



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

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

(11)



1-0035561

(51)⁷ C07D 487/04; A61P 29/00; A61P 35/00; (13) B
C07D 405/12; A61K 31/519; A61P
31/12

(21) 1-2018-03194

(22) 23/12/2015

(86) PCT/US2015/000285 23/12/2015

(87) WO 2017/111787 29/06/2017

(45) 25/05/2023 422

(43) 25/12/2018 369A

(73) ARQULE, INC. (US)

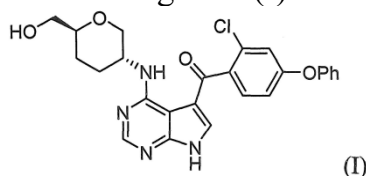
One Wall Street, Burlington, Massachusetts 01803, United States of America

(72) LAPIERRE, Jean-Marc (US); EATHIRAJ, Sudharshan (US); NAMDEV, Nivedita (US); SCHWARTZ, Brian (US); OTA, Yusuke (JP); MOMOSE, Takayuki (JP); TSUNEMI, Tomoyuki (JP); INAGAKI, Hiroaki (JP); NAKAYAMA, Kiyoshi (JP).

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

(54) HỢP CHẤT TETRAHYDROPYRANYL AMINO-PYROLOPYRIMIDINON VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I):



hoặc muối dược dụng, tautome, tiền dược chất, solvat, chất chuyển hóa, chất đa hình, chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó, mà điều biến hoạt tính của BTK, và dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I).

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chất ức chế tyrosin kinaza Bruton (Bruton's Tyrosine Kinase: BTK), bao gồm BTK đột biến, hữu ích trong điều trị các bệnh hoặc các rối loạn liên quan đến kinaza BTK, bao gồm rối loạn miễn dịch, bệnh ung thư, bệnh tim mạch, bệnh nhiễm virus, bệnh viêm, rối loạn chức năng chuyển hóa/nội tiết, và rối loạn thần kinh. Cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất và dược phẩm chứa hợp chất này, mà ức chế BTK, và phương pháp tổng hợp hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

BTK là thành viên của họ tyrosin kinaza Tec và đóng vai trò quan trọng trong việc điều hòa quá trình phát triển của tế bào B sớm và quá trình hoạt hóa và sống sót của tế bào B trưởng thành. (Hunter, *Cell*, 1987 50, 823-829). Bằng cách hoạt động xuôi dòng với nhiều thụ thể, như các yếu tố sinh trưởng, kháng nguyên tế bào B, chemokin, và các thụ thể miễn dịch bẩm sinh, BTK khởi động nhiều quá trình của tế bào bao gồm tăng sinh, sống sót, biệt hóa, di động, tạo mạch, sản xuất xytokin và trình diện kháng nguyên.

Mô hình chuột nhất thiếu hụt BTK cho thấy BTK đóng vai trò trong các rối loạn dị ứng và/hoặc bệnh tự miễn và/hoặc bệnh viêm. Ví dụ, sự thiếu hụt BTK trong mô hình tiền lâm sàng chuẩn ở chuột đối với bệnh luput ban đỏ toàn thân (systemic lupus erythematosus: SLE) thể hiện sự cải thiện đáng kể sự tiến triển của bệnh. Hơn nữa, chuột nhất thiếu hụt BTK có thể kháng lại sự tiến triển bệnh do collagen gây ra và ít mắc bệnh viêm khớp do *Staphylococcus* gây ra. Do vai trò của BTK trong quá trình hoạt hóa tế bào B, các chất ức chế BTK có thể cũng là hữu ích làm chất ức chế hoạt tính gây bệnh qua trung gian tế bào B (như sản xuất tự kháng thể). Sự biểu hiện của BTK trong hủy cốt bào, tế bào mast và tế bào mono đã cho thấy là quan trọng đối với chức năng của các tế bào này. Ví dụ, sự hoạt hóa tế bào mast qua trung gian IgE suy giảm và sự sản xuất TNF-alpha bởi tế bào mono được hoạt hóa giảm là có liên quan đến sự thiếu hụt BTK ở chuột nhất và người. Do đó, việc ức chế BTK có thể là hữu ích để điều trị các rối loạn dị ứng và/hoặc bệnh tự miễn và/hoặc bệnh viêm như: SLE, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm đa mạch, ban xuất huyết giảm tiểu cầu

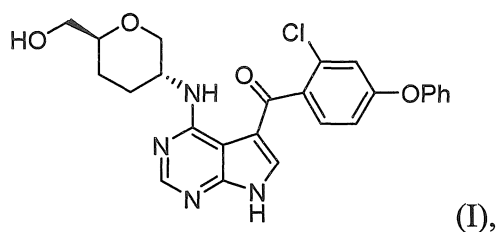
tự phát (idiopathic thrombocytopenic purpura: ITP), chứng nhược cơ nặng, bệnh viêm mũi dị ứng, và bệnh hen (DiPaolo et. al., *Nature Chem. Biol.* **2011**, 7(1):41-50; Liu et. al., *Jour. Pharmacol. and Exp. Ther.* **2011**, 338(1):154-163).

Hơn thế nữa, vai trò của BTK đối với sự chết tế bào theo chương trình chứng minh tính hữu ích của việc ức chế hoạt tính BTK để điều trị bệnh ung thư, u lympho tế bào B, bệnh bạch cầu, và các bệnh ung thư máu ác tính khác. Ngoài ra, dựa vào vai trò của BTK đối với chức năng hủy xương, việc ức chế hoạt tính BTK có thể là hữu ích để điều trị các rối loạn xương như bệnh loãng xương.

Do đó, việc ức chế BTK bằng các chất ức chế phân tử nhỏ có khả năng điều trị rối loạn miễn dịch, bệnh ung thư, bệnh tim mạch, bệnh nhiễm virus, bệnh viêm, rối loạn chức năng chuyển hóa/nội tiết, và rối loạn thần kinh. Do đó, vẫn rất cần có các chất ức chế BTK phân tử nhỏ hiệu nghiệm.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I):



hoặc muối dược dụng của nó, tautome, tiền dược chất, solvat, chất chuyển hóa, chất đa hình, chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó. Như được sử dụng trong bản mô tả này, các cách diễn đạt “hợp chất có công thức (I)” và “hợp chất (I),” dùng để chỉ cùng hợp chất và có thể được sử dụng thay thế cho nhau.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, tautome, tiền dược chất, solvat, chất chuyển hóa, chất đa hình, chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó, và chất pha loãng, tá dược hoặc chất mang dược dụng.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị rối loạn qua trung gian BTK. Phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến sự điều biến kinaza BTK sử dụng lượng cho tác dụng điều trị bệnh của hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, tautome, tiền dược chất, solvat, chất chuyển hóa, chất đa hình, chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị rối loạn qua trung gian BTK. Phương pháp bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến kinaza BTK sử dụng lượng cho tác dụng điều trị bệnh của dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, tautome, tiền dược chất, solvat, chất chuyển hóa, chất đa hình, chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó, và chất pha loãng, tá dược hoặc chất mang dược dụng.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị rối loạn tăng sinh tế bào. Phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị rối loạn này sử dụng lượng cho tác dụng điều trị bệnh của hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, tautome, tiền dược chất, solvat, chất chuyển hóa, chất đa hình, chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị rối loạn tăng sinh tế bào. Phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị rối loạn này sử dụng lượng cho tác dụng điều trị bệnh của dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, tautome, tiền dược chất, solvat, chất chuyển hóa, chất đa hình, chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó, và chất pha loãng, tá dược hoặc chất mang dược dụng.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư. Phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị bệnh này sử dụng lượng cho tác dụng điều trị bệnh của hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, tautome, tiền dược chất, solvat, chất chuyển hóa, chất đa hình, chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư. Phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị bệnh sử dụng lượng cho tác dụng điều trị bệnh của dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, tautome, tiền dược chất, solvat, chất chuyển hóa, chất đa hình, chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó, và chất pha loãng, tá dược hoặc chất mang dược dụng.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều biến (ví dụ, ức chế) BTK. Phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều biến này sử dụng lượng cho tác dụng điều trị bệnh của hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, tautome, tiền dược chất, solvat, chất chuyển hóa, chất đa hình, chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều biến (ví dụ, ức chế) BTK. Phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều biến này sử dụng lượng cho tác dụng điều trị bệnh của dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó,

tautome, tiền dược chất, solvat, chất chuyển hóa, chất đa hình, chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó, và chất pha loãng, tá dược hoặc chất mang dược dụng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, tautome, tiền dược chất, solvat, chất chuyển hóa, chất đa hình, chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó, để sử dụng trong phương pháp điều trị rối loạn qua trung gian BTK, rối loạn tăng sinh tế bào, hoặc bệnh ung thư, hoặc điều biến (ví dụ, ức chế) BTK. Hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, tautome, tiền dược chất, solvat, chất chuyển hóa, chất đa hình, chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó được dùng với lượng cho tác dụng điều trị bệnh cho bệnh nhân cần điều trị.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, tautome, tiền dược chất, solvat, chất chuyển hóa, chất đa hình, chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó, và chất pha loãng, tá dược hoặc chất mang dược dụng để sử dụng trong phương pháp điều trị rối loạn qua trung gian BTK, rối loạn tăng sinh tế bào, hoặc bệnh ung thư, hoặc điều biến (ví dụ, ức chế) BTK. Dược phẩm này được dùng với lượng cho tác dụng điều trị bệnh cho bệnh nhân cần điều trị.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, tautome, tiền dược chất, solvat, chất chuyển hóa, chất đa hình, chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó, để sản xuất dược phẩm để điều trị rối loạn qua trung gian BTK, rối loạn tăng sinh tế bào, hoặc bệnh ung thư, hoặc để điều biến (ví dụ, ức chế) BTK. Hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, tautome, tiền dược chất, solvat, chất chuyển hóa, chất đa hình, chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó được dùng với lượng cho tác dụng điều trị bệnh cho bệnh nhân cần điều trị.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, tautome, tiền dược chất, solvat, chất chuyển hóa, chất đa hình, chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó, và chất pha loãng, tá dược hoặc chất mang dược dụng để sản xuất dược phẩm để điều trị rối loạn qua trung gian BTK, rối loạn tăng sinh tế bào, hoặc bệnh ung thư, hoặc để điều biến (ví dụ, ức chế) BTK. Dược phẩm này được dùng với lượng cho tác dụng điều trị bệnh cho bệnh nhân cần điều trị.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến sự điều biến kinaza BTK bao gồm, nhưng không giới hạn ở, rối loạn miễn dịch, bệnh ung thư, bệnh tim mạch, bệnh nhiễm virus, bệnh viêm, rối loạn chức năng chuyển hóa/nội tiết, và rối loạn thần kinh bao gồm cho bệnh nhân bị ít nhất một trong số các bệnh hoặc rối loạn nêu trên sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, tautome, tiền được chất, solvat, chất chuyển hóa, chất đa hình, chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó.

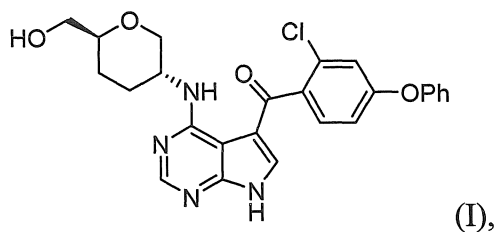
Sáng chế đề xuất chất ức chế BTK là chất điều trị để điều trị các bệnh như rối loạn miễn dịch, bệnh ung thư, bệnh tim mạch, bệnh nhiễm virus, bệnh viêm, rối loạn chức năng chuyển hóa/nội tiết, rối loạn thần kinh và bệnh khác liên quan đến sự điều biến kinaza BTK.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất và dược phẩm với hiệu quả và profin an toàn được cải thiện so với các chất ức chế BTK đã biết. Sáng chế cũng đề xuất các chất có cơ chế tác động mới tới kinaza BTK để điều trị các loại bệnh khác nhau bao gồm rối loạn miễn dịch, bệnh ung thư, bệnh tim mạch, bệnh nhiễm virus, bệnh viêm, rối loạn chức năng chuyển hóa/nội tiết, và rối loạn thần kinh. Cuối cùng, sáng chế cung cấp cho cộng đồng y khoa chiến lược dùng thuốc mới để điều trị các bệnh và rối loạn liên quan đến kinaza BTK.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến hợp chất và dược phẩm có khả năng điều biến hoạt tính của tyrosin kinaza Bruton (BTK). Sáng chế mô tả phương pháp điều trị, ngăn ngừa hoặc cải thiện bệnh hoặc rối loạn mà trong đó BTK đóng vai trò bằng cách cho bệnh nhân có nhu cầu này sử dụng lượng cho tác dụng điều trị bệnh của hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, tautome, tiền được chất, solvat, chất chuyển hóa, chất đa hình, chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó. Ví dụ, phương pháp này có thể được sử dụng để điều trị nhiều bệnh và rối loạn qua trung gian BTK bằng cách ức chế hoạt tính của kinaza BTK. Việc ức chế BTK cung cấp việc điều trị, ngăn ngừa hoặc cải thiện các bệnh bao gồm, nhưng không giới hạn ở, rối loạn miễn dịch, bệnh ung thư, bệnh tim mạch, bệnh nhiễm virus, bệnh viêm, rối loạn chức năng chuyển hóa/nội tiết và rối loạn thần kinh.

Theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế, hợp chất có công thức (I) được mô tả là:



và muối được dụng của nó, tautome, tiền được chất, solvat, chất chuyển hóa, chất đa hình, chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là muối được dụng. Theo phương án khác, hợp chất có công thức (I) là hydrat. Theo phương án khác nữa, hợp chất có công thức (I) là solvat.

Các chi tiết của sáng chế được nêu trong phần mô tả kèm theo ở dưới. Mặc dù các phương pháp và vật liệu tương tự hoặc tương đương với các phương pháp và vật liệu được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng để thực hiện hoặc thử nghiệm sáng chế, các phương pháp và vật liệu minh họa sẽ được mô tả. Các đặc điểm, mục đích, và ưu điểm của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng từ phần mô tả chi tiết sáng chế và từ yêu cầu bảo hộ. Trong bản mô tả và yêu cầu bảo hộ kèm theo, các dạng số ít cũng bao gồm dạng số nhiều trừ khi ngữ cảnh chỉ ra theo cách khác. Trừ khi có quy định khác, tất cả các thuật ngữ khoa học kỹ thuật được sử dụng trong bản mô tả này đều có nghĩa giống như được hiểu biết chung bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Tất cả các sáng chế và công bố nêu trong bản mô tả này đều được đưa vào theo cách viện dẫn.

Các định nghĩa

Mạo từ "một" bất định được sử dụng trong sáng chế chỉ một hoặc nhiều hơn một (*tức là*, ít nhất một) đối tượng ngữ pháp của mạo từ này. Ví dụ, "một yếu tố" có nghĩa là một yếu tố hoặc nhiều hơn một yếu tố.

Thuật ngữ "và/hoặc" được sử dụng trong sáng chế có nghĩa là "và" hoặc "hoặc" trừ khi có quy định khác.

Sáng chế cũng bao gồm được phẩm chứa lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức (I) và chất mang được dụng.

Thuật ngữ "chất mang", như được sử dụng trong sáng chế, bao gồm chất mang, tá dược, và chất pha loãng và có nghĩa là chất, thành phần hoặc chất dẫn thuốc, như chất độn lỏng hoặc rắn, chất pha loãng, tá dược, dung môi hoặc chất bao nang, tham

gia vào việc mang hoặc vận chuyển dược chất từ một cơ quan, hoặc phần của cơ thể, đến cơ quan hoặc phần khác của cơ thể đối tượng.

Hợp chất có công thức (I) có thể tạo ra muối mà muối này cũng nằm trong phạm vi của sáng chế. Tham chiếu tới hợp chất có công thức trong bản mô tả này được hiểu là bao gồm tham chiếu tới muối của nó, trừ khi có quy định khác.

"Các muối được dụng" đại diện bao gồm, ví dụ, các muối tan trong nước và không tan trong nước, như axetat, amsonat (4,4-diaminostilben-2,2-disulfonat), benzensulfonat, benzonat, bicarbonat, bisulfat, bitartrat, borat, bromua, butyrat, canxi, canxi edetat, camsylat, cacbonat, clorua, xitrat, clavulariat, dihydroclorua, edetat, edisylat, estolat, esylat, fumerat, fiunarat, gluceptat, gluconat, glutamat, glycollylarsanilat, hexaflophosphat, hexylresorxinat, hydrabamin, hydrobromua, hydroclorua, hydroxynaphtoat, iodua, isothionat, lactat, lactobionat, laurat, magie, malat, maleat, mandelat, mesylat, metylbromua, metylnitrat, metylsulfat, mucat, napsylat, nitrat, muối N-metylglucamin amoni, 3-hydroxy-2-naphtoat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat (1,1-meten-bis-2-hydroxy-3-naphtoat, einbonat), pantothenat, phosphat/diphosphat, picrat, polygalacturonat, propionat, p-toluensulfonat, salixylat, stearat, subaxetat, suxinat, sulfat, sulfosalixylat, suramat, tannat, tartrat, teoclat, tosylat, triethiodua, và valerat.

Các hợp chất theo sáng chế, ví dụ, bao gồm các muối được dụng, tautome, tiền dược chất, và chất đa hình của các hợp chất này, có thể tồn tại ở dạng solvat với các phân tử dung môi khác hoặc ở dạng không solvat.

"Solvat" có nghĩa là dạng cộng dung môi chứa dung môi theo hệ số tỷ lệ lượng hoặc không theo hệ số tỷ lệ lượng. Một số hợp chất hoặc muối có xu hướng bẫy các phân tử dung môi với tỷ lệ mol (tỷ số mol) cố định ở trạng thái rắn kết tinh, do đó tạo ra solvat. Nếu dung môi là nước thì solvat được tạo ra là hydrat; và nếu dung môi là rượu thì solvat được tạo ra là alcoholat. Hydrat được tạo ra bằng cách kết hợp một hoặc nhiều phân tử nước với một phân tử của chất trong đó nước vẫn giữ trạng thái phân tử của nó là H₂O.

Tất cả các chất đồng phân lập thể (ví dụ, chất đồng phân hình học, chất đồng phân quang học và chất đồng phân tương tự) của hợp chất theo sáng chế (bao gồm các chất đồng phân lập thể của muối, solvat, este và tiền dược chất của hợp chất này cũng như muối, solvat và este của tiền dược chất), như các chất đồng phân lập thể có

thể tồn tại do các cacbon không đối xứng trên các phần tử thể khác nhau, bao gồm các dạng đồng phân đối quang (có thể tồn tại ngay cả khi không có mặt cacbon không đối xứng), dạng quay, chất đồng phân cản quay (đồng phân atrop), và dạng đồng phân không đối quang, đều nằm trong phạm vi của sáng chế, như là các chất đồng phân vị trí (như, ví dụ, 4-pyridyl và 3-pyridyl). Ví dụ, nếu hợp chất có công thức (I) chứa liên kết đôi hoặc vòng dung hợp (vòng ngưng tụ), thì cả dạng cis lẫn dạng trans, cũng như hỗn hợp, đều nằm trong phạm vi của sáng chế. Các chất đồng phân lập thể riêng rẽ của hợp chất theo sáng chế có thể, ví dụ, hầu như không chứa các chất đồng phân khác, hoặc có thể được trộn lẫn, ví dụ, dưới dạng các chất triệt quang (raxemat) hoặc với tất cả các chất đồng phân lập thể khác hoặc được chọn khác. Các tâm không đối xứng theo sáng chế có thể có cấu hình S hoặc R như được định nghĩa theo IUPAC 1974 Recommendations. Việc sử dụng các thuật ngữ “muối”, “solvat”, “este”, “tiền dược chất” và thuật ngữ tương tự, được dự tính áp dụng giống như muối, solvat, este và tiền dược chất của chất đồng phân đối quang, chất đồng phân lập thể, chất đồng phân quay, tautome, chất đồng phân vị trí, chất triệt quang hoặc tiền dược chất của hợp chất theo sáng chế.

Thuật ngữ "chất đồng phân" chỉ các hợp chất có cùng thành phần và trọng lượng phân tử nhưng khác nhau về các đặc tính vật lý và/hoặc hóa học. Sự khác biệt cấu trúc có thể là về cấu tạo (các chất đồng phân hình học) hoặc về khả năng làm quay mặt phẳng ánh sáng phân cực (các chất đồng phân lập thể). Về chất đồng phân lập thể, hợp chất có công thức (I) có thể có một hoặc nhiều nguyên tử cacbon không đối xứng và có thể có mặt dưới dạng các chất triệt quang, hỗn hợp triệt quang hoặc dưới dạng các chất đồng phân đối quang hoặc không đối quang riêng rẽ.

Trong bản mô tả này, công thức cấu trúc của hợp chất đại diện cho chất đồng phân xác định để thuận tiện trong một số trường hợp, song sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân, như chất đồng phân hình học, chất đồng phân quang học trên cơ sở cacbon không đối xứng, chất đồng phân lập thể, tautome, và chất đồng phân tương tự.

“Hiện tượng đồng phân” có nghĩa là các hợp chất có công thức phân tử giống nhau nhưng khác nhau về trình tự liên kết của các phân tử của chúng hoặc về cách sắp xếp của các nguyên tử của chúng trong không gian. Các chất đồng phân khác nhau về cách sắp xếp của các nguyên tử của chúng trong không gian được gọi là “các

chất đồng phân lập thể”. Các chất đồng phân lập thể có ảnh không đối xứng với nhau qua gương được gọi là “các chất đồng phân không đối quang”, và các chất đồng phân lập thể có ảnh qua gương không chồng chập được gọi là “các chất đồng phân đối quang” hoặc đôi khi được gọi là các chất đồng phân quang học hoặc đồng phân đối ảnh. Hỗn hợp chứa các lượng bằng nhau của các dạng đồng phân đối quang riêng rẽ có tính không đối xứng đối lập được gọi là “hỗn hợp triệt quang”.

Hợp chất theo sáng chế có thể chứa các tâm không đối xứng, và, do đó, tồn tại ở các dạng đồng phân lập thể khác nhau. Dự tính rằng tất cả các dạng đồng phân lập thể của hợp chất theo sáng chế cũng như các hỗn hợp của chúng, bao gồm hỗn hợp triệt quang, tạo ra một phần của sáng chế. Ngoài ra, sáng chế bao hàm tất cả các chất đồng phân hình học và vị trí. Ví dụ, nếu hợp chất theo sáng chế chứa liên kết đôi hoặc vòng dung hợp (vòng ngưng tụ), thì cả dạng cis lẫn dạng trans, cũng như hỗn hợp, đều nằm trong phạm vi của sáng chế. Mỗi hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm tất cả các chất đồng phân đối quang xác nhận cấu trúc chung của hợp chất. Hợp chất có thể ở dạng triệt quang hoặc tinh khiết về mặt đồng phân đối quang, hoặc dạng khác bất kỳ liên quan đến hóa học lập thể. Các kết quả thử nghiệm có thể phản ánh dữ liệu thu được đối với dạng triệt quang, dạng tinh khiết về mặt đồng phân đối quang, hoặc dạng khác bất kỳ liên quan đến hóa học lập thể.

Nguyên tử cacbon liên kết với bốn phần tử thể không giống nhau được gọi là “tâm không đối xứng”.

“Tâm không đối xứng” có nghĩa là hợp chất có ít nhất một tâm không đối xứng. Hợp chất có nhiều hơn một tâm không đối xứng có thể tồn tại dưới dạng chất đồng phân không đối quang riêng rẽ hoặc dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang, gọi là “hỗn hợp đồng phân không đối quang”. Khi một tâm không đối xứng có mặt, chất đồng phân lập thể có thể được xác định bằng cấu hình tuyệt đối (R hoặc S) của tâm không đối xứng đó. Cấu hình tuyệt đối chỉ cách sắp xếp trong không gian của các phần tử thể gắn với tâm không đối xứng. Các phần tử thể gắn với tâm không đối xứng cần xem xét được phân hạng theo quy tắc tuần tự (*Sequence Rule*) của Cahn, Ingold và Prelog. (Cahn *et al.*, *Angew. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385; errata 511; Cahn *et al.*, *Angew. Chem.* 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, *J. Chem. Soc.* 1951 (London), 612; Cahn *et al.*, *Experientia* 1956, 12, 81; Cahn, *J. Chem. Educ.* 1964, 41, 116).

“Chất đồng phân hình học” có nghĩa là các chất đồng phân không đối quang tồn tại nhờ sự quay bị cản trở quanh các liên kết đôi. Các cấu hình này khác nhau theo tên của chúng bởi các đầu ngữ cis và trans, hoặc Z và E, chỉ ra rằng các nhóm này là trên cùng phía hoặc phía đối diện của liên kết đôi trong phân tử theo các quy tắc của Cahn-Ingold-Prelog.

Theo phương án khác của sáng chế, hợp chất có công thức (I) là chất đồng phân đối quang. Theo một số phương án, hợp chất này là chất đồng phân đối quang (S). Theo các phương án khác, hợp chất này là chất đồng phân đối quang (R). Theo các phương án khác, hợp chất có công thức (I) có thể là chất đồng phân đối quang (+) hoặc (-). Hợp chất này có thể chứa nhiều hơn một tâm lập thể.

Theo phương án khác của sáng chế, hợp chất có công thức (I) là chất đồng phân không đối quang. Theo một số phương án, hợp chất này là chất đồng phân không đối quang syn. Theo các phương án khác, hợp chất này là chất đồng phân không đối quang anti.

Hỗn hợp đồng phân không đối quang có thể được tách thành các chất đồng phân không đối quang riêng rẽ của chúng trên cơ sở các khác biệt lý hóa của chúng bằng các phương pháp được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ, như, ví dụ, bằng sắc ký và/hoặc kết tinh phân đoạn. Các chất đồng phân đối quang có thể được tách bằng cách chuyển hóa hỗn hợp đồng phân đối quang thành hỗn hợp đồng phân không đối quang bằng cách phản ứng với hợp chất quang hoạt thích hợp (ví dụ, chất phụ trợ không đối xứng như rượu không đối xứng hoặc clorua axit Mosher), tách các chất đồng phân không đối quang này và chuyển hóa (ví dụ, thủy phân) các chất đồng phân không đối quang riêng rẽ thành các chất đồng phân đối quang tinh khiết tương ứng. Các chất đồng phân đối quang cũng có thể được tách bằng cách sử dụng cột HPLC không đối xứng.

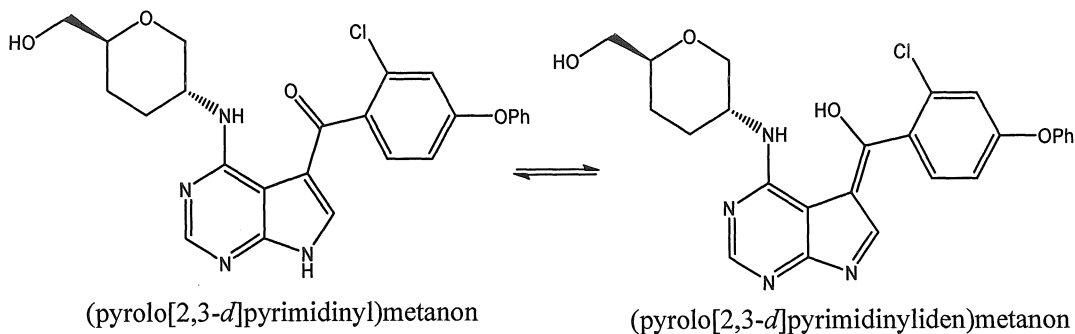
Cũng có khả năng hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở các dạng tautome khác nhau, và tất cả các dạng này đều nằm trong phạm vi của sáng chế. Tương tự, ví dụ, tất cả các dạng keto-enol và imin-enamin của hợp chất này đều nằm trong phạm vi của sáng chế.

“Tautome” là một trong số hai hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế tồn tại cân bằng và dễ dàng được chuyển hóa từ một dạng đồng phân này thành dạng đồng phân kia. Sự chuyển hóa này dẫn đến sự di chuyển hình thức của nguyên tử hydro được

kèm theo bởi sự chuyển đổi của các liên kết đôi liên hợp liền kề. Tautome tồn tại dưới dạng hỗn hợp của bộ tautome trong dung dịch. Ở dạng rắn, thường một tautome chiếm ưu thế. Trong dung dịch nơi sự tautome hóa có thể xảy ra, sự cân bằng hóa học của tautome sẽ đạt được. Tỷ lệ chính xác của tautome phụ thuộc vào một số yếu tố, bao gồm nhiệt độ, dung môi và độ pH. Khái niệm các tautome có thể hoán chuyển lẫn nhau bằng sự tautome hóa được gọi là hiện tượng tautome.

Trong số các loại hiện tượng tautome có thể có, hai loại được quan sát thấy một cách phổ biến. Ở hiện tượng tautome keto-enol, xảy ra sự dịch chuyển đồng thời của các electron và nguyên tử hydro. Hiện tượng tautome mạch vòng xuất hiện do nhóm aldehyt (-CHO) trong phân tử mạch đường phản ứng với một trong số các nhóm hydroxy (-OH) trong phân tử này khiến cho nó trở thành dạng vòng như được thể hiện bằng glucoza.

Các cặp tautome phổ biến là: hiện tượng tautome keton-enol, amit-nitril, lactam-lactim, amit-axit imidic trong các dị vòng (ví dụ, trong các nucleobazơ như guanin, tymin và xytosin), amin-enamin và enamin-imin. Các cặp tautome (Pyrolopyrimidinyl)metanon-(Pyrolopyrimidinyl)metanol là nằm trong phạm vi của sáng chế:



Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, tautome, tiền dược chất, solvat, chất chuyển hóa, chất đa hình, chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó, có khả năng ức chế BTK, hữu ích để điều trị các bệnh và rối loạn liên quan đến sự điều biến kinaza BTK. Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, tautome, tiền dược chất, solvat, chất chuyển hóa, chất đa hình, chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó, hữu ích để ức chế BTK. Theo một số phương án, BTK là BTK kiểu đại. Theo các phương án khác, BTK là BTK đột biến.

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó hợp chất này ức chế hoạt tính kinaza của BTK đột biến, như BTK đột biến kháng thuốc chứa đột biến kháng thuốc (ví dụ, đột biến C481S). Theo một số phương án, bệnh nhân hoặc đối tượng không đáp ứng với chất ức chế BTK hoặc tái phát sau khi điều trị bằng chất ức chế BTK, do đột biến của kinaza BTK (ví dụ, đột biến C481S) ngăn cản ức chế đích. Theo một phương án, đột biến BTK là đột biến C481S.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó hợp chất này hiệu nghiệm hơn so với một hoặc nhiều chất ức chế BTK đã biết, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, Ibrutinib, GDC-0834, RN486, CGI-560, CGI-1746, HM-71224, CC-292, ONO-4059, CNX-774, và LFM-A13, trong việc ức chế hoạt tính của BTK. Ví dụ, hợp chất này có thể hiệu nghiệm hơn ít nhất 2 lần, 3 lần, 5 lần, 10 lần, 25 lần, 50 lần hoặc 100 lần (ví dụ, khi được đo bằng IC_{50}) so với Ibrutinib, GDC-0834, RN486, CGI-560, CGI-1746, HM-71224, CC-292, ONO-4059, CNX-774, và/hoặc LFM-A13 trong việc ức chế hoạt tính của BTK.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó hợp chất này hiệu nghiệm hơn so với một hoặc nhiều chất ức chế BTK đã biết, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, Ibrutinib, GDC-0834, RN486, CGI-560, CGI-1746, HM-71224, CC-292, ONO-4059, CNX-774, và LFM-A13, trong việc ức chế hoạt tính của BTK chứa một hoặc nhiều đột biến như được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ, C481S. Ví dụ, hợp chất này có thể hiệu nghiệm hơn ít nhất 2 lần, 3 lần, 5 lần, 10 lần, 25 lần, 50 lần hoặc 100 lần (ví dụ, khi được đo bằng IC_{50}) so với Ibrutinib, GDC-0834, RN486, CGI-560, CGI-1746, HM-71224, CC-292, ONO-4059, CNX-774, và/hoặc LFM-A13 trong việc ức chế hoạt tính của BTK chứa một hoặc nhiều đột biến như được mô tả trong bản mô tả này. Thể đột biến BTK kháng thuốc có thể có, nhưng không giới hạn ở, đột biến kháng thuốc chứa đột biến C481S.

Hiệu nghiệm của chất ức chế có thể được xác định bằng trị số IC_{50} . Hợp chất có trị số IC_{50} thấp hơn, khi được xác định trong các điều kiện hầu như giống nhau, là chất ức chế hiệu nghiệm hơn so với hợp chất có trị số IC_{50} cao hơn.

Hợp chất theo sáng chế có thể được chuyển hóa thành N-oxit bằng cách xử lý bằng chất oxy hóa (ví dụ, axit 3-cloperoxybenzoic (*m*-CPBA) và/hoặc hydro peroxit) tạo ra hợp chất khác theo sáng chế. Do đó, tất cả các hợp chất chứa nitơ được thể hiện và yêu cầu bảo hộ đều được coi là, khi hóa trị và cấu trúc cho phép, bao gồm cả

hợp chất như được thể hiện lần dẫn xuất N-oxit của nó (dẫn xuất này được ký hiệu là $N \rightarrow O$ hoặc N^+-O^-). Hơn nữa, trong các trường hợp khác, nitơ trong hợp chất theo sáng chế có thể được chuyển hóa thành các hợp chất N-hydroxy hoặc N-alkoxy. Ví dụ, hợp chất N-hydroxy có thể được điều chế bằng cách oxy hóa amin gốc bằng chất oxy hóa như *m*-CPBA. Tất cả các hợp chất chứa nitơ được thể hiện và yêu cầu bảo hộ cũng đều được coi là, khi hóa trị và cấu trúc cho phép, bao gồm cả hợp chất như được thể hiện lần dẫn xuất N-hydroxy của nó (tức là, N-OH) và dẫn xuất N-alkoxy của nó (tức là, N-OR, trong đó R là C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkenyl, C₁-C₆ alkynyl, vòng cacbon có 3 đến 14 cạnh hoặc dị vòng có 3 đến 14 cạnh, được thể hoặc không được thể).

Thuật ngữ "tiền dược chất," như được sử dụng trong bản mô tả này, có nghĩa là hợp chất có thể chuyển hóa *in vivo* bằng các phương pháp chuyển hóa (ví dụ, bằng cách thủy phân) thành hợp chất được bộc lộ.

Do tiền dược chất được biết là tăng cường nhiều đặc tính mong muốn của dược chất (ví dụ, độ hòa tan, độ sinh khả dụng, sản xuất, v.v.), hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng, tautome, solvat, chất chuyển hóa, chất đa hình, chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó có thể được phân phối ở dạng tiền dược chất. Do đó, sáng chế được dự tính bao gồm tiền dược chất của hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, tautome, solvat, chất chuyển hóa, chất đa hình, chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó, phương pháp phân phối tiền dược chất này và dược phẩm chứa nó. "Tiền dược chất" được dự tính bao gồm các chất mang được liên kết cộng hóa trị bất kỳ giải phóng dược chất gốc có hoạt tính theo sáng chế *in vivo* khi tiền dược chất này được dùng cho đối tượng động vật có vú. Tiền dược chất được điều chế bằng cách cải biến các nhóm chức có mặt trong hợp chất theo cách sao cho các cải biến này được tách, bằng thao tác thông thường hoặc *in vivo*, ra khỏi hợp chất gốc. Tiền dược chất bao gồm hợp chất theo sáng chế trong đó nhóm hydroxyl hoặc amino được liên kết với nhóm bất kỳ, mà khi tiền dược chất theo sáng chế được dùng cho đối tượng động vật có vú, nó tách ra để lần lượt tạo ra nhóm hydroxyl tự do hoặc amino tự do. Ví dụ về tiền dược chất bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các dẫn xuất axetat, format và benzoat của rượu và các nhóm chức amin trong hợp chất của mỗi công thức được mô tả trong bản mô tả này hoặc muối dược dụng của nó, tautome, tiền dược chất, solvat, chất chuyển hóa, chất đa hình, chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó.

Thuật ngữ “chất đa hình tinh thể”, “chất đa hình” hoặc “dạng tinh thể” có nghĩa là các cấu trúc tinh thể trong đó hợp chất (hoặc muối hoặc solvat của nó) có thể kết tinh theo các cách sắp xếp mạng tinh thể khác nhau, tất cả các cấu trúc này đều có thành phần nguyên tố giống nhau. Các dạng tinh thể khác nhau thường có các mô hình nhiễu xạ tia X, phổ hồng ngoại, điểm nóng chảy, mật độ, độ cứng, hình dạng tinh thể, đặc tính quang học và điện, độ ổn định và độ hòa tan khác nhau. Dung môi tái kết tinh, tỷ lệ kết tinh, nhiệt độ bảo quản, và các yếu tố khác có thể khiến cho một dạng tinh thể chiếm ưu thế. Chất đa hình tinh thể của hợp chất có thể được điều chế bằng cách kết tinh trong các điều kiện khác nhau.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “chất tương tự” chỉ hợp chất giống về cấu trúc với hợp chất khác song khác nhau không đáng kể về thành phần (như trong việc thay thế một nguyên tử bằng nguyên tử của nguyên tố khác hoặc khi có mặt nhóm chức cụ thể, hoặc việc thay thế một nhóm chức bằng nhóm chức khác). Do đó, chất tương tự là hợp chất giống hoặc tương đương về mặt chức năng và bề ngoài, song khác về cấu trúc hoặc nguồn gốc với hợp chất quy chiếu.

Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất được đánh dấu chất đồng vị, chúng giống với các hợp chất được viện dẫn trong mỗi công thức được mô tả trong bản mô tả này, song thực tế một hoặc nhiều nguyên tử được thay bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối được tìm thấy phổ biến nhất trong tự nhiên. Ví dụ về chất đồng vị có thể đưa vào hợp chất theo sáng chế bao gồm các chất đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, flo, như ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^2H và ^{18}F .

Hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng, tautome, tiền dược chất, solvat, chất chuyển hóa, chất đa hình, chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó, chứa các chất đồng vị nêu trên và/hoặc các chất đồng vị khác của các nguyên tử khác là nằm trong phạm vi của sáng chế. Các hợp chất được đánh dấu chất đồng vị theo sáng chế, ví dụ, các hợp chất trong đó các chất đồng vị phóng xạ như ^3H , ^{14}C được đưa vào, là hữu ích trong các thử nghiệm phân bố dược chất và/hoặc chất nền tới mô. Các chất đồng vị triti, tức là ^3H , và cacbon-14, tức là ^{14}C , là hữu ích cho việc điều chế và phát hiện dễ dàng. Các chất đồng vị ^{11}C và ^{18}F là hữu ích trong chụp cắt lớp phát xạ positron (positron emission tomography: PET). PET là hữu ích trong chụp ảnh não. Ngoài ra, việc thay thế bằng các chất đồng vị nặng hơn như đơteri, tức là ^2H , có thể

tạo ra các ưu điểm điều trị xác định do độ ổn định chuyển hóa cao hơn, ví dụ, thời gian bán hủy in vivo gia tăng hoặc yêu cầu liều lượng giảm và, do đó, có thể được ưu tiên trong một số trường hợp, hợp chất được đánh dấu chất đồng vị có công thức (I), hoặc muối được dụng, tautome, tiền được chất, solvat, chất chuyển hóa, chất đa hình, chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó, nói chung có thể được điều chế bằng cách thực hiện các quy trình được bộc lộ trong phần sơ đồ và/hoặc trong phần ví dụ thực hiện sáng chế được mô tả trong bản mô tả này, bằng cách thay chất phản ứng không được đánh dấu chất đồng vị bằng chất phản ứng được đánh dấu chất đồng vị sẵn có. Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng, tautome, tiền được chất, solvat, chất chuyển hóa, chất đa hình, chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó, không được đánh dấu chất đồng vị.

Sáng chế đề cập đến hợp chất là chất điều biến BTK. Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế là chất ức chế BTK.

Thuật ngữ "dùng" hoặc "sử dụng" như được sử dụng trong bản mô tả này chỉ việc dùng một cách trực tiếp hợp chất được bộc lộ hoặc muối được dụng của hợp chất được bộc lộ hoặc được phẩm cho đối tượng, hoặc việc dùng tiền được chất, dẫn xuất hoặc chất tương tự của hợp chất hoặc muối được dụng của hợp chất hoặc được phẩm cho đối tượng, việc này có thể tạo ra lượng tương đương của hoạt chất bên trong cơ thể đối tượng.

"Bệnh nhân" hoặc "đối tượng" là động vật có vú, ví dụ, người, chuột nhắt, chuột cống, chuột lang, chó, mèo, ngựa, bò, lợn, hoặc linh trưởng không phải người, như khỉ, tinh tinh, khỉ đầu chó hoặc khỉ rezut.

"Lượng hữu hiệu" hoặc "lượng hữu hiệu điều trị" khi được sử dụng liên quan đến hợp chất hoặc được phẩm là lượng hữu hiệu để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh ở đối tượng như được mô tả trong bản mô tả này.

Thuật ngữ "điều trị" liên quan đến đối tượng, chỉ việc cải thiện ít nhất một triệu chứng của rối loạn ở đối tượng. Việc điều trị bao gồm chữa khỏi, cải thiện, hoặc ít nhất là cải thiện một phần rối loạn.

Hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, tautome, tiền được chất, solvat, chất chuyển hóa, chất đa hình, chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó, cũng có thể được sử dụng để ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn. Như được sử dụng trong bản mô tả này, "việc ngăn ngừa" hoặc "ngăn ngừa" mô tả việc làm giảm

hoặc loại bỏ sự khởi phát của các triệu chứng hoặc các biến chứng của bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn.

Thuật ngữ "rối loạn" được sử dụng theo sáng chế có nghĩa là, và được sử dụng luân phiên với, các thuật ngữ bệnh, tình trạng bệnh lý, hoặc ốm, trừ khi có quy định khác.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ các bệnh hoặc rối loạn "qua trung gian BTK" có nghĩa là bệnh bất kỳ hoặc tình trạng có hại khác trong đó BTK, hoặc thể đột biến của nó, được biết là có đóng vai trò. Do đó, ví dụ, sáng chế mô tả việc điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng của một hoặc nhiều bệnh trong đó BTK, hoặc thể đột biến của nó, được biết là có đóng vai trò. Cụ thể, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý được chọn từ rối loạn tăng sinh hoặc rối loạn tự miễn, trong đó phương pháp này bao gồm cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dung, tautome, tiền dược chất, solvat, chất chuyển hóa, chất đa hình, chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó, hoặc được phẩm theo sáng chế.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "rối loạn tăng sinh tế bào" chỉ các tình trạng trong đó sự sinh trưởng không được điều hòa hoặc bất thường, hoặc cả hai, của tế bào có thể dẫn đến sự phát triển tình trạng bệnh lý hoặc bệnh không mong muốn, có thể là bệnh ung thư hoặc không phải bệnh ung thư. Các rối loạn tăng sinh tế bào được lấy ví dụ theo sáng chế bao gồm các tình trạng bệnh lý trong đó sự phân chia tế bào không được điều hòa. Rối loạn tăng sinh tế bào được lấy ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, u tân sinh, u lành tính, u ác tính, các tình trạng tiền ung thư, u *in situ*, u bao nang, u di căn, u lỏng, u rắn, u miễn dịch, u máu, bệnh ung thư, bệnh ung thư biểu mô (caxinôm), bệnh bạch cầu, u lympho, bệnh ung thư mô liên kết (sacôm), và các tế bào phân chia nhanh. Thuật ngữ "tế bào phân chia nhanh" như được sử dụng trong bản mô tả này được xác định là tế bào bất kỳ phân chia với tốc độ quá mức hoặc lớn hơn tốc độ được mong đợi hoặc quan sát thấy ở các tế bào xung quanh hoặc liền kề trong mô tương tự. Rối loạn tăng sinh tế bào bao gồm bệnh tiền ung thư hoặc tình trạng tiền ung thư. Rối loạn tăng sinh tế bào bao gồm bệnh ung thư. Tốt hơn nếu phương pháp được đề cập trong bản mô tả này được sử dụng để điều trị hoặc làm dịu triệu chứng của bệnh ung thư. Thuật ngữ "bệnh ung thư" bao gồm u rắn, cũng như u máu và/hoặc bệnh ung thư ác tính. "Tế bào tiền ung thư" là

tế bào biểu lộ rối loạn tăng sinh tế bào mà rối loạn này là bệnh tiền ung thư hoặc tình trạng tiền ung thư. “Tế bào ung thư” là tế bào biểu lộ rối loạn tăng sinh tế bào mà rối loạn này là bệnh ung thư. Các phương pháp đo khả thi bất kỳ có thể được sử dụng để nhận dạng tế bào ung thư hoặc tế bào tiền ung thư. Tế bào ung thư hoặc tế bào tiền ung thư có thể được nhận dạng bằng cách phân loại mô học đối với mẫu mô (ví dụ, mẫu sinh thiết). Tế bào ung thư hoặc tế bào tiền ung thư có thể được nhận dạng bằng cách sử dụng chất đánh dấu phân tử thích hợp.

Các tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn không phải ung thư được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh viêm khớp dạng thấp; bệnh viêm; bệnh tự miễn; tình trạng tăng sinh lympho; bệnh to cực; bệnh viêm đốt sống dạng thấp; bệnh viêm xương khớp; gút, các tình trạng khớp khác; bệnh nhiễm trùng; sốc nhiễm trùng; sốc nội độc tố; bệnh nhiễm vi khuẩn gram âm; hội chứng sốc nhiễm độc; bệnh hen; hội chứng suy hô hấp ở người lớn; bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính; bệnh viêm phổi mạn tính; bệnh viêm ruột; bệnh Crohn; bệnh vẩy nến; chàm; bệnh viêm loét đại tràng; bệnh xơ hóa tuyến tụy; gan xơ hóa; bệnh thận cấp tính và mạn tính; hội chứng ruột kích thích; sốt; chứng tái hẹp; sốt rét thể não; đột quỵ và tổn thương thiếu máu cục bộ; chấn thương thần kinh; bệnh Alzheimer; bệnh Huntington; bệnh Parkinson; đau cấp tính và mạn tính; bệnh viêm mũi dị ứng; bệnh viêm giác mạc dị ứng; suy tim mạn tính; hội chứng mạch vành cấp tính; chứng suy mòn; bệnh sốt rét; bệnh phong; bệnh do leishmania gây ra; bệnh Lyme; hội chứng Reiter; bệnh viêm bao hoạt dịch cấp tính; chứng thoái hóa cơ, bệnh viêm bao khớp; bệnh viêm gân; bệnh viêm bao hoạt dịch gân; hội chứng thoát vị, rách hoặc sa đĩa liên đốt sống; đặc xương; chứng huyết khối; chứng tái hẹp; bệnh nhiễm bụi silic; bệnh dạng ung thư mô liên kết phổi; bệnh tái hấp thu xương, như bệnh loãng xương; phản ứng tức chủ chống lại ghép; bệnh xơ cứng rải rác; bệnh luput; đau cơ xơ hóa; AIDS và các bệnh virus khác như Herpes Zoster, Herpes Simplex I hoặc II, virus cúm và virus cự bào; và bệnh đái tháo đường.

Các bệnh ung thư được lấy ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh ung thư biểu mô tuyến thượng thận, bệnh ung thư liên quan đến AIDS, u lympho liên quan đến AIDS, bệnh ung thư hậu môn, bệnh ung thư hậu môn-trực tràng, bệnh ung thư ống hậu môn, bệnh ung thư ruột thừa, u tế bào hình sao vùng tiểu não ở trẻ em, u tế bào hình sao vùng não ở trẻ em, bệnh ung thư biểu mô tế bào nền, bệnh ung thư

da (không phải u hắc sắc tố), bệnh ung thư đường mật, bệnh ung thư ống mật ngoài gan, bệnh ung thư ống mật trong gan, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư niệu-bàng quang, bệnh ung thư xương và khớp, bệnh ung thư mô liên kết xương và u mô bào sợi ác tính, bệnh ung thư não, u não, u thần kinh đệm thân não, u tế bào hình sao tiểu não, u tế bào hình sao não /u thần kinh đệm ác tính, u màng não thất, u nguyên bào tủy, u ngoại bì thần kinh nguyên phát trên lều não, u thần kinh đệm đường thị giác và dưới đồi, bệnh ung thư vú, u tuyến phế quản/dạng biểu mô, u dạng biểu mô, bệnh ung thư dạ dày ruột, bệnh ung thư hệ thần kinh, u lympho hệ thần kinh, bệnh ung thư hệ thần kinh trung ương, u lympho hệ thần kinh trung ương, bệnh ung thư cổ, bệnh ung thư trẻ em, bệnh bạch cầu tế bào lympho mạn tính, bệnh bạch cầu dòng sinh tủy mạn tính, rối loạn tăng sinh tủy mạn tính, bệnh ung thư đại tràng, bệnh ung thư đại-trực tràng, u lympho tế bào T da, u dạng lympho, u sùi dạng nấm, hội chứng Sezary, bệnh ung thư nội mạc tử cung, bệnh ung thư thực quản, u tế bào mầm ngoài sọ, u tế bào mầm ngoài sinh dục, bệnh ung thư ống mật ngoài gan, bệnh ung thư mắt, u hắc sắc tố nội nhãn, u nguyên bào võng mạc, bệnh ung thư túi mật, bệnh ung thư dạ dày, u dạng biểu mô dạ dày-ruột, u tế bào nền dạ dày-ruột (gastrointestinal stromal tumor: GIST), u tế bào mầm, u tế bào mầm buồng trứng, u thần kinh đệm nguyên bào phôi lá nuôi thai kỳ, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư (gan) tế bào gan, u lympho Hodgkin, bệnh ung thư dưới hầu, u hắc sắc tố nội nhãn, bệnh ung thư mắt, u tế bào đảo (tuyến tụy nội tiết), sacôm Kaposi (Kaposi Sarcoma), bệnh ung thư thận, bệnh ung thư hầu, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính, bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính, bệnh bạch cầu tế bào lympho mạn tính, bệnh bạch cầu dòng sinh tủy mạn tính, bệnh bạch cầu tế bào lông, bệnh ung thư môi và khoang miệng, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, u lympho liên quan đến AIDS, u lympho không Hodgkin, u lympho hệ thần kinh trung ương nguyên phát, macroglobulin huyết Waldenström, u nguyên bào tủy, u hắc sắc tố, u hắc sắc tố nội nhãn (mắt), bệnh ung thư biểu mô tế bào merkel, u trung biểu mô ác tính, u trung biểu mô, bệnh ung thư cổ có vảy di căn, bệnh ung thư miệng, bệnh ung thư lưỡi, hội chứng tân sinh đa nội tiết, u sùi dạng nấm, hội chứng loạn sản tủy, bệnh loạn sản tủy/tăng sinh tủy, bệnh bạch cầu dòng sinh tủy mạn tính, bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính, đa u tủy, rối loạn tăng sinh tủy mạn tính, bệnh ung thư mũi-hầu, u nguyên bào thần kinh, bệnh ung thư miệng, bệnh ung thư khoang

miệng, bệnh ung thư miệng-hầu, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư biểu mô buồng trứng, u buồng trứng khả năng ác tính thấp, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư tế bào đảo tụy, bệnh ung thư xoang cánh mũi và khoang mũi, bệnh ung thư tuyến cận giáp, bệnh ung thư thể dương vật, bệnh ung thư hầu, u tủy thượng thận, u nguyên bào tuyến tủy và u ngoại bì thần kinh nguyên phát trên lều, u tuyến yên, u tân sinh tương bào/đa u tủy, u nguyên bào màng phổi-phổi, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư trực tràng, bệnh ung thư tế bào chuyển tiếp của bể thận và tử cung, u nguyên bào võng mạc, bệnh ung thư mô liên kết cơ vân, bệnh ung thư tuyến nước bọt, họ u mô liên kết ewing, Kaposi Sarcoma, bệnh ung thư mô liên kết mềm, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư mô liên kết tử cung, bệnh ung thư da (không phải u hắc sắc tố), bệnh ung thư da (u hắc sắc tố), bệnh ung thư da tế bào merkel, bệnh ung thư ruột non, bệnh ung thư mô liên kết mềm, bệnh ung thư biểu mô tế bào vảy, bệnh ung thư dạ dày, u ngoại bì thần kinh nguyên phát trên lều, bệnh ung thư tinh hoàn, bệnh ung thư họng, u tuyến ức, u tuyến ức và bệnh ung thư biểu mô tuyến ức, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư tế bào chuyển tiếp của bể thận và tử cung và các cơ quan niệu khác, u nguyên bào phôi lá nuôi thai kỳ, bệnh ung thư niệu đạo, bệnh ung thư nội mạc tử cung, bệnh ung thư mô liên kết tử cung, bệnh ung thư thể tử cung, bệnh ung thư âm đạo, bệnh ung thư âm hộ, và u Wilm.

Các phương pháp điều chế hợp chất

Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng nhiều phương pháp, bao gồm hóa học chuẩn. Cách tổng hợp thích hợp được mô tả trong các sơ đồ nêu ở dưới.

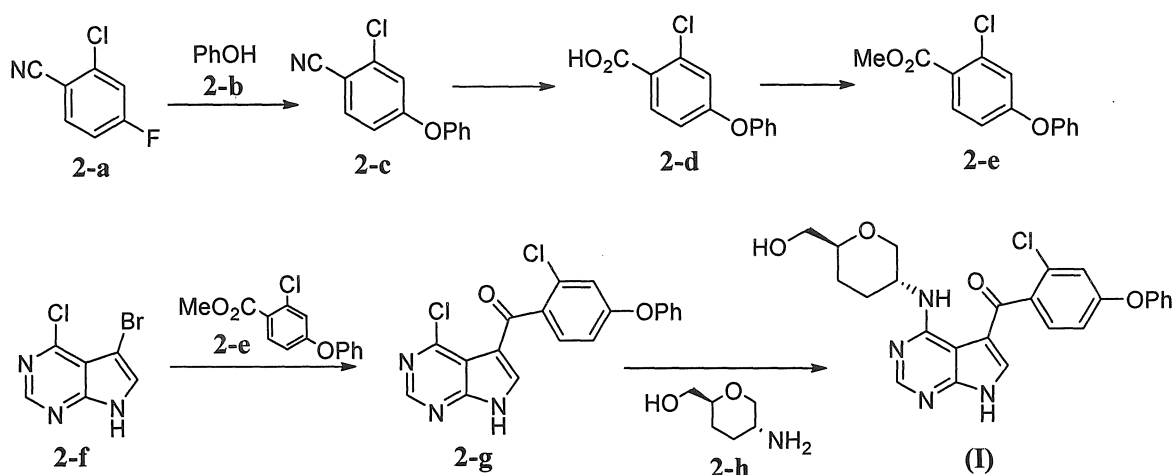
Hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ như nêu một phần bằng các sơ đồ tổng hợp sau. Trong sơ đồ được mô tả ở dưới, lưu ý rằng các nhóm bảo vệ đối với các nhóm nhạy hoặc phản ứng được sử dụng khi cần theo nguyên lý hoặc hóa học chung. Các nhóm bảo vệ được thao tác theo các phương pháp tổng hợp hữu cơ chuẩn (T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999). Các nhóm này được loại bỏ ở giai đoạn thích hợp của quá trình tổng hợp hợp chất bằng cách sử dụng các phương pháp được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ. Các quy trình chọn lọc, cũng như các điều kiện phản ứng và thứ tự thực hiện chúng, sẽ là phù hợp với việc điều chế hợp chất theo sáng chế.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận thấy một tâm lập thể có tồn tại trong hợp chất có công thức (I) hay không. Do đó, sáng chế bao gồm cả hai chất đồng phân lập thể có thể có (trừ khi được chỉ rõ trong quá trình tổng hợp) và bao gồm không chỉ hợp chất triệt quang mà còn các chất đồng phân đối quang (đối ảnh) và/hoặc chất đồng phân không đối quang riêng rẽ. Khi hợp chất được mong muốn dưới dạng chất đồng phân đối quang hoặc chất đồng phân không đối quang duy nhất, nó có thể được thu bằng quá trình tổng hợp đặc hiệu lập thể hoặc bằng cách phân giải sản phẩm cuối hoặc chất trung gian thích hợp. Việc phân giải sản phẩm cuối hoặc chất trung gian, hoặc nguyên liệu có thể được tác động bằng phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này. Xem, ví dụ, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel, S. H. Wilen, and L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

Các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được điều chế từ các nguyên liệu có bán trên thị trường hoặc được tổng hợp bằng cách sử dụng các quy trình tổng hợp hữu cơ, vô cơ và/hoặc enzym.

Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng nhiều cách được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ biết rõ. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được tổng hợp bằng các phương pháp được mô tả ở dưới, cùng với các phương pháp tổng hợp đã biết trong hóa học hữu cơ tổng hợp, và các biến đổi theo đó như được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ. Các phương pháp ưu tiên bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các phương pháp được mô tả ở dưới. Hợp chất theo sáng chế (tức là, hợp chất có công thức (I)) có thể được tổng hợp theo các bước nêu trong Sơ đồ chung 1 bao gồm thứ tự kết hợp các chất trung gian 2-a đến 2-h. Các nguyên liệu là có bán trên thị trường hoặc được tạo ra bằng các quy trình đã biết trong tài liệu chuyên ngành đã được thông báo hoặc như được mô tả.

Sơ đồ chung 1



Cách chung để điều chế hợp chất có công thức (I) bằng cách sử dụng các chất trung gian **2-a**, **2-b**, **2-c**, **2-d**, **2-e**, **2-f**, **2-g** và **2-h** được nêu trong Sơ đồ chung 1. Cộng ái nhân phenol **2-b** với 2-clo-4-flobenzonitril **2-a** bằng cách sử dụng bazơ mạnh, ví dụ, natri hydrua (NaH), trong dung môi, ví dụ, N,N-dimetylformamit (DMF), thu được **2-c**. Thủy phân **2-c** bằng cách sử dụng bazơ, ví dụ, kali hydroxit (KOH), trong dung môi, ví dụ, etanol, ở nhiệt độ gia tăng thu được axit carboxylic **2-d**. Este hóa **2-d** bằng metyl iodua bằng cách sử dụng bazơ, ví dụ, kali cacbonat (K₂CO₃) hoặc xesi cacbonat (Cs₂CO₃), trong dung môi, ví dụ, N,N-dimetylformamit (DMF), tạo ra **2-e**. Axyl hóa chất trung gian **2-f** bằng **2-e** bằng cách sử dụng bazơ mạnh, ví dụ, n-butyl lithi (n-BuLi), trong dung môi, ví dụ, tetrahydrofuran (THF), tạo ra **2-g**. Cộng ái nhân amin **2-h** với aryl clorua **2-g** bằng cách sử dụng bazơ, ví dụ, N,N-diisopropyletylamin (DIPEA), và tùy ý trong dung môi, ví dụ, N,N-dimetylformamit (DMF), tạo ra hợp chất có công thức (I).

Hỗn hợp gồm các chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cis/trans thu được từ quy trình mô tả ở trên có thể được tách thành các thành phần duy nhất của chúng bằng kỹ thuật muối không đối xứng, sắc ký bằng cách sử dụng pha thường, pha ngược hoặc cột không đối xứng, tùy theo bản chất tách.

Thử nghiệm sinh học

Thử nghiệm hoạt tính kinaza của BTK

Chất ức chế thử nghiệm và đối chứng được điều chế trong dung môi (tức là, DMSO), và bổ sung vào mỗi lỗ của đĩa phản ứng. BTK hoạt tính có chiều dài đầy đủ được pha loãng trong dung dịch đệm thử nghiệm và bổ sung vào mỗi lỗ. Sau khi ủ

sơ bộ, phản ứng kinaza được bắt đầu bằng cách bổ sung hỗn hợp hoạt hóa đã pha loãng trong dung dịch đệm thử nghiệm chứa chứa peptit PLC γ 2 đã biotin hóa và ATP. Các đĩa được ủ và tiếp theo phản ứng được dập tắt trong tối bằng cách bổ sung hỗn hợp dập tắt/phát hiện trong dung dịch đệm thử nghiệm. Các đĩa thử nghiệm được ủ trong tối, và các đĩa này được đọc bằng bộ đọc đĩa.

Thử nghiệm hoạt tính kinaza của BTK C481S

Các chất ức chế thử nghiệm và đối chứng được điều chế trong dung môi (tức là, DMSO) ở nồng độ cuối mong muốn, và được bổ sung vào mỗi lỗ của đĩa phản ứng. BTKC481S có chiều dài đầy đủ được pha loãng bằng dung dịch đệm thử nghiệm và được bổ sung vào mỗi lỗ. Sau khi ủ sơ bộ, phản ứng kinaza được bắt đầu bằng cách bổ sung hỗn hợp hoạt hóa đã pha loãng trong dung dịch đệm thử nghiệm chứa peptit PLC γ 2 đã biotin hóa, và ATP. Các đĩa được ủ và tiếp theo phản ứng được dập tắt trong tối bằng cách bổ sung hỗn hợp dập tắt/phát hiện trong dung dịch đệm thử nghiệm. Các đĩa thử nghiệm được ủ trong tối, và các đĩa này được đọc bằng bộ đọc đĩa.

Thử nghiệm chống tăng sinh

Sự sống sót của tế bào được xác định bằng thử nghiệm MTS. Nói vắn tắt, tế bào (tức là, tế bào TMD-8 hoặc tế bào Rec-1) được cấy vào đĩa 96 lỗ, nuôi cấy trong môi trường sinh trưởng đầy đủ, và tiếp theo xử lý bằng dược chất hoặc tổ hợp dược chất. MTS/PMS được bổ sung vào và ủ, tiếp theo đánh giá khả năng sống của tế bào bằng cách sử dụng bộ đọc vi đĩa (đĩa đa lỗ). Dữ liệu được chuẩn hóa theo đối chứng không được xử lý và phân tích bằng Microsoft Excel.

Phương pháp sử dụng hợp chất

Ví dụ, sáng chế mô tả phương pháp điều trị, ngăn ngừa, ức chế, hoặc loại bỏ bệnh hoặc rối loạn liên quan đến sự điều biến BTK (ví dụ, ức chế BTK). Phương pháp này còn bao gồm cho bệnh nhân cần điều trị các bệnh hoặc rối loạn liên quan đến sự điều biến BTK dùng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, tautome, tiền dược chất, solvat, chất chuyển hóa, chất đa hình, chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó or dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I). Ví dụ, rối loạn qua trung gian BTK được chọn từ nhóm bao gồm rối loạn miễn dịch, bệnh ung thư, bệnh tim mạch, bệnh nhiễm virus, bệnh viêm, rối loạn chức năng chuyển hóa/nội tiết và rối loạn thần kinh. Ví dụ, phương pháp còn bao gồm dùng

chất điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm chất chống viêm, chất điều biến miễn dịch, chất hóa trị liệu, yếu tố hướng thần kinh, chất điều trị bệnh tim mạch, chất điều trị bệnh gan, chất kháng virus, chất điều trị rối loạn máu, chất điều trị bệnh đái tháo đường, và chất điều trị rối loạn thiếu hụt miễn dịch. Ví dụ, BTK là BTK kiểu đại. Theo ví dụ khác, BTK là BTK đột biến (ví dụ, thể đột biến BTK C481S).

Ví dụ, sáng chế mô tả phương pháp điều trị, ngăn ngừa, ức chế, hoặc loại bỏ rối loạn tăng sinh tế bào, pháp này bao gồm cho bệnh nhân cần điều trị dùng lượng cho tác dụng điều trị bệnh của hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, tautome, tiền được chất, solvat, chất chuyển hóa, chất đa hình, chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó hoặc được phẩm chứa hợp chất có công thức (I). ví dụ, rối loạn tăng sinh tế bào là bệnh ung thư. Theo một số ví dụ, phương pháp còn bao gồm dùng chất điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm chất chống viêm, chất điều biến miễn dịch, chất hóa trị liệu, yếu tố hướng thần kinh, chất điều trị bệnh tim mạch, chất điều trị bệnh gan, chất kháng virus, chất điều trị rối loạn máu, chất điều trị bệnh đái tháo đường, và chất điều trị rối loạn thiếu hụt miễn dịch.

Ví dụ, sáng chế mô tả phương pháp điều biến BTK, phương pháp này bao gồm cho bệnh nhân cần điều trị dùng lượng cho tác dụng điều trị bệnh của hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, tautome, tiền được chất, solvat, chất chuyển hóa, chất đa hình, chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó hoặc được phẩm chứa hợp chất có công thức (I). Theo một ví dụ, điều biến BTK là ức chế BTK. Theo một số ví dụ, BTK là BTK kiểu đại. Theo các ví dụ khác, BTK là BTK đột biến (ví dụ, thể đột biến BTK C481S).

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, tautome, tiền được chất, solvat, chất chuyển hóa, chất đa hình, chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó, để sử dụng trong phương pháp điều trị rối loạn qua trung gian BTK. Theo một phương án, bệnh hoặc rối loạn được chọn từ rối loạn miễn dịch, bệnh ung thư, bệnh tim mạch, bệnh nhiễm virus, bệnh viêm, rối loạn chức năng chuyển hóa/nội tiết và rối loạn thần kinh. Theo một số phương án, phương pháp còn bao gồm dùng chất điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm chất chống viêm, chất điều biến miễn dịch, chất hóa trị liệu, yếu tố hướng thần kinh, chất điều trị bệnh tim mạch, chất điều trị bệnh gan, chất kháng virus, chất điều trị rối loạn máu, chất điều trị bệnh đái tháo đường, và chất điều trị rối loạn thiếu hụt miễn dịch. Theo

một số phương án, BTK là BTK kiểu đại. Theo các phương án khác, BTK là BTK đột biến (ví dụ, thể đột biến BTK C481S).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, tautome, tiền dược chất, solvat, chất chuyển hóa, chất đa hình, chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó, để sử dụng trong phương pháp điều trị rối loạn qua trung gian BTK. Theo một phương án, bệnh hoặc rối loạn được chọn từ rối loạn miễn dịch, bệnh ung thư, bệnh tim mạch, bệnh nhiễm virus, bệnh viêm, rối loạn chức năng chuyển hóa/nội tiết và rối loạn thần kinh. Theo một số phương án, phương pháp còn bao gồm dùng chất điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm chất chống viêm, chất điều biến miễn dịch, chất hóa trị liệu, yếu tố hướng thần kinh, chất điều trị bệnh tim mạch, chất điều trị bệnh gan, chất kháng virus, chất điều trị rối loạn máu, chất điều trị bệnh đái tháo đường, và chất điều trị rối loạn thiếu hụt miễn dịch. Theo một số phương án, BTK là BTK kiểu đại. Theo các phương án khác, BTK là BTK đột biến (ví dụ, thể đột biến BTK C481S).

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, tautome, tiền dược chất, solvat, chất chuyển hóa, chất đa hình, chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó, để sử dụng trong phương pháp điều trị, ngăn ngừa, ức chế, hoặc loại bỏ rối loạn tăng sinh tế bào. Theo một phương án, rối loạn tăng sinh tế bào là bệnh ung thư.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, tautome, tiền dược chất, solvat, chất chuyển hóa, chất đa hình, chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó, để sử dụng trong phương pháp điều trị, ngăn ngừa, ức chế, hoặc loại bỏ rối loạn tăng sinh tế bào. Theo một phương án, rối loạn tăng sinh tế bào là bệnh ung thư.

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, tautome, tiền dược chất, solvat, chất chuyển hóa, chất đa hình, chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó, để sử dụng để điều biến BTK. Theo một phương án, điều biến BTK là ức chế BTK. Theo một số phương án, BTK là BTK kiểu đại. Theo các phương án khác, BTK là BTK đột biến (ví dụ, thể đột biến BTK C481S).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, tautome, tiền dược chất, solvat, chất chuyển hóa, chất đa hình, chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó, để sử dụng để điều biến BTK.

Theo một phương án, điều biến BTK là ức chế BTK. Theo một số phương án, BTK là BTK kiểu đại. Theo các phương án khác, BTK là BTK đột biến (ví dụ, thể đột biến BTK C481S).

Ví dụ, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, tautome, tiền dược chất, solvat, chất chuyển hóa, chất đa hình, chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó, để sản xuất được phẩm để điều trị bệnh hoặc rối loạn qua trung gian BTK. Ví dụ, bệnh hoặc rối loạn được chọn từ rối loạn miễn dịch, bệnh ung thư, bệnh tim mạch, bệnh nhiễm virus, bệnh viêm, rối loạn chức năng chuyển hóa/nội tiết và rối loạn thần kinh. Ví dụ, việc điều trị còn bao gồm chất điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm chất chống viêm, chất điều biến miễn dịch, chất hóa trị liệu, yếu tố hướng thần kinh, chất điều trị bệnh tim mạch, chất điều trị bệnh gan, chất kháng virus, chất điều trị rối loạn máu, chất điều trị bệnh đái tháo đường, và chất điều trị rối loạn thiếu hụt miễn dịch. Ví dụ, BTK là BTK kiểu đại. Ví dụ, BTK là BTK đột biến (ví dụ, thể đột biến BTK C481S).

Theo ví dụ khác, sáng chế mô tả việc sử dụng được phẩm chứa hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, tautome, tiền dược chất, solvat, chất chuyển hóa, chất đa hình, chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó, để sản xuất được phẩm để điều trị bệnh hoặc rối loạn qua trung gian BTK. Theo một ví dụ, bệnh hoặc rối loạn được chọn từ nhóm bao gồm rối loạn miễn dịch, bệnh ung thư, bệnh tim mạch, bệnh nhiễm virus, bệnh viêm, rối loạn chức năng chuyển hóa/nội tiết, và rối loạn thần kinh. Theo một số ví dụ, việc điều trị còn bao gồm chất điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm chất chống viêm, chất điều biến miễn dịch, chất hóa trị liệu, yếu tố hướng thần kinh, chất điều trị bệnh tim mạch, chất điều trị bệnh gan, chất kháng virus, chất điều trị rối loạn máu, chất điều trị bệnh đái tháo đường, và chất điều trị rối loạn thiếu hụt miễn dịch. Theo một số ví dụ, BTK là BTK kiểu đại. Theo các ví dụ khác, BTK là BTK đột biến (ví dụ, thể đột biến BTK C481S).

Ví dụ, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, tautome, tiền dược chất, solvat, chất chuyển hóa, chất đa hình, chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó, để sản xuất được phẩm để điều trị, ngăn ngừa, ức chế, hoặc loại bỏ rối loạn tăng sinh tế bào. Theo một ví dụ, rối loạn tăng sinh tế bào là bệnh ung thư.

Theo ví dụ khác, sáng chế mô tả việc sử dụng dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, tautome, tiền dược chất, solvat, chất chuyển hóa, chất đa hình, chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó, để sản xuất dược phẩm để điều trị, ngăn ngừa, ức chế, hoặc loại bỏ rối loạn tăng sinh tế bào. Theo một ví dụ, rối loạn tăng sinh tế bào là bệnh ung thư.

Ví dụ, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, tautome, tiền dược chất, solvat, chất chuyển hóa, chất đa hình, chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó, để sản xuất dược phẩm để điều biến BTK. Theo một ví dụ, điều biến BTK là ức chế BTK. Theo một số ví dụ, BTK là BTK kiểu đại. Theo các ví dụ khác, BTK là BTK đột biến (ví dụ, thể đột biến BTK C481S).

Theo ví dụ khác, sáng chế mô tả việc sử dụng dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, tautome, tiền dược chất, solvat, chất chuyển hóa, chất đa hình, chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó, để sản xuất dược phẩm để điều biến BTK. Theo một ví dụ, điều biến BTK là ức chế BTK. Theo một số ví dụ, BTK là BTK kiểu đại. Theo các ví dụ khác, BTK là BTK đột biến (ví dụ, thể đột biến BTK C481S).

Theo một số ví dụ về phương pháp và sử dụng dược mô tả trong bản mô tả này, bệnh ung thư được chọn từ nhóm bao gồm bệnh ung thư vú, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư cổ, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư tinh hoàn, bệnh ung thư đường niệu-sinh dục, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư thanh quản, u nguyên bào thần kinh đệm, u nguyên bào thần kinh, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư da, u gai sừng, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư biểu bì, bệnh ung thư biểu mô tế bào lớn, bệnh ung thư biểu mô phổi không phải tế bào nhỏ (non-small cell lung carcinoma: NSCLC), bệnh ung thư biểu mô tế bào nhỏ, bệnh ung thư biểu mô tuyến phổi, bệnh ung thư xương, bệnh ung thư đại tràng, u tuyến, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư biểu mô tuyến, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư biểu mô nang, bệnh ung thư biểu mô chưa biệt hóa, bệnh ung thư biểu mô nhú, u tinh, u hắc sắc tố, bệnh ung thư mô liên kết, bệnh ung thư biểu mô bàng quang, bệnh ung thư biểu mô gan và đường mật, bệnh ung thư biểu mô thận, bệnh ung thư tuyến tụy, rối loạn dạng tụy, u lympho, bệnh ung thư tế bào lông, bệnh ung thư khoang má, bệnh ung thư mũi-hầu, bệnh ung thư hầu, bệnh ung thư môi, bệnh ung thư lưỡi, bệnh ung thư miệng, bệnh ung thư ruột non, bệnh ung thư đại-trực tràng, bệnh ung thư ruột già,

bệnh ung thư trực tràng, bệnh ung thư não và hệ thần kinh trung ương, bệnh bạch cầu Hodgkin, bệnh ung thư phế quản, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư gan và ống mật trong gan, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh ung thư dạ dày, u thần kinh đệm/u nguyên bào thần kinh đệm, bệnh ung thư nội mạc tử cung, u hắc sắc tố, bệnh ung thư thận và bể thận, bệnh ung thư niệu-bàng quang, bệnh ung thư thể tử cung, bệnh ung thư cổ tử cung, đa u tủy, bệnh bạch cầu dòng sinh tủy cấp tính, bệnh bạch cầu dòng sinh tủy mạn tính, bệnh bạch cầu tế bào lympho, bệnh bạch cầu dạng lympho mạn tính (chronic lymphoid leukemia: CLL), bệnh bạch cầu dạng tủy, bệnh ung thư khoang miệng và hầu, u lympho không Hodgkin, u hắc sắc tố, và u tuyến đại tràng dạng lông nhung.

Theo ví dụ bất kỳ của sáng chế, bệnh ung thư có thể là bệnh ung thư bất kỳ ở cơ quan bất kỳ, ví dụ, bệnh ung thư được chọn từ nhóm bao gồm u thần kinh đệm, bệnh ung thư biểu mô tuyến giáp, bệnh ung thư biểu mô vú, bệnh ung thư biểu mô phổi tế bào nhỏ, bệnh ung thư biểu mô không phải tế bào nhỏ, bệnh ung thư biểu mô dạ dày, bệnh ung thư biểu mô đại tràng, bệnh ung thư biểu mô nền dạ dày-ruột, bệnh ung thư biểu mô tuyến tụy, bệnh ung thư biểu mô ống mật, bệnh ung thư biểu mô CNS, bệnh ung thư biểu mô buồng trứng, bệnh ung thư biểu mô nội mạc tử cung, bệnh ung thư biểu mô tuyến tiền liệt, bệnh ung thư biểu mô thận, u lympho tế bào lớn bất sản, bệnh bạch cầu, bệnh đa u tủy, u trung biểu mô, và u hắc sắc tố, hoặc kết hợp các bệnh này.

Theo một số ví dụ về phương pháp và sử dụng được mô tả trong bản mô tả này, bệnh hoặc rối loạn là rối loạn miễn dịch. Theo một ví dụ, rối loạn miễn dịch là bệnh viêm khớp dạng thấp.

Theo một số ví dụ về phương pháp và sử dụng được mô tả trong bản mô tả này, bệnh hoặc rối loạn là bệnh viêm toàn thân và khu trú, bệnh viêm khớp, bệnh viêm liên quan đến ức chế miễn dịch, bệnh thải loại cơ quan ghép, bệnh dị ứng, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh viêm da, bệnh hen, luput ban đỏ toàn thân, hội chứng Sjogren, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh cứng bì/bệnh xơ cứng toàn thân, ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát (idiopathic thrombocytopenic purpura: ITP), bệnh viêm mạch do kháng thể tế bào chất kháng bạch cầu trung tính (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies: ANCA), bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease: COPD), bệnh vẩy nến.

Theo một ví dụ, phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến sự điều biến BTK bao gồm, rối loạn miễn dịch, bệnh ung thư, bệnh tim mạch, bệnh nhiễm virus, bệnh viêm, rối loạn chức năng chuyển hóa/nội tiết và rối loạn thần kinh, bao gồm cho bệnh nhân cần điều trị ít nhất một trong số các bệnh hoặc rối loạn nói trên dùng hợp chất có công thức (I).

Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng với lượng hữu hiệu để điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn và/hoặc ngăn ngừa sự phát triển của nó ở đối tượng.

Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng với lượng hữu hiệu điều trị trong liệu pháp kết hợp với một hoặc nhiều chất điều trị (tổ hợp dược chất) hoặc phương thức, ví dụ, liệu pháp không dược chất. Ví dụ, tác dụng hiệp đồng có thể xảy ra với các chất chống tăng sinh, chống ung thư, điều biến miễn dịch hoặc chống viêm. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) được dùng kết hợp với chất điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm chất chống viêm, chất điều biến miễn dịch, chất hóa trị liệu, yếu tố hướng thần kinh, chất điều trị bệnh tim mạch, chất điều trị bệnh gan, chất kháng virus, chất điều trị rối loạn máu, chất điều trị bệnh đái tháo đường, và chất điều trị rối loạn thiếu hụt miễn dịch. Khi hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với các liệu pháp khác, liều lượng của các hợp chất dùng đồng thời tất nhiên sẽ thay đổi theo loại dược chất dùng đồng thời, dược chất cụ thể được sử dụng, tình trạng bệnh lý cần điều trị, v.v..

Liệu pháp kết hợp bao gồm dùng hợp chất chính kết hợp với các thành phần hoạt tính sinh học khác (như, nhưng không giới hạn ở, chất chống viêm, chất điều biến miễn dịch, chất hóa trị liệu, yếu tố hướng thần kinh, chất điều trị bệnh tim mạch, chất điều trị bệnh gan, chất kháng virus, chất điều trị rối loạn máu, chất điều trị bệnh đái tháo đường, và chất điều trị rối loạn thiếu hụt miễn dịch) và liệu pháp không dược chất (như, nhưng không giới hạn ở, phẫu thuật hoặc xạ trị). Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất có hoạt tính dược khác, tốt hơn là các hợp chất có thể tăng cường tác dụng của hợp chất theo sáng chế. Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng một cách đồng thời (dưới dạng chế phẩm duy nhất hoặc chế phẩm riêng biệt) hoặc theo tuần tự với liệu pháp dược chất hoặc phương thức điều trị khác. Nói chung, liệu pháp kết hợp bao gồm dùng hai hoặc nhiều dược chất trong vòng điều trị duy nhất hoặc trong giai đoạn điều trị duy nhất.

Dược phẩm

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, tautome, tiền dược chất, solvat, chất chuyển hóa, chất đa hình, chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó, kết hợp với ít nhất một tá dược hoặc chất mang dược dụng.

“Dược phẩm” là chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế dưới dạng thích hợp để dùng cho đối tượng. Theo một phương án, dược phẩm ở dạng khối hoặc dạng liều đơn vị. Dạng liều đơn vị là dạng bất kỳ, bao gồm, ví dụ, viên nang, túi IV, viên nén, bơm duy nhất trên dụng cụ xông sol khí hoặc lọ nhỏ. Lượng thành phần hoạt tính (hoạt chất) (ví dụ, chế phẩm của hợp chất được bộc lộ hoặc muối dược dụng của nó, tautome, tiền dược chất, solvat, chất chuyển hóa, chất đa hình, chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó) trong liều đơn vị của dược phẩm là lượng hữu hiệu và thay đổi theo trường hợp điều trị cụ thể liên quan. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rằng đôi khi cần thực hiện các biến đổi thông thường đối với liều lượng tùy theo độ tuổi và tình trạng của bệnh nhân. Liều lượng cũng sẽ phụ thuộc vào đường dùng. Nhiều đường dùng được dự tính, bao gồm qua đường miệng, qua đường phổi, qua đường trực tràng, ngoài đường tiêu hóa, qua da, qua đường dưới da, qua đường trong tĩnh mạch, qua đường trong bắp (trong cơ), qua đường trong màng bụng, qua đường xông, qua đường má, qua đường dưới lưỡi, qua đường trong màng phổi, qua đường trong vỏ, qua đường trong mũi, và đường tương tự. Dạng liều để dùng khu trú hoặc qua da của hợp chất theo sáng chế bao gồm bột, thuốc xịt, thuốc mỡ, bột nhão, kem, thuốc rửa, gel, dung dịch, cao dán và thuốc xông. Theo một phương án, hoạt chất được trộn trong các điều kiện vô trùng với chất mang dược dụng, và với chất bảo quản, dung dịch đệm hoặc chất đẩy bất kỳ cần có.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, cụm từ “dược dụng” được dùng để chỉ các hợp chất, vật liệu, dược phẩm, chất mang, và/hoặc dạng liều mà, trong phạm vi đánh giá y tế đúng đắn, thích hợp để sử dụng tiếp xúc với mô của người và động vật mà không gây độc quá mức, kích ứng, dị ứng, hoặc vấn đề khác hoặc biến chứng, tương xứng với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý.

“Tá dược dược dụng” có nghĩa là tá dược hữu ích để bào chế dược phẩm mà nói chung là an toàn, không độc và không có hoạt tính sinh học hoặc không mong muốn, và bao gồm tá dược chấp nhận để sử dụng trong thú y cũng như để sử dụng

làm thuốc cho người. “Tá dược được dùng” như được sử dụng trong bản mô tả này và yêu cầu bảo hộ bao gồm một hoặc nhiều tá dược này.

Dược phẩm theo sáng chế được bào chế để tương thích với đường dùng dự tính của nó. Các ví dụ về đường dùng bao gồm ngoài đường tiêu hóa, ví dụ, qua đường trong tĩnh mạch, qua đường trong hạ bì, qua đường dưới da, qua đường miệng (ví dụ, xông), qua da (khu trú), và qua màng nhầy. Các dung dịch hoặc huyền phù để dùng ngoài đường tiêu hóa, qua đường trong hạ bì, hoặc dưới da có thể bao gồm các thành phần sau: chất pha loãng vô trùng như nước để tiêm, dung dịch nước muối, dầu không bay hơi, polyetylen glycol, glycerin, propylen glycol hoặc các dung môi tổng hợp khác; các chất kháng khuẩn như rượu benzylic hoặc metyl paraben; các chất chống oxy hóa như axit ascorbic hoặc natri bisulfit; chất tạo phức càng cua (chất tạo chelat) như axit etylenđiamintetraaxetic; các dung dịch đệm như axetat, xitrat hoặc phosphat, và các chất điều chỉnh trương lực như natri clorua hoặc dextroza. Độ pH có thể được điều chỉnh bằng axit hoặc bazơ, như axit clohydric hoặc natri hydroxit. Dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa có thể được bao trong ampun, ống tiêm dùng một lần hoặc lọ nhỏ đa liều làm bằng thủy tinh hoặc nhựa (chất dẻo).

Hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng cho đối tượng bằng nhiều phương pháp đã biết hiện được sử dụng cho hóa trị liệu. Ví dụ, để điều trị bệnh ung thư, hợp chất theo sáng chế có thể được tiêm trực tiếp vào u, tiêm vào dòng máu hoặc khoang cơ thể hoặc dùng qua đường miệng hoặc áp qua da bằng cao dán. Liều được chọn cần đủ để cấu thành điều trị hữu hiệu song không cao tới mức gây ra các tác dụng phụ không mong muốn. Tình trạng bệnh lý (ví dụ, bệnh ung thư, tiền ung thư, và tình trạng tương tự) và sức khỏe của bệnh nhân tốt hơn là được theo dõi chặt chẽ trong giai đoạn hợp lý sau điều trị.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu điều trị”, như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ lượng dược chất để điều trị, cải thiện, hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh lý xác định, hoặc để biểu hiện tác dụng điều trị hoặc ức chế phát hiện được. Tác dụng này có thể phát hiện được bằng phương pháp thử nghiệm bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này. Lượng hữu hiệu chính xác đối với đối tượng sẽ phụ thuộc vào thể trọng của đối tượng, kích thước, và sức khỏe; tính chất và mức độ của tình trạng bệnh lý; và chất điều trị hoặc tổ hợp chất điều trị được chọn để dùng. Lượng hữu hiệu điều trị đối với trường hợp xác định có thể được xác định bằng thử nghiệm

thông thường nằm trong kỹ năng và đánh giá của bác sỹ lâm sàng. Theo một phương án, bệnh hoặc rối loạn được chọn từ rối loạn miễn dịch, bệnh ung thư, bệnh tim mạch, bệnh nhiễm virus, bệnh viêm, rối loạn chức năng chuyển hóa/nội tiết và rối loạn thần kinh. Theo phương án khác, bệnh hoặc tình trạng bệnh lý cần điều trị là bệnh ung thư. Theo phương án khác, bệnh hoặc tình trạng bệnh lý cần điều trị là rối loạn tăng sinh tế bào.

Đối với hợp chất bất kỳ, lượng hữu hiệu điều trị có thể được ước tính trước hết trong các thử nghiệm nuôi cấy tế bào, ví dụ, trên tế bào tân sinh, hoặc trong các mô hình động vật, thường là chuột cống, chuột nhắt, thỏ, chó hoặc lợn. Mô hình động vật cũng có thể được sử dụng để xác định giới hạn nồng độ và đường dùng thích hợp. Tiếp theo, thông tin này có thể được sử dụng để xác định các liều và đường dùng hữu ích cho người. Hiệu quả điều trị/dự phòng và độc tính có thể được xác định bằng cách sử dụng các quy trình được chuẩn trong nuôi cấy tế bào hoặc động vật thực nghiệm, ví dụ, ED₅₀ (liều hữu hiệu điều trị trong 50% quần thể) và LD₅₀ (liều gây chết cho 50% quần thể). Tỷ lệ liều giữa tác dụng gây độc và tác dụng điều trị là chỉ số điều trị, và nó có thể được biểu diễn dưới dạng tỷ lệ, LD₅₀/ED₅₀. Dược phẩm có chỉ số điều trị lớn được ưu tiên. Liều lượng có thể thay đổi trong giới hạn này tùy theo dạng liều được sử dụng, tính miễn cảm của bệnh nhân, và đường dùng.

Liều lượng và việc dùng được điều chỉnh để tạo ra mức hoạt chất đầy đủ hoặc để duy trì tác dụng mong muốn. Các yếu tố có thể tính đến bao gồm mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh lý, sức khỏe chung của đối tượng, độ tuổi, thể trọng, và giới tính của đối tượng, khẩu phần ăn, thời gian và tần suất dùng, tổ hợp dược chất, độ nhạy phản ứng, và tính dung nạp/đáp ứng với liệu pháp. Dược phẩm có tác dụng kéo dài có thể được dùng 3 đến 4 ngày/lần, một tuần/lần, hoặc hai tuần/lần tùy theo thời gian bán hủy và tỷ lệ thanh thải của chế phẩm cụ thể.

Dược phẩm chứa hoạt chất (tức là, hợp chất có công thức (I)) theo sáng chế có thể được sản xuất theo cách đã biết rõ, ví dụ, bằng cách sử dụng các quy trình thông thường là trộn, hòa tan, tạo hạt cốm, tạo viên bao đường, tán thành bột mịn, nhũ hóa, bao nang, sấy, hoặc làm đông khô nhanh. Dược phẩm có thể được bào chế theo cách thông thường bằng cách sử dụng một hoặc nhiều chất mang dược dụng bao gồm tá dược và/hoặc chất phụ trợ tạo điều kiện thuận lợi cho việc xử lý hoạt chất thành dạng

bào chế có thể được sử dụng làm thuốc. Tất nhiên, chế phẩm thích hợp phụ thuộc vào đường dùng được chọn.

Dược phẩm thích hợp để tiêm bao gồm dung dịch nước vô trùng (khi hòa tan trong nước) hoặc hệ phân tán (thể phân tán) và bột vô trùng để bào chế tùy ứng dụng dịch tiêm vô trùng hoặc hệ phân tán. Để dùng qua đường trong tĩnh mạch, các chất mang thích hợp bao gồm nước muối sinh lý, nước vô trùng, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, N.J.) hoặc nước muối đệm phosphat (PBS). Trong tất cả các trường hợp, dược phẩm phải là vô trùng và có thể là lỏng tới mức dễ dàng tiêm được. Nó phải ổn định trong các điều kiện sản xuất và bảo quản và phải được bảo quản chống lại hoạt động gây nhiễm của các vi sinh vật như vi khuẩn và nấm. Chất mang có thể là dung môi hoặc môi trường phân tán chứa, ví dụ, nước, etanol, polyol (ví dụ, glyxerol, propylen glycol, và polyetylen glycol lỏng, và chất tương tự), và các hỗn hợp thích hợp của chúng. Độ lỏng chính xác có thể được duy trì, ví dụ, bằng cách sử dụng chất bao như lexitin, bằng cách duy trì cỡ hạt yêu cầu trong trường hợp của hệ phân tán và bằng cách sử dụng chất hoạt động bề mặt. Việc ngăn ngừa hoạt động gây nhiễm của vi sinh vật có thể đạt bằng các chất kháng khuẩn và kháng nấm, ví dụ, paraben, clobutanol, phenol, axit ascorbic, thimerosal, và chất tương tự. Trong nhiều trường hợp, tốt hơn nếu bao gồm chất đẳng trương, ví dụ, đường, rượu đa chức như manitol, sorbitol, natri clorua trong dược phẩm. Sự hấp thụ kéo dài của dược phẩm tiêm có thể đạt được bằng cách đưa vào dược phẩm chất làm chậm hấp thụ, ví dụ, nhôm monostearat và gelatin.

Các dung dịch tiêm vô trùng có thể được bào chế bằng cách hợp nhất hoạt chất với lượng yêu cầu trong dung môi thích hợp với một hoặc hỗn hợp các thành phần nêu trên, nếu cần, kèm theo lọc khử trùng. Nói chung, các hệ phân tán được bào chế bằng cách hợp nhất hoạt chất vào chất dẫn thuốc vô trùng chứa môi trường phân tán cơ sở và các thành phần khác được yêu cầu từ các thành phần nêu trên. Trong trường hợp của bột vô trùng để bào chế dung dịch tiêm vô trùng, phương pháp bào chế là sấy khô chân không và làm khô ở nhiệt độ thấp thu được bột hoạt chất cộng với thành phần mong muốn bổ sung bất kỳ từ dung dịch đã lọc vô trùng trước đó của nó.

Nói chung, chế phẩm dùng qua đường miệng chứa chất pha loãng trợ hoặc chất mang được dùng ăn được. Chúng cũng có thể được bao trong nang gelatin hoặc nén thành viên nén. Để dùng điều trị qua đường miệng, hoạt chất có thể được hợp nhất

với tá dược và được sử dụng dưới dạng viên nén, viên ngậm hoặc viên nang. Dược phẩm dùng qua đường miệng cũng có thể được bào chế bằng cách sử dụng chất mang lỏng để sử dụng dưới dạng nước súc miệng, trong đó hợp chất mang lỏng được phun vào miệng và súc và nhổ ra hoặc nuốt. Các chất liên kết tương thích dược lý, và/hoặc các chất phụ trợ có thể được bao gồm dưới dạng một phần của dược phẩm. Viên nén, viên tròn, viên nang, viên ngậm và loại tương tự có thể chứa thành phần bất kỳ trong số các thành phần sau, hoặc các hợp chất có tính chất tương tự: chất liên kết như xenluloza vi tinh thể, gồm tragacanth hoặc gelatin; tá dược như tinh bột hoặc lactoza, chất gây rã như axit alginic, Primogel, hoặc tinh bột ngô; chất làm trơn như magie stearat hoặc Sterotes; chất gây trượt như keo silic dioxit; chất ngọt như sucroza hoặc sacarin; chất điều vị như bạc hà, metyl salixylat, hoặc chất vị cam.

Để dùng bằng cách xông, hợp chất được phân phối ở dạng sol khí (khí dung) từ vật chứa hoặc dụng cụ phân phối được nén, chứa chất đẩy thích hợp, ví dụ, khí như cacbon dioxit, hoặc ống phun.

Việc dùng qua đường toàn thân cũng có thể là dùng qua màng nhầy hoặc qua da. Để dùng qua màng nhầy hoặc qua da, các chất thấm thích hợp với màng ngăn cản thấm qua được sử dụng trong chế phẩm. Các chất thấm như vậy nói chung là được biết đến trong lĩnh vực này, và bao gồm, ví dụ, để dùng qua màng nhầy, chất tẩy rửa, muối mật, và dẫn xuất của axit fusidic. Việc dùng qua màng nhầy có thể được thực hiện bằng cách sử dụng thuốc xịt mũi hoặc thuốc đạn. Để dùng qua da, hoạt chất được điều chế thành thuốc mỡ, sáp, gel, hoặc kem như được biết rõ trong lĩnh vực này.

Hoạt chất có thể được điều chế với các chất mang dược dụng mà sẽ ngăn không cho hợp chất bị loại bỏ nhanh khỏi cơ thể, như chế phẩm giải phóng có kiểm soát, bao gồm thể cấy và hệ thống phân phối được bao vi nang. Các polyme có thể được vi sinh vật phân hủy, tương thích sinh học có thể được sử dụng, như etylen vinyl axetat, polyanhydrit, axit polyglycolic, collagen, polyorthoeste, và axit polylactic. Các phương pháp bào chế các chế phẩm như vậy là được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ. Các vật liệu cũng có thể được thu mua từ Alza Corporation và Nova Pharmaceuticals, Inc. Các huyền phù liposom (bao gồm các liposom hướng đích tế bào bị nhiễm với kháng thể đơn dòng kháng kháng nguyên virut) cũng có thể được sử dụng làm chất mang dược dụng. Các huyền phù này có

thể được điều chế theo các phương pháp được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ, ví dụ, như được mô tả trong patent Mỹ số US 4,522,811.

Đặc biệt có lợi nếu bào chế được phẩm dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa ở dạng đơn vị liều để dễ dùng và đồng nhất liều lượng. Dạng đơn vị liều như được sử dụng trong bản mô tả này được dùng để chỉ các đơn vị riêng biệt về mặt vật lý thích hợp làm các liều đơn vị cho đối tượng cần điều trị; mỗi đơn vị chứa lượng định trước của hoạt chất được tính toán để tạo ra tác dụng điều trị mong muốn kết hợp với chất mang được yêu cầu. Đặc điểm kỹ thuật đối với các dạng đơn vị liều theo sáng chế được mô tả bằng hoặc phụ thuộc trực tiếp vào các đặc tính đơn nhất của hoạt chất và tác dụng điều trị cụ thể cần đạt được.

Trong các ứng dụng điều trị, liều lượng của dược phẩm được sử dụng theo sáng chế thay đổi theo chất, độ tuổi, thể trọng, và tình trạng lâm sàng của bệnh nhân tiếp nhận, và kinh nghiệm và phán đoán (đánh giá) của bác sỹ lâm sàng hoặc bác sỹ cung cấp liệu pháp, trong số các yếu tố khác ảnh hưởng đến liều lượng được chọn. Nói chung, liều cần đủ để dẫn đến làm chậm, và tốt hơn là đẩy lùi, sự sinh trưởng của u và tốt hơn là đẩy lùi hoàn toàn bệnh ung thư. Liều lượng có thể nằm trong khoảng từ 0,01 mg/kg/ngày đến 5000 mg/kg/ngày. Lượng hữu hiệu của dược chất là lượng tạo ra mức cải thiện nhận diện được một cách khách quan như được lưu ý bởi bác sỹ lâm sàng hoặc người theo dõi có chuyên môn khác. Ví dụ, sự đẩy lùi u được đo trên cơ sở đường kính của u. Sự giảm đường kính của u biểu thị sự đẩy lùi. Sự đẩy lùi còn được biểu thị bằng việc u không tái phát sau khi dùng điều trị. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “theo cách hữu hiệu liều lượng” được dùng để chỉ lượng hoạt chất tạo ra tác dụng sinh học mong muốn ở đối tượng hoặc tế bào.

Dược phẩm có thể được đựng trong vật chứa, gói, hoặc dụng cụ phân phối cùng với hướng dẫn sử dụng.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “muối dược dụng” được dùng để chỉ dẫn xuất của hợp chất theo sáng chế trong đó hợp chất gốc được biến đổi bằng cách tạo ra các muối axit hoặc bazơ của nó. Các ví dụ về muối dược dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các muối axit vô cơ hoặc hữu cơ của các gốc bazơ như amin, các muối kiềm hoặc hữu cơ của các gốc axit như axit carboxylic, và muối tương tự. Muối dược dụng bao gồm các muối không độc thông thường hoặc các muối amoni bậc bốn của hợp chất gốc được tạo ra, ví dụ, từ các axit vô cơ hoặc hữu cơ không độc. Ví dụ,

các muối không độc thông thường này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các muối được tạo ra từ các axit vô cơ và hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm 2-axetoxybenzoic, 2-hydroxyetan sulfonic, axetic, ascorbic, benzen sulfonic, benzoic, bicarbonic, cacbonic, xitric, edetic, etan disulfonic, 1,2-etan sulfonic, fumaric, glucoheptonic, gluconic, glutamic, glycolic, glycollyarsanilic, hexylresorxinic, hydrabamic, bromhydric, clohydric, iothydric, hydroxymaleic, hydroxynaphthoic, isethionic, lactic, lactobionic, lauryl sulfonic, maleic, malic, mandelic, metan sulfonic, napsylic, nitric, oxalic, pamoic, pantothenic, phenylaxetic, phosphoric, polygalacturonic, propionic, salixyclic, stearic, subaxetic, suxinic, sulfamic, sulfanilic, sulfuric, tannic, tartaric, toluen sulfonic, và các axit amin có mặt phổ biến, ví dụ, glyxin, alanin, phenylalanin, arginin, v.v..

Các ví dụ khác về muối được dụng bao gồm axit hexanoic, axit xyclopentan propionic, axit pyruvic, axit malonic, axit 3-(4-hydroxybenzoyl)benzoic, axit xinamic, axit 4-clobenzensulfonic, axit 2-naphtalensulfonic, axit 4-toluensulfonic, axit camphorsulfonic, axit 4-metylbixyclo-[2.2.2]-oct-2-en-1-carboxylic, axit 3-phenylpropionic, axit trimetylaxetic, axit butylaxetic bậc ba, axit muconic, và axit tương tự. Sáng chế cũng bao gồm các muối được tạo ra khi proton axit có mặt trong hợp chất gốc được thay bằng ion kim loại, ví dụ, ion kim loại kiềm, ion kiềm thổ, ion nhôm; hoặc phối hợp với bazơ hữu cơ như etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, trometamin, N-metylglucamin, và bazơ tương tự.

Lưu ý rằng tất cả các trường hợp liên quan đến muối được dụng đều bao gồm các dạng cộng dung môi (solvat) hoặc dạng tinh thể (chất đa hình) như được xác định trong bản mô tả này, của muối này.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được điều chế dưới dạng este, ví dụ, este được dụng. Ví dụ, nhóm chức axit carboxylic trong hợp chất có thể được chuyển hóa thành este tương ứng của nó, ví dụ, este metyl, este etyl hoặc este khác. Tương tự, nhóm rượu trong hợp chất có thể được chuyển hóa thành este tương ứng của nó, ví dụ, este axetat, este propionat hoặc este khác.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được điều chế dưới dạng tiền dược chất, ví dụ, tiền dược chất được dụng. Thuật ngữ “tiền dược chất” được dùng để chỉ hợp chất bất kỳ giải phóng dược chất gốc hoạt tính *in vivo*. Do tiền dược chất được biết là tăng cường nhiều đặc tính mong muốn của dược phẩm (ví dụ, độ hòa tan, độ sinh khả

dụng, sự sản xuất, v.v.), hợp chất theo sáng chế có thể được phân phối dưới dạng tiền được chất. Do đó, sáng chế được dự tính bao gồm tiền được chất của hợp chất được yêu cầu bảo hộ, phương pháp phân phối tiền được chất và được phẩm chứa tiền được chất này. “Tiền được chất” được dự tính bao gồm các chất mang liên kết cộng hóa trị bất kỳ giải phóng được chất gốc hoạt tính theo sáng chế *in vivo* khi cho đối tượng dùng tiền được chất này. Tiền được chất theo sáng chế được điều chế bằng cách biến đổi các nhóm chức có mặt trong hợp chất theo cách sao cho các biến đổi này được cắt, bằng thao tác thông thường hoặc *in vivo*, thành hợp chất gốc. Tiền được chất bao gồm hợp chất theo sáng chế trong đó nhóm hydroxy, amino, sulfhydryl, carboxy hoặc carbonyl được liên kết với nhóm bất kỳ mà có thể được cắt *in vivo* để lần lượt tạo ra nhóm hydroxyl tự do, amino tự do, sulfhydryl tự do, carboxy tự do hoặc carbonyl tự do.

Các ví dụ về tiền được chất bao gồm, nhưng không giới hạn ở, este (ví dụ, các dẫn xuất axetat, dialkylaminoaxetat, format, phosphat, sulfat và benzoat) và carbamat (ví dụ, N,N-dimethylaminocarbonyl) của các nhóm chức hydroxy, este (ví dụ, ethyl este, morpholinoetanol este) của các nhóm chức carboxyl, dẫn xuất N-axyl (ví dụ, N-axetyl) bazơ N-Mannich, bazơ Schiff và enaminon của các nhóm chức amino, oxime, axetal, ketal và enol este của keton và các nhóm chức aldehyt trong hợp chất theo sáng chế, và chất tương tự, xem Bundegaard, H., *Design of Prodrugs*, p1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985).

Hợp chất, hoặc muối được dụng, tautome, tiền được chất, solvat, chất chuyển hóa, chất đa hình, chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó, được dùng qua đường miệng, qua đường mũi, qua da, qua đường phổi, qua đường xông, qua đường má, qua đường dưới lưỡi, qua đường trong màng bụng, qua đường dưới da, qua đường trong bắp, qua đường trong tĩnh mạch, qua đường trực tràng, qua đường trong màng phổi, qua đường trong vỏ và ngoài đường tiêu hóa. Theo một phương án, hợp chất hoặc muối được dụng của nó, tautome, tiền được chất, solvat, chất chuyển hóa, chất đa hình, chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó được dùng qua đường miệng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận ra các ưu điểm của các đường dùng xác định.

Chế độ liều có sử dụng hợp chất theo sáng chế được chọn theo nhiều yếu tố bao gồm loại, loài, độ tuổi, thể trọng, giới tính và tình trạng bệnh lý của bệnh nhân; mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh lý cần điều trị; đường dùng; chức năng thận và

gan của bệnh nhân; và hợp chất cụ thể hoặc muối được dụng, tautome, tiền được chất, solvat, chất chuyển hóa, chất đa hình, chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó được sử dụng. Bác sỹ hoặc bác sỹ thú y có trình độ trung bình có thể dễ dàng xác định và pha chế lượng hữu hiệu của được chất cần để ngăn ngừa, chống lại hoặc làm dừng sự tiến triển của tình trạng bệnh lý này.

Các kỹ thuật điều chế và sử dụng hợp chất được bộc lộ theo sáng chế có thể được tìm thấy trong *Remington: the Science and Practice of Pharmacy*, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995). Theo một phương án, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, và muối được dụng, tautome, tiền được chất, solvat, chất chuyển hóa, chất đa hình, chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó, được sử dụng trong được phẩm kết hợp với chất mang hoặc chất pha loãng được dụng. Các chất mang được dụng thích hợp bao gồm các chất độn hoặc pha loãng rắn trơ và các dung dịch nước hoặc hữu cơ vô trùng. Hợp chất hoặc muối được dụng, tiền được chất, solvat, chất chuyển hóa, chất đa hình, chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó sẽ có mặt trong được phẩm này với lượng đủ để tạo ra liều lượng mong muốn trong giới hạn được mô tả trong bản mô tả này.

Tất cả các tỷ lệ phần trăm và tỷ lệ được sử dụng trong bản mô tả này, trừ khi có quy định khác, là theo trọng lượng. Các dấu hiệu và ưu điểm khác của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng từ các ví dụ khác nhau. Các ví dụ được cung cấp minh họa các thành phần và phương pháp khác nhau hữu ích để thực hiện sáng chế. Các ví dụ này không làm giới hạn sáng chế được yêu cầu bảo hộ. Trên cơ sở sáng chế này, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể nhận dạng và sử dụng các thành phần và phương pháp khác hữu ích để thực hiện sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế còn được minh họa thêm bằng các ví dụ và sơ đồ tổng hợp sau, chúng không được coi là làm giới hạn sáng chế về phạm vi ở các quy trình cụ thể được mô tả trong bản mô tả này. Cần biết rằng các ví dụ này được cung cấp để minh họa các phương án nhất định và theo đó không có giới hạn bất kỳ đối với phạm vi của sáng chế được dự tính. Cũng cần biết rằng có thể có giải pháp cho các phương án, biến đổi, và các phương án tương đương khác mà có thể tự gọi ý cho người có hiểu biết

trung bình trong lĩnh vực này mà không đi trệch khỏi phạm vi của sáng chế và/hoặc phạm vi của yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Phương pháp phân tích, vật liệu và thiết bị

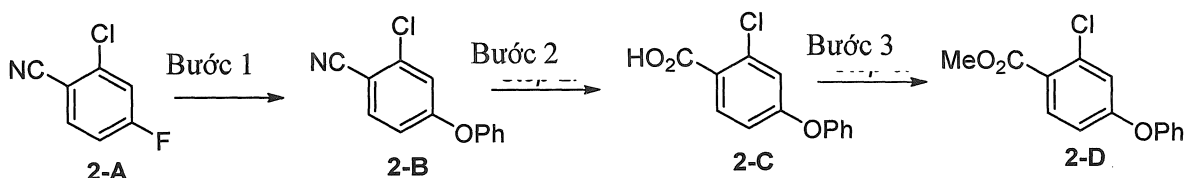
Trừ khi có quy định khác, các chất phản ứng và dung môi được sử dụng là được nhận từ các nhà cung cấp thương mại. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton (nuclear magnetic resonance: NMR) được thu bằng quang phổ kế Bruker hoặc Varian ở 400 MHz. Phổ được tính bằng ppm (δ) và hằng số ghép, J, được thông báo bằng Héc (Hz). Tetrametylsilan (TMS) được sử dụng làm chuẩn nội. Khối phổ được thu bằng cách sử dụng Waters ZQ Single Quad Mass Spectrometer (ESI bẫy ion). Số liệu khối phổ phân giải thấp và độ tinh khiết được đo bằng hệ thống sắc ký lỏng siêu hiệu năng (ultra-performance liquid chromatography: UPLC) Acquity i-class với Acquity Photo Diode Array Detector, Acquity Evaporative Light Scattering Detector (ELSD) và Waters ZQ Mass Spectrometer. Số liệu thu được bằng cách sử dụng phần mềm Waters MassLynx 4.1 và độ tinh khiết được xác định bằng bước sóng UV 220 nm, ELSD và ESI. Cột: Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m 2,1 X 50 mm; lưu lượng 0,6 mL/phút; dung môi A (95/5/0,1 10 mM amoni format/axetonitril/axit formic), dung môi B (95/5/0,09 axetonitril/nước/axit formic); gradien: 5-100% B từ 0 đến 2 phút, duy trì 100% B đến 2,2 phút, tiếp theo 5% B trong 2,21 phút.

Các chữ viết tắt được sử dụng trong các ví dụ sau và đầu đó trong bản mô tả này là:

DCM	diclometan
DIEA	<i>N,N</i> -diisopropyletylamin
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropyletylamin
DMF	<i>N,N</i> -dimetylformamit
DMSO	dimetylsulfoxit
DTT	Dithiothreitol
EDTA	axit etylendiamin tetraaxetic
EGTA	axit etylen glycol tetraaxetic
Et ₂ O	dietyl ete
EtOAc	etyl axetat
EtOH	etanol
LCMS	sắc ký lỏng-đo khối phổ

MeOH	metanol
MS	phép đo khối phổ
NMR	cộng hưởng từ hạt nhân
ppm	phần triệu

Ví dụ 1: 2-clo-4-phenoxybenzoat (Chất trung gian 2-D)



Bước 1: 2-clo-4-phenoxybenzonitril (Chất trung gian 2-B)

Phenol (3,66 g, 39 mmol) hòa tan trong DMF (30 mL) được xử lý bằng NaH 60% phân tán trong dầu (1,56 g, 39 mmol) theo từng phần nhỏ cho đến khi khí dừng thoát ra. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, tiếp theo 2-clo-4-flobenzonitril (**2-A**, 5,0 g, 32,5 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ cho đến khi kết thúc (LCMS). Các chất dễ bay hơi được loại bỏ *trong chân không* và sản phẩm thô được phân đoạn trong DCM/nước. Pha hữu cơ được làm khô, tách và rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, làm khô trên Na₂SO₄. Cô thu được 7,5 g chất rắn màu trắng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,96 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,51 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,04 (dd, *J* = 8,7, 2,3 Hz, 1H); MS *m/z* 230 [M+H]⁺.

Bước 2: Axit 2-clo-4-phenoxybenzoic (Chất trung gian 2-C)

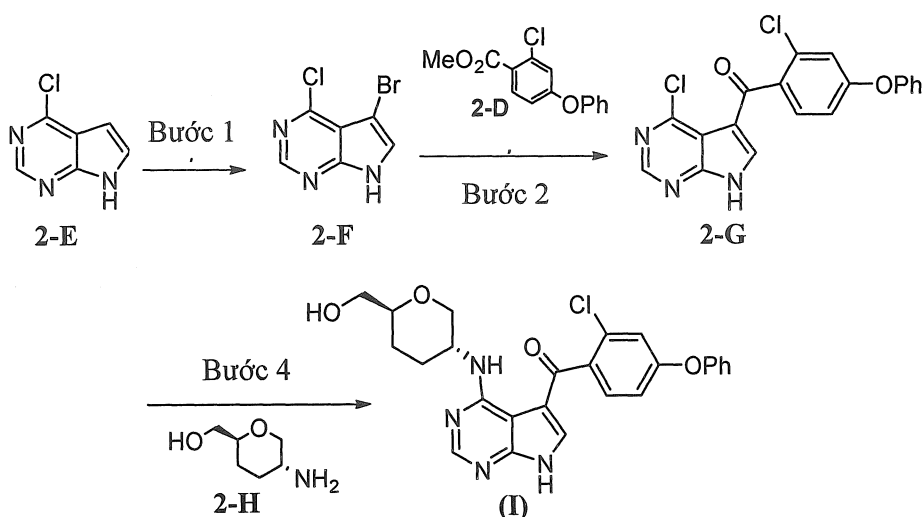
2-clo-4-phenoxybenzonitril (**2-B**, 7,0 g, 30,6 mmol), kali hydroxit 5M (100 mL) và EtOH (20 mL) được khuấy hồi lưu trong 6 giờ (cho đến khi nguyên liệu được tiêu thụ hết). Hỗn hợp thu được được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và axit hóa từ từ hỗn hợp này bằng HCl đặc. Kết quả được lọc và làm khô, thu được chất rắn màu be (**2-C**, 7,15 g, 94%). NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,22 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,27 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 8,7, 2,3 Hz, 1H); MS *m/z* 249 [M+H]⁺.

Bước 3: metyl 2-clo-4-phenoxybenzoat (Chất trung gian 2-D)

Axit 2-clo-4-phenoxybenzoic (**2-C**, 5,0g, 20,2 mmol) được hòa tan trong DMF (50 mL) và K₂CO₃ rắn (4,15 g, 30,1 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng thu được được làm lạnh đến 0°C và metyl iodua (1,4 mL, 22,2 mmol) được bổ sung

vào bằng cách nhỏ giọt. Hỗn hợp này được làm ẩm tới nhiệt độ trong phòng trong một giờ. Nguyên liệu được tiêu thụ hết trong khoảng thời gian này. Hỗn hợp thu được được pha loãng bằng nước và chiết bằng Et₂O. Làm khô và cô *trong chân không* thu được dầu màu vàng (**2-D**, 4,15 g, 79%) dầu này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,89 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H); MS m/z 263 [M+H]⁺.

Ví dụ 2: (2-clo-4-phenoxyphenyl)(4-(((3R,6S)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3-yl)amino)-7H-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)metanon (Hợp chất có công thức (I))



Bước 1: 5-bromo-4-clo-7H-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin (Chất trung gian 2-F)

4-clo-7H-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin (**2-E**, 20,0 g, 130,7 mmol) hòa tan trong DCM (800 mL) được xử lý từng phần bằng *N*-bromosuxinimit (26,7 g, 149,8 mmol), trong khi duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25 đến 30°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước (500 mL) được bổ sung vào và các pha được tách ra. Pha hữu cơ được làm khô làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô *trong chân không*. Sản phẩm thô được nghiền trong Et₂O thu được sau khi lọc 5-bromo-4-clo-7H-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin dưới dạng chất rắn màu trắng (**2-F**, 22,43 g, 74%). M.p.: 242-244 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,96 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,94 (s, 1H); MS m/z 232 [M(³⁵Cl, ⁷⁹Br)+H]⁺, 234 [M(³⁵Cl, ⁸¹Br)+H]⁺, 234 [M(³⁷Cl, ⁷⁹Br)+H]⁺, 236 [M(³⁷Cl, ⁸¹Br)+H]⁺.

Bước 2: (2-clo-4-phenoxyphenyl)(4-(((3R,6S)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3-yl)amino)-7H-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)metanon (Chất trung gian 2-G)

Bổ sung bằng cách nhỏ giọt *n*-BuLi (2,69 M trong hexan, 23,2 mL, 62,3 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 5-bromo-4-clo-7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyrimidin (**2-F**, 6,90 g, 29,7 mmol) trong THF (200 mL) ở -78°C trong môi trường khí trơ. Hỗn hợp phản ứng thu được được giữ ở -78°C trong một giờ và tiếp theo dung dịch đã làm lạnh sơ bộ (đến -78°C) chứa metyl 2-clo-4-phenoxybenzoat (**2-D**, 8,19 g, 31,2 mmol) trong THF (80 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở -78°C trong một giờ tiếp theo dập tắt bằng cách bổ sung HCl 1N (65 mL). Hỗn hợp này được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng và tiếp theo chiết bằng EtOAc (3 X 100 mL). Các phần chiết đã thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ và cô *trong chân không*. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, hexan/EtOAc), thu được (2-clo-4-phenoxyphenyl)(4-clo-7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)metanon dưới dạng chất rắn màu trắng (**2-G**, 4,73 g, 41%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,426 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,49 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,26 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,23-7,12 (m, 3H), 7,01 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H); MS *m/z* 384 [M(³⁵Cl, ³⁵Cl)+H]⁺, 386 [M(³⁵Cl, ³⁷Cl)+H]⁺, 388 [M(³⁷Cl, ³⁷Cl)+H]⁺.

Bước 3: (2-clo-4-phenoxyphenyl)(4-(((3*R*,6*S*)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl)amino)-7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)metanon (I**)**

Hỗn hợp gồm (2-clo-4-phenoxyphenyl)(4-clo-7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)metanon (**2-G**, 200 mg, 0,52 mmol), ((2*S*,5*R*)-5-aminotetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)metanol (72 mg, 0,54 mmol) và DIPEA (272 μL, 1,56 mmol) được khuấy ở 160°C trong một giờ trong bức xạ vi sóng. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ *trong chân không* và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (NH₂-SiO₂, DCM/MeOH), thu được (2-clo-4-phenoxyphenyl)(4-(((3*R*,6*S*)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl)amino)-7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)metanon dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (**I**), 175 mg, 70%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,76 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,18-7,20 (m, 3H), 7,02 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,16 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 3,49 – 3,27 (m, 3H), 3,12 (t, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,19 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 1,78 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 1,67 – 1,49 (m, 1H), 1,39 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H); MS *m/z* 479 [M(³⁵Cl)+H]⁺, 481 [M(³⁷Cl)+H]⁺.

Ví dụ 3: Thử nghiệm hoạt tính kinaza của BTK

Chất ức chế thử nghiệm và đối chứng (CGI-1746, GDC-0834, PCI-32765, Dasatinib, và R-406) được điều chế trong 10% DMSO ở 10 lần nồng độ cuối mong muốn, và được bổ sung vào mỗi lỗ của đĩa phản ứng (đĩa Corning có bề mặt không liên kết, màu trắng đậm, bán vùng) với thể tích 2,5 μ l. BTK hoạt tính có chiều dài đầy đủ được pha loãng trong dung dịch đệm thử nghiệm (50 mM Tris, pH 8,0, 0,02 mg/ml BSA, 10 mM $MgCl_2$, 1 mM EGTA, 10% glyxerol, 0,2 mM Na_3VO_4 , 1 mM DTT, 0,1 mM β -glyxerophosphat, và 0,2 mM NaF) và được bổ sung vào mỗi lỗ với thể tích 17,5 μ l cho nồng độ cuối trong 25 μ l phản ứng là 0,08 nM. Sau 30 phút ủ sơ bộ ở nhiệt độ trong phòng, phản ứng kinaza được bắt đầu bằng cách bổ sung 5 μ l hỗn hợp hoạt hóa đã pha loãng trong dung dịch đệm thử nghiệm chứa peptit PLC γ 2 biotin hóa và ATP để có nồng độ cuối 150 nM peptit PLC γ 2 biotin hóa và 180 μ M ATP. Các đĩa được ủ trong 60 phút ở nhiệt độ trong phòng. Các phản ứng được dập tắt (dừng) trong tối bằng cách bổ sung 10 μ l hỗn hợp dập tắt/phát hiện điều chế được trong dung dịch đệm thử nghiệm chứa EDTA và các hạt AlphaScreen™ Streptavidin Donor (hạt cho) và anti-pTYR100 Acceptor (hạt nhận). Các nồng độ cuối là 10 mM EDTA và 500 ng/lỗ đối với cả hai hạt cho và nhận AlphaScreen™. Các đĩa thử nghiệm được ủ trong 60 phút ở nhiệt độ trong phòng trong tối, và các đĩa này được đọc bằng bộ đọc đĩa Perkin Elmer Envision Multilabel (bước sóng kích thích: 640 nm, bước sóng bức xạ: 570 nm). Các kết quả được thể hiện trong Bảng 1.

Ví dụ 4: Thử nghiệm hoạt tính kinaza của BTK C481S

Các chất ức chế thử nghiệm và đối chứng (Staurosporine) được điều chế trong 10% DMSO ở 10 lần nồng độ cuối mong muốn, và được bổ sung vào mỗi lỗ của đĩa phản ứng (đĩa Corning có bề mặt không liên kết, màu trắng đậm, bán vùng) với thể tích 2,5 μ l. BTKC481S có chiều dài đầy đủ được pha loãng trong dung dịch đệm thử nghiệm (50 mM Tris, pH 8,0, 0,02 mg/ml BSA, 10 mM $MgCl_2$, 1 mM EGTA, 10% glyxerol, 1 mM DTT, 1 mM β -glyxerophosphat, và 1 mM NaF) và được bổ sung vào mỗi lỗ với thể tích 17,5 μ l cho nồng độ cuối trong 25 μ l phản ứng là 10 nM. Sau 30 phút ủ sơ bộ ở nhiệt độ trong phòng, phản ứng kinaza được bắt đầu bằng cách bổ sung 5 μ l hỗn hợp hoạt hóa đã pha loãng trong dung dịch đệm thử nghiệm chứa peptit PLC γ 2 biotin hóa, và ATP để có nồng độ cuối 125 nM PLC γ 2 biotin hóa, và 60 μ M ATP. Các đĩa được ủ trong 60 phút ở nhiệt độ trong phòng. Các phản ứng được dập tắt trong tối bằng cách bổ sung 10 μ l hỗn hợp dập tắt/phát hiện điều chế được trong

dung dịch đệm thử nghiệm chứa EDTA, Staurosporine và các hạt AlphaScreen™ Streptavidin Donor và anti-pTYR100 Acceptor. Các nồng độ cuối là 15 mM EDTA, 1 μ M Staurosporine và 500 ng/lỗ của cả hai hạt cho và nhận theo công nghệ AlphaScreen™ (Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay). Các đĩa thử nghiệm được ủ trong 60 phút ở nhiệt độ trong phòng trong tối, và các đĩa này được đọc bằng bộ đọc đĩa Perkin Elmer Envision Multilabel (bước sóng kích thích: 640 nm, bước sóng bức xạ: 570 nm). Các kết quả được thể hiện trong Bảng 1.

Ví dụ 5: Thử nghiệm chống tăng sinh

Sự sống sót của tế bào được xác định bằng thử nghiệm MTS. Nói vắn tắt, các tế bào (tức là, tế bào TMD-8 hoặc tế bào Rec-1) được cấy vào đĩa 96 lỗ ở 2.000-10.000 tế bào/lỗ, nuôi cấy trong 24 giờ trong môi trường sinh trưởng đầy đủ, và tiếp theo xử lý bằng các dược chất khác nhau và tổ hợp các dược chất trong 72 giờ. MTS/PMS được bổ sung vào và ủ trong 4 giờ, tiếp theo đánh giá khả năng sống của tế bào bằng cách sử dụng bộ đọc vi đĩa (đĩa đa lỗ) (hấp thụ ở 490 nm). Dữ liệu được chuẩn hóa theo các đối chứng không được xử lý và phân tích bằng Microsoft Excel. Các kết quả được thể hiện trong Bảng 1.

Bảng 1: Hoạt tính sinh học của hợp chất có công thức (I)

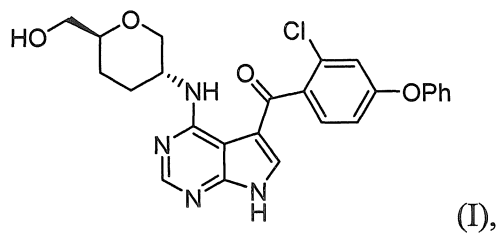
BTK IC ₅₀ (nM)	BTK (C481S) IC ₅₀ (nM)	MTS/TMD-8 (μ M)	MTS/Rec-1 (μ M)
0,5 $\pm$ 0,05	3,0 $\pm$ 2,4	0,13 $\pm$ 0,06	0,18 $\pm$ 0,07

Các phương án tương đương

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận ra, hoặc có khả năng xác định được rằng, chỉ bằng cách sử dụng thử nghiệm thông thường, nhiều phương án tương đương với các phương án cụ thể được mô tả cụ thể trong bản mô tả này. Các phương án tương đương này cũng được bao gồm trong phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ sau đây.

YÊU CẦU BẢO HỘ

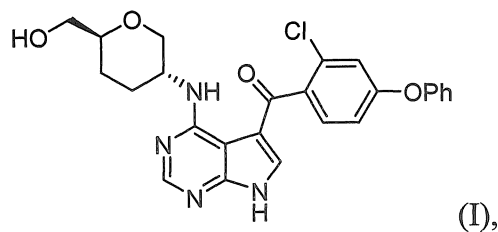
1. Hợp chất có công thức (I):



hoặc muối được dụng của nó, tautome, hoặc solvat của nó.

2. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, tautome, hoặc solvat của nó, và chất pha loãng, tá dược hoặc chất mang được dụng.

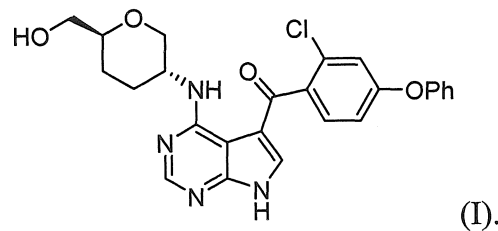
3. Hợp chất có công thức (I):



hoặc muối được dụng của nó.

4. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 3 hoặc muối được dụng của nó, và chất pha loãng, tá dược hoặc chất mang được dụng.

5. Hợp chất có công thức (I):



6. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 5, và chất pha loãng, tá dược hoặc chất mang được dụng.