



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

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

(11)



1-0034421

(51)⁸ C07D 471/04; A61K 31/52; C07D 473/34; A61P 37/00; A61K 31/437; A61P 35/00 (13) B

(21) 1-2017-05333

(22) 02/06/2016

(86) PCT/US2016/035588 02/06/2016

(87) WO2016/196840 08/12/2016

(30) 62/170,547 03/06/2015 US; 62/271,689 28/12/2015 US

(45) 26/12/2022 417

(43) 25/07/2018 364A

(73) PRINCIPIA BIOPHARMA INC. (US)

220 East Grand Avenue, South San Francisco, CA 94080, United States of America

(72) GOLDSTEIN, David (US); OWENS, Timothy D. (US).

(74) Công ty TNHH Trần Hữu Nam và Đồng sự (TRAN H.N & ASS.)

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

(57) Sáng chế đề xuất các hợp chất mà là chất ức chế tyrosin kinaza, cụ thể là chất ức chế Bruton tyrosin kinaza ("BTK"), và do đó hữu dụng để điều trị bệnh có thể điều trị bằng cách ức chế BTK như bệnh ung thư, tự miễn, viêm, và huyết khối nghẽn mạch. Sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa các hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề xuất các hợp chất mà là chất ức chế tyrosin kinaza, cụ thể là chất ức chế Bruton tyrosin kinaza (“BTK”) hữu dụng để điều trị bệnh như bệnh ung thư, tự miễn, viêm, và huyết khối nghẽn mạch. Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất được phẩm chứa các hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

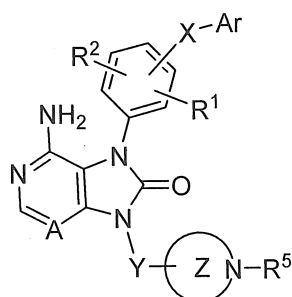
BTK, thành viên của họ Tec không thụ thể tyrosin kinaza, cần thiết cho phát tín hiệu tế bào B cùng hướng từ thụ thể tế bào B. Nó được biểu hiện ở tế bào B và tế bào sinh huyết khác như bạch cầu đơn nhân, đại thực bào và tế bào lớn. Chức năng của nó trong nhiều khía cạnh khác nhau của chức năng tế bào B mà duy trì danh mục tế bào B (xem Gauld S. B. và cộng sự., B cell antigen receptor signaling: roles in cell development và disease. *Science*, 296:1641-2. 2002.) Tế bào B đóng vai trò trong viêm khớp dạng thấp (xem Perosa F., và cộng sự., CD20-depleting therapy in autoimmune diseases: from basic research to the clinic. *J Intern Med*. 267:260-77. 2010 và Dörner T, và cộng sự. Targeting B cells in immune-mediated inflammatory disease: a comprehensive review of mechanisms of action and identification of biomarkers. *Pharmacol Ther*. 125:464-75. 2010 và Honigberg, L., và cộng sự, The selective BTK inhibitor PCI-32765 blocks B cell and mast cell activation and prevents mouse collagen induced chứng viêm khớp. *Clin. Immunol*. 127 S1:S111. 2008) và trong các bệnh tự miễn khác như lupus ban đỏ hệ thống và ung thư (xem Shlomchik M. J., và cộng sự, The role of B cells in lpr/lpr-induced autoimmunity. *J. Exp Med*. 180:1295–1306. 1994; Honigberg L. A., The Bruton tyrosin kinaza inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 107:13075-80. 2010; và Mina-Osorio P, và cộng sự., Suppression of viêm thận tiểu cầu in lupus-prone NZB x NZW mice by RN486, a selective inhibitor of Bruton's tyrosin kinaza. *Chứng viêm khớp Rheum*. 65: 2380-91. 2013).

Cũng có tiềm năng đối với các chất ức chế BTK để điều trị bệnh dị ứng (xem Honigberg, L., và cộng sự, The selective BTK inhibitor PCI-32765 blocks B cell and mast cell activation and prevents mouse collagen induced chứng viêm khớp. *Clin. Immunol.* 127 S1:S111. 2008). Lưu ý rằng chất ức chế đảo ngược được làm giảm quá mẫn da thụ động (PCA) do phức kháng nguyên IgE ở chuột. Phát hiện này thống nhất với phát hiện được nêu với tế bào lớn đột biến BTK và chuột bị đánh bại và đề xuất rằng các chất ức chế BTK có thể hữu dụng để điều trị bệnh hen, bệnh dị ứng phụ thuộc IgE theo đường gió.

Theo đó, các hợp chất mà ức chế BTK có thể hữu dụng trong điều trị bệnh như bệnh tự miễn, bệnh viêm, và ung thư.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế nhắm đến hợp chất có Công thức (I):



(I)

trong đó:

R^1 và R^2 độc lập là hydro, alkyl, alkoxy, halolalkyl, hoặc halo;

X là -O-, -CONR-, -NRCO-, hoặc -NR-CO-NR' trong đó R và R' độc lập là hydro hoặc alkyl;

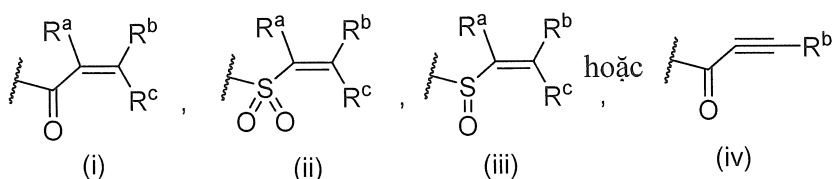
Ar là heteroaryl hoặc phenyl trong đó heteroaryl và phenyl tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, halo, haloalkyl, alkoxy, và hydroxy;

A là -N- hoặc -CR³- trong đó R³ là hydro, alkyl, xyclopropyl, halo, haloalkyl, haloalkoxy, alkoxy, hoặc xyano;

Y là liên kết hoặc alkylen;

vòng Z là heteroxycloamino tùy ý được thể bằng một hoặc hai phần tử thể độc lập được chọn từ alkyl, hydroxy, alkoxy, và flo;

R⁵ là nhóm có công thức (i), (ii), (iii) hoặc (iv):



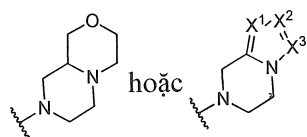
trong đó:

R^a là hydro, flo, hoặc xyano; với điều kiện là khi R^a là xyano thì R^b là hydro và R^c không phải là hydro;

R^b là hydro hoặc alkyl; và

R^c là hydro, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, alkyl (tùy ý được thể bằng một hoặc hai phần tử thể độc lập được chọn từ hydroxy, hydroxyalkyl, heteroaryl (tùy ý được thể bằng một hoặc hai phần tử thể độc lập được chọn từ alkyl và heteroxyclyl trong đó heteroxyclyl tùy ý được thể bằng một hoặc hai phần tử thể độc lập được chọn từ halo và alkyl), và -CONR⁹R¹⁰ (trong đó R⁹ và R¹⁰ độc lập là hydro hoặc alkyl, hoặc R⁹ và R¹⁰ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heteroxyclyl tùy ý được thể bằng một hoặc hai phần tử thể được chọn từ alkyl và heteroxyclyl)), xycloalkyl (tùy ý được thể bằng một hoặc hai phần tử thể độc lập được chọn từ halo, alkyl, alkoxyalkyl và aryl; hoặc trong đó hai phần tử thể liền kề của xycloalkyl cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhóm heteroxyclyl), heteroxyclylalkyl, heteroxyclyl (trong đó heteroxyclyl và heteroxyclyl trong heteroxyclylalkyl tùy ý được thể bằng một, hai, hoặc ba phần tử thể trong đó hai trong số các phần tử thể tùy ý độc lập được chọn từ alkyl, alkoxy, hydroxy, halo, amino, và oxo, và một trong phần tử thể tùy ý là alkyl,

hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, axyl, haloalkyl, alkylsulfonyl, alkoxycarbonyl, hoặc heteroxyclyl trong đó heteroxyclyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ hydro, alkyl, halo, hydroxy, và alkoxy), hoặc $-(\text{alkylen})-\text{NR}^6\text{R}^7$ (trong đó R^6 và R^7 độc lập là hydro, alkyl, haloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, xycloalkyl, hoặc heteroxyclyl trong đó heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, halo, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, axyl, và alkoxycarbonyl; hoặc R^6 và R^7 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành



trong đó một hoặc hai trong số X^1 , X^2 và X^3 là nitơ và nhóm còn lại là cacbon và vòng tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, haloalkyl, và halo); và/hoặc

muối được dụng của chúng với điều kiện là:

khi A là $-\text{N}-$, thì R^a là xyano và R^c là heteroxycloaminolalkyl trong đó heteroxycloamino trong heteroxycloaminoalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, alkoxy, hydroxy, halo, amino, và oxo, và nguyên tử nitơ của heteroxycloamino được thế bằng heteroxyclyl trong đó heteroxyclyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ hydro, alkyl, halo, hydroxy, và alkoxy.

Theo một phương án, khi R^5 trong các hợp chất có công thức (I) và/hoặc muối được dụng của chúng (và phương án bất kỳ của chúng được bộc lộ ở đây) là nhóm có công thức (i), (ii), hoặc (iii) trong đó R^a là xyano, các hợp chất theo sáng chế là chất ức chế cộng hóa trị có thể đảo ngược của BTK, tức là, chúng có thể tạo thành liên kết cộng hóa trị có thể đảo ngược với nhóm thiol của gốc xystein, cụ thể là với Cys481 của BTK.

Theo phương án khác, khi R^5 trong các hợp chất có công thức (I) và/hoặc muối được dụng của chúng (và phương án bất kỳ của chúng được bộc lộ ở đây) là nhóm có công thức (i), (ii), hoặc (iii) trong đó R^a là hydro hoặc flo, hoặc R^5 là nhóm có công thức (iv), các hợp chất theo sáng chế là chất ức chế cộng hóa trị không thể đảo ngược của

BTK, tức là, chúng có thể tạo thành liên kết cộng hóa trị không thể đảo ngược với nhóm thiol của gốc xystein, cụ thể là với Cys481 của BTK.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế nhắm đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) (hoặc bất kỳ trong số các phương án của chúng được bộc lộ ở đây), và/hoặc muối dược dụng của chúng; và tá dược dược dụng.

(a) Theo phương án (a) của khía cạnh thứ hai, phối phẩm là phối phẩm rắn dùng qua đường miệng bao gồm:

(i) hợp chất có Công thức (I) và/hoặc muối dược dụng của chúng (hoặc phương án bất kỳ của chúng được bộc lộ ở đây): và

(ii) phương tiện để giải phóng hợp chất này và/hoặc muối dược dụng của chúng trong ruột.

(b) Theo phương án (b) của khía cạnh thứ hai, phối phẩm là phối phẩm rắn dùng qua đường miệng bao gồm phương tiện để giải phóng lượng có hiệu quả chữa bệnh của hợp chất có Công thức (I) và/hoặc muối dược dụng của chúng (hoặc phương án bất kỳ của chúng được bộc lộ ở đây) từ phối phẩm dùng qua đường miệng này trong ruột.

Trong số phương án (a) hoặc (b), theo một phương án hợp chất có công thức (I) và/hoặc muối dược dụng của chúng (hoặc phương án bất kỳ của chúng được bộc lộ ở đây) được giải phóng trong ruột non.

Theo phương án khác nữa của phương án (a) hoặc (b) và các phương án chứa trong đó, trong đó (i) hợp chất có công thức (I) và/hoặc muối dược dụng của chúng (hoặc các phương án của chúng được bộc lộ ở đây); và/hoặc (ii) dạng liều dùng chứa hợp chất có công thức (I) (hoặc các phương án của chúng được bộc lộ ở đây); và/hoặc muối dược dụng của chúng; được bao với ít nhất một chất bao trong đó chất bao này độc lập được chọn từ (khi nhiều hơn một chất bao có mặt) chất bao ruột và chất bao giải phóng thời gian trễ bao không phải ruột, tốt hơn là chất bao là một hoặc nhiều chất bao ruột.

Theo một phương án, khi hợp chất có công thức (I) và/hoặc muối được dùng của chúng (hoặc các phương án của chúng được bộc lộ ở đây) và/hoặc dạng liều dùng bao gồm hợp chất có công thức (I) và/hoặc muối được dùng của chúng (hoặc các phương án của chúng được bộc lộ ở đây) được bao với chất bao ruột, chất bao ruột là polyme. Theo phương án khác, khi hợp chất có công thức (I) và/hoặc muối được dùng của chúng và/hoặc dạng liều dùng bao gồm hợp chất có công thức (I) và/hoặc muối được dùng của chúng được bao với chất bao ruột, chất bao ruột là polyme anion được chọn từ polymetacrylat (ví dụ, metacrylic axit ethacrylat poly, metacrylic axit metyl metacrylat poly); polyme trên cơ sở xenluloza (ví dụ, xenluloza axetat phtalat CAP, xenluloza axetat trimellitit CAT, xenluloza axetat suxinat CAS, hydroxypropylmetyl-xenluloza phtalat HPMCP, hydroxypropylmetyl-xenluloza axetat suxinat HPMCAS), và các dẫn xuất polyvinyl như polyvinyl axetat phtalat PVAP. Theo phương án khác nữa, chất bao ruột ăn mòn trong đường dạ dày ruột có pH từ khoảng 4,5 đến khoảng 7 hoặc từ khoảng 5 hoặc 5,5 đến khoảng 7 để giải phóng hợp chất có công thức (I) và/hoặc muối được dùng của chúng (hoặc các phương án của chúng được bộc lộ ở đây).

Khi chất bao không phải ruột được sử dụng, dạng liều dùng giải phóng thời gian trễ không bao ruột có thể được dùng ở trạng thái nhanh và chất bao giải phóng thời gian trễ có thể được thiết kế để ăn mòn, vỡ tung, hoặc trở nên có thể thấm cao trong khoảng 0,3 đến khoảng 3 giờ hoặc trong khoảng 0,5 đến khoảng 2 giờ sau khi dùng để giải phóng hợp chất có công thức (I) (hoặc các phương án của chúng được bộc lộ ở đây) và/hoặc muối được dùng của chúng.

Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp điều trị bệnh có thể điều trị bằng cách ức chế BTK ở động vật có vú cần chúng phương pháp này bao gồm dùng cho động vật có vú cần chúng, được phẩm chứa lượng có hiệu quả của hợp chất có Công thức (I) (hoặc bất kỳ trong số các phương án của chúng được bộc lộ ở đây) và/hoặc muối được dùng của chúng, và tá được dùng. Theo một phương án bệnh is ung thư, tự miễn, viêm, hoặc bệnh huyết khối nghẽn mạch. Theo một phương án, bệnh là viêm chất não trắng chảy máu hoại tử cấp, viêm não tủy cấp lan tỏa, Bệnh Addison, bệnh thiếu gammaglobulin, bệnh rụng tóc vùng, bệnh rụng tóc lông toàn thân, bệnh thoái hóa tinh bột, viêm cột sống dính khớp, viêm thận kháng GBM/kháng TBM, hội chứng kháng

phospholipid (APS), hội chứng kháng thể kháng phospholipid, bệnh thiếu máu do không tạo đủ huyết cầu, chứng viêm khớp, phù mạch tự miễn, loạn thần kinh sinh dưỡng gia đình tự miễn, viêm gan tự miễn, mỡ máu tự miễn, suy giảm miễn dịch tự miễn, bệnh tai trong tự miễn dịch (AIED), viêm cơ tim tự miễn, viêm buồng trứng tự miễn, viêm tủy tự miễn, bệnh lý võng mạc tự miễn, ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối tự miễn (ATP), bệnh tuyến giáp trạng tự miễn, chứng mày đay tự miễn, bệnh thiếu máu hủy hồng cầu tự miễn, bệnh thần kinh sợi trục và noron, Bệnh Balo, Bệnh Behcet, bệnh pemphigoid bong nước, bệnh lý cơ tim, Bệnh Castleman, bệnh không dung nạp gluten, Bệnh Chagas, hội chứng mệt mỏi mạn tính, bệnh đa dây thần kinh hủy myelin do viêm mạn tính (CIDP), viêm tủy xương đa ổ tái phát mãn tính (CRMO), Hội chứng Churg-Strauss, pemphigoid có sẹo/pemphigoid niêm mạc lạnh tính, bệnh tiêu chảy mỡ, Hội chứng Cogans, bệnh agglutinin lạnh, khối tim bẩm sinh, viêm cơ tim coxsackie, Bệnh CREST, Bệnh Crohn, bệnh dây thần kinh ngoại biên hủy myelin, viêm da dạng éc pét, viêm da cơ, Bệnh Devic (viêm tủy - thị thần kinh), tiểu đường, lupus đĩa, Hội chứng Dressler, khô mắt, loạn thần kinh sinh dưỡng gia đình, lạc nội mạc tử cung, viêm thực quản tăng bạch cầu eosin, viêm bao cơ bạch cầu ái toan, hồng ban nút, Cryoglobulinemia hỗn hợp cần thiết, Hội chứng Evans, viêm não tủy dị ứng thực nghiệm, hội chứng fibromyalgia, viêm xơ phế nang, viêm động mạch tế bào khổng lồ (viêm động mạch thái dương), viêm cơ tim tế bào lớn, viêm thận tiểu cầu, Hội chứng Goodpasture, granulomatosis với polyangiitis (GPA) (trước đây gọi là Bệnh u hạt Wegener), Bệnh Graves, Hội chứng Guillain-Barre, Viêm tuyến giáp Hashimoto, bệnh tan máu, Ban tan huyết Henoch-Schonlein, ecpet thai nghén, giảm gamma globulin - huyết, xơ phổi vô căn, ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát (ITP), Bệnh thận IgA, bệnh gây cứng liên quan đến IgG4, lipoprotein điều hòa miễn dịch, bệnh viêm cơ thể vùi, bệnh viêm ruột, bệnh viêm bàng quang kẽ, chứng viêm khớp ở trẻ em, tiểu đường ở trẻ em (tiểu đường loại 1), viêm cơ ở trẻ em, Hội chứng Kawasaki, Hội chứng Lambert-Eaton, viêm mạch hủy bạch cầu, bệnh li ken phẳng, lichen xơ hóa, bệnh viêm kết mạc dạng gỗ, bệnh IgA tuyến tính (LAD), lupus (SLE), lupus bao gồm bệnh viêm thận lupus, bệnh Lyme, bệnh mãn tính, bệnh Meniere (sưng nước mê nhĩ), viêm đa vi mạch, bệnh mô liên kết hỗn hợp (MCTD), loét Mooren, Bệnh Mucha – Habermann, Màng nhầy Pemphigoid, đa xơ cứng, chứng nhược cơ năng, viêm cơ dịch tế, chứng ngủ rũ,

bệnh tăng trương lực cơ thần kinh, chứng giảm bạch cầu, BONG NƯỚC DẠNG PEMPHIGUS, hội chứng giật cơ mắt - giật cơ, viêm dây thần kinh thị giác, bệnh cường giáp trạng, bệnh viêm khớp, viêm đa cơ do thấp khớp, PANDAS (Rối loạn tâm thần-tự miễn dịch ở trẻ do nhiễm khuẩn cầu chuỗi), bệnh thoái hóa tiểu não dạng chất dẻo, bệnh huyết cầu tố - niệu kịch phát về đêm (PNH), hội chứng Parry Romberg, pars planitis (viêm màng bồ đào ngoại vi), hội chứng Parsonnage-Turner, biến chứng thần kinh ngoại biên, viêm não và dây cột sống quanh mạch, bệnh thiếu máu ác tính, bệnh pemphigut như bệnh pemphigus thể thường và pemphigut lá, hội chứng POEMS, viêm nút quanh động mạch, viêm đa cơ do thấp khớp, viêm đa cơ, hội chứng sau nhồi máu cơ tim, hội chứng hậu phẫu màng ngoài tim, xơ gan ú mật nguyên phát, viêm xơ chai đường mật nguyên phát, xơ gan mật nguyên phát, viêm da do progesteron, bệnh vẩy nến, viêm khớp vẩy nến, bệnh viêm khớp vẩy nến, chứng bất sản hồng cầu đơn thuần, viêm da mủ hoại thư, hiện tượng raynauds, chứng viêm khớp phản ứng, hội chứng loạn dưỡng thần kinh giao cảm phản xạ, hội chứng Reiter, viêm đa sụn tái diễn, hội chứng chân không yên, xơ hoá sau màng bụng, sốt thấp khớp, viêm khớp dạng thấp, bệnh sarcoid, hội chứng Schmidt, viêm màng cứng, bệnh cứng da, hội chứng Sjogren, tự miễn tinh dịch và tinh hoàn, hội chứng cứng người, bệnh Still, viêm màng trong tim bán cấp nhiễm khuẩn(SBE), hội chứng Susac, viêm mắt đồng cảm, Viêm động mạch Takayasu, viêm động mạch thái dương/Viêm động mạch tế bào khổng lồ, xuất huyết giảm tiểu cầu(TTP), hội chứng Tolosa-Hunt, viêm tủy ngang, hội chứng đa tuyến tự miễn loại I, II, và III, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh mô liên kết không phân biệt (UCTD), viêm màng bồ đào, viêm mạch, bệnh da bong rộp, bạch biến, đau âm hộ mãn tính, hoặc luput.

Theo một phương án của phương pháp này, động vật có vú mắc bệnh tự miễn, ví dụ, bệnh viêm ruột, chứng viêm khớp, lupus bao gồm viêm thận lupus ban đỏ, viêm khớp dạng thấp, viêm khớp vẩy nến, viêm xương khớp, bệnh still, viêm khớp mạn thanh thiếu niên, tiểu đường, chứng nhược cơ năng, u hạt với Polyangiitis, Viêm tuyến giáp Hashimoto, bệnh cường giáp trạng, Bệnh cường giáp tự miễn, hội chứng Sjogren, khô mắt (bao gồm khô mắt Sjogren và không khô mắt Sjogren), đa xơ cứng, Hội chứng Guillain-Barre, viêm não tủy cấp lan tỏa, Bệnh Addison, hội chứng giật cơ mắt - giật

cơ, viêm cột sống dính khớp, hội chứng kháng thể kháng phospholipid, bệnh thiếu máu do không tạo đủ huyết cầu, viêm gan tự miễn, bệnh tiêu chảy mỡ, Hội chứng Goodpasture, xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch, viêm dây thần kinh thị giác, bệnh xơ cứng bì, xơ gan ú mật nguyên phát, hội chứng Reiter, Viêm động mạch Takayasu, viêm động mạch thái dương, bệnh thiếu máu hủy hồng cầu tự miễn, Bệnh u hạt Wegener, bệnh vẩy nến, bệnh rụng tóc lông toàn thân, Bệnh Behcet, hội chứng mệt mỏi mãn tính, loạn thần kinh sinh dưỡng gia đình, lạc nội mạc tử cung, viêm bàng quang kẽ, bệnh tăng trương lực cơ thần kinh, xơ cứng bì, bệnh pemphigut như bệnh pemphigut thông thường và/hoặc pemphigus vảy lá, Bọng nước pemphigoid, thoái hóa điểm vàng do tuổi tác (khô và ướt), võng mạc đái tháo đường, ghép màng sừng, phình động mạch chủ bụng, bệnh pemphigoid bọng nước, hoặc hội chứng vulvodinia.

Theo phương án khác, bệnh tự miễn là lupus, bệnh luput pemphigut vulgaris, chứng nhược cơ năng, hội chứng Sjogren, khô mắt, đa xơ cứng, Bệnh u hạt Wegener, bệnh thiếu máu hủy hồng cầu tự miễn, ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát, Granulomatosis với Polyangiitis, hoặc viêm khớp dạng thấp.

Theo phương án khác của phương pháp này, động vật có vú mắc tình trạng hoặc bệnh miễn dịch tế bào khác loại, ví dụ, bệnh tế bào chủ đối với mảnh ghép, cấy ghép, truyền máu, quá mẫn, dị ứng, siêu nhạy loại I, viêm kết mạc dị ứng, viêm mũi dị ứng, hoặc bệnh viêm da tạng dị ứng. Theo phương án khác, bệnh là bệnh viêm da tạng dị ứng.

Theo phương án khác nữa của phương pháp này, động vật có vú mắc bệnh viêm, ví dụ, bệnh hen, viêm ruột thừa, viêm tủy, viêm tiểu phế quản, viêm phế quản, viêm túi chấu, viêm cổ tử cung, viêm đường mật, viêm túi mật, viêm đại tràng, viêm kết mạc, viêm bàng quang, viêm tuyến lệ, viêm da, viêm da cơ, viêm não, viêm nội tâm mạc, viêm nội mạc tử cung, viêm ruột, viêm ruột non, viêm mòm lồi cầu, viêm mào tinh hoàn, viêm mạc, viêm cơ, viêm dạ dày, viêm dạ dày ruột, viêm gan, viêm tuyến mô hôi mưng mủ, viêm thanh quản, viêm vú, viêm màng não, viêm tủy sống, viêm cơ tim, viêm cơ, viêm thận, viêm loét dạ dày, viêm tinh hoàn, viêm xương, viêm tai, viêm tụy, viêm mang tai, viêm màng ngoài tim, viêm phúc mạc, viêm họng, viêm màng phổi,

viêm tĩnh mạch, viêm thành phế nang, viêm phổi, viêm trực tràng, viêm tuyến tiền liệt, viêm thận - bể thận, viêm mũi, viêm ống dẫn trứng, viêm xoang, viêm niêm mạc miệng, viêm màng hoạt dịch, viêm gân, viêm amidan, viêm màng bồ đào, viêm âm đạo, viêm mạch, hoặc viêm âm hộ. Theo phương án khác của khía cạnh này, động vật có vú mắc viêm bệnh về da mà bao gồm, ví dụ, chứng viêm da, chứng viêm da tiếp xúc, chàm bội nhiễm, chứng mày đay, trứng cá đỏ, và thương tổn vảy nến tạo sẹo trên da, môi nổi, hoặc mô hoặc cơ quan khác. Theo phương án khác, bệnh viêm là bệnh hen hoặc chứng viêm da.

Theo phương án khác nữa của phương pháp này, động vật có vú mắc bệnh viêm và/hoặc tự miễn, bao gồm bệnh viêm và/hoặc tự miễn cấp tính, trong đó liệu pháp corticosteroid được sử dụng làm liệu pháp dòng thứ nhất hoặc thứ hai hoặc liệu pháp duy trì dòng thứ nhất hoặc thứ hai. Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) (hoặc các phương án bất kỳ của chúng được bộc lộ ở đây) được sử dụng để điều trị:

Rối loạn nội tiết: Thiếu năng vỏ tuyến thượng thận – thận sơ cấp hoặc thứ cấp (hydrocortison hoặc cortison là lựa chọn thứ nhất: chất tương tự tổng hợp có thể được sử dụng kết hợp với khoáng-corticoid khi được áp dụng; trong bổ sung khoáng-corticoid sơ sinh là đặc biệt quan trọng); tăng sản thượng thận bẩm sinh; viêm tuyến giáp không mưng mủ; chứng tăng canxi huyết kết hợp với ung thư.

Rối loạn thấp khớp: Làm liệu pháp phụ để dùng ngắn hạn (để kéo bệnh nhân qua đoạn cấp hoặc trầm trọng) ở: viêm khớp vảy nến, viêm khớp dạng thấp, bao gồm viêm khớp dạng thấp ở thanh niên (các trường hợp được chọn có thể cần liệu pháp duy trì liều thấp), viêm cột sống dính khớp, viêm túi thanh mạc cấp và dưới cấp, viêm bao gân không đặc hiệu cấp, bệnh gút, chứng viêm khớp do gút cấp tính, viêm xương khớp sau sang chấn, viêm màng hoạt dịch của bệnh viêm xương khớp, viêm mủm lồi cầu.

Bệnh về collagen: Trong quá trình làm trầm trọng hoặc làm liệu pháp duy trì ở các trường hợp được chọn của: Lupus ban đỏ hệ thống, viêm da cơ hệ thống (viêm đa cơ), viêm cơ tim thấp khớp.

Bệnh ngoài da: Bệnh pemphigut; viêm da dạng éc pét bóng rộp; hồng ban đa dạng nặng (Hội chứng Stevens-Johnson); viêm da tróc vảy; u sùi dạng nấm; bệnh vẩy nến nặng; viêm da tiết bã nặng.

Tình trạng dị ứng: Kiểm soát các tình trạng nặng hoặc làm bất lực các tình trạng dị ứng khó uôn để thích hợp các thử nghiệm của điều trị thông thường: dị ứng theo mùa hoặc quanh năm; bệnh hen phế quản; viêm da tiếp xúc; Bệnh viêm da tạng dị ứng; bệnh huyết thanh; phản ứng quá mẫn với thuốc.

Bệnh về mắt: Quá trình dị ứng cấp tính và mạn tính nặng và viêm liên quan đến mắt và màng phụ của nó như: loét rìa màng sàng dị ứng, bệnh zona mắt, viêm đoạn trước, viêm màng bồ đào chậu sau lan tỏa và viêm màng mạch, viêm mắt đồng cảm, viêm kết mạc dị ứng, viêm giác mạc, viêm màng mạch-võng mạc, viêm dây thần kinh thị giác, viêm móng mắt và viêm móng mắt-thể mi.

Bệnh hô hấp: U hạt triệu chứng; hội chứng Loeffler không quản lý được bằng cách thông thường; bệnh ngộ độc beryllium; viêm phổi sắc, tối cấp hoặc xâm tán lao phổi khi được dùng đồng thời với liệu pháp hóa học chống lao thích hợp

Rối loạn huyết học: Ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát ở người lớn; giảm tiểu cầu thứ cấp ở người lớn; bệnh tan máu (tự miễn) mắc phải; chứng giảm nguyên hồng cầu (chứng thiếu máu RBC); thiếu máu không tái tạo (hồng cầu) bẩm sinh.

Bệnh u: Để quản lý giảm đau của: bệnh bạch cầu và u lympho ở người lớn, bệnh bạch cầu cấp ở trẻ con.

Trạng thái phù: Để gây ra đái hoặc miễn giảm nước tiểu có protein trong hội chứng hư thận, kèm ure-huyết, của dạng tái phát hoặc do lupus ban đỏ.

Bệnh dạ dày ruột: Để kéo bệnh nhân qua giai đoạn nặng của bệnh trong: viêm loét đại tràng, viêm đoạn ruột hồi.

Bệnh khác: Viêm màng não do lao với chặn dưới màng nhện hoặc đe dọa chặn khi được dùng đồng thời với liệu pháp hóa học chống lao thích hợp; bệnh giun xoắn với môi trường thần kinh hoặc cơ tim.

Hợp chất có công thức (I) và/hoặc muối được dụng của chúng có thể dùng để điều trị các bệnh nêu trên tùy ý kết hợp với corticosteroid, không corticosteroid, ức chế miễn dịch, và/hoặc chất kháng viêm. Theo một phương án, chất ức chế miễn dịch được chọn từ interferon alpha, interferon gamma, xyclophosphamit, tacrolimus, mycophenolat mofetil, metotrexat, dapson, sulfasalazin, azathioprin, chất kháng CD20 (như rituximab, ofatumumab, obinutuzumab, hoặc veltuzumab, hoặc phiên bản tương tự sinh học của chúng), chất kháng TNFalpha (như entanercept, infliximab, golimumab, adalimumab, hoặc certolizumab pegol hoặc phiên bản tương tự sinh học của chúng), chất kháng IL6 đối với phổi tử hoặc thụ thể của nó (như tocilizumab, sarilumab, olokizumab, elsililumab, hoặc siltuximab), chất kháng IL17 đối với phổi tử hoặc thụ thể của nó (như secukinumab, ustekinumab, brodalumab, hoặc ixekizumab), chất kháng IL1 đối với phổi tử hoặc thụ thể của nó (như với rilonacept, canakinumab, hoặc anakinra), chất chống IL2 đối với phổi tử hoặc thụ thể của nó (như basiliximab hoặc daclizumab), chất chống CD2 như alefacept, chất chống CD3 như muromonab-cd3, chất chống CD80/86 như abatacept hoặc belatacept, chất thụ thể chống-sphingosin-1-phosphat như fingolimod, chất chống C5 như eculizumab, chất chống integrin alpha4 như natalizumab, chất chống $\alpha_4\beta_7$ như vedolizumab, chất chống mTOR như sirolimus hoặc everolimus, chất chống canxineurin như tacrolimus, và chất chống BAFF/BlyS (như belimumab, VAY736, hoặc blisibimod), leflunomit và teriflunomit. Tốt hơn là, chất ức chế miễn dịch là rituximab, ofatumumab, obinutuzumab, hoặc veltuzumab, hoặc phiên bản tương tự sinh học của chúng.

Theo phương án khác nữa của phương pháp này, động vật có vú mắc ung thư. Theo một phương án, ung thư là rối loạn tăng sinh tế bào B, ví dụ, u lympho tế bào B lớn khuếch tán, u lympho có nang, u lympho tế bào mạn tính (CLL), bạch cầu mãn tính thể lympho, Bệnh bạch cầu mãn tính do tủy xương tạo ra, bệnh bạch cầu tăng lymphô bào B cấp tính (B-ALL), B-ALL dương tính với nhiễm sắc thể Philadelphia, Bạch cầu tiền lympho B, u lympho loại tế bào nhỏ (SLL), Đa u tủy xương, U lympho ác tính

không Hodgkin tế bào B, u lympho lympho- tương bào/ Bệnh tăng globulin đại phân tử, u lympho tế bào B vùng rìa của lách, u tủy tế bào huyết tương, u tương bào, u lymphô tế bào B vùng rìa ngoại hạch, u lympho tế bào B vùng rìa nút, u lympho tế bào vỏ, u lympho tế bào B lớn ở trung thất, u lympho tế bào B lớn nội mạch, ung thư hạch chính phủ, u lympho Burkitt/bệnh bạch cầu, hoặc bệnh bạch cầu hạt dạng lympho.

Theo phương án khác nữa của phương pháp này, động vật có vú mắc rối loạn nghẽn mạch huyết khối, ví dụ, nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực, bị tắc trở lại sau phẫu thuật tạo hình mạch, tái phát hẹp van tim sau phẫu thuật tạo hình mạch, bị tắc trở lại sau ghép bắc cầu động mạch vành chủ, tái phát hẹp van tim ghép bắc cầu động mạch vành chủ, đột quy, thiếu máu não chuyển tiếp, rối loạn bệnh động mạch ngoại biên, thuyên tắc phổi, hoặc huyết khối tĩnh mạch sâu.

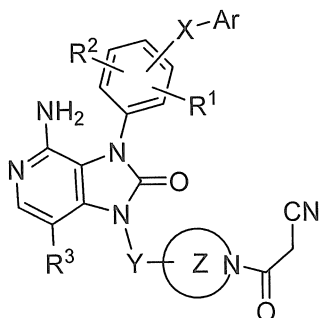
Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế nhắm đến hợp chất có Công thức (I) (và phương án bất kỳ của chúng được bộc lộ ở đây) và/hoặc muối dược dụng của chúng để dùng làm thuốc. Theo một phương án, việc sử dụng hợp chất có công thức (I) và/hoặc muối dược dụng của chúng để điều trị bệnh trung gian bởi BTK, ví dụ, bệnh là bệnh viêm, bệnh tự miễn, ung thư, hoặc bệnh huyết khối nghẽn mạch được mô tả trong khía cạnh thứ ba và các phương án ở đây.

Phần mô tả còn bộc lộ việc sử dụng hợp chất có Công thức (I) (hoặc bất kỳ trong số các phương án của chúng được bộc lộ ở đây) và/hoặc muối dược dụng của chúng, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh ở động vật có vú trong đó BTK góp phần vào bệnh lý và/hoặc triệu chứng bệnh. Theo một phương án của khía cạnh này, bệnh là ung thư, tự miễn, viêm, hoặc bệnh nghẽn mạch huyết khối được mô tả trong khía cạnh thứ ba và các phương án ở đây.

Theo bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên liên quan đến việc điều trị ung thư, các phương án khác bao gồm cho dùng hợp chất có công thức (I) (hoặc bất kỳ trong số các phương án của chúng được bộc lộ ở đây) và/hoặc muối dược dụng của chúng, kết hợp với chất chống ung thư. Khi liệu pháp kết hợp được sử dụng, các chất có thể được dùng đồng thời (như sản phẩm thuốc kết hợp cố định) hoặc tuần tự.

Theo khía cạnh thứ năm, sáng chế nhằm đến hợp chất trung gian có công thức

(II):



(II)

trong đó:

R^1 , R^2 , R^3 , X, Ar, Y, và vòng Z là như được xác định ở khía cạnh thứ nhất trên đây;

hoặc muối của chúng.

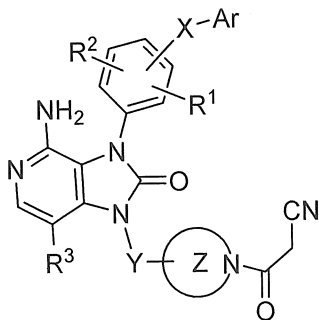
Theo khía cạnh thứ bảy, sáng chế đề xuất quy trình điều chế:

(1). hợp chất có Công thức (I) trong đó R^a là xyano, A là $-CR^3-$ và nhóm khác như xác định ở trên : hoặc

muối được dụng của chúng;

bao gồm:

(a) cho hợp chất có Công thức (II):



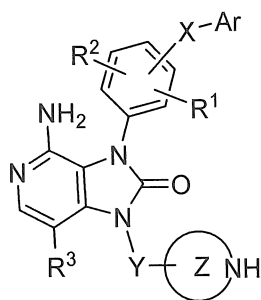
(II)

trong đó:

R^1 , R^2 , R^3 , X, Ar, Y, và vòng Z là như được xác định ở khía cạnh thứ nhất trên đây;

phản ứng với aldehyt có công thức $R^c\text{CHO}$ trong đó R^c là như được xác định ở khía cạnh thứ nhất trên đây; hoặc

(b) cho hợp chất có Công thức (III):



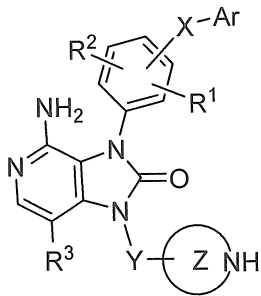
(III)

trong đó:

R^1 , R^2 , R^3 , X, Ar, Y, và Z là như được xác định ở khía cạnh thứ nhất trên đây;

phản ứng với hợp chất có Công thức $R^c\text{CH}=\text{C}(\text{CN})\text{COL}$ trong đó L là nhóm rời chuyển dưới điều kiện phản ứng axyl hóa trong đó R^c là như được xác định ở khía cạnh thứ nhất trên đây; hoặc

(2). hợp chất có Công thức (I) trong đó R^a là hydro, A là $-\text{CR}^3-$ và nhóm khác là như được xác định ở khía cạnh thứ nhất trên đây; hoặc muối được của chúng; bao gồm cho hợp chất có Công thức (III):



trong đó:

R^1 , R^2 , R^3 , X, Ar, Y, và vòng Z là như được xác định ở khía cạnh thứ nhất trên đây;

phản ứng với hợp chất có Công thức $R^cR^bC=CHCOL$ trong đó L là nhóm rời chuyển dưới điều kiện phản ứng axyl hóa trong đó R^b và R^c là như được xác định ở khía cạnh thứ nhất trên đây;

(c) tùy ý tạo ra muối cộng axit của hợp chất thu được từ Bước (1) hoặc (2) ở trên;

(d) tùy ý tạo ra bazơ tự do của hợp chất thu được từ Bước (1) hoặc (2) ở trên.

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa:

Trừ khi có quy định khác, các thuật ngữ sau đây được sử dụng trong bản mô tả và yêu cầu bảo hộ được xác định nhằm mục đích của sáng chế và có nghĩa sau đây:

"Alkyl" nghĩa là gốc hydrocarbon hóa trị một bão hòa mạch thẳng có từ một đến sáu nguyên tử cacbon hoặc gốc hydrocarbon hóa trị một bão hòa mạch nhánh có từ ba đến sáu nguyên tử cacbon, ví dụ, methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, butyl (bao gồm tất cả các dạng đồng phân), pentyl (bao gồm tất cả các dạng đồng phân), và tương tự.

"Alkylen" nghĩa là gốc hydrocarbon hóa trị hai bão hòa mạch thẳng có từ một đến sáu nguyên tử cacbon hoặc gốc hydrocarbon hóa trị hai bão hòa mạch nhánh có từ

ba đến sáu nguyên tử cacbon trừ khi có quy định khác ví dụ, metylen, etylen, propylen, 1-metylpropylen, 2-metylpropylen, butylen, pentylen, và tương tự.

"Alkylsulfonyl" nghĩa là gốc $\text{—SO}_2\text{R}$ trong đó R là alkyl như xác định ở trên , ví dụ, metylsulfonyl, etylsulfonyl, và tương tự.

"Amino" nghĩa là —NH_2 .

"Alkoxy" nghĩa là gốc —OR trong đó R là alkyl như xác định ở trên , ví dụ, metoxy, etoxy, propoxy, hoặc 2-propoxy, *n*-, *iso*-, hoặc *tert*-butoxy, và tương tự.

"Alkoxyalkyl" nghĩa là gốc hydrocacbon hóa trị một mạch thẳng có từ một đến sáu nguyên tử cacbon hoặc gốc hydrocacbon hóa trị một mạch nhánh có từ ba đến sáu cacbon được thế với nhóm alkoxy, (theo một phương án một hoặc hai nhóm alkoxy), như xác định ở trên, ví dụ, 2-metoxyletyl, 1-, 2-, hoặc 3-metoxypropylyl, 2-etoxyletyl, và tương tự.

"Alkoxycarbonyl" nghĩa là gốc —C(O)OR trong đó R là alkyl như xác định ở trên , ví dụ, metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, và tương tự.

"Axylyl" nghĩa là gốc —COR trong đó R là alkyl, haloalkyl, hoặc xycloalkyl, ví dụ, axetyl, propionyl, xyclopropylcarbonyl, và tương tự. Khi R là alkyl, gốc còn gọi ở đây là alkylcarbonyl.

"Xycloalkyl" nghĩa là gốc hydrocacbon hóa trị một bão hòa mạch vòng có từ ba đến mười nguyên tử cacbon trong đó một hoặc hai nguyên tử cacbon có thể được thay bởi nhóm oxo, ví dụ, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl, và tương tự.

"Carboxy" nghĩa là —COOH .

"Halo" nghĩa là flo, clo, bromo, hoặc iodo; theo một phương án flo hoặc clo.

"Haloalkyl" nghĩa là gốc alkyl như xác định ở trên, được thế bằng một hoặc một đến năm nguyên tử halogen (theo một phương án flo hoặc clo,) bao gồm các gốc được

thể bởi các halogen khác nhau, ví dụ, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}(\text{CH}_3)_2$, và tương tự. Khi alkyl được thế chỉ bằng flo, nó có thể được gọi trong sáng chế là floalkyl.

"Haloalkoxy" nghĩa là gốc $-\text{OR}$ trong đó R là haloalkyl như xác định ở trên ví dụ, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, và tương tự. Khi R là haloalkyl trong đó alkyl được thế chỉ bằng flo, nó có thể được gọi trong sáng chế là floalkoxy.

"Hydroxyalkyl" nghĩa là gốc hydrocacbon hóa trị một mạch thẳng có từ một đến sáu nguyên tử cacbon hoặc gốc hydrocacbon hóa trị một mạch nhánh có từ ba đến sáu cacbon được thế với một hoặc hai nhóm hydroxy, với điều kiện là nếu hai nhóm hydroxy có mặt chúng đều không ở trên cùng nguyên tử cacbon. Các ví dụ đại diện bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hydroxymetyl, 2-hydroxyetyl, 2-hydroxypropyl, 3-hydroxypropyl, 1-(hydroxymetyl)-2-metylpropyl, 2-hydroxybutyl, 3-hydroxybutyl, 4-hydroxybutyl, 2,3-dihydroxypropyl, 1-(hydroxymetyl)-2-hydroxyetyl, 2,3-dihydroxybutyl, 3,4-dihydroxybutyl và 2-(hydroxymetyl)-3-hydroxypropyl. Các ví dụ khác bao gồm, nhưng không giới hạn ở, 2-hydroxyetyl, 2,3-dihydroxypropyl, và 1-(hydroxymetyl)-2-hydroxyetyl.

"Heteroxyclyl" nghĩa là nhóm đơn vòng hoặc hai vòng hóa trị một bão hòa hoặc không bão hòa (hai vòng dung hợp hoặc hai vòng bắc cầu) có từ 4 đến 10 nguyên tử trên vòng trong đó một hoặc hai nguyên tử trên vòng là dị nguyên tử được chọn từ N, O, và $\text{S}(\text{O})_n$, trong đó n là số nguyên từ 0 đến 2, nguyên tử trên vòng còn lại là C. Ngoài ra, một hoặc hai nguyên tử cacbon trên vòng trong vòng heteroxyclyl có thể tùy ý được thay bằng nhóm $-\text{CO}$. Đặc biệt hơn là thuật ngữ heteroxyclyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, oxetanyl, pyrrolidino, piperidino, homopiperidino, 2-oxopyrrolidinyl, 2-oxopiperidinyl, morpholino, piperazino, tetrahydropyranyl, thiomorpholino, hexahydropyrol[1,2-a]pyrazin-6(2H)-on-yl, tetrahydro-1H-oxazolo[3,4-a]pyrazin-3(5H)-on-yl, 5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-yl, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octane-yl, và tương tự. Khi vòng heteroxyclyl là không bão hòa nó có thể chứa một hoặc hai liên kết đôi trên vòng với điều kiện là vòng là không thơm

"Heteroxyclylalkyl" nghĩa là gốc $-(\text{alkylen})-\text{R}$ trong đó R là vòng heteroxyclyl như xác định ở ví dụ trên, tetrahydrofuranylmetyl, piperazinylmetyl, morpholinyletyl, và tương tự.

"Heteroxycloamino" nghĩa là nhóm đơn vòng hóa trị một bão hòa hoặc không bão hòa có từ 4 đến 8 nguyên tử trên vòng trong đó một hoặc hai nguyên tử trên vòng là dị nguyên tử được chọn từ N, O, hoặc $\text{S}(\text{O})_n$, trong đó n là số nguyên từ 0 đến 2, nguyên tử trên vòng còn lại là C với điều kiện là ít nhất một trong số các nguyên tử trên vòng là N. Ngoài ra, một hoặc hai nguyên tử cacbon trên vòng trong vòng heteroxycloamino có thể tùy ý được thay bằng nhóm $-\text{CO}$. Khi vòng heteroxycloamino là không bão hòa nó có thể chứa một hoặc hai liên kết đôi trên vòng với điều kiện là vòng không thơm.

"Heteroxycloaminoalkyl" nghĩa là gốc $-(\text{alkylen})-\text{R}$ trong đó R là heteroxycloamino như được mô tả ở trên.

"Heteroaryl" nghĩa là gốc thơm đơn vòng hoặc hai vòng hóa trị một có từ 5 đến 10 nguyên tử trên vòng trong đó một hoặc nhiều, (theo một phương án một, hai, hoặc ba), nguyên tử trên vòng là dị nguyên tử được chọn từ N, O, và S, nguyên tử trên vòng còn lại là carbon. Các ví dụ đại diện bao gồm, nhưng không giới hạn ở, pyrolyl, thienyl, thiazolyl, imidazolyl, furanyl, indolyl, isoindolyl, oxazolyl, isoxazolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, quinoliny, isoquinoliny, pyridiny, pyrimidiny, pyraziny, pyridaziny, triazolyl, tetrazolyl, và tương tự.

"Động vật có vú" như được sử dụng ở đây nghĩa là động vật nhà (như chó, mèo, và ngựa), và người. Theo một phương án, động vật có vú là người.

Sáng chế còn bao gồm tiền thuốc của các hợp chất có công thức (I) (hoặc bất kỳ trong số các phương án của chúng được bộc lộ ở đây) và/hoặc muối được dụng của chúng. Thuật ngữ tiền thuốc nhằm để thể hiện chất mang liên kết cộng hóa trị, mà có khả năng giải phóng thành phần hoạt tính có công thức (I) (hoặc bất kỳ trong số các phương án của chúng được bộc lộ ở đây) khi tiền thuốc được dùng cho đối tượng động vật có vú. Giải phóng thành phần hoạt tính xảy ra *trong cơ thể*. Tiền thuốc có thể được điều chế bằng các kỹ thuật đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực. Các kỹ thuật này

thường cải biến các nhóm chức thích hợp trong hợp chất được cho. Nhóm chức được cải biến này tuy nhiên tái tạo nhóm chức gốc *trong cơ thể* hoặc bằng cách thao tác thông thường. Tiền thuốc của các hợp chất có công thức (I) (hoặc bất kỳ trong số các phương án của chúng được bộc lộ ở đây) bao gồm các hợp chất trong đó hydroxy, amino, carboxylic, hoặc tương tự được cải biến. Các ví dụ của tiền thuốc bao gồm, nhưng không giới hạn ở este (ví dụ, dẫn xuất axetat, format, và benzoat), carbamat (ví dụ, *N,N*-dimetylaminocarbonyl) của hydroxy hoặc nhóm chức amino trong các hợp chất có công thức (I)), amit (ví dụ, trifloaxetyl amino, axetyl amino, và tương tự), và tương tự. Tiền thuốc của các hợp chất có công thức (I) (hoặc bất kỳ trong số các phương án của chúng được bộc lộ ở đây) và/hoặc muối được dụng của chúng cũng thuộc phạm vi của sáng chế.

Sáng chế còn bao gồm dạng đa hình (vô định hình cũng như tinh thể) và dạng đơ tơ ri hóa của các hợp chất có công thức (I) (hoặc bất kỳ trong số các phương án của chúng được bộc lộ ở đây) và/hoặc muối được dụng của chúng.

"Muối được dụng" của hợp chất nghĩa là muối mà là được dụng và có hoạt tính được lý mong muốn của hợp chất bố mẹ. Muối này bao gồm:

muối cộng axit, được tạo thành với axit vô cơ như hydrochloric axit, hydrobromic axit, sulfuric axit, nitric axit, phosphoric axit, và tương tự; hoặc được tạo thành với axit hữu cơ như formic axit, axit axetic, propionic axit, hexanoic axit, xyclopentanepropionic axit, glycolic axit, pyruvic axit, lactic axit, malonic axit, succinic axit, malic axit, maleic axit, fumaric axit, tartaric axit, xitric axit, benzoic axit, 3-(4-hydroxybenzoyl)benzoic axit, xinnamic axit, mandelic axit, metansulfonic axit, etansulfonic axit, 1,2-etandisulfonic axit, 2-hydroxyetansulfonic axit, benzensulfonic axit, 4-clobenzensulfonic axit, 2-naphthalenesulfonic axit, 4-toluensulfonic axit, camphorsulfonic axit, glucoheptonic axit, 4,4'-metylenbis-(3-hydroxy-2-en-1-carboxylic axit), 3-phenylpropionic axit, trimetylaxit axetic, tertiary butylaxit axetic, lauryl sulfuric axit, gluconic axit, glutamic axit, hydroxynaphthoic axit, salicylic axit, stearic axit, muconic axit, và tương tự; hoặc

muối tạo thành khi proton axit có mặt trong hợp chất bố mẹ hoặc là được thay bằng ion kim loại, ví dụ, ion kim loại kiềm, ion kiềm thổ, hoặc ion nhôm; hoặc kết hợp với bazơ hữu cơ như etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, tromethamin, *N*-methylglucamin, và tương tự. Cần hiểu rằng muối được dụng là không độc. Thông tin bổ sung về muối được dụng thích hợp có thể tìm thấy trong *Remington's Pharmaceutical Sciences*, tái bản lần thứ 17, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

Các hợp chất theo sáng chế có thể có tâm không đối xứng. Các hợp chất theo sáng chế chứa nguyên tử được thể không đối xứng có thể được phân lập ở dạng hoạt tính tùy ý hoặc triệt quang. Đã biết trong lĩnh vực cách để điều chế dạng hoạt tính tùy ý, như bằng cách phân giải vật liệu. Tất cả các dạng không đối xứng, đồng phân không đối quang, triệt quang, là dạng riêng lẻ và kết hợp của chúng, thuộc phạm vi sáng chế, trừ khi hóa học lập thể hoặc dạng đồng phân cụ thể được quy định cụ thể.

Một số các hợp chất có công thức (I) nhất định (hoặc bất kỳ trong số các phương án của chúng được bộc lộ ở đây) và/hoặc muối được dụng của chúng có thể tồn tại là chất hồ biến và/hoặc chất đồng phân hình học. Tất cả chất hồ biến có thể và đồng phân *cis* và *trans*, ở dạng riêng lẻ và kết hợp của chúng, thuộc phạm vi sáng chế. Ngoài ra, như được sử dụng ở đây thuật ngữ alkyl bao gồm tất cả các dạng đồng phân có thể của nhóm alkyl này mặc dù chỉ một vài ví dụ được nêu ra. Ngoài ra, khi nhóm mạch vòng như heteroaryl, heterocyclyl được thể, chúng bao gồm tất cả các dạng đồng phân vị trí mặc dù chỉ có một số ví dụ được nêu ra. Ngoài ra, tất cả các dạng hydrat của hợp chất có Công thức (I) (hoặc bất kỳ trong số các phương án của chúng được bộc lộ ở đây) và/hoặc muối được dụng của chúng đều thuộc phạm vi sáng chế.

"Oxo" hoặc "carbonyl" nghĩa là nhóm $=\text{O}$.

"Tùy chọn" hoặc "tùy ý" nghĩa là sau sự kiện hoặc tình huống được mô tả nhưng cần không xảy ra, và mô tả bao gồm trường hợp trong đó sự kiện hoặc tình huống xảy ra và trường hợp trong đó không xảy ra. Ví dụ, "nhóm heterocyclyl tùy ý được thể bằng nhóm alkyl" nghĩa là the alkyl có thể cần không có mặt, và mô tả bao gồm tình

huống trong đó nhóm heteroxyclyl được thế bằng nhóm alkyl và tình huống trong đó nhóm heteroxyclyl không được thế bằng alkyl.

"Chất mang hoặc tá dược được dụng" nghĩa là chất mang hoặc tá dược mà hữu dụng trong điều chế dược phẩm mà thường an toàn, không độc và không sinh học cũng không mong muốn, và bao gồm chất mang hoặc tá dược mà chấp nhận cho mục đích thú y cũng như sử dụng được ở người. "Chất mang/tá dược được dụng" như được dùng trong bản mô tả và yêu cầu bảo hộ bao gồm cả một và nhiều hơn một tá dược này.

Câu "trong đó hai trong số các phần tử thế tùy ý độc lập được chọn từ alkyl, alkoxy, hydroxy, halo, và oxo, và một trong phần tử thế tùy ý là alkyl, xycloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, axyl, haloalkyl, alkylsulfonyl, alkoxycarbonyl, hoặc heteroxyclyl" trong định nghĩa của heteroxyclyl đối với R^c ở Công thức (I) (và câu tương tự ở trong yêu cầu bảo hộ và/hoặc bản mô tả) nghĩa là khi heteroxyclyl được thế bằng một phần tử thế, phần tử thế có thể là bất kỳ trong số phần tử thế tùy ý được liệt kê. Khi vòng heteroxyclyl được thế bằng hai phần tử thế, thì hoặc là cả hai phần tử thế có thể được chọn từ alkyl, alkoxy, hydroxy, halo, và oxo hoặc một trong hai phần tử thế được chọn từ alkyl, alkoxy, hydroxy, halo, và oxo và phần tử thế còn lại được chọn từ alkyl, xycloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, axyl, haloalkyl, alkylsulfonyl, alkoxycarbonyl, và heteroxyclyl. Và khi vòng heteroxyclyl được thế bằng ba phần tử thế, thì hai phần tử thế được chọn từ alkyl, alkoxy, hydroxy, halo, và oxo và phần tử thế thứ ba được chọn từ alkyl, xycloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, axyl, haloalkyl, alkylsulfonyl, alkoxycarbonyl, và heteroxyclyl.

"Điều trị" hoặc "việc điều trị" bệnh bao gồm:

(1) phòng bệnh, tức là dẫn đến triệu chứng lâm sàng của bệnh không phát triển ở động vật có vú mà có thể đã phơi lộ hoặc phơi lộ trước ra bệnh không chưa xuất hiện hoặc thể hiện triệu chứng của bệnh;

(2) ức chế bệnh, tức là, làm dừng hoặc làm giảm sự phát triển của bệnh hoặc triệu chứng lâm sàng của nó; hoặc

(3) giảm bệnh, tức là, dẫn đến sự thoái lui bệnh hoặc triệu chứng lâm sàng của nó.

"Lượng có hiệu quả chữa bệnh" nghĩa là lượng của hợp chất có Công thức (I) (hoặc bất kỳ trong số các phương án của chúng được bộc lộ ở đây), mà, khi dùng cho động vật có vú để điều trị bệnh, đủ để làm điều trị này có tác dụng đối với bệnh. "Lượng có hiệu quả chữa bệnh" sẽ thay đổi phụ thuộc vào hợp chất, bệnh và mức độ trầm trọng của nó và độ tuổi, khối lượng, v.v., của động vật có vú được điều trị.

Các phương án

Theo các phương án 1-24 dưới đây và các phương án hoặc dưới phương án chứa trong đó, sáng chế bao gồm:

1. Hợp chất có Công thức (I) như được xác định trong phương án thứ nhất của khía cạnh thứ nhất nêu trên, bao gồm chất đồng phân E hoặc Z của chúng, và/hoặc muối được dụng của chúng.

2. Hợp chất của phương án 1 và/hoặc muối được dụng của chúng trong đó: R^1 và R^2 độc lập là hydro, alkyl, alkoxy, halolalkyl, hoặc halo;

X là $-O-$, $-CONR-$, $-NRCO-$, hoặc $-NR-CO-NR'$ trong đó R và R' độc lập là hydro hoặc alkyl;

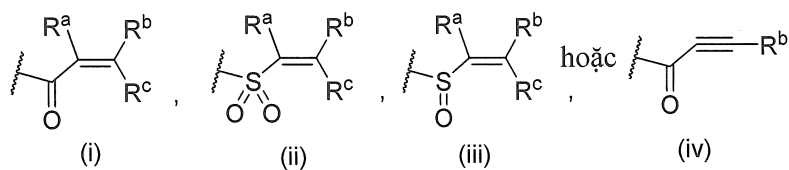
Ar là heteroaryl hoặc phenyl trong đó heteroaryl và phenyl tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, halo, haloalkyl, alkoxy, và hydroxy;

A là $-N-$ hoặc $-CR^3-$ trong đó R^3 là hydro, alkyl, xyclopropyl, halo, haloalkyl, haloalkoxy, alkoxy, hoặc xyano;

Y là liên kết hoặc alkylen;

vòng Z là heteroxycloamino tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, hydroxy, alkoxy, và flo;

R^5 là nhóm có công thức (i), (ii), (iii) hoặc (iv):



trong đó:

R^a là hydro, flo, hoặc xyano; với điều kiện là khi R^a là xyano thì R^b là hydro và R^c không phải là hydro;

R^b là hydro hoặc alkyl; và

R^c là hydro, alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ OH, heteroaryl (tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl và heterocyclyl trong đó heterocyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ halo và alkyl), và $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ (trong đó R^9 và R^{10} độc lập là hydro hoặc alkyl, hoặc R^9 và R^{10} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heterocyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ alkyl và heterocyclyl),

xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ halo, alkyl và aryl,

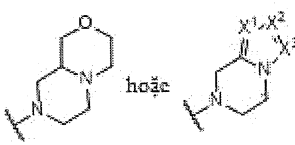
hydroxyalkyl,

alkoxyalkyl,

heterocyclylalkyl, heterocyclyl (trong đó heterocyclyl và heterocyclyl trong heterocyclylalkyl tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba phần tử thế trong đó hai trong số các phần tử thế tùy ý độc lập được chọn từ alkyl, alkoxy, hydroxy, halo, amino, và oxo, và một trong phần tử thế tùy ý là alkyl, hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, axyl, haloalkyl, alkylsulfonyl, alkoxycarbonyl, hoặc heterocyclyl trong đó heterocyclyl được

thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ hydro, alkyl, halo, hydroxy, và alkoxy), hoặc

$-(\text{hoặc len})-\text{NR}^6\text{R}^7$ (trong đó R^6 và R^7 độc lập là hydro, alkyl, haloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, xycloalkyl, hoặc heteroxycyclyl trong đó heteroxycyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, halo, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, axyl, và alkoxycarbonyl; hoặc R^6 và R^7 cùng với nguyên tử

nitơ mà chúng gắn vào tạo thành  trong đó một hoặc hai trong số X^1 , X^2 và X^3 là nitơ và nhóm còn lại là cacbon và vòng tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, haloalkyl, và halo);

và/hoặc muối được dụng của chúng với điều kiện là:

khi A là $-\text{N}-$, sau đó R^a là xyano và R^c là heteroxycloaminolalkyl trong đó heteroxycloamino trong heteroxycloaminoalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, alkoxy, hydroxy, halo, amino, và oxo, và nguyên tử nitơ của heteroxycloamino được thế bằng heteroxycyclyl trong đó heteroxycyclyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ hydro, alkyl, halo, hydroxy, và alkoxy.

3. Hợp chất theo các phương án 1 đến 2 và/hoặc muối được dụng của chúng trong đó A là $-\text{N}-$.

4. Hợp chất theo các phương án 1 đến 2 và/hoặc muối được dụng của chúng trong đó A là $-\text{CR}^3-$. Theo một phương án của phương án 4, R^3 là hydro, metyl, etyl, isopropyl, flo, hoặc clo. Theo phương án thứ hai của phương án 3, R^3 là hydro.

5. Hợp chất theo bất kỳ trong số các phương án 1 đến 4 và các phương án chứa trong đó và/hoặc muối được dụng của chúng trong đó $-\text{X}-\text{Ar}$ được gắn vào cacbon ở vị trí 4 của vòng phenyl, cacbon của vòng phenyl được gắn vào N của vòng ure là vị trí 1.

6. Hợp chất theo bất kỳ trong số các phương án 1 đến 5 và các phương án chứa trong đó và/hoặc muối được dụng của chúng trong đó X là -O-. Trong số phương án 6, theo phương án thứ tư, Ar là heteroaryl hoặc phenyl trong đó heteroaryl và phenyl tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, halo, haloalkyl, alkoxy, và hydroxy. Trong số phương án 6, theo phương án thứ năm, Ar là pyridinyl, pyrimidinyl, thienyl, hoặc pyrazinyl, tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, halo, haloalkyl, alkoxy, và hydroxy. Trong số phương án 6, theo phương án thứ sáu, Ar là phenyl trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, halo, haloalkyl, alkoxy, và hydroxy, tốt hơn là được thế với một hoặc hai flo.

7. Hợp chất theo bất kỳ trong số các phương án 1 đến 6 và các phương án chứa trong đó và/hoặc muối được dụng của chúng trong đó X là -CONR- hoặc -NRCO-. Trong số phương án 6, theo phương án thứ tư, Ar là heteroaryl hoặc phenyl trong đó heteroaryl và phenyl tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, halo, haloalkyl, alkoxy, và hydroxy. Trong số phương án 7, theo phương án thứ năm, Ar là pyridinyl, pyrimidinyl, thienyl, hoặc pyrazinyl, tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, halo, haloalkyl, alkoxy, và hydroxy. Trong số phương án 7, theo phương án thứ sáu, Ar là phenyl trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, halo, haloalkyl, alkoxy, và hydroxy, tốt hơn là một hoặc hai flo.

8. Hợp chất theo bất kỳ trong số các phương án 1 đến 7 và các phương án chứa trong đó và/hoặc muối được dụng của chúng trong đó R^1 và R^2 độc lập là hydro hoặc halo, tốt hơn là hydro hoặc flo, tốt hơn nữa là R^1 và R^2 là hydro hoặc R^1 là hydro và R^2 là flo.

9. Hợp chất theo bất kỳ trong số các phương án 1 đến 8 và các phương án chứa trong đó và/hoặc muối được dụng của chúng trong đó Y là alkylen và vòng Z là pyrrolidinyl, và theo một phương án, pyrrolidin-2-yl hoặc azetidin-3-yl. Trong số phương án 9, theo một phương án, Y là metylen. Trong số phương án 9, theo phương án thứ hai, vòng pyrrolidinyl được gắn ở C2 và hóa học lập thể ở cacbon của vòng pyrrolidinyl được

gắn vào Y là (R) hoặc (S). Trong số phương án 9, là phương án khác, trong đó R⁵ là nhóm có công thức (i) hoặc (iv).

10. Hợp chất theo bất kỳ trong số các phương án 1 đến 9 và các phương án chứa trong đó và/hoặc muối được dụng của chúng trong đó Y là liên kết và vòng Z là pyrrolidinyl hoặc piperidinyl và được gắn vào urê vòng nitơ ở cacbon C-3, nguyên tử nitơ của pyrrolidinyl hoặc piperidinyl là vị trí C-1. Theo một phương án, hóa học lập thể ở cacbon của pyrrolidinyl hoặc piperidinyl được gắn vào nitơ urê vòng là (R).

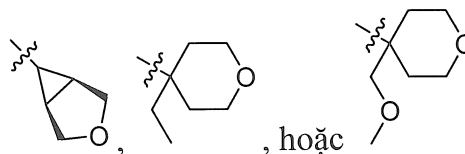
11. Hợp chất theo bất kỳ trong số các phương án 1 đến 10 và các phương án chứa trong đó và/hoặc muối được dụng của chúng trong đó R^a là hydro. Trong số phương án 11, theo một phương án, R⁵ là nhóm có công thức (i). Trong số phương án 11, theo phương án thứ hai, R⁵ là nhóm có công thức (ii) hoặc (iii). Trong số phương án 11, theo phương án thứ ba, R⁵ là nhóm có công thức (iv). Trong số các phương án từ một đến ba của phương án 11, theo một phương án nhỏ R^b và R^c là hydro. Trong số các phương án từ một đến ba của phương án 11, theo một phương án nhỏ khác R^b là hydro và R^c là alkyl hoặc hoặc -(alkylen)-NR⁶R⁷ (trong đó R⁶ và R⁷ độc lập là hydro, alkyl, haloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, xycloalkyl, hoặc heteroxyclyl trong đó vòng heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, halo, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, axyl, và alkoxycarbonyl), tốt hơn là R⁶ và R⁷ độc lập là hydro hoặc alkyl.

12. Hợp chất theo bất kỳ trong số các phương án 1 đến 11 và các phương án chứa trong đó hoặc muối được dụng của chúng trong đó R^a là xyano. Trong số phương án 12, theo một phương án, R⁵ là nhóm có công thức (i). Trong số phương án 12, theo phương án thứ hai, R⁵ là nhóm có công thức (ii) hoặc (iii).

(a) Trong số các phương án một và hai của phương án 12, theo một phương án nhỏ R^c là xycloalkyl, mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ halo, alkyl, alkoxyalkyl và aryl; hoặc trong đó hai phần tử thế liền kề của xycloalkyl cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhóm heteroxyclyl.

Theo một phương án R^c là xyclopropyl, 1-metylxclobutyl, 1-phenylxcyclopropyl, 1-

metylxcyclopropyl, 2,2-difloxcyclopropyl,



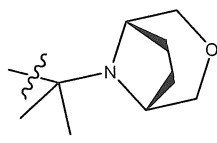
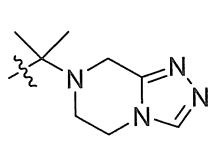
, hoặc .

(b). Trong số các phương án một và hai của phương án 12, theo một phương án nhỏ R^c là alkyl không được thế. Theo một phương án R^c là isopropyl hoặc *tert*-butyl.

(c). Trong số các phương án một và hai của phương án 11, theo một phương án nhỏ R^c là -(alkylen)-NR⁶R⁷ (trong đó R⁶ và R⁷ độc lập là hydro, alkyl, haloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, xycloalkyl, hoặc heteroxyclyl. Theo phương án nhỏ khác R^c là -C(CH₃)₂NH₂, -C(CH₃)₂NHCH₃, -C(CH₃)₂N(CH₃)₂, -C(CH₃)₂NHCH₂CH₃, -C(CH₃)₂NHCH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂NHxyclopropyl, -C(CH₃)₂NH(CH₂)₂OCH₃, -C(CH₃)₂OCH₂CH₃, , -C(CH₃)₂N(CH₂CH₃)(oxetan-3-yl), -C(CH₃)₂N(CH₃)(oxetan-3-yl), hoặc -C(CH₃)₂NH(oxetan-3-yl).

(d) Trong số các phương án một và hai của phương án 12, theo phương án nhỏ khác R^c là heteroxyclylalkyl trong đó heteroxyclyl trong heteroxyclylalkyl tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba phần tử thế trong đó hai trong số các phần tử thế tùy ý độc lập được chọn từ alkyl, alkoxy, hydroxy, halo, amino, và oxo, và một trong phần tử thế tùy ý là alkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, axyl, haloalkyl, alkylsulfonyl, alkoxycarbonyl, hoặc heteroxyclyl trong đó heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, halo, hydroxy, và alkoxy.

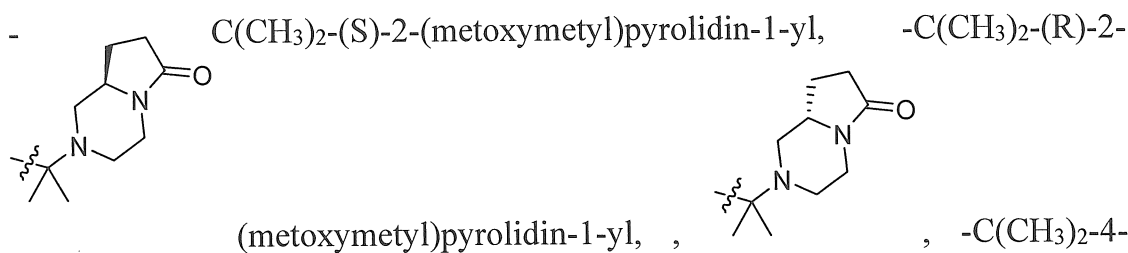
Theo một phương án nhỏ của phương án nhỏ (d), R^c là -C(CH₃)₂morpholin-4-yl, -C(CH₃)₂-4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl, -C(CH₃)₂-4-(1-metyl)piperidin-1-yl,



-C(CH₃)₂-4-etyl-3-oxopiperazin-1-yl,

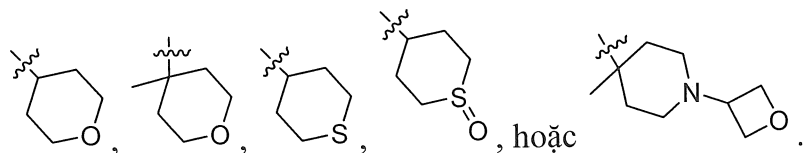
C(CH₃)₂tetrahydropyran-4-yl, -C(CH₃)₂-4-metoxycarbonylpiperazin-1-yl, -C(CH₃)₂-4-(oxetan-4-yl)piperazin-1-yl, -C(CH₃)₂-4-(3-metyloxetan-4-yl)piperazin-1-yl, -C(CH₃)₂-4-*t*-butoxycarbonylpiperazin-1-yl, -C(CH₃)₂-4-axetylpiperazin-1-yl, -C(CH₃)₂-4-metoxycarbonylpiperazin-1-yl, , -C(CH₃)₂-piperazin-1-yl, , -C(CH₃)₂-3,3-

diflopyrolidin-1-yl, , $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-(S)-3-metoxypyrolidin-1-yl}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-(R)-3-metoxypyrolidin-1-yl}$,



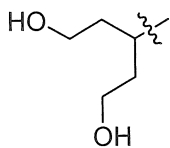
Theo phương án nhỏ thứ hai của phương án nhỏ (d), R^c là heteroxycylalkyl trong đó heteroxycyl trong heteroxycylalkyl được thế bằng heteroxycyl khác trong đó heteroxycyl khác được thế bằng alkyl trên cacbon của heteroxycyl khác.

(e). Trong số các phương án một và hai của phương án 12, theo phương án nhỏ khác nữa R^c là heteroxycyl tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba phần tử thế trong đó hai trong số các phần tử thế tùy ý độc lập được chọn từ alkyl, alkoxy, hydroxy, halo, amino, và oxo, và một trong phần tử thế tùy ý là alkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, axyl, hoặc heteroxycyl. Theo một phương án nhỏ của phương án nhỏ (e), R^c là 3-metyloxetan-3-yl, 3-etyloxetan-3-yl, 3-flooxetan-3-yl, 3-aminooxetan-3-yl, 4-metylpiperidin-4-yl, 3-metylazetidin-3-yl, 1-metylazetidin-3-yl, 4-metyl-4-tetrahydropyranyl hoặc 1,3-dimetylazetidin-3-yl. Theo phương án nhỏ khác (f), R^c là

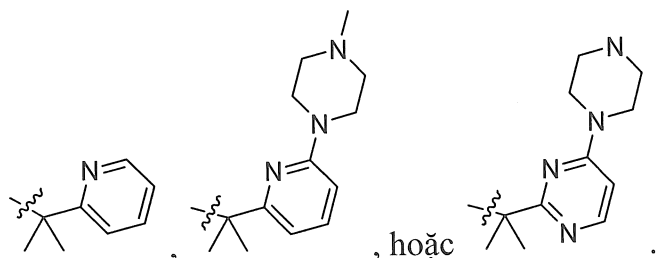


(g) Theo phương án nhỏ khác của phương án 12, R^c là alkyl mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxy, hydroxyalkyl, và heteroaryl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl và

heteroxyclyl trong đó heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ halo và alkyl. Theo phương án khác, R^c là alkyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế hydroxy. Theo phương án khác, R^c là



Theo phương án nhỏ, R^c là alkyl được thế bằng heteroaryl mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl và heteroxyclyl trong đó heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ halo và alkyl. Trong phương án nhỏ này, theo phương án khác, R^c là

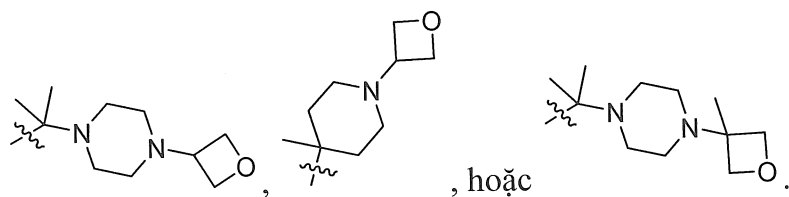


Theo phương án nhỏ khác, R^c là alkyl mà được thế bằng $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, trong đó R^9 và R^{10} độc lập là hydro hoặc alkyl, hoặc R^9 và R^{10} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ alkyl và heteroxyclyl. Trong phương án nhỏ này là phương án trong đó R^9 và R^{10} đều là hydro hoặc alkyl. Theo phương án khác, R^c là $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CONH}_2$ hoặc $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$.

Theo phương án nhỏ khác, R^c là alkyl được thế bằng $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, trong đó R^9 và R^{10} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ alkyl và heteroxyclyl. Trong phương án nhỏ này là phương án trong đó heteroxyclyl được tạo thành bởi R^9 và R^{10} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào là 4-methylpiperazinyl, hoặc 4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl.

13. Các hợp chất theo bất kỳ trong các phương án 3, 5, 6, và 8-10 (tức là, A là -N-; -X-Ar được gắn vào cacbon ở vị trí 4 của vòng phenyl, cacbon của vòng phenyl được gắn vào N của vòng ure là vị trí 1; X là O; Y là liên kết; vòng Z là pyrrolidinyl hoặc piperidinyl và được gắn vào ure vòng nitơ ở cacbon C-3, nguyên tử nitơ của vòng pyrrolidinyl hoặc piperidinyl là C-1; hóa học lập thể ở cacbon của pyrrolidinyl hoặc piperidinyl được gắn vào nitơ mạch vòng là (R)), trong đó R⁵ là nhóm có công thức (i), R^a là xyano, R^b là hydro và R^c là heteroxycylalkyl, trong đó heteroxycyl trong heteroxycylalkyl tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba phần tử thế trong đó hai trong số các phần tử thế tùy ý độc lập được chọn từ alkyl, alkoxy, hydroxy, halo, amino, và oxo, và một trong phần tử thế tùy ý là alkyl, hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, axyl, haloalkyl, alkylsulfonyl, alkoxycarbonyl, hoặc heteroxycyl trong đó heteroxycyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ hydro, alkyl, halo, hydroxy, và alkoxy.

Theo phương án nhỏ của phương án này, R^c là



Các hợp chất đại diện được liệt kê trong Bảng I dưới đây:

Bảng I

Hợp chất #	Tên	MS M+1
1	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-4,4-dimethylpent-2-enitril	537,2
2	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-	565,5

	imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acrylonitril	
3	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-3-(1-methylxyclobutyl)acrylonitril	549,4
4	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-4-methyl-4-morpholinopent-2-enitril	608,3
5	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-4-methyl-4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)pent-2-enitril	663,3
6	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-4-methyl-4-(4-(2,2,2-trifluoethyl)piperazin-1-yl)pent-2-enitril	689,3
7	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-4-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)pent-2-enitril	620,4
8	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-3-xyclobutylacrylonitril	535,4
9	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-4-(4-(2-methoxyethyl)piperazin-1-yl)-4-methylpent-2-enitril	665,3
10	(R)-methyl 4-(5-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-yl)-4-xyano-2-	665,3

	metyl-5-oxopent-3-en-2-yl)piperazin-1-carboxylat	
11	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-6-hydroxy-4-(2-hydroxyetyl)hex-2-ennitril	583,2
12	(S)-2-(2-((4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)metyl)pyrolidin-1-carbonyl)-4,4-dimetyl-pent-2-ennitril	537,0
13	(S)-2-(2-((4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)metyl)pyrolidin-1-carbonyl)-4-metyl-4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)pent-2-ennitril	662,8
14	(S)-2-(2-((4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)metyl)pyrolidin-1-carbonyl)-4-metyl-4-morpholinopent-2-ennitril	607,8
15	(S)-metyl 4-(5-(2-((4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)metyl)pyrolidin-1-yl)-4-xyano-2-metyl-5-oxopent-3-en-2-yl)piperazin-1-carboxylat	665,7
16	(R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-on	456,2
17	(R)-4-amino-1-(1-(but-2-ynoyl)piperidin-3-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-on	468,2
18	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-4-metyl-4-(4-metyl-3-oxopiperazin-1-yl)pent-2-ennitril	635,3
19	2-((R)-3-(4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-4-((3R,5S)-3,5-	635,3

	dimethylpiperazin-1-yl)-4-methylpent-2-enitril	
20	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-3-(tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)acrylonitril	581,2
21	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-4-methyl-4-(3-oxopiperazin-1-yl)pent-2-enitril	621,3
22	(S)-1-((1-acryloylpyrrolidin-2-yl)methyl)-4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-on	455,9
23	(S)-4-amino-1-((1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl)methyl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-on	467,9
24	(R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,6-diflophenoxy)phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-4-methyl-4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)pent-2-enitril	699,3
25	(R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-diflophenoxy)phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-4-methyl-4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)pent-2-enitril	699,2
26	(R)-2-(3-(4-amino-3-(3-flo-4-phenoxyphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-4-methyl-4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)pent-2-enitril	681,4
27	(R)-2-(3-(4-amino-3-(2-flo-4-phenoxyphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-4-methyl-4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)pent-2-enitril	681,3
28	(R)-2-(3-(4-amino-3-(3-methyl-4-phenoxyphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-4-	677,3

	metyl-4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)pent-2-ennitril	
29	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-4-(5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)-4-methylpent-2-ennitril	645,3
30	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-4-methyl-4-(4-(3-metyloxetan-3-yl)piperazin-1-yl)pent-2-ennitril	677,3
31	(R)-2-(3-(6-amino-8-oxo-7-(4-phenoxyphenyl)-7H-purin-9(8H)-yl)piperidin-1-carbonyl)-4-methyl-4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)pent-2-ennitril	663,8
32	(R)-2-(3-(6-amino-8-oxo-7-(4-phenoxyphenyl)-7H-purin-9(8H)-yl)piperidin-1-carbonyl)-3-(4-methyl-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)acrylonitril	635,0
33	(R)-2-(3-(6-amino-8-oxo-7-(4-phenoxyphenyl)-7H-purin-9(8H)-yl)piperidin-1-carbonyl)-4-methyl-4-(4-(3-metyloxetan-3-yl)piperazin-1-yl)pent-2-ennitril	
34	(S)-2-(2-((4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)methyl)pyrolidin-1-carbonyl)-4-methyl-4-(4-methylpiperazin-1-yl)pent-2-ennitril	620,9
35	(S)-2-(2-((4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)methyl)pyrolidin-1-carbonyl)-4-methyl-4-(4-methyl-3-oxopiperazin-1-yl)pent-2-ennitril	635,0
36	(S)-2-(2-((4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)methyl)pyrolidin-1-carbonyl)-4-methyl-4-(methyl(oxetan-3-yl)amino)pent-2-ennitril	607,9

37	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-3-(4-metyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)acrylonitril	579,2
38	(R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2-flophenoxy)phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-4-metyl-4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)pent-2-ennitril	681,3
39	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-3-(1-oxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)acrylonitril	597,2
40	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-4-(4-etyl-3-oxopiperazin-1-yl)-4-metylpent-2-ennitril	649,3
41	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-3-xyclopropylacrylonitril	521,2
42	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-3-(4-metyl-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)acrylonitril	635,3
43	(R)-tert-butyl 4-(5-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-yl)-4-xyano-2-metyl-5-oxopent-3-en-2-yl)piperazin-1-carboxylat	707,5
44	(R)-4-(4-axetylpiperazin-1-yl)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-4-metylpent-2-ennitril	649,3
45	2-((R)-3-(4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-	634,5

	imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-4-((1R,5S)-3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)-4-methylpent-2-enitril	
46	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-3-(1-phenylxyclopropyl)acrylonitril	597,4
47	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-4-methyl-4-(piperazin-1-yl)pent-2-enitril	607,4
48	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-3-(1-methylxyclopropyl)acrylonitril	535,3
49	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-4,4-dimethyl-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-5-oxopent-2-enitril	648,7
50	(R)-5-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-yl)-4-xyano-N,N,2,2-tetramethyl-5-oxopent-3-enamit	593,9
51	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-4,4-dimethyl-5-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)-5-oxopent-2-enitril	690,7
52	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-3-(2,2-difloxyclopropyl)acrylonitril	557,2
53	2-((R)-3-(4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-3-((1R,5S)-3-	563,2

	oxabixyclo[3.1.0]hexan-6-yl)acrylonitril	
54	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-4-methyl-4-(6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl)pent-2-enitril	698,0
55	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-4-methyl-4-(pyridin-2-yl)pent-2-enitril	599,7
56	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-4-methyl-4-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl)pent-2-enitril	698,9
57	(R)-4-amino-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-4-methylpent-2-enitril	538,3
58	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-4-methylpent-2-enitril	628,3
59	2-((R)-3-(4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-4-((S)-3-metoxypyrolidin-1-yl)-4-methylpent-2-enitril	622,2
60	2-((R)-3-(4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-4-((R)-3-metoxypyrolidin-1-yl)-4-methylpent-2-enitril	622,3
61	2-((R)-3-(4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-4-methyl-4-((R)-6-oxohexahydropyrol[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)pent-2-enitril	661,4

62	2-((R)-3-(4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-4-((R)-2-(metoxymetyl)pyrolidin-1-yl)-4-metylpent-2-ennitril	636,4
63	2-((R)-3-(4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-4-((S)-2-(metoxymetyl)pyrolidin-1-yl)-4-metylpent-2-ennitril	636,3
64	2-((R)-3-(4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-4-metyl-4-((S)-6-oxohexahydropyrol[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)pent-2-ennitril	661,3
65	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-3-(4-etyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)acrylonitril	593,2
66	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-3-(4-(metoxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acrylonitril	609,3
67	(R)-4-amino-1-(1-(2-floacryloyl)piperidin-3-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-on	474,1

Đồng phân E hoặc Z theo bất kỳ các hợp chất nào trong Bảng 1, và/hoặc muối được dụng của bất kỳ hợp chất nào trong số chúng các hợp chất cũng được đưa vào trong phạm vi của sáng chế,

Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất sau:

4-amino-1-((3S)-1-(oxiran-2-carbonyl)piperidin-3-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-on;

4-amino-1-(((3S)-1-(2,3-dihydroxypropanoyl)piperidin-3-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-on;

4-amino-1-(((3S)-1-(2-hydroxypropanoyl)piperidin-3-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-on;

(S)-4-amino-1-(1-(3-hydroxypropanoyl)piperidin-3-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-on;

4-amino-1-(((2R)-1-(oxiran-2-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)metyl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-on;

4-amino-1-(((2R)-1-(2,3-dihydroxypropanoyl)pyrrolidin-2-yl)metyl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-on;

4-amino-1-(((2R)-1-(2-hydroxypropanoyl)pyrrolidin-2-yl)metyl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-on; và

(R)-4-amino-1-((1-(3-hydroxypropanoyl)pyrrolidin-2-yl)metyl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-on;

và/hoặc muối được dụng của chúng.

Các hợp chất này có thể được điều chế theo Sơ đồ 4 được đề cập dưới và có cùng lợi ích như các hợp chất có công thức (I).

Sơ đồ tổng hợp chung

Các hợp chất theo sáng chế có thể được tạo ra bằng các phương pháp được mô tả trong các sơ đồ phản ứng thể hiện dưới đây.

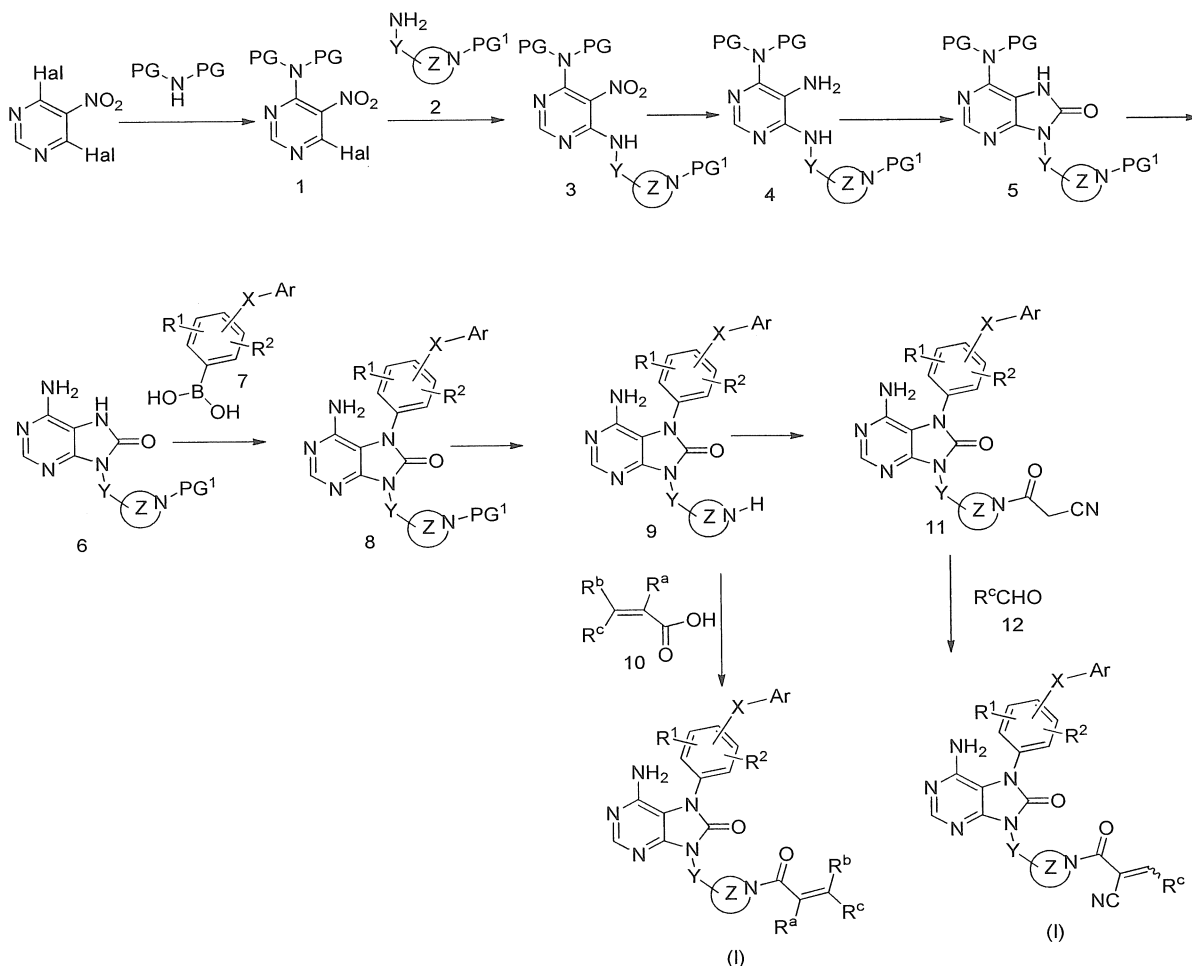
Vật liệu khởi đầu và chất phản ứng được dùng để điều chế các hợp chất hoặc là có từ các nhà cung cấp thương mại như Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wis.), Bachem (Torrance, Calif.), hoặc Sigma (St. Louis, Mo.) hoặc được điều chế bằng phương pháp đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực theo quy trình được đề cập trong

các tài liệu tham khảo như Fieser và Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Tập 1-17 (John Wiley và Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Tập 1-5 và Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Tập 1-40 (John Wiley và Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley và Sons, tái bản lần thứ 4th) và Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989). Các sơ đồ này chỉ là minh họa của một số phương pháp mà nhờ đó các hợp chất theo sáng chế có thể được tổng hợp, và các cải biến trong hỗn hợp đối với các sơ đồ này có thể được thực hiện và sẽ gợi ý cho chuyên gia trong lĩnh vực tham khảo đến sáng chế. Vật liệu khởi đầu và hợp chất trung gian, và thành phẩm của phản ứng có thể được phân lập và được tinh chế nếu muốn sử dụng các kỹ thuật thông thường, bao gồm nhưng không giới hạn ở lọc, chưng cất, tinh thể hóa, sắc ký và tương tự. Các vật liệu này có thể được đặc trưng hóa sử dụng các phương tiện thông thường, bao gồm hằng số vật lý và dữ liệu quang phổ.

Trừ khi có quy định khác đi, các phản ứng được bộc lộ ở đây tiến hành ở áp suất khí quyển qua khoảng nhiệt độ từ khoảng $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ đến khoảng $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, hoặc từ khoảng $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ đến khoảng $125\text{ }^{\circ}\text{C}$ hoặc ở khoảng nhiệt độ phòng (môi trường), ví dụ, khoảng $20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Các hợp chất có công thức (I) trong đó R^5 là nhóm có công thức (i) và các nhóm khác được xác định trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế có thể được điều chế như được minh họa và được mô tả trong Sơ đồ 1 dưới đây.

Sơ đồ 1



Phản ứng của hợp chất dihaloheteroaryl như 4,6-diclo-5-nitropyrimidin với amin có công thức $\text{NH}(\text{PG})_2$ trong đó PG là nhóm bảo vệ amino thích hợp như benzyl tạo ra hợp chất có Công thức 1. Phản ứng được thực hiện trong dung môi hữu cơ thích hợp như dioxan, diclometan, và tương tự. Việc đổi chỗ của nhóm halo thứ hai bởi hợp chất amino có công thức 2 trong đó Y và vòng Z là như được xác định trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế và PG¹ là nhóm bảo vệ amino thích hợp như Boc, tạo ra hợp chất có Công thức 3. Phản ứng được thực hiện trong diclometan, dioxan, tetrahydrofuran, và tương tự với bazơ bổ sung như triethylamin. Các hợp chất có công thức 2 như (R)-tert-butyl 3-aminopiperidin-1-carboxylat, (S)-tert-butyl 3-aminopiperidin-1-carboxylat, (R)-tert-butyl 3-(aminometyl)pyrrolidin-1-carboxylat, (S)-tert-butyl 3-(aminometyl)pyrrolidin-1-carboxylat, (R)-tert-butyl 2-(aminometyl)azetidin-1-carboxylat, và (S)-tert-butyl 2-(aminometyl)azetidin-1-carboxylat, bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực. Nhóm nitro của các hợp chất có công thức 3 có thể bị khử bằng chất phản ứng như Zn và amoni clorua

trong EtOAc hoặc với Fe hoặc SnCl trong dung môi như axit axetic trong EtOH để tạo ra các hợp chất có công thức 4.

Các hợp chất có công thức 4 có thể được vòng hóa để tạo ra benzimidazolon có công thức 5 bằng cách gia nhiệt 4 trong dung môi hữu cơ như dicloetan và tương tự, với carbonyl diimidazol, phosgen hoặc đương lượng phosgen (ví dụ, diphosgen hoặc triphosgen), với sự có mặt của bazơ như trietyl amin, diisopropyletyl amin, và tương tự. Việc loại bỏ nhóm bảo vệ amino PG tạo ra hợp chất có công thức 6. Các điều kiện phản ứng được sử dụng là dựa trên bản chất của nhóm bảo vệ amin. Ví dụ, khi PG là nhóm benzyl nó có thể bị loại ra thông qua hydrat hóa sử dụng xúc tác Pd/C và tương tự với phụ gia như axit axetic để tạo ra hợp chất có Công thức 6. Phản ứng của 6 với aryl boronic axit có công thức 7 trong đó R^1 , R^2 , Ar, và X là như được xác định trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế qua phản ứng liên hợp trung gian đồng (liên hợp Chan-Lam) sử dụng, ví dụ, $Cu(OAc)_2$ làm chất xúc tác trong dung môi như DCM, với phụ gia như TEMP hoặc oxygen và bazơ như pyridin hoặc triethylamin tạo ra hợp chất có Công thức 8. Các hợp chất có công thức 7, ví dụ (4-phenoxyphenyl)boronic axit, 2-[4-(3-flophenoxy)-phenyl]-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan, 4-(4-flophenoxy)phenylboronic axit, 4-(3-flophenoxy)phenylboronic axit, 4-(3,5-diflophenoxy)-phenylboronic axit, 4-(4-clo-2-flophenoxy)phenyl-boronic axit, và 4-(3-(triflometyl)phenoxy)phenyl boronic axit hoặc là bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế từ phenyl halogenua bằng cách trao đổi lithi halogen và dùng với triisopropyl borat.

Tùy ý, hợp chất 8 có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng hợp chất 5 thứ nhất với boronic axit 7, sau đó loại bỏ nhóm bảo vệ amino dưới các điều kiện được mô tả ở trên. Việc loại bỏ nhóm bảo vệ amino PG^1 trong hợp chất 8 tạo ra hợp chất có công thức 9. Các điều kiện phản ứng được sử dụng là dựa trên bản chất của nhóm bảo vệ amin. Ví dụ, khi PG^1 là Boc nó có thể bị loại ra dưới các điều kiện phản ứng thủy phân axit như xử lý với axit như TFA, HCl, và tương tự.

Hợp chất 9 sau đó có thể được chuyển đổi thành hợp chất có Công thức (I) bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực. Ví dụ, các hợp chất có công thức (I) có thể được

điều chế bằng cách liên hợp hợp chất 9 với axit có công thức 10 hoặc axit có nguồn gốc từ hợp chất 10 như axit clorua, trong đó R^a , R^b , và R^c là như được mô tả trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế để tạo ra hợp chất có Công thức (I). Khi hợp chất 10 được sử dụng, phản ứng được thực hiện dưới các điều kiện liên hợp amit tiêu chuẩn như với sự có mặt của HATU, DCC, cacbon diimidazol (CDI) và tương tự. Các hợp chất có công thức 10 hoặc các dẫn xuất axit clorua của chúng bán trên thị trường (ví dụ acryloyl clorua) hoặc chúng có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực, như sản phẩm ngưng tụ của xyanoaxit axetic và aldehyt như isobutyraldehyt hoặc pivaldehyt.

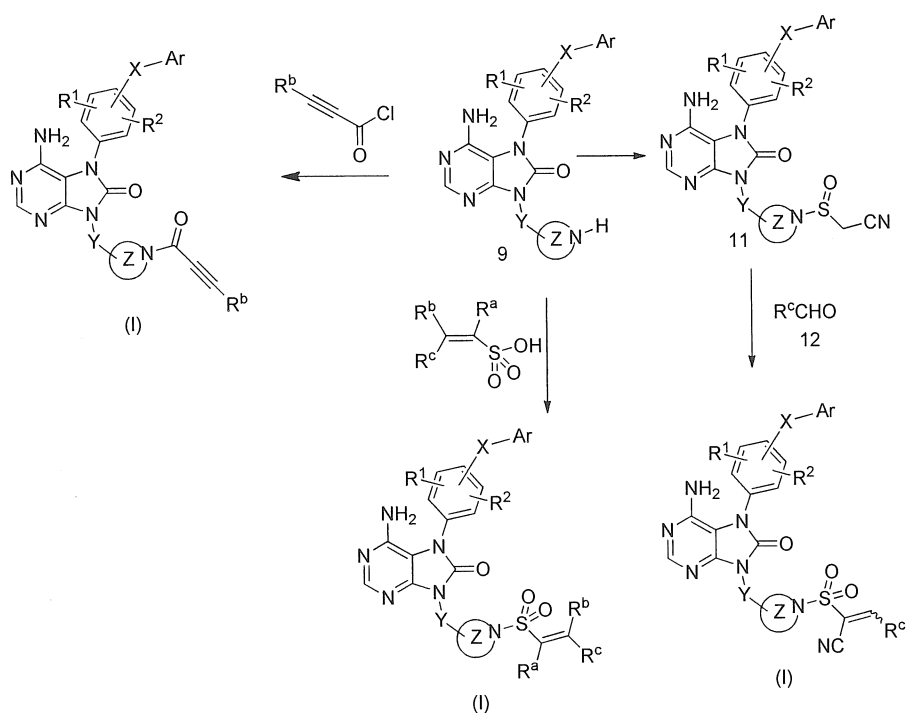
Hợp chất có công thức (I) trong đó R^a là xyano còn được điều chế bằng ngưng tụ thứ nhất hợp chất 9 với 2-xyanoaxit axetic dưới các điều kiện liên hợp amit tiêu chuẩn như cacbon diimidazol (CDI) và tương tự để tạo ra hợp chất có Công thức 11. Ngưng tụ hợp chất có Công thức 11 với aldehyt có công thức $R^c\text{CHO}$ trong đó R^c là như được xác định trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế dưới các điều kiện phản ứng ngưng tụ tiêu chuẩn như sử dụng bazơ như piperidin và tương tự, với sự có mặt hoặc không có mặt axit axetic và tương tự, trong dung môi như etanol và tương tự ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ phòng đến hồi lưu sau đó tạo ra hợp chất có Công thức (I). Các hợp chất có công thức $R^c\text{CHO}$ bán trên thị trường hoặc chúng có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực, ví dụ, axetaldehyt, xyclopropylaldehyt, isobutyraldehyt, 3-metyloxetan-3-carbaldehyt, 2-(dimetylamino)-2-metylpropanal, 2-metyl-2-(1-piperidyl)propanal, tert-butyl (2S)-2-formylpyrrolidin-1-carboxylat và 2-metyl-2-(morpholin-4-yl)propanal được bán trên thị trường. Etoxy-2-metylpropanal được điều chế từ isobutyraldehyt như được mô tả trong Đơn PCT 2007142576. Các hợp chất $R^c\text{CHO}$ trong đó R^c là -(alkylen)- NR^6R^7 có thể được điều chế bằng cách xử lý isobutryaldehyt với brom để tạo ra bromoisobutryaldehyt sau đó đổi chỗ của bromua bằng cách thêm HNR^6R^7 .

Tùy ý, hợp chất 11 có thể còn được ngưng tụ với nhóm tiền chất của $R^c\text{CHO}$ và sau đó được chuyển đổi thành hợp chất có Công thức (I). Ví dụ, hợp chất 11 có thể được ngưng tụ với tert-butyl 2-metyl-1-oxopropan-2-ylcarbammat sau đó loại bỏ nhóm bảo vệ amino để tạo ra hợp chất có Công thức (I) trong đó R^c là 2-aminopropan-2-yl.

Phản ứng ngưng tụ có thể còn được thực hiện bằng cách thêm aldehyt R^cCHO mong muốn với bazơ như pyrrolidin hoặc piperidin có hoặc không có clotrimetylsilan trong diclometan hoặc dung môi thích hợp khác (ví dụ dioxan và etanol). Các hợp chất có công thức (I) trong đó R^5 là nhóm có công thức (ii)-(iv) có thể được điều chế như được mô tả trong sơ đồ 2. Bằng cách tuân theo quy trình được mô tả ở trên và thể hợp chất 9 bằng vật liệu khởi đầu thích hợp, như 2-butynoic axit, vinylsulfonyl clorua, (E)-prop-1-ene-1-sulfonyl clorua, 1-propyn-1-sulfonyl clorua, các hợp chất có công thức (I) có thể thu được.

Tùy ý, để điều chế các hợp chất có công thức (I) trong đó R^5 là nhóm có công thức (ii), các hợp chất có công thức 11 có thể được phản ứng với xyanometansulfonyl clorua, được bán trên thị trường, để tạo ra xyanometylsulfonamit mà có thể được ngưng tụ với các aldehyt có công thức 12 với $TMSCl$ và pyrrolidin để tạo ra các cấu trúc có công thức (I).

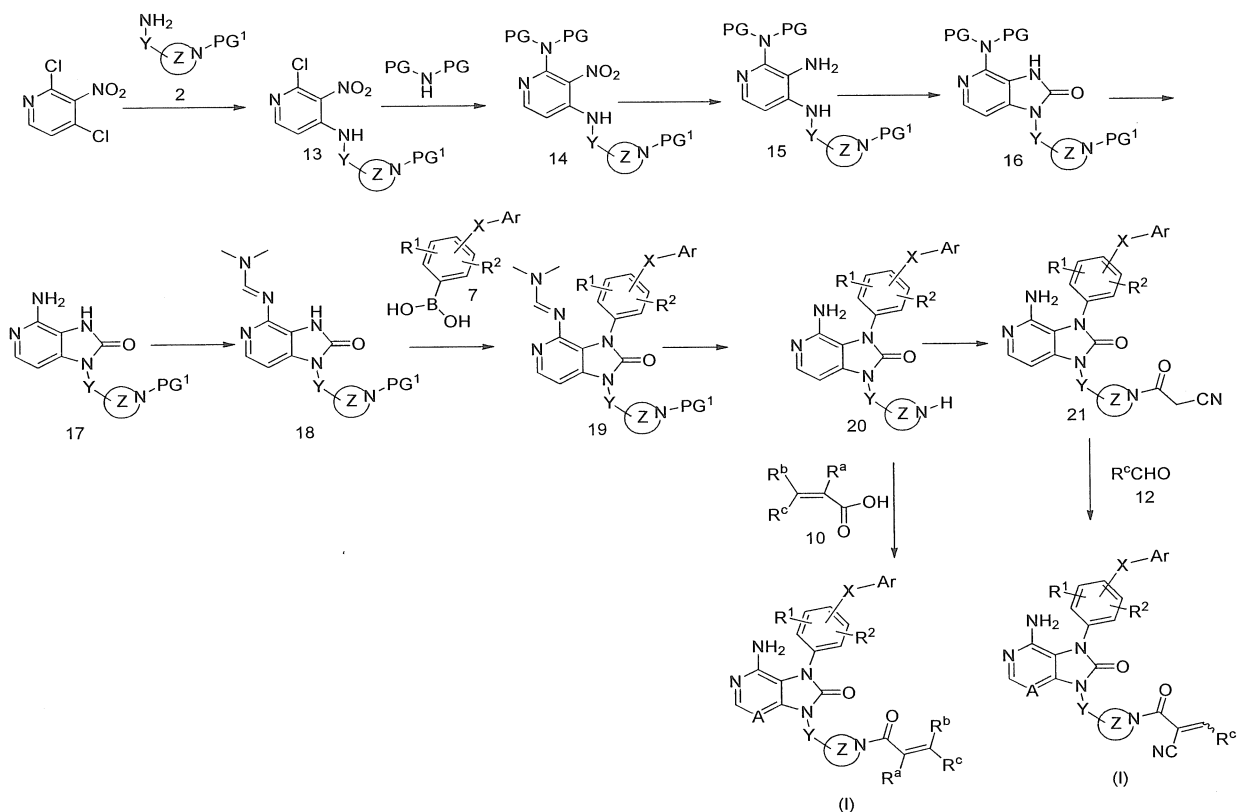
Sơ đồ 2



Các hợp chất có công thức (I) trong đó $A=CH$ có thể được điều chế như được mô tả trong sơ đồ 3. 2,4-diclo-3-nitropyridin có thể được phản ứng đầu tiên với hợp chất amino có công thức 2 trong đó Y và vòng Z là như được xác định trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế và PG^1 là nhóm bảo vệ amino thích hợp như Boc. Phản ứng tiếp theo với amin có công thức $NH(PG)_2$ trong đó PG là nhóm bảo vệ amino thích hợp như 4-metoxymethyl trong dung môi như DMF tạo ra hợp chất có Công thức 14. Khử nhóm nitro bằng cách hydrat hóa với Pd/C hoặc bằng cách khử với Zn, Fe, hoặc SnCl dưới các điều kiện tiêu chuẩn, tạo ra hợp chất có Công thức 15. Ngưng tụ với carbonyldiimidazol hoặc đương lượng phosgen tạo ra ure vòng 16. Liên hợp Chan-Lam có thể được thực hiện ở giai đoạn này và tổng hợp các hợp chất (I) được thực hiện như được mô tả trong Sơ đồ 1.

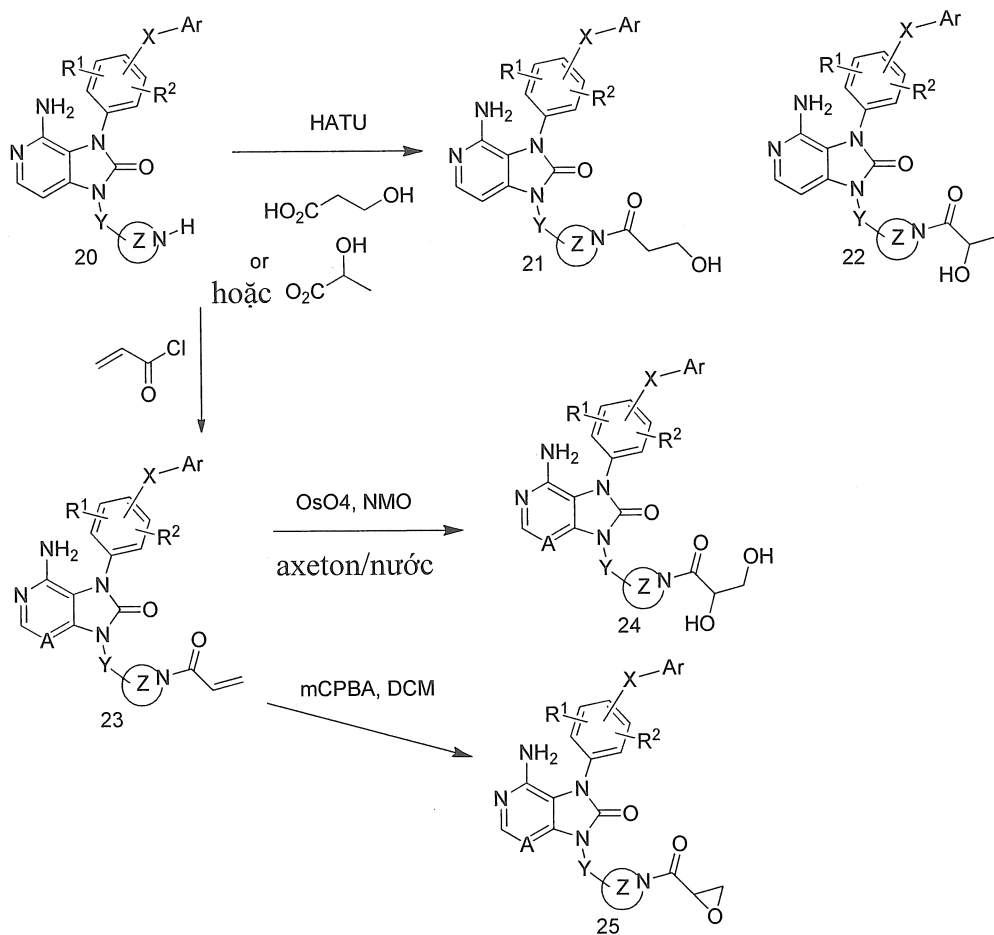
Tùy ý, hợp chất 17 có thể được điều chế bằng cách xử lý ban đầu với axit như TFA để loại cả hai nhóm bảo vệ và sau đó thiết lập nhóm PG^1 (ví dụ Boc). Sau đó xử lý với dimethylformamid dimethylaxetal tạo ra hợp chất có Công thức 18. Phản ứng dưới các điều kiện Chan-Lam như được mô tả ở trên sau đó tạo ra hợp chất 19. Tiếp theo khử bảo vệ bằng cách xử lý 19 với axit như HCl hoặc TFA trong dung môi như Diclometan, dioxan, MeOH, hoặc EtOH tạo ra hợp chất có Công thức 20. Điều chế các hợp chất có công thức (I) sau đó được điều chế theo cách tương tự với các phương pháp được mô tả trong các Sơ đồ 1 và 2.

Sơ đồ 3



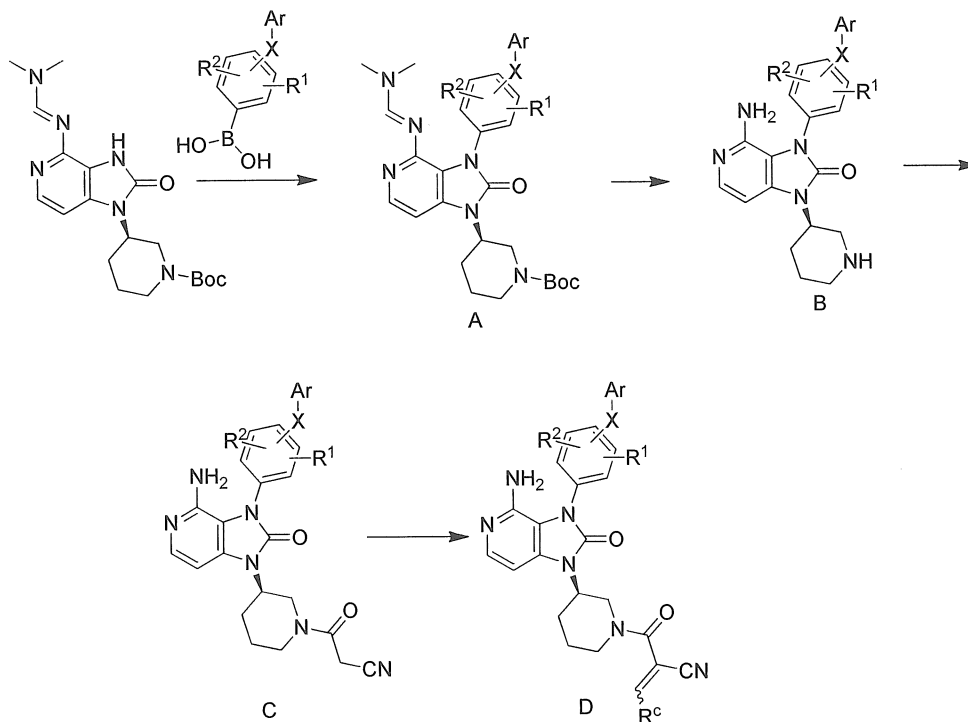
Sơ đồ 4 dưới đây thể hiện việc điều chế các hợp chất có công thức 21, 22, 24, và 25. Liên hợp axit bán trên thị trường như 3-hydroxypropanoic axit hoặc 2-hydroxypropanoic axit (là raxemat hoặc là chất đồng phân (S) hoặc (R)) với hợp chất 20 từ sơ đồ 2 sử dụng chất phản ứng như HATU trong dung môi như DMF tạo ra các hợp chất có công thức 21 và 22 tương ứng. Acryloyl clorua có thể được thêm vào hợp chất 20 trong dung môi như DMF với bazơ như trimetylamin hoặc diisopropyletylamin để tạo ra hợp chất có Công thức 23. Oxy hóa với chất phản ứng như osimi tetroza và N-metyl morpholin oxit (NMO) trong hỗn hợp của axeton và nước tạo ra diol có công thức 24. Hợp chất 25 có thể được điều chế từ hợp chất có Công thức 23 bằng cách oxy hóa với chất oxy hóa như mCPBA trong dung môi như toluen hoặc diclometan hoặc bằng tert-butyl hydro peroxit (TBHP) và xúc tác alkaloit canh-ki-na (Phản ứng epoxit hóa Sharpless).

Sơ đồ 4



Phương pháp chung A

Một số hợp chất khác có thể được điều chế sử dụng phương pháp chung được thể hiện dưới đây.



Bước 1

Đặt vào bình thót cổ đáy tròn 100-mL được sục và duy trì với khí quyển của O₂, aryl boronic axit (1,0 đương lượng), TEA (4,0 đương lượng), Cu(OAc)₂ (0,50 đương lượng), TEMPO (1,10 đương lượng) và sàng mol (4A) (500 mg) trong diclometan (0,1 mM). Dung dịch thu được được khuấy trong 30 phút và sau đó arylboronic axit (2,00 đương lượng) được thêm. Dung dịch thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được cô đặc dưới chân không. Cặn được áp dụng lên cột silica gel tách rửa với diclometan/metanol để tạo ra sản phẩm mong muốn A.

Bước 2

Dung dịch của A (1,0 đương lượng) trong dioxan được thêm hydro clorua(12M). Dung dịch thu được được khuấy trong 3 h ở 85°C trong bể dầu. Phản ứng sau đó được dừng bằng cách thêm natri bicarbonat (bão hòa). Dung dịch thu được được chiết với DCM/MeOH(10:1) và các lớp hữu cơ được kết hợp. Hỗn hợp thu được được rửa với natri clorua bão hòa. Hỗn hợp được làm khô qua natri sulfat khan và được cô đặc dưới chân không. Tạo ra 360 mg (100%) B.

Bước 3

Đặt vào bình thót cổ đáy tròn 50-mL, B (1,0 đương lượng), 2-xyanoaxit axetic (1,0 đương lượng), HATU (1,5 đương lượng), TEA (3,0 đương lượng) và N,N-dimetylformamit (0,1 mMol). Dung dịch thu được được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung dịch thu được được chiết với diclometan và các lớp hữu cơ được kết hợp. Hỗn hợp thu được được rửa với 6x100 mL nước. Hỗn hợp được làm khô qua natri sulfat khan và được cô đặc dưới chân không. Cặn được áp dụng lên cột silica gel với diclometan/metanol để tạo ra hợp chất C.

Bước 4

Đặt vào bình thót cổ đáy tròn C (1,0 đương lượng) mà được hòa tan trong DCM đến nồng độ bằng 0,2M. Dung dịch được làm nguội đến 0 °C, và aldehyt (3,0 đương lượng) được thêm sau đó pyrolidin (6,0 đương lượng) và TMSCl (4,0 đương lượng). Phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 3h hoặc đến khi sm được tiêu thụ. Nước được thêm và các lớp được tách. Lớp hữu cơ được làm khô qua natri sulfat, được lọc và dung môi được loại trong chân không. Tinh chế bằng hoặc là sắc ký silica gel hoặc HPLC điều chế tạo ra các hợp chất mong muốn D. Aldehyt hoặc là được mua trên thị trường, bằng phương pháp được thể hiện dưới đây hoặc bằng phương pháp đã biết trong tài liệu tham khảo (tức là oxy hóa rượu thông qua các điều kiện Swern hoặc với chất oxy hóa như PCC hoặc Dess-Martin periodinan).

Phương pháp chung B

Điều chế aldehyt từ isobutyraldehyt



Dung dịch của 2-metylpropanal (1,0 đương lượng) trong DCM (0,2M) được làm lạnh bằng bể nước đá được thêm brom (1,0 đương lượng) nhỏ giọt. Sau 1 giờ, hầu hết dung môi được loại ra từ dung dịch 2-bromo-2-metylpropanal thu được trong chân

không. Vật liệu này được pha loãng trong DCM (8 ml) ở nhiệt độ phòng và amin (2,0 đương lượng) được thêm. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp được pha loãng với nước muối (30 mL) và các lớp được tách. Lớp hữu cơ được làm khô (MgSO_4), được lọc và được cô đặc để phân lập aldehyt mong muốn mà hoặc là được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo hoặc được tinh chế bằng sắc ký silica gel trước khi sử dụng.

Thử nghiệm

Hoạt tính ức chế BTK, thời gian ổn định của phức liên kết BTK chất ức chế, và khả năng của các hợp chất theo sáng chế để tạo ra liên kết cộng hóa trị không thể đảo ngược hoặc liên kết cộng hóa trị có thể đảo ngược với Cys 481 (UniprotKB Sequence IDQ06187) của BTK có thể được thử sử dụng thử nghiệm *trong ống nghiệm* và/hoặc *trong cơ thể* được mô tả trong Ví dụ Sinh học dưới đây.

Hoạt tính ức chế BTK của hợp chất có công thức (I) và/hoặc muối được dùng của chúng theo sáng chế có thể được thử sử dụng thử nghiệm *trong ống nghiệm* và/hoặc *trong cơ thể* được mô tả trong Ví dụ Sinh học 1, 3, 4, và 5 dưới đây. Việc xác định hoạt tính ức chế kinaza bằng bất kỳ trong số các thử nghiệm này được xem là hoạt tính ức chế kinaza trong phạm vi sáng chế ngay cả khi bất kỳ hoặc tất cả trong số các thử nghiệm khác không tạo ra việc xác định hoạt tính ức chế kinaza.

Không bị ràng buộc bởi lý thuyết thuyết cơ giới cụ thể bất kỳ, theo các phương án trong đó hợp chất theo sáng chế là chất ức chế cộng hóa trị đảo ngược được, tin rằng nhóm xystein sulfhydryl và nguyên tử cacbon tạo thành một phần của liên kết đôi cacbon-cacbon trong nhóm R^5 trong hợp chất có Công thức (I) trong đó R^5 là nhóm có công thức (i), (ii) hoặc (iii) trong đó R^a là xyano, (xem Công thức (I)) có thể tạo thành liên kết cộng hóa trị, đảo ngược được, tức là, không bền, như trong đó Cys 481 của BTK tấn công nguyên tử cacbon thiếu electron của liên kết đôi cacbon-cacbon trong nhóm R^5 liệt kê ở trên trong hợp chất theo sáng chế để tạo ra phụ phẩm thiol.

Theo một số phương án, nguyên tử cacbon thiếu electron của olefin ở xa cacbon được gắn vào nhóm R^a (trong đó R^a là xyano) tức là, nguyên tử cacbon được gắn vào nhóm R^b và R^c (xem Công thức (I) trong các hợp chất theo sáng chế). Do đó, kết hợp

của nhóm R^a (trong đó R^a là xyano) và các gốc "-N-CO-, -NSO₂ hoặc -N-SO-" và gốc olefinic mà chúng liên kết với trong các hợp chất theo sáng chế có thể làm tăng khả năng phản ứng của olefin để tạo ra phụ phẩm thiol với gốc xystein vị trí hoạt tính trong BTK.

Các hợp chất theo sáng chế mà là chất ức chế cộng hóa trị có thể đảo ngược có thể liên kết với BTK theo hai cách khác nhau. Ngoài liên kết cộng hóa trị không bền, được bàn ở trên, chúng được tin là còn tạo ra liên kết không cộng hóa trị (ví dụ, thông qua liên kết van der Waals, liên kết hydro, liên kết kỵ nước, liên kết ưa nước, và/hoặc liên kết nạp tĩnh điện) với BTK, liên kết không cộng hóa trị đủ để ức chế ít nhất một phần hoạt tính kinaza của BTK.

Như được bộc lộ ở đây, liên kết cộng hóa trị không bền xảy ra giữa olefin trong chất ức chế và chuỗi bên thiol gốc xystein 481 ở hoặc gần vị trí trong đó chất ức chế có liên kết không cộng hóa trị nêu trên với BTK.

Để làm chứng, các hợp chất theo sáng chế mà là chất ức chế cộng hóa trị có thể đảo ngược có cả liên kết cộng hóa trị trung gian xystein và liên kết không cộng hóa trị với BTK. Điều này ngược với chất ức chế đảo ngược được không cộng hóa trị mà ức chế BTK chỉ qua liên kết không cộng hóa trị và khoogn có liên kết cộng hóa trị trung gian xystein.

Liên kết của các hợp chất theo sáng chế với BTK theo hai cách trong hỗn hợp được đề cập ở trên tạo ra chất ức chế cộng hóa trị đảo ngược được có tốc độ chậm và thời gian tác động kéo dài, trong một số trường hợp so với chất ức chế cộng hóa trị không đảo ngược được mà không tạo ra phụ phẩm protein không đảo ngược được vĩnh cửu. Sự trong hỗn hợp giữa chất ức chế cộng hóa trị đảo ngược được và không đảo ngược được, đặc biệt là các hợp chất được bộc lộ ở đây, có thể cá biệt hóa sử dụng các thử nghiệm được bộc lộ ở đây.

Nói chung, liên kết liên quan đến chất ức chế mà tạo ra liên kết cộng hóa trị có thể đảo ngược với BTK mà ổn định khi BTK ở các cấu hình nhất định và dễ bị phá vỡ khi BTK ở các cấu hình trong hỗn hợp (trong cả hai trường hợp dưới các điều kiện sinh

lý), trong khi đó tương tác giữa chất ức chế mà tạo ra liên kết cộng hóa trị không thể đảo ngược với BTK là ổn định dưới các điều kiện sinh lý ngay cả khi BTK ở các cấu hình khác nhau.

Liên kết cộng hóa trị có thể đảo ngược thường tạo ra các đặc tính duy nhất liên quan đến thời gian ổn định của hợp chất ở vị trí liên kết chứa xystein. Trong bối cảnh này, thời gian ổn định đề cập đến khoảng thời gian của phức hợp chất-dịch dưới các điều kiện trong hỗn hợp (xem Copeland RA, Pompliano DL, Meek TD. Thời gian ổn định thuốc-dịch và suy ra của nó để tối ưu hóa chì. *Nat. Rev. Drug Discov.* 5(9), 730–739 (2006)).

Sự có mặt của liên kết cộng hóa trị có thể đảo ngược trong chất ức chế cộng hóa trị đảo ngược được như được bộc lộ ở đây có thể dẫn đến thời gian ổn định kéo dài khi so với hợp chất mà không tạo ra liên kết cộng hóa trị với BTK. Theo một phương án được bộc lộ ở đây các hợp chất theo sáng chế mà là chất ức chế cộng hóa trị có thể đảo ngược có thời gian ổn định bằng ít nhất khoảng 1 giờ. Thời gian ổn định có thể được đo sử dụng thử nghiệm chiếm giữ trong môi trường sinh hóa hoặc tế bào (xem Ví dụ Sinh học 2 và 9 dưới đây). Ngoài ra, thời gian ổn định có thể được đo sử dụng thử nghiệm chức năng sau thời gian rửa trôi được xác định.

Các hợp chất mà tạo ra liên kết cộng hóa trị không thể đảo ngược trong chất ức chế cộng hóa trị không đảo ngược được có cùng đặc điểm thời gian ổn định kéo dài này nhưng tuy nhiên có thể khác biệt với chất ức chế cộng hóa trị đảo ngược được sử dụng thử nghiệm tính đảo ngược. Khả năng của hợp chất theo sáng chế để tạo ra liên kết cộng hóa trị đảo ngược được hoặc không đảo ngược được với Cys481 của BTK, có thể được xác định bằng các thử nghiệm được mô tả trong Ví dụ Sinh học 2, 6-8 dưới đây. Việc xác định khả năng đảo ngược liên kết của liên kết cộng hóa trị giữa gốc xystein và liên kết olefinic của hợp chất theo sáng chế bằng bất kỳ trong số các Ví dụ Sinh học 2, 6-8 dưới đây được xem là liên kết đảo ngược được trong phạm vi sáng chế ngay cả khi một hoặc cả hai trong số các phương pháp khác không tạo ra xác định khả năng đảo ngược liên kết.

Việc cho dùng và Dược phẩm

Nói chung, các hợp chất theo sáng chế sẽ được dùng với lượng có hiệu quả chữa bệnh bằng bất kỳ trong số các phương pháp cho dùng được chấp nhận đối với các chất mà có hữu ích tương tự. Lượng có hiệu quả chữa bệnh của các hợp chất có công thức (I) có thể nằm trong khoảng từ khoảng 0,01 đến khoảng 500 mg mỗi kg trọng lượng cơ thể bệnh nhân mỗi ngày, mà có thể được dùng ở đơn liều hoặc đa liều. Theo một phương án, mức liều dùng sẽ là khoảng 0,1 đến khoảng 250 mg/kg mỗi ngày. Theo phương án khác mức liều dùng sẽ là khoảng 0,5 đến khoảng 100 mg/kg mỗi ngày. Mức liều dùng thích hợp có thể là khoảng 0,01 đến khoảng 250 mg/kg mỗi ngày, khoảng 0,05 đến khoảng 100 mg/kg mỗi ngày, hoặc khoảng 0,1 đến khoảng 50 mg/kg mỗi ngày. Trong khoảng này liều dùng có thể là khoảng 0,05 đến khoảng 0,5, khoảng 0,5 đến khoảng 5 hoặc khoảng 5 đến khoảng 50 mg/kg mỗi ngày. Để dùng qua đường miệng, chế phẩm có thể được tạo ra dưới dạng viên nén chứa khoảng 1,0 đến khoảng 1000 miligam thành phần hoạt tính, cụ thể là khoảng 1,0, 5,0, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900, và 1000 miligam thành phần hoạt tính. Lượng thực tế của hợp chất theo sáng chế, tức là, thành phần hoạt tính, sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố như mức độ trầm trọng của bệnh được điều trị, tuổi tác và sức khỏe tương đối của đối tượng, hiệu lực của hợp chất được sử dụng, đường và dạng dùng, và các yếu tố khác.

Nói chung, các hợp chất theo sáng chế sẽ được dùng làm dược phẩm bằng bất kỳ một trong số các đường sau đây: dùng qua đường miệng, toàn thân (ví dụ, áp da, trong mũi hoặc by thuốc đạn), hoặc ngoài ruột (ví dụ, trong cơ, trong tĩnh mạch hoặc dưới da). Cách dùng được ưu tiên là sử dụng qua đường miệng chế độ liều dùng hàng ngày thích hợp, mà có thể được điều chỉnh theo mức độ khó chịu. Chế phẩm có thể ở dạng viên nén, thuốc viên, viên nang, bán rắn, bột, chế phẩm giải phóng duy trì, dung dịch, huyền phù, cồn ngọt, sol khí, hoặc bất kỳ chế phẩm thích hợp khác.

Việc chọn chế phẩm phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau như cách dùng thuốc (ví dụ, để dùng qua đường miệng, phối phẩm dưới dạng viên nén, thuốc viên hoặc viên nang là được ưu tiên) và sinh khả dụng của chất thuốc. Gần đây, dược phẩm đã được phát triển đặc biệt đối với thuốc mà thể hiện sinh khả dụng kém dựa trên nguyên tắc là sinh khả dụng có thể tăng nhờ tăng diện tích bề mặt tức là, giảm kích thước hạt. Ví dụ,

Sáng chế Mỹ số 4,107,288 mô tả được phẩm có hạt với kích thước nằm trong khoảng từ 10 đến 1,000 nm trong đó vật liệu hoạt tính được hỗ trợ trên ma trận liên kết chéo của các đại phân tử. Sáng chế Mỹ số 5,145,684 mô tả việc sản xuất được phẩm trong đó chất thuốc được tán bột thành hạt nano (kích thước hạt trung bình bằng 400 nm) với sự có mặt của chất biến đổi bề mặt và sau đó được phân tán trong môi trường lỏng để tạo ra được phẩm mà thể hiện sinh khả dụng cao đáng kể. Sinh khả dụng của thuốc mà phân hủy ở pH dạ dày có thể tăng bằng cách cho dùng thuốc này trong phối phẩm mà giải phóng thuốc trong tá tràng.

Chế phẩm bao gồm nói chung, hợp chất có Công thức (I) và/hoặc muối được dụng của chúng kết hợp với tá dược được dụng như chất liên kết, chất hoạt động bề mặt, chất pha loãng, chất tạo đệm, chất chống dính, chất trượt, polyme ưa nước hoặc kỵ nước, chất làm chậm, tác nhân làm ổn định hoặc chất ổn định, chất phân rã hoặc chất siêu phân rã, chất chống oxy hóa, chất chống tạo bọt, chất độn, hương vị, màu, chất bôi trơn, chất hấp thụ, chất bảo quản, chất làm mềm, hoặc chất tạo ngọt, hoặc hỗn hợp của chúng, mà tạo điều kiện xử lý hợp chất có công thức (I) (hoặc các phương án của chúng được bộc lộ ở đây) và/hoặc muối được dụng của chúng trong chế phẩm mà có thể được sử dụng trong lĩnh vực dược. Bất kỳ trong số các kỹ thuật đã biết và các tá dược có thể được sử dụng khi thích hợp và như được hiểu trong lĩnh vực, xem ví dụ, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, tái bản lần thứ hai một, (Pharmaceutical Press, 2005); Liberman, H. A., Lachman, L., và Schwartz, J.B. Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Tập 1-2 Taylor và Francis 1990; và R.I. Mahato, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, tái bản lần thứ hai (Taylor & Francis, 2012).

Theo các phương án nhất định, phối phẩm có thể bao gồm một hoặc nhiều chất điều chỉnh độ pH hoặc chất tạo đệm, ví dụ, axit như axit axetic, boric, xitric, fumaric, maleic, tartaric, malic, lactic, phosphoric và hydrochloric; bazơ như natri hydroxit, natriphosphat, natri borat, natri xitrat, natriaxetat, natrilactat và tris-hydroxymetylaminometan; và đệm như xitrat/dextroza, natri bicarbonat, amoni clorua, và tương tự. Các đệm này được dùng làm bazơ có thể có ion đối khác so với natri, ví

dù, natri, magie, canxi, amoni, hoặc ion đối khác. Các axit, bazơ và đệm này bao gồm với lượng cần để duy trì pH của chế phẩm trong khoảng chấp nhận được.

Theo các phương án nhất định, phối phẩm có thể còn bao gồm một hoặc nhiều muối với lượng cần để mang nồng độ osmol/dung dịch của chế phẩm đến khoảng chấp nhận được. Các muối này bao gồm các muối có cation natri, natri hoặc amoni và anion clorua, xitrat, ascorbat, borat, phosphat, bicarbonat, sulfat, thiosulfat hoặc bisulfit; các muối thích hợp bao gồm natri clorua, natri clorua, natri thiosulfat, natri bisulfit và amoni sulfat.

Theo các phương án nhất định, phối phẩm có thể còn bao gồm một hoặc nhiều chất chống tạo bọt để giảm sự tạo bọt trong quá trình xử lý mà có thể tạo ra sự đông sự phân tán nước, bọt trong màng hoàn thiện, hoặc thường làm hỏng quá trình xử lý. Các chất chống tạo bọt ví dụ bao gồm nhũ tương silicon hoặc sorbitan sesquoleat.

Theo các phương án nhất định, phối phẩm có thể còn bao gồm một hoặc nhiều chất chống oxy hóa, như chất chống oxy hóa không thiol, ví dụ, hydroxytoluen butyl hóa (BHT), natri ascorbat, axit ascorbic hoặc dẫn xuất của nó, và tocopherol hoặc dẫn xuất của nó. Theo các phương án nhất định, chất chống oxy hóa làm tăng tính ổn định hóa học trong đó yêu cầu. Các chất khác như axit xitric hoặc muối xitrat hoặc EDTA có thể còn được thêm để oxy hóa chậm.

Theo các phương án nhất định, phối phẩm có thể còn bao gồm một hoặc nhiều chất bảo quản để ức chế hoạt tính của vi khuẩn. Các chất bảo quản thích hợp bao gồm chất chứa thủy ngân như merfen và thiomersal; clo dioxit được làm ổn định; và các hợp chất amoni bậc bốn như benzalkonium clorua, xetyltrimetylamoni bromua, và xetylpyridini clorua.

Theo các phương án nhất định, phối phẩm có thể còn bao gồm một hoặc nhiều chất liên kết. Liên kết tạo ra chất lượng kết dính và bao gồm, ví dụ, axit alginic và muối của chúng; dẫn xuất xenluloza như carboxymetylxenluloza, metyloxenluloza (ví dụ, Metocel®), hydroxypropylmetylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza (ví dụ, Klucel®), etyloxenluloza (ví dụ, Ethocel®), và

xenluloza vi tinh thể (ví dụ, Avicel®); dextroza vi tinh thể; amyloza; magie nhôm silicate; polysaccarit axit; bentonit; gelatin; polyvinyl-pyrrolidon/vinyl axetat copolyme; crosspovidon; povidon; tinh bột; tinh bột hồ hóa trước; tragacan, dextrin, đường, như sucroza (ví dụ, Dipac®), glucoza, dextroza, molaza, manitol, sorbitol, xylitol (ví dụ, Xylitab®), và lactoza; gồm tự nhiên hoặc tổng hợp như keo, tragacan, chất nhầy gồm ghatti của vỏ isapol, polyvinylpyrrolidon (ví dụ, Polyvidone® CL, Kollidon® CL, Polyplasdone® XL-10), arabogalactan thông, Veegum®, polyetylen glycol, polyetylen oxit, sáp, natri alginat, và tương tự.

Theo các phương án nhất định, phối phẩm có thể còn bao gồm chất phân tán và/hoặc chất điều biến độ nhớt. Chất phân tán và/hoặc chất điều biến độ nhớt bao gồm các vật liệu mà kiểm soát sự khuếch tán và đồng nhất của thuốc qua môi trường lỏng hoặc phương pháp tạo hạt hoặc phương pháp trộn. Theo một số phương án, các chất này còn tạo điều kiện cho tính hiệu quả bao hoặc xói mòn ma trận. Các chất tạo điều kiện khuếch tán/các chất phân tán ví dụ bao gồm, ví dụ, polyme ưa nước, chất điện phân, Tween®60 hoặc 80, PEG, polyvinylpyrrolidon (PVP; được bán trên thị trường dưới tên Plasdone®), và chất phân tán trên cơ sở carbohydrat như, ví dụ, hydroxypropyl xenluloza (ví dụ, HPC, H--PC-SL, và HPC-L), hydroxypropyl metylxenluloza (ví dụ, HPMC K100, RPMC K4M, HPMC K15M, và HPMC K100M), carboxymetylxenluloza natri, metylxenluloza, hydroxyetyl-xenluloza, hydroxypropyl-xenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza phtalat, hydroxypropyl-metylxenluloza axetat stearat (HPMCAS), xenluloza không tinh thể, polyetylen oxit, magie nhôm silicat, trietanolamin, polyvinyl alcohol (PVA), vinyl pyrrolidon/vinyl axetat copolyme (S630), 4-(1,1,3,3-tetrametylbutyl)-phenol polyme với etylen oxit và formaldehyt (còn gọi là tyloxapol), poloxame (ví dụ, Pluronic F68®, F88®, và F10®8, mà là copolyme khối của etylen oxit và propylen oxit); và poloxamin (ví dụ, Tetronic 908®, còn gọi là Poloxamin 908®, mà là copolyme khối bốn chức năng dẫn xuất từ việc thêm tuần tự propylen oxit và etylen oxit vào etylendiamin (BASF Corporation, Parsippany, N.J.)), polyvinylpyrrolidon K12, polyvinylpyrrolidon K17, polyvinylpyrrolidon K25, hoặc polyvinylpyrrolidon K30, polyvinylpyrrolidon/vinyl axetat copolyme (S-630), polyetylen glycol, ví dụ, polyetylen glycol có thể có khối lượng phân tử bằng khoảng 300 đến

khoảng 6000, hoặc khoảng 3350 đến khoảng 4000, hoặc khoảng 7000 to 5400, natri carboxymethylxenluloza, metylxenluloza, polysorbat-80, natri alginat, gồm, như, ví dụ, gồm tragacan và gồm keo, gồm guar, xanthan, bao gồm gồm xanthan, đường, nhựa xenluloza, như, ví dụ, natri carboxymethylxenluloza, metylxenluloza, natri carboxymethylxenluloza, polysorbat-80, natri alginat, polyetoxylated sorbitan monolaurat, sorbitan monolaurat polyetoxyl hóa, povidon, carbome, rượu polyvinyl (PVA), anginit, chitosan và kết hợp của chúng. Chất tạo dẻo như xenluloza hoặc trietyl xenluloza còn có thể được dùng làm chất phân tán. Chất phân tán đặc biệt là hữu dụng trong phân tán liposome và phân tán tự nhũ hóa là dimyristoyl phosphatidyl colin, colin phosphatidyl tự nhiên từ trứng, phosphatidyl glyxerol tự nhiên từ trứng, cholesterol và isopropyl myristat. Nói chung, các mức chất liên kết bằng khoảng 10 đến khoảng 70% được dùng trong chế phẩm viên nang gelatin được độn bột. Mức sử dụng chất liên kết trong phối phẩm thay đổi bất kể nén trực tiếp, tạo hạt ướt, đầm lặn, hoặc sử dụng các tá dược khác như chất độn mà bản thân nó có thể đóng vai trò như chất liên kết trung bình. Người phối chế trong lĩnh vực có thể xác định mức chất liên kết cho chế phẩm, nhưng mức sử dụng chất liên kết bằng đến 90% và cơ bản hơn là đến 70% trong chế phẩm viên nén là thông thường.

Theo các phương án nhất định, phối phẩm có thể còn bao gồm một hoặc nhiều chất pha loãng mà đề cập đến các hợp chất hóa học mà được sử dụng để pha loãng hợp chất có lợi trước khi phân phối. Các chất pha loãng còn có thể được sử dụng để ổn định các hợp chất vì chúng có thể tạo ra môi trường ổn định hơn. Các muối được hòa tan trong dung dịch đệm (mà có thể còn tạo ra sự kiểm soát pH hoặc duy trì) được sử dụng làm chất pha loãng trong lĩnh vực, bao gồm, nhưng không giới hạn ở dung dịch nước muối đệm phosphat. Theo các phương án nhất định, chất pha loãng làm tăng khối chế phẩm để tạo điều kiện nén hoặc tạo ra khối đủ để trộn đồng nhất để làm đầy viên nang. Các hợp chất này bao gồm ví dụ, lactoza, tinh bột, manitol, sorbitol, dextroza, xenluloza vi tinh thể như Avicel®; canxiphosphat dibazơ, dicanxiphosphat dihydrat; tricanxiphosphat, canxiphosphat; lactoza kha, lactoza sấy phun; tinh bột hồ hóa trước, đường nén, như Di-Pac® (Amstar); hydroxypropyl-metylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza axetat stearat, chất pha loãng trên cơ sở sucroza, đường

bánh kẹo; canxi sulfat monohydrat đơn bazơ, canxi sulfat dihydrat; canxilactat trihydrat, dextrat; chất rắn ngũ cốc thủy phân, amyloza; xenluloza nghiền bột, canxi carbonat; glyxin, cao lạnh; manitol, natri clorua; inositol, bentonit, và tương tự.

Theo các phương án nhất định, phối phẩm có thể còn bao gồm một hoặc nhiều chất phân rã mà bao gồm cả sự tan rã và phân tán của dạng liều dùng khi tiếp xúc với dịch dạ dày ruột. Tác nhân phân rã hoặc chất phân rã tạo điều kiện tan rã hoặc phân rã chất. Các ví dụ của tác nhân phân rã bao gồm tinh bột, ví dụ, tinh bột tự nhiên như tinh bột ngô hoặc tinh bột khoai tây, tinh bột hồ hóa trước như National 1551 hoặc natri tinh bột glycolat như Promogel® hoặc Explotab®, xenluloza như sản phẩm gỗ, xenluloza methyl tinh thể, ví dụ, Avicel®, Avicel® PH101, Avicel® PH 102, Avicel® PH105, Elceme® P100, Emcocel®, Vivacel®, và Solka-Floc®, methylxenluloza, croscarmeloza, hoặc xenluloza liên kết chéo, như natri carboxymethyl-xenluloza liên kết chéo (Ac-Di-Sol®), carboxymethylxenluloza liên kết chéo, hoặc croscarmeloza liên kết chéo, tinh bột liên kết chéo như natri tinh bột glycolat, polyme liên kết chéo như crosspovidon, polyvinylpyrrolidon liên kết chéo, alginat như axit alginic hoặc muối của alginic axit như natri alginat, đất sét như Veegum® HV (magie nhôm silicat), gôm như aga, gua, minh quyết, Karaya, pectin, hoặc tragacan, natri tinh bột glycolat, bentonit, bột biển tự nhiên, chất hoạt động bề mặt, nhựa như nhựa trao đổi cation, cùi chanh, natri lauryl sulfat, natri lauryl sulfat trong tinh bột kết hợp, và tương tự.

Theo các phương án nhất định, phối phẩm có thể còn bao gồm chất giúp xói mòn. Chất giúp xói mòn bao gồm vật liệu mà kiểm soát sự xói mòn của vật liệu cụ thể trong dịch dạ dày ruột. Chất giúp xói mòn thường là đã biết với chuyên gia trong lĩnh vực. Chất giúp xói mòn ví dụ bao gồm, ví dụ, polyme ưa nước, chất điện phân, protein, peptit, và axit amin.

Theo các phương án nhất định, phối phẩm có thể còn bao gồm một hoặc nhiều chất độn mà bao gồm các hợp chất như lactoza, canxi carbonat, canxiphosphat, canxiphosphat dibazơ, canxi sulfat, xenluloza vi tinh thể, bột xenluloza, dextroza, dextrat, dextran, tinh bột, tinh bột hồ hóa trước, sucroza, xylitol, lactitol, manitol, sorbitol, natri clorua, polyetylen glycol, và tương tự.

Theo các phương án nhất định, phối phẩm có thể còn bao gồm một hoặc nhiều chất tạo mùi và/hoặc chất làm ngọt ví dụ, siro keo, axesulfam K, alitam, hồi, táo, aspartam, chuối, quả mọng kem Bavarian, lý chua đen, kẹo làm bằng bơ đun với đường, canxi xitrat, long não, caramen, anh đào, sô cô la kem anh đào, quế, kẹo cao su, chanh, rượu pân chanh, kem chanh, kẹo bông, ca cao, cola, anh đào lạnh, chanh lạnh, đường hóa học, xylamat, dextroza, cây khuynh diệp, eugenol, fructoza, rượu pân hoa quả, gừng, glyxyrrhetinat, siro glyxyrrhiza (cam thảo), nho, bưởi, mật ong, isomalt, chanh, chanh lá cam, kem chanh, monoamoni glyrrhizinat, maltol, manitol, cây thích, thực quỳ, menthol, kem bạc hà, quả mọng hỗn hợp, neohesperidin DC, neotam, cam, lê, đào, bạc hà, kem bạc hà, bột, mâm xôi, bia vị rễ cây, rượu rum, saccharin, safrol, sorbitol, bạc hà lục, kem bạc hà lục, dâu tây, kem dâu tây, cỏ ngọt, sucraloza, sucroza, natri saccharin, saccharin, aspartam, axesulfam natri, manitol, talin, sylitol, sucraloza, sorbitol, kem Thụy Sĩ, tagatoza, quýt, thaumatin, mút quả thập cẩm, vani, óc chó, dừa, anh đào đại, cây lộc đề, xylitol, hoặc kết hợp bất kỳ của các thành phần tạo mùi này, ví dụ, hồi-menthol, anh đào-hồi, quế-cam, anh đào-quế, sô cô la – bạc hà, mật ong-chanh, chanh-chanh lá cam, chanh-bạc hà, menthol-khuynh diệp, cam-kem, vani-bạc hà, và hỗn hợp của chúng.

Theo các phương án nhất định, phối phẩm có thể còn bao gồm một hoặc nhiều chất bôi trơn và chất trượt mà là các hợp chất ngăn ngừa, làm giảm hoặc ức chế sự kết dính hoặc ma sát của vật liệu. Các chất bôi trơn ví dụ bao gồm, ví dụ, axit stearic, canxi hydroxit, bột tan, natri stearyl lumerat, hydrocacbon như dầu khoáng, hoặc dầu thực vật hydro hóa như dầu đậu tương hydro hóa, axit béo cao và kim loại kiềm của chúng và muối kim loại kiềm thổ, như nhôm, canxi, magie, kẽm, axit stearic, natri stearat, glyxerol, bột tan, sáp, axit boric, natri benzoat, natriaxetat, natri clorua, leuxin, polyetylen glycol (ví dụ, PEG4000) hoặc metoxypolyetylen glycol như Carbowax®, natri oleat, natri benzoat, glyxeryl behenat, polyetylen glycol, magie hoặc natri lauryl sulfat, silic dioxit keo như Syloid®, Cab-O-Sil®, tinh bột như tinh bột ngô, dầu silicone, chất hoạt động bề mặt, và tương tự.

Theo các phương án nhất định, phối phẩm có thể còn bao gồm một hoặc nhiều chất tạo dẻo mà là các hợp chất được dùng để làm mềm chất bao giải phóng bao ruột

hoặc trì hoãn để cho chúng ít vỡ. Chất tạo dẻo thích hợp bao gồm, ví dụ, polyetylen glycol như PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350, và PEG 800, axit stearic, propylen glycol, axit oleic, trietyl xitrat, dibutyl sebacat, trietyl xenluloza và triaxetin. Theo một số phương án, chất tạo dẻo còn có thể thực hiện chức năng như chất phân tán hoặc chất thấm ướt.

Theo các phương án nhất định, phối phẩm có thể còn bao gồm một hoặc nhiều chất làm tan mà bao gồm các hợp chất như triaxetin, trietylxitrat, etyl oleat, etyl caprylat, natri lauryl sulfat, natri docusat, vitamin E TPGS, dimetylxetamit, N-metylpiprolidon, N-hydroxyetylpiprolidon, polyvinylpyrolidon, hydroxypropylmetyl xenluloza, hydroxypropyl xyclodextrin ví dụ Captisol®, etanol, n-butanol, isopropyl rượu, cholesterol, muối mật, polyetylen glycol 200-600, glycofurol, transcutool, propylen glycol, và dimetyl isosorbide và tương tự. Theo một phương án, nhiều chất làm tan là vitamin E TPGS và/hoặc Captisol® hoặc β -hydroxypropylcyclodextrin.

Theo các phương án nhất định, phối phẩm có thể còn bao gồm một hoặc nhiều chất tạo huyền phù mà bao gồm các hợp chất như polyvinylpyrolidon, ví dụ, polyvinylpyrolidon K112, polyvinylpyrolidon K17, polyvinylpyrolidon K25, hoặc polyvinylpyrolidon K30, vinyl pyrolidon/vinyl axetat copolyme (S630), polyetylen glycol, ví dụ, polyetylen glycol có thể có khối lượng phân tử bằng khoảng 300 đến khoảng 6000, hoặc khoảng 3350 đến khoảng 4000, hoặc khoảng 7000 đến khoảng 5400, natri carboxymetylxenluloza, metyloxenluloza, hydroxypropylmetyloxenluloza, hydroxymetyloxenluloza axetat stearat, polysorbat-80, hydroxyetyloxenluloza, natri alginat, gồm, như, ví dụ, gồm tragacan và gồm keo, gồm gua, xanthan, bao gồm xanthan gun, đường, nhựa xenluloza, như, ví dụ, natri carboxymetylxenluloza, metyloxenluloza, natri carboxymetylxenluloza, hydroxypropylmetyloxenluloza, hydroxyetyloxenluloza, polysorbat-80, natri alginat, sorbitan monolaurat polyetoxyl hóa, sorbitan monooleat polyetoxyl, povidon và tương tự.

Theo các phương án nhất định, phối phẩm có thể còn bao gồm một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt mà bao gồm các hợp chất như natri lauryl sulfat, natri docusat, Tween 20, 60 hoặc 80, triaxetin, vitamin E TPGS, sorbitan monooleat, polyoxyetylen

sorbitan monooleat, polyoxyetylen sorbitan monolaurat, polysorbat, polaxome, muối mật, glyxeryl monostearat, copolyme của etylen oxit và propylen oxit, ví dụ, Pluronic® (BASF), và tương tự. Một số chất hoạt động bề mặt khác bao gồm glyxerit axit béo polyoxyetylen và dầu thực vật, ví dụ, dầu thầu dầu polyoxyetylen (60) hydro hóa; và polyoxyetylen alkylete và alkylphenyl ete, ví dụ octoxynol 10, octoxynol 40. Theo một số phương án, chất hoạt động bề mặt có thể được bao gồm để làm tăng tính ổn định vật lý hoặc nhằm các mục đích khác.

Theo các phương án nhất định, phối phẩm có thể còn bao gồm một hoặc nhiều chất tăng cường độ nhót mà bao gồm, ví dụ, metyl xenluloza, gôm xanthan, carboxymetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropylmetyl xenluloza, hydroxypropylmetyl xenluloza axetat stearat, hydroxypropylmetyl xenluloza phtalat, carbome, polyvinyl rượu alginat, keo, chitosan và kết hợp của chúng.

Theo các phương án nhất định, phối phẩm có thể còn bao gồm một hoặc nhiều chất thấm ướt mà bao gồm các hợp chất như oleic axit, glyxeryl monostearat, sorbitan monooleat, sorbitan monolaurat, trietanolamin oleat, polyoxyetylen sorbitan monooleat, polyoxyetylen sorbitan monolaurat, natri docusat, natri oleat, natri lauryl sulfat, natri docusat, triaxetin, Tween 80, vitamin E TPGS, muối amoni và tương tự.

Dược phẩm được bộc lộ ở đây có thể là thu được bằng cách trộn một hoặc nhiều tác dược rắn như chất mang, chất liên kết, chất độn, chất tạo huyền phù, chất tạo mùi, chất tạo ngọt, chất phân rã, chất phân tán, chất hoạt động bề mặt, chất bôi trơn, chất tạo màu chất pha loãng, chất làm tan, chất tạo ẩm, chất tạo dẻo, chất làm ổn định, chất tăng cường xâm nhập, chất thấm ướt, chất chống tạo bọt, chất chống oxy hóa, chất bảo quản, hoặc một hoặc nhiều kết hợp của chúng với một hoặc nhiều trong số các hợp chất được bộc lộ ở đây, tùy ý nghiền hỗn hợp thu được, và xử lý hỗn hợp hạt, sau khi thêm các tác dược thích hợp, nếu muốn, để thu được viên nén.

Dược phẩm được bộc lộ ở đây còn bao gồm viên nang làm từ gelatin, cũng như viên nang mềm, được bít kín làm từ gelatin và chất tạo dẻo, như glyxerol hoặc sorbitol. Viên nang có thể còn được làm từ polyme như hypromeloza. Viên nang có thể chứa thành phần hoạt tính trong hỗn hợp với chất độn như lactoza, chất liên kết như tinh bột,

và/hoặc chất bôi trơn như bột tan hoặc magie stearat và, tùy ý, chất làm ổn định. Trong viên nang mềm, các hợp chất hoạt tính có thể được hòa tan hoặc tạo huyền phù trong chất lỏng thích hợp, như dầu béo, paraffin lỏng, lipit, chất làm tan, hoặc polyetylen glycol lỏng. Ngoài ra, chất làm ổn định có thể được thêm. Tất cả phối phẩm để dùng qua đường miệng nên ở dạng liều dùng thích hợp để dùng như vậy.

Phối phẩm này có thể được sản xuất bằng các kỹ thuật dược lý thông thường. Các kỹ thuật dược lý thông thường bao gồm, ví dụ, một hoặc kết hợp của các phương pháp: (1) trộn khô, (2) nén trực tiếp, (3) nghiền, (4) tạo hạt khô hoặc không nước, (5) tạo hạt ướt, (6) nóng chảy, hoặc (7) đun. *Xem*, ví dụ, Lachman và cộng sự, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, tái bản lần thứ 3. (1986). Phương pháp khác bao gồm, ví dụ, sấy phun, bao đường, tạo hạt nóng chảy, tạo hạt, sấy phun tầng sôi hoặc bao (ví dụ, bao wurster), bao tiếp tuyến, sấy đầu, tạo viên nén, làm đun, đun/ phun đun, và tương tự.

Cần hiểu rằng có sự chồng lấn đáng kể giữa các tá dược dùng trong dạng liều dùng rắn được bộc lộ ở đây. Do đó, các phụ gia liệt kê ở trên có thể chỉ dùng để minh họa, và không làm giới hạn, loại tá dược mà có thể chứa trong dạng liều dùng rắn như được bộc lộ ở đây. Dạng và lượng của tá dược này có thể đã được xác định bởi chuyên gia trong lĩnh vực, theo đặc điểm cụ thể mong muốn.

Theo một số phương án, dạng liều dùng rắn được bộc lộ ở đây là dạng liều dùng qua đường miệng bao ruột, tức là, là dạng liều dùng qua đường miệng của dược phẩm như được mô tả ở đây mà sử dụng chất bao ruột để tác động việc giải phóng của hợp chất trong ruột của đường dạ dày ruột. Thuốc và/hoặc viên nén "bao ruột" đề cập đến thuốc và/hoặc viên nén mà được bao với chất mà duy trì nguyên vẹn trong dạ dày nhưng hòa tan và giải phóng thuốc khi đến ruột (theo một phương án ruột non). Như được sử dụng ở đây "chất bao ruột", là vật liệu, như vật liệu polyme hoặc các vật liệu mà bọc lõi chất có hiệu quả chữa bệnh hoặc là ở dạng liều dùng hoặc là các hạt. Thông thường, lượng cơ bản hoặc tất cả trong số vật liệu chất bao ruột được hòa tan trước khi chất hoạt tính chữa bệnh giải phóng từ dạng liều dùng, sao cho đạt được sự tan rã duy trì của lõi chất có hiệu quả chữa bệnh hoặc hạt trong ruột non và/hoặc ruột già. Chất

bao ruột được bàn đến, ví dụ, Loyd, V. Allen, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Tái bản lần thứ hai một, (Pharmaceutical Press, 2005; và P.J. Tarcha, Polymes for Controlled Drug Delivery, Chương 3, CRC Press, 1991. Phương pháp để áp dụng chất bao ruột vào dược phẩm là đã biết trong lĩnh vực, và bao gồm ví dụ, Công bố đơn sáng chế Mỹ số 2006/0045822.

Dạng liều dùng bao ruột có thể là viên nén ép hoặc đúc hoặc đùn (được bao hoặc không được bao) chứa các hạt, bột, viên, hạt hoặc hạt của hợp chất có công thức (I) (hoặc các phương án bất kỳ của chúng) và/hoặc muối được dùng của chúng và/hoặc các tá dược khác, mà chính chúng được bao hoặc không được bao tạo ra ít nhất viên nén hoặc hợp chất có công thức (I) được bao. Dạng liều dùng bao ruột dùng qua đường miệng có thể còn là viên nang (được bao hoặc không được bao) chứa viên, hạt hoặc hạt của hợp chất có công thức (I) (hoặc các phương án bất kỳ của chúng) và/hoặc muối được dùng của chúng và/hoặc các tá dược khác, mà chính chúng được bao hoặc không được bao tạo ra ít nhất một trong số chúng được bao. Một số ví dụ của chất bao mà ban đầu được dùng làm chất bao ruột là sáp ong và glyxeryl monostearat; sáp ong, sen lắc và xenluloza; và rượu xetyl, ma ít và sen lắc cũng như sen lắc và axit stearic (Sáng chế Mỹ số 2,809,918); polyvinylaxetat và etyl xenluloza (Sáng chế Mỹ số 3,835,221). Gần đây hơn, chất bao được dùng là copolyme trung tính của polymetacrylic axit este (Eudragit L30D). (F. W. Goodhart và cộng sự, *Pharm. Tech.*, trang 64-71, tháng tư, 1984); copolyme của metacrylic axit và metacrylic axit metyl este (Eudragit S), hoặc copolyme trung tính của polymetacrylic axit este chứa stearat kim loại (Mehta và cộng sự, Sáng chế Mỹ số 4,728,512 và 4,794,001), xenluloza axetat suxinat, và hypromeloza phtalat.

Anion polyme bất kỳ thể hiện đặc điểm tính tan phụ thuộc pH có thể được sử dụng là chất bao ruột trong các phương pháp và chế phẩm được bộc lộ ở đây để đạt được phân phối đến ruột. Theo một phương án, phân phối đến ruột non. Theo phương án khác, phân phối đến tá tràng. Theo một số phương án polyme được bộc lộ ở đây là anion carboxylic polyme. Theo các phương án khác, polyme và hỗn hợp thích hợp của chúng, và một số trong các đặc điểm của chúng, bao gồm, nhưng không giới hạn ở:

Sen lác:

Còn gọi là sữa được tinh chế, nó là sản phẩm tinh chế thu được từ sự bài tiết nhựa của côn trùng. Chất bao này hòa tan trong môi trường pH>7;

Acrylic polyme:

Hiệu suất của acrylic polyme (chính là tính tan của chúng trong dịch sinh học) có thể thay đổi dựa trên mức độ và loại thể. Các ví dụ của thích hợp acrylic polyme bao gồm metacrylic axit copolyme và amoni metacrylat copolyme. Chuỗi Eudragit L, S, và RS (được sản xuất bởi Rohm Pharma và được gọi là Evonik®) có sẵn là tan trong dung môi hữu cơ, phân tán trong nước, hoặc bột khô. Chuỗi Eudragit RL, NE, và RS không tan trong đường dạ dày ruột nhưng thấm được và chủ yếu được dùng để nhắm đích ruột. Chuỗi Eudragit L, L-30D và S không tan trong dạ dày và tan trong ruột và có thể được chọn và điều chế để phân rã ở giá trị pH lớn hơn 5,5 hoặc thấp hơn 5 hoặc cao hơn 7;.

Dẫn xuất Xenluloza:

Các ví dụ của dẫn xuất xenluloza thích hợp là: etyl xenluloza; hỗn hợp phản ứng của axetat este một phần của xenluloza với phthalic anhydrit. Hiệu suất có thể thay đổi dựa trên mức độ và loại thể. Xenluloza axetat phtalat (CAP) phân rã trong pH>6. Aquateric (FMC) là hệ trên cơ sở nước và là CAP pseudolatex được sấy phun với kích thước hạt <1 µm. Các thành phần khác trong Aquateric có thể bao gồm pluronic, Tween, và monoglyxerit axetyl hóa. Các dẫn xuất xenluloza thích hợp khác bao gồm; xenluloza axetat tritnellitat (Eastman); metylxenluloza (Pharmacoat, Metocel); hydroxypropylmetyl xenluloza phtalat (HPMCP); hydroxypropylmetyl xenluloza suxinat (HPMCS); và hydroxypropylmetyl xenluloza axetat suxinat (HPMCAS ví dụ, AQOAT (Shin Etsu)). Hiệu suất có thể thay đổi dựa trên mức độ và loại thể. Ví dụ, HPMCP như, các cấp HP-50, HP-55, HP-55S, HP-55F là thích hợp. Hiệu suất có thể thay đổi dựa trên mức độ và loại thể. Ví dụ, thích hợp các cấp của hydroxypropylmetyl xenluloza axetat suxinat bao gồm, nhưng không giới hạn ở, AS-LG (LF), mà tan rã ở pH 5, AS-MG (MF), tan rã ở pH 5,5, và AS-HG (HF), mà tan rã ở pH cao hơn. Các polyme này được cho là các hạt, hoặc là bột mịn để tan rã trong nước;

Poly Vinyl Axetat Phtalat (PVAP):

PVAP tan rã trong pH>5, và nó thấm ít hơn nhiều vào hơi nước và dịch dạ dày. Mô tả chi tiết của polyme trên và tính đàn phụ thuộc pH của chúng có thể tìm thấy trong bài báo tên là "Enteric coated hard gelatin capsules" bởi Professor Karl Thoma và Karoline Bechtold ở <http://pop.www.capsugel.com/media/library/enteric-coated-hard-gelatin-capsules.pdf>. Theo một số phương án, chất bao có thể, và thường, chứa chất tạo dẻo và có thể các tá dược bao khác như chất tạo màu, bột tan, và/hoặc magie stearat, mà là đã biết trong lĩnh vực. Các chất tạo dẻo thích hợp bao gồm trietyl xitrat (Citroflex 2), triaxetin (glyxeryl triaxetat), axetyl trietyl xitrat (Citroflec A2), Carbowax 400 (polyetylen glycol 400), dietyl phtalat, tributyl xitrat, monoglyxerit axetyl hóa, glyxerol, este axit béo, propylen glycol, và dibutyl phtalat. Cụ thể là, anion carboxylic acrylic polyme thường sẽ chứa 10-25% theo khối lượng của chất tạo dẻo, đặc biệt là dibutyl phtalat, polyetylen glycol, trietyl xitrat và triaxetin. Các kỹ thuật bao thông thường như thiết bị bao tăng sôi hoặc Wurster, hoặc bao phun hoặc bao đường được dùng để áp dụng chất bao. Độ dày của chất bao phải đủ để đảm bảo rằng dạng liều dùng qua đường miệng vẫn nguyên vẹn đến khi đạt đến vị trí phân phối tiếp xúc trong đường ruột.

Chất tạo màu, chất hoạt động bề mặt, chất chống dính, chất chống tạo bọt, chất bôi trơn (ví dụ, sáp carnuba hoặc PEG) và phụ gia khác có thể được thêm vào chất bao ngoài chất tạo dẻo để hòa tan hoặc phân tán vật liệu chất bao, và cải thiện hiệu suất bao và sản phẩm được bao.

Để tăng tốc sự tan rã của chất bao ruột, chất bao kép, nửa độ dày của polyme bao ruột (ví dụ, Eudragit L30 D-55) có thể được áp dụng, và chất bao ruột bên trong có thể có đệm lên đến pH 6,0 với sự có mặt của 10% axit xitric, sau đó lớp cuối cùng của Eudragit L 30 D-55 tiêu chuẩn. Áp dụng hai lớp của chất bao ruột, mỗi nửa độ dày của lớp bao ruột chính, Liu và Basit có khả năng tăng tốc sự tan rã chất bao ruột so với hệ bao tương tự được áp dụng, không đệm, là lớp đơn (Liu, F. và Basit, A. Journal of Controlled Release. 147 (2010) 242-245.)

Tính nguyên vẹn của chất bao ruột có thể được đo, ví dụ, bằng cách làm hỏng thuốc trong vi hạt. Dạng liều dùng bao ruột hoặc hạt có thể được thử trong thử nghiệm

tan rã trước tiên trong dịch dạ dày và tách biệt trong dịch ruột như được mô tả trong USP để xác định chức năng của chúng.

Phôi phẩm viên nén và viên nang được bao ruột chứa các hợp chất theo sáng chế có thể được tạo ra bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực. Ví dụ, viên nén chứa hợp chất được bộc lộ ở đây có thể được bao ruột với dung dịch bao chứa Eudragit®, diethylphthalat, rượu isopropyl, bột tan, và nước sử dụng chảo bao thông khí bên (thiết bị bao Freund Hi).

Tùy ý, dạng liều dùng đa đơn vị bao gồm hạt bao ruột mà có thể được kết hợp vào viên nén hoặc vào viên nang có thể được điều chế như sau.

Vật liệu lõi:

Vật liệu lõi cho hạt phân lớp chất bao ruột riêng có thể được cấu thành theo các nguyên tắc khác nhau. Các hạt được tạo lớp với chất hoạt tính (tức là, hợp chất có công thức (I) (bao gồm các phương án được bộc lộ ở đây) và/hoặc muối được dụng của chúng của chúng), tùy ý được trộn với chất kiềm hoặc đệm, có thể được sử dụng làm vật liệu lõi để xử lý thêm. Các hạt mà được phân lớp với chất hoạt tính có thể là hạt tan trong nước bao gồm oxit, xenluloza, polyme hữu cơ trong hỗn hợp và các vật liệu khác, riêng nó hoặc trong hỗn hợp hoặc hạt tan trong nước bao gồm muối vô cơ khác nhau, đường, các chất không giống nhau và các vật liệu khác, riêng nó hoặc trong hỗn hợp. Ngoài ra, các hạt có thể bao gồm chất hoạt tính dưới dạng tinh thể, dạng kết tụ, dạng nén v.v. Kích thước của hạt không cần thiết đối với sáng chế nhưng có thể thay đổi trong khoảng xấp xỉ 0,1 đến 2 mm. Các hạt được phân lớp với chất hoạt tính được tạo ra bằng cách hoặc là tạo lớp bột hoặc dung dịch/huyền phù sử dụng ví dụ kỹ thuật tạo hạt hoặc tạo lớp bao phun.

Trước khi tạo lớp hạt, chất hoạt tính có thể được trộn với các thành phần khác. Các thành phần này có thể là chất liên kết, chất hoạt động bề mặt, chất độn, chất phân rã, phụ gia kiềm hoặc các thành phần khác và/hoặc được dụng riêng nó hoặc trong hỗn hợp. Chất liên kết ví dụ là polyme như hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC), hydroxypropyl-xenluloza (HPC), carboxymetylxenluloza natri, polyvinyl pyrrolidon

(PVP), hoặc đường, tinh bột hoặc chất được dụng khác với đặc điểm cố kết. Chất hoạt động bề mặt thích hợp được thấy trong nhóm của chất hoạt động bề mặt được dụng không ion hoặc ion như ví dụ natri lauryl sulfat.

Tùy ý, chất hoạt tính tùy ý được trộn với thành phần thích hợp có thể được phối chế trong vật liệu lõi. Vật liệu lõi này có thể được sản xuất bằng cách đùn / tạo cầu, cầu hóa hoặc nén sử dụng thiết bị xử lý thông thường. Kích thước của vật liệu lõi được phối chế là xấp xỉ trong khoảng từ 0,1 đến 4 mm và ví dụ, từ 0,1 đến 2 mm. Vật liệu lõi được sản xuất có thể còn được tạo lớp với thành phần bổ sung bao gồm chất hoạt tính và/hoặc được dùng để xử lý thêm.

Chất hoạt tính được trộn với thành phần được để thu được đặc điểm gia công và xử lý mong muốn và nồng độ thích hợp cả chất hoạt tính trong chế phẩm cuối. Cấu thành được như chất độn, chất liên kết, chất bôi trơn, chất phân rã, chất hoạt động bề mặt và phụ gia được dụng khác có thể được sử dụng.

Tùy ý, vật liệu lõi nêu trên có thể được điều chế bằng sử dụng kỹ thuật sấy phun hoặc đông phun.

(Các) lớp chất bao ruột:

Trước khi áp dụng (các) lớp chất bao ruột lên vật liệu lõi dưới dạng các hạt riêng lẻ, các hạt có thể tùy ý được bọc bằng một hoặc nhiều (các) lớp tách bao gồm tác được dụng tùy ý bao gồm các hợp chất kiềm như hợp chất đệm pH. (Các)/lớp tách này, tách vật liệu lõi khỏi lớp bên ngoài là (các) lớp chất bao ruột. (Các)/lớp tách này bảo vệ vật liệu lõi của chất hoạt tính là tan trong nước hoặc phân rã nhanh trong nước.

(Các) lớp tách có thể là tùy ý được áp dụng lên vật liệu lõi bằng quy trình bao hoặc phân lớp trong thiết bị thích hợp như chảo bao, thiết bị tạo hạt bao hoặc trong thiết bị tăng sôi sử dụng nước và/hoặc dung môi hữu cơ cho quá trình bao. Do (các) lớp tách tùy ý có thể được áp dụng cho vật liệu lõi bằng cách sử dụng kỹ thuật bao bột. Vật liệu cho lớp tách là các hợp chất được dụng như, ví dụ, đường, polyetylen glycol, polyvinylpyrrolidon, rượu polyvinyl, polyvinyl axetat, hydroxypropyl xenluloza,

metylxenluloza, etylxenluloza, hydroxypropyl metyl xenluloza, carboxymetylxenluloza natri, muối tan trong nước của polyme bao ruột và loại khác, được dùng riêng nó hoặc trong hỗn hợp. Các phụ gia như chất tạo dẻo, chất tạo màu, chất nhuộm, chất chống kết phụ chất độn và chất chống tĩnh, như ví dụ magie stearat, titan dioxit, bột tan và phụ gia khác có thể còn bao gồm vào (các) lớp tách.

Khi lớp tách tùy ý được áp dụng lên vật liệu lõi nó có thể cấu thành độ dày thay đổi được. Độ dày tối đa của (các) lớp tách thường chỉ giới hạn bởi các điều kiện xử lý. Lớp tách có thể dùng làm chất cản khuếch tán và có thể đóng vai trò là vùng đệm pH. (Các) lớp tách được áp dụng tùy ý không cần thiết đối với sáng chế. Tuy nhiên, (các) lớp tách có thể cải thiện tính ổn định hóa học của chất hoạt tính và/hoặc đặc tính vật lý của dạng liều dùng viên nén đa đơn vị mới.

Tùy ý, lớp tách có thể được tạo thành *tại chỗ* bằng phản ứng giữa lớp polyme bao ruột được áp dụng lên vật liệu lõi và hợp chất phản ứng kiềm trong vật liệu lõi. Do đó, lớp tách layer tạo thành bao gồm muối tan trong nước tạo thành giữa (các) polyme lớp bao ruột và hợp chất phản ứng kiềm mà ở vị trí để tạo ra muối

Một hoặc nhiều lớp bao ruột được áp dụng lên vật liệu lõi hoặc lên vật liệu lõi được bọc với (các) lớp tách bằng cách sử dụng kỹ thuật bao thích hợp. Vật liệu lớp bao ruột có thể là được phân tán hoặc hòa tan trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ thích hợp. Đối với polyme lớp bao ruột, một hoặc nhiều, riêng biệt hoặc kết hợp, của các hợp chất sau đây có thể được sử dụng, ví dụ dung dịch hoặc chất phân tán của metacrylic axit copolyme, xenluloza axetat phtalat, hydroxypropyl metylxenluloza phtalat, hydroxypropyl metylxenluloza axetat suxinat, polyvinyl axetat phtalat, xenluloza axetat trimellitrat, carboxymetyletylxenluloza, sen lác hoặc (các) polyme bao ruột thích hợp khác.

Lớp bao ruột chứa chất tạo dẻo được dùng để thu được đặc điểm cơ học mong muốn, như độ mềm dẻo và độ cứng của lớp bao ruột. Chất tạo dẻo này là ví dụ, nhưng không giới hạn ở triaxetin, xitric axit este, phthalic axit este, dibutyl sebacat, rượu xetyl, polyetylen glycol, polysorbat hoặc chất tạo dẻo khác.

Lượng chất tạo dẻo khác là tối ưu đối với mỗi công thức lớp bao ruột, liên quan đến (các) polyme lớp bao ruột được chọn, (các) chất tạo dẻo được chọn và lượng được áp dụng của (các) polyme này, theo cách mà đặc điểm cơ học, tức là độ mềm dẻo và độ cứng của (các) lớp bao ruột, ví dụ như độ cứng Vickers, được điều chỉnh sao cho nếu viên nén là mong muốn kháng axit của viên bọc bằng (các) lớp bao ruột không làm tăng đáng kể trong quá trình nén viên vào viên nén. Lượng chất tạo dẻo thường là trên 5% theo khối lượng của (các) polyme lớp bao ruột, như 15-50% và hơn như 20-50%. Các phụ gia như chất phân tán, chất tạo màu, chất nhuộm màu polyme ví dụ poly(etylacrylat, metylmetacrylat), chất chống kết phụ và chống tạo bọt có thể còn bao gồm trong (các) lớp bao ruột. Các hợp chất khác có thể được thêm vào làm tăng độ dày của màng và giảm khuếch tán dịch axit dạ dày vào vật liệu nhạy axit. Độ dày tối đa của chất bao ruột được áp dụng thường chỉ bị giới hạn bởi các điều kiện xử lý và đặc điểm tan rã mong muốn.

Lớp bao ngoài:

Viên được bọc với (các) lớp bao ruột có thể tùy ý còn được bọc với một hoặc nhiều (các) lớp bao ngoài. (Các) lớp bao ngoài là tan trong nước hoặc phân rã nhanh trong nước. (Các) lớp bao ngoài có thể được áp dụng cho hạt phân lớp bao ruột bằng quy trình bao hoặc phân lớp trong thiết bị thích hợp như chảo bao, thiết bị tạo hạt bao hoặc trong thiết bị tăng sôi sử dụng nước và/hoặc dung môi hữu cơ cho quy trình bao hoặc phân lớp. Vật liệu cho lớp bao ngoài được chọn trong số các hợp chất được dùng như, ví dụ đường, polyetylen glycol, polyvinylpyrrolidon, rượu polyvinyl, polyvinyl axetat, hydroxypropyl xenluloza, metylxenluloza, etylxenluloza, hydroxypropyl metyl xenluloza, carboxymetylxenluloza natri và chất khác, được dùng riêng hoặc trong hỗn hợp. Phụ gia như chất tạo dẻo, chất tạo màu, chất nhuộm, chất độn, chất chống kết phụ và chất chống tĩnh, như ví dụ magie stearat, titanium dioxit, bột tan và các phụ gia khác có thể còn bao gồm trong (các) lớp bao ngoài. Các lớp bao ngoài có thể còn ngăn tích tụ tiềm năng các hạt phân lớp bao ruột, còn có thể bảo vệ lớp bao ruột đối với đứt gãy trong quá trình nén và tăng cường quá trình tạo viên nén. Độ dày tối đa của (các) lớp bao ngoài được áp dụng thường giới hạn bởi các điều kiện xử lý và đặc điểm tan rã mong muốn. Lớp bao ngoài có thể còn được dùng làm lớp bao màng viên nén.

Chất bao ruột của viên nang gelatin mềm có thể bao gồm nhũ tương, dầu, vi nhũ tương, hệ tự nhũ hóa, lipit, triglyxerit, polyetylen glycol, chất hoạt động bề mặt, chất làm tan khác và tương tự, và kết hợp của chúng, để làm tan chất hoạt tính. Độ dẻo của viên nang gelatin mềm được duy trì bằng nước dư và chất tạo dẻo. Ngoài ra, đối với viên nang gelatin gelatin có thể còn được hòa tan trong nước sao cho việc phun phải được thực hiện ở tốc độ với độ ẩm tương đối tương đối thấp như có thể được hoàn thành trong tầng sôi hoặc Wurster. Ngoài ra, việc làm khô có thể được thực hiện mà không loại nước dư hoặc chất tạo dẻo gây ra đứt gãy vỏ viên nang. Các hỗn hợp bán trên thị trường tối ưu để bao ruột viên nang gelatin mềm như Instamodell EPD (Enteric Polymeic Dispersion), được cung cấp từ Ideal Cures, Pvt. Ltd. (Mumbai, Ấn Độ). Trong phạm vi phòng thí nghiệm viên nang bao ruột có thể được điều chế bằng cách: a) quay viên nang trong bình thốt cổ hoặc nhấn chìm viên nang trong dung dịch vật liệu bao ruột được gia nhiệt từ từ với chất tạo dẻo ở nhiệt độ thấp nhất có thể hoặc b) trong thiết bị phun quy mô phòng thí nghiệm/tầng sôi và sau đó sấy khô.

Đối với các chất hoạt tính nước, có thể là đặc biệt mong muốn để kết hợp thuốc trong pha nước của nhũ tương. Nhũ tương "nước trong dầu" này tạo ra môi trường sinh lý thích hợp cho thuốc và có thể tạo ra giao diện dầu-nước mà có thể bảo vệ thuốc khỏi các tác dụng phụ của pH hoặc enzym mà có thể làm thoái biến thuốc. Ngoài ra, chế phẩm nước trong dầu này có thể tạo ra lớp lipit, mà có thể tương tác có lợi với lipit trong tế bào của cơ thể, và có thể làm tăng chia cắt chế phẩm lên màng tế bào. Chia cắt có thể làm tăng hấp thụ thuốc trong phối phẩm này vào tuần hoàn và do đó có thể làm tăng tính sinh khả dụng của thuốc.

Theo một số phương án nhũ tương nước trong dầu bao gồm pha dầu chứa môi trường hoặc carboxylic axit mạch dài hoặc este hoặc rượu của chúng, chất hoạt động bề mặt hoặc tác nhân hoạt tính bề mặt, và pha nước chứa cơ bản nước và chất hoạt tính.

Carboxylic axit chuỗi vừa và dài là các chuỗi nằm trong khoảng từ C₈ to C₂₂ với ba liên kết không bão hòa (cũng phân nhánh). Các ví dụ của axit mạch thẳng bão hòa là n-dodecanoic axit, n-tetradecanoic axit, n-hexadecanoic axit, caproic axit, caprylic axit, capric axit, lauric axit, myristic axit, palmitic axit, stearic axit, arachidic axit, behenic

axit, montanic axit và melissic axit. Cũng hữu dụng là monocarboxylic axit mạch thẳng monoolefinic không bão hòa. Các ví dụ của chúng là oleic axit, gadoleic axit và erucic axit. Cũng hữu dụng là monocarboxylic axit mạch thẳng không bão hòa (polyolefinic). Các ví dụ của chúng là linoleic axit, rixinoleic axit, linolenic axit, arachidonic axit và behenolic axit. Các axit phân nhánh hữu dụng bao gồm, ví dụ, diaxetyl tartaric axit. Các mạch olefinic không bão hòa có thể còn được hydroxyl hóa hoặc etoxyl hóa để ngăn oxy hóa hoặc thay đổi đặc điểm bề mặt.

Các ví dụ của carboxylic axit este mạch dài bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các loại từ nhóm gồm: glyxeryl monostearat; glyxeryl monopalmitat; hỗn hợp của glyxeryl monostearat và glyxeryl monopalmitat; glyxeryl monolinoleat; glyxeryl monooleat; hỗn hợp của glyxeryl monopalmitat, glyxeryl monostearat, glyxeryl monooleat và glyxeryl monolinoleat; glyxeryl monolinolenat; glyxeryl monogadoleat; hỗn hợp của glyxeryl monopalmitat, glyxeryl monostearat, glyxeryl monooleat, glyxeryl monolinoleat, glyxeryl monolinolenat và glyxeryl monogadoleat; glyxerit axetyl hóa như monoglyxerit axetyl hóa tinh chế; hỗn hợp của propylen glycol monoeste, monoglyxerit tinh chế, natri stearoyl lactylat và silicon dioxit; d-alpha tocopherol polyetylen glycol 1000 suxinat; hỗn hợp của mono- và di-glyxerit este như Atmul; canxi stearoyl lactylat; etoxylated mono- và di-glyxerit; lactat mono- và di-glyxerit; lactylat carboxylic axit este của glyxerol và propylen glycol; lactic este của carboxylic axit mạch dài; polyglyxerol este của carboxylic axit mạch dài, propylen glycol mono- và di-este của carboxylic axit mạch dài; natri stearoyl lactylat; sorbitan monostearat; sorbitan monooleat; các sorbitan este khác của carboxylic axit mạch dài; monoglyxerit succinyl hóa; stearyl monoglyxeryl xitrat; stearyl heptanoat; xetyl este của sáp; stearyl octanoat; C₈-C₃₀ cholesterol/lavosterol este; và este carboxylic axit mạch dài sucroza. Các ví dụ của este carboxylic axit mạch dài tự nhũ hóa bao gồm các loại từ nhóm gồm stearat, pamitat, rixinoleat, oleat, behenat, rixinolenat, myristat, laurat, caprylat, và caproat. Theo một số phương án pha dầu có thể bao gồm kết hợp của 2 hoặc nhiều carboxylic axit mạch dài hoặc este hoặc rượu của chúng. Theo một số phương án chất hoạt động bề mặt mạch trung có thể được sử dụng và pha dầu có thể bao gồm hỗn hợp của caprylic/capric triglyxerit và C₈/C₁₀ mono-/di-glyxerit của

caprylic axit, glyxeryl caprylat hoặc propylen glycol monocaprylat hoặc hỗn hợp của chúng.

Rượu mà có thể được sử dụng ví dụ như dạng hydroxyl của carboxylic axit ví dụ ở trên và cả rượu strearyl.

Chất hoạt tính bề mặt hoặc chất hoạt động bề mặt là các phân tử mạch dài mà có thể tích tụ ở giao diện ưa nước/kỵ nước (nước/dầu) và mật độ bề mặt thấp hơn ở giao diện. Kết quả là chúng có thể ổn định nhũ tương. Theo một số phương án của sáng chế, chất hoạt động bề mặt có thể bao gồm: Họ Tween® (polyoxyetylen sorbat) của chất hoạt động bề mặt, họ Span® (sorbitan long chain carboxylic axit esters) của chất hoạt động bề mặt, họ Pluronic® (copolyme khối etylen hoặc propylen oxit) của chất hoạt động bề mặt, các họ Labrasol®, Labrafil® và Labrafac® (mỗi glyxerit polyglycol hóa) của chất hoạt động bề mặt, sorbitan este của oleat, stearat, laurat hoặc carboxylic axit mạch dài khác, poloxame (copolyme khối polyetylen-polypropylen glycol hoặc Pluronic®.), sorbitan khác hoặc este carboxylic axit mạch dài sucroza, mono và diglyxerit, dẫn xuất PEG của caprylic/capric triglyxerit và hỗn hợp của chúng hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều trong số chúng. Theo một số phương án pha chất hoạt động bề mặt có thể bao gồm hỗn hợp của Polyoxyetylen (20) sorbitan monooleat (Tween 80®) và sorbitan monooleat (Span 80®).

Pha nước có thể tùy ý bao gồm chất hoạt tính được tạo huyền phù nước và đậm.

Theo một số phương án, nhũ tương này là nhũ tương thấp, vi nhũ tương và nhũ tương tinh thể lỏng. Theo các phương án khác nhũ tương này có thể tùy ý bao gồm chất tăng cường thẩm thấu. Theo các phương án khác, chất phân tán phun khô hoặc vi hạt hoặc hạt nano chứa vi nhũ tương được bọc, nhũ tương thấp hoặc tinh thể lỏng có thể được sử dụng.

Theo một số phương án, dạng liều dùng rắn được bọc lộ ở đây là dạng liều dùng giải phóng duy trì thời gian không bao ruột. Thuật ngữ "giải phóng duy trì thời gian không bao ruột" như được sử dụng ở đây đề cập đến việc phân phối sao cho giải phóng thuốc có thể thực hiện ở một số vị trí thường định trước trong đường ruột xa hơn vị trí

mà có thể được thực hiện nếu không có thay đổi giải phòng trì hoãn. Theo một số phương án phương pháp trì hoãn giải phóng là chất bao mà trở nên thấm thấu được, hòa tan, vỡ, và/hoặc không còn nguyên vẹn sau thời gian được thiết kế. Chất bao trong dạng liều dùng giải phóng duy trì thời gian có thể có thời gian cố định để ăn mòn sau đó thuốc được giải phóng (chất bao thích hợp bao gồm chất bao polyme như HPMC, PEO, và tương tự) hoặc có lõi chứa (các) chất siêu phân tán hoặc (các) chất thấm lọc hoặc chất hút nước như muối, polyme ưa nước, thông thường polyetylen oxit hoặc alkylxenluloza, muối như natri clorua, magie clorua, natriaxetat, natri xitrat, đường, như glucoza, lactoza, hoặc sucroza, hoặc tương tự, mà rút nước qua màng bán thấm hoặc chất tạo khí như xitric axit và natri bicarbonat có hoặc không có axit như xitric axit hoặc bất kỳ trong số các axit trên kết hợp trong dạng liều dùng. Màng bán thấm này, trong khi hầu hết không thấm vào thuốc cũng không vào chất thấm lọc, mà thấm vào nước mà thấm ở tốc độ gần cố định để đi vào dạng liều dùng để làm tăng áp suất và vỡ sau áp suất nhai vượt quá ngưỡng nhất định qua thời gian trễ mong muốn. Độ thấm qua màng này của thuốc nên nhỏ hơn 1/10 so với nước và theo một phương án nhỏ hơn 1/100 độ thấm nước. Tùy ý, màng có thể trở nên xốp bằng cách khử kiềm chất chiết được nước qua thời gian trễ mong muốn.

Dạng liều dùng thấm lọc đã được mô tả trong Theeuwes US 3,760,984, và dạng liều dùng phá vỡ thấm lọc được mô tả trong Baker US 3,952,741. Dạng liều dùng phá vỡ thấm lọc này có thể tạo ra xung giải phóng đơn hoặc xung đa nếu các thiết bị khác nhau với thời gian khác nhau được sử dụng. Thời gian phá vỡ thấm lọc có thể được kiểm soát bằng cách chọn polyme và độ dày hoặc diện tích màng bán thấm bao quanh lõi mà bao gồm cả thuốc và chất thấm lọc hoặc chất xâm nhập. Do áp suất ở dạng liều dùng làm tăng nước thấm vào bổ sung, màng kéo dài đến điểm vỡ của nó, và sau đó thuốc được giải phóng. Tùy ý, diện tích vỡ cụ thể có thể được tạo ra trong màng bằng cách có diện tích mỏng hơn, yếu hơn trong màng hoặc bằng cách thêm vật liệu yếu hơn vào diện tích màng chất bao. Một số polyme được ưu tiên với tính thấm nước cao mà có thể được sử dụng làm màng bán thấm là xenluloza axetat, xenluloza axetat butyrate, xenluloza nitrat, polyvinyl liên kết chéo, rượu, polyuretan, nylon 6, nylon 66, và nylon thơm. Xenluloza axetat là polyme đặc biệt ưu tiên.

Theo phương án khác, chất bao trì hoãn thời gian mà bắt đầu trì hoãn giải phóng thuốc sau khi chất bao ruột tan rã ít nhất một phần bao gồm polyme hút nước, dễ xói lở khi tiếp xúc với nước bắt đầu ăn mòn từ từ theo thời gian. Các ví dụ của polyme này bao gồm xenluloza polyme và dẫn xuất của bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hydroxyalkyl xenluloza, hydroxymetyl xenluloza, hydroxyetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropylmetyl xenluloza, carboxymetyl xenluloza, xenluloza vi tinh thể; polysaccarit và dẫn xuất của chúng; polyalkylen oxit, như polyetylen oxit hoặc polyetylen glycol, cụ thể là polyetylen glycol khối lượng phân tử cao; chitosan; poly(vinyl alcohol); gôm xanthan; maleic anhydrit copolyme; poly(vinyl pyrrolidon); tinh bột và polyme trên cơ sở tinh bột; maltodextrin; poly (2-etyl-2-oxazolin); poly(etylenimin); polyuretan; hydrogel; polyacrylic axit liên kết chéo; và kết hợp hoặc trộn lẫn của bất kỳ trong số chúng.

Một số polyme ưa nước dễ xói lở thích hợp để tạo ra chất bao dễ xói lở là poly(etylen oxit), hydroxypropyl metyl xenluloza, và kết hợp của poly(etylen oxit) và hydroxypropyl metyl xenluloza. Poly(etylen oxit) được sử dụng ở đây đề cập đến polyme tuyến tính của etylen oxit không được thể. Khối lượng phân tử của poly(etylen oxit) polyme có thể thay đổi từ khoảng 10^5 Daltons đến khoảng 10^7 . Daltons. Khoảng khối lượng phân tử của poly(etylen oxit) polyme là từ khoảng 2 lần 10^5 . đến 2 lần 10^6 Daltons và được bán bởi The Dow Chemical Company (Midland, Mich.) gọi là nền tan trong nước SENTRY^R POLYOXTM, cấp NF (National Formulary). Khi khối lượng phân tử của polyetylen oxit cao hơn được dùng, chất ưa nước khác, như muối hoặc đường, như glucoza, sucroza, hoặc lactoza, mà thúc đẩy xói mòn hoặc phân rã chất bao này, cũng được bao gồm.

Dạng liều dùng duy trì thời gian có thể là viên thuốc cơ học như viên nang Enterion® hoặc viên nang nhạy pH mà có thể giải phóng thuốc sau thời gian được lập trình trước hoặc khi nó nhận tín hiệu mà có thể được chuyển hoặc khi nó rời khỏi dạ dày.

Lượng của hợp chất theo sáng chế trong phối phẩm có thể thay đổi trong khoảng đầy đủ được dùng bởi chuyên gia trong lĩnh vực. Thông thường, phối phẩm sẽ chứa,

trên cơ sở phần trăm khối lượng (% khối lượng), từ khoảng 0,01-99,99 % khối lượng của hợp chất có Công thức (I) dựa trên tổng phối phẩm, với cân bằng là một hoặc nhiều tá được được thích hợp. Theo một phương án, hợp chất có mặt ở mức bằng khoảng 1-80 % khối lượng.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều thuốc khác trong điều trị bệnh hoặc tình trạng mà các hợp chất theo sáng chế hoặc thuốc khác có thể có lợi cho chúng, trong đó kết hợp của thuốc cùng nhau là an toàn hơn hoặc hiệu quả hơn dùng từng thuốc riêng lẻ. (Các) thuốc khác này có thể được dùng, bằng đường và với lượng thường dùng do đó, đồng thời hoặc tuần tự với hợp chất theo sáng chế. Khi hợp chất theo sáng chế được sử dụng đồng thời với một hoặc nhiều thuốc khác, được phẩm ở dạng liều dùng đơn vị chứa thuốc khác này và hợp chất theo sáng chế được ưu tiên. Tuy nhiên, liệu pháp kết hợp có thể còn bao gồm liệu pháp trong đó hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều thuốc khác được dùng theo thời gian biểu chồng lấn khác nhau. Còn bao hàm rằng khi được kết hợp với một hoặc nhiều thành phần hoạt tính khác, các hợp chất theo sáng chế và thành phần hoạt tính khác có thể được sử dụng ở liều thấp hơn khi mỗi thành phần được sử dụng riêng.

Theo đó, được phẩm theo sáng chế còn bao gồm được phẩm mà chứa một hoặc nhiều thành phần hoạt tính khác, ngoài hợp chất theo sáng chế.

Các kết hợp trên bao gồm kết hợp của hợp chất theo sáng chế không chỉ với một hợp chất hoạt tính khác, mà còn với hai hoặc nhiều hợp chất hoạt tính khác. Tương tự, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với thuốc khác mà được sử dụng để phòng ngừa, điều trị, kiểm soát, cải thiện, hoặc giảm nguy cơ bệnh hoặc tình trạng mà các hợp chất theo sáng chế hữu dụng cho chúng. Các thuốc khác này có thể được dùng, bằng đường và với lượng thường dùng do đó, cùng với hoặc tuần tự với hợp chất theo sáng chế. Khi hợp chất theo sáng chế được sử dụng đồng thời với một hoặc nhiều thuốc khác, được phẩm, như sản phẩm thuốc kết hợp cố định, chứa thuốc khác này ngoài hợp chất theo sáng chế là được ưu tiên. Theo đó, được phẩm theo sáng chế còn bao gồm được phẩm mà còn chứa một hoặc nhiều thành phần hoạt tính khác, ngoài hợp chất theo sáng chế. Tỷ lệ khối lượng của hợp chất theo sáng chế so với thành phần

hoạt tính thứ hai có thể thay đổi và sẽ phụ thuộc vào liều hiệu quả của mỗi thành phần. Thông thường, liều hiệu quả của mỗi hợp chất sẽ được sử dụng.

Trong đó đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh tự miễn, bệnh viêm, hoặc bệnh dị ứng, hợp chất có Công thức (I) và/hoặc muối được dùng của chúng có thể được sử dụng với một hoặc nhiều chất chữa bệnh sau đây trong kết hợp bất kỳ: chất diệt miễn dịch (ví dụ, tacrolimus, cyclosporin, rapamixin, metotrexat, cyclophosphamid, azathioprin, mercaptopurin, mycophenolat, hoặc FTY720), glucocorticoid (ví dụ, prednison, cortison axetat, prednisolon, methylprednisolon, dexamethason, betamethason, triamxinolon, beclometason, fludrocortison axetat, deoxycorticosteron axetat, aldosteron), thuốc chống viêm không steroid (ví dụ, salixylat, arylalkanoic axit, 2-arylpropionic axit, N-arylanthranilic axit, oxicams, coxib, hoặc sulphonanilit), chất ức chế đặc hiệu Cox-2 (ví dụ, valdecoxib, celecoxib, hoặc rofecoxib), leflunomit, thioglucoza vàng, thiomalat vàng, aurofin, sulfasalazin, hydroxycloquinin, minoxycilin, protein liên kết TNF- α . (ví dụ, infliximab, etanercept, hoặc adalimumab), abatacept, anakinra, interferon- β ., interferon- γ ., interleukin-2, vắc xin dị ứng, kháng histamin, antileukotrien, chất chủ vận β_2 , theophyllin, hoặc chất chống tác động kiểu colin.

Trong đó đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc rối loạn tăng sinh tế bào B (ví dụ, u tủy tế bào huyết tương), đối tượng có thể được điều trị bằng hợp chất có Công thức (I) và/hoặc muối được dùng của chúng trong kết hợp bất kỳ với một hoặc nhiều chất chống ung thư khác. Theo một số phương án, một hoặc nhiều trong số chất chống ung thư chất tiền chết rụng tế bào. Các ví dụ của chất chống ung thư bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bất kỳ trong số các hợp chất sau: gossyphol, genasense, polyphenol E, Clofusin, tất cả các trans-retinoic axit (ATRA), bryostatin, phối tử gây chết tế bào liên quan đến yếu tố hoại tử u (TRAIL), 5-aza-2'-deoxyxytidin, tất cả trans retinoic axit, doxorubicin, vincristin, etoposid, gemxitabin, imatinib (GleevecTM), geldanamycin, 17-N-Allylamino-17-Demetoxygeldanamycin (17-AAG), flavopiridol, LY294002, bortezomib, trastuzumab, BAY 11-7082, PKC412, hoặc PD184352, TaxolTM, còn gọi là "paclitaxel," mà là thuốc chống ung thư đã biết mà hoạt động bằng cách tăng cường và làm ổn định việc hình thành vi ống, và chất tương tự của TaxolTM, như TaxotereTM. Các

hợp chất mà có bộ khung taxan bazơ là dấu hiệu cấu trúc thông thường, cũng đã thể hiện có khả năng chặn tế bào trong pha G2-M do vi ống được ổn định và có thể là hữu dụng để điều trị ung thư kết hợp với các hợp chất được bộc lộ ở đây.

Các ví dụ khác của chất chống ung thư để dùng kết hợp với hợp chất có Công thức (I) và/hoặc muối được dùng của chúng bao gồm chất ức chế phát tín hiệu protein kinaza hoạt hoá mitogen, ví dụ, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmannin, hoặc LY294002; chất ức chế Syk; chất ức chế mTOR; và kháng thể (ví dụ, rituxan).

Chất chống ung thư khác mà có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất có Công thức (I) và/hoặc muối được dùng của chúng bao gồm Adriamycin, Dactinomycin, Bleomycin, Vinblastin, Cisplatin, acivixin; aclarubixin; acodazol hydroclorua; acronin; adozelesin; aldesleukin; altretamin; ambomycin; ametantron axetat; aminoglutethimide; amsacrin; anastrozol; anthramycin; asparaginaza; asperlin; azaxitidin; azetepa; azotomycin; batimastat; benzodepa; bicalutamit; bisantren hydroclorua; bisnafit dimesylat; bizelesin; bleomycin sulfat; brequinar natri; bropirimin; busulfan; cactinomycin; calusteron; caraxemit; carbetime; carboplatin; carmustin; carubixin hydroclorua; carzelesin; cedefingol; chlorambuxil; cirolemyxin; cladribin; crisnatol mesylat; xyclophosphamid; xytarabin; dacarbazin; daunorubixin hydroclorua; dexitabin; dexormaplatin; dezaguanin; dezaguanin mesylat; diaziqun; doxorubixin; doxorubixin hydroclorua; droloxifen; droloxifen xitrat; dromostanolon propionat; duazomycin; edatrexat; eflornithin hydroclorua; elsamitruxin; enloplatin; enpromat; epipropidin; epirubixin hydroclorua; erbulozol; esorubixin hydroclorua; estramustin; estramustin phosphatnatri; etanidazol; etoposit; etoposit phosphat; etoprin; fadrozol hydroclorua; fazarabin; fenretinit; floxuridin; fludarabin phosphat; flouraxil; fluroxitabin; fosquidon; fostriexin natri; gemxitabin; gemxitabin hydroclorua; hydroxyure; idarubixin hydroclorua; ifosfamid; ilmofosin; interleukin II (bao gồm interleukin II tái tổ hợp, hoặc rIL2), interferon alfa-2a; interferon alfa-2b; interferon alfa-n1; interferon alfa-n3; interferon beta-1a; interferon gamma-1 b; iproplatin; irinotecan hydroclorua; lanreotide axetat; letrozol; leuprolit axetat; liarozol hydroclorua; lometrexol natri; lomustin; losoxantron hydroclorua; masoprolol; maytansin; mechlorethamin hydroclorua;

megestrol axetat; melengestrol axetat; melphalan; menogaril; mercaptopurin; metotrexat; metotrexat natri; metoprin; meturedapa; mitindomit; mitocarin; mitocromin; mitogillin; mitomalxin; mitomyxin; mitosper; mitotan; mitoxantron hydroclorua; mycophenolic axit; nocodazol; nogalamyxin; ormaplatin; oxisuran; pegaspargaza; peliomyxin; pentamustin; peplomyxin sulfat; perfosfamid; pipobroman; piposulfan; piroxantron hydroclorua; plicamyxin; plomestan; porfimer natri; porfiromyxin; prednimustin; procarbazin hydroclorua; puromyxin; puromyxin hydroclorua; pyrazofurin; riboprin; rogletimit; safingol; safingol hydroclorua; semustin; simtrazen; sparfosat natri; sparsomyxin; spirogermanium hydroclorua; spiromustin; spiroplatin; streptonigrin; streptozoxin; sulofenur; talisomyxin; tecogalan natri; tegafur; teloxantron hydroclorua; temoporfin; teniposit; teroxiron; testolacton; thiamiprin; thioguanin; thiotepa; tiazofurin; tirapazamin; toremifene xitrat; trestolone axetat; trixiribin phosphat; trimetrexat; trimetrexat gluxuronat; triptorelin; tubulozol hydroclorua; uraxil mù tạc; uredepa; vapreotit; verteporfin; vinblastine sulfat; vincristin sulfat; vindesin; vindesin sulfat; vinepidin sulfat; vinglyxinat sulfat; vinleurosine sulfat; vinorelbin tartrat; vinrosidin sulfat; vinzolidine sulfat; vorozol; zeniplatin; zinostatin; zorubixin hydroclorua.

Các chất chống ung thư khác có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất có Công thức (I) và/hoặc muối được dùng của chúng bao gồm: 20-epi-1, 25 dihydroxyvitamin D3; 5-ethynyluraxil; abirateron; aclarubixin; axylfulven; adexypenol; adozelesin; aldesleukin; chất đối vận ALL-TK; altretamin; ambamustin; amidox; amifostin; axit aminolevulinic; amrubixin; amsacrin; anagrelit; anastrozol; andrographolit; chất ức chế hình thành mạch; chất đối vận D; chất đối vận G; antarelix; chống-dorsalizing morphogenetic protein-1; chặn androgen, ung thư biểu mô tuyến tiền liệt; antiestrogen; antineoplaston; oligonucleotit đối nghĩa; aphidicolin glyxinat; chất điều biến gen diệt tế bào; chất điều chỉnh diệt tế bào; axit apurinic; ara-CDP-DL-PTBA; arginin deaminaza; asulacrin; atamestan; atrimustin; axinastatin 1; axinastatin 2; axinastatin 3; azasetron; azatoxin; azatyrosin; dẫn xuất baccatin III; balanol; batimastat; chất đối vận BCR/ABL; benzochlorin; benzoylstauropurin; dẫn xuất beta lactam; beta-alethin; betaclamycin B; betulinic axit; chất ức chế bFGF; bicalutamit; bisantren; bisaziridinylspermin; bisnafir;

bistraten A; bizelesin; breflat; bropirimin; budotitan; buthionin sulfoximin;
 canxipotriol; calphostin C; dẫn xuất camptothecin; canarypox IL-2; capexitabin;
 carboxamit-amino-triazol; carboxyamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; chất ức chế
 dẫn xuất sụn; carzelesin; chất ức chế casein kinaza (ICOS); castanospermin; xecropin
 B; xetrorelix; chlorlins; cloquinoxalin sulfonamit; xcicaprost; cis-porphyrin; cladribin;
 chất tương tự clomifen; clotrimazol; collismyxin A; collismyxin B; combretastatin A4;
 chất tương tự combretastatin; conagenin; crambesxin 816; crisnatol; cryptophycin 8;
 dẫn xuất cryptophycin A; curaxin A; xyclopentantraquinon; xycloplatin; xypemyxin;
 xytarabin ocfosfat; yếu tố xytolytic; xytostatin; dacliximab; dexitabin;
 dehydrodidemnin B; deslorelin; dexamethason; dexifosfamid; dexrazoxan;
 dexverapamil; diaziquon; didemnin B; didox; dietylnorspermin; dihydro-5-azaxytidin;
 9-dioxamycin; diphenyl spiromustin; docosanol; dolasetron; doxifluridin; droloxifen;
 dronabinol; duocarmyxin SA; ebselen; ecomustin; edelfosin; edrecolomab; eflomithin;
 elemen; emitefur; epirubixin; epristerit; chất tương tự estramustin; chất chủ vận
 estrogen; chất đối vận estrogen; etanidazol; etoposid phosphat; exemestan; fadrozol;
 fazarabin; fenretinit; filgrastim; fmasterit; flavopiridol; flezelastin; fluasteron;
 fludarabin; flodaunorunixin hydroclorua; forfenimex; formestan; fostriecin; fotemustin;
 gadolinium texaphyrin; gali nitrat; galoxitabin; ganirelix; chất ức chế gelatinaza;
 gemxitabin; chất ức chế glutathion; hepsulfam; heregulin; hexametylen bisaxetamid;
 hyperixin; ibandronic axit; idarubixin; idoxifen; idramanton; ilmofofin; ilomastat;
 imidazoacridon; imiquimod; immunostimulant peptit; chất ức chế thụ thể yếu tố tăng
 trưởng 1 tương tự insulin; chất chủ vận interferon; interferon; interleukin; iobenguan;
 iododoxorubixin; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladin; isobengazol; isohomohalicondrin
 B; itasetron; jasplakinolit; kahalalit F; lamellarin-N triaxetat; lanreotit; leinamycin;
 lenograstim; lentinan sulfat; leptolstatin; letrozol; yếu tố ức chế bệnh bạch cầu; alpha
 interferon bạch cầu; leuprolit+estrogen+progesteron; leuprorelin; levamisol; liarozol;
 chất tương tự polyamin tuyến tính; disaccarit peptit hút mỡ; hợp chất bạch kim hút mỡ;
 lissoclinamid 7; lobaplatin; lombrixin; lometrexol; lonidamin; losoxantron; lovastatin;
 loxoribin; lurtotecan; lutetium texaphyrin; lysofyllin; peptit gây liệt; maitansin;
 mannostatin A; marimastat; masoprocol; maspin; chất ức chế matrilysin; chất ức chế
 metalloproteinaza ma trận; menogaril; merbaron; meterelin; methioninaza;

metoclopramit; chất ức chế MIF; mifepriston; miltefosin; mirimostim; ARN chuỗi đôi không khớp; mitoguazon; mitolactol; chất tương tự mitomycin; mitonafit; yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi mitotoxin -saporin; mitoxantron; mofaroten; molgramostim; kháng thể đơn dòng, kích thích tổ màng đệm người; monophosphoryl lipid A+ thành tế bào myobacterium sk; mopidamol; chất ức chế gen kháng đa thuốc; liệu pháp trên cơ sở chất diệt đa u 1; chất chống ung thư mù tạc; mycaperoxid B; chiết xuất thành tế bào vi khuẩn Mycobacteria; myriaporon; N-acetyldinalin; benzamit thể N; nafarelin; nagrestip; naloxon+pentazoxin; napavin; naphterpin; nartograstim; nedaplatin; nemorubixin; neridronic axit; endopeptidaza trung tính; nilutamid; nisamyxin; chất điều biến nitric oxit; chất chống oxy hóa nitroxit; nitrullyn; O6-benzylguanin; octreotit; okixenon; oligonucleotit; onapriston; ondansetron; ondansetron; orcaxin; chất kích xytokin dùng qua đường miệng; ormaplatin; osateron; oxaliplatin; oxaunomyxin; palauamin; palmitoylrhizoxin; pamidronic axit; panaxytriol; panomifen; parabactin; pazelliptin; pegaspargaza; peldesin; pentosan polysulfat natri; pentostatin; pentozol; perflubron; perfosfamid; rượu perillyl; phenazinomyxin; phenylaxetat; chất ức chế phosphataza; picibanil; pilocarpin hydroclorua; pirarubixin; piritrexim; plaxetin A; plaxetin B; chất ức chế hoạt hóa plasminogen; phức bạch kim; hợp chất bạch kim; phức bạch kim-triamin; porfime natri; porfiromyxin; prednison; propyl bis-acridon; prostaglandin J2; chất ức chế proteasome; chất điều biến miễn dịch trên cơ sở protein A; chất ức chế protein kinaza C; chất ức chế protein kinaza C, microalgal; chất ức chế protein tyrosin phosphataza; chất ức chế purin nucleosit phosphorylaza; purpurin; pyrazoloacridin; liên hợp hemoglobin polyoxyetylerie pyridoxyl hóa; chất đôi vận raf; raltitrexed; ramosetron; chất ức chế ras farnesyl protein transferaza; chất ức chế ras; chất ức chế ras-GAP; retelliptin khử methyl hóa; reni Re 186 etidronat; rhizoxin; ribozyme; R.sub.11 retinamid; rogletimit; rohitukin; romurtit; roquinimex; rubiginon B1; ruboxyl; safingol; saintopin; SarCNU; sarcophytol A; sargramostim; chất bắt chước Sdi 1; semustin; chất lão hóa dẫn xuất 1; oligonucleotit có nghĩa; chất ức chế chuyển nạp tín hiệu; chất điều biến chuyển nạp tín hiệu; protein liên kết kháng nguyên chuỗi đơn; sizofuran; sobuzoxan; natri borocaptat; natri phenylaxetat; solverol; protein liên kết somatomedin; sonermin; sparfosic axit; spicamyxin D; spiromustin; splenopentin; spongistatin 1; squalamin; chất ức chế tế bào gốc; chất ức chế phân chia tế bào gốc;

stipiamit; chất ức chế stromelysin; sulfinosin; chất đối vận peptit ruột hoạt mạch siêu hoạt tính; suradista; suramin; swainsonin; glycosaminoglycan tổng hợp; tallimustin; tamoxifen methiodit; taumomustin; tazaroten; tecogalan natri; tegafur; tellurapyrylium; chất ức chế telomeraza; temoporfin; temozolomit; teniposit; tetracloodecaoxit; tetrazomin; thaliblastin; thiocoralin; thrombopoietin; chất bắt chước thrombopoietin; thymalfasin; chất chủ vận thụ thể thymopoietin; thymotrinan; hoocmon kích thích thyroid; etyl etiopurpurin thiếc; tirapazamin; titanoxen biclorua; topsentin; toremifen; yếu tố tế bào gốc totipotent; chất ức chế dịch mã; tretinoin; triaxetyluridin; trixiribin; trimetrexat; triptorelin; tropisetron; turosterit; chất ức chế tyrosin kinaza; tyrphostin; chất ức chế UBC; ubenimex; yếu tố ức chế tăng trưởng dẫn xuất khoang niệu sinh dục; chất đối vận thụ thể urokinaza; vapreotit; variolin B; hệ vectơ, liệu pháp gen hồng cầu; velaresol; veramin; verdin; verteporfin; vinorelbin; vinxaltin; vitaxin; vorozol; zanoterone; zeniplatin; zilascorb; và zinostatin stimalamer.

Chất chống ung thư khác nữa mà có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất có Công thức (I) và/hoặc muối được dùng của chúng bao gồm chất alkyl hóa, chất chống chuyển hóa, sản phẩm tự nhiên, hoặc hoocmon, ví dụ, mù tạc nitơ (ví dụ, mecloethamin, xyclophosphamit, chlorambuxil, v.v.), alkyl sulfonat (ví dụ, busulfan), nitrosoure (ví dụ, carmustin, lomusitne, v.v.), hoặc triazen (decarbazin, v.v.). Các ví dụ của chất chống chuyển hóa bao gồm nhưng không giới hạn ở chất tương tự folic axit (ví dụ, metotrexat), hoặc chất tương tự pyrimidin (ví dụ, Xytarabin), chất tương tự purin (ví dụ, mercaptopurin, thioguanin, pentostatin).

Các ví dụ của sản phẩm tự nhiên hữu dụng để kết hợp với hợp chất có Công thức (I) và/hoặc muối được dùng của chúng bao gồm nhưng không giới hạn ở vinca alkaloid (ví dụ, vinblastin, vincristin), epipodophyllotoxin (ví dụ, etoposide), chất kháng sinh (ví dụ, daunorubixin, doxorubixin, bleomycin), enzym (ví dụ, L-asparaginaza), hoặc chất biến đổi đáp ứng sinh học (ví dụ, interferon alpha).

Các ví dụ của chất alkyl hóa mà có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất có Công thức (I) và/hoặc muối được dùng của chúng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, mù tạc nitơ (ví dụ, mecloethamin, xyclophosphamit, chlorambuxil, melphalan, v.v.),

etylenimin và metylmelamin (ví dụ, hexamethylmelamin, thiotepa), alkyl sulfonat (ví dụ, busulfan), nitrosoure (ví dụ, carmustin, lomusitne, semustin, streptozoxin, v.v.), hoặc triazen (decarbazin, v.v.). Các ví dụ của chất chống chuyển hóa bao gồm, nhưng không giới hạn ở chất tương tự folic axit (ví dụ, metotrexat), hoặc chất tương tự pyrimidin (ví dụ, flouxuril, floxuridin, Xytarabin), chất tương tự purin (ví dụ, mercaptopurin, thioguanin, pentostatin).

Các ví dụ của hoocmon và chất đối vận hữu dụng kết hợp với hợp chất có Công thức (I) và/hoặc muối được dụng của chúng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, adrenocorticosteroid (ví dụ, prednison), progestin (ví dụ, hydroxyprogesteron caproat, megestrol axetat, medroxyprogesteron axetat), estrogen (ví dụ, diethylstilbestrol, ethinyl estradiol), antiestrogen (ví dụ, tamoxifen), androgen (ví dụ, testosterone propionat, fluoxymesteron), chặn androgen (ví dụ, flutamit), chất tương tự hoocmon giải phóng gonadotropin (ví dụ, leuprolit). Các chất khác mà có thể được sử dụng trong các phương pháp và chế phẩm được bộc lộ ở đây để điều trị hoặc phòng ngừa ung thư bao gồm phức liên hợp bạch kim (ví dụ, cisplatin, carboblatin), anthraxendion (ví dụ, mitoxantron), ure được thế (ví dụ, hydroxyure), dẫn xuất metyl hydrazin (ví dụ, procarbazin), thuốc ngăn cản tuyến thượng thận-thận (ví dụ, mitotan, aminoglutethimit).

Các ví dụ của chất chống ung thư mà hoạt động bằng cách chặn tế bào trong pha G2-M do vi ống được ổn định và mà có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất chất ức chế BTK theo sáng chế bao gồm không giới hạn thuốc được bán trên thị trường sau đây và thuốc đang phát triển: Erbulozole (còn gọi là R-55104), Dolastatin 10 (còn gọi là DLS-10 và NSC-376128), Mivobulin isethionat (còn gọi là CI-980), Vincristin, NSC-639829, Discodermolit (còn gọi là NVP-XX-A-296), ABT-751 (Abbott, còn gọi là E-7010), Altorhyrtins (như Altorhyrtin A và Altorhyrtin C), Spongistatins (như Spongistatin 1, Spongistatin 2, Spongistatin 3, Spongistatin 4, Spongistatin 5, Spongistatin 6, Spongistatin 7, Spongistatin 8, và Spongistatin 9), Cemadotin hydroclorua (còn gọi là LU-103793 và NSC-D-669356), Epothilones (như Epothilone A, Epothilone B, Epothilone C (còn gọi là desoxyepothilone A hoặc dEpoA), Epothilone D (còn gọi là KOS-862, dEpoB, và desoxyepothilone B), Epothilone E,

Epothilone F, Epothilone B N-oxit, Epothilone A N-oxit, 16-aza-epothilone B, 21-aminoepothilone B (còn gọi là BMS-310705), 21-hydroxyepothilone D (còn gọi là Desoxyepothilone F và dEpoF), 26-floepothilone), Auristatin PE (còn gọi là NSC-654663), Soblidotin (còn gọi là TZT-1027), LS-4559-P (Pharmacia, còn gọi là LS-4577), LS-4578 (Pharmacia, còn gọi là LS-477-P), LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia), RPR-112378 (Aventis), Vincristin sulfat, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, còn gọi là WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Hungarian Academy of Sciences), BSF-223651 (BASF, còn gọi là ILX-651 và LU-223651), SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armad/Kyowa Hakko), AM-132 (Armad), AM-138 (Armad/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), Cryptophycin 52 (còn gọi là LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, còn gọi là AVE-8063A và CS-39.HCl), AC-7700 (Ajinomoto, còn gọi là AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl, và RPR-258062A), Vitilevuamide, Tubulysin A, Canadensol, Centaureidin (còn gọi là NSC-106969), T-138067 (Tularik, còn gọi là T-67, TL-138067 và TI-138067), COBRA-1 (Parker Hughes Institute, còn gọi là DDE-261 và WHI-261), H10 (Kansas State University), H16 (Kansas State University), Oncocidin A1 (còn gọi là BTO-956 và DIME), DDE-313 (Parker Hughes Institute), Fijianolide B, Laulimalide, SPA-2 (Parker Hughes Institute), SPA-1 (Parker Hughes Institute, còn gọi là SPIKET-P), 3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, còn gọi là MF-569), Narcosin (còn gọi là NSC-5366), Nascapin, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), Hemiasterlin, 3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, còn gọi là MF-191), TMPN (Đại học Bang Arizona), Vanadoxen axetylaxetonat, T-138026 (Tularik), Monsatrol, Inanoxin (còn gọi là NSC-698666), 3-1AABE (Xytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine), A-204197 (Abbott), T-607 (Tuiarik, còn gọi là T-900607), RPR-115781 (Aventis), Eleutherobins (như Desmetyeleutherobin, Desaetyeleutherobin, Isoeleutherobin A, và Z-Eleutherobin), Caribaeoside, Caribaeolin, Halichondrin B, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), Diazonamit A, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), Taccalonolit A, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), Diozostatin, (-)-Phenylahistin (còn gọi là NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), Myoseverin B, D-43411 (Zentaris, còn gọi là D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), HTI-286 (còn

gọi là SPA-110, muối trifloaxetat) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), Resverastatin phosphatnatri, BPR-OY-007 (National Health Research Institutes), và SSR-250411 (Sanofi).

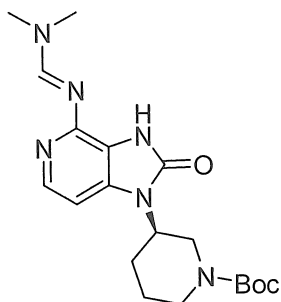
Trong đó đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc rối loạn nghẽn mạch huyết khối (ví dụ, đột quy), đối tượng có thể được điều trị bằng hợp chất có Công thức (I) trong kết hợp bất kỳ với một hoặc nhiều chất chống nghẽn mạch huyết khối khác. Các ví dụ của chất chống nghẽn mạch huyết khối bao gồm, nhưng không giới hạn bất kỳ trong số các hợp chất sau: chất tan cục huyết (ví dụ, alteplaza anistreplaza, streptokinaza, urokinaza, hoặc chất hoạt hóa plasminogen mô), heparin, tinzaparin, warfarin, dabigatran (ví dụ, dabigatran etexilat), chất ức chế yếu tố Xa (ví dụ, fondaparinux, draparinux, rivaroxaban, DX-9065a, otamixaban, LY517717, hoặc YM150), ticlopidin, clopidogrel, CS-747 (prasugrel, LY640315), ximelagatran, hoặc BIBR 1048.

Ví dụ thực hiện sáng chế

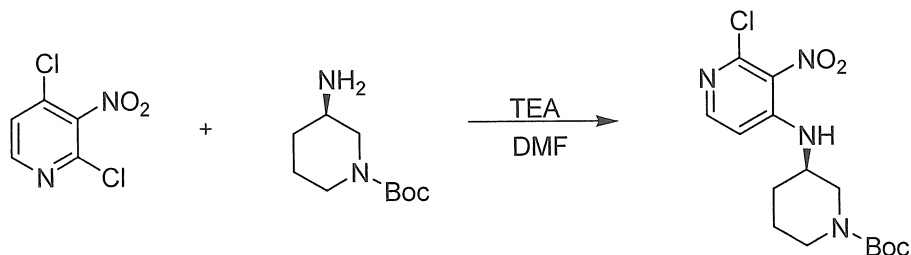
Các chế phẩm sau đây của các hợp chất có công thức (I) và các hợp chất trung gian (Tham khảo) được đưa ra để cho phép chuyên gia trong lĩnh vực hiểu rõ hơn và thực hiện sáng chế. Chúng không được coi là giới hạn phạm vi sáng chế, mà chỉ là để minh họa và đại diện sáng chế. Vạch  ở alken cacbon, trong các hợp chất dưới đây thể hiện rằng các hợp chất được phân lập là hỗn hợp không xác định của chất đồng phân (E) và (Z).

Tham khảo 1

Tổng hợp tert-butyl (R,E)-3-(4-(((dimethylamino)metylen)amino)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carboxylat

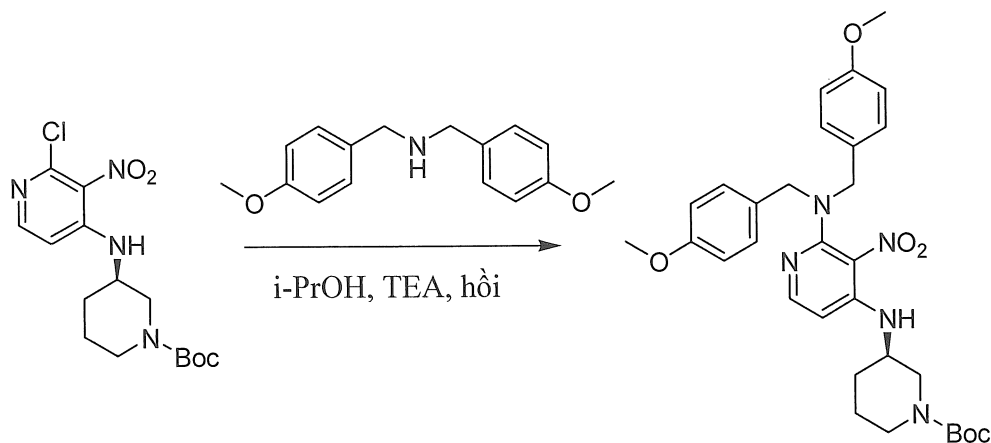


Bước 1



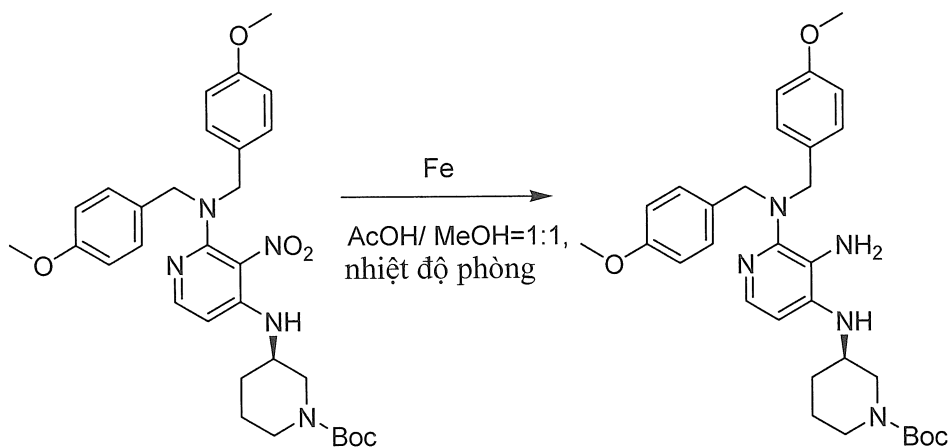
Đặt vào bình thót cổ đáy tròn 100-mL, 2,4-diclo-3-nitropyridin (8 g, 41,45 mmol, 1,00 đương lượng), N,N-dimetylformamit (50 mL), tert-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat (8,3 g, 41,44 mmol, 1,00 đương lượng), và TEA (6,29 g, 62,16 mmol, 1,50 đương lượng). Dung dịch thu được được khuấy qua đêm ở 25°C. Dung dịch thu được được pha loãng với H₂O, được chiết với etylaxetat và các lớp hữu cơ được kết hợp. Hỗn hợp thu được được rửa với natri clorua bão hòa và được làm khô qua natri sulfat khan và được cô đặc. Cặn được áp dụng lên cột silica gel và được tách rửa với etylaxetat/ete dầu hỏa (1:1) để tạo ra 8 g (51%) tert-butyl (R)-3-((2-clo-3-nitropyridin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat là chất dầu màu vàng.

Bước 2



Đặt vào bình thót cổ đáy tròn 250-mL tert-butyl (R)-3-((2-chloro-3-nitropyridin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (8 g, 22,42 mmol, 1,00 đương lượng), i-propanol (100 mL), bis[(4-metoxypheyl)metyl]amin (5,78 g, 22,46 mmol, 1,00 đương lượng), và TEA (2,955 g, 29,20 mmol, 1,30 đương lượng). Dung dịch thu được được khuấy qua đêm ở 95°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và được cô đặc dưới chân không. Tạo ra 12 g (92%) tert-butyl (R)-3-((2-(bis(4-metoxypheyl)amino)-3-nitropyridin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat là chất dầu màu vàng.

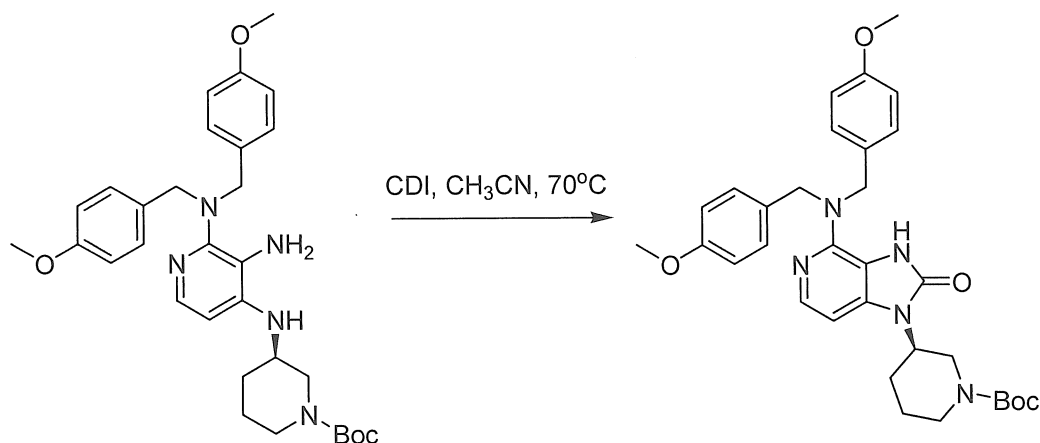
Bước 3



Đặt vào bình thót cổ đáy tròn 250-mL tert-butyl (R)-3-((2-(bis(4-metoxypheyl)amino)-3-nitropyridin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (10 g, 17,31 mmol, 1,00 đương lượng), AcOH/MeOH (1:1, 100 mL), và Fe (9,69 g, 173,04 mmol, 10,00 đương lượng). Dung dịch thu được được khuấy qua đêm ở 25°C và sau đó được cô đặc dưới chân không. Giá trị pH của dung dịch được điều chỉnh đến 8,0-9,0 với natri

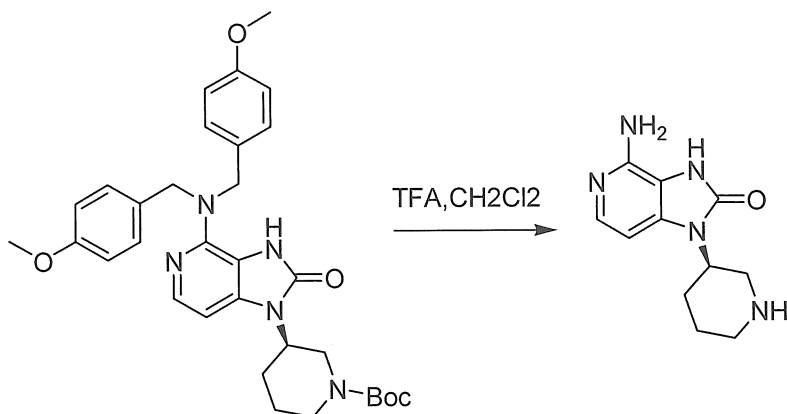
bicarbonat. Dung dịch thu được được chiết với diclometan và các lớp hữu cơ được rửa với natri bicarbonat, được lọc và được làm khô qua natri sulfat khan, sau đó được cô đặc dưới chân không để tạo ra 8,8 g (92,8%) tert-butyl (R)-3-((3-amino-2-(bis(4-metoxymethyl)-amino)pyridin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat là chất dầu màu vàng.

Bước 4



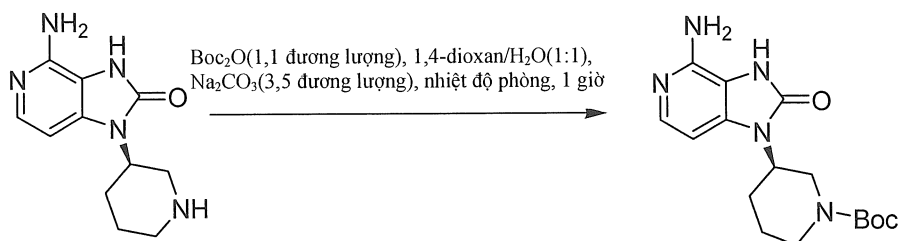
Đặt vào bình thót cổ đáy tròn 250-mL tert-butyl (R)-3-((3-amino-2-(bis(4-metoxymethyl)-amino)pyridin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (12 g, 19,72 mmol, 1,00 đương lượng, 90%), CH₃CN (100 mL), và CDI (5,336 g, 32,91 mmol, 1,50 đương lượng). Dung dịch thu được được khuấy qua đêm ở 80°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và được cô đặc. Cặn được áp dụng lên cột silica gel và được tách rửa với etylaxetat/ete dầu hỏa (1:5) để tạo ra 11 g (89%) tert-butyl (R)-3-(4-[bis[(4-metoxymethyl)methyl]-amino]-2-oxo-1H,2H,3H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carboxylat là chất rắn màu vàng.

Bước 5



Đặt vào bình thót cổ đáy tròn 50-mL tert-butyl (R)-3-(4-[bis(4-methoxyphenyl)methyl]amino)-2-oxo-1H,2H,3H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carboxylat (1,5 g, 2,61 mmol, 1,00 đương lượng), diclometan (30 mL), và trifloaxit axetic (30 mL). Dung dịch thu được được khuấy trong 4 giờ ở 50° C. Giá trị pH của dung dịch được điều chỉnh đến 9 với natri bicarbonat. Dung dịch thu được được chiết với diclometan và các lớp hữu cơ được kết hợp và được làm khô qua natri sulfat khan. Hỗn hợp thu được được cô đặc dưới chân không để tạo ra 0,45 g (73,7%) (R)-4-amino-1-(piperidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-on là chất rắn màu vàng sáng.

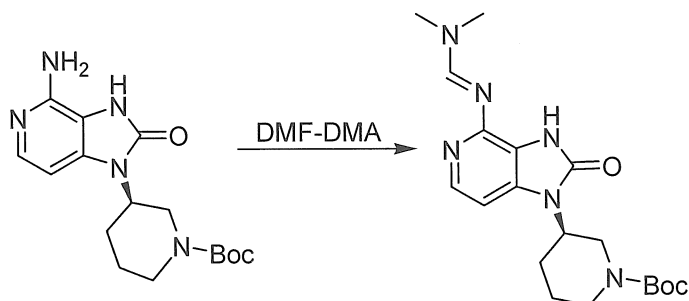
Bước 6



Đặt vào bình thót cổ đáy tròn 100-mL (R)-4-amino-1-(piperidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-on (1 g, 4,29 mmol, 1,00 đương lượng), 1,4-dioxan/H₂O (1:1, 50 mL), Boc₂O (1,03 g, 4,72 mmol, 1,03 đương lượng), và natri carbonat (1,5 g, 14,15 mmol, 1,50 đương lượng). Dung dịch thu được được khuấy trong 1 giờ ở 25° C, sau đó được chiết với diclometan và các lớp hữu cơ được kết hợp. Lớp hữu cơ thu được được rửa với nước và natri clorua bão hòa và sau đó được cô đặc dưới chân không. Cặn được áp dụng lên cột silica gel và được tách rửa với diclometan/metanol (30:1) để tạo ra 1,2 g (84%) tert-butyl (R)-3-(4-amino-2-oxo-2,3-

dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carboxylat là chất rắn màu vàng sáng.

Bước 7

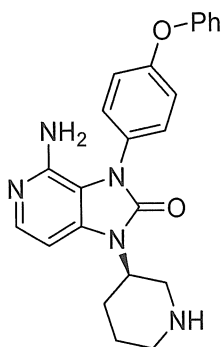


Đặt vào bình thót cổ đáy tròn 100-mL tert-butyl (R)-3-(4-amino-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carboxylat (6,5 g, 19,50 mmol, 1,00 đương lượng) và DMF-DMA (50 mL). Dung dịch thu được được khuấy trong 1 giờ ở 40° C và sau đó được cô đặc dưới chân không. Hỗn hợp thu được sau đó được pha loãng với CH₂Cl₂ và được rửa với nước muối. Các lớp hữu cơ được kết hợp và được cô đặc dưới chân không, và được rửa với hexan. Chất rắn được gom bằng cách lọc để tạo ra 5,0289 g (66%) tert-butyl (R,E)-3-(4-(((dimethylamino)metylen)amino)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carboxylat là chất rắn.

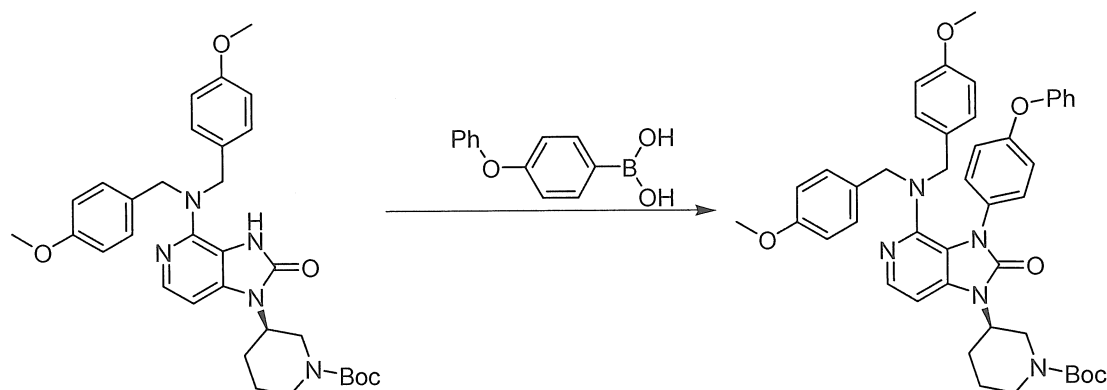
LC-MS m/z: 389,2 (M+1)

Tham khảo 2

Tổng hợp 4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1-[(3R)-piperidin-3-yl]-1H,2H,3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-on

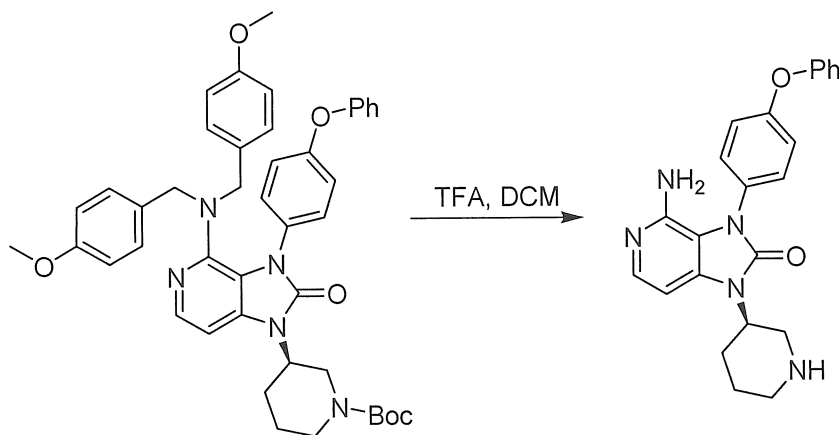


Bước 1



Đặt vào bình thót cổ đáy tròn 250-mL, tert-butyl (R)-3-(4-[bis[(4-methoxyphenyl)methyl]amino]-2-oxo-1H,2H,3H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carboxylat (10 g, 17,43 mmol, 1,00 đương lượng), diclometan (100 mL), (4-phenoxyphenyl)boronic axit (7,5 g, 35,04 mmol, 2,00 đương lượng), TEMPO (3 g, 19,20 mmol, 1,10 đương lượng), và TEA (7 g, 69,18 mmol, 4,00 đương lượng), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1,6 g, 8,81 mmol, 0,50 đương lượng). Dung dịch thu được được khuấy qua đêm ở 25°C dưới khí quyển oxy áp suất môi trường. (4-Phenoxyphenyl)boronic axit (7,5 g, 35,04 mmol, 2,00 đương lượng) được thêm và dung dịch thu được được để phản ứng qua đêm ở 25 °C. Cặn được áp dụng lên cột silica gel và được tách rửa với etylaxetat/ete dầu hỏa (1:3) để tạo ra 1,5 g (12%) tert-butyl (R)-3-(4-[bis[(4-methoxyphenyl)methyl]amino]-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-1H,2H,3H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carboxylat là chất rắn màu vàng.

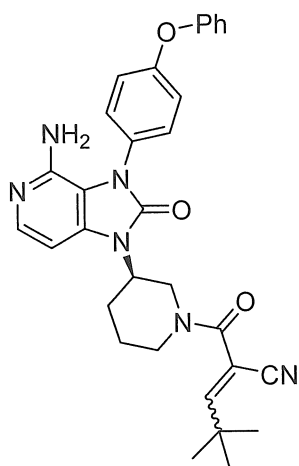
Bước 6



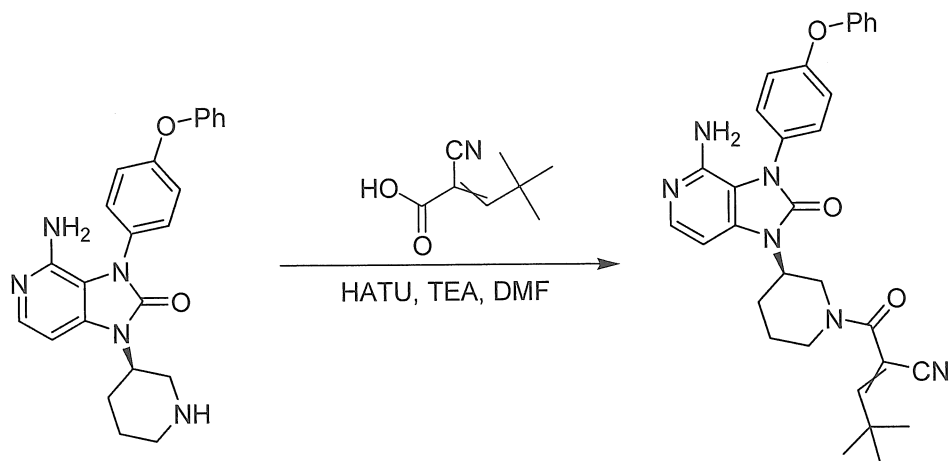
Đặt vào bình thót cổ đáy tròn 250-mL, tert-butyl (R)-3-(4-[bis[(4-methoxyphenyl)-metyl]amino]-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-1H,2H,3H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carboxylat (5 g, 6,07 mmol, 1,00 đương lượng, 90%), diclometan (80 mL), và trifloaxit axetic (80 mL). Dung dịch thu được được khuấy trong 5 h ở 50°C. Hỗn hợp thu được được cô đặc dưới chân không. Giá trị pH của dung dịch được điều chỉnh đến 9 với natri bicarbonat. Dung dịch thu được được chiết với diclometan và các lớp hữu cơ được kết hợp và được làm khô qua natri sulfat khan. Cặn được áp dụng lên cột silica gel và được tách rửa với diclometan/metanol (30:1) để tạo ra 1g (41%) 4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1-[(3R)-piperidin-3-yl]-1H,2H,3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-on là chất rắn màu vàng sáng.

Ví dụ 1

Tổng hợp (R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-4,4-dimethylpent-2-enitril



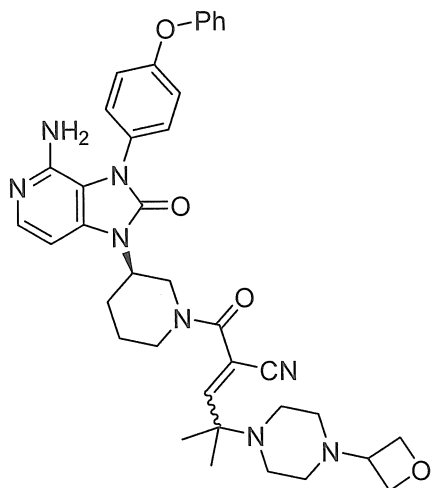
Bước 1



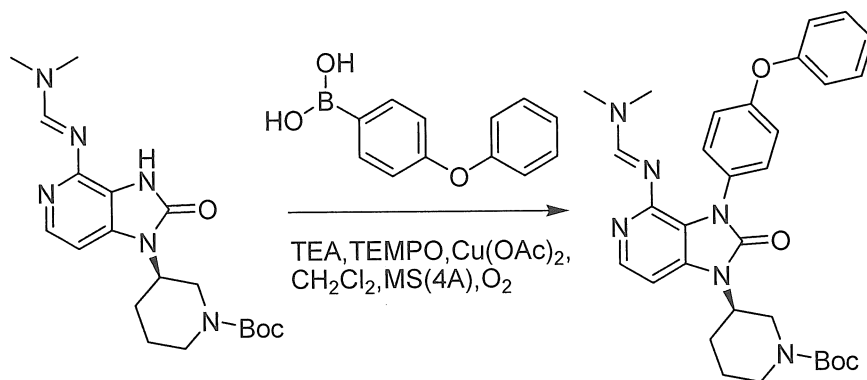
Đặt vào bình thót cổ đáy tròn 10-mL 4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1-[(3R)-piperidin-3-yl]-1H,2H,3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-on (79 mg, 0,20 mmol, 1,00 đương lượng), N,N-dimetylformamit (2 mL), TEA (0,082 mL, 1,50 đương lượng), HATU (113 mg, 0,30 mmol, 1,50 đương lượng), và 2-xyano-4,4-dimetylpent-2-enoic axit (46 mg, 0,30 mmol, 3,00 đương lượng). Dung dịch thu được được khuấy trong 2,5 h ở nhiệt độ phòng và sau đó được dừng bằng cách thêm nước. Dung dịch thu được được chiết với diclometan và các lớp hữu cơ được kết hợp và được cô đặc dưới chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế với các điều kiện sau đây (2#-HPLC phân tích-SHIMADZU(HPLC-10)): Cột, Gemini-NX C18 AXAI Được đóng gói, 21,2 x150mm 5um 11nm; pha động, NƯỚC VỚI 0,05%TFA và ACN (20,0% ACN lên đến 50,0% trong 8 phút); Thiết bị dò, 254 nm để tạo ra 50 mg (47%) hợp chất tiêu đề là chất rắn màu trắng. LC-MS m/z: 537,2 (M+1)

Ví dụ 2

Tổng hợp (R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-4-metyl-4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)pent-2-enitril



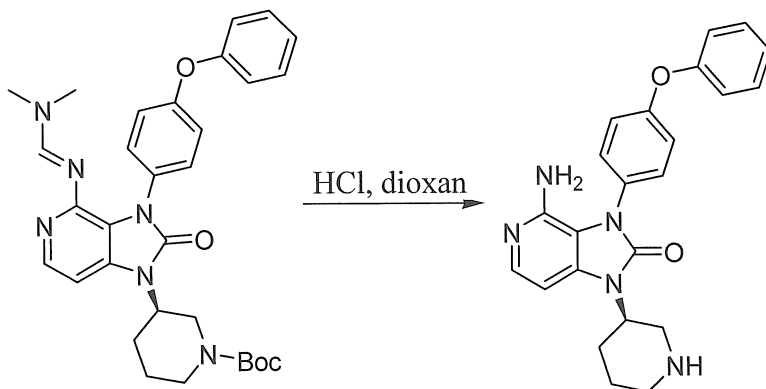
Bước 1



Đặt vào bình thót cổ đáy tròn 50-mL, tert-butyl (R,E)-3-(4-(((dimethylamino)metylen)amino)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carboxylat

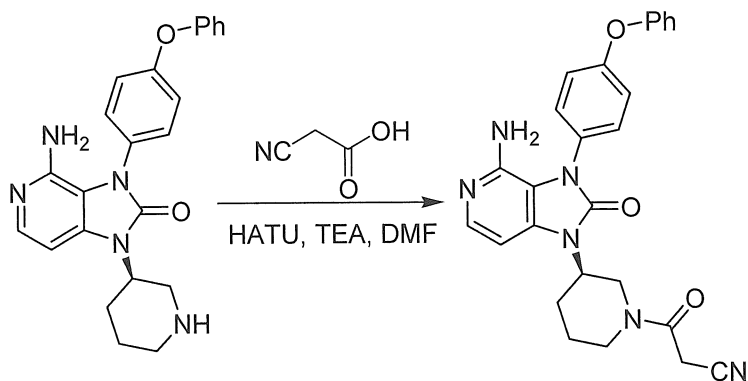
(200 mg, 0,51 mmol, 1,00 đương lượng), diclometan (20 mL), TEA (208 mg, 2,06 mmol, 4,00 đương lượng), TEMPO (88,5 mg, 0,57 mmol, 1,10 đương lượng), và Cu(OAc)₂ (46,7 mg, 0,26 mmol, 0,50 đương lượng). Dung dịch thu được được khuấy trong 0,5 h ở 25°C. (4-Phenoxyphenyl)boronic axit (220 mg, 1,03 mmol, 2,00 đương lượng) được thêm và dung dịch thu được được để phản ứng qua đêm ở 25°C. Cặn được áp dụng lên cột silica gel và được tách rửa với diclometan/etylaxetat (5:1) để tạo ra 150 mg (52%) tert-butyl (R)-3-[4-[(E)-[(dimethylamino)metyliden]amino]-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-1H,2H,3H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl]piperidin-1-carboxylat là chất rắn màu vàng sáng.

Bước 2



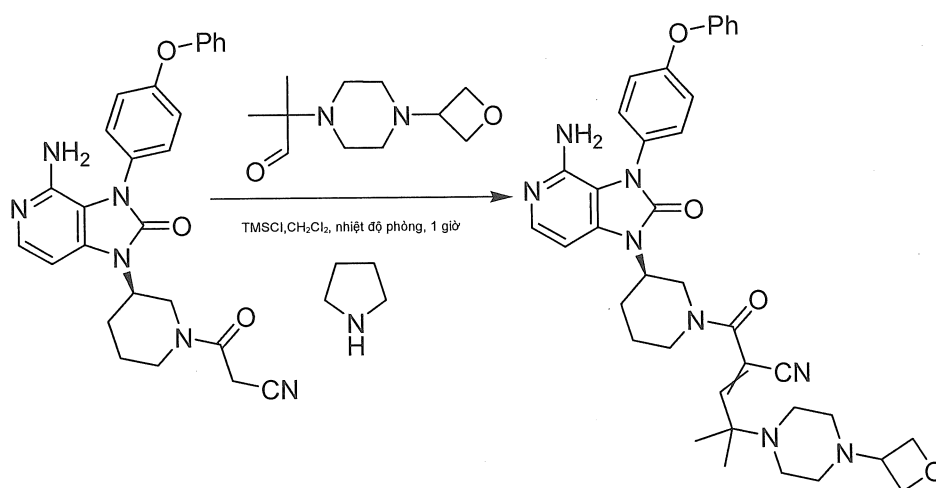
Đặt vào bình thót cổ đáy tròn 25-mL tert-butyl (3R)-3-[4-[(E)-[(dimethylamino)-metyliden]-amino]-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-1H,2H,3H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl]piperidin-1-carboxylat (150 mg, 0,27 mmol, 1,00 đương lượng), 1,4-dioxan (6 mL), và hydro clorua (3 mL). Dung dịch thu được được khuấy qua đêm ở 50° C. Hỗn hợp phản ứng được dừng với nước. PH của dung dịch được điều chỉnh đến 9 với natri bicarbonat. Dung dịch thu được được chiết với diclometan:CH₃OH=10:1 và các lớp hữu cơ được kết hợp. Hỗn hợp thu được được rửa với natri clorua và các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô qua natri sulfat khan và được cô đặc dưới chân không. Cặn được áp dụng lên cột silica gel và được tách rửa với diclometan/metanol (30:1) để tạo ra 80 mg (74%) 4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1-[(3R)-piperidin-3-yl]-1H,2H,3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-on là chất rắn màu vàng sáng.

Bước 3



Đặt vào bình thót cổ đáy tròn 50-mL 4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1-[(3R)-piperidin-3-yl]-1H,2H,3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-on (2 g, 4,98 mmol, 1,00 đương lượng), N,N-dimetylformamit (20 mL), 2-xyanoaxit axetic (402,5 mg, 4,73 mmol, 0,95 đương lượng), HATU (2,84 g, 7,47 mmol, 1,50 đương lượng), và TEA (1,51 g, 14,92 mmol, 3,00 đương lượng). Dung dịch thu được được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng và sau đó được dùng với nước. Dung dịch thu được được chiết với etylaxetat và các lớp hữu cơ được kết hợp. Lớp hữu cơ được rửa với natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulfat khan và được cô đặc dưới chân không. Cặn được áp dụng lên cột silica gel với diclometan/metanol (30:1) để tạo ra 1,3 g (56%) of 3-[(3R)-3-[4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-1H,2H,3H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl]piperidin-1-yl]-3-oxopropanenitril là chất rắn màu vàng sáng.

Bước 4

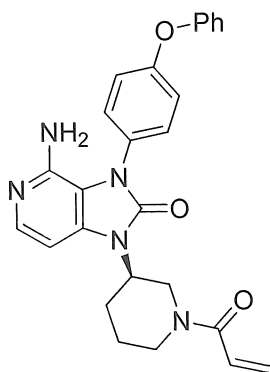


Đặt vào bình thót cổ đáy tròn 50-mL 3-[(3R)-3-[4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-1H,2H,3H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl]piperidin-1-yl]-3-oxopropanenitril (800 mg, 1,71 mmol, 1,00 đương lượng), diclometan (20 mL), 2-metyl-2-[4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl]propanal (1,0875 g, 5,12 mmol, 3,00 đương lượng), TMSCl (922 mg, 8,49 mmol, 4,97 đương lượng), và pyrrolidin (0,607 g). Dung dịch thu được được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được cô đặc dưới chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng TLC điều chế, sau đó được tinh chế bằng HPLC điều chế dưới các điều kiện sau đây (2#-HPLC phân tích-SHIMADZU(HPLC-10)): Cột, Gemini-NX C18 AXAI Được đóng gói, 21,2 x150mm

5 μ m 11nm; pha động, nước với 0,05%TFA và ACN (20,0% ACN lên đến 40,0% trong 10 phút); Thiết bị dò, uv 254nm) để tạo ra 0,478 g (42%) hợp chất tiêu đề là chất rắn màu vàng sáng, LC-MS m/z: 663,3 (M+1).

Ví dụ 3

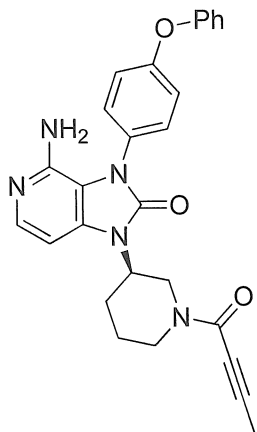
Tổng hợp (R)-1-(1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-on



Đặt vào bình thót cổ đáy tròn 100-mL, (R)-4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1-(piperidin-3-yl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-on (150 mg, 0,37 mmol, 1,00 đương lượng), DCM-CH₃OH (6 mL), TEA (113 mg, 1,12 mmol, 3,00 đương lượng). Sau đó thêm prop-2-enoyl clorua (40,1 mg, 0,44 mmol, 1,20 đương lượng) nhỏ giọt kèm khuấy ở 0°C trong 5 phút. Dung dịch thu được được khuấy trong 2 giờ ở 0 °C. Hỗn hợp thu được được cô đặc dưới chân không. Cặn được áp dụng lên cột silica gel với diclometan/metanol (30:1). Sản phẩm thô (100 mg) được tinh chế bằng HPLC điều chế với các điều kiện sau đây (Cột, XBridge Prep C18 OBD Cột, 5 μ m, 19*150mm; pha động, nước với 0,05%TFA và ACN (25,0% ACN lên đến 45,0% trong 8 phút). 54,5 mg sản phẩm của (R)-1-(1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-on thu được là chất rắn màu trắng. LC-MS m/z: 465,2 (M+1)

Ví dụ 4

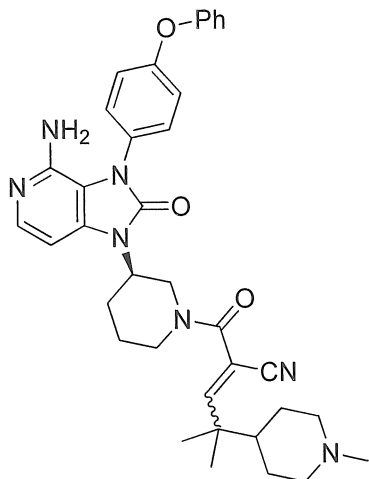
Tổng hợp (R)-4-amino-1-(1-(but-2-ynoyl)piperidin-3-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-on



Đặt vào bình thót cổ đáy tròn 100-mL, (R)-4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1-(piperidin-3-yl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-on (150 mg, 0,37 mmol, 1,00 đương lượng), N,N-dimetylformamit (15 mL), but-2-ynoic axit (31,42 mg, 0,37 mmol, 1,00 đương lượng), HATU (213,2 mg, 0,56 mmol, 1,50 đương lượng), TEA (113,4 mg, 1,12 mmol, 3,00 đương lượng). Dung dịch thu được được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Phản ứng sau đó được dừng bằng cách thêm 50 mL nước. Dung dịch thu được được chiết với 3x50 mL of diclometan và các lớp hữu cơ được kết hợp. Hỗn hợp thu được được rửa với 50 mL nước muối. Hỗn hợp được làm khô qua natri sulfat khan và được cô đặc dưới chân không. Cặn được áp dụng lên cột silica gel với diclometan/metanol (30:1). Sản phẩm thô (100 mg) được tinh chế bằng HPLC điều chế như được mô tả trong ví dụ 3 để thu được 86,5 mg (50%) (R)-4-amino-1-(1-(but-2-ynoyl)piperidin-3-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-on là chất rắn màu trắng. LC-MS m/z: 468,2 (M+1).

Ví dụ 5

Tổng hợp (R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-4-metyl-4-(1-metylpiperidin-4-yl)pent-2-ennitril



Bước 1

Đặt vào bình đáy tròn 3 cổ 250-mL, methyl 2-(piperidin-4-yl)axetat hydroclorua (10 g, 51,63 mmol, 1,00 đương lượng), diclometan (100 mL). Dung dịch thu được được khuấy trong 30 phút ở 0 °C. Tiếp theo thêm triethylamin (15,65 g, 154,66 mmol, 3 đương lượng), Boc₂O (12,4 g, 56,82 mmol, 1,1 đương lượng). Dung dịch thu được để phản ứng, kèm khuấy, thêm 14h ở 25 °C. Giá trị pH của dung dịch được điều chỉnh đến 7,0 với axit xitric (3 %). Hỗn hợp thu được được rửa với 2 x 100 mL nước và 2 x 100 mL nước muối bão hòa. Cặn được áp dụng lên cột silica gel với etylaxetat/ete dầu hỏa (1:10). Tạo ra 10 g (75,2%) tert-butyl 4-(2-metoxi-2-oxoetyl)piperidin-1-carboxylat là chất dầu không màu.

Bước 2

Đặt vào bình đáy tròn 3 cổ 250-mL, LDA (46,7 mL, 3,00 đương lượng), tetrahydrofuran (80 mL), tert-butyl 4-(2-metoxi-2-oxoetyl)piperidin-1-carboxylat (8 g, 31,1 mmol, 1,00 đương lượng). Dung dịch thu được được khuấy trong 30 phút ở -78 °C. Then CH₃I (22 g, 155 mmol, 5,00 đương lượng) được thêm. Dung dịch thu được để phản ứng, kèm khuấy, thêm 1 giờ ở -78 °C. LDA bổ sung (46,7 mL, 3,00 đương lượng) được thêm ở -78 °C và sau 0,5h, CH₃I (22 g, 155 mmol, 5,00 đương lượng) được thêm. Phản ứng được khuấy 16h ở nhiệt độ phòng. Phản ứng sau đó được dừng bằng cách thêm 200 mL NH₄Cl. Dung dịch thu được được chiết với 2x200 mL etylaxetat và các lớp hữu cơ được kết hợp. Hỗn hợp thu được được rửa với 2x200 mL nước và 2x200

mL natri clorua bão hòa. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng etylaxetat/ete dầu hỏa (1:35). Tạo ra 6 g (68%) tert-butyl 4-(1-metoxo-2-metyl-1-oxopropan-2-yl)piperidin-1-carboxylat là chất dầu màu vàng sáng.

Bước 3

Đặt vào bình đáy tròn ba cổ 100-mL, LiAlH₄ (1,6 g, 42,2 mmol, 4,00 đương lượng), tetrahydrofuran (50 mL), tert-butyl 4-(1-metoxo-2-metyl-1-oxopropan-2-yl)piperidin-1-carboxylat (3 g, 10,5 mmol, 1,00 đương lượng). Dung dịch thu được được khuấy trong 3 h ở -78 °C. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 0 °C. Phản ứng sau đó được dừng bằng cách thêm 1,6 mL nước, sau đó 1,6 mL 15% NaOH được thêm sau đó 4,8 mL H₂O. Chất rắn được lọc để tạo ra trong 1,5 g (83%) 2-metyl-2-(1-metylpiperidin-4-yl)propan-1-ol là chất dầu màu hồng.

Bước 4

Đặt vào bình thót cổ đáy tròn 100-mL, oxalic diclorua (440 mg, 3,47 mmol, 1,20 đương lượng), diclometan (50 mL), ở -78 °C đặt trong DMSO (684 mg, 8,75 mmol, 3,00 đương lượng), 2-metyl-2-(1-metylpiperidin-4-yl)propan-1-ol (500 mg, 2,92 mmol, 1,00 đương lượng), TEA (1,48 g, 14,6 mmol, 5,00 đương lượng). Dung dịch thu được được khuấy trong 30 phút ở -78 °C. Dung dịch thu được được để phản ứng, kèm khuấy, thêm 2 giờ ở 25°C. Phản ứng sau đó được dừng bằng cách thêm nước. Dung dịch thu được được chiết với diclometan và các lớp hữu cơ được kết hợp và được làm khô qua natri sulfat khan và được cô đặc dưới chân không. Tạo ra 385 mg (88%) 2-metyl-2-(1-metylpiperidin-4-yl)propanal là chất dầu màu vàng.

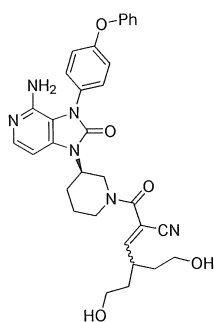
Bước 5

Đặt vào bình thót cổ đáy tròn 100-mL, (R)-3-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-yl)-3-oxopropanenitril (100 mg, 0,19 mmol, 1,00 đương lượng, 90%), diclometan (50 mL), 2-metyl-2-(1-metylpiperidin-4-yl)propanal (108 mg, 0,57 mmol, 3,00 đương lượng), TMSCl (115 mg, 1,01 mmol, 5,00 đương lượng, 95%), pyrrolidin (75,8 mg, 1,01 mmol,

5,00 đương lượng, 95%). Dung dịch thu được được khuấy trong 16h ở nhiệt độ phòng. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế với các điều kiện sau đây (Cột, Gemini-NX C18 AXAI Được đóng gói, 21,2 x150mm 5um 11nm; pha động, NƯỚC VỚI 0,05%TFA và ACN (20,0% ACN lên đến 50,0% trong 8 phút); Thiết bị dò, 254 nm. Tạo ra 15,5 mg (12%) (R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-4-metyl-4-(1-metyl-piperidin-4-yl)pent-2-enitril là chất rắn màu vàng sáng. LC-MS m/z: 620,3 (M+1).

Ví dụ 6

Tổng hợp (R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-6-hydroxy-4-(2-hydroxyetyl)hex-2-enitril



Bước 1

Trong bình đáy tròn ba cổ 250-mL được sục và duy trì với khí quyển trơ của nitơ, HMPA (6,0 mL) và LDA (16,8 mmol) trong THF khô (20 mL) ở -78oC được xử lý với axetonitril (690 mg, 16,8 mmol). Dung dịch được khuấy trong 30 phút, và (2-bromoetoxy)(tert-butyl)dimetylsilan (3,4 g, 14,3 mmol) trong THF (15 mL) được thêm nhỏ giọt. Tiếp tục khuấy trong 2 giờ, sau đó phần thứ hai của LDA (16,8 mmol trong 20 mL THF) được thêm. Dung dịch được khuấy trong 30 phút, và (2-bromoetoxy)(tert-butyl)dimetylsilan (3,4, 14,3 mmol) trong THF (15 mL) được thêm nhỏ giọt. Phản ứng được để cho tiến hành trong 2 giờ. NH₄Cl nước bão hòa được thêm, và hỗn hợp được để đến nhiệt độ phòng. Dietyl ete được thêm, các pha được tách, và lớp nước được chiết với dietyl ete. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối, được làm khô qua

Na₂SO₄, và được cô đặc. Sắc ký cột [silica, ete dầu hỏa] tạo ra chất dầu không màu (3,2 g, 53%).

Bước 2

Đặt vào bình đáy tròn ba cổ 250-mL được sục và duy trì với khí quyển trơ của nitơ, 4-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-2-[2-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]etyl]butanenitril (1 g, 2,80 mmol, 1,00 đương lượng) trong toluen (15 mL). DIBAL-H(1M) (3,36 mL, 1,20 đương lượng) được thêm ở -78 °C và dung dịch thu được được khuấy trong 1 giờ ở -78 °C trong bể nitơ lỏng. Nước (0,7 mL) được thêm và hỗn hợp được để đến nhiệt độ phòng. NaOH nước (0,7 mL, 4M) được thêm và tiếp tục khuấy trong 15 phút. Nước (2,1 mL) được thêm và huyền phù được khuấy thêm 15 phút. Hỗn hợp được làm khô qua with Na₂SO₄ và được cô đặc dưới chân không. Cặn được tinh chế bằng silica gel cột với PE/EA (20:1). Tạo ra 900 mg (89%) of 4-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-2-[2-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]etyl]butanal là chất dầu không màu.

Bước 3

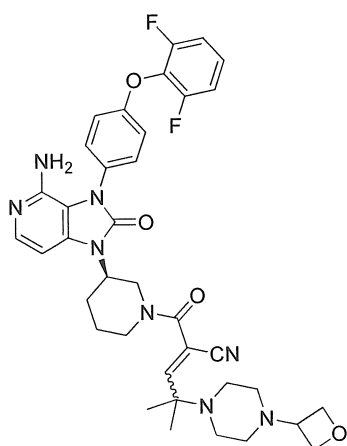
Đặt vào lọ 8-mL, 3-[(3R)-3-[4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-1H,2H,3H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl]piperidin-1-yl]-3-oxopropanenitril (150 mg, 0,32 mmol, 1,00 đương lượng), 4-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-2-2-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]etylbutanal (346 mg, 0,96 mmol, 3,00 đương lượng), TMSCl (173 mg, 1,59 mmol, 5,00 đương lượng), pyrrolidin (114 mg, 1,61 mmol, 5,00 đương lượng), diclometan (2 mL). Dung dịch thu được được khuấy trong 3 h ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được cô đặc dưới chân không. Cặn được áp dụng lên cột silica gel với diclometan/metanol (30:1). Tạo ra 120 mg (46%) 2-[[[(3R)-3-[4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-1H,2H,3H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl]piperidin-1-yl]carbonyl]-6-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-4-[2-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]etyl]hex-2-enitril là chất rắn màu vàng.

Bước 4

Đặt vào bình thót cổ đáy tròn 25-mL, 2-[[[(3R)-3-[4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-1H,2H,3H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl]piperidin-1-yl]carbonyl]-6-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-4-[2-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]etyl]hex-2-enitril (120 mg, 0,15 mmol, 1,00 đương lượng), trifloaxit axetic (1 mL), diclometan (5 mL). Dung dịch thu được được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Phản ứng sau đó được dừng bằng cách thêm natri bicarbonat bão hòa. Dung dịch thu được được chiết với 3x20 mL DCM/MeOH(10:1) và các lớp hữu cơ được kết hợp. Hỗn hợp thu được được rửa với natri clorua bão hòa. Hỗn hợp được làm khô qua natri sulfat khan và được cô đặc dưới chân không. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế với DCM/MeOH (15:1). Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế với các điều kiện sau đây (Atlantis Prep T3 OBD Cột, 19*150mm 5um 10nm; pha động. Nước với 0,1% FA và MeCN (20,0% MeCN lên đến 50,0% trong 10 phút); Thiết bị dò, 254 nm. Tạo ra 7,9 mg (9%) of (R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-6-hydroxy-4-(2-hydroxyetyl)hex-2-enitril là chất rắn màu trắng. LC-MS m/z: 583,2 (M+1).

Ví dụ 7

Tổng hợp (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,6-diflophenoxy)phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-4-metyl-4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)pent-2-enitril



Bước 1

Đặt vào bình thót cổ đáy tròn 250-mL được sục và duy trì với khí quyển của O₂, Cu(OAc)₂ (6,96 g, 38,3 mmol, 1,00 đương lượng), pyridin (15,2 g, 192 mmol, 5,00 đương lượng) và 4A mol, sàng (5 g) trong diclometan (100 mL). Dung dịch thu được được khuấy trong 30 phút và sau đó 2,6-diflophenol (5 g, 38,4 mmol, 1,00 đương lượng) và (4-bromophenyl)boronic axit (15,4 g, 76,6 mmol, 2,00 đương lượng) được thêm. Dung dịch thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được cô đặc dưới chân không. Cặn được áp dụng lên cột silica gel và được tách rửa với ete dầu hỏa. Tạo ra 5,5 g (50%) of 2-(4-bromophenoxy)-1,3-diflobenzen là chất dầu màu vàng.

Bước 2

Đặt vào bình đáy tròn ba cổ 250-mL được sục và duy trì với khí quyển trơ của nitơ, 2-(4-bromophenoxy)-1,3-diflobenzen (5,5 g, 19,3 mmol, 1,00 đương lượng) trong tetrahydrofuran (100 mL). Dung dịch 2,5 M của nBuLi trong hexan (11,6 mL, 1,50 đương lượng) được thêm ở -78 °C và dung dịch thu được được khuấy trong 30 phút và sau đó trimetyl borat (4,03 g, 38,8 mmol, 2,00 đương lượng) được thêm. Phản ứng được để ấm đến nhiệt độ phòng và dung dịch thu được được khuấy trong 3 h ở nhiệt độ phòng. Phản ứng sau đó được dừng bằng cách thêm hydro clorua(2M). Dung dịch thu được được chiết với 3x150 mL ete và các lớp hữu cơ được kết hợp. Hỗn hợp thu được được rửa với 1x200 mL natri clorua (bão hòa). Hỗn hợp được làm khô qua natri sulfat khan và được cô đặc dưới chân không. Cặn được áp dụng lên cột silica gel với diclometan/metanol (50:1). Tạo ra 2,15 g (45%) [4-(2,6-diflophenoxy)phenyl]boronic axit là chất rắn màu nâu.

Bước 3

Đặt vào bình thót cổ đáy tròn 100-mL được sục và duy trì với khí quyển của O₂, (R,E)-tert-butyl 3-(4-(((dimethylamino)metylen)amino)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carboxylat (500 mg, 1,29 mmol, 1,00 đương lượng), TEA (521 mg, 5,15 mmol, 4,00 đương lượng), Cu(OAc)₂ (117 mg, 0,64 mmol, 0,50 đương lượng), TEMPO (221 mg, 1,41 mmol, 1,10 đương lượng) và Ms(4A) (500 mg) trong diclometan (50 mL). Dung dịch thu được được khuấy trong 30 phút và sau

đó [4-(2,6-diflophenoxy)phenyl]boronic axit (644 mg, 2,58 mmol, 2,00 đương lượng) được thêm. Dung dịch thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được cô đặc dưới chân không. Cặn được áp dụng lên cột silica gel với diclometan/metanol (30:1). Tạo ra 490 mg (R,E)-tert-butyl 3-(4-(((dimethylamino)metylen)amino)-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carboxylat là chất rắn màu nâu.

Bước 4

Dung dịch của (R,E)-tert-butyl 3-(4-(((dimethylamino)metylen)amino)-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carboxylat (490 mg, 0,83 mmol, 1,00 đương lượng) trong 30 mL dioxan được thêm 15 mL hydroclorua (12M). Dung dịch thu được được khuấy trong 3 h ở 85°C trong bể dầu. Phản ứng sau đó được dừng bằng cách thêm natri bicarbonat (bão hòa). Dung dịch thu được được chiết với 3x100 mL DCM/MeOH(10:1) và các lớp hữu cơ được kết hợp. Hỗn hợp thu được được rửa với 1x100 mL natri clorua (bão hòa). Hỗn hợp được làm khô qua natri sulfat khan và được cô đặc dưới chân không. Tạo ra 360 mg (100%) 4-amino-3-[4-(2,6-diflophenoxy)phenyl]-1-[(3R)-piperidin-3-yl]-1H,2H,3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-on là chất rắn màu nâu.

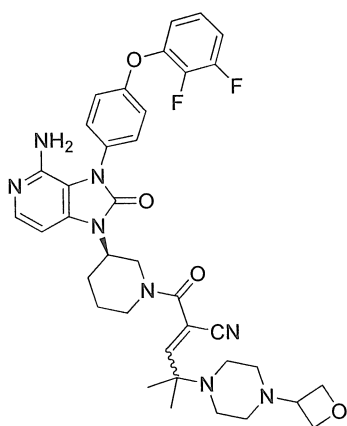
Bước 5

Đặt vào bình thót cổ đáy tròn 50-mL, 4-amino-3-[4-(2,6-diflophenoxy)phenyl]-1-[(3R)-piperidin-3-yl]-1H,2H,3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-on (360 mg, 0,82 mmol, 1,00 đương lượng), 2-xyanoaxit axetic (70 mg, 0,82 mmol, 1,00 đương lượng), HATU (470 mg, 1,24 mmol, 1,50 đương lượng), TEA (250 mg, 2,47 mmol, 3,00 đương lượng), N,N-dimetylformamit (10 mL). Dung dịch thu được được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung dịch thu được được chiết với diclometan và các lớp hữu cơ được kết hợp. Hỗn hợp thu được được rửa với 6x100 mL nước. Hỗn hợp được làm khô qua natri sulfat khan và được cô đặc dưới chân không. Cặn được áp dụng lên cột silica gel với diclometan/metanol (30:1). Tạo ra 260 mg (63%) (R)-3-(3-(4-amino-3-(4-(2,6-diflophenoxy)phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-yl)-3-oxopropanenitril là chất rắn màu nâu.

Theo phương pháp ở bước 4 của ví dụ 2 tạo ra (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,6-diflophenoxy)phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-4-metyl-4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)pent-2-ennitril. LC-MS m/z: 699,2 (M+1)

Ví dụ 8

Tổng hợp (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-diflophenoxy)phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-4-metyl-4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)pent-2-ennitril



Bước 1

Đặt vào bình thót cổ 250-mL được sục và duy trì với khí quyền của O₂, Cu(OAc)₂ (6,96 g, 38,3 mmol, 1,00 đương lượng), pyridin (15,2 g, 192mmol, 5,00 đương lượng) và 4A mol, sàng (5 g) trong diclometan (100 mL). Dung dịch thu được được khuấy trong 30 phút và sau đó 2,3-diflophenol (5 g, 38,43 mmol, 1,00 đương lượng) và (4-bromophenyl)boronic axit (15,4 g, 76,6 mmol, 2,00 đương lượng) được thêm. Dung dịch thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được cô đặc dưới chân không. Cặn được áp dụng lên cột silica gel với ete dầu hỏa. Tạo ra 3,17 g (29%) of 1-(4-bromophenoxy)-2,3-diflobenzen là chất dầu không màu.

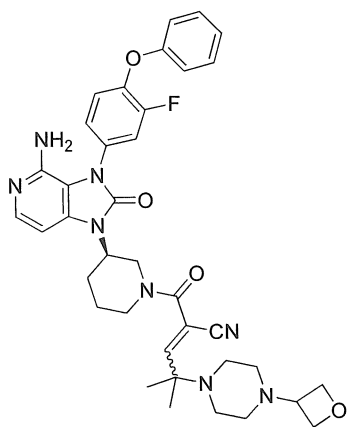
Bước 2

Đặt vào bình đáy tròn ba cổ 250-mL được sục và duy trì với khí quyển trơ của nito, 1-(4-bromophenoxy)-2,3-diflobenzen (3,17 g, 11,12 mmol, 1,00 đương lượng) trong tetrahydrofuran (100 mL). Dung dịch 2,5 M của nBuLi (6,7 mL, 1,50 đương lượng) được thêm ở -78 °C và dung dịch thu được được khuấy trong 30 phút và sau đó trimethyl borat (2,32 g, 22,3 mmol, 2,00 đương lượng) được thêm. Dung dịch thu được được khuấy trong 3 h ở nhiệt độ phòng. Phản ứng sau đó được dừng bằng cách thêm HCl (2M). Dung dịch thu được được chiết với 3x150 mL ete và các lớp hữu cơ được kết hợp. Hỗn hợp thu được được rửa với 1x200 mL natri clorua (bão hòa). Hỗn hợp được làm khô qua natri sulfat khan và được cô đặc dưới chân không. Cặn được áp dụng lên cột silica gel với diclometan/metanol (50:1). Tạo ra 1 g (36%) [4-(2,3-diflophenoxy)phenyl]boronic axit là chất rắn màu trắng.

Theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 2 nhưng sử dụng [4-(2,3-diflophenoxy)phenyl]boronic axit tạo ra hợp chất tiêu đề. LC-MS m/z: 699,2 (M+1).

Ví dụ 9

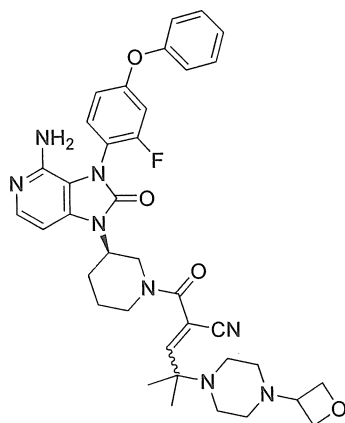
Tổng hợp (R)-2-(3-(4-amino-3-(3-flo-4-phenoxyphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-4-metyl-4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)pent-2-enitril



Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ 7 nhưng sử dụng (3-flo-4-phenoxyphenyl)boronic axit tạo ra (hợp chất tiêu đề sử dụng các phương pháp được mô tả trong Ví dụ 2. LC-MS m/z: 681,4(M+1).

Ví dụ 10

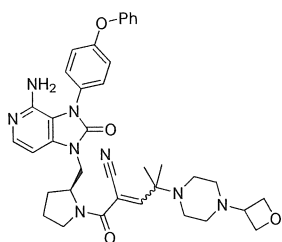
Tổng hợp (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-flo-4-phenoxyphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)-4-metyl-4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)pent-2-ennitril



Theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 7 nhưng sử dụng (2-flo-4-phenoxyphenyl)boronic axit (được điều chế như mô tả trong Đơn PCT 2012158764, 22/11/201 tạo ra hợp chất tiêu đề. LC-MS m/z: 681,2 (M+1).

Ví dụ 11

Tổng hợp (S)-2-(2-((4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)metyl)pyrrolidin-1-carbonyl)-4-metyl-4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)pent-2-ennitril



Bước 1

Dung dịch của 2,4-diclo-3-nitropyridin (5 g, 25,9 mmol) trong DMF (50 mL) được thêm Et₃N (5,2 g, 51,8 mmol) và (S)-tert-butyl 2-(aminometyl)pyrrolidin-1-

carboxylat (5,4 g, 27,2 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, sau đó được lọc và phần lọc được cô đặc đến khô. Cặn được xử lý với nước (150 mL) và được chiết với DCM (30 mL $\times$ 3). Pha hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (40 mL), được làm khô qua Na₂SO₄, và được cô đặc đến khô. 6,9g tạo thành của (S)-tert-butyl 2-(((2-clo-3-nitropyridin-4-yl)amino)metyl)pyrrolidin-1-carboxylat được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2

Dung dịch của (S)-tert-butyl 2-(((2-clo-3-nitropyridin-4-yl)amino)metyl)pyrrolidin-1-carboxylat (6,9 g, 19,4 mmol) trong i-PrOH (100 mL) được thêm bis(4-metoxymethyl)amin (7,5 g, 29,1 mmol) và TEA (5,9 g, 58,2 mmol). Hỗn hợp được hồi lưu qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp được cô đặc đến khô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (chất rửa giải: ete dầu hỏa / etylaxetat từ 5:1 đến 2:1) để tạo ra 4,4g (S)-tert-butyl 2-(((2-(bis(4-metoxymethyl)amino)-3-nitropyridin-4-yl)amino)metyl)pyrrolidin-1-carboxylat là chất rắn màu vàng sáng.

Bước 3

Dung dịch của (S)-tert-butyl 2-(((2-(bis(4-metoxymethyl)amino)-3-nitropyridin-4-yl)amino)metyl)pyrrolidin-1-carboxylat (4,4 g, 7,6 mmol) trong EtOH (100 mL) được thêm NH₄Cl (2,0 g, 38,1 mmol) và H₂O (10 mL), sau đó thêm từng mẻ bột kẽm (2,5 g, 38,1 mmol) trong khi khuấy. Hỗn hợp thu được được hồi lưu trong 3 h trước khi lọc qua xêlit. Phần lọc được cô đặc để tạo ra cặn mà được hòa tan lại trong nước (50 mL) và được chiết với etylaxetat (100 mL $\times$ 3). Pha hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (400 mL), được làm khô qua Na₂SO₄, được cô đặc để tạo ra 2,9g (S)-tert-butyl 2-(((3-amino-2-(bis(4-metoxymethyl)amino)pyridin-4-yl)amino)metyl)pyrrolidin-1-carboxylat là chất rắn màu vàng sáng được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 4

Dung dịch của (S)-tert-butyl 2-(((3-amino-2-(bis(4-metoxymethyl)amino)pyridin-4-yl)amino)metyl)pyrrolidin-1-carboxylat (2,9 g, 5,3

mmol) trong axetonitril khan (30 mL) được thêm CDI (2,6 g, 15,9 mmol) từng phần. Hỗn hợp thu được được hồi lưu trong 2 giờ trước khi cô đặc để tạo ra cặn mà được tinh chế bằng sắc ký silica gel với PE : EtOAc = 2 : 1 để tạo ra 2,6g (S)-tert-butyl 2-((4-(bis(4-metoxybenzyl)amino)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)methyl)pyrrolidin-1-carboxylat là chất rắn màu vàng sáng được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 5

Dung dịch của (S)-tert-butyl 2-((4-(bis(4-metoxybenzyl)amino)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)methyl)pyrrolidin-1-carboxylat (7 g, 12,2 mmol) trong DCM khan (100 mL) được thêm Cu(OAc)₂ (2,2 g, 12,4 mmol), TEMPO (2,1 g, 13,4 mmol), sàng phân tử 4A (20 g) và Et₃N (20 g, 196 mmol), sau đó thêm từng phần 4-phenoxyphenylboronic axit (10,5 g, 48,9 mmol) trong khi khuấy. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 78 h dưới khí quyển O₂. Dung môi được cô đặc và cặn được tinh chế bằng silica gel cột với PE : EtOAc = 2 : 1 để tạo ra (S)-tert-butyl 2-((4-(bis(4-metoxybenzyl)amino)-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)methyl)pyrrolidin-1-carboxylat (3,2 g, 36%) là chất rắn màu vàng sáng.

Bước 5

(S)-tert-butyl 2-((4-(bis(4-metoxybenzyl)amino)-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)methyl)pyrrolidin-1-carboxylat (2 g, 2,7 mmol) được hòa tan trong TFA (10 mL) và được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Phản ứng được cô đặc và cặn được pha loãng với H₂O (50 mL) và được chiết với EtOAc. Pha nước được điều chỉnh đến pH = 13 với NaOH nước và được chiết với EtOAc (2 x 100 mL), và pha hữu cơ được cô đặc để tạo ra 870 mg (S)-4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-on được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 6

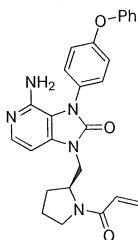
Dung dịch của (S)-4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1-(pyrolidin-2-ylmetyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-on (200 mg, 0,5 mmol) trong DMF (10 mL) ở 0 °C được thêm Et₃N (150 mg, 1,5 mmol), 2-xyanoaxit axetic (47 mg, 0,55 mmol) và HATU (284 mg, 0,75 mmol). Sau khi khuấy trong 30 phút ở 0 °C, phản ứng được rót vào nước (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (30 mL trong hai lần), pha hữu cơ được cô đặc và cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel tách rửa với PE : EtOAc = 1 : 1 để tạo ra 70 mg (S)-3-(2-((4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)metyl)pyrolidin-1-yl)-3-oxopropanenitril là chất rắn màu trắng.

Bước 7

Dung dịch của (S)-3-(2-((4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)metyl)pyrolidin-1-yl)-3-oxopropanenitril (80 mg, 0,17 mmol), 2-metyl-2-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)propanal (72 mg, 0,34 mmol) và pyrolidin (120 mg, 1,7 mmol) trong DCM (2 mL) ở nhiệt độ phòng được thêm từ từ clo(trimetyl)silan (69 mg, 0,68 mmol) nhỏ giọt. Sau 30 phút, phản ứng được pha loãng với DCM (20 mL) và được rửa với NaHCO₃ nước (20 mL). Lớp hữu cơ được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc để tạo ra cặn thô, mà được tinh chế bằng TLC điều chế để tạo ra (S)-2-(2-((4-amino-2-oxo-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)metyl)pyrolidin-1-carbonyl)-4-metyl-4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)pent-2-enitril là chất rắn màu trắng (10 mg, 9%). LC-MS m/z: 662,8 (M+1).

Ví dụ 12

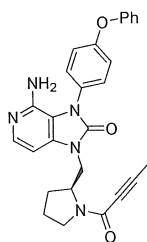
Tổng hợp (S)-1-((1-acryloylpyrolidin-2-yl)metyl)-4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-on



Dung dịch của (S)-4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-on (200 mg, 0,17 mmol) và DIPEA (129 mg, 1,0 mmol) trong DCM (2 mL) được thêm từ từ acryloyl clorua (45 mg, 0,50 mmol) nhỏ giọt ở 0 °C. Sau 30 phút, phản ứng được pha loãng với DCM (20 mL) và được rửa với NaHCO₃ nước (20 mL). Lớp hữu cơ được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc để tạo ra cặn thô, mà được tinh chế bằng TLC điều chế để tạo ra 70 mg (S)-1-((1-acryloylpyrrolidin-2-yl)methyl)-4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-on là chất rắn màu trắng. LC-MS m/z: 455,9 (M+1).

Ví dụ 13

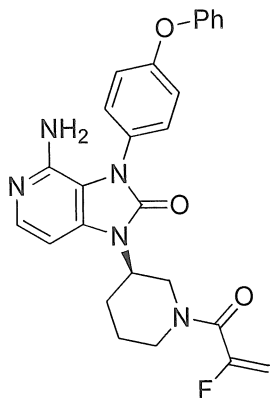
Tổng hợp (S)-4-amino-1-((1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl)methyl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-on



Dung dịch của (S)-4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-on (200 mg, 0,17 mmol) và DIPEA (129 mg, 1,0 mmol) trong DCM (10 mL) được thêm từ từ but-2-ynoyl clorua (50 mg, 0,50 mmol) nhỏ giọt ở 0 °C. 0,5 h sau, phản ứng được pha loãng với DCM (20 mL) và được rửa với NaHCO₃ nước (20 mL). Lớp hữu cơ được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc để tạo ra cặn thô, mà được tinh chế bằng TLC điều chế để tạo ra 50mg (S)-4-amino-1-((1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl)methyl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-on là chất rắn màu trắng. LC-MS m/z: 467,9 (M+1).

Ví dụ 14

Tổng hợp (R)-4-amino-1-(1-(2-floacryloyl)piperidin-3-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-on



Dung dịch của (R)-4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1-(piperidin-3-yl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-on (154 mg, 0,38 mmol, 1,0 đương lượng) trong 2 mL DMF được thêm diisopropyletylamin (0,2 mL, 1,1 mmol). 2-floprop-2-enoic axit (51,8 mg, 0,580 mmol) được thêm sau đó HATU (97 mg, 1,1 mmol). Sau khi khuấy 1h, vật liệu được tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế (Shimadzu, cột C18; nước pha động với 0,05% TFA và ACN (10% đến 90% qua 20 phút). Các đoạn được tinh chế được pha loãng với natri bicarbonat bão hòa và DCM và các lớp được tách. Lớp hữu cơ được làm khô với MgSO_4 , được lọc và được cô đặc. Nó được hòa tan trong mức tối thiểu của nước và axetonitril và được làm khô lạnh để thu được 65 mg (R)-4-amino-1-(1-(2-floacryloyl)piperidin-3-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-on là chất rắn màu trắng. LC-MS m/z: 474,1 ($\text{M}+1$).

Các ví dụ sinh học

Ví dụ 1

Thử nghiệm hoạt tính enzym của BTK

Thử nghiệm kinaza trên cơ sở Caliper (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA) được sử dụng để đo ức chế của hoạt tính kinaza BTK của hợp chất theo sáng chế. Dịch pha loãng hàng loạt của các hợp chất thử được ủ với BTK tái tổ hợp của người (0,5 nM), ATP (16 μM) và cơ chất peptit nhận phospho FAM-GEEPLYWSFPAKKK- NH_2 (1 μM) ở nhiệt độ phòng trong 3 h. Phản ứng sau đó được chấm dứt với EDTA, nồng độ cuối 20 mM và sản phẩm phản ứng được phosphoryl hóa được định lượng trên máy chụp hình để bàn Caliper (Caliper LabChip 3000). Phần trăm ức chế được tính toán đối

với mỗi dịch pha loãng hợp chất và nồng độ mà tạo ra 50% ức chế được tính toán. Giá trị được thể hiện là IC₅₀. IC₅₀ đối với một số hợp chất theo sáng chế nhất định được đề xuất dưới đây.

Hợp chất số trong Bảng hợp chất I	IC ₅₀ (uM)
1	0,0082
2	0,0091
3	0,0216
4	0,0078
5	0,0025
6	0,0059
7	0,0018
8	0,0239
9	0,0078
10	0,007
11	0,0786
12	0,0066
13	0,0211

14	0,0172
15	0,0723
16	0,0012
17	0,0133
18	0,0037
19	0,0078
20	0,0145
21	0,0046
22	0,0048
23	0,0259
24	0,0047
25	0,0054
26	0,0035
27	0,0049
28	0,0048
29	0,0018
30	0,0015
31	0,0037

32	0,0029
34	0,0231
35	0,0262
36	0,0157
37	0,0043
38	0,0057
39	0,0053
40	0,0057
41	0,0031
42	0,0041
43	0,0225
44	0,0033
45	0,0251
46	0,0131
47	0,0031
48	0,009
49	0,0128
50	0,0083

51	0,0241
52	0,012
53	0,0042
54	0,0178
55	0,0031
56	0,0078
57	0,0614
58	0,0042
59	0,0026
60	0,0024
61	0,0025
62	0,0059
63	0,0014
65	0,0024
66	0,002
67	0,0012

Ví dụ 2

Đo mức chiếm giữ của ở tế bào đơn nhân máu ngoại vi của người

Hiệu lực của các hợp chất ức chế hoạt tính BTK có thể được đánh giá bằng cách liên kết các hợp chất với đích ở tế bào đơn nhân máu ngoại vi của người (PBMC) mà chứa BTK. Phạm vi chiếm giữ của BTK được đo sau khi xử lý tế bào với các hợp chất và phát hiện BTK không chiếm giữ thông qua việc liên kết với chiếm giữ của (R,E)-N-(2-(4-(4-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)-4-oxobut-2-en-1-yl)piperazin-1-yl)ethyl)-3-(5,5-difluoro-7,9-dimethyl-5H-4H,5H-dipyrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-2-yl)propanamit làm mẫu dò.

Tóm lại, máu người thu được từ tình nguyện viên khỏe mạnh và được phân phối 5 ml trong mỗi 9 ống 15 ml riêng biệt. Dịch pha loãng hàng loạt của hợp chất được thử đối với khả năng được thêm các nồng độ cuối này bắt đầu ở 10 uM và được pha loãng hàng loạt 3-lần đối với tổng số 9 dịch pha loãng hàng loạt. Các hợp chất được để tương tác với máu trong 1 giờ. PBMC sau đó được phân lập từ mỗi ống sử dụng Ficoll. Các PBMC được phân lập sau đó được tạo huyền phù loại trong 1 ml môi trường RPMI1640 và mẫu dò chiếm giữ được thêm vào nồng độ bằng 1 uM cho mỗi mẫu trong 1h. Các PBMC được rửa, được dung giải, và được đánh giá bằng SDS-PAGE. Huỳnh quang trong gel được sử dụng để đo phạm vi ức chế của mẫu dò chiếm giữ BTK liên kết với BTK. Sau đó, tổng BTK trong mỗi mẫu được xác định bằng kỹ thuật Western blot với kháng thể BTK (BD Bioscience Cat#611117).

Thử nghiệm này còn được thay đổi để đo độ bền của liên kết BTK trong các PBMC. Ở đây, nồng độ của hợp chất 2 uM được thêm vào máu toàn phần của người trong 1 giờ. Các PBMC được phân lập sử dụng Ficoll, được rửa, và được tạo huyền phù lại trong môi trường hoặc là trong 4 giờ hoặc 18 h ở 37 °C. Mẫu dò chiếm giữ được thêm vào nồng độ bằng 1 uM cho mỗi mẫu trong 1 giờ, và chiếm giữ BTK sau đó được xác định theo cách giống như được mô tả ở trên.

Ví dụ 3

Phong tỏa biểu hiện CD69 trong các mẫu máu toàn phần của người

Hoạt hóa thụ thể tế bào B dẫn đến tăng hoạt tính BTK, huy động canxi và hoạt hóa tế bào B (xem Honigberg L.A., và cộng sự, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 107:13075-80. 2010). Các chất ức chế BTK thể hiện chặn hoạt hóa tế bào B như được đo bằng biểu hiện CD69 (xem Karp, R., và cộng sự, Inhibition of BTK with AVL-292 Translates to Protective Activity in Animal Models of Rheumatoid Arthritis. Inflammation Research Association Meeting, tháng 9, 2010). CD69 được biểu hiện sau khi hoạt hóa tế bào B là số đo hoạt tính BTK trong máu toàn phần. Các phân ước của máu toàn phần được ủ trước với dịch pha loãng hàng loạt của hợp chất thử trong 30 phút sau đó hoạt hóa với kháng-IgM (dê Fab'2, 50 µg/ml). Các mẫu được ủ qua đêm ở 37° C và sau đó được nhuộm với PE đánh dấu kháng CD20 và APC đánh dấu kháng CD69 (BD Pharmingen) trong 30 phút theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Máu toàn phần sau đó được dung giải và các tế bào gắn trên biểu hiện CD20 được định lượng đối với biểu hiện CD 69 bằng FACS. Phần trăm ức chế được tính toán trên cơ sở đối chứng DMSO đối với không ức chế và được vẽ đồ thị là chức năng của nồng độ hợp chất thử từ đó giá trị IC₅₀ được tính toán.

Ví dụ 4

Ức chế chứng viêm khớp do collagen ở chuột

Ức chế ức chế chứng viêm khớp do collagen ở chuột (mCIA) là mô hình bệnh của động vật tiêu chuẩn đối với viêm khớp dạng thấp. Nghiên cứu trước đây chứng minh rằng việc ức chế BTK là hiệu quả để chặn mCIA (xem Honigberg L.A., và cộng sự, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 107:13075-80. 2010). Bắt đầu vào ngày 0 chuột DBA/1 được tiêm với nhũ tương của collagen Loại II trong Tá được Freund đầy đủ. Chuột được tăng cường 21 ngày sau đó để đồng bộ sự phát triển của bệnh. Sau khi phát triển bệnh nhẹ, động vật được tuyển chọn trong nghiên cứu và lấy ngẫu nhiên. Dùng liều qua đường miệng, Q.D. thường trong 11 ngày với hợp chất thử hoặc dexamethason (0,2 mg/kg) làm đối chứng. Một nhóm chỉ nhận chất dẫn thuốc. Cho điểm lâm sàng (0 – 4) dựa trên phạm vi sưng tấy và độ trầm trọng của chứng viêm khớp. Điểm cho tất cả bốn chi được thêm đối với điểm tối đa bằng 16. Kháng thể kháng collagen và tổng Ig được

đo đối với mỗi động vật bằng Elisa vào cuối nghiên cứu (Bolder BioPath, Boulder, CO).

Ví dụ 5

Hồi phục hoạt tính kinaza khi thẩm tách để đánh giá liên kết cộng hóa trị không đảo ngược được với đảo ngược được

Hợp chất và/hoặc muối được dụng theo sáng chế ở nồng độ lớn hơn 10 lần so với giá trị IC_{50} của nó được thêm vào dung dịch của protein kinaza (5 nM) trong đệm chứa 20 mM Hepes [pH 7,5], 5 mM $MgCl_2$, 0,01% Triton X-100, và 1 mM dithiothreitol. Sau 60 phút ở 22° C, phản ứng được chuyển đến catxet thẩm tách (0,1–0,5 mL Slide-A-Lyzer, MWCO 10 kDa, Pierce) và được thẩm tách đối với 1 L đệm (20 mM Hepes [pH 7,5], 5 mM $MgCl_2$, 0,01% Triton X-100, và 1 mM dithiothreitol.) ở 22° C. Đệm thẩm tách được trao đổi hai lần mỗi ngày đến cuối thử nghiệm. Các phân ước được loại ra từ catxet thẩm tách mỗi 24 giờ và được phân tích đối với hoạt tính kinaza protein. Hoạt tính kinaza cho mỗi mẫu được chuẩn hóa đến đối chứng DMSO cho thời điểm đó và được biểu hiện là trung bình mean $\pm$ SD. Sẽ quan sát thấy rằng hoạt tính kinaza sẽ trở lại trên thẩm tách đối với hợp chất theo sáng chế trong đó R^a là xyano và không trở lại đối với hợp chất theo sáng chế trong đó R^a là hydro hoặc flo.

Ví dụ 6

Phân tích phổ khối lượng

Kinaza protein mà ức chế bởi hợp chất và/hoặc muối được dụng theo sáng chế có thể được đưa qua phân tích phổ khối lượng để đánh giá việc tạo thành phụ phẩm cộng hóa trị vĩnh cửu, không đảo ngược được. Phương pháp phân tích thích hợp để đánh giá protein đầy đủ nguyên vẹn hoặc đoạn peptit tạo ra khi phân cắt trypsin của kinaza protein thường là đã biết trong lĩnh vực (xem Lipton, Mary S., Ljiljana, Pasa-Tolic, Eds. *Mass Spectrometry of Proteins and Peptides, Methods and Protocols*, tái bản lần thứ hai. Humana Press. 2009). Phương pháp này xác định phụ phẩm protein vĩnh cửu, không đảo ngược được bằng cách quan sát đỉnh khối lượng mà tương ứng với khối

lượng của mẫu đối chứng cộng với khối lượng của phụ phẩm không đảo ngược được. Hai phương pháp này được mô tả dưới đây.

Phân tích phổ khối lượng của kinaza đầy đủ nguyên vẹn

Phương pháp:

Kinaza protein (5 μ M) (như BTK) được ủ với hợp chất theo sáng chế (25 μ M, 5 đương lượng) trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng trong đệm (20 mM Hepes [pH 8,0], 100 mM NaCl, 10 mM $MgCl_2$). Mẫu đối chứng cũng được điều chế mà không có hợp chất theo sáng chế. Phản ứng được dừng bằng cách thêm thể tích bằng nhau của 0,4% axit formic, và các mẫu được phân tích bằng sắc ký lỏng (cột Microtrap C18 Protein [Michrom Bioresources], 5% MeCN, 0,2% axit formic, 0,25 mL/phút; được tách rửa với 95% MeCN, 0,2% axit formic) và sắc phổ khối ESI nội dòng (LCT Premier, Waters). Khối lượng phân tử của kinaza protein và phụ phẩm bất kỳ có thể được xác định với phần mềm mở cuộn MassLynx (xem đơn sáng chế WO2014 011900, và PCT/US2010/048916).

Các kết quả: Phân tích sắc phổ khối nguyên vẹn độ phân giải cao của protein kinaza, như BTK, mà bị ức chế bởi hợp chất theo sáng chế trong đó R^a là xyano sẽ tạo ra quang phổ tương tự với kinaza không có chất ức chế (ví dụ mẫu đối chứng). Sẽ không có sự tạo thành đỉnh mới trong khối phổ tương ứng với khối lượng phân tử của kinaza cộng với khối lượng phân tử của hợp chất. Ngược lại, phân tích sắc phổ khối nguyên vẹn độ phân giải cao của kinaza protein mà bị ức chế bởi hợp chất theo sáng chế trong đó R^a là hydro hoặc flo sẽ tạo ra sự hình thành đỉnh mới (ví dụ đỉnh không có trong mẫu đối chứng không có chất ức chế) trong khối phổ tương ứng với khối lượng phân tử của kinaza cộng với khối lượng phân tử của chất ức chế kinaza không đảo ngược được. Trên cơ sở thử nghiệm này, phụ phẩm protein không đảo ngược được này sẽ là rõ ràng đối với chuyên gia trong lĩnh vực.

Phân tích phổ khối lượng của tự hoại trypsin kinaza

Phương pháp:

Protein (10-100 pmol) được ủ với hợp chất và/hoặc muối được dùng theo sáng chế (100-1000 pmol, 10 đương lượng) trong 3h trước khi tự hoại trypsin. Iodoacetamid có thể được sử dụng làm chất alkyl hóa sau khi ủ hợp chất. Mẫu đối chứng còn được điều chế mà không sử dụng hợp chất và/hoặc muối được dùng theo sáng chế. Để tiêu hóa trypsin phân ước 1 μ l (3,3 pmols) được pha loãng với 10 μ l 0,1% TFA trước khi rút vi C18 Zip trực tiếp lên đích MALDI sử dụng alpha xyano-4-hydroxy xinnamic axit làm ma trận giải hấp (5mg/mol trong 0,1% TFA:Axetonitril 50:50) hoặc Sinapinic axit làm ma trận giải hấp (10mg/mol in 0.1% TFA:Axetonitril 50:50) (xem PCT/US2010/048916).

Các kết quả: Phân tích sắc phổ khối độ phân giải cao của các đoạn trypsin của kinaza mà bị ức chế bởi hợp chất và/hoặc muối được dùng theo sáng chế trong đó R^a là xyano, sẽ tạo ra phổ tương tự với kinaza không có mặt chất ức chế (ví dụ mẫu đối chứng). Sẽ không có bằng chứng của peptit cải biến mà không có trong mẫu đối chứng. Trên cơ sở thử nghiệm này, phụ phẩm protein không vĩnh cửu, không đảo ngược được sẽ hiển nhiên đối với chuyên gia trong lĩnh vực.

Ngược lại, phân tích sắc phổ khối độ phân giải cao của các đoạn trypsin của kinaza mà bị ức chế bởi các hợp chất theo sáng chế trong đó R^a là hydro hoặc flo, sẽ tạo ra phổ mà bao gồm peptit cải biến mà không có trong mẫu đối chứng. Trên cơ sở thử nghiệm này, phụ phẩm protein không đảo ngược được sẽ hiển nhiên đối với chuyên gia trong lĩnh vực. Ngoài ra, trên cơ sở khối lượng chiết xuất và mẫu phân đoạn MS-MS, trình tự của peptit biến đổi có thể được ghi nhận, nhờ đó xác định gốc xystein mà là vị trí biến đổi cộng hóa trị.

Ví dụ 7

Xác định Thời gian ổn định Thuốc-Kinaza

Sau đây là phương pháp mà có thể được dùng để phân biệt xem hợp chất thể hiện tốc độ phân tách chậm hoặc không tồn tại từ BTK, như thường xảy ra nếu liên kết cộng hóa trị được tạo thành giữa hợp chất và đích. Chỉ báo đối với phân tách chậm là khả năng của hợp chất có lợi để chặn liên kết của phân tử đánh dấu huỳnh quang ái lực

cao với vị trí hoạt tính kinaza, như được phát hiện sử dụng chuyển tải năng lượng cộng hưởng huỳnh quang phân giải thời gian (TR-FRET). Thử nghiệm được thực hiện trong đệm chứa 50 mM Hepes pH 7,5, 10 mM $MgCl_2$, 0,01% Triton X-100, và 1 mM EGTA.

Bước thứ nhất của quy trình là ủ 500 nM BTK (Invitrogen Cat. #PV3587) với 1,5 μM hợp chất theo sáng chế trong 30 phút trong thể tích bằng 10 μL . Hỗn hợp sau đó được pha loãng 5 lần bằng cách thêm 40 μL đệm. Thể tích 10 μL của dung dịch kinaza/hợp chất được pha loãng sau đó được thêm vào giếng của tấm 384 giếng thể tích nhỏ (như Greiner Cat. #784076). Đối với mẫu dò cho đảo ngược của tương tác liên kết kinaza-hợp chất, dung dịch cạnh tranh chứa cả chất đánh dấu huỳnh quang ái lực cao và kháng thể liên hợp với Europium được điều chế. Đối với BTK, dung dịch cạnh tranh chứa 1,5 μM chất đánh dấu 178 (Invitrogen Cat. #PV5593), mà là phối tử ái lực cao độc quyền đối với BTK liên hợp với flophore AlexaFluor 647. Dung dịch cạnh tranh còn chứa 80 nM kháng thể kháng polyhistidin liên hợp với Europium (Invitrogen Cat. #PV5596) mà được thiết kế để liên kết nhận tinh chế polyhistidin trong BTK.

Sau khi thêm 10 μL dung dịch cạnh tranh của tấm Greiner, hỗn hợp được ủ trong một giờ hoặc hơn để cho phép thời gian phân tách của các chất ức chế không cộng hóa trị và liên kết các chất đánh dấu ái lực cao. Kỳ vọng là các chất ức chế cộng hóa trị và phân tách chậm sẽ chặn liên kết của chất đánh dấu trong khi các chất ức chế không cộng hóa trị phân tách nhanh thì không. Liên kết của chất đánh dấu với BTK được phát hiện sử dụng TR-FRET giữa gốc Europium của kháng thể kháng histidin và nhóm AlexaFluor 647 của chất đánh dấu 178. Liên kết được đánh giá sử dụng dụng cụ tạo ảo ảnh Perkin Elmer (Model 2101) được trang bị thiết bị lọc và gương thích hợp với thử nghiệm TR-FRET loại LANCE. Dữ liệu được vẽ đồ thị ở tỷ lệ phần trăm của tín hiệu thu được không có hợp chất cạnh tranh. Tín hiệu nền thu được bằng cách bỏ qua BTK từ phản ứng. Nếu hợp chất là chất ức chế cộng hóa trị không đảo ngược được, chất đánh dấu sẽ chặn hoàn toàn khỏi liên kết với đích trong suốt toàn bộ thời gian thử nghiệm. Nếu hợp chất là chất ức chế cộng hóa trị đảo ngược được, chất đánh dấu sẽ liên kết dịch như hợp chất phân tách từ đích. Để đo độ bền, khoảng chiếm giữ đối với các hợp chất được bộc lộ ở đây ở 1, 6, và 24 giờ rửa trôi được thể hiện dưới đây.

Hợp chất trong Bảng hợp chất I ở trên	% chiếm giữ ở 1, 6, và 24 giờ	Hợp chất trong Bảng hợp chất I ở trên	% chiếm giữ ở 1, 6, và 24 giờ
1	97,036 82,199 70,975	10	94,392 77,985 49,145
2	93,602 85,49 65,826	12	95,906 96,44 90,847
3	65,626 58,519 46,073	13	91,54 83,963 49,152
4	90,005 66,344 18,2	14	91,481 76,396 22,922
5	93,773 83,103 57,488	15	91,927 85,356 50,188
6	94,404	16	96,326

	86,64		97,673
	67,505		102,07
7	61,932	17	81,247
	-1,3946		78,623
	-12,344		74,744
8	93,335	18	93,065
	89,195		73,513
	80,873		31,704
9	93,363		
	70,733		
	31,4		

Ví dụ 8

Khả năng đảo ngược của liên kết

Nghiên cứu sau đây được phát triển để xác định xem hợp chất tạo thành liên kết cộng hóa trị không thể đảo ngược hoặc liên kết cộng hóa trị có thể đảo ngược với các đích của nó hay không. Các phản ứng được điều chế với đích protein ở nồng độ cao hơn so với các hợp chất có lợi. Cả hợp chất cộng hóa trị đảo ngược được và không đảo ngược được liên kết đích và trở nên nghèo từ dung dịch. Sau đó phản ứng được xử lý bằng nhiều bao gồm cả làm biến tính với 5 M guanidin hydroclorua và tự hoại với trypsin, phá vỡ nếp đúng của đích. Sẽ thấy rằng việc nhiễu này đưa các hợp chất cộng

hóa trị đảo ngược được thành dung dịch do sự phân ly từ đích trong khi các hợp chất cộng hóa trị không đảo ngược được vẫn liên kết với đích. Nồng độ của hợp chất trong dung dịch được đánh giá cả trước và sau khi làm nhiều sử dụng sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) liên hợp với sắc phổ khối đôi. Sử dụng kỹ thuật này, có thể chứng minh rằng hợp chất cộng hóa trị không đảo ngược được theo sáng chế trong đó R^a là hydro hoặc flo được làm nghèo từ dung dịch ở cả trạng thái tự nhiên và làm nhiều, trong khi các hợp chất được bộc lộ ở đây trong đó R^a là xyano được làm nghèo ở trạng thái gấp nếp nhưng trở lại dung dịch sau khi làm nhiễm đích chứng minh rằng các hợp chất này tạo thành liên kết cộng hóa trị đảo ngược được.

Ví dụ phối phẩm

Sau đây là dược phẩm đại diện chứa hợp chất có Công thức (I).

Phối phẩm viên nén

Các thành phần sau đây được trộn kỹ và nén vào viên nang có rãnh.

<u>Thành phần</u>	<u>Định lượng mỗi viên nén mg</u>
hợp chất theo sáng chế	400
bột ngô	50
croscarmelloza natri	25
lactoza	120
<u>magie stearat</u>	<u>5</u>

Phối phẩm viên nang

Các thành phần sau đây được trộn kỹ và nạp vào viên nang gelatin vỏ cứng.

<u>Thành phần</u>	<u>Định lượng mỗi viên nang mg</u>
-------------------	------------------------------------

hợp chất theo sáng chế	200
dịch phun lactoza được làm khô	148
<u>magic stearat</u>	<u>2</u>

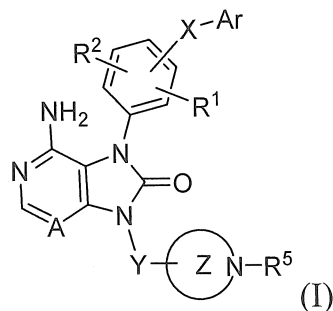
Phối phẩm tiêm được

Hợp chất theo sáng chế (ví dụ, hợp chất 1) trong 2% HPMC, 1% Tween 80 trong nước DI, pH 2,2 với MSA, q.s. đến ít nhất 20 mg/mL

Sáng chế trên đây được mô tả chi tiết bằng cách minh họa và ví dụ, nhằm mục đích làm rõ và dễ hiểu. Do đó, cần hiểu rằng phần mô tả trên chỉ nhằm minh họa và không giới hạn. Phạm vi của sáng chế có thể, do đó, được xác định không viện dẫn đến phần mô tả trên đây, mà thay vào đó được xác định viện dẫn đến yêu cầu bảo hộ kèm theo sau đây, cùng với toàn bộ phạm vi tương đương với yêu cầu bảo hộ này.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó:

R^1 và R^2 độc lập là hydro, alkyl, alkoxy, halolakyl, hoặc halo;

X là $-O-$;

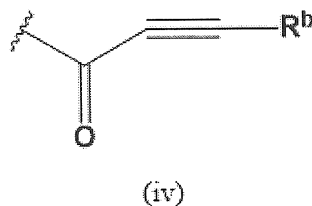
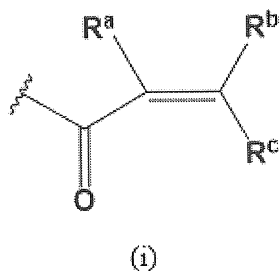
Ar là phenyl tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, halo, haloalkyl, alkoxy, và hydroxy;

A là $-CR^3-$, trong đó R^3 là hydro, alkyl, xyclopropyl, halo, haloalkyl, haloalkoxy, alkoxy, hoặc xyano;

Y là liên kết hoặc alkylen;

vòng Z là heteroxycloamino tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, hydroxy, alkoxy, và flo;

R^5 là nhóm có công thức (i) hoặc (iv):



,

trong đó:

R^a là hydro hoặc flo;

mỗi R^b độc lập là hydro hoặc alkyl; và

R^c là hydro; và/hoặc

muối được dụng của chúng.

2. Hợp chất theo điểm 1 và/hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^3 là hydro.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2 và/hoặc muối được dụng của chúng, trong đó $-X-Ar$ được gắn vào cacbon ở vị trí 4 của vòng phenyl, cacbon của vòng phenyl mà được gắn vào N của vòng ure là vị trí 1.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 3 và/hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^1 và R^2 độc lập là hydro hoặc halo.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 4 và/hoặc muối được dụng của chúng, trong đó Y là liên kết, và vòng Z là piperidinyl trong đó nguyên tử cacbon ở vị trí 3 của vòng piperidinyl được gắn vào nguyên tử nitơ của vòng ure.

6. Hợp chất theo điểm 5 và/hoặc muối được dụng của chúng, trong đó hóa học lập thể ở cacbon của piperidinyl mà được gắn vào vòng nitơ ure là (R).

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 hoặc 6 và/hoặc muối được dụng của chúng trong đó R^5 là nhóm có công thức (i).

8. Hợp chất được chọn từ (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-on và/hoặc muối được dụng của chúng.

9. Hợp chất được chọn từ (R)-4-amino-1-(1-(but-2-ynoyl)piperidin-3-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-on và/hoặc muối được dụng của chúng.

10. Hợp chất được chọn từ (S)-1-((1-acryloylpyrrolidin-2-yl)metyl)-4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-on và/hoặc muối được dụng của chúng.

11. Hợp chất được chọn từ (S)-4-amino-1-((1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl)metyl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-on và/hoặc muối được dụng của chúng.

12. Hợp chất được chọn từ (R)-4-amino-1-(1-(2-floacryloyl)piperidin-3-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-on và/hoặc muối được dụng của chúng.

13. Dược phẩm chứa hợp chất và/hoặc muối được dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7 và tá dược được dụng.

14. Dược phẩm chứa hợp chất và/hoặc muối được dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 8 đến 12 và tá dược được dụng.