 nanomol, như 1 nM đến 500 nM hoặc 10 nM đến 500 nM. Theo một số phương án, hợp chất hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó có giá trị IC_{50} ít hơn hoặc bằng 200 nanomol, như 1 nM đến 200 nM hoặc 10 nM đến 200 nM. Theo một số phương án, hợp chất hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó có giá trị IC_{50} ít hơn hoặc bằng 100 nanomol, như 1 nM đến 100 nM hoặc 10 nM đến 100 nM.

“Sự giảm trong hoạt hóa bạch cầu ưa bazơ” chỉ khả năng giảm hoạt hóa bạch cầu ưa bazơ của các hợp chất như được mô tả ở đây. Sự hoạt hóa bạch cầu ưa bazơ liên quan tới, ví dụ, bệnh viêm và bệnh miễn dịch tự miễn như được mô tả ở đây, và sự giảm trong hoạt hóa bạch cầu ưa bazơ là mong muốn trong các hợp chất như được mô tả ở đây, ví dụ hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó. Sự hoạt hóa bạch cầu ưa bazơ có thể được đánh giá bằng cách xác định sự biểu hiện của CD63 bằng bạch cầu ưa bazơ, như bằng thử nghiệm tế bào bạch cầu ưa bazơ toàn bộ máu người CD63 (25% máu), ví dụ như thử nghiệm được mô tả trong Ví dụ 9 ở dưới.

Theo một số phương án, hợp chất được mô tả ở đây ví dụ hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, có giá trị EC_{50} trong thử nghiệm CD63 thích hợp của ít hơn hoặc bằng 10 micromol, như 1 nM đến 10 μ M hoặc 10 nM đến 10 μ M. Theo một số phương án, hợp chất hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, có giá trị EC_{50} ít hơn hoặc bằng ít hơn 1 micromol, như 1 nM đến 1 μ M hoặc 10 nM đến 1 μ M. Theo một số phương án, hợp chất hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó có giá trị EC_{50} ít hơn hoặc bằng 500 nanomol, như 1 nM đến 500 nM hoặc 10 nM đến 500 nM. Theo một số phương án, hợp chất hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó có giá trị EC_{50} ít hơn hoặc bằng 200 nanomol, như 1

nM đến 200 nM hoặc 10 nM đến 200 nM. Theo một số phương án, hợp chất hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó có giá trị EC_{50} ít hơn hoặc bằng 150 nanomol, như 1 nM đến 150 nM hoặc 10 nM đến 150 nM. Theo một số phương án, hợp chất hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó có giá trị IC_{50} ít hơn hoặc bằng 100 nanomol, như 1 nM đến 100 nM hoặc 10 nM đến 100 nM. Theo một số phương án, hợp chất hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó có giá trị EC_{50} ít hơn hoặc bằng 75 nanomol, như 1 nM đến 75 nM hoặc 10 nM đến 75 nM. Theo một số phương án, giá trị EC_{50} được xác định như được mô tả trong thử nghiệm của ví dụ 9.

“Độ hòa tan động học” chỉ sự đánh giá độ hòa tan của hợp chất trong dung dịch đệm thích hợp, như dung dịch đệm phosphat ở pH 7,4, ở nhiệt độ cho trước, ví dụ ở 37 °C. Trong một trường hợp, độ hòa tan động học được xác định ở 37 °C trong dung dịch đệm phosphat ở pH 7,4, như bằng thử nghiệm như được mô tả trong Ví dụ 10.

Theo một số phương án, các hợp chất được mô tả ở đây, ví dụ hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, có độ hòa tan động học ở 37 °C trong dung dịch đệm phosphat ở pH 7,4 nhiều hơn hoặc bằng 10 μ M, như 10 μ M đến 500 μ M hoặc 10 μ M đến 250 μ M. Theo một số phương án, hợp chất hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó có độ hòa tan động học ở 37 °C trong dung dịch đệm phosphat ở pH 7,4 nhiều hơn hoặc bằng 20 μ M, như 20 μ M đến 500 μ M hoặc 20 μ M đến 250 μ M. Theo một số phương án, hợp chất hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó có độ hòa tan động học ở 37 °C trong dung dịch đệm phosphat ở pH 7,4 nhiều hơn hoặc bằng 30 μ M, như 30 μ M đến 500 μ M hoặc 30 μ M đến 250 μ M. Theo một số phương án, hợp chất hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó có độ hòa tan động học ở 37 °C trong dung dịch đệm phosphat ở pH 7,4 nhiều hơn hoặc bằng 40 μ M, như 40 μ M đến 500 μ M hoặc 40 μ M đến 250 μ M. Theo một số phương án, hợp chất hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó có độ hòa tan động học ở 37 °C trong dung dịch đệm phosphat ở pH 7,4 nhiều hơn hoặc bằng 50 μ M, như 50 μ M đến 500 μ M hoặc 50 μ M đến 250 μ M. Theo một số phương án, hợp chất hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó có độ hòa tan động học ở 37 °C trong dung dịch đệm phosphat ở pH 7,4 nhiều hơn hoặc bằng 60 μ M, như 60 μ M đến 500 μ M hoặc 60 μ M đến 250 μ M. Theo một số phương án, hợp chất hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó có độ hòa tan động học ở 37 °C trong dung dịch đệm phosphat ở pH

7,4 nhiều hơn hoặc bằng 70 μM , như 70 μM đến 500 μM hoặc 70 μM đến 250 μM . Theo một số phương án, hợp chất hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó có độ hòa tan động học ở 37 °C trong dung dịch đệm phosphat ở pH 7,4 nhiều hơn hoặc bằng 80 μM , như 80 μM đến 500 μM hoặc 80 μM đến 250 μM . Theo một số phương án, hợp chất hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó có độ hòa tan động học ở 37 °C trong dung dịch đệm phosphat ở pH 7,4 nhiều hơn hoặc bằng 90 μM , như 90 μM đến 500 μM hoặc 90 μM đến 250 μM . Theo một số phương án, độ hòa tan động học được xác định bằng thử nghiệm như được mô tả trong Ví dụ 10.

“Độ ổn định của tế bào gan người” là sự xác định độ ổn định của các hợp chất với sự chuyển hóa bằng tế bào gan người, và được đánh giá như sự xóa bỏ huyết tương gan được dự đoán của các hợp chất bằng lít/giờ/kg (L/hr/kg). Sự xóa bỏ tế bào gan được dự đoán có thể được xác định, ví dụ, bằng thử nghiệm được mô tả trong Ví dụ 11.

Theo một số phương án, các hợp chất được mô tả ở đây, ví dụ hợp chất có công thức I hoặc Công thức II có sự xóa bỏ huyết tương gan được dự đoán là ít hơn hoặc bằng 0,50 L/hr/kg, như 0,005 L/hr/kg đến 0,50 L/hr/kg hoặc 0,01 L/hr/kg đến 0,50 L/hr/kg. Theo một số phương án, hợp chất có sự xóa bỏ huyết tương gan được dự đoán là ít hơn hoặc bằng 0,40 L/hr/kg, như 0,005 L/hr/kg đến 0,40 L/hr/kg hoặc 0,01 L/hr/kg đến 0,40 L/hr/kg. Theo một số phương án, hợp chất có sự xóa bỏ huyết tương gan được dự đoán là ít hơn hoặc bằng 0,30 L/hr/kg, như 0,005 L/hr/kg đến 0,30 L/hr/kg hoặc 0,01 L/hr/kg đến 0,30 L/hr/kg. Theo một số phương án, hợp chất có sự xóa bỏ huyết tương gan được dự đoán là ít hơn hoặc bằng 0,20 L/hr/kg, như 0,005 L/hr/kg đến 0,20 L/hr/kg hoặc 0,01 L/hr/kg đến 0,20 L/hr/kg. Theo một số phương án, hợp chất có sự xóa bỏ huyết tương gan được dự đoán là ít hơn hoặc bằng 0,10 L/hr/kg, như 0,005 L/hr/kg đến 0,10 L/hr/kg hoặc 0,01 L/hr/kg đến 0,10 L/hr/kg. Theo một số phương án, hợp chất có sự xóa bỏ huyết tương gan được dự đoán là ít hơn hoặc bằng 0,09 L/hr/kg, như 0,005 L/hr/kg đến 0,09 L/hr/kg hoặc 0,01 L/hr/kg đến 0,09 L/hr/kg. Theo một số phương án, hợp chất có sự xóa bỏ huyết tương gan được dự đoán là ít hơn hoặc bằng 0,08 L/hr/kg, như 0,005 L/hr/kg đến 0,08 L/hr/kg hoặc 0,01 L/hr/kg đến 0,08 L/hr/kg. Theo một số phương án, hợp chất có sự xóa bỏ huyết tương gan được dự đoán là ít hơn hoặc bằng 0,07 L/hr/kg, như 0,005 L/hr/kg đến 0,07 L/hr/kg hoặc 0,01

L/hr/kg đến 0,07 L/hr/kg. Theo một số phương án, hợp chất có sự xóa bỏ huyết tương gan được dự đoán là ít hơn hoặc bằng 0,06 L/hr/kg, như 0,005 L/hr/kg đến 0,06 L/hr/kg hoặc 0,01 L/hr/kg đến 0,06 L/hr/kg. Theo một số phương án, sự xóa bỏ tế bào gan được dự đoán được xác định bằng thử nghiệm được mô tả trong Ví dụ 11.

"Dị ứng" hoặc "rối loạn dị ứng" chỉ sự tăng nhạy cảm nhiễm phải với chất (chất gây dị ứng). Tình trạng dị ứng bao gồm eczema, viêm mũi dị ứng hoặc sổ mũi, cảm mạo, hen suyễn cuống phổi, mày đay (nổi mề đay) và dị ứng thực phẩm, và các tình trạng dị ứng khác.

"Hen suyễn" chỉ sự rối loạn của hệ thống hô hấp được xác định bởi sự viêm, thu hẹp đường hô hấp và tăng phản ứng của đường hô hấp với các chất hít vào. Hen suyễn là thường xuyên, mặc dù không chỉ liên quan tới dị ứng hoặc các triệu chứng dị ứng.

Thuật ngữ "đáng kể" nghĩa là thay đổi phát hiện được bất kỳ mà có ý nghĩa thống kê trong thử nghiệm về tham số tiêu chuẩn trong ý nghĩa thống kê như thử nghiệm Student T, trong đó $p < 0,05$.

"Bệnh phản ứng với việc ức chế hoạt tính của Syk" là bệnh trong đó việc ức chế kinaza Syk đem lại lợi ích điều trị như cải thiện các triệu chứng, làm giảm tiến triển bệnh, làm chậm sự phát bệnh, hoặc ức chế hoạt tính khác thường của kiểu tế bào nhất định (bạch cầu đơn nhân, tế bào B, và dưỡng bào).

"Đối tượng" chỉ động vật, như động vật có vú, đã hoặc sẽ là đối tượng điều trị, quan sát hoặc thử nghiệm. Các phương pháp được mô tả ở đây có thể là hữu ích ở cả liệu pháp ở người và ứng dụng trong thú y. Theo một số phương án, đối tượng là động vật có vú; theo một số phương án đối tượng là người; và theo một số phương án đối tượng được chọn từ mèo và chó. "Đối tượng có nhu cầu" hoặc "người có nhu cầu" chỉ đối tượng, như người, có thể mắc hoặc bị nghi mắc các bệnh hoặc tình trạng bệnh mà sẽ được lợi từ điều trị nhất định; ví dụ điều trị với hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, như được mô tả ở đây. Điều này bao gồm đối tượng có thể được xác định có nguy cơ mắc hoặc dễ mắc các bệnh hoặc tình trạng bệnh này, do đó điều trị sẽ ngăn ngừa sự phát triển của bệnh hoặc tình trạng bệnh.

"Sự điều trị" hoặc "việc điều trị" là phương thức thu lại lợi ích hoặc kết quả mong muốn bao gồm các kết quả lâm sàng. Các kết quả lâm sàng có lợi hoặc mong muốn có thể bao gồm một hoặc nhiều kết quả sau:

(i) ức chế bệnh hoặc tình trạng bệnh (*ví dụ*, làm giảm bớt một hoặc nhiều triệu chứng có từ bệnh hoặc tình trạng bệnh, và/hoặc giảm bớt mức độ bệnh hoặc tình trạng bệnh);

(ii) làm chậm hoặc ngừng sự phát triển của một hoặc nhiều triệu chứng lâm sàng có liên quan tới bệnh hoặc tình trạng bệnh (*ví dụ*, làm ổn định bệnh hoặc tình trạng bệnh, ngăn ngừa hoặc làm chậm sự xấu đi hoặc tiến triển của bệnh hoặc tình trạng bệnh, và/hoặc ngăn ngừa hoặc làm chậm sự lây lan (*ví dụ*, metastasis) của bệnh hoặc tình trạng bệnh); và/hoặc

(iii) làm giảm bệnh, gây ra sự tái phát của các triệu chứng lâm sàng (*ví dụ*, cải thiện tình trạng bệnh, làm thuyên giảm một phần hoặc toàn phần bệnh hoặc tình trạng bệnh, tăng cường tác dụng của thuốc khác, làm chậm tiến triển của bệnh, làm tăng chất lượng cuộc sống, và/hoặc kéo dài sự sống).

“Làm chậm” sự phát triển của bệnh hoặc tình trạng bệnh nghĩa là để trì hoãn, cản trở, làm chậm, ức chế, làm ổn định, và/hoặc hoãn lại sự phát triển của bệnh hoặc tình trạng bệnh. Việc làm chậm này có thể là các khoảng thời gian khác nhau, phụ thuộc vào lịch sử bệnh hoặc tình trạng bệnh, và/hoặc đối tượng được điều trị. Phương pháp “làm chậm” sự phát triển của bệnh hoặc tình trạng bệnh là phương pháp làm giảm khả năng phát triển của bệnh hoặc tình trạng bệnh trong một khung thời gian cho trước và/hoặc làm giảm mức độ bệnh hoặc tình trạng bệnh trong một khung thời gian cho trước, khi được so sánh với lúc không sử dụng phương pháp. Sự so sánh này thường dựa trên nghiên cứu lâm sàng, sử dụng số lượng đối tượng có ý nghĩa thống kê. Sự phát triển của bệnh hoặc tình trạng bệnh có thể phát hiện được sử dụng các phương pháp tiêu chuẩn, như kiểm tra thể chất thông thường, chụp tia X vú, ghi ảnh, hoặc sinh thiết. Sự phát triển này có thể còn chỉ tiến triển của bệnh hoặc tình trạng bệnh có thể không phát hiện được ban đầu và bao gồm sự xuất hiện, sự tái phát, và sự phát bệnh.

Trong nhiều trường hợp, các hợp chất theo sáng chế có khả năng tạo thành muối axit và/hoặc bazơ do sự có mặt của các nhóm amino và/hoặc carboxyl hoặc các nhóm tương tự.

“Muối được dụng” bao gồm, ví dụ, các muối với axit vô cơ và các muối với axit hữu cơ. Ví dụ về các muối có thể bao gồm hydroclorua, phosphat, diphosphat,

hydrobromua, sulfat, sulfinat, nitrat, malat, maleat, fumarat, tartrat, suxinat, xitrat, axetat, lactat, metansulfonat (mesylat), benzensulfonat (besylat), p-toluensulfonat (tosylat), 2-hydroxyetylsulfonat, benzoat, salixylat, stearat, và alkanoat (như axetat, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ trong đó n bằng 0-4). Ngoài ra, nếu các hợp chất được mô tả ở đây thu được như muối bổ trợ axit, bazơ tự do có thể thu được bằng cách bazơ hóa dung dịch của muối axit. Ngược lại, nếu sản phẩm là bazơ tự do, muối bổ trợ, đặc biệt là muối bổ trợ được dùng, có thể được tạo ra bằng cách hòa tan bazơ tự do trong dung môi hòa tan hữu cơ thích hợp và xử lý dung dịch với axit, theo quy trình thông thường để điều chế các muối bổ trợ axit từ các hợp chất bazơ. Các chuyên gia trong lĩnh vực sẽ nhận ra các phương pháp tổng hợp khác nhau có thể được sử dụng để điều chế các muối bổ trợ được dùng không độc.

Hợp chất có công thức I hoặc hợp chất có công thức II có thể còn là đồng tinh thể được dùng hoặc muối đồng tinh thể. “Đồng tinh thể” hoặc “muối đồng tinh thể” như được sử dụng ở đây nghĩa là vật liệu kết tinh bao gồm hai hoặc nhiều chất rắn duy nhất ở nhiệt độ phòng, mỗi chất rắn có đặc điểm vật lý riêng biệt như cấu trúc, điểm tan chảy, và nhiệt tổng hợp, độ hút ẩm, độ hòa tan, và độ ổn định. Đồng tinh thể hoặc muối đồng tinh thể có thể được tạo ra theo phương pháp đồng kết tinh đã biết bản chất. Thuật ngữ đồng-tinh thể (hoặc đồng tinh thể) hoặc muối đồng tinh thể còn chỉ hệ thống nhiều thành phần trong đó tồn tại phân tử hoặc các phân tử chủ thể API (hoạt chất dược phẩm), như hợp chất có công thức I, và phân tử hoặc các phân tử khách thể (hoặc chất đồng tạo thành). Theo các phương án cụ thể đồng tinh thể được dùng đã nêu của hợp chất có công thức I hoặc của hợp chất có công thức II với phân tử chất đồng tạo thành là ở dạng kết tinh được chọn từ đồng tinh thể axit malonic, đồng tinh thể axit suxinic, đồng tinh thể axit decanoic, đồng tinh thể axit salixylic, đồng tinh thể axit vanillic, đồng tinh thể maltol, hoặc đồng tinh thể axit glycolic. Đồng tinh thể có thể có đặc tính được cải thiện như được so sánh với dạng bố mẹ (tức là, phân tử tự do, ion lưỡng tính, v.v.) hoặc muối của hợp chất bố mẹ. Các đặc tính được cải thiện có thể bao gồm tính hòa tan tăng, tính hòa tan tăng, tính khả dụng sinh học tăng, phản ứng liều lượng tăng, độ hút ẩm giảm, dạng kết tinh của hợp chất vô định hình thông thường, dạng kết tinh của hợp chất khó tạo muối hoặc không thể tạo muối, độ đa dạng về dạng giảm đi, hình thái được mong muốn nhiều hơn, và tương tự.

Thuật ngữ "dạng tinh thể" và các thuật ngữ có liên quan ở đây chỉ các cải biến kết tinh khác nhau của chất đã cho, bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các dạng đa hình, solvat, hydrat, đồng tinh thể, và phức hệ phân tử khác, cũng như các muối, solvat của các muối, hydrat của các muối, phức hệ phân tử khác của các muối, và các dạng đa hình của chúng. Dạng tinh thể của chất có thể thu được bằng nhiều phương pháp, đã được biết trong lĩnh vực. Các phương pháp này bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, tái kết tinh tan chảy, làm nguội tan chảy, tái kết tinh dung môi hòa tan, tái kết tinh trong không gian hạn chế như, ví dụ, trong lỗ nano hoặc mao mạch, tái kết tinh trên bề mặt hoặc bản mẫu, như, ví dụ, trên polyme, tái kết tinh khi có mặt của chất phụ gia, như, ví dụ, phản phân tử đồng tinh thể, hòa tan, khử nước, bay hơi nhanh, làm nguội nhanh, làm nguội chậm, khuếch tán bay hơi, thăng hoa, nghiền và nghiền drop dung môi hòa tan.

Như được sử dụng ở đây, "tá dược được dụng" là chất dẫn dược dụng bao gồm, không có hạn chế, bất kỳ và tất cả các chất mang, dung môi hòa tan, môi trường phân tán, chất phủ, chất kháng vi khuẩn và kháng nấm, chất làm chậm đẳng trương và hấp thụ và các chất tương tự. Việc sử dụng các môi trường và các chất này làm chất hoạt hóa dược đã được biết đến rộng rãi trong lĩnh vực. Ngoại trừ trường hợp môi trường hoặc chất thông thường bất kỳ không tương thích với hoạt chất, sử dụng của nó trong chế phẩm trị liệu đang được cân nhắc. Hoạt chất bổ sung có thể còn được đưa vào chế phẩm.

Thuật ngữ "chất mang" chỉ tá dược hoặc chất dẫn dược bao gồm không có hạn chế chất pha loãng, chất làm phân hủy, chất ức chế kết tủa, chất hoạt động bề mặt, chất làm tăng tính chảy, chất liên kết, chất bôi trơn, và các chất tương tự với hợp chất được sử dụng. Các chất mang thường được mô tả ở đây và cả trong "Remington's Pharmaceutical Sciences" bởi E.W. Martin. Ví dụ về các chất mang bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, nhôm monostearat, nhôm stearat, carboxymethylxenluloza, carboxymethylxenluloza natri, crospovidon, glyxeryl isostearat, glyxeryl monostearat, hydroxyetyl xenluloza, hydroxyetyl xenluloza, hydroxymetyl xenluloza, hydroxyoctacosanyl hydroxystearat, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, lactoza, lactoza monohidrat, magie stearat, manitol, xenluloza vi tinh thể, poloxame 124, poloxame 181, poloxame 182, poloxame 188, poloxame 237, poloxame 407, povidon, silicon dioxit, silicon dioxit dạng keo,

silicon, chất dính silicon 4102, và nhũ tương silicon. Tuy nhiên, cần được hiểu rằng, các chất mang được chọn cho dược phẩm, và các lượng của các chất mang này trong chế phẩm, có thể khác nhau phụ thuộc vào phương pháp điều chế (ví dụ, điều chế hạt dạng khô, điều chế phân tán dạng rắn).

Thuật ngữ “chất pha loãng” thường chỉ chất được dùng để pha loãng hợp chất được quan tâm trước khi phân phối. Chất pha loãng có thể còn đóng vai trò làm ổn định các hợp chất. Ví dụ về chất pha loãng có thể bao gồm tinh bột, sacarit, disacarit, sucroza, lactoza, polysacarit, xenluloza, xenluloza ete, hydroxypropyl xenluloza, các rượu đường, xylitol, sorbitol, maltitol, xenluloza vi tinh thể, canxi hoặc natri carbonat, lactoza, lactoza monohydrat, dicanxi phosphat, xenluloza, đường chịu nén, canxi phosphat dehydrat hai bazơ, manitol, xenluloza vi tinh thể, và canxi phosphat ba bazơ.

Thuật ngữ “chất làm phân hủy” thường chỉ chất, sau khi thêm vào chế phẩm dạng rắn, tạo điều kiện cho sự tan rã hoặc phân hủy của nó sau khi sử dụng và cho phép giải phóng hoạt chất một cách hiệu quả cho phép nó hòa tan nhanh. Ví dụ về chất làm phân hủy có thể bao gồm tinh bột ngô, natri tinh bột glycolat, croscarmelloza natri, crospovidon, xenluloza vi tinh thể, tinh bột ngô biến đổi, tinh bột natri carboxymetyl, povidon, tinh bột gelatin hóa sơ bộ, và axit alginic.

Thuật ngữ “chất ức chế kết tủa” thường chỉ chất ngăn ngừa hoặc ức chế sự kết tủa của chất hoạt hóa ở dung dịch siêu bão hòa. Một ví dụ về chất ức chế kết tủa bao gồm hydroxypropylmetylxenluloza (HPMC).

Thuật ngữ “chất hoạt động bề mặt” thường chỉ chất làm giảm sức căng bề mặt giữa chất lỏng và chất rắn mà có thể cải thiện việc làm ướt chất hoạt hóa hoặc cải thiện độ hòa tan của chất hoạt hóa. Ví dụ về chất hoạt động bề mặt bao gồm poloxame và natri lauryl sulfat.

Thuật ngữ “chất làm tăng tính chảy” thường chỉ chất được sử dụng để điều chế viên nén và viên nang để cải thiện đặc tính chảy trong quá trình nén viên nén và để tạo ra hiệu quả chống tạo bánh. Ví dụ về chất làm tăng tính chảy có thể bao gồm silicon dioxit dạng keo, hoạt thạch, silic oxit dạng khối, tinh bột, dẫn xuất tinh bột, và bentonit.

Thuật ngữ “chất liên kết” thường chỉ màng được dụng bất kỳ có thể được sử dụng để liên kết hoạt chất và thành phần trợ của chất mang với nhau cùng với duy trì các phần gắn kết và rời rạc. Ví dụ về chất liên kết có thể bao gồm

hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, povidon, copovidon, và etyl xenluloza.

Thuật ngữ “chất bôi trơn” thường chỉ chất được bổ sung vào bột pha trộn để ngăn ngừa khối bột đặc từ dính vào thiết bị trong quá trình tạo viên nén hoặc tạo vỏ. Chất bôi trơn có thể hỗ trợ giải phóng viên nén ra khỏi khuôn, và có thể cải thiện độ chảy của bột. Ví dụ về chất bôi trơn có thể bao gồm magie stearat, axit stearic, silic oxit, chất béo, canxi stearat, polyetylen glycol, natri stearyl fumarat, hoặc hoạt thạch; và chất hòa tan như axit béo bao gồm axit lauric, axit oleic, và axit béo C_8/C_{10} .

Các hợp chất

Các hợp chất được đề xuất ở đây và trong bản mô tả, như trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế và trong phần ví dụ thực hiện sáng chế.

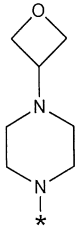
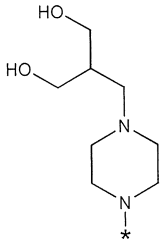
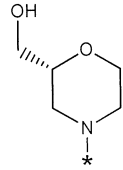
Các hợp chất được đề xuất ở đây được đặt tên sử dụng ChemBioDraw Ultra 12,0, và người có hiểu biết trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng cấu trúc hợp chất có thể được đặt tên hoặc được nhận diện sử dụng hệ thống danh pháp và ký hiệu được công nhận phổ biến khác bao gồm CAS và IUPAC.

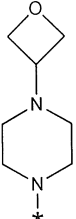
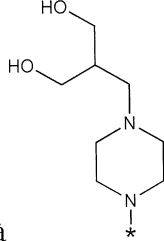
Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dựng của nó, R^2 là H. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dựng của nó, R^2 là 2-hydroxyetoxyl.

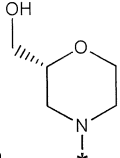
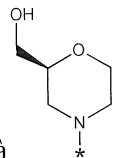
Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dựng của nó, R^3 là H. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dựng của nó, R^3 là methyl.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dựng của nó, R^4 là H hoặc methyl. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dựng của nó, R^4 là H. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dựng của nó, R^4 là methyl.

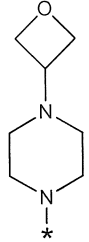
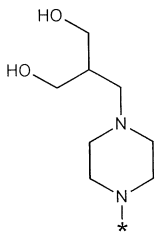
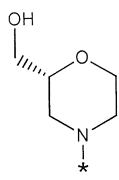
Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của

nó, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm , , và . Theo một số

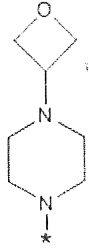
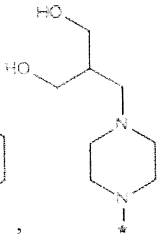
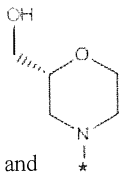
phương án, R^1 là . Theo một số phương án, R^1 là . Theo một số

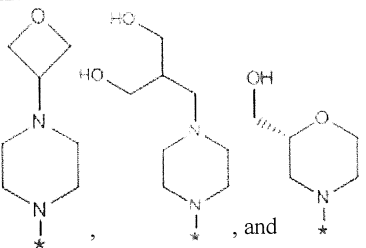
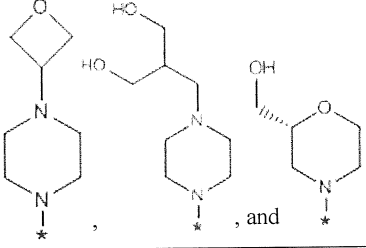
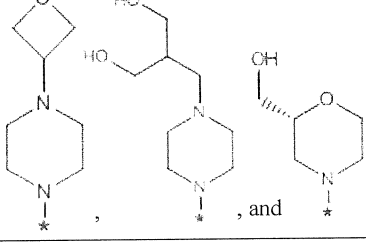
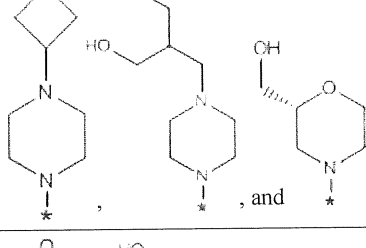
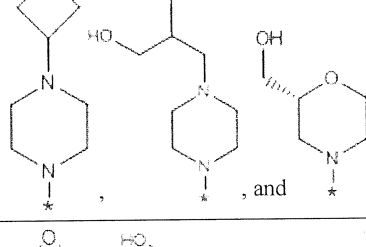
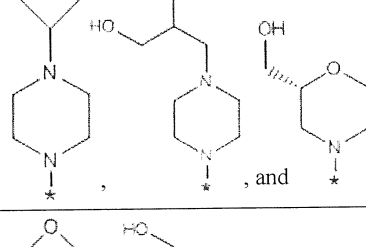
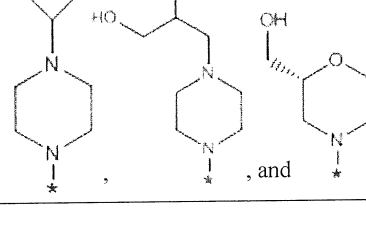
phương án, R^1 là . Theo một số phương án, R^1 là .

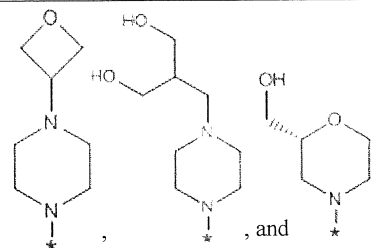
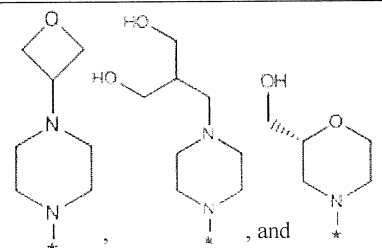
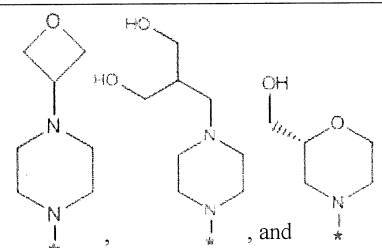
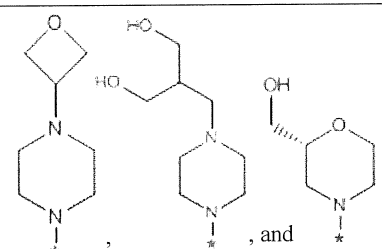
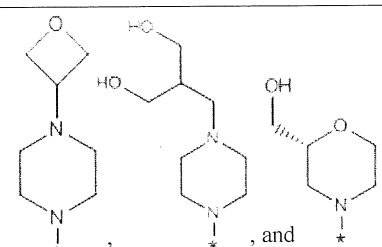
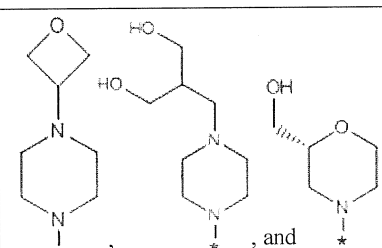
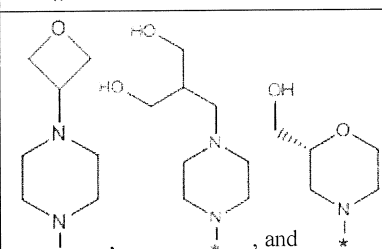
Các phương án riêng biệt ở đây, mỗi phương án đề xuất hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, trong đó R^1 được chọn từ nhóm

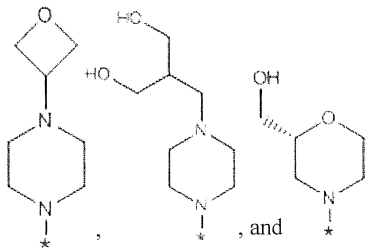
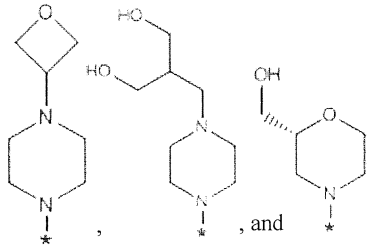
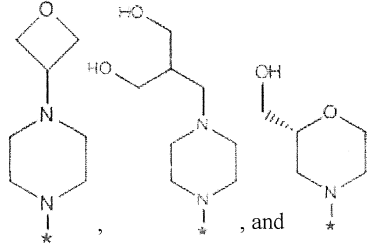
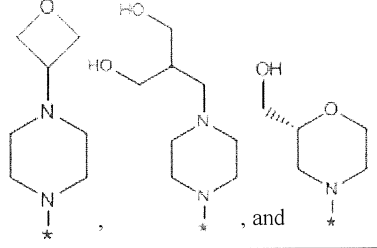
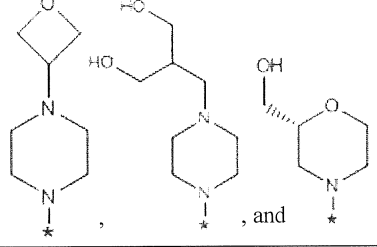
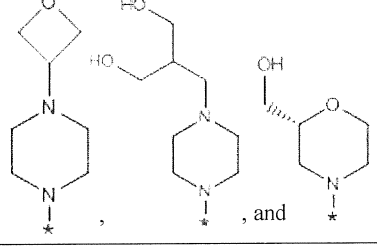
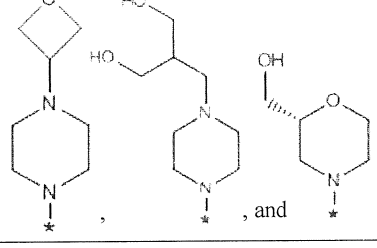
bao gồm , , và , bao gồm các phương án A-1 đến A-27 trong đó R^2 , R^3 , và R^4 được xác định trong Bảng A cho mỗi phương án trong các phương án.

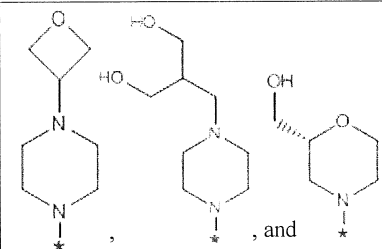
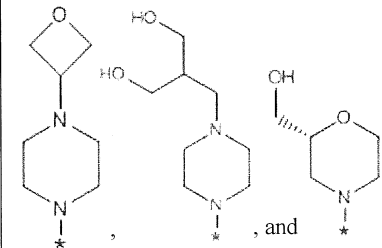
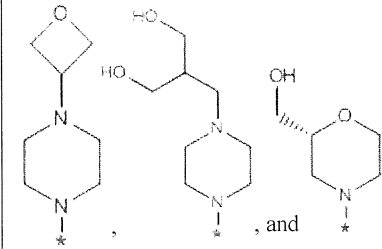
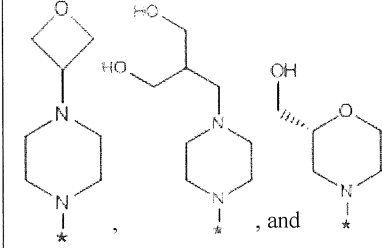
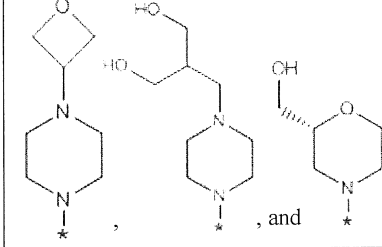
Bảng A

Số thứ tự phương án	R^1 được chọn từ	R^2	R^3	R^4
A-1	 ,  , and 	H hoặc 2-hydroxyetoxyl	H hoặc metyl	H hoặc metyl

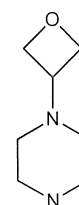
A-2		H hoặc 2-hydroxyetoxy	H	H hoặc metyl
A-3		H hoặc 2-hydroxyetoxy	metyl	H hoặc metyl
A-4		H hoặc 2-hydroxyetoxy	H hoặc metyl	H
A-5		H hoặc 2-hydroxyetoxy	H hoặc metyl	Metyl
A-6		H hoặc 2-hydroxyetoxy	H	H
A-7		H hoặc 2-hydroxyetoxy	H	metyl
A-8		H hoặc 2-hydroxyetoxy	metyl	H

A-9		H hoặc 2-hydroxyetoxyl	metyl	metyl
A-10		H	H hoặc metyl	H hoặc metyl
A-11		H	H	H hoặc metyl
A-12		H	metyl	H hoặc metyl
A-13		H	H hoặc metyl	H
A-14		H	H hoặc metyl	metyl
A-15		H	H	H

A-16		H	metyl	H
A-17		H	H	metyl
A-18		H	metyl	metyl
A-19		2-hydroxyetoxyl	H hoặc metyl	H hoặc metyl
A-20		2-hydroxyetoxyl	H	H hoặc metyl
A-21		2-hydroxyetoxyl	metyl	H hoặc metyl
A-22		2-hydroxyetoxyl	H hoặc metyl	H

A-23		2-hydroxyetoxyl	H hoặc methyl	metyl
A-24		2-hydroxyetoxyl	H	H
A-25		2-hydroxyetoxyl	metyl	H
A-26		2-hydroxyetoxyl	H	metyl
A-27		2-hydroxyetoxyl	metyl	metyl

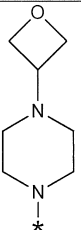
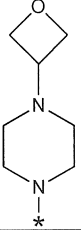
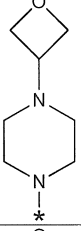
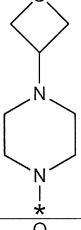
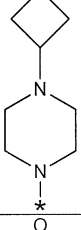
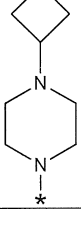
Các phương án riêng biệt ở đây, mỗi phương án đề xuất hợp chất có công thức

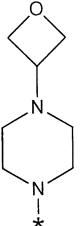
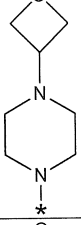
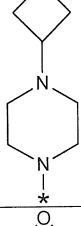
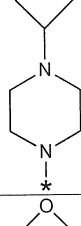
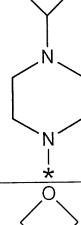
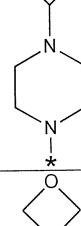
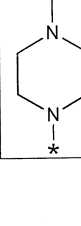


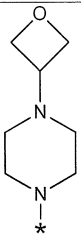
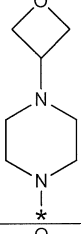
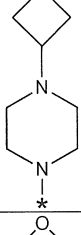
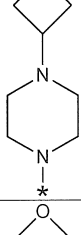
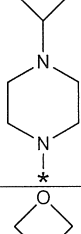
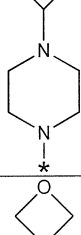
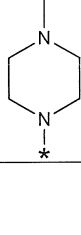
I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, trong đó R¹ là , bao gồm

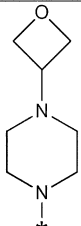
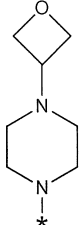
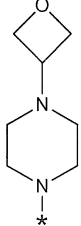
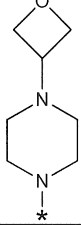
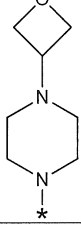
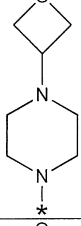
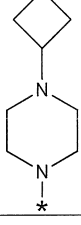
các phương án B-1 đến B-27 trong đó R², R³, và R⁴ như được xác định trong Bảng B cho mỗi phương án trong các phương án.

Bảng B

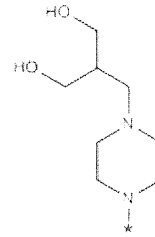
Số thứ tự phương án	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
B-1		H hoặc 2-hydroxyetoxyl	H hoặc metyl	H hoặc metyl
B-2		H hoặc 2-hydroxyetoxyl	H	H hoặc metyl
B-3		H hoặc 2-hydroxyetoxyl	metyl	H hoặc metyl
B-4		H hoặc 2-hydroxyetoxyl	H hoặc metyl	H
B-5		H hoặc 2-hydroxyetoxyl	H hoặc metyl	Metyl
B-6		H hoặc 2-hydroxyetoxyl	H	H

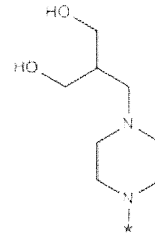
B-7		H hoặc hydroxyetoxy	2-	H	metyl
B-8		H hoặc hydroxyetoxy	2-	metyl	H
B-9		H hoặc hydroxyetoxy	2-	metyl	metyl
B-10		H		H hoặc metyl	H hoặc metyl
B-11		H		H	H hoặc metyl
B-12		H		metyl	H hoặc metyl
B-13		H		H hoặc metyl	H

B-14		H	H hoặc metyl	metyl
B-15		H	H	H
B-16		H	metyl	H
B-17		H	H	metyl
B-18		H	metyl	metyl
B-19		2-hydroxyetoxyl	H hoặc metyl	H hoặc metyl
B-20		2-hydroxyetoxyl	H	H hoặc metyl

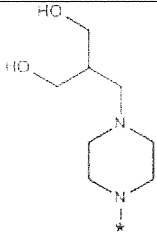
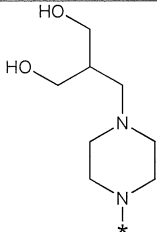
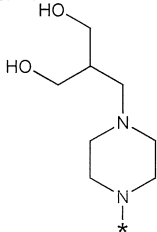
B-21		2-hydroxyetoxyl	metyl	H hoặc metyl
B-22		2-hydroxyetoxyl	H hoặc metyl	H
B-23		2-hydroxyetoxyl	H hoặc metyl	metyl
B-24		2-hydroxyetoxyl	H	H
B-25		2-hydroxyetoxyl	metyl	H
B-26		2-hydroxyetoxyl	H	metyl
B-27		2-hydroxyetoxyl	metyl	metyl

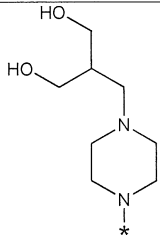
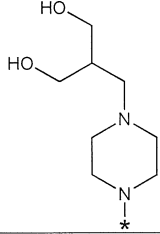
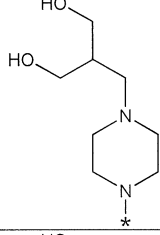
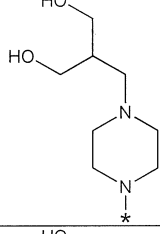
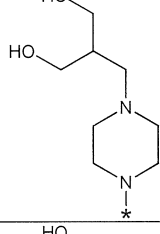
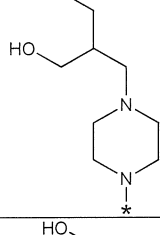
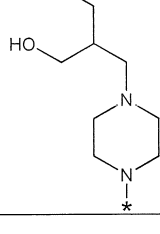
Các phương án riêng biệt ở đây, mỗi phương án đề xuất hợp chất có công thức



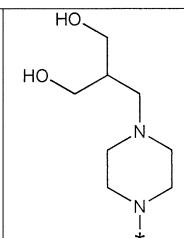
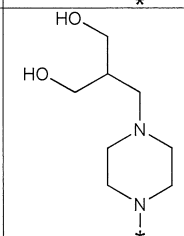
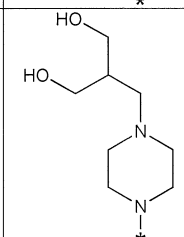
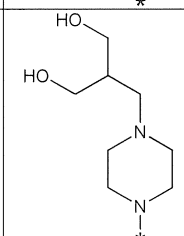
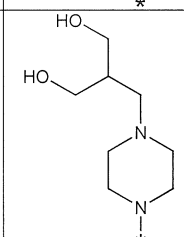
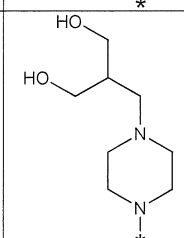
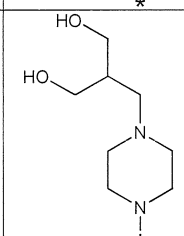
I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, trong đó R^1 là , bao gồm các phương án C-1 đến C-27 trong đó R^2 , R^3 , và R^4 như được xác định trong Bảng C cho mỗi phương án trong các phương án.

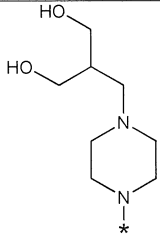
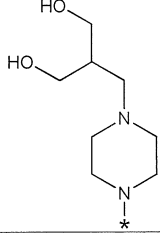
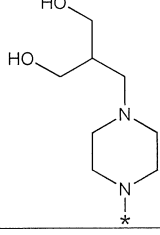
Bảng C

Số thứ tự phương án	R^1	R^2	R^3	R^4
C-1		H hoặc 2- hydroxyetoxyl	H hoặc metyl	H hoặc metyl
C-2		H hoặc 2- hydroxyetoxyl	H	H hoặc metyl
C-3		H hoặc 2- hydroxyetoxyl	metyl	H hoặc metyl

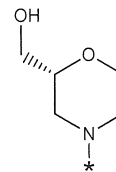
C-4		H hoặc hydroxyetoxyyl	2-	H hoặc metyl	H
C-5		H hoặc hydroxyetoxyyl	2-	H hoặc metyl	Metyl
C-6		H hoặc hydroxyetoxyyl	2-	H	H
C-7		H hoặc hydroxyetoxyyl	2-	H	metyl
C-8		H hoặc hydroxyetoxyyl	2-	metyl	H
C-9		H hoặc hydroxyetoxyyl	2-	metyl	metyl
C-10		H		H hoặc metyl	H hoặc metyl

C-11		H	H	H hoặc metyl
C-12		H	metyl	H hoặc metyl
C-13		H	H hoặc metyl	H
C-14		H	H hoặc metyl	metyl
C-15		H	H	H
C-16		H	metyl	H
C-17		H	H	metyl

C-18		H	metyl	metyl
C-19		2-hydroxyetoxyl	H hoặc metyl	H hoặc metyl
C-20		2-hydroxyetoxyl	H	H hoặc metyl
C-21		2-hydroxyetoxyl	metyl	H hoặc metyl
C-22		2-hydroxyetoxyl	H hoặc metyl	H
C-23		2-hydroxyetoxyl	H hoặc metyl	metyl
C-24		2-hydroxyetoxyl	H	H

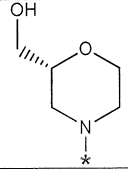
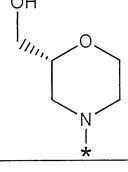
C-25		2-hydroxyetoxyl	metyl	H
C-26		2-hydroxyetoxyl	H	metyl
C-27		2-hydroxyetoxyl	metyl	metyl

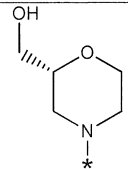
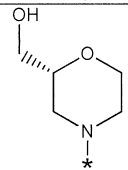
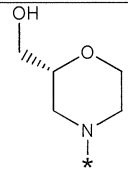
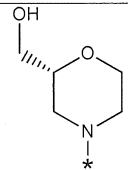
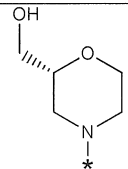
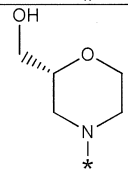
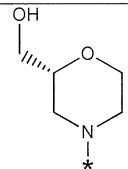
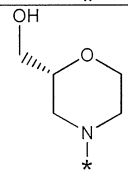
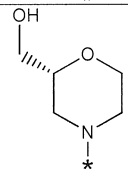
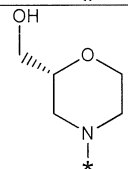
Các phương án riêng biệt ở đây, mỗi phương án đề xuất hợp chất có công thức

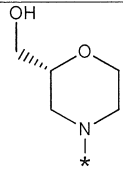
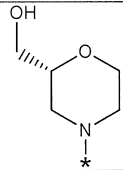
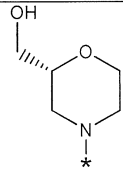
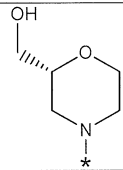
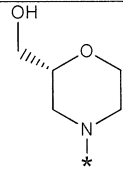
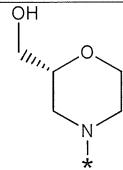
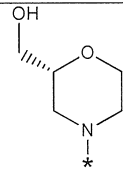
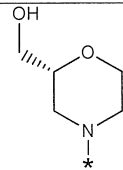
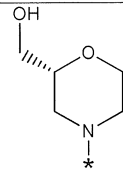
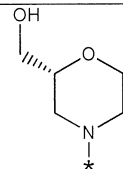


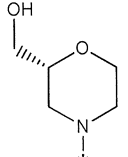
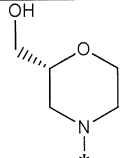
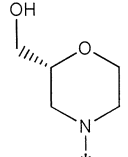
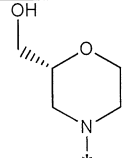
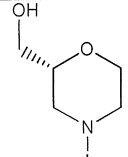
I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, trong đó R^1 là , bao gồm các phương án D-1 đến D-27 trong đó R^2 , R^3 , và R^4 như được xác định trong Bảng D cho mỗi phương án trong các phương án.

Bảng D

Số thứ tự phương án	R^1	R^2	R^3	R^4
D-1		H hoặc 2-hydroxyetoxyl	H hoặc metyl	H hoặc metyl
D-2		H hoặc 2-hydroxyetoxyl	H	H hoặc metyl

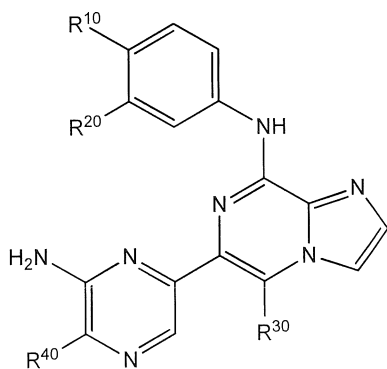
D-3		H hoặc hydroxyetoxyl	2-	metyl	H hoặc metyl
D-4		H hoặc hydroxyetoxyl	2-	H hoặc metyl	H
D-5		H hoặc hydroxyetoxyl	2-	H hoặc metyl	Metyl
D-6		H hoặc hydroxyetoxyl	2-	H	H
D-7		H hoặc hydroxyetoxyl	2-	H	metyl
D-8		H hoặc hydroxyetoxyl	2-	metyl	H
D-9		H hoặc hydroxyetoxyl	2-	metyl	metyl
D-10		H		H hoặc metyl	H hoặc metyl
D-11		H		H	H hoặc metyl
D-12		H		metyl	H hoặc metyl

D-13		H	H hoặc methyl	H
D-14		H	H hoặc methyl	methyl
D-15		H	H	H
D-16		H	methyl	H
D-17		H	H	methyl
D-18		H	methyl	methyl
D-19		2-hydroxyetoxyl	H hoặc methyl	H hoặc methyl
D-20		2-hydroxyetoxyl	H	H hoặc methyl
D-21		2-hydroxyetoxyl	methyl	H hoặc methyl
D-22		2-hydroxyetoxyl	H hoặc methyl	H

D-23		2-hydroxyetoxyl	H hoặc metyl	metyl
D-24		2-hydroxyetoxyl	H	H
D-25		2-hydroxyetoxyl	metyl	H
D-26		2-hydroxyetoxyl	H	metyl
D-27		2-hydroxyetoxyl	metyl	metyl

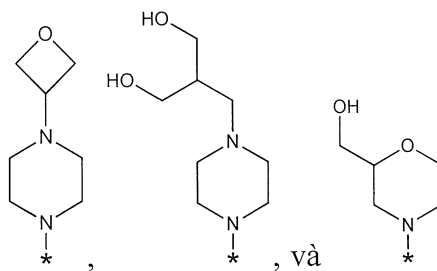
Các phương án ở đây chỉ hợp chất có công thức I hoặc Công thức II theo một khía cạnh còn chỉ muối được dụng hoặc đồng tinh thể của hợp chất có công thức I hoặc Công thức II, thậm chí nếu không được nêu rõ ràng như vật.

Hợp chất có công thức II còn được đề xuất ở đây:



Công thức II

hoặc muối được dụng, đồng tinh thể được dụng, este được dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp của chất đồng phân lập thể hoặc chất hỗn biến của nó, trong đó:



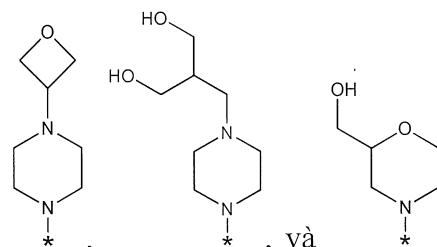
R^{10} được chọn từ nhóm bao gồm , và , trong đó * thể hiện nguyên tử cacbon của vòng phenyl của Công thức II gắn R^1 ;

R^{20} là H hoặc 2-hydroxyetoxy;

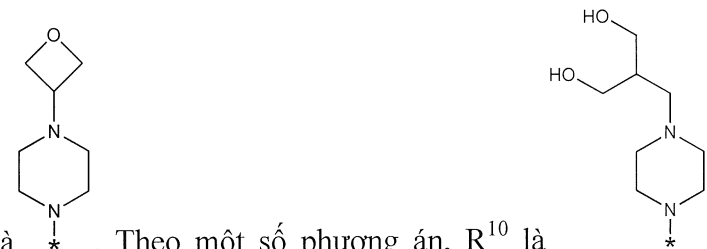
R^{30} là H hoặc metyl; và

R^{40} là H, halogen (tức là F, Cl, Br, hoặc I), metyl, hoặc metyl được thế halo (tức là metyl trong đó có 1 đến 3 nguyên tử hydro được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, ví dụ flometyl, clometyl, diflometyl, diclometyl, cloflometyl, triflometyl, và các chất tương tự).

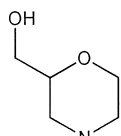
Theo một số phương án của hợp chất có công thức II, hoặc muối được dụng của



nó, R^{10} được chọn từ nhóm bao gồm , và . Theo một số



phương án, R^{10} là . Theo một số phương án, R^{10} là . Theo một số

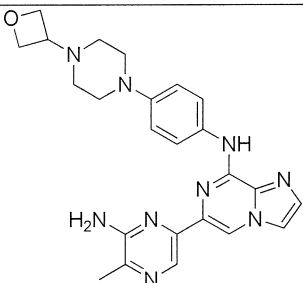


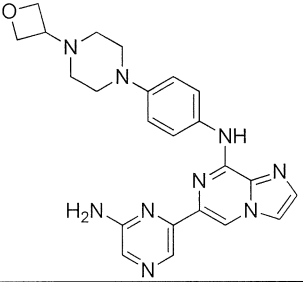
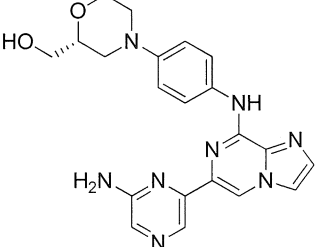
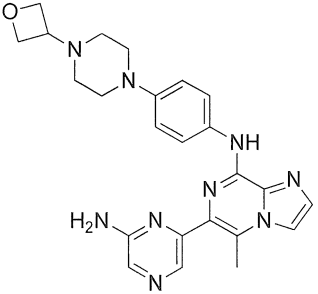
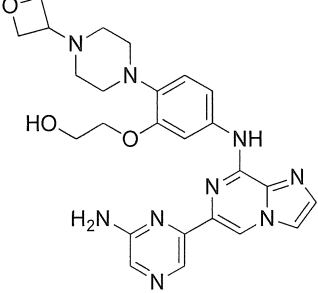
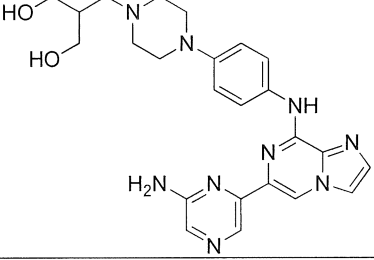
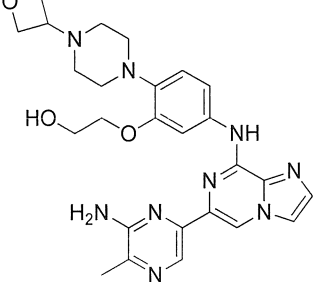
phương án, R^{10} là . Trong mỗi phương án trong các phương án được mô tả ở đây bao gồm hợp chất có công thức II, có phương án khác trong đó mỗi nhóm R^{20} , R^{30} ,

và R^{40} là H. Trong mỗi phương án trong các phương án được mô tả ở đây bao gồm hợp chất có công thức II, có phương án khác trong đó R^{20} là H, R^{30} là metyl, và R^{40} là H. Trong mỗi phương án trong các phương án được mô tả ở đây bao gồm hợp chất có công thức II, còn có phương án khác trong đó R^{20} là H, R^{30} là H, và R^{40} là metyl. Trong mỗi phương án trong các phương án được mô tả ở đây bao gồm hợp chất có công thức II, vẫn có phương án khác trong đó R^{20} là 2-hydroxyetoxyl, R^{30} là metyl, và R^{40} là H. Trong mỗi phương án trong các phương án được mô tả ở đây bao gồm hợp chất có công thức II, vẫn có phương án khác trong đó R^{20} là 2-hydroxyetoxyl, R^{30} là metyl, và R^{40} là H. Trong mỗi phương án trong các phương án được mô tả ở đây bao gồm hợp chất có công thức II, vẫn có phương án khác nữa trong đó R^{20} là 2-hydroxyetoxyl, R^{30} là H, và R^{40} là metyl.

Các hợp chất đại diện theo sáng chế được liệt kê trong Bảng A ở dưới. Các hợp chất trong Bảng A được đặt tên sử dụng ChemBioDraw Ultra 12,0 và cần được hiểu rằng các tên khác nhau được sử dụng để nhận diện các hợp chất của cùng một cấu trúc. Các hợp chất hoặc gốc khác có thể được đặt tên với tên thông thường, hoặc tên hệ thống hoặc không hệ thống. Các hợp chất có thể còn được đặt tên sử dụng hệ thống danh pháp và ký hiệu khác được nhận diện phổ biến trong lĩnh vực hóa học bao gồm, ví dụ, Dịch vụ Tổng quát Hóa học (Chemical Abstract Service - CAS) và Hiệp hội Quốc tế về Hóa học tinh khiết và Hóa học ứng dụng (International Union of Pure and Applied Chemistry - IUPAC). Sự không rõ ràng bất kỳ trong cách đặt tên các hợp chất có thể được giải quyết bằng cách tri hoãn cấu trúc, nơi được đề xuất.

Bảng A. Các hợp chất đại diện

Cấu trúc	Tên
	6-(6-amino-5-methylpyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin

	6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin
	(R)-(4-(4-((6-(6-aminopyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)amino)phenyl)morpholin-2-yl)metanol
	6-(6-aminopyrazin-2-yl)-5-methyl-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin
	2-(5-((6-(6-aminopyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)amino)-2-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenoxy)etanol
	2-((4-(4-((6-(6-aminopyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)amino)phenyl)piperazin-1-yl)methyl)propan-1,3-diol
	2-(5-((6-(6-amino-5-methylpyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)amino)-2-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenoxy)etanol

Phương án theo sáng chế đề xuất 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin, muối được dụng, đồng tinh thể được dụng, este được dụng, solvat được dụng, hydrat, các chất đồng phân đối ảnh, hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh, chất hồ biến, các dạng đa hình, và tiền được chất được dụng của nó. Phương án theo sáng chế đề xuất 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó. Phương án theo sáng chế đề xuất 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế đề xuất 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin mesylat, ví dụ 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin monomesylat. Ví dụ, sáng chế đề xuất 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin monomesylat Dạng I, có thể được xác định đặc tính bằng các đỉnh XRPD ở khoảng 19,7, khoảng 17,3, khoảng 17,9, khoảng 21,6, và khoảng 25,8 (2độ theta). Cũng được đề xuất là 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin monomesylat dạng II, có thể được xác định đặc tính bằng các đỉnh XRPD ở khoảng 17,3, khoảng 25,1, khoảng 20,4, khoảng 19,6 và khoảng 18,5 (2độ theta).

Phương án theo sáng chế đề xuất 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin suxinat. Ví dụ sáng chế đề xuất 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin Dạng Suxinat I, có thể được xác định đặc tính bằng các đỉnh XRPD ở khoảng 16,5, khoảng 24,5, khoảng 17,7, khoảng 28,4 và khoảng 21,8 (2độ theta). Sáng chế cũng đề xuất 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin Dạng Suxinat II, có thể được xác định đặc tính bằng các đỉnh XRPD ở khoảng 25,0, khoảng 16,3, khoảng 22,0, khoảng 7,9, và khoảng 7,6 (2độ theta).

Thuật ngữ “khoảng” như được sử dụng liên quan đến ý nghĩa của các đỉnh XRPD, ví dụ, $\pm 0,2$, $\pm 0,1$, $\pm 0,05$ (2 độ theta) v.v.

Các hợp chất được mô tả ở đây, ví dụ hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, hoặc hợp chất có công thức II, hoặc muối hoặc đồng

tinh thể được dụng của nó, đem lại ưu điểm riêng biệt như chất ức chế Syk. Các hợp chất được mô tả ở đây là chất ức chế của hoạt tính kinaza Syk, như được xác định, ví dụ, làm ức chế hoạt tính kinaza Syk trong thử nghiệm hóa sinh hoặc làm giảm sự hoạt hóa bạch cầu ưa bazơ như được xác định bằng sự biểu hiện của CD63, như được mô tả trong các ví dụ. Các hợp chất được mô tả ở đây còn có hoạt tính mong muốn để sử dụng làm dược phẩm, bao gồm độ hòa tan động học ở 37 °C trong dung dịch đệm phosphat ở pH 7,4 và sự giải phóng của tế bào gan ở mức độ thấp. Các đặc tính này làm cho chất ức chế Syk để điều trị bệnh với đặc tính dược động học mà đem lại khung điều trị do đó các hợp chất có thể có hiệu quả với liều nhỏ hơn so với các hợp chất đã biết hiện nay. Như vậy, các hợp chất đem lại hiệu quả với hoạt tính đích giảm đi tối thiểu, có thể làm giảm tác dụng phụ không mong muốn, làm giảm đi hiện tượng tương tác dược chất-dược chất, và làm tăng tính phù hợp với phác đồ điều trị được đưa ra của đối tượng.

Theo một số phương án, các hợp chất được mô tả ở đây, ví dụ hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, hoặc hợp chất có công thức II, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, là hiệu quả trong một hoặc nhiều hoạt tính kinaza Syk làm ức chế hoặc làm giảm sự hoạt hóa bạch cầu ưa bazơ như được xác định bằng sự biểu hiện của CD63, ví dụ, hợp chất ức chế hoạt tính kinaza Syk với giá trị IC_{50} ít hơn hoặc bằng 1 micromol, ít hơn hoặc bằng 500 nanomol, ít hơn hoặc bằng 200 nanomol, ít hơn hoặc bằng 100 nanomol, ít hơn hoặc bằng 50 nanomol, ít hơn hoặc bằng 20 nanomol, hoặc ít hơn hoặc bằng 10 nanomol, như được giải thích bằng thử nghiệm thích hợp cho hoạt tính kinaza Syk, như thử nghiệm như được mô tả trong Ví dụ 12; và/hoặc làm giảm hoạt động biểu hiện của CD63 với giá trị EC_{50} ít hơn hoặc bằng 1 micromol, ít hơn hoặc bằng 500 nanomol, ít hơn hoặc bằng 200 nanomol, ít hơn hoặc bằng 150 nanomol, ít hơn hoặc bằng 100 nanomol, hoặc ít hơn hoặc bằng 75 nanomol, như được giải thích bằng thử nghiệm thích hợp để xác định sự biểu hiện của CD63 ở bạch cầu ưa bazơ, như thử nghiệm như được mô tả trong Ví dụ 9.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, là hiệu quả trong cả việc ức chế kinaza Syk và làm giảm sự biểu hiện của CD63, ví dụ, hợp chất có hoạt tính Syk kinaza với giá trị IC_{50} ít hơn hoặc bằng 1 micromol, ít hơn hoặc bằng 500 nanomol, ít hơn hoặc bằng 200 nanomol, ít

hơn hoặc bằng 100 nanomol, ít hơn hoặc bằng 50 nanomol, ít hơn hoặc bằng 20 nanomol, hoặc ít hơn hoặc bằng 10 nanomol, như được giải thích bằng thử nghiệm thích hợp cho hoạt tính Syk kinaza, như thử nghiệm như được mô tả trong Ví dụ 12; và có làm giảm sự biểu hiện của CD63 với giá trị EC_{50} ít hơn hoặc bằng 1 micromol, ít hơn hoặc bằng 500 nanomol, ít hơn hoặc bằng 200 nanomol, ít hơn hoặc bằng 150 nanomol, ít hơn hoặc bằng 100 nanomol, hoặc ít hơn hoặc bằng 75 nanomol, như được giải thích bằng thử nghiệm thích hợp để xác định sự biểu hiện của CD63 ở bạch cầu ưa bazơ, như thử nghiệm như được mô tả trong Ví dụ 9.

Theo một số phương án, ngoài việc có đặc tính của một hoặc nhiều kinaza Syk làm ức chế hoặc làm giảm sự hoạt hóa bạch cầu ưa bazơ như được xác định bằng sự biểu hiện của CD63, bao gồm có cả đặc tính của kinaza Syk ức chế và làm giảm sự hoạt hóa bạch cầu ưa bazơ như được xác định bằng sự biểu hiện của CD63, hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, có đặc tính mong muốn để sử dụng as a pharmaceutical, bao gồm một hoặc nhiều độ hòa tan động học và sự giải phóng của tế bào gan ở mức độ thấp. Theo một số phương án, hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, có đặc tính mong muốn là một hoặc nhiều độ hòa tan động học và sự giải phóng của tế bào gan ở mức độ thấp, bao gồm độ hòa tan động học ở 37 °C trong dung dịch đệm phosphat ở pH 7,4 là nhiều hơn hoặc bằng 10 μ M, nhiều hơn hoặc bằng 20 μ M, nhiều hơn hoặc bằng 30 μ M, nhiều hơn hoặc bằng 40 μ M, nhiều hơn hoặc bằng 50 μ M, nhiều hơn hoặc bằng 60 μ M, nhiều hơn hoặc bằng 70 μ M, nhiều hơn hoặc bằng 80 μ M, hoặc nhiều hơn hoặc bằng 90 μ M, như được giải thích bởi phép đo độ hòa tan động học thích hợp, như thử nghiệm như được mô tả trong Ví dụ 10; và/hoặc sự giải phóng của tế bào gan được dự đoán là ít hơn hoặc bằng 0,50 L/hr/kg, ít hơn hoặc bằng 0,40 L/hr/kg, ít hơn hoặc bằng 0,30 L/hr/kg, ít hơn hoặc bằng 0,20 L/hr/kg, ít hơn hoặc bằng 0,10 L/hr/kg, ít hơn hoặc bằng 0,09 L/hr/kg, ít hơn hoặc bằng 0,08 L/hr/kg, ít hơn hoặc bằng 0,07 L/hr/kg, hoặc ít hơn hoặc bằng 0,06 L/hr/kg, như được giải thích bởi phép đo sự giải phóng của tế bào gan được dự đoán thích hợp, như thử nghiệm như được mô tả trong Ví dụ 11.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, có đặc tính mong muốn là độ hòa tan động học, và sự giải phóng của tế bào gan ở mức độ thấp, bao gồm độ hòa tan động học ở 37 °C trong dung dịch đệm phosphat ở pH 7,4 là nhiều hơn hoặc bằng 10 μ M, nhiều hơn hoặc bằng 20 μ M,

nhiều hơn hoặc bằng 30 μM , nhiều hơn hoặc bằng 40 μM , nhiều hơn hoặc bằng 50 μM , nhiều hơn hoặc bằng 60 μM , nhiều hơn hoặc bằng 70 μM , nhiều hơn hoặc bằng 80 μM , hoặc nhiều hơn hoặc bằng 90 μM , như được giải thích bằng phép đo thích hợp độ hòa tan động học, như thử nghiệm như được mô tả trong Ví dụ 10; và sự giải phóng của tế bào gan được dự đoán là ít hơn hoặc bằng 0,50 L/hr/kg, ít hơn hoặc bằng 0,40 L/hr/kg, ít hơn hoặc bằng 0,30 L/hr/kg, ít hơn hoặc bằng 0,20 L/hr/kg, ít hơn hoặc bằng 0,10 L/hr/kg, ít hơn hoặc bằng 0,09 L/hr/kg, ít hơn hoặc bằng 0,08 L/hr/kg, ít hơn hoặc bằng 0,07 L/hr/kg, hoặc ít hơn hoặc bằng 0,06 L/hr/kg, như được giải thích bằng phép đo thích hợp sự giải phóng của tế bào gan được dự đoán, như thử nghiệm như được mô tả trong Ví dụ 11.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, là hiệu quả trong cả kinaza Syk ức chế và làm giảm sự biểu hiện của CD63, và có đặc tính mong muốn là độ hòa tan động học, và sự giải phóng của tế bào gan ở mức độ thấp, ví dụ, hợp chất có hoạt tính kinaza Syk với giá trị IC_{50} ít hơn hoặc bằng 1 micromol, ít hơn hoặc bằng 500 nanomol, ít hơn hoặc bằng 200 nanomol, ít hơn hoặc bằng 100 nanomol, ít hơn hoặc bằng 50 nanomol, ít hơn hoặc bằng 20 nanomol, hoặc ít hơn hoặc bằng 10 nanomol, như được giải thích bằng thử nghiệm thích hợp cho hoạt tính kinaza Syk, như thử nghiệm được mô tả trong Ví dụ 12; và có sự biểu hiện của CD63 giảm đi với giá trị EC_{50} ít hơn hoặc bằng 1 micromol, ít hơn hoặc bằng 500 nanomol, ít hơn hoặc bằng 200 nanomol, ít hơn hoặc bằng 150 nanomol, ít hơn hoặc bằng 100 nanomol, hoặc ít hơn hoặc bằng 75 nanomol, như được giải thích bằng thử nghiệm thích hợp cho sự xác định sự biểu hiện của CD63 ở bạch cầu ưa bazơ, như thử nghiệm như được mô tả trong Ví dụ 10; và độ hòa tan động học ở 37 °C trong dung dịch đệm phosphat ở pH 7,4 là nhiều hơn hoặc bằng 10 μM , nhiều hơn hoặc bằng 20 μM , nhiều hơn hoặc bằng 30 μM , nhiều hơn hoặc bằng 40 μM , nhiều hơn hoặc bằng 50 μM , nhiều hơn hoặc bằng 60 μM , nhiều hơn hoặc bằng 70 μM , nhiều hơn hoặc bằng 80 μM , hoặc nhiều hơn hoặc bằng 90 μM , như được giải thích bằng phép đo độ hòa tan động học thích hợp, như thử nghiệm như được mô tả trong Ví dụ 10; và sự giải phóng của tế bào gan được dự đoán là ít hơn hoặc bằng 0,50 L/hr/kg, ít hơn hoặc bằng 0,40 L/hr/kg, ít hơn hoặc bằng 0,30 L/hr/kg, ít hơn hoặc bằng 0,20 L/hr/kg, ít hơn hoặc bằng 0,10 L/hr/kg, ít hơn hoặc bằng 0,09 L/hr/kg, ít hơn hoặc bằng 0,08 L/hr/kg, ít hơn hoặc bằng 0,07 L/hr/kg, hoặc ít hơn hoặc bằng 0,06

L/hr/kg, như được giải thích bằng phép đo sự giải phóng của tế bào gan được dự đoán thích hợp, như thử nghiệm như được mô tả trong Ví dụ 11.

Các phương pháp sử dụng

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, để sử dụng trong liệu pháp. Phương pháp điều trị đối tượng được đề xuất, ví dụ, động vật có vú, như người, có bệnh phản ứng với việc ức chế hoạt tính của Syk, bao gồm việc sử dụng cho đối tượng mắc, hoặc bị nghi mắc, bệnh này, lượng hiệu quả của hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó. Theo một khía cạnh, đối tượng, như người, được sử dụng được phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, và chất dẫn được dụng. Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó để sử dụng trong các phương pháp này.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, có thể được sử dụng cho đối tượng (*ví dụ*, người) có nguy cơ hoặc có lịch sử gia đình của bệnh hoặc tình trạng bệnh.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, có thể còn ức chế kinaza khác, do đó bệnh, các triệu chứng bệnh, và tình trạng bệnh có liên quan tới các kinaza này cũng được điều trị.

Các phương pháp điều trị còn bao gồm việc ức chế hoạt tính Syk và/ hoặc ức chế hoạt tính tế bào B, bằng cách ức chế liên kết ATP hoặc thủy phân bằng Syk hoặc bằng một số cơ chế khác, *in vivo*, ở đối tượng mắc bệnh phản ứng với việc ức chế hoạt tính của Syk, bằng cách sử dụng hàm lượng hiệu quả của hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó. Ví dụ về hàm lượng hiệu quả sẽ là hàm lượng đủ để ức chế hoạt tính Syk *in vitro*. Hàm lượng hiệu quả có thể được xác định chắc chắn bằng thử nghiệm, ví dụ bằng thử nghiệm thành phần máu của hợp chất sau khi sử dụng cho người, hoặc về mặt lý thuyết, bằng cách tính toán tính khả dụng sinh học.

Theo một số phương án, tình trạng bệnh đáp ứng với việc ức chế hoạt tính của Syk và/ hoặc hoạt tính của tế bào B bệnh ung thư, rối loạn dị ứng và/hoặc bệnh miễn dịch tự miễn và/hoặc bệnh viêm, và/hoặc phản ứng viêm cấp tính.

Phương pháp được đề xuất để ức chế hoạt tính của tế bào B ở đối tượng có nhu cầu bao gồm việc sử dụng lượng hiệu quả của hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó.

Phương pháp được đề xuất để ức chế sự tăng sinh của tế bào B ở đối tượng có nhu cầu bao gồm việc sử dụng lượng hiệu quả của hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó.

Phương pháp được đề xuất để điều trị đối tượng mắc bệnh ung thư, rối loạn dị ứng và/hoặc bệnh miễn dịch tự miễn và/hoặc bệnh viêm, và/hoặc phản ứng viêm cấp tính, bằng việc sử dụng lượng hiệu quả của hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó.

Theo một số phương án, các tình trạng bệnh và bệnh có thể được điều trị sử dụng hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở u lymphô (ví dụ u lymphô tế bào lymphô nhỏ (SLL), bệnh u lymphô không phải Hodgkin (NHL), bệnh u lymphô không phải Hodgkin tiến triển chậm (iNHL), bệnh iNHL kháng điều trị, bệnh u lymphô tế bào lớp vỏ (MCL), bệnh u lymphô nang (FL), bệnh u lymphô lymphô tương bào (LPL), bệnh u lymphô vùng rìa (MZL), bệnh u lymphô tế bào lớn nguyên bào miễn dịch, bệnh u lymphô nguyên bào lymphô, bệnh u lymphô tế bào B vùng rìa của lá lách (+/- tế bào lymphô có nhung mao), bệnh u lymphô vùng rìa của hạch (+/- tế bào B bạch cầu đơn nhân to), bệnh u lymphô tế bào B vùng rìa ngoài hạch của kiểu mô bạch huyết liên quan tới niêm mạc (MALT), bệnh u lymphô tế bào T (ví dụ bệnh u lymphô tế bào T ở da, bệnh u lymphô tế bào T ngoài hạch, bệnh u lymphô tế bào lớn thoái biến, bệnh u lymphô tế bào T nguyên bào mạch miễn dịch, u sùi dạng nấm), bệnh u lymphô tế bào B, bệnh u lymphô tế bào B lớn phân tán (DLBCL), bệnh u lymphô tế bào B lớn trung thất, bệnh u lymphô tế bào B lớn nội mạch, bệnh u lymphô tràn dịch chính, bệnh u lymphô tế bào nhỏ không cắt, hoặc bệnh u lymphô của Burkitt), bệnh đa u tủy, bệnh u tương bào, và bệnh bạch cầu (ví dụ bệnh bạch cầu tế bào lymphô cấp tính (ALL), bệnh bạch cầu nguyên bào lymphô cấp tính tế bào T (T-ALL), bệnh bạch cầu nguyên bào lymphô cấp tính tế bào B (B-ALL), bệnh bạch cầu tiền tế bào lymphô tế bào B, bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (AML), bệnh bạch cầu tế bào lymphô mạn tính (CLL), bệnh bạch cầu đơn bào tủy chưa trưởng thành (JMML), bệnh tồn dư tối thiểu (MRD), bệnh bạch cầu tế bào có lông, bệnh xơ hóa tủy xương (ví dụ bệnh xơ hóa tủy xương sơ cấp hoặc thứ cấp), hoặc bệnh bạch cầu

tủy xương mạn tính (CML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), bệnh tăng sinh tủy xương (MPD), bệnh globulin huyết Waldestrom (WM), bệnh tăng hồng cầu vô căn, chứng tăng tiểu cầu vô căn, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư tiết niệu, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư trực tràng-ruột kết, bệnh ung thư ruột, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư bàng quang mật, bệnh ung thư phổi (ví dụ bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ), bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư màng trong tử cung, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư đầu và cổ, u ác tính, bệnh ung thư thần kinh nội tiết, bệnh ung thư CNS, u não (ví dụ, u thần kinh đệm, u thần kinh đệm ít gai thoái biến, nhiều dạng u nguyên bào đệm ở người trưởng thành, và u bào hình sao thoái biến ở người trưởng thành), bệnh ung thư xương, sacom mô mềm, u nguyên bào võng mạc, u nguyên bào thần kinh, tràn dịch màng bụng, tràn dịch màng phổi ác tính, u trung biểu mô, khối u Wilms, khối u lá nuôi, u tế bào quanh mao mạch, sacom của Kaposi, caxinom dạng niêm dịch, ung thư biểu mô tế bào tròn, ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư biểu mô tế bào vảy thực quản, ung thư biểu mô miệng, bệnh ung thư của vỏ thượng thận, khối u sản xuất ACTH, luput ban đỏ toàn thân (SLE), bệnh nhược cơ, hội chứng Goodpasture, viêm cầu thận, xuất huyết, xuất huyết phổi, xơ vữa động mạch, viêm khớp dạng thấp (RA), viêm khớp vảy nến, viêm một khớp, viêm xương khớp, viêm khớp thống phong, viêm đốt sống, bệnh Behçet, viêm tuyến giáp miễn dịch tự miễn, hội chứng Reynaud, viêm não tủy cấp lan tỏa, xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn mạn tính, đa xơ cứng (MS), hội chứng Sjögren, chứng thiếu máu tan huyết miễn dịch tự miễn, sự từ chối mô ghép, sự từ chối cơ quan đã ghép rất kịch liệt, sự từ chối cấy ghép, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ, các bệnh liên quan bạch cầu xuyên mạch, các tình trạng bệnh do rối loạn và di căn bạch cầu, hội chứng liên quan đến sự truyền bạch cầu hạt, xytokin kích thích độc tính, bệnh xơ cứng da, viêm mạch, hen suyễn, bệnh vảy nến, bệnh viêm ruột (ví dụ bệnh viêm ruột mạn tính, viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, viêm ruột hoại tử), hội chứng ruột kích thích, viêm da cơ, bệnh Addison, bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, bệnh đái tháo đường, bệnh đái tháo đường typ I, nhiễm trùng huyết, sốc nhiễm trùng, sốc nội độc tố, nhiễm trùng huyết gam âm, nhiễm trùng huyết gam dương, và hội chứng sốc độc tố, hội chứng thương tổn đa cơ quan thứ phát với nhiễm trùng huyết, chấn thương, sốc giảm lưu lượng máu, viêm kết mạc dị ứng,

viêm kết mạc mùa xuân, và bệnh mắt liên quan đến tuyến giáp, u hạt ưa eosin, eczema, viêm phế quản mạn tính, hội chứng suy hô hấp cấp, viêm mũi dị ứng, sổ mũi, cảm mạo, hen suyễn cuống phổi, bệnh bụi silic phổi, bệnh saccit ở phổi, viêm màng phổi, viêm phế nang, bệnh tràn khí, viêm phổi, viêm phổi vi khuẩn, chứng giãn phế quản, và tính độc oxy phổi, tổn thương do tái tưới máu của cơ tim, não, hoặc các chi, chấn thương do nhiệt, xơ nang, sự tạo thành sẹo lồi hoặc sự tạo thành mô sẹo, sốt và chứng đau cơ do lây nhiễm, và chấn thương não hoặc tủy sống do chấn thương nhẹ, các bệnh liên quan bạch cầu xuyên mạch, chứng tăng cảm cấp tính, chứng tăng cảm trì hoãn, mày đay, dị ứng thực phẩm, chứng cháy nắng của da, bệnh viêm vùng chậu, viêm niệu đạo, viêm màng mạch nhỏ, viêm xoang, viêm thành phế nang, viêm não, viêm màng não, viêm cơ tim, viêm thận, viêm tủy xương, viêm cơ, bệnh viêm gan, bệnh viêm gan do rượu, viêm dạ dày, viêm ruột, viêm da tiếp xúc, viêm da dị ứng, viêm lợi, viêm ruột thừa, viêm tụy, viêm túi mật, và bệnh thận đa u nang.

Theo một số phương án, phương pháp được đề xuất để điều trị đối tượng mắc rối loạn dị ứng và/hoặc bệnh miễn dịch tự miễn và/hoặc bệnh viêm, và/hoặc phản ứng viêm cấp tính bằng cách sử dụng lượng hiệu quả của hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó. Theo một số phương án, bệnh được chọn từ nhóm bao gồm luput ban đỏ toàn thân, bệnh nhược cơ, hội chứng Goodpasture, viêm cầu thận, xuất huyết, xuất huyết phổi, xơ vữa động mạch, viêm khớp dạng thấp, viêm khớp vảy nến, viêm một khớp, viêm xương khớp, viêm khớp thông phong, viêm đốt sống, bệnh Behçet, viêm tuyến giáp miễn dịch tự miễn, hội chứng Reynaud, viêm não tủy cấp lan tỏa, xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn mạn tính, đa xơ cứng, hội chứng Sjögren, chứng thiếu máu tan huyết miễn dịch tự miễn, sự từ chối mô ghép, sự từ chối cơ quan đã ghép rất kịch liệt, sự từ chối cấy ghép, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ, các bệnh liên quan bạch cầu xuyên mạch, tình trạng bệnh do rối loạn và di căn bạch cầu, hội chứng liên quan đến sự truyền bạch cầu hạt, xytokin kích thích độc tính, bệnh xơ cứng da, viêm mạch, hen suyễn, bệnh vảy nến, bệnh viêm ruột mạn tính, viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, viêm ruột hoại tử, hội chứng ruột kích thích, viêm da cơ, bệnh Addison, bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, bệnh đái tháo đường, bệnh đái tháo đường typ I, nhiễm trùng huyết, sốc nhiễm trùng, sốc nội độc tố, nhiễm trùng huyết gam âm, nhiễm trùng huyết gam dương, và hội chứng sốc độc tố, hội chứng thương tổn đa cơ quan thứ phát với nhiễm trùng huyết, chấn thương, sốc giảm lưu lượng máu, viêm kết

mạc dị ứng, viêm kết mạc mùa xuân, và bệnh mắt liên quan đến tuyến giáp, u hạt ưa eosin, eczema, viêm phế quản mạn tính, hội chứng suy hô hấp cấp, viêm mũi dị ứng, sổ mũi, cảm mạo, hen suyễn cuống phổi, bệnh bụi silic phổi, bệnh saccit ở phổi, viêm màng phổi, viêm phế nang, bệnh tràn khí, viêm phổi, viêm phổi vi khuẩn, chứng giãn phế quản, và tính độc oxy phổi, tổn thương do tái tưới máu của cơ tim, não, hoặc các chi, chấn thương do nhiệt, xơ nang, sự tạo thành sẹo lồi hoặc sự tạo thành mô sẹo, sốt và chứng đau cơ do lây nhiễm, và chấn thương não hoặc tủy sống do chấn thương nhẹ, các bệnh liên quan bạch cầu xuyên mạch, chứng tăng cảm cấp tính, chứng tăng cảm tri hoãn, mày đay, dị ứng thực phẩm, chứng chấy ngứa của da, bệnh viêm vùng chậu, viêm niệu đạo, viêm màng mạch nhỏ, viêm xoang, viêm thành phế nang, viêm não, viêm màng não, viêm cơ tim, viêm thận, viêm tủy xương, viêm cơ, bệnh viêm gan, bệnh viêm gan do rượu, viêm dạ dày, viêm ruột, viêm da tiếp xúc, viêm da dị ứng, viêm lợi, viêm ruột thừa, viêm tụy, viêm túi mật, và bệnh thận đa u nang.

Theo một số phương án, phương pháp được đề xuất để điều trị đối tượng mắc bệnh miễn dịch tự miễn được chọn từ nhóm bao gồm luput ban đỏ toàn thân, bệnh nhược cơ, viêm khớp dạng thấp, viêm não tủy cấp lan tỏa, xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn, đa xơ cứng, hội chứng Sjogren, bệnh vẩy nến, chứng thiếu máu tan huyết miễn dịch tự miễn, hen suyễn, viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột kích thích, và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính bằng cách sử dụng lượng hiệu quả của hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó. Theo một số phương án, bệnh miễn dịch tự miễn có các phản ứng miễn dịch quá mức hoặc phá hủy, như hen suyễn, viêm khớp dạng thấp, đa xơ cứng, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, or luput ban đỏ toàn thân.

Theo một số phương án, phương pháp được đề xuất để điều trị đối tượng mắc viêm khớp dạng thấp, bằng cách sử dụng lượng hiệu quả của hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó.

Syk được biết đến là chất ức chế sự chết tế bào ở tế bào B u limphô. Sự chết tế bào có khuyết điểm đóng góp vào sự phát sinh bệnh và sự kháng được chất của bệnh bạch cầu và u limphô ở người. Do đó, phương pháp còn được đề xuất để thúc đẩy hoặc kích thích sự chết tế bào ở tế bào biểu hiện Syk bao gồm việc cho tế bào với tiếp xúc với hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó.

Theo một số phương án, phương pháp được đề xuất để điều trị đối tượng mắc bệnh ung thư được chọn từ nhóm bao gồm caxinom, sacom, u ác tính, u limphô và bệnh bạch cầu. Theo một số phương án bệnh ung thư là khối u dạng rắn hoặc khối u ác tính liên quan tới máu.

Theo một số phương án, phương pháp được đề xuất để điều trị đối tượng mắc khối u ác tính liên quan tới máu được chọn từ nhóm bao gồm u limphô tế bào limphô nhỏ, bệnh u limphô không phải Hodgkin, bệnh u limphô không phải Hodgkin tiến triển chậm, bệnh iNHL kháng điều trị, bệnh u limphô tế bào lớp vỏ, bệnh u limphô nang, bệnh u limphô limphô tương bào, bệnh u limphô vùng rìa, bệnh u limphô tế bào lớn nguyên bào miễn dịch, bệnh u limphô nguyên bào limphô, bệnh u limphô tế bào B vùng rìa của lá lách (+/- tế bào limphô có nhung mao), bệnh u limphô vùng rìa của hạch (+/- tế bào B bạch cầu đơn nhân to), bệnh u limphô tế bào B vùng rìa ngoài hạch của kiểu mô bạch huyết liên quan đến niêm mạc, bệnh u limphô tế bào T ở da, bệnh u limphô tế bào T ngoài hạch, bệnh u limphô tế bào lớn thoái biến, bệnh u limphô tế bào T nguyên bào mạch miễn dịch, u sùi dạng nấm, bệnh u limphô tế bào B, bệnh u limphô tế bào B lớn phân tán, bệnh u limphô tế bào B lớn trung thất, bệnh u limphô tế bào B lớn nội mạch, bệnh u limphô tràn dịch chính, bệnh u limphô tế bào nhỏ không cắt, bệnh u limphô của Burkitt, bệnh đa u tủy, bệnh u tương bào, bệnh bạch cầu tế bào limphô cấp tính, bệnh bạch cầu nguyên bào limphô cấp tính tế bào T, bệnh bạch cầu nguyên bào limphô cấp tính tế bào B, bệnh bạch cầu tiền tế bào limphô tế bào B, bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính, bệnh bạch cầu tế bào limphô mạn tính, bệnh bạch cầu đơn bào tủy chưa trưởng thành, bệnh tồn dư tối thiểu, bệnh bạch cầu tế bào có lông, bệnh xơ hóa tủy xương sơ cấp, bệnh xơ hóa tủy xương thứ cấp, bệnh bạch cầu tủy xương mạn tính, hội chứng loạn sản tủy, bệnh tăng sinh tủy xương, và bệnh globulin huyết Waldestrom.

Theo một số phương án, phương pháp được đề xuất để điều trị đối tượng mắc bệnh ung thư, trong đó bệnh ung thư là bệnh bạch cầu hoặc u limphô, bằng cách sử dụng lượng hiệu quả của hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó. Theo một số phương án, bệnh ung thư được chọn từ nhóm bao gồm bệnh bạch cầu tế bào limphô cấp tính, bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính, bệnh bạch cầu tế bào limphô mạn tính, u limphô tế bào limphô nhỏ, hội chứng loạn sản tủy, bệnh tăng sinh tủy xương, bệnh bạch cầu tủy xương mạn tính, bệnh đa u tủy, bệnh u limphô

không phải Hodgkin tiến triển chậm, bệnh iNHL kháng điều trị, bệnh u limphô không phải Hodgkin, bệnh u limphô tế bào lớp vỏ, bệnh u limphô nang, bệnh globulin huyết Waldestrom, bệnh u limphô tế bào T, bệnh u limphô tế bào B, và bệnh u limphô tế bào B lớn phân tán. Theo một phương án, bệnh ung thư là bệnh bạch cầu nguyên bào limphô cấp tính tế bào T, hoặc bệnh bạch cầu nguyên bào limphô cấp tính tế bào B. U limphô không phải Hodgkin bao gồm các bệnh tế bào B tiến triển chậm bao gồm, ví dụ, bệnh u limphô nang, bệnh u limphô limphô tương bào, macroglobulin-huyết Waldenstrom, và bệnh u limphô vùng rìa, cũng như u limphô tiến triển nhanh bao gồm, ví dụ, bệnh u limphô của Burkitt, bệnh u limphô tế bào B lớn phân tán và bệnh u limphô tế bào lớp vỏ. Theo một phương án, bệnh ung thư là bệnh u limphô không phải Hodgkin tiến triển chậm.

Theo một số phương án, phương pháp được đề xuất để điều trị đối tượng mắc khối u ác tính liên quan tới máu bằng cách sử dụng lượng hiệu quả của hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó. Theo các phương án cụ thể, khối u ác tính liên quan tới máu là bệnh bạch cầu (ví dụ, bệnh bạch cầu tế bào limphô mạn tính) hoặc u limphô (ví dụ, bệnh u limphô không phải Hodgkin).

Theo một số phương án, phương pháp được đề xuất để điều trị đối tượng mắc bệnh bạch cầu tế bào limphô mạn tính bằng cách sử dụng lượng hiệu quả của hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó.

Theo một số phương án, phương pháp được đề xuất để điều trị đối tượng mắc khối u dạng rắn bằng cách sử dụng lượng hiệu quả của hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó. Theo một số phương án, khối u dạng rắn là từ bệnh ung thư được chọn từ nhóm bao gồm bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư tiết niệu, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư trực tràng-ruột kết, bệnh ung thư ruột, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư bàng quang mật, bệnh ung thư phổi (ví dụ bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ), bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư màng trong tử cung, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư đầu và cổ, u ác tính, bệnh ung thư thần kinh nội tiết, bệnh ung thư CNS, u não (ví dụ, u thần kinh đệm, u thần kinh đệm ít gai thoái biến, nhiều dạng u nguyên bào đệm ở người trưởng thành, và u bào hình sao thoái biến ở người trưởng thành), bệnh ung thư xương, sacom mô mềm, u

nguyên bào vãng mạc, u nguyên bào thần kinh, tràn dịch màng bụng, tràn dịch màng phổi ác tính, u trung biểu mô, khối u Wilms, khối u lá nuôi, u tế bào quanh mao mạch, sacom của Kaposi, caxinom dạng niêm dịch, ung thư biểu mô tế bào tròn, ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư biểu mô tế bào vảy thực quản, ung thư biểu mô miệng, bệnh ung thư của vỏ thượng thận, và khối u sản xuất ACTH. Theo một số phương án, khối u dạng rắn là từ bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, bệnh ung thư ruột, bệnh ung thư CNS, u ác tính, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, và bệnh ung thư vú.

Hợp chất còn được đề xuất ở đây như được mô tả ở đây, ví dụ hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh như được mô tả ở đây, ví dụ bệnh ung thư (bao gồm caxinom, sacom, u ác tính, u limphô và bệnh bạch cầu), rối loạn dị ứng và/hoặc bệnh miễn dịch tự miễn và/hoặc bệnh viêm, và/hoặc phản ứng viêm cấp tính. Còn được đề xuất ở đây là hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, để sử dụng trong phương pháp điều trị được mô tả trong bản mô tả này.

Hợp chất còn được đề xuất ở đây như được mô tả ở đây, ví dụ hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, để sử dụng trong sản xuất được phẩm cho điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh như được mô tả ở đây, ví dụ bệnh ung thư (bao gồm caxinom, sacom, u ác tính, u limphô và bệnh bạch cầu), rối loạn dị ứng và/hoặc bệnh miễn dịch tự miễn và/hoặc bệnh viêm, và/hoặc phản ứng viêm cấp tính.

Đối tượng

Phương pháp bất kỳ trong các phương pháp điều trị được đề xuất có thể được sử dụng để điều trị đối tượng được chẩn đoán mắc hoặc bị nghi mắc rối loạn dị ứng và/hoặc bệnh miễn dịch tự miễn và/hoặc bệnh viêm, và/hoặc phản ứng viêm cấp tính hoặc bệnh ung thư.

Theo một số phương pháp của phương pháp bất kỳ trong các phương pháp được đề xuất ở đây, đối tượng là người có nguy cơ phát triển bệnh ung thư (ví dụ, người được di truyền hoặc nếu không thì dễ phát triển bệnh ung thư) và người đã hoặc không được chẩn đoán với bệnh ung thư. Như được sử dụng ở đây, đối tượng “có nguy cơ” là đối tượng có nguy cơ phát triển bệnh ung thư (ví dụ, khối u ác tính liên quan tới máu).

Đối tượng có thể mắc hoặc không mắc bệnh phát hiện được, và có thể có hoặc có thể không thể hiện bệnh phát hiện được trước các phương pháp điều trị được mô tả ở đây. Đối tượng có nguy cơ có thể có một hoặc nhiều yếu tố được coi là nguy cơ, là các thông số có thể xác định được tương quan với sự phát triển của bệnh ung thư, như được mô tả ở đây. Đối tượng có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ này có khả năng phát triển bệnh ung thư cao hơn cá thể không có (các) yếu tố nguy cơ này.

Các yếu tố nguy cơ này có thể bao gồm, ví dụ, độ tuổi, giới tính, loài, khẩu phần ăn, lịch sử bệnh trước đó, sự có mặt của tiền thân của bệnh, các nghiên cứu di truyền (ví dụ, di truyền), và tiếp xúc môi trường. Theo một số phương án, đối tượng có nguy cơ mắc bệnh ung thư bao gồm, ví dụ, đối tượng có họ hàng đã từng mắc bệnh này, và các đối tượng có nguy cơ được xác định bằng cách phân tích chỉ thị di truyền hoặc hóa sinh. Lịch sử mắc bệnh ung thư trước đó có thể cũng là yếu tố nguy cơ ví dụ bệnh ung thư sự tái phát.

Các phương pháp còn được đề xuất ở đây để điều trị đối tượng (ví dụ, người) thể hiện một hoặc nhiều triệu chứng được liên quan tới bệnh ung thư (ví dụ, khối u ác tính liên quan tới máu). Theo một số phương án, đối tượng đang ở giai đoạn sớm của bệnh ung thư. Theo các phương án khác, đối tượng đang ở giai đoạn sau của bệnh ung thư.

Các phương pháp còn được đề xuất ở đây để điều trị đối tượng (ví dụ, người) đang trải qua một hoặc nhiều liệu pháp tiêu chuẩn để điều trị bệnh ung thư (ví dụ, khối u ác tính liên quan tới máu), như liệu pháp hóa học, liệu pháp phóng xạ, liệu pháp miễn dịch, và/hoặc phẫu thuật. Do đó, theo một số phương án trước đó, hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, được sử dụng trước, trong, hoặc sau khi sử dụng liệu pháp hóa học, liệu pháp phóng xạ, liệu pháp miễn dịch, và/hoặc phẫu thuật.

Theo khía cạnh khác, các phương pháp được đề xuất ở đây để điều trị đối tượng (ví dụ, người) “chống lại” việc điều trị bệnh ung thư hoặc đối tượng “tái phát” sau khi điều trị bệnh ung thư (ví dụ, khối u ác tính liên quan tới máu). Đối tượng “chống lại” liệu pháp chống bệnh ung thư nghĩa là chúng không phản ứng với điều trị cụ thể, cũng gọi là kháng. Bệnh ung thư có thể kháng điều trị từ khi bắt đầu điều trị, hoặc có thể trở nên kháng trong quá trình điều trị, ví dụ sau khi điều trị thể hiện một số tác dụng đến bệnh ung thư, nhưng không đủ để được xem là thuyên giảm hoặc thuyên giảm một phần. Đối tượng “tái phát” nghĩa là bệnh ung thư trở lại hoặc các tín hiệu và các triệu

chứng của bệnh ung thư trở lại sau giai đoạn cải thiện, ví dụ sau khi điều trị thể hiện sự giảm bớt có hiệu quả của bệnh ung thư, như sau khi đối tượng ở trạng thái thuyên giảm hoặc thuyên giảm một phần.

Theo một số phương án, đối tượng có thể là người (i) chống lại ít nhất một liệu pháp chống bệnh ung thư, hoặc (ii) tái phát sau điều trị với ít nhất một liệu pháp chống bệnh ung thư, hoặc cả hai (i) và (ii). Theo một số phương án, đối tượng chống lại ít nhất hai, ít nhất ba, hoặc ít nhất bốn liệu pháp chống bệnh ung thư (bao gồm, ví dụ, các liệu pháp hóa học tiêu chuẩn hoặc thử nghiệm).

Theo một số phương án, đối tượng chống lại ít nhất một, ít nhất hai, ít nhất ba, hoặc ít nhất bốn liệu pháp chống bệnh ung thư (bao gồm, ví dụ, liệu pháp hóa học tiêu chuẩn hoặc thử nghiệm) được chọn từ fludarabin, rituximab, obinutuzumab, chất alkyl hóa, alemtuzumab và điều trị theo liệu pháp hóa học khác như CHOP (xyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, prednison); R-CHOP (rituximab-CHOP); tăng CVAD (xyclophosphamid tăng phân đoạn, vincristin, doxorubicin, dexamethason, metotrexat, xytarabin); R-tăng CVAD (rituximab-tăng CVAD); FCM (fludarabin, xyclophosphamid, mitoxantron); R-FCM (rituximab, fludarabin, xyclophosphamid, mitoxantron); bortezomib và rituximab; temsirolimus và rituximab; temsirolimus và Velcade®; Iot-131 tositumomab (Bexxar®) và CHOP; CVP (xyclophosphamid, vincristin, prednison); R-CVP (rituximab-CVP); ICE (iphoosphamid, carboplatin, chất gây độc tế bào); R-ICE (rituximab-ICE); FCR (fludarabin, xyclophosphamid, rituximab); FR (fludarabin, rituximab); D.T. PACE (dexamethason, thalidomit, cisplatin, Adriamycin®, xyclophosphamid, chất gây độc tế bào); và idelalisib.

Các ví dụ khác về điều trị theo liệu pháp hóa học (bao gồm các liệu pháp hóa học tiêu chuẩn hoặc thử nghiệm) được mô tả ở dưới. Ngoài ra, điều trị các u limphô nhất định được tổng hợp trong Cheson, B.D., Leonard, J.P., “Monoclonal Antibody Therapy for B-Cell Non-Hodgkin’s lymphoma” *The New England Journal of Medicine* 2008, 359(6), p. 613-626; và Wierda, W.G., “Current and Investigational Therapies for Patients with CLL” *Hematology* 2006, p. 285-294. Mẫu tỷ lệ mắc u limphô ở Mỹ được mô tả trong Morton, L.M., *et al.* “Lymphoma Incidence Patterns by WHO Subtype in the United States, 1992-2001” *Blood* 2006, 107(1), p. 265-276.

Ví dụ, điều trị bệnh u limphô không phải Hodgkins (NHL), đặc biệt có nguồn tế bào B, bao gồm việc sử dụng kháng thể đơn dòng, phương pháp theo liệu pháp hóa

học tiêu chuẩn (ví dụ, CHOP, CVP, FCM, MCP, và các liệu pháp tương tự), liệu pháp miễn dịch phóng xạ, và sự kết hợp của các liệu pháp, đặc biệt là sự kết hợp giữa liệu pháp kháng thể với liệu pháp hóa học. Ví dụ về kháng thể đơn dòng không được liên hợp cho bệnh u lymphô không phải Hodgkin/bệnh ung thư tế bào B bao gồm rituximab, alemtuzumab, kháng thể kháng CD20 của người hoặc được nhân hóa, lumiliximab, kháng-TRAIL, bevacizumab, galiximab, epratuzumab, SGN-40, và kháng-CD74. Ví dụ về chất kháng thể thử nghiệm được sử dụng để điều trị bệnh u lymphô không phải Hodgkin/bệnh ung thư tế bào B bao gồm ofatumumab, ha20, PRO131921, alemtuzumab, galiximab, SGN-40, CHIR-12,12, epratuzumab, lumiliximab, apolizumab, milatuzumab, và bevacizumab. Ví dụ về phác đồ tiêu chuẩn của liệu pháp hóa học cho bệnh u lymphô không phải Hodgkin/bệnh ung thư tế bào B bao gồm CHOP (xyclophosphamit, doxorubixin, vincristin, prednison), FCM (fludarabin, xyclophosphamit, mitoxantron), CVP (xyclophosphamit, vincristin và prednison), MCP (mitoxantron, clorambuxil, và prednisolon), R-CHOP (rituximab cộng với CHOP), R-FCM (rituximab cộng với FCM), R-CVP (rituximab cộng với CVP), và R-MCP (R-MCP). Ví dụ về liệu pháp miễn dịch phóng xạ cho bệnh u lymphô không phải Hodgkin/bệnh ung thư tế bào B bao gồm ibritumomab tiuxetan được gắn nhãn ytri-90, và tositumomab được gắn nhãn iot-131.

Trong ví dụ khác, các liệu pháp điều trị cho bệnh u lymphô tế bào lớp vỏ (MCL) bao gồm các liệu pháp hóa học kết hợp như CHOP (xyclophosphamit, doxorubixin, vincristin, prednison), tăng CVAD (xyclophosphamit tăng phân đoạn, vincristin, doxorubixin, dexamethason, metotrexat, xytarabin) và FCM (fludarabin, xyclophosphamit, mitoxantron). Ngoài ra, các phác đồ này có thể được bổ sung với kháng thể đơn dòng rituximab (Rituxan) để tạo thành các liệu pháp kết hợp R-CHOP, tăng CVAD-R, và R-FCM. Các phương pháp khác bao gồm việc kết hợp liệu pháp bất kỳ trong các liệu pháp nêu trên với cấy ghép tế bào gốc hoặc điều trị với ICE (iphothamit, carboplatin và chất gây độc tế bào). Các phương pháp khác để điều trị bệnh u lymphô tế bào lớp vỏ bao gồm liệu pháp miễn dịch như sử dụng kháng thể đơn dòng như Rituximab (Rituxan). Rituximab có thể được sử dụng cho điều trị bệnh ung thư tế bào B tiến triển chậm, bao gồm u lymphô vùng biên, WM, CLL và u lymphô tế bào lymphô nhỏ. Việc kết hợp Rituximab và chất theo liệu pháp hóa học là đặc biệt hiệu quả. Phương pháp được cải biến là liệu pháp miễn dịch phóng xạ, trong đó kháng

thể đơn dòng được kết hợp với hạt đồng vị phóng xạ, như Iot-131 tositumomab (Bexxar[®]) và Ytri-90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin[®]). Trong ví dụ khác, Bexxar[®] được sử dụng để điều trị nối tiếp với CHOP. Liệu pháp miễn dịch khác ví dụ bao gồm việc sử dụng vacxin của bệnh ung thư, dựa trên cấu trúc di truyền của khối u của đối tượng riêng lẻ. Vacxin của u limphô ví dụ là GTOP-99 (MyVax[®]). Phương pháp khác để điều trị bệnh u limphô tế bào lớp vỏ bao gồm việc cấy ghép tế bào gốc của cùng cá thể kết hợp với liệu pháp hóa học liều cao, hoặc điều trị bệnh u limphô tế bào lớp vỏ bao gồm việc sử dụng chất ức chế proteasom, như Velcade[®] (bortezomib hoặc PS-341), hoặc chất chống sự hình thành mạch, như thalidomit, đặc biệt khi kết hợp với Rituxan. Phương pháp điều trị khác là sử dụng dược chất dẫn đến sự phân hủy protein Bcl-2 và làm tăng tính miễn cảm của tế bào ung thư với liệu pháp hóa học, như oblimersen (Genasense) kết hợp với chất hóa trị liệu khác. Phương pháp điều trị khác bao gồm việc sử dụng chất ức chế mTOR, có thể dẫn đến ức chế sự sinh trưởng của tế bào và thậm chí sự chết của tế bào; ví dụ không giới hạn là Temsirolimus (CCI-779), và Temsirolimus kết hợp với Rituxan[®], Velcade[®] hoặc chất hóa trị liệu khác.

Các liệu pháp khác gần đây cho MCL đã được bộc lộ (*Nature Reviews*; Jares, P. 2007). Các ví dụ này bao gồm Flavopiridol, PD0332991, R-roscovitin (Selicilib, CYC202), Styryl sulphon, Obatoclast (GX15-070), TRAIL, Kháng-TRAIL DR4 và kháng thể DR5, Temsirolimus (CCI-779), Everolimus (RAD001), BMS-345541, Curcumin, Vorinostat (SAHA), Thalidomit, lenalidomit (Revlimid[®], CC-5013), và Geldanamycin (17-AAG).

Ví dụ về chất trị liệu khác được sử dụng để điều trị macroglobulin-huyết Waldenstrom (WM) bao gồm perifosin, bortezomib (Velcade[®]), rituximab, sildenafil xitrat (Viagra[®]), CC-5103, thalidomit, epratuzumab (hLL2- kháng thể được nhân hóa kháng-CD22), simvastatin, enzastaurin, campath-1H, dexamethason, DT PACE, oblimersen, antineoplaston A10, antineoplaston AS2-1, alemtuzumab, beta aletin, xyclophosphamid, doxorubicin hydroclorua, prednison, vincristin sulfat, fludarabin, filgrastim, melphalan, interferon alfa tái tổ hợp, carmustin, cisplatin, xyclophosphamid, xytarabin, chất gây độc tế bào, melphalan, dolastatin 10, MN-14 kháng thể đơn dòng indi In 111, epratuzumab được nhân hóa ytri Y 90, globulin chống tế bào tuyến ức, busulfan, xyclosporin, metotrexat, mycophenolat mofetil, tế bào limphô cùng loài trị liệu, Ytri Y 90 ibritumomab tiuxetan, sirolimus, tacrolimus, carboplatin, thiotepa,

paclitaxel, aldesleukin, interferon alfa tái tổ hợp, docetaxel, ifosfamid, mesna, interleukin-12 tái tổ hợp, interleukin-11 tái tổ hợp, ABT-263 chất ức chế họ protein Bcl-2, denileukin diftitox, tanespimycin, everolimus, pegfilgrastim, vorinostat, alvocidib, phối tử flt3 tái tổ hợp, thrombopoietin tái tổ hợp của người, tế bào giết được hoạt hóa bởi lymphokine, amifostin trihydrat, aminocamptothecin, irinotecan hydrochlorua, caspofungin axetat, clofarabin, epoetin alfa, nelarabin, pentostatin, sargamostim, vinorelbine ditartrat, WT-1 peptide vaccine tương đồng, WT1 126-134 peptide vaccine, fenretinide, ixabepilone, oxaliplatin, kháng thể đơn dòng CD19, kháng thể đơn dòng CD20, axit béo omega-3, mitoxantron hydrochlorua, octreotide axetat, tositumomab và iodine I-131 tositumomab, motexafin gadolinium, arsenic trioxide, tipifarnib, HSPPC-96 có nguồn gốc khối u của cùng người, velutuzumab, bryostatine 1, và doxorubicin hydrochlorua của liposome PEGyl hóa, và sự kết hợp bất kỳ của chúng.

Ví dụ về các quy trình trị liệu được sử dụng để điều trị WM bao gồm cấy ghép tế bào gốc máu ngoại vi, cấy ghép tế bào gốc tạo máu cùng cá thể, cấy ghép tủy xương cùng cá thể, liệu pháp kháng thể, liệu pháp sinh học, liệu pháp chất ức chế enzyme, chiếu xạ toàn thân, truyền tế bào gốc, cắt bỏ tủy xương với hỗ trợ tế bào gốc, cấy ghép tế bào gốc máu ngoại vi được điều trị *in vitro*, cấy ghép máu dây rốn, kỹ thuật enzyme miễn dịch, nghiên cứu dược lý, liệu pháp tia gamma coban-60 LET thấp, bleomycin, phẫu thuật thông thường, liệu pháp phóng xạ, và cấy ghép tế bào gốc tạo máu cùng loài không cắt tủy.

Ví dụ về các chất trị liệu khác được sử dụng để điều trị bệnh u lympho tế bào B lớn phân tán (DLBCL) liệu pháp được chất (*Blood* 2005 Abramson, J.) bao gồm cyclophosphamide, doxorubicin, vincristin, prednisone, kháng thể đơn dòng kháng CD20, chất gây độc tế bào, bleomycin, nhiều chất được liệt kê cho Waldenström, và sự kết hợp bất kỳ của chúng, như ICE và R-ICE.

Ví dụ về các chất trị liệu khác được sử dụng để điều trị bệnh bạch cầu tế bào lympho mạn tính (CLL) (Spectrum, 2006, Fernandes, D.) bao gồm idelalisib (Zydelig®), Clorambucil (Leukeran), Cyclophosphamide (Cyloxan, Endoxan, Endoxana, Xyclostin), Fludarabine (Fludara), Pentostatin (Nipent), Cladribine (Leustarin), Doxorubicin (Adriamycin®, Adriblastin), Vincristin (Oncovin), Prednisone, Prednisolone, Alemtuzumab (Campath, MabCampath), nhiều chất được liệt kê cho Waldenström, và sự kết hợp liệu pháp hóa học với liệu pháp miễn dịch hóa học, bao

gồm phác đồ kết hợp phổ biến: CVP (xyclophosphamit, vincristin, prednison); R-CVP (rituximab-CVP); ICE (iphosphamit, carboplatin, chất gây độc tế bào); R-ICE (rituximab-ICE); FCR (fludarabin, xyclophosphamit, rituximab); và FR (fludarabin, rituximab).

Theo khía cạnh khác, phương pháp được đề xuất để làm cho đối tượng nhạy cảm (ví dụ, người) (i) chống lại ít nhất một liệu pháp hóa học điều trị, hoặc (ii) tái phát sau điều trị với liệu pháp hóa học, hoặc cả hai (i) và (ii), trong đó phương pháp bao gồm việc sử dụng cho đối tượng hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, hoặc được phẩm của nó. Đối tượng được làm cho nhạy cảm là đối tượng đáp ứng với điều trị liên quan tới việc sử dụng hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, hoặc đối tượng không phát triển sự kháng với điều trị này.

Theo khía cạnh khác, các phương pháp được đề xuất ở đây để điều trị bệnh ung thư cho đối tượng (ví dụ, người), mắc bệnh đồng mắc, trong đó điều trị còn có hiệu quả trong điều trị bệnh đồng mắc. “Bệnh đồng mắc” với bệnh ung thư là bệnh xảy ra cùng thời điểm với bệnh ung thư.

Theo một số phương án, các phương pháp được đề xuất ở đây để điều trị bệnh bạch cầu tế bào limphô mạn tính (CLL) cho đối tượng (ví dụ, người), với bệnh đồng mắc, trong đó điều trị còn có hiệu quả trong điều trị bệnh đồng mắc. Nhiều đối tượng mắc CLL sẽ có một hoặc nhiều bệnh khác, ví dụ các bệnh ảnh hưởng đến hệ thống huyết áp, hệ thống mạch và tim, hệ thống nội tiết và trao đổi chất, hệ thống sinh dục, hệ thống cơ xương, hệ thống hô hấp, hệ thống thần kinh, hệ thống tiêu hóa trên và dưới, hệ thống tâm thần, hệ thống tai, mũi và họng, hệ thống thận, hoặc hệ thống gan. Các bệnh đồng mắc cụ thể của CLL bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, một hoặc nhiều bệnh ung thư khác (ví dụ vú, đầu và cổ, phổi, u ác tính, bệnh u limphô tế bào T không phải Hodgkin, tuyến tiền liệt, ruột kết, ruột non, phụ khoa và đường tiêu), tăng huyết áp, tăng lipit máu, bệnh đồng mạch vành, các bệnh về mạch ngoại vi, bệnh cơ tim, bệnh van tim, sự rung tâm nhĩ, bệnh về mạch máu não (ví dụ bệnh thiếu máu tạm thời, đột quỵ), bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, bệnh khớp, loét dạ dày, bệnh viêm ruột, bệnh tâm thần, bệnh tuyến giáp, tăng sản tuyến tiền liệt lành tính, bệnh đái tháo đường, và viêm xương khớp (Satram-Hoang et al., *Journal of Cancer Therapy*, 2013; 4:1321-1329; Thurmes et al., *Leukemia & Lymphoma*, 2008; 49(1):49-56).

Theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh đồng mắc của CLL ở đối tượng (ví dụ, người), trong đó phương pháp bao gồm việc sử dụng cho đối tượng hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, hoặc được phẩm của nó. Theo một số phương án, bệnh đồng mắc được chọn từ nhóm bao gồm một hoặc nhiều bệnh ung thư khác (ví dụ vú, đầu và cổ, phổi, u ác tính, bệnh u limphô tế bào T không phải Hodgkin, tuyến tiền liệt, ruột kết, ruột non, phụ khoa và đường tiêu), tăng huyết áp, tăng lipit máu, bệnh đồng mạch vành, các bệnh về mạch ngoại vi, bệnh cơ tim, bệnh van tim, sự rung tâm nhĩ, bệnh về mạch máu não (ví dụ bệnh thiếu máu tạm thời, đột quy), bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, bệnh khớp, loét dạ dày, bệnh viêm ruột, bệnh tâm thần, bệnh tuyến giáp, tăng sản tuyến tiền liệt lành tính, bệnh đái tháo đường, và viêm xương khớp.

Liệu pháp đơn và các liệu pháp kết hợp

Các phương pháp điều trị cũng được đề xuất trong đó hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, là chất hoạt hóa duy nhất đưa cho đối tượng và còn bao gồm các phương pháp điều trị trong đó hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, được đưa cho đối tượng kết hợp với một hoặc nhiều chất hoạt hóa bổ sung. Cả liệu pháp đơn và các liệu pháp kết hợp được dự định và được mô tả để sử dụng trong các phương pháp chi tiết ở đây, như trong phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh bất kỳ trong các bệnh hoặc tình trạng bệnh được mô tả ở đây và để sử dụng với đối tượng bất kỳ được mô tả ở đây.

Liệu pháp đơn

Theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh ung thư, rối loạn dị ứng và/hoặc bệnh miễn dịch tự miễn và/hoặc bệnh viêm, và/hoặc phản ứng viêm cấp tính bao gồm việc sử dụng cho đối tượng có nhu cầu lượng hiệu quả của hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, trong đó đối tượng không trải qua liệu pháp cho cùng bệnh hoặc tình trạng bệnh với chất khác hoặc quy trình khác.

Theo một số phương án trong đó hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, được sử dụng như liệu pháp đơn cho đối tượng được chẩn đoán mắc hoặc nghi mắc bệnh ung thư, đối tượng có thể là người (i) chống lại ít nhất một liệu pháp chống bệnh ung thư, hoặc (ii) tái phát sau khi điều trị với ít nhất một

liệu pháp chống bệnh ung thư, hoặc cả hai (i) và (ii). Theo một số phương án, đối tượng chống lại ít nhất hai, ít nhất ba, hoặc ít nhất bốn liệu pháp chống bệnh ung thư (bao gồm, ví dụ, các liệu pháp hóa học tiêu chuẩn hoặc thử nghiệm). Ví dụ, theo một số phương án, đối tượng có thể là người (i) chống lại liệu pháp sử dụng kháng thể kháng CD20, chất alkyl hóa (ví dụ, bendamustin), chất tương đồng purin (ví dụ, fludarabin), anthracyclin, hoặc sự kết hợp bất kỳ của chúng; (ii) tái phát sau khi điều trị với kháng thể kháng CD20, chất alkyl hóa (ví dụ, bendamustin), chất tương đồng purin (ví dụ, fludarabin), anthracyclin, hoặc sự kết hợp bất kỳ của chúng, hoặc cả hai (i) và (ii).

Đối tượng người chống lại ít nhất một liệu pháp chống bệnh ung thư và/hoặc tái phát sau khi điều trị với ít nhất một liệu pháp chống bệnh ung thư, như được mô tả ở trên, có thể trải qua một hoặc nhiều liệu pháp trước đó. Theo một số phương án, các đối tượng này trải qua một, hai, ba, hoặc bốn, hoặc ít nhất một, ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn, hoặc ít nhất năm, hoặc nằm trong khoảng một và mười, nằm trong khoảng một và chín, nằm trong khoảng một và tám, nằm trong khoảng một và bảy, nằm trong khoảng một và sáu, nằm trong khoảng một và năm, hoặc nằm trong khoảng một và bốn, các liệu pháp chống bệnh ung thư trước khi điều trị sử dụng các phương pháp được mô tả ở đây (ví dụ, trước khi sử dụng hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, là liệu pháp đơn).

Cần được hiểu rằng khi đối tượng (ví dụ người) được điều trị với hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, là liệu pháp đơn, đối tượng có thể cũng trải qua một hoặc nhiều liệu pháp khác mà không phải là các liệu pháp chống bệnh ung thư.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh đồng mắc của bệnh ung thư, bao gồm nhưng không bị giới hạn ở CLL, ở đối tượng (ví dụ, người) được chẩn đoán mắc bệnh ung thư, ví dụ CLL, trong đó phương pháp bao gồm việc sử dụng cho đối tượng liệu pháp để điều trị bệnh đồng mắc kết hợp với hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, hoặc được phẩm của nó. Theo một số phương án, bệnh đồng mắc được chọn từ nhóm bao gồm một hoặc nhiều bệnh ung thư khác (ví dụ vú, đầu và cổ, phổi, u ác tính, bệnh u limphô tế bào T không phải Hodgkin, tuyến tiền liệt, ruột kết, ruột non, phụ khoa và đường tiểu), tăng huyết áp, tăng lipit máu, bệnh động mạch vành, các bệnh về mạch ngoại vi, bệnh cơ tim, bệnh van tim, sự

rung tâm nhĩ, bệnh về mạch máu não (ví dụ bệnh thiếu máu tạm thời, đột quỵ), bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, bệnh khớp, loét dạ dày, bệnh viêm ruột, bệnh tâm thần, bệnh tuyến giáp, tăng sản tuyến tiền liệt lành tính, bệnh đái tháo đường mellitus, và viêm xương khớp.

Các liệu pháp kết hợp

Theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh ung thư, rối loạn dị ứng và/hoặc bệnh miễn dịch tự miễn và/hoặc bệnh viêm, và/hoặc phản ứng viêm cấp tính bao gồm việc sử dụng cho đối tượng có nhu cầu một lượng hiệu quả của hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, cùng với chất hoạt hóa thứ hai, có thể là hữu ích cho điều trị bệnh ung thư, rối loạn dị ứng và/hoặc bệnh miễn dịch tự miễn và/hoặc bệnh viêm, và/hoặc phản ứng viêm cấp tính. Ví dụ chất thứ hai có thể là chất chống viêm. Điều trị với chất hoạt hóa thứ hai có thể là trước, đồng thời với, hoặc sau khi điều trị với hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó. Theo một số phương án, hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó được kết hợp với chất hoạt hóa khác trong dạng liều đơn. Theo một phương án, sáng chế đề xuất sản phẩm chứa hợp chất có Công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, và chất trị liệu bổ sung như chế phẩm được kết hợp để sử dụng đồng thời, riêng lẻ hoặc tuần tự trong liệu pháp, *ví dụ* phương pháp điều trị bệnh ung thư, rối loạn dị ứng và/hoặc bệnh miễn dịch tự miễn và/hoặc bệnh viêm, và/hoặc phản ứng viêm cấp tính.

Các phương pháp còn được đề xuất ở đây để điều trị trong đó hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, được sử dụng cho đối tượng (ví dụ, người) được chẩn đoán mắc hoặc nghi mắc bệnh ung thư cho đối tượng kết hợp với một hoặc nhiều liệu pháp bổ sung, bao gồm một hoặc nhiều liệu pháp chống bệnh ung thư được mô tả ở trên. Do đó, theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng (*ví dụ*, người) có nhu cầu, bao gồm việc sử dụng cho đối tượng lượng hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, hoặc được phẩm của nó, cùng với một hoặc nhiều liệu pháp bổ sung, có thể là hữu ích cho điều trị bệnh ung thư. Một hoặc nhiều liệu pháp bổ sung có thể liên quan đến việc sử dụng một hoặc nhiều chất trị liệu. Liệu pháp chống bệnh ung thư thích hợp có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất có công thức I, hoặc muối

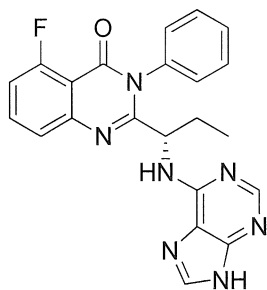
hoặc đồng tinh thể được dụng của nó bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm chất hóa trị liệu (ví dụ mitomycin C, carboplatin, taxol, cisplatin, paclitaxel, chất gây độc tế bào, doxorubicin), chất chống khối u cho điều trị phóng xạ, chất ức chế topoisomerase I (ví dụ camptothecin hoặc topotecan), chất ức chế topoisomerase II (ví dụ daunomycin và chất gây độc tế bào), chất alkyl hóa (ví dụ cyclophosphamid, melphalan và BCNU), chất hướng tới tubulin (ví dụ taxol và vinblastin), chất ức chế PI3K (ví dụ các hợp chất A, B, và C ở dưới), chất ức chế của lysyl giống oxidaza 2, và chất sinh học (ví dụ kháng thể như kháng thể kháng CD20, IDEC 8, chất độc miễn dịch, và xytokin).

Theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng (ví dụ, người) có nhu cầu, bao gồm việc sử dụng cho đối tượng lượng hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, hoặc được phẩm của nó với một hoặc nhiều liệu pháp bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm fludarabin, rituximab, obinutuzumab, alemtuzumab, cyclophosphamid, chlorambucil, doxorubicin, doxorubicin hydroclorua, vincristin, vincristin sulfat, melphalan, busulfan, carmustin, prednison, prednisolon, dexamethason, metotrexat, xytarabin, mitoxantron, mitoxantron hydroclorua, bortezomib, temsirolimus, carboplatin, chất gây độc tế bào, thalidomit, cisplatin, lumiliximab, kháng-TRAIL, bevacizumab, galiximab, epratuzumab, SGN-40, kháng-CD74, ofatumumab, ha20, PRO131921, CHIR-12,12, apolizumab, milatuzumab, bevacizumab, ibritumomab tiuxetan được gắn nhãn ytri-90, tositumomab, iot-131 tositumomab, iphosphamid, vaccin GTOP-99, oblimersen, Flavopiridol, PD0332991, R-roscovitin, Styryl sulphon, Obatoclax, TRAIL, kháng thể kháng-TRAIL DR4 và DR5, Everolimus, BMS-345541, Curcumin, Vorinostat, lenalidomit, Geldanamycin, perifosin, sildenafil xitrat, CC-5103, simvastatin, enzastaurin, campath-1H, DT PACE, antineoplaston A10, antineoplaston AS2-1, beta aletin, filgrastim, interferon alfa tái tổ hợp, dolastatin 10, kháng thể đơn dòng indium 111 MN-14, globulin chống tế bào tuyến ức, cyclosporin, mycophenolat mofetil, tế bào lympho cùng loài trị liệu, tacrolimus, thiotepa, paclitaxel, aldesleukin, docetaxel, ifosfamid, mesna, interleukin-12 tái tổ hợp, interleukin-11 tái tổ hợp, ABT-263, denileukin diftitox, tanespimycin, everolimus, pegfilgrastim, vorinostat, alvocidib, phối tử flt3 tái tổ hợp, thrombopoietin tái tổ hợp ở người, tế bào giết được hoạt hóa bởi lymphokine, amifostin trihydrat, aminocamptothecin, irinotecan

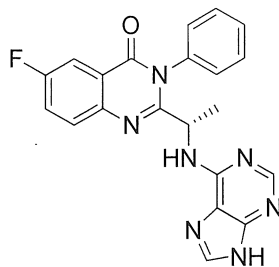
hydroclorua, caspofungin axetat, clofarabin, epoetin alfa, nelarabin, pentostatin, sargamostim, vinorelbin ditartrat, peptit vacxin tương đồng WT-1, peptit vacxin WT1 126-134, fenretinit, ixabepilon, oxaliplatin, kháng thể đơn dòng CD19, kháng thể đơn dòng CD20, axit béo omega-3, octreotit axetat, motexafin gadolinium, arsenic trioxit, tipifarnib, HSPPC-96 có nguồn gốc khối u của cùng cá thể người, veltuzumab, bryostatin 1, hydroclorua liposom PEGyl hóa, cấy ghép tế bào gốc máu ngoại vi, cấy ghép tế bào gốc tạo máu cùng cá thể, cấy ghép tủy xương cùng cá thể, truyền tế bào gốc, cắt bỏ tủy xương với hỗ trợ tế bào gốc, cấy ghép tế bào gốc máu ngoại vi được điều trị *in vitro*, cấy ghép máu dây rốn, liệu pháp tia gamma coban-60 LET thấp, bleomycin, phẫu thuật thông thường, liệu pháp phóng xạ, và cấy ghép tế bào gốc tạo máu cùng loài không cắt tủy.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều liệu pháp bổ sung liên quan đến việc sử dụng chất ức chế phosphatidylinositol 3-kinaza (PI3K), bao gồm ví dụ, các hợp chất A, B hoặc C, hoặc muối được dùng của các hợp chất này. Cấu trúc của các hợp chất A, B và C được cung cấp ở dưới.

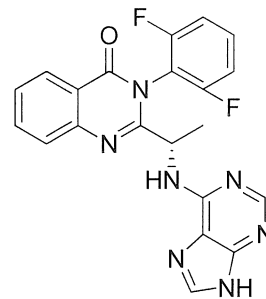
Hợp chất A



Hợp chất B



Hợp chất C



Theo các phương án khác trong các phương pháp được mô tả ở trên liên quan đến việc sử dụng hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dùng của nó, kết hợp với một hoặc nhiều liệu pháp bổ sung, một hoặc nhiều liệu pháp bổ sung là khác liệu pháp sử dụng hợp chất A, hợp chất B, hoặc hợp chất C, hoặc muối được dùng của các hợp chất này. Theo một phương án trong các phương pháp được mô tả ở trên liên quan đến việc sử dụng hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dùng của nó, kết hợp với một hoặc nhiều liệu pháp bổ sung, một hoặc nhiều liệu pháp bổ sung là khác liệu pháp sử dụng hợp chất A, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dùng của nó. Theo phương án khác của các phương pháp được mô tả ở

trên liên quan đến việc sử dụng hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, kết hợp với một hoặc nhiều liệu pháp bổ sung, một hoặc nhiều liệu pháp bổ sung là khác liệu pháp sử dụng hợp chất B, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó. Theo phương án khác của các phương pháp được mô tả ở trên liên quan đến việc sử dụng hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, kết hợp với một hoặc nhiều liệu pháp bổ sung, một hoặc nhiều liệu pháp bổ sung là khác liệu pháp sử dụng hợp chất C, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó.

Theo các phương án khác, một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung có thể là chất ức chế của lysyl giống oxidaza 2 (LOXL2) và chất liên kết với LOXL2, bao gồm ví dụ, kháng thể đơn dòng được nhân hóa (mAb) với isotyp globulin miễn dịch IgG4 chống lại LOXL2 người.

Hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, có thể là hữu ích như chất hóa học làm cho nhạy cảm, và, do đó, có thể là hữu ích khi kết hợp với được chất hóa trị liệu khác, cụ thể là, được chất kích thích sự chết tế bào.

Phương pháp làm tăng tính nhạy cảm của các tế bào ung thư với liệu pháp hóa học, bao gồm việc sử dụng cho đối tượng (ví dụ, người) trải qua chất hóa trị liệu của liệu pháp hóa học cùng với hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, hoặc được phẩm của nó, với lượng đủ để làm tăng tính nhạy cảm của tế bào ung thư với chất hóa trị liệu còn được đề xuất ở đây. Ví dụ về được chất hóa trị liệu khác có thể được sử dụng để kết hợp với thực thể hóa học được mô tả ở đây bao gồm chất ức chế topoisomeraza I (camptothecin hoặc topotecan), chất ức chế topoisomeraza II (ví dụ daunomycin và chất gây độc tế bào), chất alkyl hóa (ví dụ cyclophosphamid, melphalan và BCNU), chất hướng tới tubulin (ví dụ taxol và vinblastin), và chất sinh học (ví dụ kháng thể như kháng thể kháng CD20, IDEC 8, chất độc miễn dịch, và xytokin). Theo một phương án của phương pháp làm tăng tính nhạy cảm của tế bào ung thư với liệu pháp hóa học, chất hóa trị liệu là khác với hợp chất A, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó. Theo phương án khác của phương pháp làm tăng tính nhạy cảm của tế bào ung thư với liệu pháp hóa học, chất hóa trị liệu là khác với hợp chất B, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó. Theo phương án khác của phương pháp làm tăng tính nhạy cảm của tế bào ung thư với

liệu pháp hóa học, chất hóa trị liệu là khác với hợp chất C, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, hoặc được phẩm của nó, được sử dụng để kết hợp với Rituxan® (Rituximab) hoặc cá chất khác hoạt động bằng cách xóa bỏ có chọn lọc tế bào B CD20+.

Các phương pháp điều trị bệnh ung thư được bao gồm ở đây, rối loạn dị ứng và/hoặc bệnh miễn dịch tự miễn và/hoặc bệnh viêm, và/hoặc phản ứng viêm cấp tính bao gồm việc sử dụng cho đối tượng có nhu cầu lượng hiệu quả của hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, hoặc được phẩm của nó, kết hợp với chất chống viêm. Chất chống viêm bao gồm nhưng không bị giới hạn ở NSAIDs, chất ức chế enzym xyclooxygenaza đặc hiệu và không đặc hiệu COX- 2, các hợp chất vàng, corticosteroid, metotrexat, chất đối kháng thụ thể của thụ thể của yếu tố hoại tử khối u (TNF), chất ức chế miễn dịch và metotrexat. Ví dụ về NSAID bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở ibuprofen, flurbiprofen, naproxen và natri naproxen, diclofenac, hỗn hợp của natri diclofenac và misoprostol, sulindac, oxaprozin, diflunisal, piroxicam, indomethacin, etodolac, canxi fenoprofen, ketoprofen, natri nabumetone, sulfasalazin, natri tolmetin, và hydroxycloquin. Ví dụ về NSAID còn bao gồm chất ức chế đặc hiệu COX-2 (tức là, hợp chất ức chế COX-2 với IC50 thấp hơn ít nhất 50 lần IC50 cho COX-1) như celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib, etoricoxib và/hoặc rofecoxib.

Theo phương án khác, chất chống viêm là salixylat. Salixylat bao gồm nhưng không bị giới hạn ở axit axetylsalixylic hoặc aspirin, natri salixylat, và cholin và magie salixylat. Chất chống viêm có thể còn là corticosteroid. Ví dụ, corticosteroid có thể được chọn từ cortison, dexamethason, methylprednisolon, prednisolon, prednisolon natri phosphat, và prednison. Theo một số phương án, chất trị liệu chống viêm là hợp chất vàng như vàng natri thiomalat hoặc auranofin. Theo một số phương án, chất chống viêm là chất ức chế trao đổi chất như chất ức chế dihydrofolat reductaza, như metotrexat hoặc chất ức chế dihydroorotat dehydroaza, như leflunomit.

Theo một số phương án, hỗn hợp trong đó ít nhất một hợp chất chống viêm là kháng thể đơn dòng kháng-C5 (như eculizumab hoặc pexelizumab), chất đối kháng

TNF, như entanercept, hoặc infliximab, là kháng thể đơn dòng kháng-TNF alpha được sử dụng.

Theo một số phương án, hỗn hợp trong đó ít nhất một chất trị liệu là hợp chất ức chế miễn dịch như metotrexat, leflunomit, cyclosporin, tacrolimus, azathioprin, hoặc mycophenolat mofetil được sử dụng.

Các phương pháp điều trị còn được đề xuất ở đây trong đó hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dùng của nó, được sử dụng cho đối tượng (ví dụ, người) được chẩn đoán mắc hoặc nghi mắc bệnh miễn dịch tự miễn được đưa cho đối tượng kết hợp với một hoặc nhiều chất chống viêm hoặc chất ức chế miễn dịch được chọn từ nhóm bao gồm ibuprofen, flurbiprofen, naproxen, natri naproxen, diclofenac, natri diclofenac, misoprostol, sulindac, oxaprozin, diflunisal, piroxicam, indomethacin, etodolac, canxi fenoprofen, ketoprofen, natri nabumetone, sulfasalazin, natri tolmetin, hydroxycloquin, celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib, etoricoxib, rofecoxib, axetylsalicylic axit, natri salicylat, cholin salicylat, magie salicylat, cortison, dexamethason, methylprednisolon, prednisolon, prednisolon natri phosphat, prednison, vàng natri thiomalat, auranofin, metotrexat, dihydroorotate leflunomit, leflunomit, cyclosporin, tacrolimus, azathioprin, mycophenolat mofetil, eculizumab, pexelizumab, entanercept, và infliximab.

Cần được hiểu rằng sự kết hợp bất kỳ giữa chất trị liệu bổ sung được mô tả ở trên có thể được sử dụng, như thể mỗi hỗn hợp và tất cả các hỗn hợp được liệt kê riêng lẻ. Ví dụ, theo một số phương án, chất trị liệu bổ sung bao gồm PI3K chất ức chế và chất ức chế LOXL2.

Dược phẩm và sử dụng

Các hợp chất có Công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dùng của nó, thường được sử dụng ở dạng dược phẩm. Do đó, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa, làm hoạt chất, một hoặc nhiều hợp chất được mô tả, hoặc muối được dùng, đồng tinh thể được dùng hoặc este được dùng của nó, và một hoặc nhiều chất dẫn được dùng, như tá dược, các chất mang, bao gồm inert chất pha loãng rắn dạng trơ và màng lọc, chất pha loãng, bao gồm dung dịch nước vô trùng và các dung môi hòa tan hữu cơ khác nhau, chất tăng cường độ thấm, chất hòa tan và tá dược. Dược phẩm có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các chất trị liệu khác. Các chế phẩm này được điều

chế theo cách đã được biết đến rộng rãi trong lĩnh vực dược phẩm (xem, ví dụ, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, PA 17th Ed. (1985); và Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.))

Dược phẩm có thể được sử dụng ở dạng liều đơn hoặc đa liều theo chế độ được chấp nhận bất kỳ trong các chế độ được chấp nhận để sử dụng chất có cách sử dụng tương tự, ví dụ như được mô tả trong các sáng chế và đơn sáng chế được đưa vào bằng cách viên dẫn, bao gồm đường qua trực tràng, miệng, mũi và da, bằng cách tiêm nội động mạch, tĩnh mạch, màng bụng, ngoài đường tiêu hóa, trong cơ, dưới da, miệng, khu trú, như thuốc hít, hoặc qua thiết bị được ngâm hoặc được bọc như stent, ví dụ, hoặc ống trụ polyme chèn vào động mạch.

Một cách sử dụng là ngoài đường tiêu hóa, cụ thể là bằng cách tiêm. Các dạng trong đó hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dùng của nó, có thể được đưa vào để sử dụng bằng cách tiêm bao gồm huyền phù dạng nước hoặc dầu, hoặc nhũ tương, với dầu vừng, dầu ngô, dầu hạt bông, hoặc dầu lạc, cũng như rượu thuốc, manitol, dextroza, hoặc dung dịch nước vô trùng, và chất dẫn được tương tự. Dung dịch nước trong nước muối có thể còn thường được sử dụng để tiêm. Etanol, glyxerol, propylen glycol, polyetylen glycol dạng nước, và tương tự (và các hỗn hợp thích hợp của chúng), các dẫn xuất của xyclodextrin, và dầu thực vật có thể còn được sử dụng. Độ lỏng thích hợp có thể được duy trì, ví dụ, bằng cách sử dụng chất phủ, như lexitin, bằng cách duy trì kích thước hạt cần thiết trong trường hợp phân tán và bằng cách sử dụng chất hoạt động bề mặt. Sự ngăn ngừa hoạt động của vi sinh vật có thể có được do các chất kháng vi khuẩn và kháng nấm khác nhau, ví dụ, paraben, clobutanol, phenol, axit sorbic, thimerosal, và các chất tương tự.

Dung dịch vô trùng có thể tiêm được được tạo ra bằng cách đưa vào hợp chất theo sáng chế với lượng cần thiết trong dung môi hòa tan thích hợp với các thành phần khác nhau khác như được liệt kê ở trên, như cần thiết, sau đó là lọc khử trùng. Thông thường, chất phân tán được tạo ra bằng cách đưa các hoạt chất vô trùng khác nhau vào chất dẫn được vô trùng chứa môi trường phân tán cơ bản và các thành phần cần thiết khác từ các thành phần được liệt kê ở trên. Trong trường hợp bột vô trùng dùng để điều chế dung dịch vô trùng có thể tiêm được, các phương pháp điều chế được ưu tiên là kỹ thuật làm khô chân không và làm đông khô, tạo ra bột của hoạt chất cùng với

thành phần mong muốn bổ sung bất kỳ từ dung dịch được lọc vô trùng của nó trước đó. Theo một số phương án, để sử dụng cho việc tiêm, dung dịch vô trùng có thể tiêm được được điều chế chứa lượng hiệu quả điều trị, ví dụ, 0,1 đến 1000 mg, của hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó. Tuy nhiên, cần được hiểu rằng, lượng của hợp chất thực tế được sử dụng thường sẽ được xác định bởi bác sỹ, với các điều kiện liên quan, bao gồm điều kiện để được điều trị, các sử dụng được lựa chọn, hợp chất thực tế được sử dụng và hoạt tính tương đối của nó, độ tuổi, trọng lượng, và đáp ứng của đối tượng cá thể, độ nghiêm trọng của các triệu chứng của đối tượng, và tương tự.

Sử dụng qua đường miệng là cách sử dụng khác của hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó. Việc sử dụng có thể thông qua viên nang hoặc viên nén được tráng ruột, hoặc tương tự. Trong sản xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, hoạt chất thường được pha loãng bằng tá dược và/hoặc được kèm trong chất mang mà có thể là ở dạng viên nang, túi, giấy hoặc vật chứa khác. Khi tá dược là chất pha loãng, nó có thể là ở dạng nguyên liệu rắn, bán rắn, hoặc lỏng (như ở trên), hoạt động như chất dẫn được, chất mang hoặc môi trường cho hoạt chất. Do đó, chế phẩm có thể là ở dạng viên nén, viên tròn, bột, viên thuốc hình thoi, túi, viên nhộng, thuốc rượu, huyền phù, nhũ tương, dung dịch, sirô, dạng phun (là dạng rắn hoặc trong môi trường lỏng), thuốc mỡ chứa, ví dụ, tới 10% theo trọng lượng của hợp chất hoạt hóa, viên nang gelatin mềm và cứng, dung dịch vô trùng có thể tiêm được, và bột vô trùng được đóng gói.

Một số ví dụ về tá dược thích hợp trong chế phẩm dùng đường miệng bao gồm lactoza, dextroza, sucroza, sorbitol, manitol, tinh bột, gôm acacia, canxi phosphat, alginat, tragacanth, gelatin, canxi silicat, xenluloza vi tinh thể, polyvinylpyrrolidon, xenluloza, nước vô trùng, siro, và metyl xenluloza. Chế phẩm có thể tùy ý chứa: chất bôi trơn như hoạt thạch, magie stearat, và dầu khoáng; chất làm ướt; chất tạo nhũ tương và huyền phù; chất bảo quản như metyl và propylhydroxy-benzoat; chất tạo ngọt; và chất tạo hương vị.

Dược phẩm như được mô tả ở đây có thể được điều chế để làm cho hoạt chất giải phóng nhanh, kéo dài hoặc chậm sau khi sử dụng cho đối tượng bằng cách sử dụng quy trình đã biết trong lĩnh vực. Hệ thống phân phối dược chất giải phóng có kiểm soát để sử dụng đường miệng bao gồm hệ thống bơm thẩm thấu và hệ thống hòa tan bao

gồm bề bọc polyme hoặc chế phẩm chất nền được chất-polyme. Ví dụ về hệ thống giải phóng được kiểm soát được đưa ra trong Patent Mỹ số 3845770; 4326525; 4902514; và 5616345. Chế phẩm khác để sử dụng trong các phương pháp theo sáng chế sử dụng thiết bị phân phối qua da (miếng dán). Miếng dán qua da có thể được sử dụng để cung cấp sự truyền các hợp chất theo sáng chế liên tục hoặc gián đoạn với lượng được kiểm soát. Cấu trúc và sử dụng miếng dán qua da để phân phối được chất đã được biết đến rộng rãi trong lĩnh vực. Xem, ví dụ, Patent Mỹ số 5023252, 4992445 và 5001139. Miếng dán này có thể được cấu trúc để phân phối được chất liên tục, theo nhịp, hoặc theo nhu cầu.

Theo một số phương án, chế phẩm được mô tả ở đây được điều chế ở dạng liều đơn vị. Thuật ngữ “dạng liều đơn vị” chỉ đơn vị vật lý riêng rẽ thích hợp như liều thống nhất cho đối tượng người và động vật có vú khác, mỗi đơn vị chứa lượng nguyên liệu hoạt hóa được xác định trước được tính toán để tạo ra tác dụng trị liệu mong muốn, kết hợp với tá dược thích hợp (ví dụ, viên nén, viên nang, ống thuốc tiêm). Các hợp chất thường được sử dụng với lượng hiệu quả được học. Theo một số phương án, để sử dụng đường miệng, mỗi đơn vị liều chứa từ khoảng 1 mg đến khoảng 5000 mg, khoảng 1 mg đến khoảng 4000 mg, khoảng 1 mg đến khoảng 3000 mg, khoảng 1 mg đến khoảng 2000 mg, khoảng 2 mg đến khoảng 2000 mg, khoảng 5 mg đến khoảng 2000 mg, khoảng 10 mg đến khoảng 2000 mg, khoảng 1 mg đến khoảng 1000 mg, khoảng 2 mg đến khoảng 1000 mg, khoảng 5 mg đến khoảng 1000 mg, khoảng 10 mg đến khoảng 1000 mg, khoảng 25 mg đến khoảng 1000 mg, khoảng 50 mg đến khoảng 1000 mg, khoảng 75 mg đến khoảng 1000 mg, khoảng 100 mg đến khoảng 1000 mg, khoảng 125 mg đến khoảng 1000 mg, khoảng 150 mg đến khoảng 1000 mg, khoảng 175 mg đến khoảng 1000 mg, khoảng 200 mg đến khoảng 1000 mg, khoảng 225 mg đến khoảng 1000 mg, khoảng 250 mg đến khoảng 1000 mg, khoảng 300 mg đến khoảng 1000 mg, khoảng 350 mg đến khoảng 1000 mg, khoảng 400 mg đến khoảng 1000 mg, khoảng 450 mg đến khoảng 1000 mg, khoảng 500 mg đến khoảng 1000 mg, khoảng 550 mg đến khoảng 1000 mg, khoảng 600 mg đến khoảng 1000 mg, khoảng 650 mg đến khoảng 1000 mg, khoảng 700 mg đến khoảng 1000 mg, khoảng 750 mg đến khoảng 1000 mg, khoảng 800 mg đến khoảng 1000 mg, khoảng 850 mg đến khoảng 1000 mg, khoảng 900 mg đến khoảng 1000 mg, khoảng 950 mg đến khoảng 1000 mg, khoảng 1 mg đến khoảng 750 mg, khoảng 2 mg đến khoảng 750

[illegible]

khoảng 250 mg, khoảng 75 mg đến khoảng 250 mg, khoảng 100 mg đến khoảng 250 mg, khoảng 125 mg đến khoảng 250 mg, khoảng 150 mg đến khoảng 250 mg, khoảng 175 mg đến khoảng 250 mg, khoảng 200 mg đến khoảng 250 mg, khoảng 225 mg đến khoảng 250 mg, khoảng 1 mg đến khoảng 225 mg, khoảng 2 mg đến khoảng 225 mg, khoảng 5 mg đến khoảng 225 mg, khoảng 10 mg đến khoảng 225 mg, khoảng 25 mg đến khoảng 225 mg, khoảng 50 mg đến khoảng 225 mg, khoảng 75 mg đến khoảng 225 mg, khoảng 100 mg đến khoảng 225 mg, khoảng 125 mg đến khoảng 225 mg, khoảng 150 mg đến khoảng 225 mg, khoảng 175 mg đến khoảng 225 mg, khoảng 200 mg đến khoảng 225 mg, khoảng 1 mg đến khoảng 200 mg, khoảng 2 mg đến khoảng 200 mg, khoảng 5 mg đến khoảng 200 mg, khoảng 10 mg đến khoảng 200 mg, khoảng 25 mg đến khoảng 200 mg, khoảng 50 mg đến khoảng 200 mg, khoảng 75 mg đến khoảng 200 mg, khoảng 100 mg đến khoảng 200 mg, khoảng 125 mg đến khoảng 200 mg, khoảng 150 mg đến khoảng 200 mg, khoảng 175 mg đến khoảng 200 mg, khoảng 1 mg đến khoảng 175 mg, khoảng 2 mg đến khoảng 175 mg, khoảng 5 mg đến khoảng 175 mg, khoảng 10 mg đến khoảng 175 mg, khoảng 25 mg đến khoảng 175 mg, khoảng 50 mg đến khoảng 175 mg, khoảng 75 mg đến khoảng 175 mg, khoảng 100 mg đến khoảng 175 mg, khoảng 125 mg đến khoảng 175 mg, khoảng 150 mg đến khoảng 175 mg, khoảng 1 mg đến khoảng 150 mg, khoảng 2 mg đến khoảng 150 mg, khoảng 5 mg đến khoảng 150 mg, khoảng 10 mg đến khoảng 150 mg, khoảng 25 mg đến khoảng 150 mg, khoảng 50 mg đến khoảng 150 mg, khoảng 75 mg đến khoảng 150 mg, khoảng 100 mg đến khoảng 150 mg, khoảng 125 mg đến khoảng 150 mg, khoảng 1 mg đến khoảng 125 mg, khoảng 2 mg đến khoảng 125 mg, khoảng 5 mg đến khoảng 125 mg, khoảng 10 mg đến khoảng 125 mg, khoảng 25 mg đến khoảng 125 mg, khoảng 50 mg đến khoảng 125 mg, khoảng 75 mg đến khoảng 125 mg, khoảng 100 mg đến khoảng 125 mg, khoảng 1 mg đến khoảng 100 mg, khoảng 2 mg đến khoảng 100 mg, khoảng 5 mg đến khoảng 100 mg, khoảng 10 mg đến khoảng 100 mg, khoảng 25 mg đến khoảng 100 mg, khoảng 50 mg đến khoảng 100 mg, hoặc khoảng 75 mg đến khoảng 100 mg của hợp chất có công thức I, khoảng hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dùng của nó.

Theo một số phương án, để sử dụng đường miệng, mỗi đơn vị liều chứa khoảng 1 mg, khoảng 2 mg, khoảng 5 mg, khoảng 10 mg, khoảng 15 mg, khoảng 20 mg, khoảng 25 mg, khoảng 30 mg, khoảng 35 mg, khoảng 40 mg, khoảng 45 mg, khoảng 50 mg,

khoảng 75 mg, khoảng 100 mg, khoảng 125 mg, khoảng 150 mg, khoảng 175 mg, khoảng 200 mg, khoảng 225 mg, khoảng 250 mg, khoảng 300 mg, khoảng 350 mg, khoảng 400 mg, khoảng 450 mg, khoảng 500 mg, khoảng 550 mg, khoảng 600 mg, khoảng 650 mg, khoảng 700 mg, khoảng 750 mg, khoảng 800 mg, khoảng 850 mg, khoảng 900 mg, khoảng 950 mg, hoặc khoảng 1000 mg của hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể dược dụng của nó.

Liều để sử dụng đường miệng được mô tả ở trên có thể được sử dụng một lần mỗi ngày (QD) hoặc hai lần mỗi ngày (BID). Theo một số phương án, hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể dược dụng của nó, hoặc dược phẩm của nó, được sử dụng đường miệng với liều đơn vị là khoảng 1 mg QD, khoảng 2 mg QD, khoảng 5 mg QD, khoảng 10 mg QD, khoảng 15 mg QD, khoảng 20 mg QD, khoảng 25 mg QD, khoảng 30 mg QD, khoảng 35 mg QD, khoảng 40 mg QD, khoảng 45 mg QD, khoảng 50 mg QD, khoảng 75 mg QD, khoảng 100 mg QD, khoảng 125 mg QD, khoảng 150 mg QD, khoảng 175 mg QD, khoảng 200 mg QD, khoảng 225 mg QD, khoảng 250 mg QD, khoảng 300 mg QD, khoảng 350 mg QD, khoảng 400 mg QD, khoảng 450 mg QD, khoảng 500 mg QD, khoảng 550 mg QD, khoảng 600 mg QD, khoảng 650 mg QD, khoảng 700 mg QD, khoảng 750 mg QD, khoảng 800 mg QD, khoảng 850 mg QD, khoảng 900 mg QD, khoảng 950 mg QD, hoặc khoảng 1000 mg QD. Theo một số phương án, hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể dược dụng của nó, hoặc dược phẩm của nó, được sử dụng đường miệng với liều đơn vị là khoảng 1 mg BID, khoảng 2 mg BID, khoảng 5 mg BID, khoảng 10 mg BID, khoảng 15 mg BID, khoảng 20 mg BID, khoảng 25 mg BID, khoảng 30 mg BID, khoảng 35 mg BID, khoảng 40 mg BID, khoảng 45 mg BID, khoảng 50 mg BID, khoảng 75 mg BID, khoảng 100 mg BID, khoảng 125 mg BID, khoảng 150 mg BID, khoảng 175 mg BID, khoảng 200 mg BID, khoảng 225 mg BID, khoảng 250 mg BID, khoảng 300 mg BID, khoảng 350 mg BID, khoảng 400 mg BID, khoảng 450 mg BID, khoảng 500 mg BID, khoảng 550 mg BID, khoảng 600 mg BID, khoảng 650 mg BID, khoảng 700 mg BID, khoảng 750 mg BID, khoảng 800 mg BID, khoảng 850 mg BID, khoảng 900 mg BID, khoảng 950 mg BID, hoặc khoảng 1000 mg BID.

Theo một số phương án, sử dụng để tiêm, mỗi đơn vị liều chứa từ 0,1 mg đến 1 g, 0,1 mg đến 700 mg, hoặc 0,1 mg đến 100 mg của hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể dược dụng của nó.

Tuy nhiên, đối với đơn vị liều bất kỳ trong các đơn vị liều như được mô tả ở đây, cần được hiểu rằng, lượng của hợp chất được sử dụng thực tế thường sẽ được xác định bởi bác sĩ, trong các trường hợp liên quan, bao gồm tình trạng bệnh được điều trị, đường sử dụng được chọn, hợp chất thực tế được sử dụng và hoạt tính tương đối của nó, độ tuổi, trọng lượng, và phản ứng của từng đối tượng, độ nghiêm trọng của các triệu chứng của đối tượng, và tương tự.

Để điều chế chế phẩm dạng rắn như viên nén, hoạt chất cơ bản được trộn với tá dược để tạo thành chế phẩm tiền điều chế dạng rắn chứa hỗn hợp đồng nhất của hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó. Khi nhắc tới các chế phẩm tiền điều chế này là đồng nhất, nó có nghĩa là hoạt chất được phân tán đều trong chế phẩm sao cho chế phẩm có thể được phân chia dễ dàng thành dạng liều đơn vị hiệu quả như nhau như viên nén, viên tròn và viên nang.

Viên nén hoặc viên tròn như được mô tả ở đây có thể được bọc hoặc nếu không thì được điều chế để cung cấp dạng liều mang lại ưu điểm là hoạt động kéo dài, hoặc để bảo vệ khỏi điều kiện axit dạ dày. Ví dụ, viên nén hoặc viên tròn có thể chứa thành phần liều bên trong và liều bên ngoài, thành phần liều bên ngoài là ở dạng vỏ ngoài của thành phần liều bên trong. Hai thành phần này có thể được tách riêng bằng lớp ruột hoạt động chống lại sự phân hủy trong dạ dày và cho phép thành phần bên trong đi nguyên vẹn qua tá tràng hoặc làm chậm sự giải phóng. Hàng loạt nguyên liệu có thể được sử dụng cho các lớp ruột này hoặc chất phủ, các nguyên liệu này bao gồm một lượng axit polymeic và các hỗn hợp của axit polymeic với các nguyên liệu này như senlac, rượu etylic, và xenluloza axetat.

Chế phẩm để hít vào hoặc bơm vào có thể bao gồm dung dịch và huyền phù trong dung môi hòa tan được dụng, dạng nước hoặc hữu cơ, hoặc các hỗn hợp của chúng, và bột. Chế phẩm dạng lỏng hoặc rắn chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, có thể chứa tá dược được dụng thích hợp như được mô tả ở trên. Tốt hơn là, chế phẩm được sử dụng bằng đường hô hấp qua miệng hoặc mũi cho các dụng khu trú hoặc toàn thân. Tốt hơn là, chế phẩm trong dung môi hòa tan được dụng có thể được phun bằng cách sử dụng khí trơ. Dung dịch phun có thể được hít vào trực tiếp từ thiết bị phun hoặc thiết bị phun có thể được gắn và nút gạc của mặt nạ, hoặc máy thở áp lực dương ngắt quãng. Chế phẩm dạng dung dịch, huyền

phù, hoặc bột có thể được sử dụng, tốt hơn là đường miệng hoặc mũi, từ thiết bị phân phối chế phẩm theo cách thích hợp.

Phác đồ liều lượng

Trong các phương pháp được đề xuất ở đây, hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, hoặc được phẩm của nó, được sử dụng với lượng hiệu quả điều trị để đạt được mục đích dự định. Việc xác định lượng hiệu quả điều trị nằm trong khả năng của người có hiểu biết trong lĩnh vực, đặc biệt là theo bản mô tả chi tiết được đề xuất ở đây. Theo một số phương án (các phương pháp điều trị bệnh ung thư), lượng hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, có thể (i) làm giảm số lượng tế bào ung thư; (ii) làm giảm kích thước khối u; (iii) ức chế, kìm hãm, làm chậm đến mức độ nào đó, và tốt hơn là làm dừng sự xâm nhập của tế bào ung thư vào các cơ quan ngoại vi; (iv) ức chế (ví dụ, làm chậm đến mức độ nào đó và tốt hơn là làm dừng) sự di căn của khối u; (v) ức chế sự sinh trưởng của khối u; (vi) làm chậm sự xảy ra và/hoặc sự tái phát của khối u; và/hoặc (vii) giảm đến mức độ nào đó một hoặc nhiều triệu chứng liên quan tới bệnh ung thư. Theo các phương án khác nhau, lượng đủ để cải thiện, dịu bớt, giảm bớt, và/hoặc làm chậm một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh ung thư.

Lượng hiệu quả điều trị có thể khác nhau phụ thuộc vào đối tượng, và bệnh hoặc tình trạng bệnh được điều trị, trọng lượng và độ tuổi của đối tượng, độ nghiêm trọng của bệnh hoặc tình trạng bệnh, và các sử dụng, có thể dễ dàng xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Phác đồ liều lượng của hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, trong các phương pháp được đề xuất ở đây có thể khác nhau phụ thuộc vào, ví dụ, dấu hiệu, đường sử dụng, và độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh. Phụ thuộc vào đường sử dụng, liều thích hợp có thể được tính toán theo trọng lượng cơ thể, diện tích bề mặt cơ thể, hoặc kích thước cơ quan. Phác đồ liều lượng cuối cùng được xác định bởi bác sỹ có tay nghề tốt, xem xét các yếu tố khác nhau cải biến hoạt động của dược chất, ví dụ, hoạt tính cụ thể của hợp chất, sự nhận diện và độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh, phản ứng của đối tượng, độ tuổi, tình trạng bệnh, trọng lượng cơ thể, giới tính, và khẩu phần của đối tượng, và độ nghiêm trọng của lây nhiễm bất kỳ. Các yếu tố bổ sung có thể được xem xét bao gồm thời gian và tần suất sử dụng,

hỗn hợp dược chất, tính nhạy cảm phản ứng, và tính kháng/phản ứng với liệu pháp. Hơn nữa, liều lượng tinh chế thích hợp để điều trị liên quan tới chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm được nhắc tới ở đây được thực hiện hàng ngày bởi người có hiểu biết trong lĩnh vực mà không thử nghiệm quá mức, đặc biệt là khi xem xét thông tin về liều và các thử nghiệm được bộc lộ, cũng như dữ liệu được động học quan sát được ở thử nghiệm lâm sàng người. Các liều thích hợp có thể được xác định chắc chắn qua sử dụng thử nghiệm được thiết lập để xác định hàm lượng của chất trong chất lỏng hoặc mẫu khác của cơ thể cùng với dữ liệu phản ứng với liều.

Chế phẩm và đường sử dụng chế phẩm được chọn có thể được làm cho phù hợp với đối tượng riêng lẻ, bản chất cuartinfh trạng bệnh được điều trị ở đối tượng, và thông thường, sự đánh giá của bác sỹ. Ví dụ, chỉ số trị liệu của hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, có thể được tăng cường bằng cách cải biến hoặc tạo dẫn xuất của hợp chất cho sự phân phối nhắm đích tới tế bào ung thư biểu hiện chỉ thị nhận biết tế bào đó. Ví dụ, các hợp chất có thể được liên kết với kháng thể nhận biết chỉ thị chọn lọc hoặc đặc hiệu cho tế bào ung thư, sao cho các hợp chất được đưa tới vùng lân cận của tế bào để phát huy tác dụng khu trú của chúng, như được mô tả trước đó. *Xem ví dụ*, Pietersz et al., Immunol. Rev., 129:57 (1992); Trail et al., Science, 261:212 (1993); và Rowlinson-Busza et al., Curr. Opin. Oncol., 4:1142 (1992).

Lượng hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, có thể được cung cấp ở dạng liều đơn hoặc đa liều để đạt được kết quả điều trị mong muốn. Như được sử dụng ở đây, “liều” chỉ tổng lượng hoạt chất (ví dụ, hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó,) được đối tượng (ví dụ, người) sử dụng mỗi lần. Liều được sử dụng, ví dụ để sử dụng đường miệng được mô tả ở trên, có thể được sử dụng một lần hằng ngày (QD), hai lần hằng ngày (BID), ba lần hằng ngày, bốn lần hằng ngày, hoặc nhiều hơn bốn lần hằng ngày. Theo một số phương án, liều của hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, được sử dụng một lần hằng ngày. Theo một số phương án, liều của hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, được sử dụng hai lần hằng ngày.

Theo một số phương án, liều minh họa của hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, cho đối tượng người có thể là từ khoảng 1 mg

[illegible]

[illegible]

100 mg đến khoảng 175 mg, khoảng 125 mg đến khoảng 175 mg, khoảng 150 mg đến khoảng 175 mg, khoảng 1 mg đến khoảng 150 mg, khoảng 2 mg đến khoảng 150 mg, khoảng 5 mg đến khoảng 150 mg, khoảng 10 mg đến khoảng 150 mg, khoảng 25 mg đến khoảng 150 mg, khoảng 50 mg đến khoảng 150 mg, khoảng 75 mg đến khoảng 150 mg, khoảng 100 mg đến khoảng 150 mg, khoảng 125 mg đến khoảng 150 mg, khoảng 1 mg đến khoảng 125 mg, khoảng 2 mg đến khoảng 125 mg, khoảng 5 mg đến khoảng 125 mg, khoảng 10 mg đến khoảng 125 mg, khoảng 25 mg đến khoảng 125 mg, khoảng 50 mg đến khoảng 125 mg, khoảng 75 mg đến khoảng 125 mg, khoảng 100 mg đến khoảng 125 mg, khoảng 1 mg đến khoảng 100 mg, khoảng 2 mg đến khoảng 100 mg, khoảng 5 mg đến khoảng 100 mg, khoảng 10 mg đến khoảng 100 mg, khoảng 25 mg đến khoảng 100 mg, khoảng 50 mg đến khoảng 100 mg, hoặc khoảng 75 mg đến khoảng 100 mg.

Theo một số phương án, liều minh họa của hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, cho đối tượng người có thể là khoảng 1 mg, khoảng 2 mg, khoảng 5 mg, khoảng 10 mg, khoảng 15 mg, khoảng 20 mg, khoảng 25 mg, khoảng 30 mg, khoảng 35 mg, khoảng 40 mg, khoảng 45 mg, khoảng 50 mg, khoảng 75 mg, khoảng 100 mg, khoảng 125 mg, khoảng 150 mg, khoảng 175 mg, khoảng 200 mg, khoảng 225 mg, khoảng 250 mg, khoảng 300 mg, khoảng 350 mg, khoảng 400 mg, khoảng 450 mg, khoảng 500 mg, khoảng 550 mg, khoảng 600 mg, khoảng 650 mg, khoảng 700 mg, khoảng 750 mg, khoảng 800 mg, khoảng 850 mg, khoảng 900 mg, khoảng 950 mg, khoảng 1000 mg, khoảng 1200 mg, khoảng 1400 mg, khoảng 1600 mg, khoảng 1800 mg, khoảng 2000 mg, khoảng 2200 mg, khoảng 2400 mg, khoảng 2600 mg, khoảng 2800 mg, khoảng 3000 mg, khoảng 3200 mg, khoảng 3400 mg, khoảng 3600 mg, khoảng 3800 mg, khoảng 4000 mg, khoảng 4200 mg, khoảng 4400 mg, khoảng 4600 mg, khoảng 4800 mg, hoặc khoảng 5000 mg.

Theo các phương án khác, các phương pháp được đề xuất bao gồm việc điều trị liên tục đối tượng (*ví dụ*, người) bằng cách sử dụng liều hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, để đạt được hiệu quả lâm sàng hoặc làm giảm liều bằng cách tăng tới mức độ mà hiệu quả có thể được duy trì. Theo một số phương án, các phương pháp được đề xuất bao gồm sử dụng cho đối tượng (*ví dụ*, người) liều hằng ngày ban đầu là 100 mg đến 1000 mg hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, và việc sử dụng liều tiếp theo hằng ngày

của hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, trong ít nhất 6 ngày, trong đó mỗi liều tiếp theo hằng ngày tăng từ 50 mg đến 400 mg. Do đó, cũng nên được hiểu rằng liều hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, có thể tăng lên bằng cách tăng tới khi đạt được hiệu quả lâm sàng. Tăng khoảng 25 mg, khoảng 50 mg, khoảng 100 mg, hoặc khoảng 125mg, hoặc khoảng 150 mg, hoặc khoảng 200 mg, hoặc khoảng 250 mg, hoặc khoảng 300 mg có thể được sử dụng để làm tăng liều. Liều có thể được tăng hằng ngày, tất cả các ngày khác, hai, ba, bốn, năm hoặc sáu lần mỗi tuần, hoặc một lần mỗi tuần.

Tần suất liều sẽ phụ thuộc vào các thông số dược động học của hợp chất được sử dụng, đường sử dụng, và bệnh cụ thể được điều trị. Liều và tần suất liều có thể còn phụ thuộc vào dược động học và dược lực học, cũng như tính độc và dữ liệu hiệu quả trị liệu. Ví dụ, thông tin về dược động học và dược lực học của hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, có thể được thu thập qua các nghiên cứu tiền lâm sàng *in vitro* và *in vivo*, nghiên cứu tiền lâm sàng *in vivo* xác nhận ở người trong quá trình thử nghiệm lâm sàng. Do đó, đối với hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, được sử dụng trong các phương pháp được đề xuất ở đây, liều hiệu quả trị liệu có thể được dự đoán ban đầu từ thử nghiệm dựa trên tế bào và/hoặc thử nghiệm hóa sinh. Sau đó, liều lượng có thể được điều chế trong mô hình động vật để đạt được khoảng hàm lượng tính toán mong muốn điều chỉnh sự biểu hiện hoặc hoạt tính của Syk. Do các nghiên cứu về người còn được thực hiện, thông tin sẽ bộc lộ liên quan tới mức độ liều thích hợp và khoảng thời gian điều trị cho các bệnh và tình trạng bệnh khác nhau.

Tính độc và hiệu quả trị liệu của hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, có thể được xác định bằng quy trình được tiêu chuẩn trong nuôi cấy tế bào hoặc động vật thử nghiệm, *ví dụ*, để xác định LD₅₀ (liều gây chết tới 50% quần thể) và ED₅₀ (liều hiệu quả trị liệu ở 50% quần thể). Tỷ lệ liều giữa tác dụng gây độc và trị liệu là “chỉ số trị liệu”, thường được biểu hiện là tỷ lệ LD₅₀/ED₅₀. Các hợp chất thể hiện chỉ số trị liệu lớn được ưu tiên, *tức là*, liều gây độc cao hơn đáng kể liều hiệu quả. Dữ liệu thu được từ thử nghiệm nuôi cấy tế bào này và các nghiên cứu động vật bổ sung có thể được sử dụng để tạo ra khoảng liều lượng cho người sử dụng. Liều của các hợp chất này tốt hơn là nằm trong khoảng hàm lượng tuần hoàn bao gồm ED₅₀ với độc tính nhỏ hoặc không có độc tính.

Việc sử dụng hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, có thể được sử dụng ở điều kiện cho ăn. Thuật ngữ điều kiện cho ăn hoặc các biến thiên của nó chỉ sự tiêu thụ hoặc lấy vào thức ăn, ở dạng rắn hoặc lỏng, hoặc calo, ở dạng thích hợp bất kỳ, trước khi hoặc tại thời điểm các hợp chất hoặc được phẩm của nó được sử dụng. Ví dụ, hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, có thể được sử dụng cho đối tượng (*ví dụ*, người) trong vài phút hoặc vài giờ tiêu thụ calo (*ví dụ*, bữa ăn). Theo một số phương án, hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, có thể được sử dụng cho đối tượng (*ví dụ*, người) trong 5-10 phút, khoảng 30 phút, hoặc khoảng 60 phút tiêu thụ calo.

Vật phẩm và bộ kit

Chế phẩm (bao gồm, ví dụ, hợp phần và liều đơn vị) chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, có thể được điều chế và được đặt trong vật chứa thích hợp, và được gắn nhãn để điều trị tình trạng bệnh được biểu thị. Theo đó, vật phẩm cũng được đề xuất, như vật chứa bao gồm dạng liều đơn vị của hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, và nhãn bao gồm hướng dẫn sử dụng các hợp chất. Theo một số phương án, vật phẩm là vật chứa bao gồm dạng liều đơn vị của hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, và ít nhất một chất dẫn được dụng. Vật phẩm có thể là bình, lọ, ống thuốc tiêm, thiết bị chuyên dùng dùng một lần, hoặc tương tự, chứa được phẩm được đề xuất theo sáng chế. Vật chứa có thể được tạo thành từ hàng loạt các vật liệu, như thủy tinh hoặc nhựa và theo một khía cạnh còn chứa nhãn, hoặc được liên quan tới, vật chứa thể hiện định hướng để sử dụng trong điều trị bệnh ung thư hoặc các tình trạng viêm. Cần được hiểu rằng hoạt chất có thể được đóng gói trong vật liệu bất kỳ có khả năng cải thiện độ ổn định hóa học và vật lý học, như túi giấy nhôm. Theo một số phương án, các bệnh hoặc tình trạng bệnh được thể hiện trên nhãn có thể bao gồm, ví dụ, điều trị bệnh ung thư.

Dược phẩm bất kỳ được đề xuất theo sáng chế có thể được sử dụng trong vật phẩm, giống như mỗi và tất cả chế phẩm được liệt kê đặc hiệu và riêng lẻ để sử dụng trong vật phẩm.

Bộ kit cũng được đề xuất bao gồm được phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó. Ví dụ, bộ kit có thể bao gồm dạng

liều đơn vị của hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, và phần thêm đóng gói chứa hướng dẫn sử dụng chế phẩm để điều trị tình trạng y tế. Theo một số phương án, bộ kit bao gồm dạng liều đơn vị của hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, và ít nhất một chất dẫn dụng. Hướng dẫn sử dụng trong bộ kit có thể dùng để điều trị bệnh ung thư, bao gồm, ví dụ, khối u ác tính liên quan tới máu. Theo một số phương án, hướng dẫn hướng tới sử dụng dược phẩm để điều trị bệnh ung thư, như bệnh bạch cầu hoặc u limphô, bao gồm bệnh bạch cầu hoặc u limphô tái phát và chống lại. Theo một số phương án, hướng dẫn sử dụng trong bộ kit có thể dùng cho điều trị bệnh ung thư liên quan tới máu được chọn từ nhóm bao gồm u limphô tế bào limphô nhỏ, bệnh u limphô không phải Hodgkin, bệnh u limphô không phải Hodgkin tiến triển chậm, bệnh iNHL kháng điều trị, bệnh u limphô tế bào lớp vỏ, bệnh u limphô nang, bệnh u limphô limphô tương bào, bệnh u limphô vùng rìa, bệnh u limphô tế bào lớn nguyên bào miễn dịch, bệnh u limphô nguyên bào limphô, bệnh u limphô tế bào B vùng rìa của lá lách (+/- tế bào limphô có nhung mao), bệnh u limphô vùng rìa của hạch (+/- tế bào B bạch cầu đơn nhân to), bệnh u limphô tế bào B vùng rìa ngoài hạch của kiểu mô bạch huyết liên quan đến niêm mạc, bệnh u limphô tế bào T ở da, bệnh u limphô tế bào T ngoài hạch, bệnh u limphô tế bào lớn thoái biến, bệnh u limphô tế bào T nguyên bào mạch miễn dịch, u sùi dạng nấm, bệnh u limphô tế bào B, bệnh u limphô tế bào B lớn phân tán, bệnh u limphô tế bào B lớn trung thất, bệnh u limphô tế bào B lớn nội mạch, bệnh u limphô tràn dịch chính, bệnh u limphô tế bào nhỏ không cắt, bệnh u limphô của Burkitt, bệnh đa u tủy, bệnh u tương bào, bệnh bạch cầu tế bào limphô cấp tính, bệnh bạch cầu nguyên bào limphô cấp tính tế bào T, bệnh bạch cầu nguyên bào limphô cấp tính tế bào B, bệnh bạch cầu tiền tế bào limphô tế bào B, bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính, bệnh bạch cầu tế bào limphô mạn tính, bệnh bạch cầu đơn bào tủy chưa trưởng thành, bệnh tồn dư tối thiểu, bệnh bạch cầu tế bào có lông, bệnh xơ hóa tủy xương sơ cấp, bệnh xơ hóa tủy xương thứ cấp, bệnh bạch cầu tủy xương mạn tính, hội chứng loạn sản tủy, bệnh tăng sinh tủy xương, và bệnh globulin huyết Waldestrom. Theo một phương án, hướng dẫn sử dụng trong bộ kit có thể dùng cho điều trị bệnh bạch cầu tế bào limphô mạn tính hoặc bệnh u limphô không phải Hodgkin. Theo một phương án, NHL là bệnh u limphô tế bào B lớn phân tán, bệnh u limphô tế bào lớp vỏ, bệnh u limphô nang, u limphô tế bào limphô nhỏ, bệnh u limphô limphô tương bào, và bệnh u

limphô vùng rìa. Theo một phương án, khối u ác tính liên quan tới máu là bệnh u limphô không phải Hodgkin tiến triển chậm. Theo một số phương án, các bệnh hoặc tình trạng bệnh được thể hiện trên nhãn có thể bao gồm, ví dụ, điều trị bệnh ung thư.

Trong một số trường hợp, hướng dẫn đề cập đến việc sử dụng dược phẩm để điều trị khối u dạng rắn, trong đó khối u dạng rắn là từ bệnh ung thư được chọn từ nhóm bao gồm bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư tiết niệu, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư trực tràng-ruột kết, bệnh ung thư ruột, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư bàng quang mật, bệnh ung thư phổi (ví dụ bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ), bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư màng trong tử cung, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư đầu và cổ, u ác tính, bệnh ung thư thần kinh nội tiết, bệnh ung thư CNS, u não (ví dụ, u thần kinh đệm, u thần kinh đệm ít gai thoái biến, nhiều dạng u nguyên bào đệm ở người trưởng thành, và u bào hình sao thoái biến ở người trưởng thành), bệnh ung thư xương, sacom mô mềm, u nguyên bào võng mạc, u nguyên bào thần kinh, tràn dịch màng bụng, tràn dịch màng phổi ác tính, u trung biểu mô, khối u Wilms, khối u lá nuôi, u tế bào quanh mao mạch, sacom của Kaposi, caxinom dạng niêm dịch, ung thư biểu mô tế bào tròn, ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư biểu mô tế bào vảy thực quản, ung thư biểu mô miệng, bệnh ung thư của vỏ thượng thận, khối u sản xuất ACTH.

Trong một số trường hợp, hướng dẫn đề cập đến việc sử dụng dược phẩm để điều trị rối loạn dị ứng và/hoặc bệnh miễn dịch tự miễn và/hoặc bệnh viêm, và/hoặc phản ứng viêm cấp tính. Theo một số phương án, hướng dẫn đề cập đến việc sử dụng dược phẩm để điều trị bệnh miễn dịch tự miễn. Theo một số phương án, hướng dẫn đề cập đến việc sử dụng dược phẩm để điều trị bệnh miễn dịch tự miễn được chọn từ nhóm bao gồm luput ban đỏ toàn thân, bệnh nhược cơ, viêm khớp dạng thấp, viêm não tủy cấp lan tỏa, xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn, đa xơ cứng, hội chứng Sjogren, bệnh vẩy nến, chứng thiếu máu tan huyết miễn dịch tự miễn, hen suyễn, viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột kích thích, và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Theo một số phương án, bệnh miễn dịch tự miễn được chọn từ nhóm bao gồm hen suyễn, viêm khớp dạng thấp, đa xơ cứng, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và luput ban đỏ toàn thân.

Dược phẩm bất kỳ được đề xuất theo sáng chế có thể được sử dụng trong bộ kit, giống như mỗi và tất cả chế phẩm được liệt kê đặc biệt và riêng lẻ để sử dụng bộ kit.

Sự tổng hợp

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế sử dụng các phương pháp được bộc lộ ở đây và các cải biến thông thường của chúng sẽ được rõ ràng theo sáng chế ở đây và các phương pháp được biết đến rộng rãi trong lĩnh vực. Các phương pháp tổng hợp thông thường và ược biết đến rộng rãi có thể được sử dụng thêm vào với các phương pháp ở đây. Sự tổng hợp các hợp chất thông thường có Công thức I, hoặc muối hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, có thể được hoàn thành như được mô tả trong các ví dụ sau. Nếu có, chất phản ứng có thể mua được, ví dụ từ Sigma Aldrich hoặc các nhà cung cấp hóa chất khác.

Tổng hợp chung

Các phương án thông thường của các hợp chất theo sáng chế có thể được tổng hợp sử dụng sơ đồ phản ứng chung được mô tả ở dưới. Sẽ là rõ ràng theo bản mô tả ở đây, sơ đồ chung có thể được thay thế bằng cách thay thế vật liệu ban đầu với các vật liệu khác có cấu trúc tương tự để thu được các sản phẩm khác nhau tương ứng. Mô tả tổng hợp sau đây để cung cấp nhiều ví dụ về các vật liệu ban đầu có thể khác nhau thể nào để tạo ra các sản phẩm tương ứng. Các sản phẩm mong muốn mà các nhóm thay thế được xác định, vật liệu ban đầu cần thiết thường có thể được xác định bằng việc kiểm tra. Vật liệu ban đầu thường thu được từ nguồn thương mại hoặc được tổng hợp sử dụng các phương pháp đã được công bố. Để tổng hợp các hợp chất theo các phương án theo sáng chế, sự kiểm tra cấu trúc của hợp chất để tổng hợp sẽ đem lại cách nhận diện mỗi nhóm thay thế. Nhận diện sản phẩm cuối cùng sẽ thường làm rõ cách nhận diện vật liệu ban đầu cần thiết bằng quy trình kiểm tra đơn giản, theo các ví dụ ở đây.

Các thông số của phản ứng tổng hợp

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế dễ dàng từ vật liệu ban đầu có sẵn sử dụng, ví dụ, các phương pháp và quy trình thông thường sau. Điều kiện quy trình thông thường hoặc được ưu tiên sẽ được đánh giá cao (tức là, nhiệt độ, số lần phản ứng, tỷ lệ mol của các chất phản ứng, dung môi hòa tan, áp lực, v.v.), các điều

kiện phản ứng khác có thể còn được sử dụng trừ khi có chỉ dẫn khác. Các điều kiện phản ứng tối ưu có thể khác nhau với các chất phản ứng cụ thể hoặc dung môi hòa tan sử dụng, nhưng các điều kiện này có thể được xác định bởi người có hiểu biết trong lĩnh vực bằng các quy trình tối ưu thông thường.

Ngoài ra, người có hiểu biết trong lĩnh vực, biết rõ các nhóm bảo vệ thông thường có thể là cần thiết để ngăn ngừa các nhóm chức nhất định trải qua các phản ứng không mong muốn. Thích hợp các nhóm bảo vệ cho các nhóm chức khác nhau cũng như các điều kiện thích hợp để bảo vệ và bỏ bảo vệ các nhóm chức cụ thể là đã được biết rộng rãi trong lĩnh vực. Ví dụ, nhiều nhóm bảo vệ được mô tả trong T. W. Greene và G. M. Wuts (1999) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition, Wiley, New York, và các tài liệu tham khảo từ đây.

Hơn nữa, các hợp chất theo sáng chế có thể chứa trung tâm bất đối xứng. Theo đó, nếu mong muốn, các hợp chất này có thể được điều chế hoặc phân lập chất đồng phân lập thể tinh khiết, tức là, như các chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ hoặc như các hỗn hợp giàu chất đồng phân lập thể. Tất cả các chất đồng phân lập thể này (và các hỗn hợp giàu chất đồng phân lập thể) nằm trong phạm vi của sáng chế, trừ khi có chỉ dẫn khác. Chất đồng phân lập thể tinh khiết (hoặc các hỗn hợp giàu chất đồng phân lập thể) có thể được điều chế sử dụng, ví dụ, vật liệu ban đầu hoạt hóa quang học hoặc các chất phản ứng chọn lọc nổi đã được biết đến rộng rãi trong lĩnh vực. Nói cách khác, hỗn hợp gồm của các hợp chất này có thể được tách riêng sử dụng, ví dụ, sắc ký cột bất đối xứng, chất hòa tan bất đối xứng, và tương tự.

Vật liệu ban đầu cho các phản ứng sau thường được biết đến là các hợp chất có thể được điều chế bởi quy trình đã biết hoặc các cải biến rõ ràng của nó. Ví dụ, nhiều vật liệu ban đầu có sẵn từ nhà cung cấp thương mại như Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA). Các chất khác có thể được điều chế bởi quy trình hoặc các cải biến rõ ràng của nó, được mô tả trong phần tham khảo tiêu chuẩn như Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-15 (John Wiley, và Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5, và Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989) organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley, và Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley, và Sons, 5th Edition, 2001), và Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).

Các thuật ngữ “dung môi hòa tan,” “dung môi hòa tan hữu cơ trơ” hoặc “dung môi hòa tan trơ” chỉ dung môi hòa tan trơ ở điều kiện phản ứng được mô tả kết hợp với (bao gồm, ví dụ, benzen, toluen, axetonitril, tetrahydrofuran (“THF”), dimethylformamit (“DMF”), cloform, metylen clorua (hoặc diclometan), dietyl ete, metanol, pyridin và các chất tương tự). Trừ khi được chỉ dẫn ngược lại, dung môi hòa tan được sử dụng trong phản ứng theo sáng chế là dung môi hòa tan hữu cơ trơ, và các phản ứng được tiến hành với khí trơ, tốt hơn là nitơ.

Thuật ngữ “q.s.” nghĩa là bổ sung một lượng đủ để đạt tới chức năng được đề cập, ví dụ, làm cho dung dịch có thể tích mong muốn (tức là, 100%).

Các ví dụ sau được đưa vào để thể hiện các phương án được ưu tiên theo sáng chế. Người có hiểu biết trong lĩnh vực nên đánh giá rằng các kỹ thuật được bộc lộ trong các ví dụ theo sau các kỹ thuật hiện tại được khám phá bởi tác giả để hoạt động tốt trong thực tế của sáng chế, và do đó có thể được xem xét để tạo nên chế độ được ưu tiên cho thực tế của nó. Tuy nhiên, người có hiểu biết trong lĩnh vực nên, theo sáng chế, đánh giá rằng các thay đổi có thể được tạo ra trong các phương án cụ thể được bộc lộ và vẫn thu được kết quả giống hoặc tương tự mà không tách rời nội dung và phạm vi của sáng chế.

Danh sách các từ và các chữ viết tắt.

Chữ viết tắt	Nghĩa
°C	Độ C
anal	Phân tích
ATP	Adenosin-5'-triphosphat
ATX II	Độc tố sulcata của hải quỳ
AcOH	Axit axetic
ACN	Axetonitril
CAN	Xeric nhôm nitrat
CDI	1,1'-carbonyldiimidazol
CHO	Buồng trứng của chuột lang Trung Quốc
conc.	Cô đặc
d	nhóm đôi
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan

Chữ viết tắt	Nghĩa
DAST	(Diethylamino)sulfur triflorua
dd	nhóm đôi của các nhóm đôi
DCE	1,2-dicloetan
DCM	Diclometan
DEAD	Diethyl azodicarboxylat
DIPEA	N,N-diisopropyletylamin
DMAP	4-dimetylamino pyridin
DME	1,2-dimetoxyetan
DMF	Dimetylformamit
DMSO	Dimetylsulfoxit
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferroxen
EA	Rượu Etylic
ECF	Dịch ngoài tế bào
EDTA	Axit Etylendiamintetraaxetic
EGTA	Axit Etylen glycol tetraaxetic
equiv/eq	Đương lượng
ESI	Ion hóa phun Electron
Ac	Axetat
Et	Etyl
EtOAc	Etyl Axetat
g	Gam
HEPES	(axit 4-(2-Hydroxyetyl)-1-piperazintansulfonic)
HATU	2-(7-Aza-1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluronium hexaflophosphat
hERG	gen liên quan tới Ete-à-go-go ở người
HMDS	hexametyldisilazan(azit)
HPLC	Sắc ký lỏng hiệu năng cao
h	Giờ
Hz	Hec
IPA	rượu Isopropylic
IC ₅₀	hàm lượng ức chế một nửa tối đa

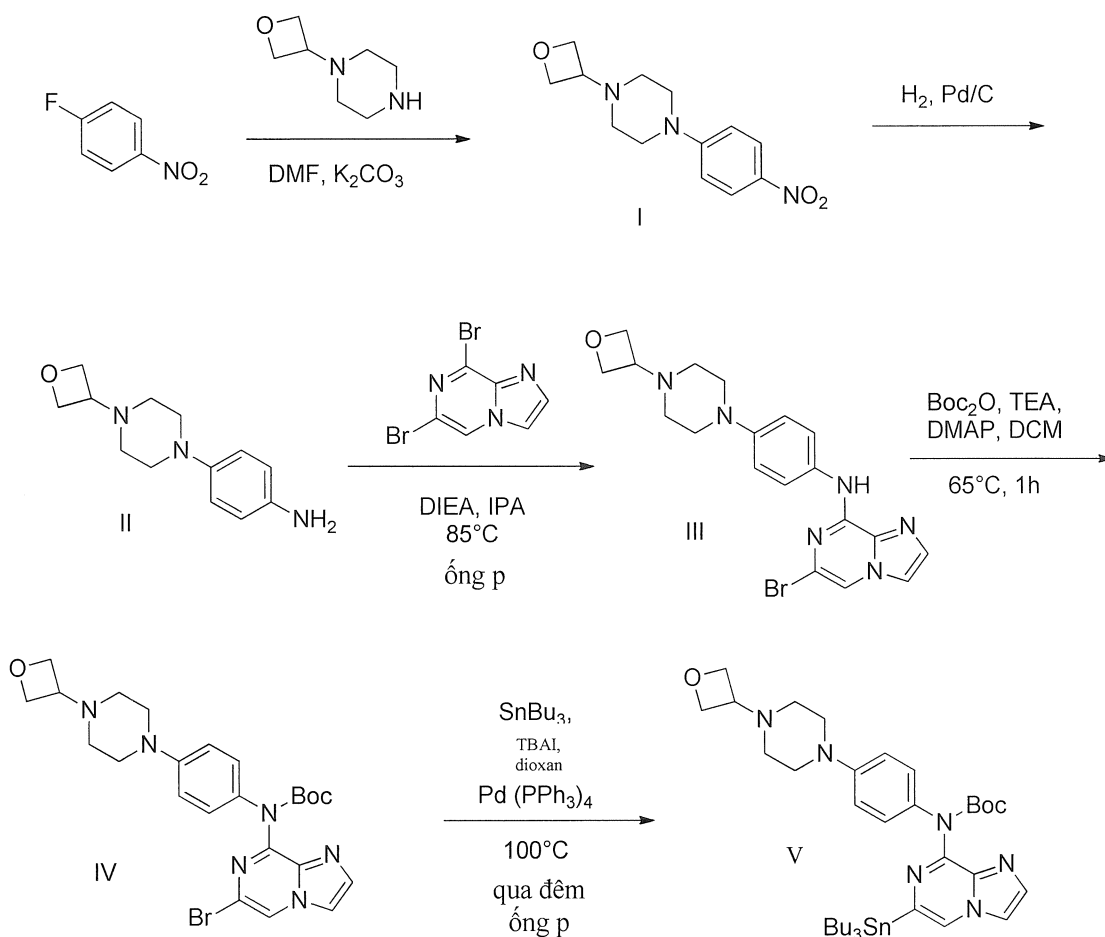
Chữ viết tắt	Nghĩa
IMR-32	Dòng tế bào u nguyên bào thần kinh ở người
J	Hằng số kết hợp
Kg	Kilogam
kHz	KiloHec
LAH	Lithi nhôm hydrua
LCMS/LC-MS	Sắc ký lỏng–khối phổ
M	Mol
m	nhóm bội
m/z	tỷ lệ khối lượng tích điện
M+	đỉnh khối lượng
M+H	đỉnh khối lượng cộng với hydro
mCPBA	axit 3-cloperoxybenzoic
Me	Metyl
MeOH	Metanol
mg	Miligam
MHz	MegaHec
min/m	Phút
ml/mL	Mililit
mM	Milimol
mmol	Milimol
nmol	Nanomol
mOsmol	Miliosmol
MRM	Kính hiển vi cộng hưởng từ
MS	Khối phổ
ms	Mili giây
mV	Mili von
mw	Vi sóng
N	Bình thường
mol	Mol
NMP	<i>N</i> -methylpyrrolidinon
NMR	Cộng hưởng từ ở nhân

Chữ viết tắt	Nghĩa
pA	Pico ampe
Ph	Phenyl
ppm	Phần triệu
prep	Điều chế
q.s.	Lượng đủ để đạt chức năng đã nêu
Rf	Yếu tố giữ lại
RP	Pha bảo toàn
RT/rt	Nhiệt độ phòng
s	Giây
s	Đơn
SEM	2-(Trimethylsilyl)etoxymethyl
t	Bộ ba
TB	Khối âm thanh
TEA	Triethylamin
TFA	Axit Trifloaxetic
THF	Tetrahydrofuran
TLC	Sắc ký lớp mỏng
TMS	trimethylsilyl
TTX	Độc tố tetrodo
UDB	Khối phụ thuộc sử dụng
WT	Kiểu đại
δ	Độ dịch chuyển hóa học
μg	Microgam
$\mu\text{L}/\mu\text{l}$	Microlit
μM	Micromol
μm	Micromet
μmol	Micromol

Ví dụ

Điều chế các chất trung gian chung

Chất trung gian 1.01. Điều chế *tert*-Butyl (6-bromoimidazo[1,2-*a*]pyrazin-8-yl)(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)carbamate IV và *tert*-butyl 4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl(6-(tributylstannyl)imidazo[1,2-*a*]pyrazin-8-yl)carbamate V



1-(4-Nitrophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazine I: Trong bình đáy tròn 500 mL, 1-(oxetan-3-yl)piperazine (3,02 g, 21,26 mmol), kali carbonat (5,87 g, 42,52 mmol), 1-fluor-4-nitrobenzen (3,00 g, 21,26 mmol) được kết hợp trong axetonitril (33 mL) và được khuấy trong nitơ qua đêm ở 100 °C. Hỗn hợp được pha loãng với nước (100 mL) và được chiết xuất với DCM (100 mL x 3), được làm khô với natri carbonat khan, được lọc và phân lọc được cô đặc. Phần dư được hòa tan trong DCM tối thiểu sử dụng máy tạo sóng âm và được làm vỡ với hexan. Phần kết tủa được lọc, được rửa với hexan và được làm khô để tạo ra hợp chất I ở tiêu đề.

4-(4-(Oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)anilin II: Trong bình hydrat hóa, 1-(4-nitrophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin I (4,70 g, 17,85 mmol) được hòa tan nhiều nhất có thể trong MeOH (26 mL) và DCM (5 mL). Pd/C (10%) (2,85 g, 2,68 mmol) được bổ sung và phản ứng được bảo quản trong nitơ. Phản ứng được lắc trên máy hydrat hóa Parr ở 45 PSI. Sau 15 phút, phản ứng được nạp lại hoàn toàn đến 45 PSI và được lắc thêm 1 giờ. Nguyên liệu được lọc trên xelit, được rửa với 25% MeOH/DCM và cô đặc để tạo ra hợp chất II ở tiêu đề.

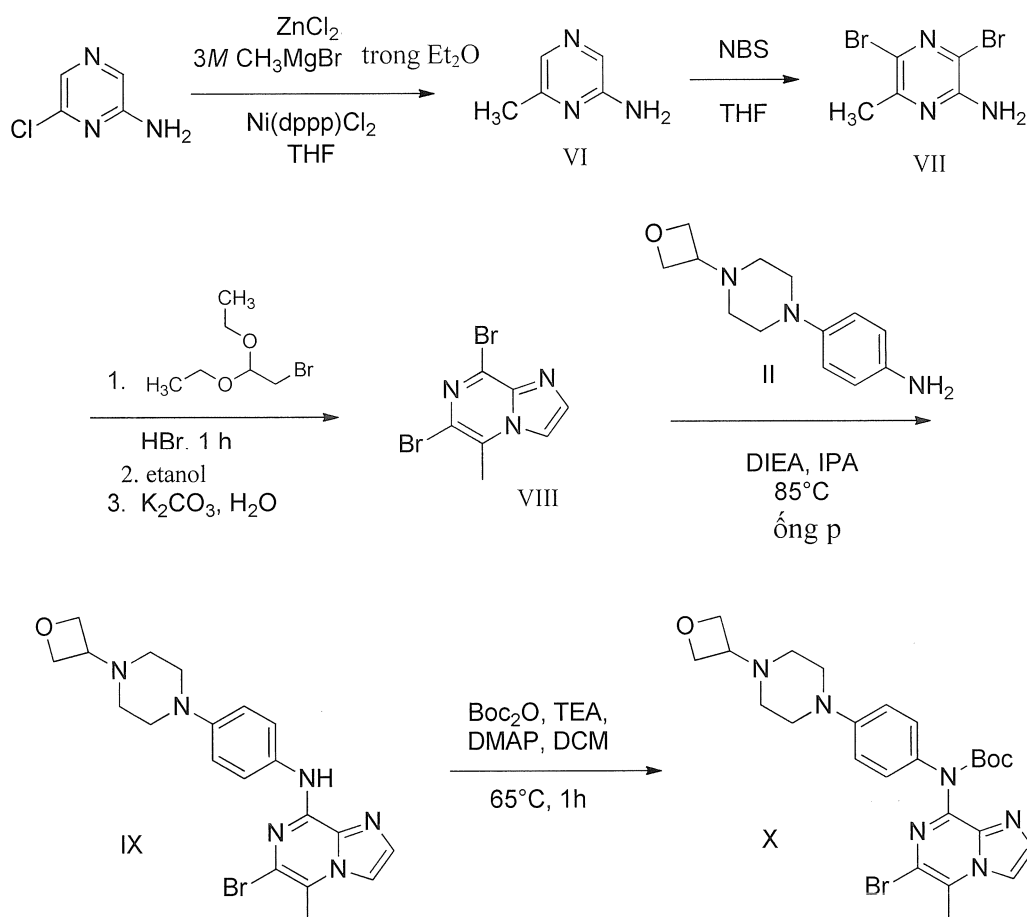
6-Bromo-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin III: Bổ sung 4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)anilin II (2,00 g, 8,57 mmol), gốc hunig (3,29 mL) và 6,8-dibromoimidazo[1,2-a]pyrazin (2,37 g, 8,57 mmol) vào DMF (43 mL). Phản ứng được khuấy ở 85 °C trong ống áp suất qua đêm. Nguyên liệu được làm dừng với natri bicarbonat bão hòa, được chiết xuất với DCM (120 mL x 3) và các lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa với nước (120 mL x 3), được làm khô trên natri carbonat khan và được cô đặc. Nguyên liệu thô được tinh chế sử dụng cột 120 g Isco và được rửa giải sử dụng gradien từng bước là 0-60% (10% MeOH/DCM). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô đặc để tạo ra hợp chất III ở tiêu đề.

tert-Butyl (6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)carbamate IV: 6-bromo-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin III (1000 mg, 2,33 mmol), di-tert-butyl dicarbonat (1016,72 mg, 4,66 mmol) và N,N-dimethylpyridin-4-amin (21,34 mg, 0,17 mmol) được khuấy trong DCM (1,01 mL) và được hồi lưu ở 65 °C trong 3h. Phản ứng được pha loãng với 100 mL DCM, được rửa với H₂O (x3), được làm khô, được lọc và được cô đặc. Nguyên liệu thô được hòa tan trong DCM tối thiểu, được nạp lên phần nạp silic oxit được nạp trước và được rửa giải ở cột 40 g sử dụng 0-30% MeOH/DCM trên thể tích 20 cột. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô đặc để tạo ra hợp chất I ở tiêu đề. Hợp chất này được sử dụng trong Ví dụ 2.

tert-Butyl 4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl(6-(tributylstannyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)carbamate V: Trong ống p 350 mL, tert-butyl 6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)carbamate IV (8150 mg, 15,39 mmol), 1,1,1,2,2,2-hexabutyldistannan (11,67 mL, 23,09 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (889,43 mg, 0,77 mmol), và tetrabutyl nhôm iodua (5686,03 mg, 15,39 mmol) được kết hợp trong dioxan (62 mL)

và được gia nhiệt đến 110 °C qua đêm. Theo LCMS, không còn nguyên liệu ban đầu. Phản ứng được hấp thụ trên xelit và được rửa giải trên cột alumin 160 g sử dụng 0-10-20-30-100% (50% EtOAc/Hex-Hex) gradien giữ ở 50% cho thể tích cột 10-15 trên 50-60 cột để tạo ra hợp chất V ở tiêu đề. Hợp chất này được sử dụng trong Ví dụ 1 và 2.

Chất trung gian 1.02. Điều chế tert-butyl (6-bromo-5-metylimidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)carbamate X



6-Metylpirazin-2-amin VI: Dung dịch kẽm khan (II) clorua (26,3 g, 193 mmol) trong THF (150 mL) ở 0 °C, được bổ sung từng giọt 3M metyl magie bromua trong dietyl ete (129 mL) trong khoảng thời gian 1 h. [1,3-bis(diphenylphosphino)propan] nickel(II) clorua (2,08 g, 3,85 mmol) sau đó được bổ sung và hỗn hợp được để ấm tới nhiệt độ phòng. Hỗn hợp ở trên được bổ sung dung dịch 6-clo-2-aminopirazin (5,00 g, 38,6 mmol) trong THF khan (25 mL) và phản ứng được khuấy, với khí nitơ, hồi lưu trong 6 h. Sau thời gian này, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng, sau đó đến 0 °C và được làm dừng cẩn thận với nhôm clorua chứa nước bão hòa (50 mL). Lốp

hữu cơ được tách riêng và được làm khô với natri sulfat. Chất khô được lọc và phần lọc được cô đặc dưới áp lực được làm giảm để tạo ra 6-methylpyrazin-2-amin VI thô, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,63 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 4,96 (bs, 2H), 2,16 (s, 3H).

3,5-Dibromo-6-methylpyrazin-2-amin VII: Dung dịch 6-methylpyrazin-2-amin VI (2,00 g, 18,3 mmol) trong THF (40 mL) ở 10 °C, được bổ sung từng phần *N*-bromosuccinimide (6,70 g, 37,6 mmol) trong 15 phút và hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ phòng trong khi khuấy. Sau 2 h, phản ứng được cô đặc dưới áp suất được làm giảm và phần dư thu được được tinh chế bằng cột sắc ký (silic oxit, gradient, hexan đến EtOAc) để tạo ra 3,5-dibromo-6-methylpyrazin-2-amin VII: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4,93 (bs, 2H), 2,38 (s, 3H).

6,8-Dibromo-5-methylimidazo[1,2-*a*]pyrazin VIII: Hỗn hợp của 2-bromo-1,1-dietoxyetan (3,21 mL, 20,7 mmol) và 48% axit hydrobromic (1,0 mL) dạng nước được khuấy với hồi lưu trong 2 h. Phản ứng sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được xử lý với natri bicarbonat tới khi hoạt động khí được ngừng lại. Hỗn hợp được lọc và phần lọc được pha loãng với ethanol (15 mL). Hỗn hợp này được bổ sung 3,5-dibromo-6-methylpyrazin-2-amin VII (3,00 g, 11,2 mmol) và phản ứng được khuấy với hồi lưu trong 16 h. Sau thời gian này, phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được cô đặc dưới áp suất được làm giảm tới thể tích khoảng 10 mL. Huyền phù được lọc và bánh lọc được rửa với ethanol lạnh (5 mL). Bánh lọc sau đó được đưa vào nước (50 mL) và pH được điều chỉnh đến ~ 8 với kali carbonat. Huyền phù thu được được lọc và bánh lọc được làm khô đến trọng lượng không đổi trong chân không để tạo ra 6,8-dibromo-5-methylimidazo[1,2-*a*]pyrazin VIII: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,90 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 2,74 (s, 3H).

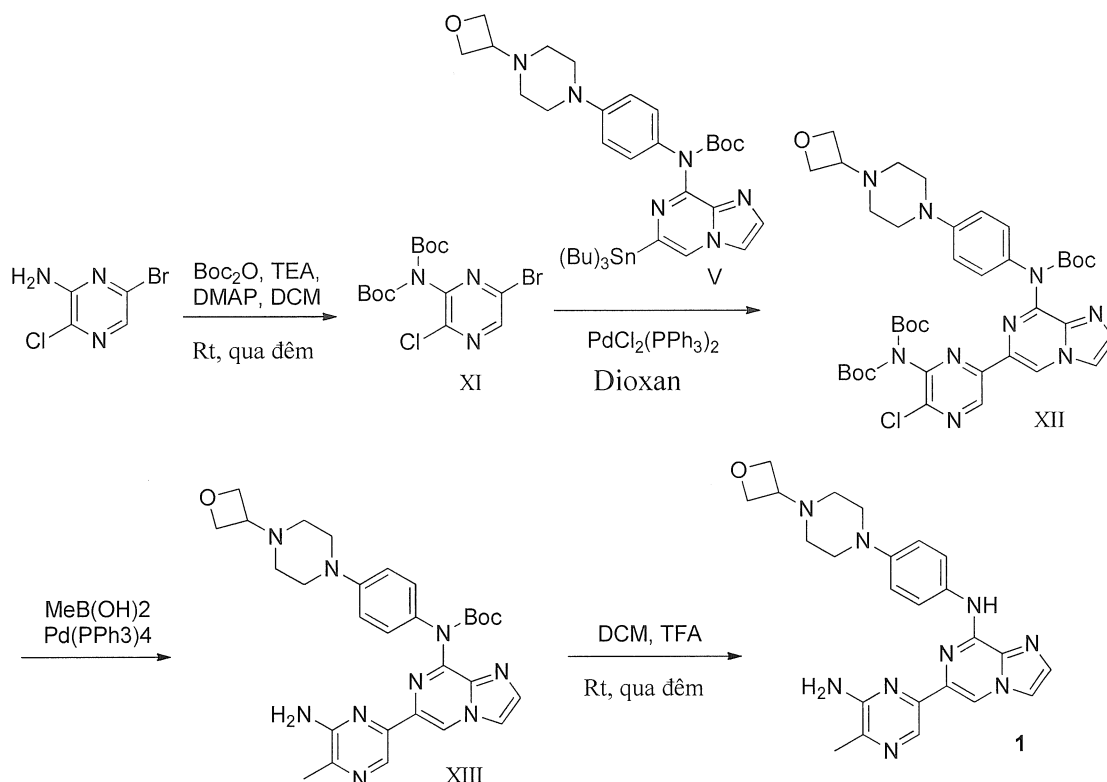
6-Bromo-5-methyl-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-*a*]pyrazin-8-amin IX: Hợp chất IX được điều chế từ 6,8-dibromo-5-methylimidazo[1,2-*a*]pyrazin VIII sử dụng phương pháp như được mô tả cho việc điều chế 6-bromo-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-*a*]pyrazin-8-amin III trong Ví dụ về chất trung gian 1.01.

tert-Butyl (6-bromo-5-methylimidazo[1,2-*a*]pyrazin-8-yl)(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)carbamate X: Hợp chất X được điều chế từ 6-bromo-5-methyl-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-*a*]pyrazin-8-amin IX sử dụng

phương pháp như được mô tả cho việc điều chế tert-butyl (6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)carbamate IV trong Ví dụ về Chất trung gian 1.01. Hợp chất này được sử dụng trong Ví dụ 4.

Sự tổng hợp ở các ví dụ 1-7

Ví dụ 1. Điều chế 6-(6-amino-5-methylpyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin (1)



2-Bis(tert-butoxycarbonyl)amino-6-bromo-3-clopyrazin XI: 6-Bromo-3-clopyrazin-2-amin (2000 mg, 9,59 mmol) được hòa tan trong DCM (48 ml) sau đó là triethylamin (3,99 ml, 28,78 mmol), di-tert-butyl dicarbonat (4188,12 mg, 19,19 mmol), và N,N-dimethylpyridin-4-amin (87,91 mg, 0,72 mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Nguyên liệu thô được rửa với nước, được làm khô, được lọc và được cô đặc. Nguyên liệu thô được hòa tan trong DCM tối thiểu và được nạp lên phần nạp silic oxit 25 g được đóng gói trước và được rửa giải ở cột 40 g sử dụng 0-30% MeOH/DCM. Hợp chất XI ở tiêu đề được phân lập và được xác định bởi LCMS và NMR. Sản phẩm là hỗn hợp của nguyên liệu bảo vệ BOC đơn và kép, chủ yếu là nguyên liệu bảo vệ BOC kép như được quan sát bởi NMR.

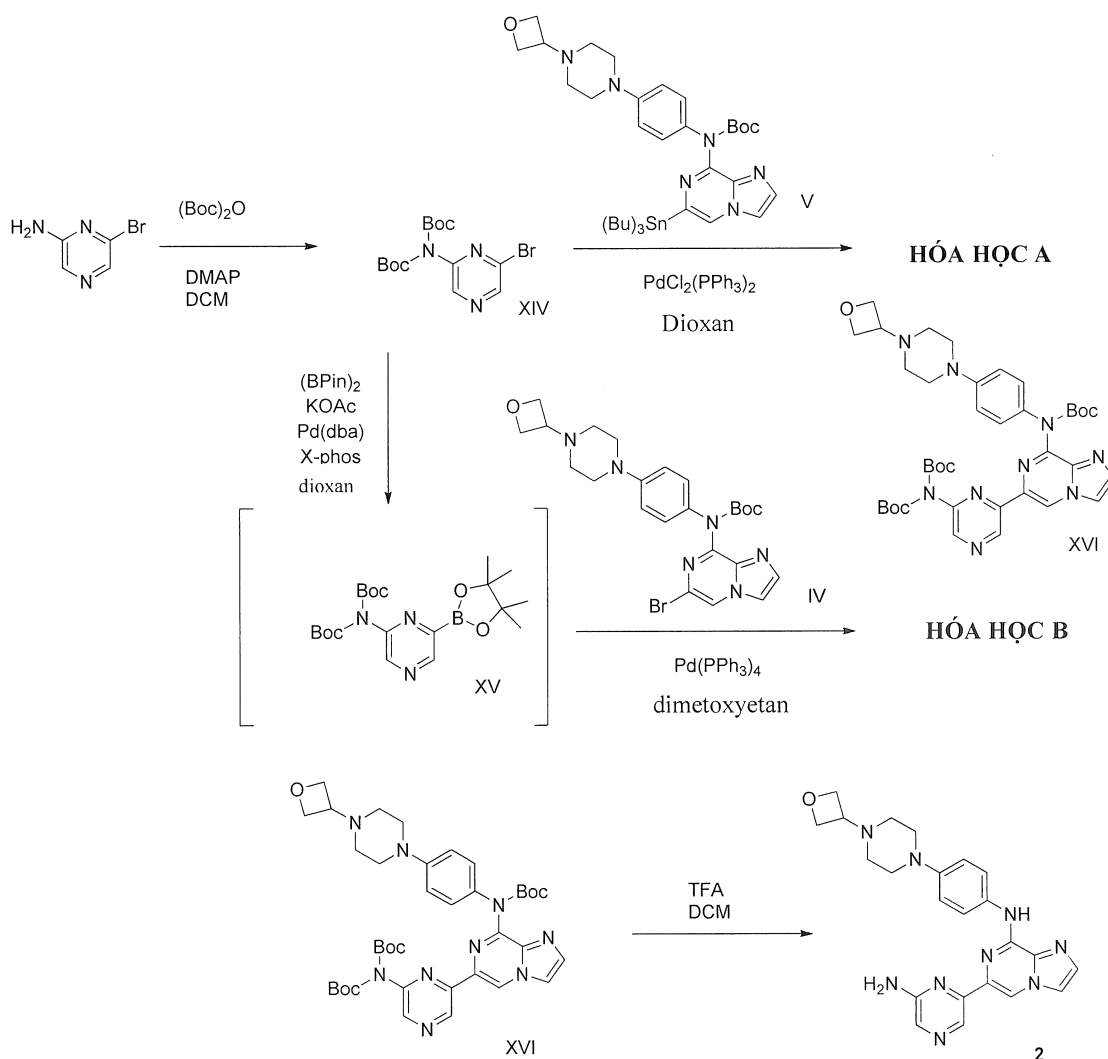
tert-Butyl tert-butoxycarbonyl(6-(8-((tert-butoxycarbonyl)(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)amino)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl)-3-clopyrazin-2-yl)carbamate XII: tert-Butyl 4-(4-(Oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl(6-(tributylstannyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)carbamate V (1000 mg, 1,4 mmol), 2-Bis(tert-butoxycarbonyl)amino-6-bromo-3-clopyrazin XI (552 mg, 1,35 mmol), và $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (142,77 mg, 0,20 mmol), trong 1,4-Dioxan (11,27 ml) được chiếu xạ trong lò vi sóng trong 20 phút ở 140 °C. Phản ứng được hấp thụ trên xelit và được rửa giải trên cột 40 g Vàng Isco sử dụng 0-10-100% (30% MeOH/DCM) trên thể tích 20 cột. Các phân đoạn 34-39 được thu lại và được cô đặc. Theo NMR, hợp chất XII ở tiêu đề được xác định và được phân lập.

tert-Butyl (6-(6-amino-5-methylpyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)carbamate XIII: Trong lọ của lò vi sóng, tert-butyl tert-butoxycarbonyl(6-(8-((tert-butoxycarbonyl)(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)amino)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl)-3-clopyrazin-2-yl)carbamate XII (300 mg, 0,44 mmol), axit methylboronic (794,39 mg, 13,27 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (51,12 mg, 0,04 mmol), và 2M Na_2CO_3 (0,44 ml) được kết hợp trong DME (1,77 ml) và được chiếu xạ trong lò vi sóng trong 20 phút ở 150 °C. Phản ứng hoạt động sử dụng 25% MeOH/DCM và nước. Các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô, được lọc và được cô đặc. Nguyên liệu thô được nạp lên silic oxit và được rửa giải trên cột 40 g Vàng sử dụng 0-5-15-25-50 % (30%MeOH/DCM) trên thể tích 45 cột. Các phân đoạn mong muốn được cô đặc và tạo ra tert-butyl (6-(6-amino-5-methylpyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)carbamate XIII là sản phẩm phụ và hợp chất 1 cuối cùng mong muốn là hỗn hợp không tách riêng được (208mg tổng số) và được đưa vào phản ứng TFA.

6-(6-Amino-5-methylpyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin (1): Dung dịch tert-butyl 6-(6-amino-5-methylpyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)carbamate XIII (48 mg, 0,09 mmol) và 6-(6-amino-5-methylpyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin (1, 160 mg, 0,35 mmol) trong DCM (2,5 ml) được bổ sung TFA (0,16 ml, 2,15 mmol). TFA bổ sung (0,48 ml, 6,5 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng để đảm bảo hoàn tất

phản ứng. Phản ứng sau đó được làm nguội đến 0 °C và được làm dừng với NaHCO₃ bão hòa, sau đó được chiết xuất với DCM (5 ml x 3), và các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa với nước (5 ml x 2), nước muối (5 ml x 1), được làm khô (Na₂SO₄), và được cô đặc để tạo ra sản phẩm thô. Nguyên liệu thô được hấp thụ trên silic oxit và được rửa giải trên cột 24 g Vàng Isco sử dụng 0-15-25-40-100% (30% MeOH/DCM). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô đặc để tạo ra hợp chất mong muốn. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺: 458,22. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 9,48 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,6 (s, 1H), 6,98 (d, 2H), 6,2 (s, 2H), 4,58-4,45 (dt, 4H), 3,3 (m, 1H), 3,14 (t, 4H), 2,50-2,4 (dt, 4H), 2,33 (s, 1H). Nói cách khác, hợp chất XII có thể đưa vào trực tiếp bước này và tương tự được bảo vệ để tạo ra chất tương đồng được thể 5-clopyrazin.

Ví dụ 2. Điều chế 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin (2)



2-Bis(tert-butoxycarbonyl)amino-6-bromopyrazin XIV: Hỗn hợp của 6-bromopyrazin-2-amin (5 g, 28,7 mmol) và di-tert-butyl dicarbonat (25,09 g, 114,94 mmol) được bổ sung DCM (10 ml) sau đó là DMAP (0,351 g, 29 mmol). Phản ứng được gia nhiệt đến 55 °C trong 1h, được làm nguội đến RT, phản ứng được phân chia giữa nước và DCM, được tinh chế trên gel silic oxit và được cô đặc để tạo ra 2-bis(tert-butoxycarbonyl)amino-6-bromopyrazin XIV. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺: 374,14. ¹H NMR (DMSO) δ: 8,84(d, 2H), 1,39 (s, 18H).

tert-Butyl (6-(6-(bis(tert-butoxycarbonyl)amino)pyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)carbamate XVI – Đường hóa

học A: tert-Butyl 4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl(6-(tributylstannyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)carbamate V (215 mg, 0,291 mmol), được kết hợp với 2-bis(tert-butoxycarbonyl)amino-6-bromopyrazin XIV (217,58 mg, 0,581 mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (30,61 mg, 0,044 mmol) và 1,4-dioxan (5ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong bình phản ứng vi sóng ở 120 °C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng với KF bão hòa, được chiết xuất với EtOAc, được tinh chế trên gel silic oxit, được rửa giải với EtOAc. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô đặc để tạo ra 100 mg (46% năng suất) của tert-butyl (6-(6-(bis(tert-butoxycarbonyl)amino)pyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)carbamate XVI. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺: 744,4. ¹H NMR (300 MHz d₆-DMSO) δ: 9,37 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,28-7,25 (d, 2H), 6,92-6,89 (d, 2H), 4,55-4,41 (m, 4H), 3,4 (m, 1H), 3,14-3,11 (m, 4H), 2,37-2,34 (m, 4H), 1,37 (s, 18H), 1,3 (s, 9H).

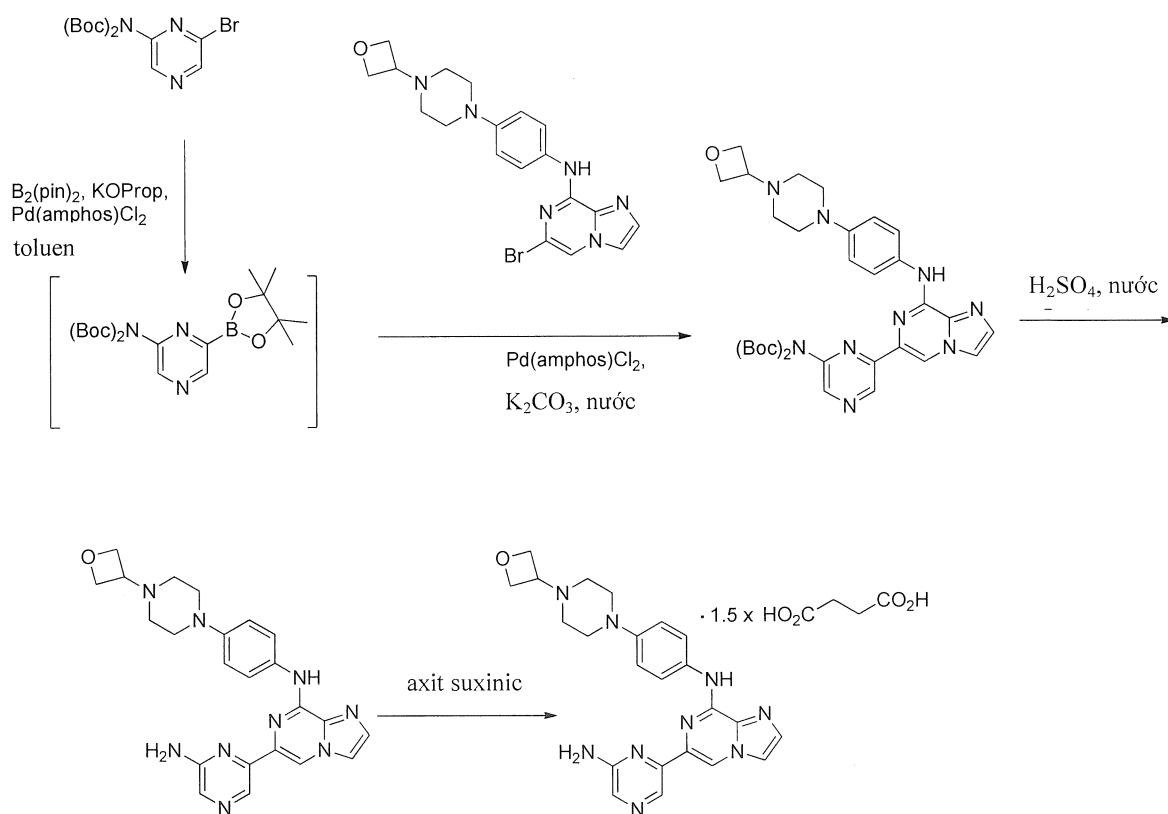
tert-Butyl (6-(6-(bis(tert-butoxycarbonyl)amino)pyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)carbamate XVI – Đường hóa học B: Bước 1: Bổ sung vào bình đáy tròn 250 mL khô 2-bis(tert-butoxycarbonyl)amino-6-bromopyrazin XIV (1,0g, 1,0equiv, 2,67mmol), KOAc (790mg, 8,02mmol, 3,0equiv), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octamethyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (750mg, 2,94mmol, 1,1equiv), Pd(dba)₃ (171mg, 0,187mmol, 0,07equiv) và X-phos (128mg, 0,267mmol, 0,1equiv) sau đó là 1,4-dioxan (25mL) và dung dịch được xử lý bằng sóng siêu âm trong 5 phút và sau đó được lọc với khí N₂ trong 5 phút. Bình với các thành phần sau đó được đặt trong khí N₂ và được gia nhiệt ở 110 °C trong 90 phút. Sau khi sự chuyển hóa hoàn toàn thành pinacolboronat thu được bởi LCMS, phản ứng được lấy khỏi nguồn nhiệt và được làm nguội đến RT. Sau khi nguội, các thành phần phản ứng được lọc qua Xelit và bánh lọc được rửa 3 x 20 mL EtOAc. Dung dịch thu được sau đó cô đặc xuống thành siro màu đỏ-cam đậm tạo ra N, N-BisBoc 6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazin-2-amin XV, được sử dụng trực tiếp trong bước sau.

Bước 2: N, N-BisBoc 6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazin-2-amin XV mới được tạo thành (2,67 mmol dựa trên 100% chuyển hóa, 2,0 equiv dựa trên bromua) được hòa tan trong 20 mL 1,2-dimethoxyetan và dung dịch này được bổ sung tert-butyl (6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-

yl)phenyl)carbamate IV (707mg, 1,34mmol, 1,0equiv), Na₂CO₃ (283mg, 2,67mmol, 2,0equiv), Pd(PPh₃)₄ (155mg, 0,134mmol, 0,1equiv) và nước (10mL) và dung dịch được loại khí trong 5 phút sử dụng khí N₂. Phản ứng sau đó được đặt trong môi trường khí N₂ và được gia nhiệt ở 110 °C trong 90 phút. LCMS thể hiện sự tiêu thụ nguyên liệu ban đầu bromua hoàn toàn và phản ứng được lấy khỏi nguồn nhiệt và được làm nguội đến RT. Phản ứng được pha loãng với 100 mL nước và 100 mL 20% MeOH/DCM và lớp hữu cơ được phục hồi, được chiết xuất 1 x NaHCO₃ bão hòa, 1 x nước muối bão hòa và sau đó được làm khô trên Na₂SO₄. Dung dịch sau đó được lọc và được cô đặc thành dạng rắn màu cam-đỏ. Mẫu sau đó được tạo bùn trong MeOH ẩm, được nghiền bằng sóng âm sau đó được lọc, rửa 2 x 20 mL với MeOH lạnh và sau đó chất rắn dạng kem màu được làm khô trong chân không cao qua đêm để tạo ra 905 mg tert-butyl (6-(6-(bis(tert-butoxycarbonyl)amino)pyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)carbamate XVI.

6-(6-Aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin (2): Dung dịch tert-butyl (6-(6-(bis(tert-butoxycarbonyl)amino)pyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)carbamate XVI (200 mg, 0,269 mmol) trong DCM (2 ml) được bổ sung TFA (0,5 ml, 6,578 mmol). Phản ứng được khuấy ở rt trong 16h, natri bicarbonat bão hòa được bổ sung, được chiết xuất với EtOAc và được tinh chế trên gel silic oxit, được rửa giải với 5%MeOH / EtOAc, 20%MeOH / EtOAc. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô đặc để tạo ra hợp chất ở tiêu đề 2. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺: 444,2. ¹H NMR (300 MHz d₆-DMSO) δ: 9,5 (s, 1H), 8,588 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,95-7,92 (d, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,99-6,96 (d, 2H), 6,46 (s, 2H), 4,57-4,53 (m, 2H), 4,48-4,44 (m, 2H), 3,43 (m, 1H), 3,15-3,12 (m, 4H), 2,41-2,38 (m, 4H).

Ví dụ 2 - Sự tổng hợp thay thế



Di-*tert*-butyl $\{6-[8-(\{4-[4-(\text{oxetan-3-yl})\text{piperazin-1-yl}]\text{phenyl}\})\text{amino}\}\text{imidazo}[1,2-a]\text{pyrazin-6-yl}\}\text{pyrazin-2-yl}\}$ imidodicarbonat:

Bình phản ứng 720 L, được bổ sung di-*tert*-butyl (6-bromopyrazin-2-yl)imidodicarbonat (18,5 kg, 1,41 equiv, 49 mol), bis(pinacolato)diboron (13,8 kg, 1,56 equiv, 54 mol), kali propionat (11,9 kg, 3,02 equiv, 106 mol), và bis(di-*tert*-butyl(4-dimethylaminophenyl) phosphin)diclopalađi (1,07 kg, 0,0043 equiv, 1,5 mol), theo sau bởi toluen loại khí (173 L). Hỗn hợp được loại khí sau đó được gia nhiệt ở 65 °C tới khi phản ứng được xem là hoàn thành (0% *tert*-butyl 2-((6-bromopyrazin-2-yl)(*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-oxoaxetat) bằng UPLC. Sau khi hoàn thành, phản ứng được làm nguội đến 23 °C. Sau khi được làm nguội, 6-bromo-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-*a*]pyrazin-8-amin (15,0 kg, 1,00 equiv, 35 mol) được bổ sung và hỗn hợp được loại khí. Dung dịch kali carbonat chứa nước được loại khí được điều chế sử dụng nước (54 L) và kali carbonat (20,6 g, 4,26 equiv, 149 mol) sau đó được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và các thành phần trong bình phản ứng được loại khí. Các thành phần trong bình phản ứng được gia nhiệt ở 65 °C tới khi phản ứng được xem là hoàn thành (1% 6-bromo-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-

yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin) bằng UPLC. Sau khi hoàn thành, phản ứng được làm nguội đến 24 °C.

Hỗn hợp được làm nguội được cô đặc và sau đó được pha loãng với diclometan (300 L), được chuyển tới bình phản ứng 1900 L và được rửa với diclometan (57 L). *N*-axetyl-L-cystein (3,8 kg) được nạp và hỗn hợp được khuấy trong 15 h. Nước (135 L) sau đó được bổ sung và hỗn hợp được lọc và được rửa với diclometan (68 L). Lớp hữu cơ được thu hồi và được rửa với dung dịch nước muối được tạo ra sử dụng nước (68 L) và natri clorua (7,5 kg).

Lớp hữu cơ thu được được lọc tinh sau đó được cô đặc và *tert*-butyl methyl ete (89,9 kg) được nạp dần dần để giữ nhiệt độ ở 31 °C. Các thành phần được làm nguội đến 0 °C và hóa già, sau đó được lọc và được rửa với *tert*-butyl methyl ete (32,7 kg) và được làm khô ở 40 °C để tạo ra 17,2 kg di-*tert*-butyl {6-[8-({4-[4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl]phenyl}amino)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl]pyrazin-2-yl}imidodicarbonat.

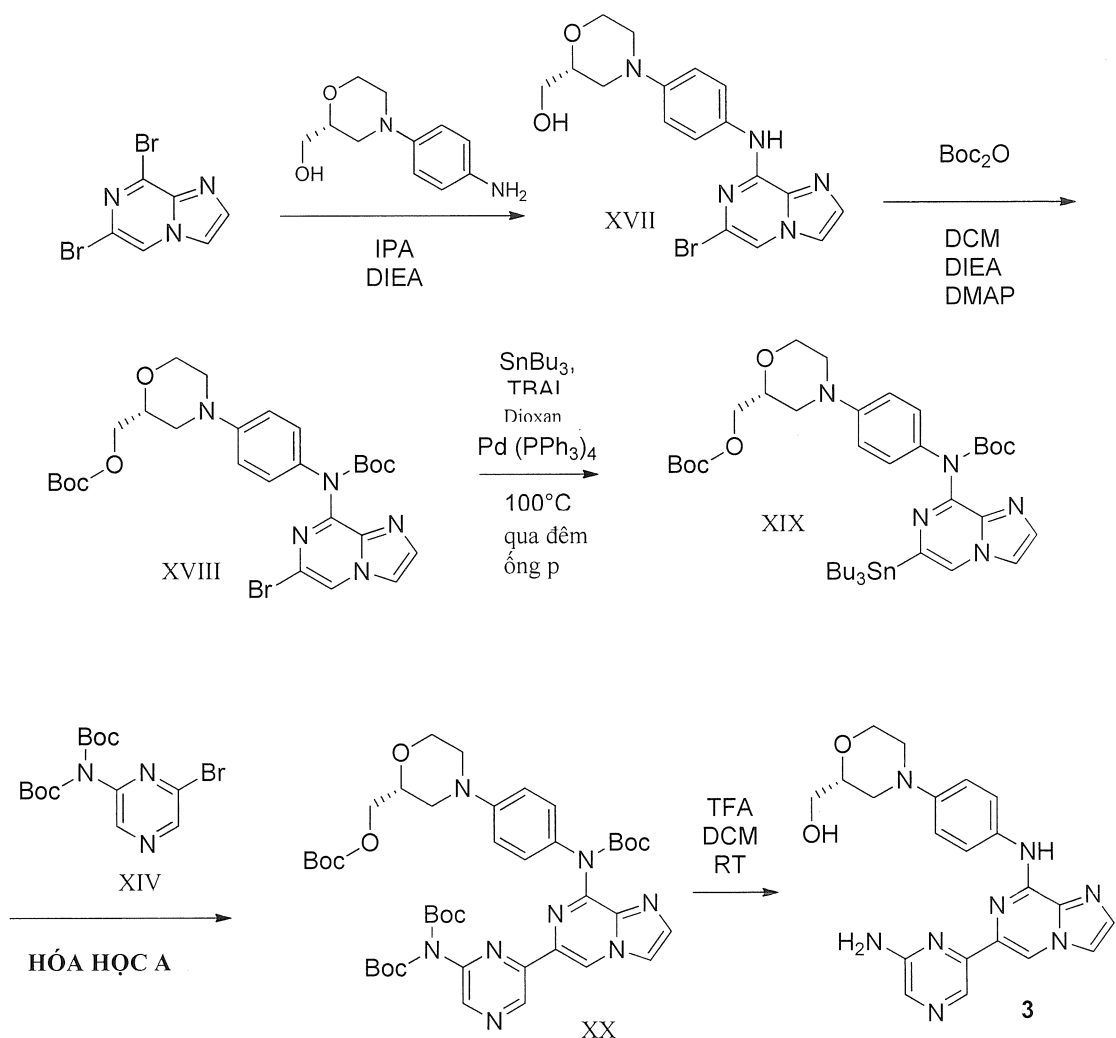
LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺: 644,3. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,43 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,04 (m, 2H), 4,71 (m, 4H), 3,59 (m, 1H), 3,27 (m, 4H), 2,55 (m, 4H), 1,46 (s, 18H).

6-(6-Aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin suxinat (Ví dụ 2): Bùn di-*tert*-butyl {6-[8-({4-[4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl]phenyl}amino)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl]pyrazin-2-yl}imidodicarbonat (225 g, 0,35 mol, 1 mol eq.) trong nước (12 phần) được bổ sung dung dịch axit sulfuric (3,1 phần, 6,99 mol, 20 mol eq.) trong nước (5 phần). Phản ứng được gia nhiệt tới khoảng 40 °C và được khuấy ở nhiệt độ này trong khoảng 4 h ở thời điểm phản ứng được coi là hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến khoảng 22 °C, axeton (3 phần) được nạp và dung dịch natri carbonat (4,1 phần, 8,75 mol, 25,0 mol eq.) trong nước (15 phần) được bổ sung. Bùn thu được được lọc và bánh ướt được rửa với nước từng phần (4 x 1 phần), sau đó với *tert*-butyl methyl ete (4 phần). Bánh ướt (gốc tự do ở Ví dụ 2) được làm khô ở khoảng 60 °C. Bùn của gốc tự do khô ở Ví dụ 2 trong 2-propanol (2,3 phần) được bổ sung dung dịch axit succinic (Dựa trên gốc tự do ở Ví dụ 2 được phân lập: 0,43 phần, 1,6 mol eq.) trong 2-propanol (15 phần).

Bùn thu được được gia nhiệt đến khoảng 40 °C và được khuấy ở nhiệt độ này trong khoảng 2 h và sau đó được làm nguội đến khoảng 22 °C, sau đó khuấy trong khoảng 16 h. Bùn được lọc ở khoảng 22 °C và bánh ướt được rửa với 2-propanol (5 phần) và được làm khô ở khoảng 60 °C để thu được sản phẩm.

LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺: 620,65. ¹H NMR (400 MHz d₆-DMSO) δ: 12,2 (mở rộng s, 1,5H), 9,58 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,00 (d, 2H), 6,50 (s, 2H), 4,52 (dd, 4H), 3,45 (m, 1H), 3,19 (m, 4H), 2,40 (m, 10H).

Ví dụ 3. Điều chế (R)-4-(4-((6-(6-aminopyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)amino)phenyl)morpholin-2-yl)metanol (3)



(R)-(4-(4-((6-Bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)amino)phenyl)morpholin-2-yl)metanol XVII: Trong bình đáy tròn 250 mL được trang bị với bình ngưng tụ chứa 6,8-dibromoimidazo[1,2-a]pyrazin (2000 mg, 7,22 mmol) và được bổ sung 30 mL isopropanol sau đó là N,N-diisopropyletylamin (2,52 mL, 14,44 mmol) và (R)-(4-(4-aminophenyl)morpholin-2-yl)metanol (1504,12 mg, 7,22 mmol). Phản ứng được gia nhiệt để hồi lưu (bể dầu 95 °C) qua đêm. Phản ứng được làm nguội và phần kết tủa được thu lại bằng cách lọc và được rửa với isopropanol sau đó là hexan để tạo ra hợp chất XVII mong muốn.

(R)-tert-Butyl (6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)(4-(2-(((tert-butoxycarbonyl)oxy)methyl)morpholino)phenyl)carbamate XVIII: Trong bình đáy tròn 250 mL chứa (R)-(4-(4-((6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)amino)phenyl)morpholin-2-yl)metanol XVII (2,80g, 6,9mmol) và được bổ sung DCM sau đó là triethylamin (2,9mL, 2,1g, 20,8mmol), DMAP (63g, 0,52mmol) và di-tert-butyl dicarbonat (3,8g, 17,3mmol). Phản ứng được khuấy qua đêm sau đó được pha loãng với DCM và nước, được tách riêng, được rửa với nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc dưới áp suất được làm giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký: ISCO 40 g silic oxit với phần nạp 25 g silic oxit, rửa giải với 0-100% EtOAc/hexan để tạo ra hợp chất XVIII.

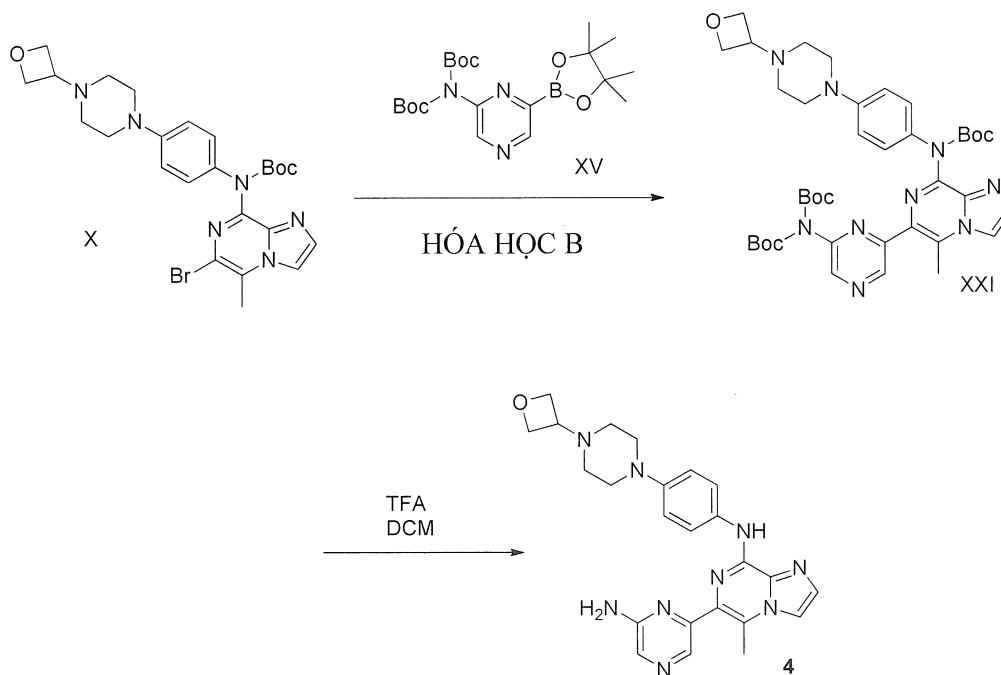
(R)-tert-Butyl (4-(2-(((tert-butoxycarbonyl)oxy)methyl)morpholino)phenyl)(6-(tributylstannyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)carbamate XIX: (R)-tert-Butyl (6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)(4-(2-(((tert-butoxycarbonyl)oxy)methyl)morpholino)phenyl)carbamate XVIII được phản ứng theo phương pháp tương tự của ví dụ về Chất trung gian 1.01 để tạo ra (R)-tert-butyl (4-(2-(((tert-butoxycarbonyl)oxy)methyl)morpholino)phenyl)(6-(tributylstannyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)carbamate XIX.

(R)-tert-Butyl (6-(6-(bis(tert-butoxycarbonyl)amino)pyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)(4-(2-(((tert-butoxycarbonyl)oxy)methyl)morpholino)phenyl)carbamate XX: (R)-tert-Butyl (4-(2-(((tert-butoxycarbonyl)oxy)methyl)morpholino)phenyl)(6-(tributylstannyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)carbamate XIX được phản ứng với 2-Bis(tert-butoxycarbonyl)amino-6-bromopyrazin XIV theo phương pháp tương tự Hóa học A như được mô tả trong Ví dụ 2 để tạo ra hợp chất mong muốn (R)-tert-butyl (6-

(6-(bis(tert-butoxycarbonyl)amino)pyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)(4-(2-(((tert-butoxycarbonyl)oxy)methyl)morpholino)phenyl)carbamate XX.

(R)-(4-(4-((6-(6-Amino-5-methylpyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)amino)phenyl)morpholin-2-yl)methanol (3): (R)-tert-butyl (6-(6-(bis(tert-butoxycarbonyl)amino)pyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)(4-(2-(((tert-butoxycarbonyl)oxy)methyl)morpholino)phenyl)carbamate XX (460 mg, 0,56 mmol) trong DCM được bổ sung vào bình đáy tròn, và TFA (1,29 ml, 16,85 mmol) được bổ sung. Phản ứng được hoàn thành một phần sau khi khuấy ~5 giờ. Bổ sung thêm 10 eq TFA và được khuấy qua đêm, sau đó được cô đặc dưới áp suất được làm giảm. 10% MeOH/DCM (~100mL) và natri bicarbonat bão hòa dạng nước được bổ sung và được khuấy 15 phút, được tách riêng, được chiết xuất với ~100mL 10%MeOH/DCM. Các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa với nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc dưới áp suất được làm giảm và được làm khô trong chân không. Chất rắn thu được được nghiền nhỏ với DCM, chất rắn được thu lại bằng cách lọc và được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất 3. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺: 419,2. ¹H NMR (300 MHz d₆-DMSO) δ: 9,57 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,06 – 7,90 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,05 – 6,93 (m, 2H), 6,49 (s, 2H), 4,78 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,98 – 3,87 (m, 1H), 3,71 – 3,36 (m, 7H), 2,63 (td, *J* = 11,7, 3,4 Hz, 1H), 2,37 (dd, *J* = 12,1, 10,5 Hz, 1H). Chất đồng phân (S) tương ứng, or hỗn hợp có tính triệt quang của các hợp chất được điều chế theo đó, sử dụng (S)-(4-(4-aminophenyl)morpholin-2-yl)methanol hoặc hỗn hợp có tính triệt quang của (4-(4-aminophenyl)morpholin-2-yl)methanol, theo thứ tự, trong bước đầu tiên.

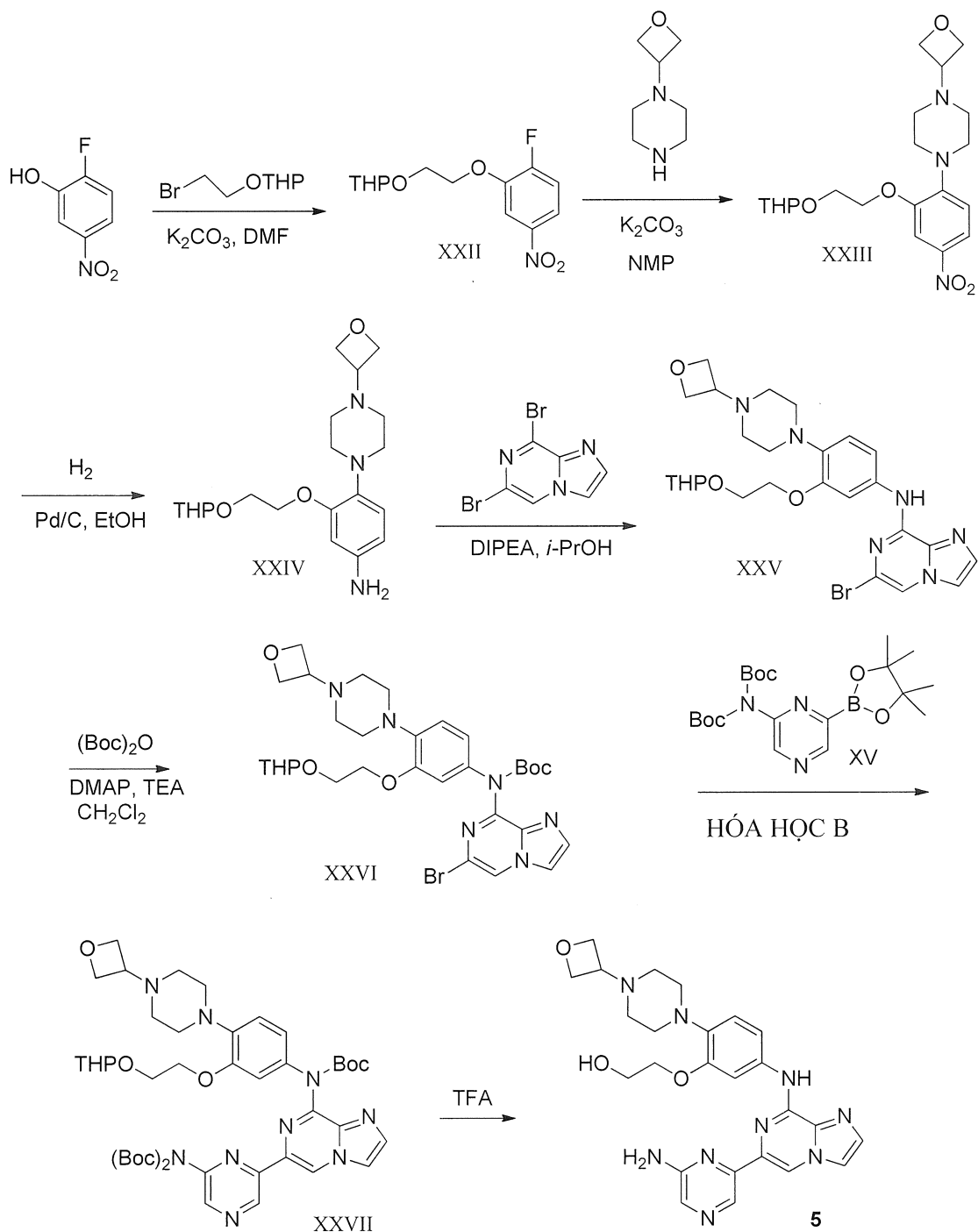
Ví dụ 4. Điều chế 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-5-metyl-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin (4)



tert-Butyl (6-(6-(bis(tert-butoxycarbonyl)amino)pyrazin-2-yl)-5-methylimidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)carbamate
XXI: tert-Butyl (6-bromo-5-methylimidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)carbamate X phản ứng với XV theo các phương pháp của HÓA HỌC B như được mô tả trong Ví dụ 2 để tạo ra hợp chất XXI mong muốn.

6-(6-aminopyrazin-2-yl)-5-metyl-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin (4): Hợp chất tert-butyl (6-(6-(bis(tert-butoxycarbonyl)amino)pyrazin-2-yl)-5-methylimidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)carbamate XXI được loại bỏ bảo vệ bằng phương pháp tương tự được mô tả trong Ví dụ 2 để tạo ra hợp chất 4 mong muốn. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺: 458,32. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 9,28 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 6,91 (d, 2H), 6,46 (s, 2H), 4,6-4,4 (dt, 4H), 3,43 (m, 1H), 3,1 (t, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,4 (t, 4H).

Ví dụ 5. Điều chế 2-(5-((6-(6-aminopyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)amino)-2-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenoxy)ethanol (5)



2-(2-(2-Flo-5-nitrophenoxy)etoxy)tetrahydro-2H-pyran XXII: Hỗn hợp của 2-flo-5-nitrophenol (4 g, 25 mmol), 2-(2-bromoetoxy)tetrahydro-2H-pyran (4,4 mL, 28 mmol) và kali carbonat (4,2 g 30 mmol) trong DMF (50 mL) được khuấy ở 50 °C trong 16h. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được pha loãng với EtOAc

và H₂O. Lớp chứa nước được tách riêng và được chiết xuất với EtOAc. Phần chiết hữu cơ được kết hợp được rửa với H₂O (5x's để loại bỏ DMF) và nước muối và được làm khô trên natri sulfat. Phần dư thu được được tinh chế bằng cột sắc ký ISCO Rf (40 g cột) rửa giải với gradien là 100% hexan – 1:1 hexan:EtOAc để tạo ra 2-(2-(2-flo-5-nitrophenoxy)etoxy)tetrahydro-2H-pyran XXII.

1-(4-Nitro-2-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)phenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin XXIII: Hỗn hợp của 2-(2-(2-flo-5-nitrophenoxy)etoxy)tetrahydro-2H-pyran XXII (1550 mg, 5,43 mmol), 1-(oxetan-3-yl)piperazin (772 mg, 5,43 mmol) và kali carbonat (1126,41 mg, 8,15 mmol) trong NMP (6 mL) được khuấy ở 100 °C trong 8h. Lớp chứa nước được tách riêng và được chiết xuất với EtOAc. Phần chiết hữu cơ được kết hợp được rửa với H₂O (5 x để loại bỏ NMP) và nước muối và được làm khô trên natri sulfat. Phần dư thu được được tinh chế bằng cột sắc ký ISCO Rf (cột 24 g) rửa giải với gradien là 100% DCM – 60:35:5 DCM:Et₂O:MeOH để tạo ra 1-(4-nitro-2-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)phenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin XXIII.

4-(4-(Oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)-3-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)anilin XXIV: Huyền phù 1-(4-nitro-2-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)phenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin XXIII (2100 mg, 5,1 mmol) trong etanol (50 mL) được bổ sung 10% Pd/C (50% trọng lượng ướt, 390 mg trọng lượng khô) trong bình hydrat hóa 500-mL Parr. Bình được làm rỗng, được nạp với khí hydro tới áp suất là 50 psi và được lắc ở rt trong 2 h trên thiết bị hydrat hóa Parr. Phản ứng hỗn hợp được lọc, và được rửa với etanol. Phần lọc được cô đặc trong chân không để tạo ra 4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)-3-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)anilin XXIV.

6-Bromo-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)-3-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin XXV: Dung dịch 4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)-3-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)anilin XXIV (619 mg, 2,17 mmol) và 6,8-dibromoimidazo[1,2-a]pyrazin (601 mg, 2,2 mmol) trong IPA (15 mL) được bổ sung N,N-Diisopropyletylamin (0,95 ml, 5,43 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 110 °C trong 16 h. Sau thời gian này, DCM (10 mL) và NaHCO₃ (15 mL) chứa nước bão hòa được bổ sung. Lớp chứa nước được tách riêng và được chiết xuất với DCM (2 × 10 mL). Phần chiết hữu cơ được kết hợp được rửa với nước muối (10 mL) và được làm khô trên natri sulfat. Phần dư thu được được tinh chế bằng cột sắc ký

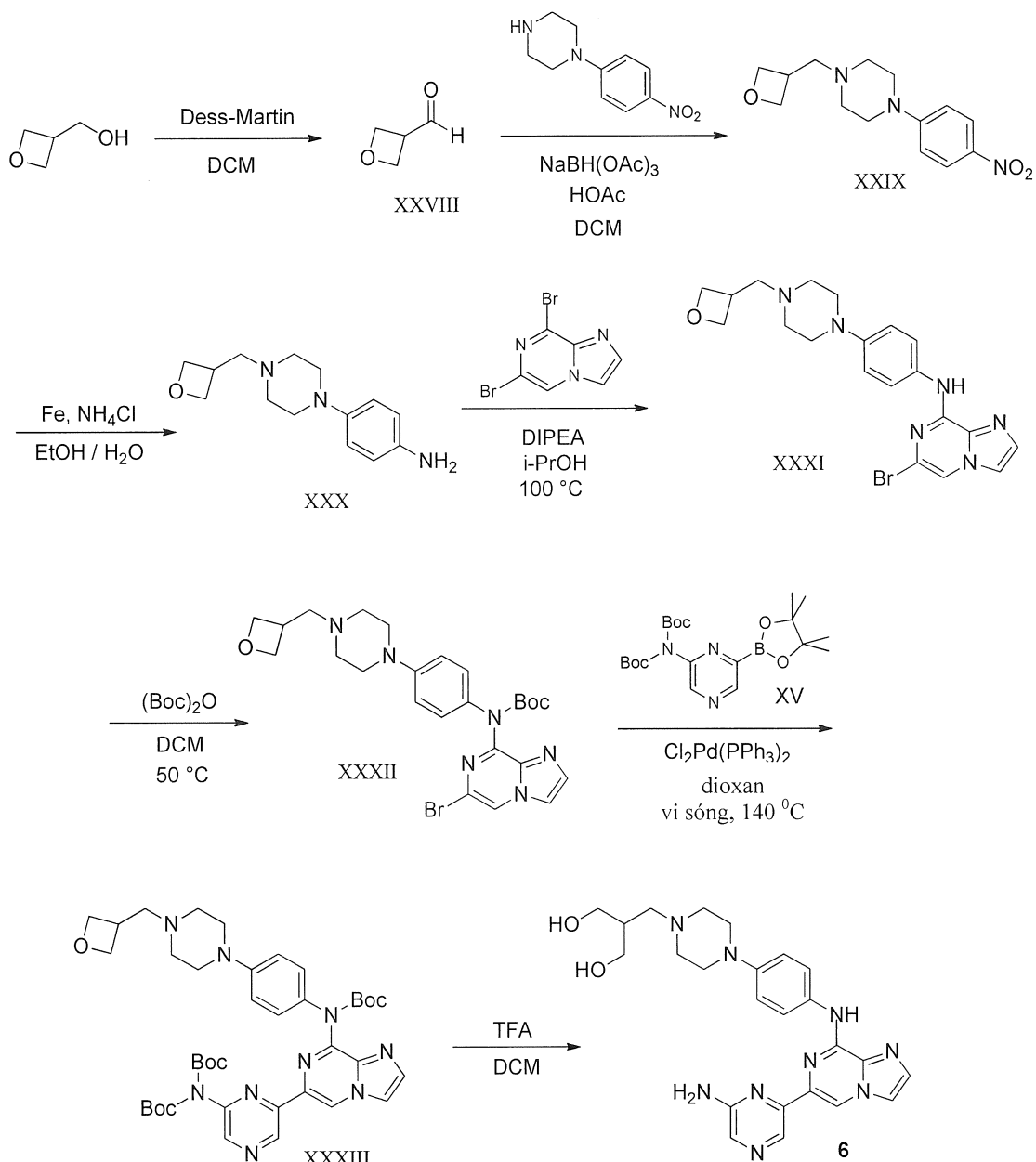
ISCO Rf (24 g cột) rửa giải với gradien là 100% DCM – 60:35:5 DCM:Et₂O:MeOH để tạo ra 6-bromo-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)-3-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin XXV.

tert-Butyl (6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)-3-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)phenyl)carbamate XXVI: 6-Bromo-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)-3-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin XXV (1,2 g, 2,4 mmol) phản ứng theo phương pháp tương tự được mô tả trong Ví dụ về Chất trung gian 1.01 (chuyển hóa từ III thành IV) để tạo ra tert-butyl (6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)-3-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)phenyl)carbamate XXVI.

tert-butyl (6-(6-(bis(tert-butoxycarbonyl)amino)pyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)-3-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)phenyl)carbamate XXVII: tert-Butyl (6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)-3-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)phenyl)carbamate XXVI phản ứng với XV theo các phương pháp của HÓA HỌC B như được mô tả trong Ví dụ 2 để tạo ra hợp chất mong muốn tert-butyl (6-(6-(bis(tert-butoxycarbonyl)amino)pyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)-3-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)phenyl)carbamate XXVII.

2-(5-((6-(6-aminopyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)amino)-2-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenoxy)etanol (5): Hợp chất tert-butyl (6-(6-(bis(tert-butoxycarbonyl)amino)pyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)-3-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)phenyl)carbamate XXVII (313 mg, 0,35 mmol) được loại bỏ bảo vệ bằng phương pháp tương tự được mô tả trong Ví dụ 2 để tạo ra 2-(5-((6-(6-aminopyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)amino)-2-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenoxy)etanol (5). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺: 504,3. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 9,52 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,74 – 7,60 (m, 2H), 6,90 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,47 (s, 2H), 5,74 (s, 1H), 4,86 – 4,76 (m, 1H), 4,50 (dt, *J* = 25,6, 6,3 Hz, 4H), 4,04 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,73 (q, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,51 – 3,42 (m, 1H), 3,02 (s, 4H), 2,40 (s, 4H).

Ví dụ 6. Điều chế 2-((4-(4-((6-(6-aminopyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)amino)phenyl)piperazin-1-yl)methyl)propan-1,3-diol (6)



Oxetan-3-carbaldehyt XXVIII: Bình đáy tròn được trang bị thanh khuấy, oxetan-3-ylmetanol (2,00 g, 22,7 mmol) được hòa tan trong DCM (50 mL) và Dess-Martin periodinan (10,67 g, 28,38 mmol) được bổ sung theo một phần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT qua đêm. Chất rắn được lọc qua xelit, và được rửa với DCM (3 mL x 5). Phần lọc được loại bỏ và được cô đặc *trong chân không* và oxetan-3-carbaldehyt XXVIII thô thu được được sử dụng trong bước trực tiếp tiếp theo.

1-(4-Nitrophenyl)-4-(oxetan-3-ylmetyl)piperazin XXIX: Bình đáy tròn được trang bị thanh khuấy, được bổ sung oxetan-3-carbaldehyt XXVIII (0,977 g, 11,35 mmol), 1-(4-nitrophenyl)piperazin (1,18 g, 5,68 mmol) trong DCM (100 mL), và HOAc (1,70 g, 28,38 mmol) trong DCM (2 mL). Sau 5 phút, bổ sung $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (24,06 g, 113,05 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 h. Hầu hết các chất bay hơi được loại bỏ *trong chân không*. DCM (200 mL) được bổ sung, sau đó là dung dịch chứa nước NaHCO_3 bão hòa (20 mL), và hỗn hợp thu được được khuấy trong 20 phút. Pha hữu cơ được tách riêng và được rửa với dung dịch chứa nước NaHCO_3 bão hòa (20 mL x 3), nước muối (20 mL x 1), được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và dung môi hòa tan được loại bỏ *trong chân không*. Phần dư đi qua cột gel silic oxit (MeOH: DCM = 0: 100 đến 5: 95 đến 25: 75) để tạo ra hợp chất XXIX mong muốn.

4-(4-(Oxetan-3-ylmetyl)piperazin-1-yl)anilin XXX: Bình đáy tròn được trang bị với thanh khuấy, được bổ sung 1-(4-nitrophenyl)-4-(oxetan-3-ylmetyl)piperazin XXIX (3,20 g, 11,54 mmol), etanol (60 mL) và nước (60 mL). Sau khi bổ sung sắt (4,51 g, 80,77 mmol) và nhôm clorua (4,32 g, 80,77 mmol), phản ứng hỗn hợp được gia nhiệt ở 80 °C trong 1 h, sau đó được lọc qua Xelit và được rửa với DCM (5 mL x 5). Phần lọc thu được được chiết xuất với DCM (20 mL x 3). Phần chiết hữu cơ được kết hợp được rửa với nước (20 mL x 2), nước muối (20 mL x 1), được làm khô trên Na_2SO_4 , và được cô đặc *trong chân không*. Thu được 4-(4-(oxetan-3-ylmetyl)piperazin-1-yl)anilin XXX mong muốn.

6-Bromo-N-(4-(4-(oxetan-3-ylmetyl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin XXXI: Ống kín được trang bị với thanh khuấy, được bổ sung 4-(4-(oxetan-3-ylmetyl)piperazin-1-yl)anilin XXX (1,19 g, 4,81 mmol), 6,8-dibromoimidazo[1,2-a]pyrazin (1,33 g, 4,81 mmol), isopropanol (24,1 mL), và diisopropyletylamin (1,37 g, 10,58 mmol), và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 100 °C qua đêm. Hầu hết các dung môi hòa tan được loại bỏ *trong chân không* và DCM (200 mL) được bổ sung vào hỗn hợp. Dung dịch được rửa với H_2O (20 mL x 2), nước muối (20 mL x 1), được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và dung môi hòa tan được loại bỏ *trong chân không*. Phần dư đi qua cột gel silic oxit (MeOH: DCM = 5: 95) và chất rắn màu đỏ nhạt thu được là hợp chất XXXI mong muốn, 0,692 g.

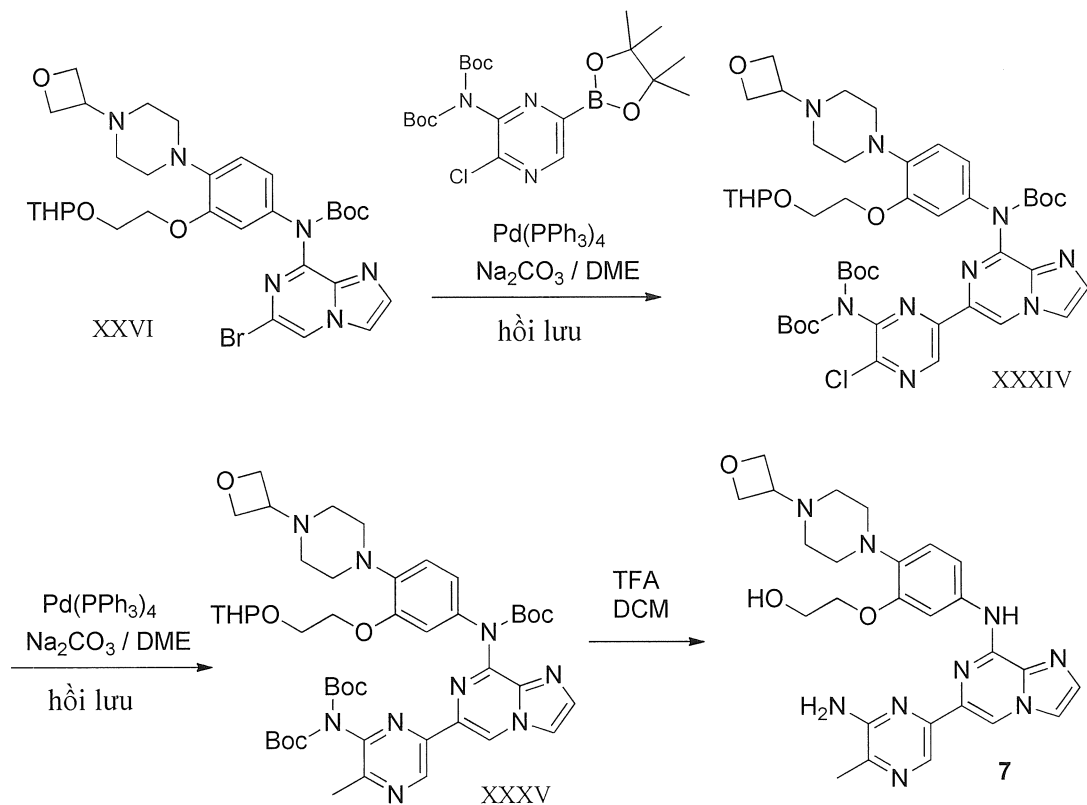
tert-Butyl (6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)(4-(1-(oxetan-3-ylmethyl)piperidin-4-yl)phenyl)carbamate XXXII: Bình đáy tròn được trang bị với thanh khuấy, được bổ sung 6-bromo-N-(4-(4-(oxetan-3-ylmethyl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amine XXXI (560 mg, 1,27 mmol), DCM (11 mL), di-tert-butyl dicarbonate (414,4 mg, 1,90 mmol), và triethylamine (640,5 mg, 6,33 mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 50 °C qua đêm. DCM (200 mL) được bổ sung, và dung dịch thu được được rửa với nước (20 mL x 2), nước muối (20 mL x 1), được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và các dung môi hòa tan được loại bỏ *trong chân không*. Cột sắc ký tạo ra hợp chất XXXII mong muốn là chất rắn màu vàng.

tert-Butyl (6-(6-(bis(tert-butoxycarbonyl)amino)pyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)(4-(4-(oxetan-3-ylmethyl)piperazin-1-yl)phenyl)carbamate XXXIII: Bình đáy tròn được trang bị với thanh khuấy, được bổ sung tert-butyl (6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)(4-(4-(oxetan-3-ylmethyl)piperazin-1-yl)phenyl)carbamate XXXII (150 mg, 0,276 mmol), N, N-BisBoc 6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazin-2-amine XV (255,8 mg, 0,607 mmol) trong DME (2,3 mL), Pd(PPh₃)₄ (16,0 mg, 0,14 mmol), dung dịch nước Na₂CO₃ (1,0 N, 0,91 mL, 0,91 mmol), và DME (2 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 75 °C trong 2 h, sau đó DCM (200 mL) được bổ sung và hỗn hợp thu được được rửa với nước (30 mL x 3), nước muối (30 mL x 1), được làm khô trên MgSO₄, được lọc, và các dung môi hòa tan được loại bỏ *trong chân không*. Tinh lọc bằng cột gel silic oxit (MeOH: DCM = 5: 95) tạo ra hợp chất XXXIII mong muốn.

2-((4-(4-((6-(6-aminopyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)amino)phenyl)piperazin-1-yl)methyl)propan-1,3-diol (6): Dung dịch tert-butyl (6-(6-(bis(tert-butoxycarbonyl)amino)pyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)(4-(4-(oxetan-3-ylmethyl)piperazin-1-yl)phenyl)carbamate XXXIII (250 mg, 0,33 mmol) trong DCM (30 mL) được bổ sung TFA (940,3 mg, 8,25 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. TFA (752,2 mg, 6,60 mmol) được bổ sung thêm và được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hầu hết các dung môi hòa tan được loại bỏ *trong chân không*, DCM (200 mL) và dung dịch NaHCO₃ bão hòa dạng nước (30 mL) được bổ sung và hỗn hợp thu được được khuấy trong 30 phút. Pha hữu cơ được tách riêng, được rửa với dung dịch NaHCO₃ bão hòa dạng nước (20 mL x 4), nước muối (20 mL x 1). Pha nước được chiết xuất với DCM (30 mL x 2). Pha hữu cơ được kết hợp được rửa với nước muối (20 mL x 1), được làm khô trên Na₂SO₄, được

lọc, và các dung môi hòa tan được loại bỏ *trong chân không*. Nguyên liệu thô được tinh chế trên cột ISCO, MeOH: DCM = 0:100 đến 5:95 đến 7,5: 92,5 đến 25: 75 để rửa giải các hợp chất mong muốn. Thu được hai hợp chất, hợp chất thứ nhất là hợp chất oxetan; và hợp chất khác là hợp chất 6 mong muốn. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺: 476. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 9,51 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,14 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 6,99 (d, J = 9 Hz, 2 H), 6,48 (s, 2 H), 4,51 (broad s, 2 H), 3,43 (d, J = 6 Hz, 4 H), 3,12 (mở rộng m, 4 H), 2,54 (mở rộng m, 4 H), 2,34 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,83 (m, 1 H).

Ví dụ 7. Điều chế 2-(5-((6-(6-amino-5-methylpyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)amino)-2-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenoxy)ethanol (7)



tert-butyl tert-butoxycarbonyl(6-(8-((tert-butoxycarbonyl)(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)-3-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)ethoxy)phenyl)amino)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl)-3-clopyrazin-2-yl)carbamate
 XXXIV: Bình được trang bị với bình ngưng tụ hồi lưu được nạp tert-butyl (6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)-3-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)ethoxy)phenyl)carbamate XXVI (được điều chế như được mô tả

trong Ví dụ 5) (352 mg, 0,52 mmol), 2-(bis-boc-amino)-3-clo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazin (được điều chế bằng phương pháp tương tự như được sử dụng trong Ví dụ 2 điều chế hợp chất XV) (500 mg, 1,1 mmol), Pd(PPh₃)₄ (30 mg, 0,03 mmol) trong natri carbonat (1,6 mL, 1M trong H₂O) và DME (4,8 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt để hồi lưu trong 1 h. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được pha loãng với DCM và H₂O. Lớp chứa nước được tách riêng và được chiết xuất với DCM. Phần chiết hữu cơ được kết hợp được rửa với nước muối, được làm khô trên natri sulfat, được lọc và được cô đặc dưới áp suất được làm giảm. Phần dư thu được được tinh chế bằng cột sắc ký ISCO Rf (cột 4 g) rửa giải với gradien là 100% DCM – 100% 60/35/5 DCM/Et₂O/MeOH, các phân đoạn thích hợp được kết hợp và được cô đặc để tạo ra hợp chất mong muốn tert-butyl tert-butoxycarbonyl(6-(8-((tert-butoxycarbonyl)(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)-3-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)phenyl)amino)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl)-3-clopyrazin-2-yl)carbamate XXXIV.

tert-butyl tert-butoxycarbonyl(6-(8-((tert-butoxycarbonyl)(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)-3-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)phenyl)amino)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl)-3-methylpyrazin-2-yl)carbamate XXXV: Lọ dùng lò vi sóng được nạp tert-butyl tert-butoxycarbonyl(6-(8-((tert-butoxycarbonyl)(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)-3-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)phenyl)amino)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl)-3-clopyrazin-2-yl)carbamate XXXIV (258 mg, 0,28 mmol), axit methylboronic (503 mg, 8,4 mmol), Pd(PPh₃)₄ (32 mg, 0,03 mmol) trong natri carbonat (0,8 mL, 1M trong H₂O) và DME (2,5 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 150 °C trong 20 phút. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được pha loãng với DCM và H₂O. Lớp chứa nước được tách riêng và được chiết xuất với DCM. Phần chiết hữu cơ được kết hợp được rửa với nước muối, được làm khô trên natri sulfat, được lọc và được cô đặc dưới áp suất được làm giảm. Phần dư thu được được tinh chế bằng cột sắc ký ISCO Rf (cột 4 g) rửa giải với gradien là 100% DCM – 100% 75/18/7 DCM/Et₂O/MeOH để tạo ra hợp chất mong muốn tert-butyl tert-butoxycarbonyl(6-(8-((tert-butoxycarbonyl)(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)-3-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)phenyl)amino)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl)-3-methylpyrazin-2-yl)carbamate XXXV.

2-(5-((6-(6-Amino-5-methylpyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)amino)-2-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenoxy)ethanol (7): Dung dịch tert-butyl tert-butoxycarbonyl(6-(8-((tert-butoxycarbonyl)(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)-3-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)phenyl)amino)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl)-3-methylpyrazin-2-yl)carbamate XXXV (165 mg, 0,18 mmol) trong DCM (2,2 mL) được bổ sung TFA (1,1 mL, 0,11 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở rt trong 16 h. Phản ứng được pha loãng với 9:1 DCM:MeOH và H₂O. Lỏng chứa nước được tách riêng và được chiết xuất với 9:1 DCM:MeOH. Phần chiết hữu cơ được kết hợp được rửa với nước muối, được làm khô trên natri sulfate, được lọc và cô đặc dưới áp suất được làm giảm. Phần dư thu được được tinh chế bằng cột sắc ký rửa giải với gradient là 100% 75/18/7 DCM/Et₂O/MeOH - 100% 70/20/10 DCM/Et₂O/MeOH để tạo ra hợp chất mong muốn 2-(5-((6-(6-amino-5-methylpyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)amino)-2-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenoxy)ethanol (7, 56 mg, 59%). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺: 518,2. ¹H NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ: 9,49 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,85 – 7,66 (m, 2H), 7,62 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,25 (s, 2H), 4,87 – 4,77 (m, 1H), 4,50 (dt, *J* = 25,2, 6,3 Hz, 4H), 4,04 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,74 (q, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,51 – 3,39 (m, 1H), 3,10 - 2,95 (m, 4H), 2,45 - 2,35 (m, 4H), 2,34 (s, 3H). Nói cách khác, hợp chất XXXIV có thể được đưa trực tiếp vào bước này và sau đó được loại bỏ bảo vệ để tạo ra chất tương đồng 5-clopyrazin được thể.

Các dạng monomesylat và suxinat

Phân tích nhiễu xạ bột X-ray (XRPD) của các dạng monomesylat (MSA) và suxinat của hợp chất ở ví dụ 2 ở đây được tiến hành trên nhiễu xạ kế (PANalytical XPERT-PRO, PANalytical B.V., Almelo, Netherlands) sử dụng bức xạ đồng (Cu K α , λ = 1,5418 Å). Các mẫu được chuẩn bị cho phân tích bằng cách làm lắng mẫu dạng bột trong trung tâm của vật giữ bằng nhôm được trang bị với tấm nền 0. Máy phát hoạt động ở số von 45 kV và ampe 40 mA. Các khe được sử dụng là Soller 0.02 rad., chống tán xạ 1,0°, và phân kỳ. Tốc độ quay mẫu là 2 giây. Việc quét được thực hiện từ 2 đến 40° 2-theta. Phân tích dữ liệu được thực hiện bởi X'Pert Highscore phiên bản 2.2c (PANalytical B.V., Almelo, Netherlands) và xem xét dữ liệu X'Pert phiên bản 1.2d (PANalytical B.V., Almelo, Netherlands). Mẫu XRPD cho các dạng

MSA đơn I & II thu được sử dụng thiết lập thiết bị như sau: 45 KV, 40 mA, Cu K α , $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$, khoảng quét 2θ - 40° , kích thước bước $0,0167^\circ$, thời gian đếm: 15,875 s. Mẫu XRPD cho các dạng suxinat I & II thu được sử dụng thiết lập thiết bị như sau: 45 KV, 40 mA, Cu K α , $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$, khoảng quét 2θ - 40° , kích thước bước $0,0084^\circ$, thời gian đếm: 95.250 s.

Phổ ^1H NMR của các dạng monomesylat (MSA) và suxinat của hợp chất ở ví dụ 2 được thu lại trên thiết bị Varian 400-MR 400MHz với máy thay mẫu 7620AS. Các thông số proton mặc định như sau: chiều rộng phổ: 14 đến -2 ppm (6397,4 Hz); trì hoãn sự giãn ra: 1 giây; thời gian thu nhận: 2,5559 giây; số lần quét hoặc lặp lại: 8; nhiệt độ: 25 C. Các mẫu được chuẩn bị trong dimetyl sulfoxit- d_6 , trừ khi có chỉ dẫn khác. Phân tích không sử dụng mạng được tiến hành sử dụng phần mềm MNova.

Ví dụ 8 - 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin monomesylat dạng I

Muối của axit metansulfonic (MSA) Dạng I được điều chế bằng cách hòa tan 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin (Ví dụ 2) trong 11 thể tích của axeton/ H_2O (36:64 vol. %) với 1 mol đương lượng của axit metan sulfonic (MSA) ở nhiệt độ phòng. Dung dịch sau đó được nạp với 19 thể tích của axeton trong 1 giờ và các thành phần bình phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm.

Phân tích XRPD của 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin monomesylat dạng I được tiến hành như được mô tả ở trên và tạo ra mẫu nhiễu xạ trong Fig. 1, với các đỉnh trong bảng ở dưới.

Số thứ tự	Vị trí [2θ .]	Cường độ tương đối [%]
1	19,6606	100
2	17,2746	93,07
3	17,8971	69,96
4	21,6306	65,74
5	25,7805	59,16
6	18,7593	51,5

7	13,7252	48,77
8	15,7206	41,91
9	24,7364	38,09
10	18,4345	36,84

Theo một phương án, 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin monomesylat dạng I có thể được xác định đặc tính bằng các đỉnh XRPD 19,7 (19,6606), 17,3 (17,2746), 17,9 (17,8971), 21,6 (21,6306), và 25,8 (25,7805). Theo phương án khác, 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin monomesylat dạng I có thể được xác định đặc tính bằng các đỉnh XRPD 19,7 (19,6606), 17,3 (17,2746), 17,9 (17,8971), và 21,6 (21,6306). Theo phương án khác, 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin monomesylat dạng I có thể được xác định đặc tính bằng các đỉnh XRPD 6,0, 6,2, 8,6, và 9,6.

Phân tích NMR của Muối MSA Đơn 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin Dạng I, được thực hiện như được mô tả ở trên, tạo ra phổ NMR trong Fig. 2.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,57 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,17 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,03 – 7,96 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 4,78 (p, $J = 8,0$ Hz, 4H), 4,49 (m, 1H), 4,00 – 2,8 (m, 10H), 2,32 (s, 3H).

Phân tích nhiệt quét vi sai (DSC): DSC được thực hiện cho mỗi ví dụ trong các ví dụ được thể hiện ở đây sử dụng thiết bị TA Instruments Q2000 DSC. Mẫu được đặt vào chảo nhôm DSC, và trọng lượng chính xác được ghi nhận. Chảo này được đậy nắp, và sau đó được gấp nếp hoặc bịt kín. Cùng một tế bào được gia nhiệt dưới sóng nitơ ở tốc độ là 10 °C/phút, đến nhiệt độ cuối cùng là 300 °C. Indi được sử dụng làm tiêu chuẩn hiệu chuẩn.

Phân tích DSC của Muối MSA Đơn 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin Dạng I, được thực hiện như được mô tả ở trên, được thấy trong Fig 3.

Phân tích nhiệt trọng lượng (TGA): TGA được thực hiện cho mỗi ví dụ trong các ví dụ được thể hiện ở đây sử dụng thiết bị TA Instruments Q5000 TGA. Mỗi mẫu được đặt trong chảo mẫu bằng nhôm và được đưa vào lò TG. Lò được gia nhiệt trong nitơ với tốc độ 10 °C/phút, tới nhiệt độ cuối cùng là 300 °C. Lò TGA được hiệu chuẩn sử dụng phương pháp điểm Curie từ tính.

Phân tích TGA của Muối MSA Đơn 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin Dạng I, được thực hiện như được mô tả ở trên, được thấy trong Fig 4.

Ví dụ 9 - 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin monomesylat dạng II

Muối MSA Đơn 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin Dạng II được điều chế bằng cách làm khô Muối MSA Đơn 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin Dạng I (Ví dụ 8) trong lò chân không ở ~40 °C với dòng N₂.

Phân tích XRPD của 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin monomesylat dạng II được thực hiện như được mô tả ở trên và tạo ra mẫu nhiễu xạ trong Fig. 5, với các đỉnh trong bảng ở dưới.

Số thứ tự	Vị trí [°2Th.]	Cường độ tương đối [%]
1	17,2698	100
2	25,1384	67,84
3	20,4423	63,66
4	19,5732	62,11
5	18,5264	50,36
6	17,7884	50,07
7	21,6273	45,52
8	15,2397	44
9	6,855	35,01
10	13,65	26

Theo một phương án, 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin monomesylat dạng II có thể được xác định đặc tính bằng các đỉnh XRPD 17,3 (17,2698), 25,1 (25,1384), 20,4 (20,4423), 19,6 (19,5732), và 18,5 (18,5264). Theo phương án bổ sung, 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin monomesylat dạng II có thể được xác định đặc tính bằng các đỉnh XRPD 17,3 (17,2698), 25,1 (25,1384), 20,4 (20,4423), và 19,6 (19,5732). Theo phương án khác, 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin monomesylat dạng II có thể được xác định đặc tính bằng các đỉnh XRPD 6,1, 6,9, 11,0, và 13,6.

Phân tích NMR của Muối MSA Đơn 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin Dạng II, được thực hiện như được mô tả ở trên, tạo ra phổ NMR trong Fig. 6.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,61 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,19 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,02 – 7,95 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,13 – 7,06 (m, 2H), 4,85 – 4,72 (m, 4H), 4,53 – 4,45 (m, 1H), 4,30 – 2,75 (m, 10H), 2,34 (s, 3H).

Phân tích DSC của Muối MSA Đơn 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin Dạng II, được thực hiện như được mô tả ở trên, trong Fig. 7.

Phân tích TGA của Muối MSA Đơn 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin Dạng II, được thực hiện như được mô tả ở trên, trong Fig. 8.

Ví dụ 10 - 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin suxinat Dạng I

6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin suxinat Dạng I được điều chế bằng cách đầu tiên là hòa tan 1,6 mol. eq. axit suxinic trong THF, và sau đó thêm dung dịch axitic vào 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-

a]pyrazin-8-amin. Nguyên liệu sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng với thanh khuấy từ qua đêm.

Phân tích XRPD của 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin suxinat Dạng I được thực hiện như được mô tả ở trên và tạo ra mẫu nhiễu xạ trong Fig. 9, với các đỉnh trong bảng ở dưới.

Số thứ tự	Vị trí [°2Th.]	Cường độ tương đối [%]
1	16,5	100
2	24,5	38,64
3	17,7	9,27
4	28,4	8,68
5	21,8	7,57
6	8,0	6,53
7	23,1	4,59
8	12,1	4,38
9	8,3	3,78
10	27,1	3,65

Theo một phương án, 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin suxinat Dạng I có thể được xác định đặc tính bằng các đỉnh XRPD 16,5, 24,5, 17,7, 28,4, và 21,8. Theo phương án khác, 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin suxinat Dạng I có thể được xác định đặc tính bằng các đỉnh XRPD 16,5, 24,5, 8,0 và 8,3.

Phân tích NMR của 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin suxinat Dạng I, được thực hiện như được mô tả ở trên, tạo ra phổ NMR trong Fig. 10.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,12 (s, 2H), 9,48 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,97 – 7,86 (m, 3H), 7,62 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,01 – 6,94 (m, 2H), 6,45 (s, 2H), 4,55 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 4,46 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,49 – 3,38 (m, 1H), 3,13 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 2,40 (s, 10H).

Phân tích DSC của 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin suxinat Dạng I, được thực hiện như được mô tả ở trên, trong Fig. 11.

Phân tích TGA của 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin suxinat Dạng I, được thực hiện như được mô tả ở trên, trong Fig. 12.

Quy trình điều chế 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin suxinat Dạng I cũng được lặp lại sử dụng IPA, axeton, và 2-MeTHF làm các dung môi hòa tan.

Ví dụ 11 - 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin suxinat Dạng II

Gốc tự do 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin được nạp với 10,0 phần 2-propanol, sau đó khuấy nhanh, để tạo thành bùn. Dung dịch tách riêng của axit suxinic (0,43 phần, 1,6 mol eq.) trong 2-propanol (15 phần) được điều chế ở nhiệt độ môi trường và được bổ sung vào bùn. Bùn thu được sau đó được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 1 ngày. Dung dịch khác của axit suxinic (0,09 phần, 0,3 mol eq.) trong 2-propanol (3 phần) được bổ sung vào bùn và bùn thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khoảng hai ngày. Dung dịch bổ sung của axit suxinic (0,27 phần, 1,0 mol eq.) trong 2-propanol (8 phần) được điều chế ở nhiệt độ môi trường và được bổ sung vào bùn và bùn thu được được khuấy trong khoảng 2 ngày. Sau đó nhiệt độ thành phần được điều chỉnh đến 40°C và bùn được khuấy trong khoảng hai giờ. Thành phần sau đó quay lại nhiệt độ môi trường và được khuấy trong khoảng 16 giờ. Bùn thu được sau đó được lọc, được rửa với 2-propanol (7,0 phần), và được làm khô ở 60°C.

XRPD phân tích của 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin suxinat Dạng II được thực hiện như được mô tả ở trên và tạo ra mẫu nhiễu xạ trong Fig. 13, với các đỉnh trong bảng ở dưới.

Số thứ tự	Vị trí [°2Th.]	Cường độ tương đối [%]
-----------	----------------	------------------------

1	24,9821	100
2	16,3186	38,39
3	21,952	18,44
4	7,8958	17,62
5	7,5828	6,9
6	28,5998	6,52
7	11,3329	5,73
8	30,8568	5,48
9	28,0273	5,21
10	21,5026	4,73

Theo một phương án, 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin suxinat Dạng II có thể được xác định đặc tính bằng các đỉnh XRPD 25,0 (24,9821), 16,3 (16,3186), 22,0 (21,952), 7,9 (7,8958), và 7,6 (7,5828). Theo phương án khác, 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin suxinat Dạng II có thể được xác định đặc tính bằng các đỉnh XRPD 25,0 (24,9821), 16,3 (16,3186), 7,9 (7,8958), và 7,6 (7,5828).

Phân tích NMR của 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin suxinat Dạng II, được thực hiện như được mô tả ở trên, tạo ra phổ NMR trong Fig. 14.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,13 (s, 2H), 9,48 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,47z (s, 1H), 8,12 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,97 – 7,86 (m, 3H), 7,62 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,02 – 6,94 (m, 2H), 6,45 (s, 2H), 4,55 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 4,46 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,44 (p, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,17 – 3,10 (m, 4H), 2,40 (s, 10H), 1,02 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H).

Phân tích DSC của 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin suxinat Dạng II, được thực hiện như được mô tả ở trên, trong Fig. 15.

Phân tích TGA của 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin suxinat Dạng II, được thực hiện như được mô tả ở trên, trong Fig. 16.

Các ví dụ sinh học

Ví dụ 12: Thử nghiệm hóa sinh Syk hiệu năng cao

Hoạt tính của Syk được xác định sử dụng KinEASE (Cisbio), thử nghiệm miễn dịch chuyển năng lượng cộng hưởng huỳnh quang theo thời gian (time-resolved fluorescence resonance energy transfer (TR-FRET)). Trong thử nghiệm này, chất xúc tác Syk sự phosphoryl hóa của chất nền peptit được gắn nhãn XL665. Europi được liên hợp với kháng thể đặc hiệu phospho-tyrosin liên kết peptit được phosphoryl hóa thu được. Sự tạo thành peptit được phosphoryl hóa được định lượng bằng TR-FRET với Europi là chất cho và XL665 là chất nhận trong thử nghiệm kết thúc 2-bước. Ngắn gọn là, các hợp chất thử nghiệm được pha loãng theo dãy trong DMSO được cho vào trong đĩa Corning 384 lỗ không liên kết, thể tích thấp, màu trắng sử dụng máy phân tán chất lỏng âm thanh Echo 550 (Labcyte®). Enzym Syk và các chất nền được phân tán vào đĩa thử nghiệm sử dụng Multi-Flo (Bio-Tek Instruments). Hỗn hợp phản ứng tiêu chuẩn 5 µL chứa 20 µM ATP, 1 µM peptit biotiny hóa, 0,015 nM Syk trong dung dịch đệm phản ứng (50 mM Hepes, pH 7,0, 0,02% NaN₃, 0,1% BSA, 0,1 mM Orthovanadat, 5 mM MgCl₂, 1mM DTT, 0,025% NP-40). Sau 30 phút ủ ở nhiệt độ phòng, 5 µL Dung dịch làm dừng và phát hiện (1:200 dung dịch kháng thể kháng peptit được phosphoryl hóa được gắn nhãn Europi Cryptat và 125 nM strepavidin-XL665 Tracer trong dung dịch đệm phát hiện chứa đủ EDTA 50mM Hepes pH 7,0) được bổ sung. Sau đó, đĩa được ủ thêm 120 phút ở nhiệt độ phòng và đọc kết quả sử dụng máy đọc được gắn nhiều nhãn Envision 2103 (PerkinElmer) với sự phát ra kích hoạt/phát/FRET ở 340nm/615nm/665nm, theo thứ tự. Cường độ huỳnh quang ở bước sóng phát 615nm và 665nm được biểu hiện theo tỷ lệ (665nm/615nm). Phần trăm ức chế được tính như sau:

$$\% \text{ ức chế} = 100 \times (\text{Tỷ lệ mẫu} - \text{tỷ lệ } 0\% \text{ ức chế}) / (\text{Tỷ lệ } 100\% \text{ ức chế} - \text{Tỷ lệ } 0\% \text{ ức chế})$$

trong đó 0,1% DMSO (0% ức chế) là đối chứng âm và 1 µM K252a (100% ức chế) được sử dụng làm đối chứng dương. Hoạt tính của các hợp chất của các ví dụ 1-7 được

đưa ra trong bảng sau, thể hiện các hợp chất là các chất ức chế Syk với IC₅₀ thấp hơn 50 nM.

Số Ví dụ: Tên Hợp chất	Syk IC ₅₀ (nM)
Ví dụ-1: 6-(6-amino-5-methylpyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin	6,2
Ví dụ-2: 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin	13,5
Ví dụ-3: (R)-(4-(4-((6-(6-aminopyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)amino)phenyl)morpholin-2-yl)metanol	13,3
Ví dụ-4: 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-5-methyl-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin	44
Ví dụ-5: 2-(5-((6-(6-aminopyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)amino)-2-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenoxy)etanol	12,2
Ví dụ-6: 2-((4-(4-((6-(6-aminopyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)amino)phenyl)piperazin-1-yl)methyl)propan-1,3-diol	14,5
Ví dụ-7: 2-(5-((6-(6-amino-5-methylpyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)amino)-2-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenoxy)etanol	8,7

Ví dụ 13: Thử nghiệm bạch cầu ưa bazơ CD63 máu tổng số 384 lỗ HTBS

Hoạt tính của Syk được đánh giá liên quan đến sự kích hoạt giảm đi của bạch cầu ưa bazơ như được xác định bằng sự biểu hiện của CD63 trong thử nghiệm tế bào bạch cầu ưa bazơ máu tổng số ở người (25% máu). Việc kích hoạt bạch cầu ưa bazơ được xác định trong máu tổng số ở người sử dụng kit dòng chảy CAST (Buhlmann Laboratories AG, Baselstrasse, Switzerland) theo quy trình được đề xuất bởi nhà sản xuất với các thay đổi nhỏ. Máu tổng số tươi ở người trong heparin được thu lại và được phân phối cùng ngày (AllCells, Emeryville, CA). Mẫu máu tổng số được ủ với DMSO (cuối cùng 1%) hoặc các hợp chất được pha loãng theo dãy trong DMSO trong 60 phút ở 37 °C. Bạch cầu ưa bazơ được hoạt hóa sử dụng mAb kháng-FcεRI và được nhuộm với kháng-CD63-FITC và kháng-CCR3-PE trong 20 phút ở 37 °C (mỗi lỗ: 50

μL máu tổng số được trộn với 113 μL dung dịch đệm kích thích, 8,5 μL mAb kháng-FceRI, 8,5 μL Ab nhuộm CCR3-PE/CD63-FITC). Các tế bào được ly tâm ở 1000 x g trong 18 phút và 150 μL /lỗ dịch nổi được loại bỏ. Các tế bào máu đỏ được phân giải và các tế bào được cố định bằng 2 vòng phân giải tế bào: tạo lại huyền phù viên nhỏ tế bào với 150 μL /lỗ 1X dung dịch đệm phân giải, ủ ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, và thu lại viên nhỏ tế bào bằng ly tâm với 1200 rpm trong 5 phút. Các tế bào được rửa với 150 μL /lỗ dung dịch đệm rửa hai lần, và được tạo lại huyền phù trong thể tích cuối cùng là 75 μL /lỗ của dung dịch đệm rửa cho phân tích tế bào dòng chảy trung gian hoặc ủ qua đêm ở 4 °C sau khi phân tích tế bào dòng chảy. Sự mất hạt (sự kích hoạt bạch cầu ưa bazơ) được phát hiện bằng sự biểu hiện bề mặt của CD63 trên tế bào tích cực CCR3. Phần trăm tế bào tích cực CD63 bên trong tập hợp bạch cầu ưa bazơ gated được xác định và được chuẩn hóa với DMSO (đối chứng âm) và hợp chất đối chứng (đối chứng dương). Hoạt tính của các hợp chất của ví dụ 1-7 được đưa ra trong bảng sau, thể hiện các hợp chất là hiệu quả trong việc làm giảm hoạt hóa bạch cầu ưa bazơ, với EC_{50} thấp hơn 200 nM.

Số Ví dụ: Tên Hợp chất	CD63 EC_{50} (nM)
Ví dụ-1: 6-(6-amino-5-methylpyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin	51
Ví dụ-2: 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin	80
Ví dụ-3: (R)-(4-(4-((6-(6-aminopyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)amino)phenyl)morpholin-2-yl)metanol	63
Ví dụ-4: 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-5-methyl-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin	157
Ví dụ-5: 2-(5-((6-(6-aminopyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)amino)-2-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenoxy)etanol	120
Ví dụ-6: 2-((4-(4-((6-(6-aminopyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)amino)phenyl)piperazin-1-yl)methyl)propan-1,3-diol	128
Ví dụ-7: 2-(5-((6-(6-amino-5-methylpyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)amino)-2-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-	167

yl)phenoxy)etanol

Ví dụ 14: Độ hòa tan động học

Độ hòa tan động học của các hợp chất trong dung dịch đệm phosphat ở pH 7,4 được đánh giá. Các hợp chất để thử nghiệm được hòa tan trong dimethylsulfoxit ở nồng độ 10 mM. Các mẫu gốc được pha loãng, 3 μ l với 297 μ l dung dịch đệm phosphat ở pH 7,4 (nước muối dung dịch đệm phosphat DulBecco (Sigma-Aldrich D8662)), lượng mol tổng số là 0,149M và pH 7,43). Sau đó các mẫu được ủ trong 24 giờ ở 37 °C trong khi được lắc, được ly tâm và lấy một lượng nhỏ và kiểm tra tương đối với nồng độ tiêu chuẩn đã biết là 0,1 mM. Độ hòa tan động học của các hợp chất của ví dụ 1-7 được đưa ra trong bảng sau, thể hiện các hợp chất có độ hòa tan động học ở pH 7,4 lớn hơn 90 μ M.

Số Ví dụ: Tên Hợp chất	Độ hòa tan pH 7,4 (μ M)
Ví dụ-1: 6-(6-amino-5-methylpyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin	95
Ví dụ-2: 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin	95
Ví dụ-3: (R)-(4-(4-((6-(6-aminopyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)amino)phenyl)morpholin-2-yl)methanol	91
Ví dụ-4: 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-5-methyl-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin	100
Ví dụ-5: 2-(5-((6-(6-aminopyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)amino)-2-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenoxy)ethanol	97
Ví dụ-6: 2-((4-(4-((6-(6-aminopyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)amino)phenyl)piperazin-1-yl)methyl)propan-1,3-diol	99

Ví dụ 15: Thử nghiệm độ ổn định của tế bào gan người

Độ ổn định của tế bào máu ở người của các hợp chất là sự giải phóng của tế bào gan được dự đoán với L/hr/kg được đánh giá. Các hợp chất thử nghiệm được pha loãng đến 200 μ M (4 μ l của 10 mM DMSO gốc trong 196 μ l ACN:H₂O (50:50). Propranolol được sử dụng làm đối chứng dương, và dung dịch đệm không có tế bào gan làm đối chứng 0%. Chúng được pha loãng thêm. 4 μ l với 891 μ l dung dịch đệm KHB (InVitroGRO mục lục số Z99074) để tạo ra dung dịch liều 2X. Mỗi lỗ của tấm có 24 lỗ, 250 μ l dung dịch liều 2X được bổ sung vào mỗi lỗ này với 250 μ l tế bào gan (1×10^6 tế bào sống/ml mỗi lỗ) hoặc KHB cho mẫu đối chứng để thu được nồng độ hợp chất cuối cùng là 1 μ M trong quá trình ủ. Hàm lượng dung môi hòa tan cuối cùng là 0,01% DMSO và 0,25% ACN. Đĩa nuôi cấy được đặt trên thanh lắc và được ủ ở 37 °C, 5% CO₂. Các mẫu được thu lại vào thời điểm 0, 1, 3, và 6 giờ. Sự mất mát của hợp chất gốc được xác định sử dụng các phương pháp LC-MS theo đường tiêu chuẩn. Hoạt tính của các hợp chất của ví dụ 1-7 được đưa ra trong bảng sau, thể hiện sự giải phóng của tế bào gan trong khoảng 0,12 L/hr/kg hoặc ít hơn.

Số Ví dụ: Tên Hợp chất	Hheps CL (L/hr/kg)
Ví dụ-1: 6-(6-amino-5-methylpyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin	0,12
Ví dụ-2: 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin	0,055
Ví dụ-3: (R)-(4-(4-((6-(6-aminopyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)amino)phenyl)morpholin-2-yl)metanol	0,09
Ví dụ-4: 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-5-methyl-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin	0,08
Ví dụ-5: 2-(5-((6-(6-aminopyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)amino)-2-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenoxy)etanol	0,07
Ví dụ-6: 2-((4-(4-((6-(6-aminopyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)amino)phenyl)piperazin-1-yl)methyl)propan-1,3-diol	0,08
Ví dụ-7: 2-(5-((6-(6-amino-5-methylpyrazin-2-yl)imidazo[1,2-	0,05

a]pyrazin-8-yl)amino)-2-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenoxy)etanol	
---	--

Ví dụ 16: So sánh với chất ức chế Syk đã biết

Các thử nghiệm của các ví dụ 8-11 được sử dụng để so sánh các hợp chất như được mô tả ở đây với các hợp chất đã biết trong lĩnh vực. Dữ liệu so sánh các hợp chất của ví dụ 1-7 với các hợp chất được mô tả trước đó được đưa ra trong bảng sau. Từ các kết quả này, rõ ràng là các hợp chất như được mô tả ở đây được mong muốn là chất ức chế Syk, với hoạt tính của Syk và CD63 được cải thiện tương đối với các hợp chất đã biết, độ hòa tan động học được cải thiện (ít nhất hòa tan hơn khoảng 9 lần) và sự giải phóng của tế bào gan được cải thiện (ít nhất xóa bỏ ít hơn khoảng 2 lần). Như vậy, sự kết hợp của hoạt tính ức chế của Syk và CD63 được cải thiện với độ hòa tan động học được cải thiện và độ xóa bỏ được cải thiện đưa ra các hợp chất được mong đợi có hiệu quả điều trị các bệnh như được mô tả ở đây với đặc tính dược động học được cải thiện.

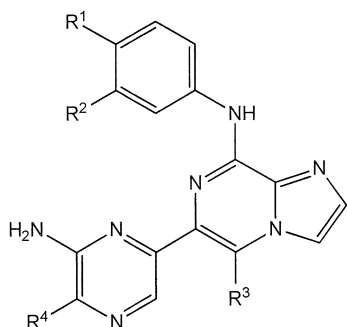
Tên Hợp chất	Syk IC ₅₀ (nM)	CD63 IC ₅₀ (nM)	Độ hòa tan pH 7,4 (μM)	Hheps CL (đơn vị)
Ví dụ-1: 6-(6-amino-5-methylpyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin	6,2	51	95	0,12
Ví dụ-2: 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin	13,5	80	95	0,055
Ví dụ-3: (R)-(4-(4-((6-(6-aminopyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)amino)phenyl)morpholin-2-yl)metanol	13,3	63	91	0,09
Ví dụ-4: 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-5-methyl-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin	44	157	100	0,08
Ví dụ-5: 2-(5-((6-(6-aminopyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)amino)-2-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-	12,2	120	97	0,07

yl)phenoxy)etanol				
Ví dụ-6: 2-((4-(4-((6-(6-aminopyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)amino)phenyl)piperazin-1-yl)metyl)propan-1,3-diol	14,5	128	99	0,08
Ví dụ-7: 2-(5-((6-(6-amino-5-metylpyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)amino)-2-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenoxy)etanol	8,7	167	nd	0,05
Các hợp chất đã biết:				
6-(5-aminopyridin-3-yl)-N-(4-morpholinophenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin	31	101	5	0,68
6-(3-aminophenyl)-N-(3,4-dimetoxyphenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin	188	809	3	0,24
6-(5-amino-6-metylpyridin-3-yl)-N-(4-morpholinophenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin	16	250	5	0,80
6-(6-aminopyridin-3-yl)-N-(3,4-dimetoxyphenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin	53	734	10	0,90

Trong bản mô tả này, các sáng chế, các đơn sáng chế khác nhau và các loại công bố khác (ví dụ, bài báo) được viện dẫn. Sáng chế của tất cả các sáng chế, các đơn sáng chế, và các công bố được viện dẫn ở đây được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ nội dung của nó cho tất cả các mục đích.

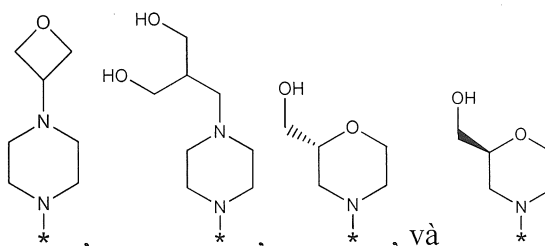
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có cấu trúc được thể hiện bằng Công thức I:



Công thức I

hoặc muối dược dụng, đồng tinh thể dược dụng, este dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể hoặc chất hỗn biến của nó, trong đó:



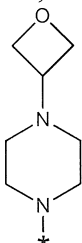
R^1 được chọn từ nhóm bao gồm , , , và , trong đó * thể hiện nguyên tử cacbon của vòng phenyl có Công thức I gắn R^1 ;

R^2 là H hoặc 2-hydroxyetoxy;

R^3 là H hoặc metyl; và

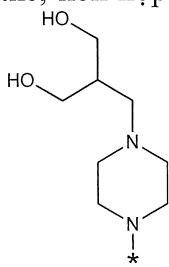
R^4 là H hoặc metyl.

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng, đồng tinh thể dược dụng, este dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể hoặc chất hỗn



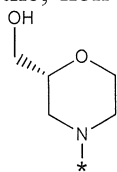
biến của nó, trong đó R^1 là .

3. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng, đồng tinh thể được dụng, este được dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể hoặc chất hỗn



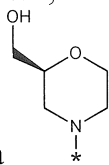
biến của nó, trong đó R^1 là

4. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng, đồng tinh thể được dụng, este được dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể hoặc chất hỗn



biến của nó, trong đó R^1 là

5. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng, đồng tinh thể được dụng, este được dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể hoặc chất hỗn



biến của nó, trong đó R^1 là

6. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng, đồng tinh thể được dụng, este được dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể hoặc các chất hỗn biến của nó, trong đó R^2 là 2-hydroxyetoxy.

7. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng, đồng tinh thể được dụng, este được dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể hoặc các chất hỗn biến của nó, trong đó R^2 là H.

8. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng, đồng tinh thể được dụng, este được dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể hoặc các chất hỗn biến của nó, trong đó R^3 là metyl.

9. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng, đồng tinh thể được dụng, este được dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể hoặc các chất hỗn biến của nó, trong đó R^3 là H.

10. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng, đồng tinh thể được dụng, este được dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể hoặc các chất hỗn biến của nó, trong đó R^4 là metyl.

11. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng, đồng tinh thể được dụng, este được dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể hoặc các chất hỗn biến của nó, trong đó R^4 là H.

12. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng, đồng tinh thể được dụng, este được dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể hoặc các chất hỗ biến của nó, trong đó R^2 là H, R^3 là methyl và R^4 là H.

13. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng, đồng tinh thể được dụng, este được dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể hoặc các chất hỗ biến của nó, trong đó R^2 là H, R^3 là H và R^4 là methyl.

14. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng, đồng tinh thể được dụng, este được dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể hoặc các chất hỗ biến của nó, trong đó R^2 , R^3 và R^4 là H.

15. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng, đồng tinh thể được dụng, este được dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể hoặc các chất hỗ biến của nó, trong đó R^2 là hydroxyetoxy, R^3 là methyl và R^4 là H.

16. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng, đồng tinh thể được dụng, este được dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể hoặc các chất hỗ biến của nó, trong đó R^2 là hydroxyetoxy, R^3 là H và R^4 là methyl.

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

2-(5-((6-(6-amino-5-methylpyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)amino)-2-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenoxy)ethanol;
 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin;
 2-((4-(4-((6-(6-aminopyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)amino)phenyl)piperazin-1-yl)methyl)propan-1,3-diol;
 2-(5-((6-(6-aminopyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)amino)-2-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenoxy)ethanol;
 (R)-(4-(4-((6-(6-aminopyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)amino)phenyl)morpholin-2-yl)methanol;
 6-(6-aminopyrazin-2-yl)-5-methyl-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin; và
 6-(6-amino-5-methylpyrazin-2-yl)-N-(4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin;
 hoặc muối được dụng, đồng tinh thể được dụng, este được dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể hoặc các chất hỗ biến của nó.

18. Dược phẩm chứa lượng có hiệu quả chữa bệnh của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 hoặc 17, hoặc muối được dụng, đồng tinh thể được dụng, este được dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể hoặc các chất hỗ biến của nó, và ít nhất một chất dẫn được dụng.

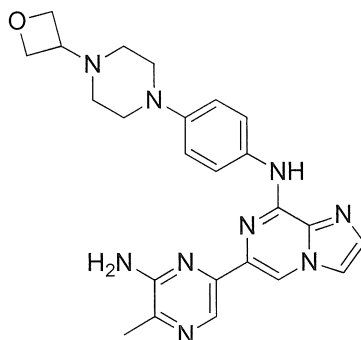
19. Hợp chất theo điểm 1, trong đó muối hoặc đồng tinh thể được dụng là muối hoặc đồng tinh thể mesylat.

20. Hợp chất theo điểm 17, trong đó muối hoặc đồng tinh thể được dụng là muối hoặc đồng tinh thể mesylat.

21. Hợp chất theo điểm 1, trong đó muối hoặc đồng tinh thể được dụng là muối hoặc đồng tinh thể suxinat.

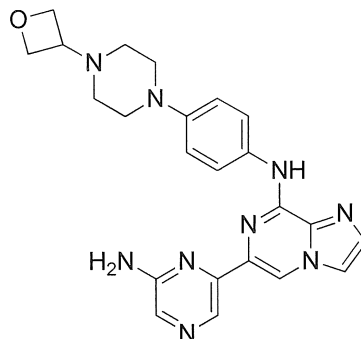
22. Hợp chất theo điểm 17, trong đó muối hoặc đồng tinh thể được dụng là muối hoặc đồng tinh thể suxinat.

23. Hợp chất có công thức:



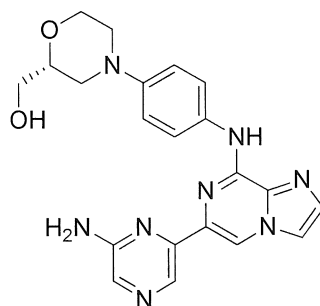
, hoặc muối được dụng, đồng tinh thể được dụng, este được dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể hoặc chất hỗn biến của nó.

24. Hợp chất có công thức:



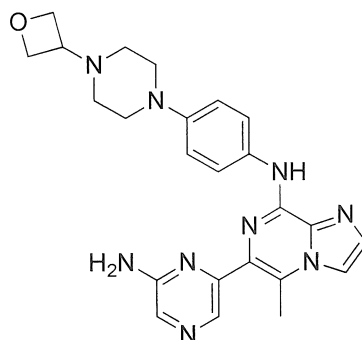
, hoặc muối được dụng, đồng tinh thể được dụng, este được dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể hoặc chất hỗn biến của nó.

25. Hợp chất có công thức:



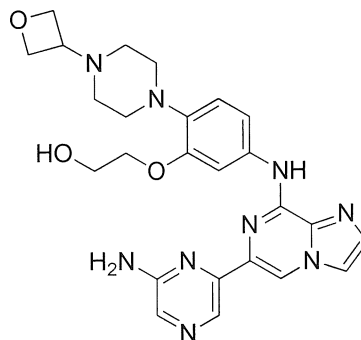
, hoặc muối được dụng, đồng tinh thể được dụng, este được dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể hoặc chất hỗn biến của nó.

26. Hợp chất có công thức:



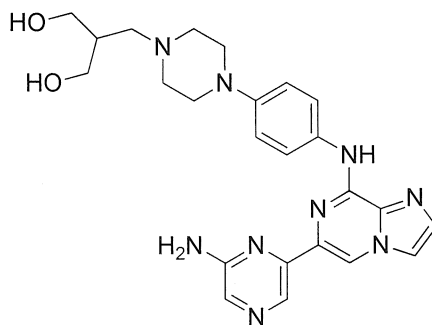
, hoặc muối được dụng, đồng tinh thể được dụng, este được dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể hoặc chất hỗn biến của nó.

27. Hợp chất có công thức:



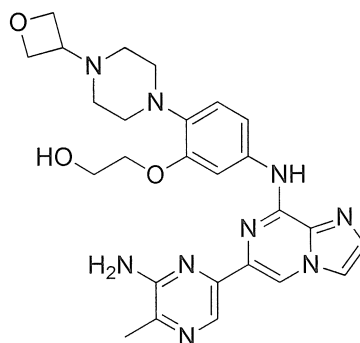
, hoặc muối được dụng, đồng tinh thể được dụng, este được dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể hoặc chất hỗn biến của nó.

28. Hợp chất có công thức:



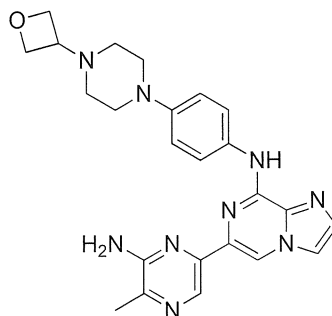
, hoặc muối được dụng, đồng tinh thể được dụng, este được dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể hoặc chất hỗn biến của nó.

29. Hợp chất có công thức:



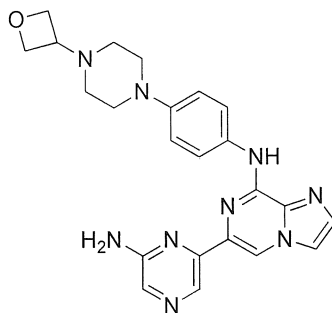
, hoặc muối được dụng, đồng tinh thể được dụng, este được dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể hoặc chất hỗn biến của nó.

30. Dược phẩm chứa lượng có hiệu quả chữa bệnh của hợp chất có công thức:



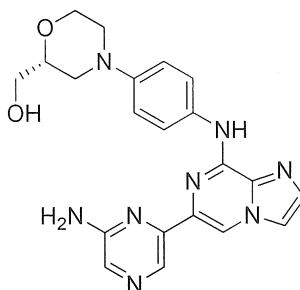
, hoặc muối được dụng, đồng tinh thể được dụng, este được dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể hoặc chất hỗn biến của nó, và ít nhất một chất dẫn được dụng.

31. Dược phẩm chứa lượng có hiệu quả chữa bệnh của hợp chất có công thức:



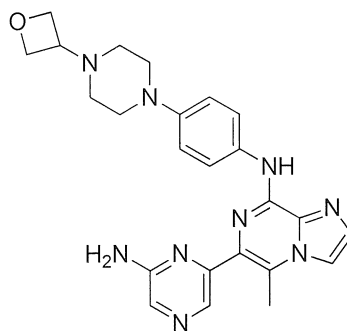
, hoặc muối dược dụng, đồng tinh thể dược dụng, este dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể hoặc chất hổ biến của nó, và ít nhất một chất dẫn dược dụng.

32. Dược phẩm chứa lượng có hiệu quả chữa bệnh của hợp chất có công thức:



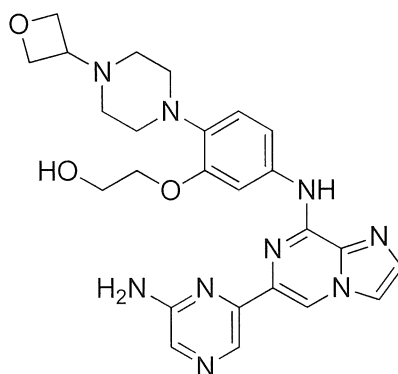
, hoặc muối dược dụng, đồng tinh thể dược dụng, este dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể hoặc chất hổ biến của nó, và ít nhất một chất dẫn dược dụng.

33. Dược phẩm chứa lượng có hiệu quả chữa bệnh của hợp chất có công thức:



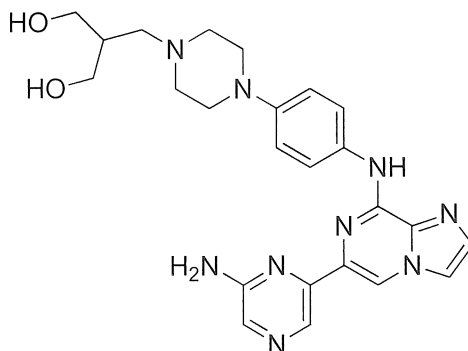
, hoặc muối dược dụng, đồng tinh thể dược dụng, este dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể hoặc chất hổ biến của nó, và ít nhất một chất dẫn dược dụng.

34. Dược phẩm chứa lượng có hiệu quả chữa bệnh của hợp chất có công thức:



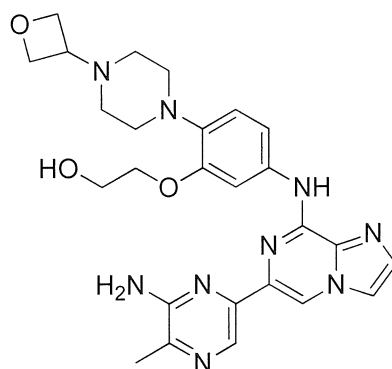
, hoặc muối được dụng, đồng tinh thể được dụng, este được dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể hoặc chất hổ biến của nó, và ít nhất một chất dẫn được dụng.

35. Dược phẩm chứa lượng có hiệu quả chữa bệnh của hợp chất có công thức:



, hoặc muối được dụng, đồng tinh thể được dụng, este được dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể hoặc chất hổ biến của nó, và ít nhất một chất dẫn được dụng.

36. Dược phẩm chứa lượng có hiệu quả chữa bệnh của hợp chất có công thức:



, hoặc muối được dụng, đồng tinh thể được dụng, este được dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể hoặc chất hổ biến của nó, và ít nhất một chất dẫn được dụng.

FIG. 1

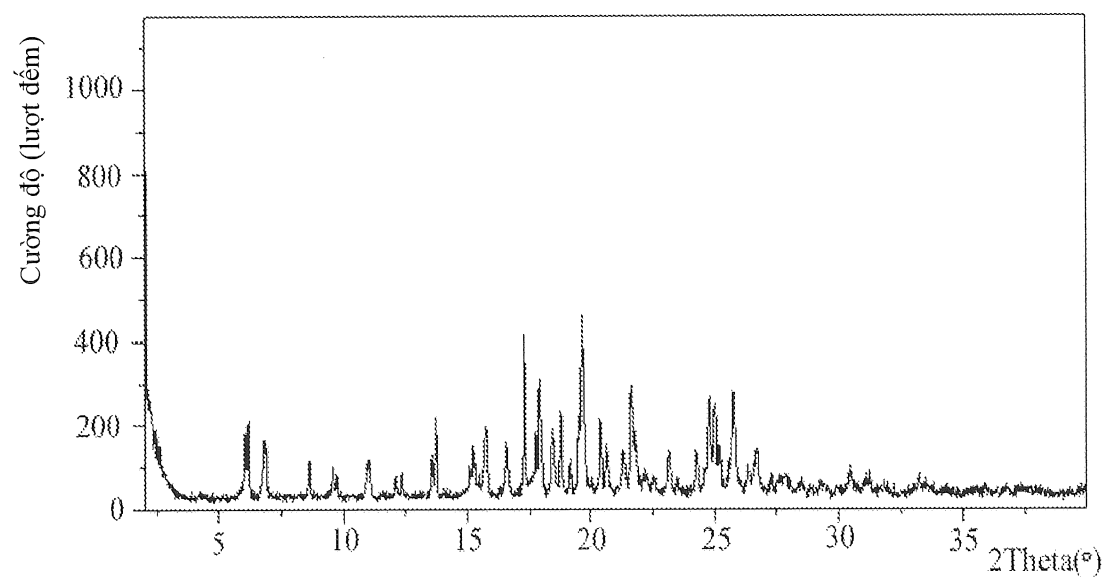


FIG. 2

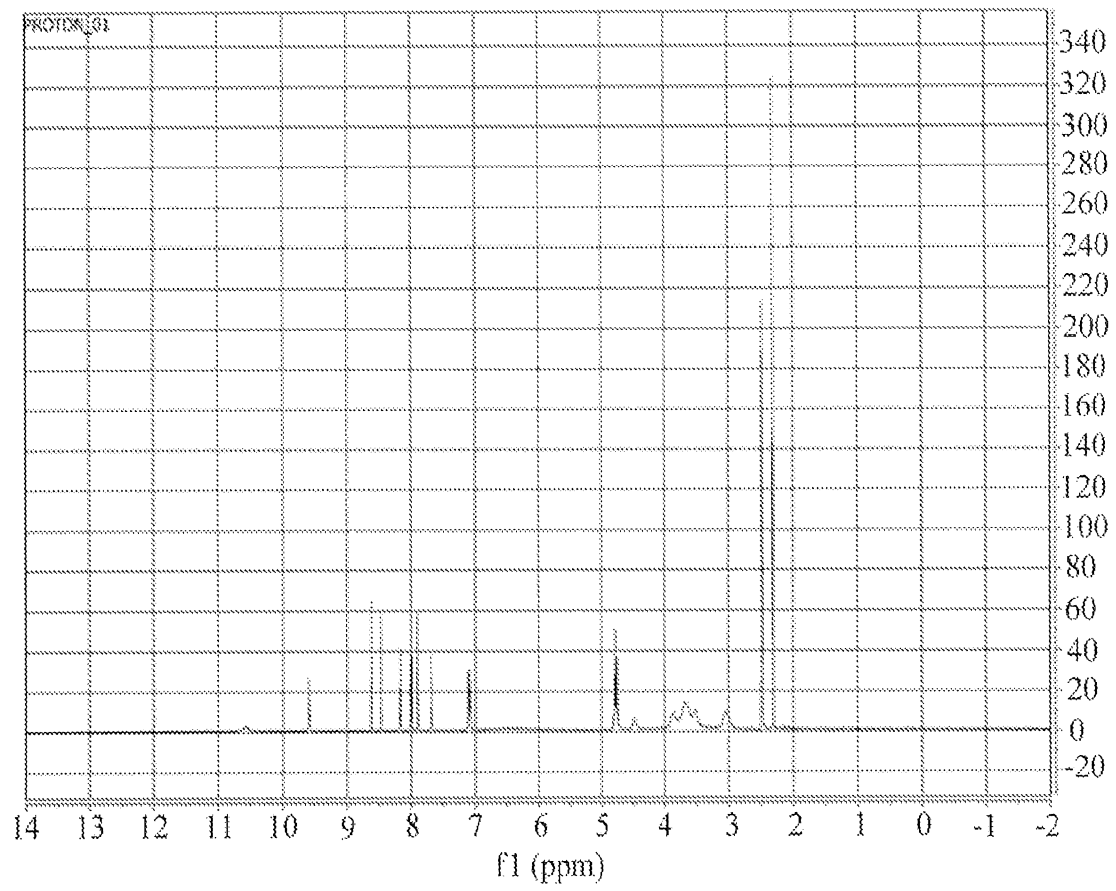


FIG. 3

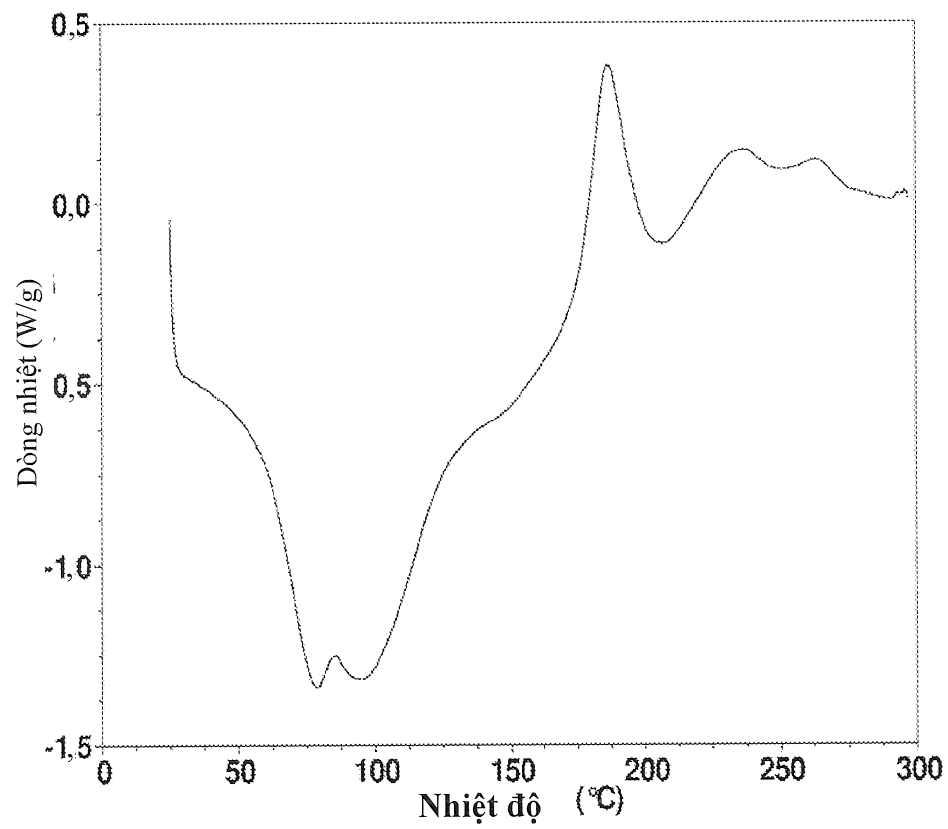


FIG. 4

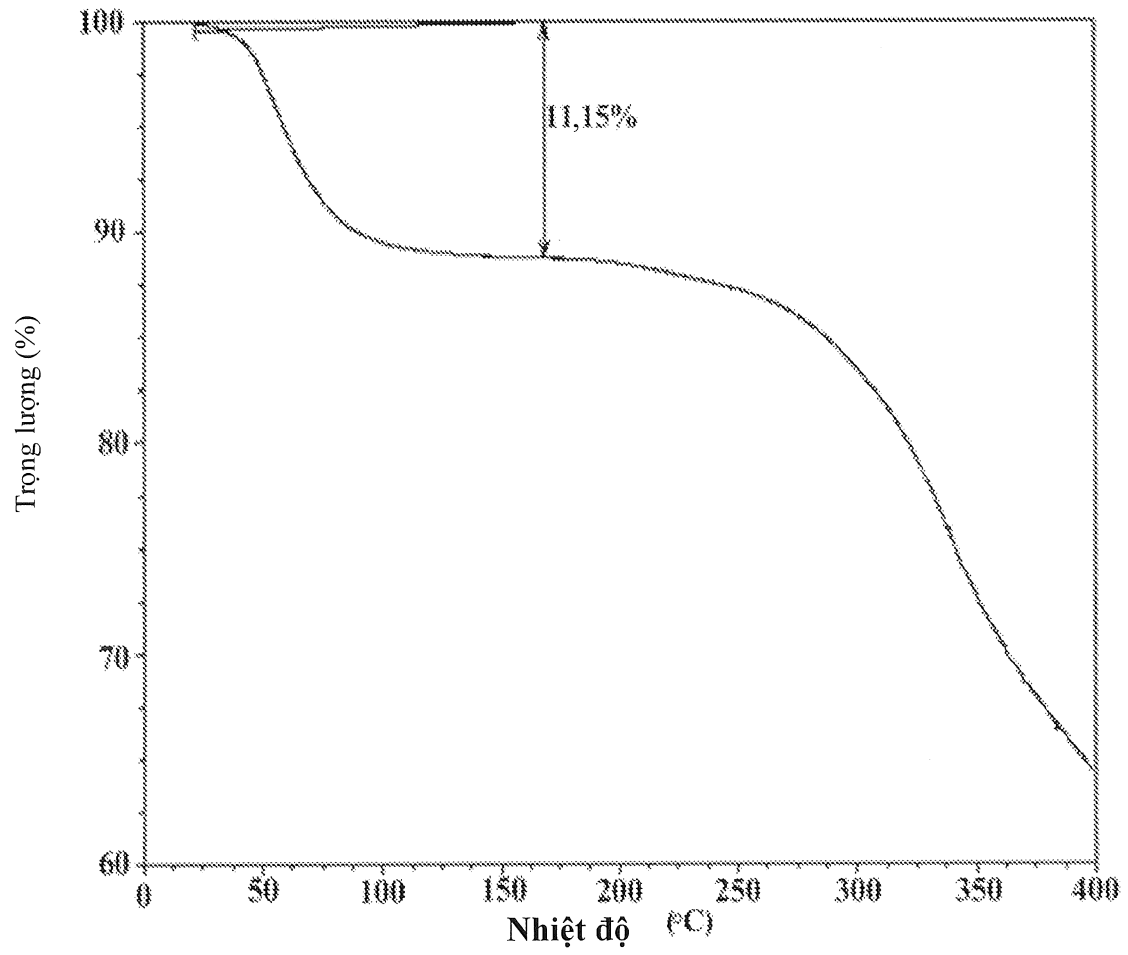


FIG. 5

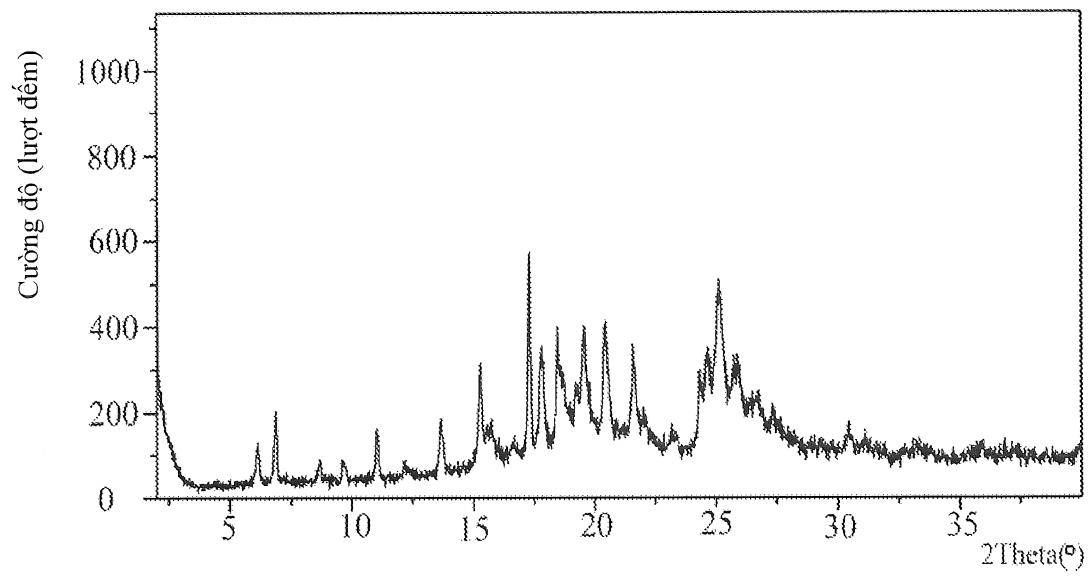


FIG. 6

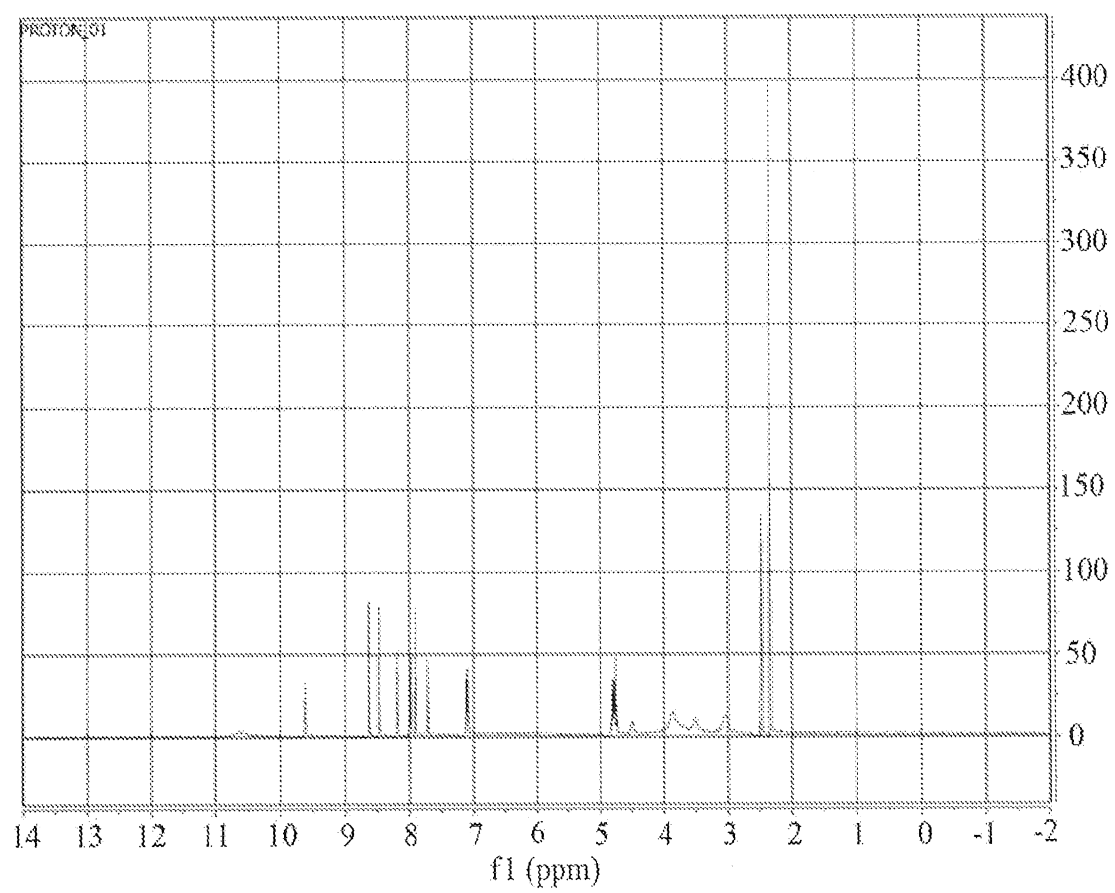


FIG. 7

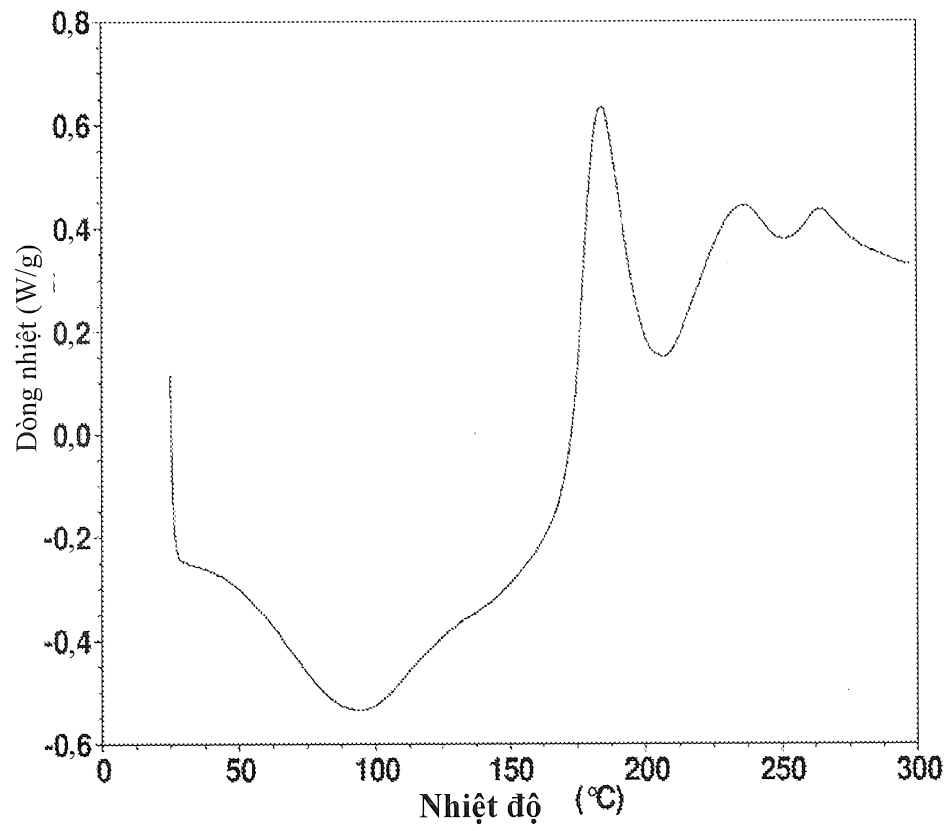


FIG. 8

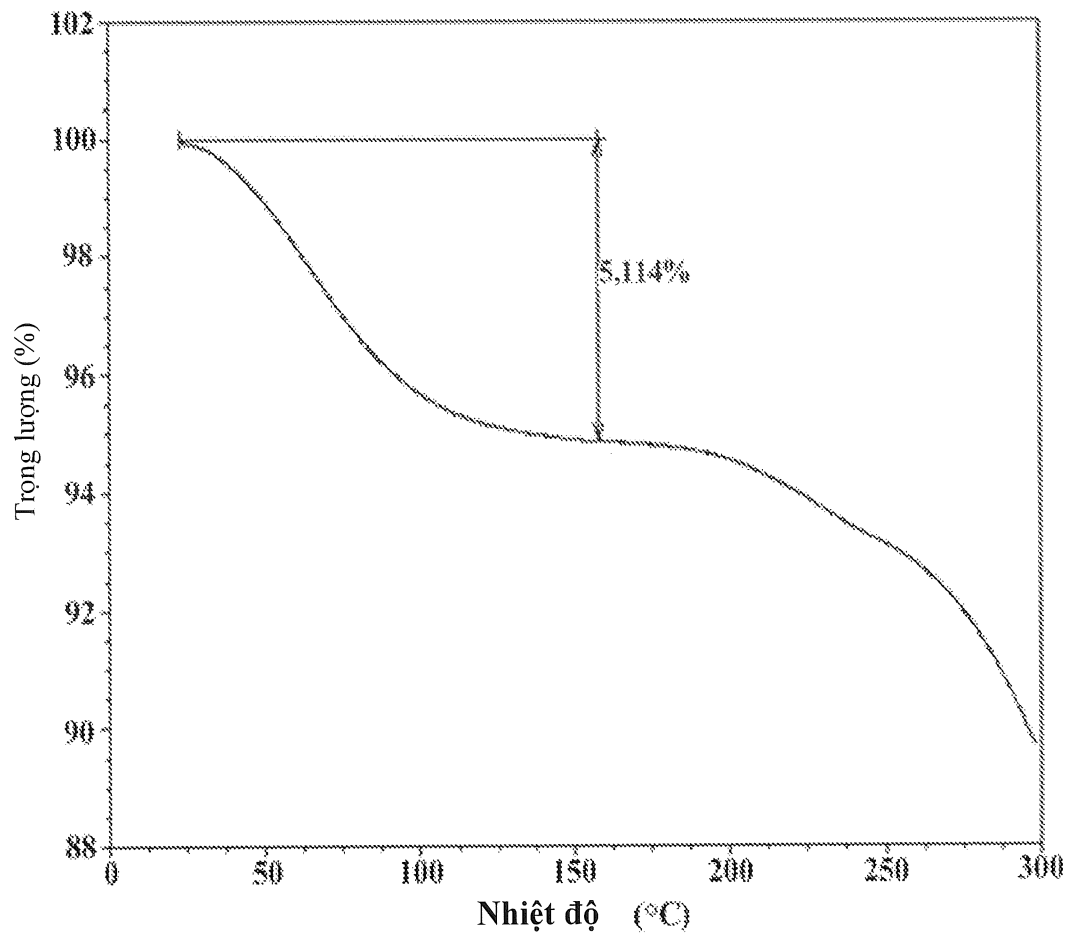


FIG. 9

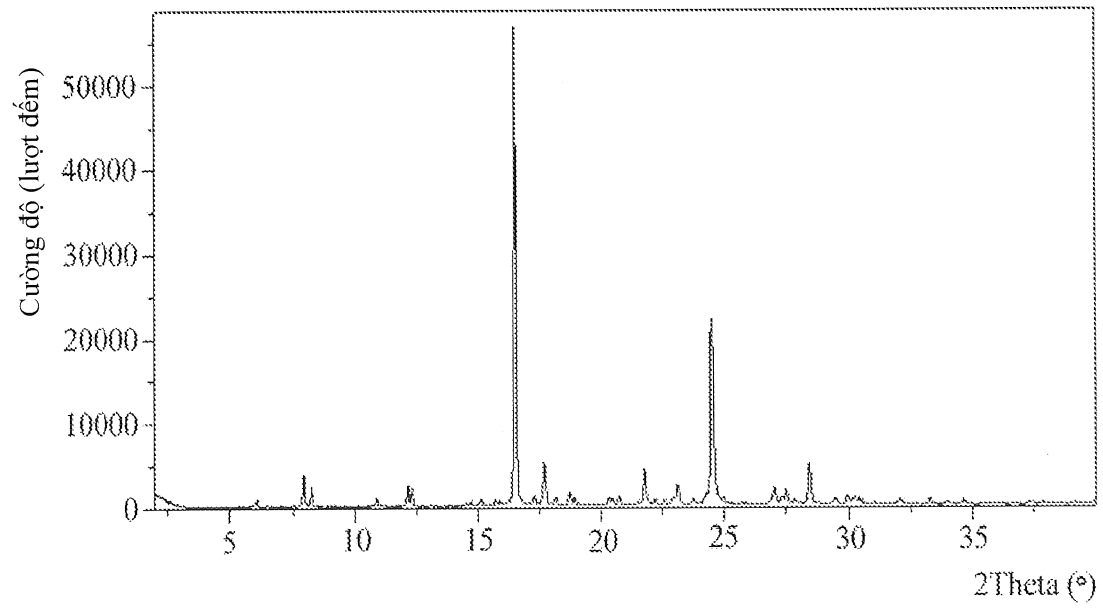


FIG. 10

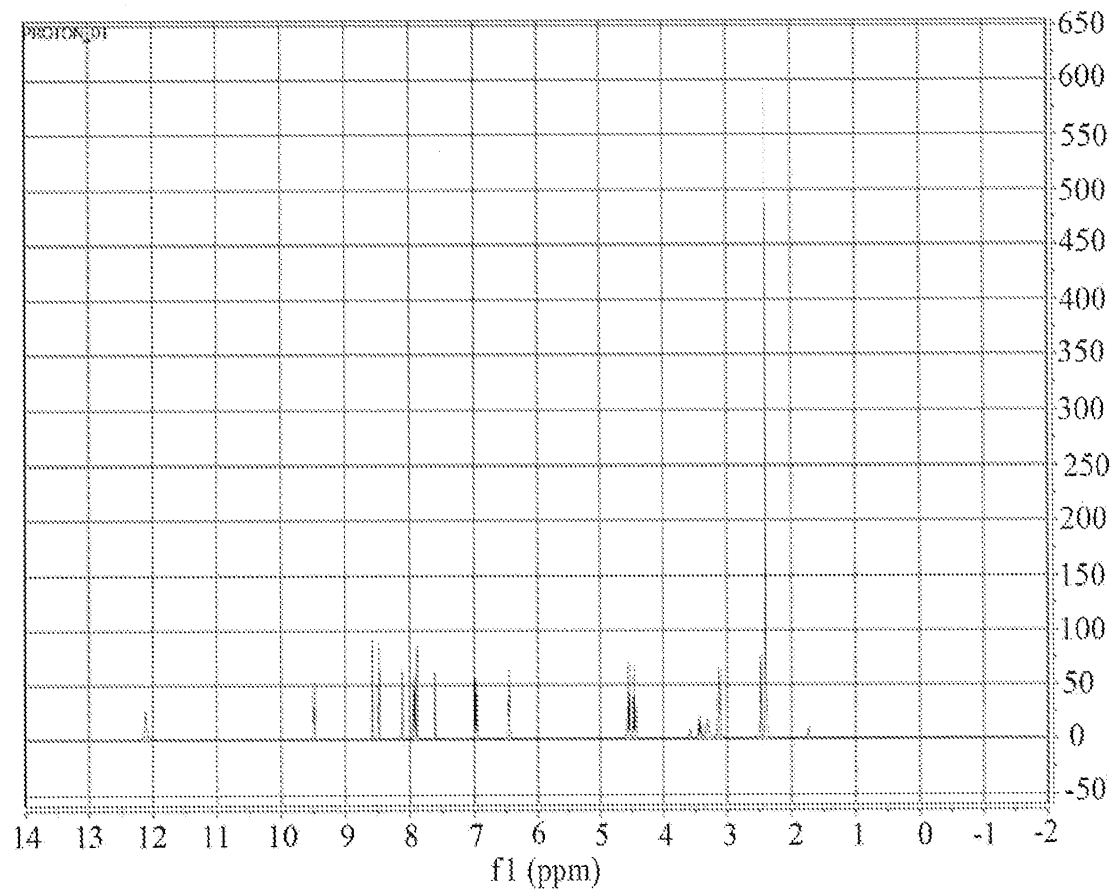


FIG. 11

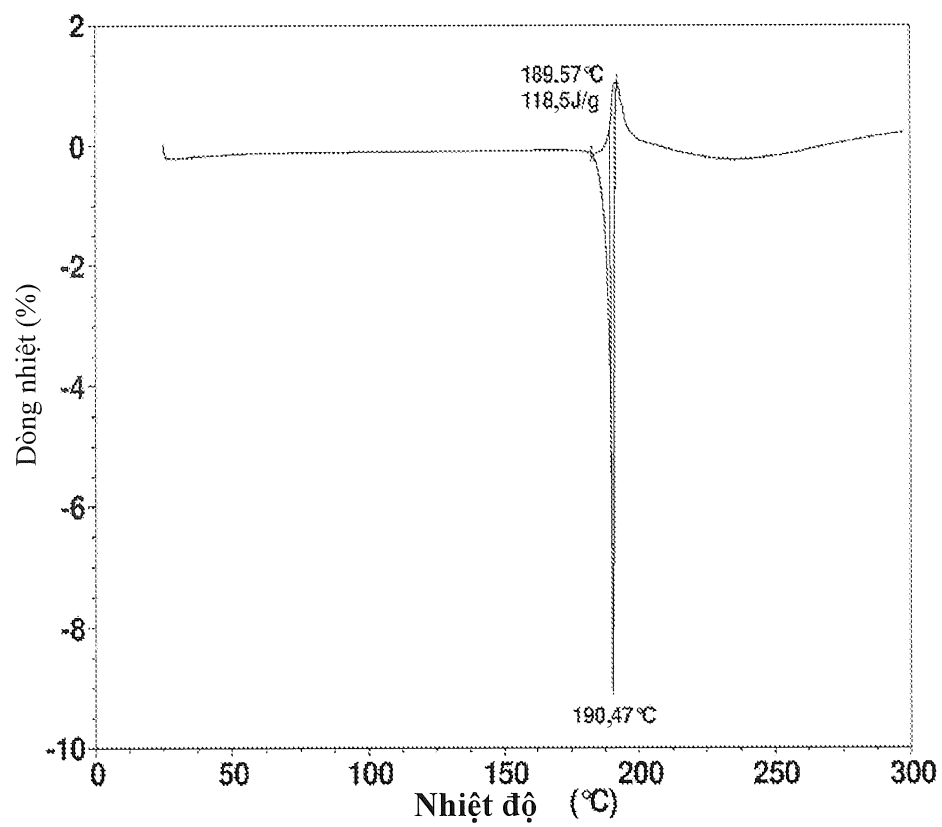


FIG. 12

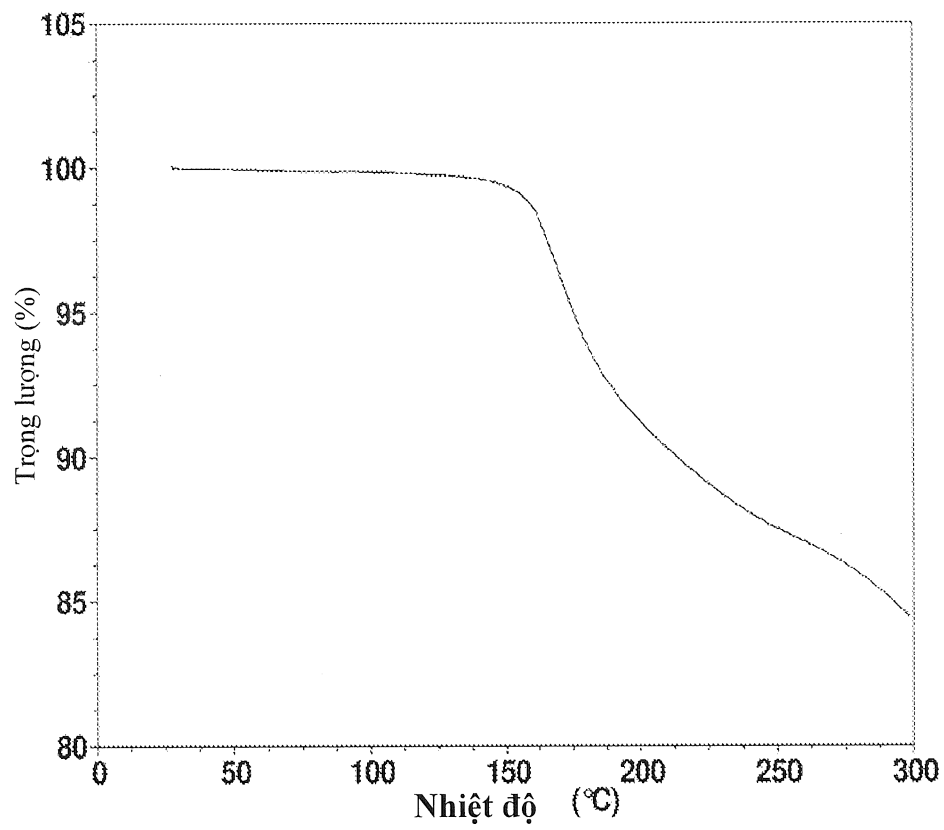


FIG. 13

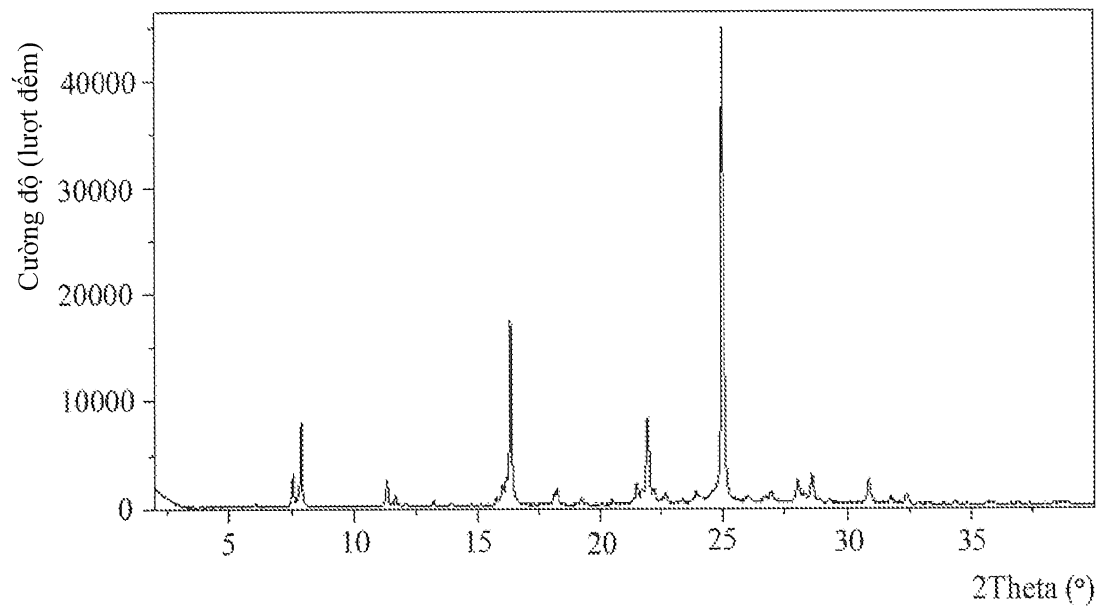


FIG. 14

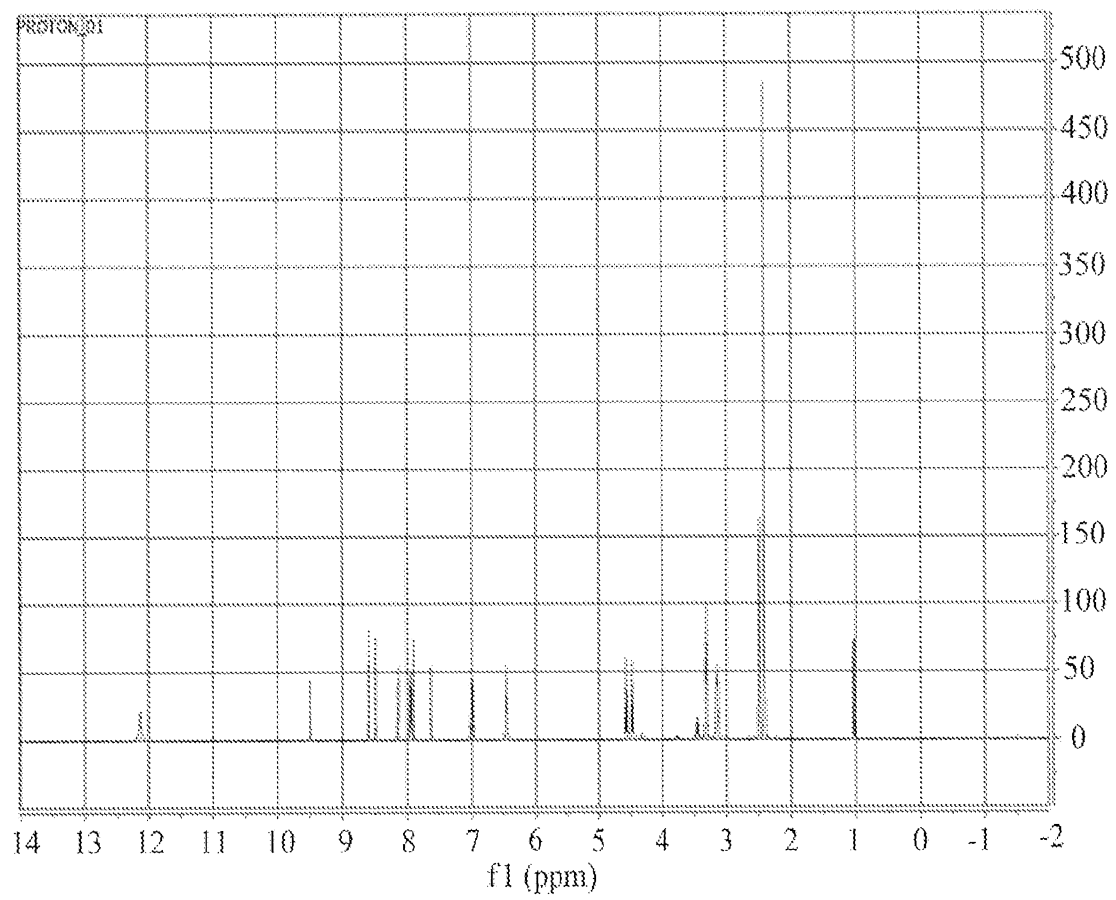


FIG. 15

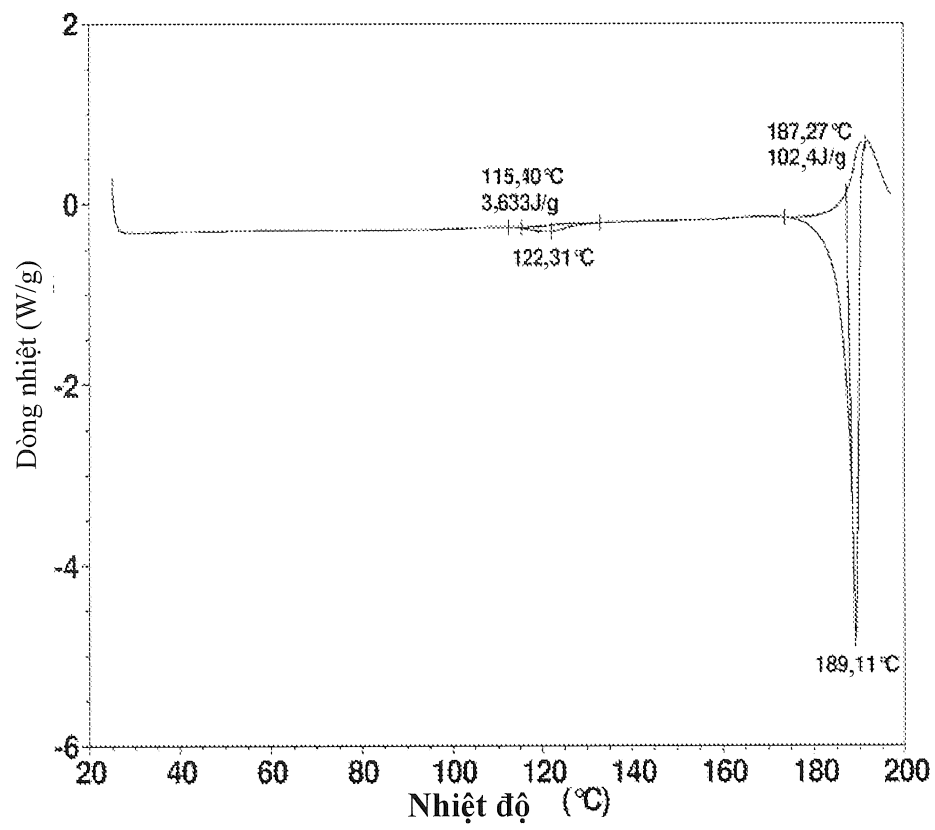


FIG. 16

