



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

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

(11)



1-0038778

(51)^{2020.01} C07D 487/04; A61K 31/5025; A61P
17/06

(13) B

(21) 1-2021-00259

(22) 11/07/2019

(86) PCT/US2019/041382 11/07/2019

(87) WO2020/014468 A1 16/01/2020

(30) 62/697,533 13/07/2018 US

(45) 26/02/2024 431

(43) 25/05/2021 398

(73) Gilead Sciences, Inc. (US)

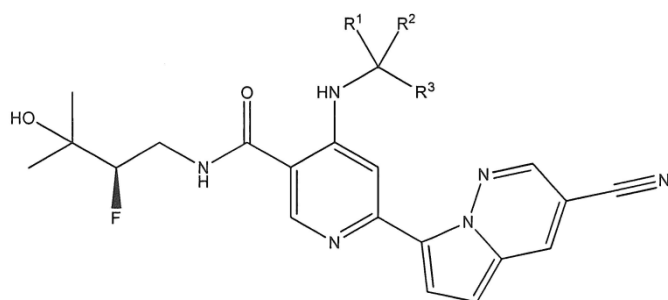
333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, United States of America

(72) AMMANN, Stephen (US); BACON, Elizabeth M. (US); BRIZGYS, Gediminas (US); CHIN, Elbert (US); CHOU, Chienhung (US); COTTELL, Jeromy J. (US); NDUKWE, Marilyn (NG); TAYLOR, James G. (US); WRIGHT, Nathan E. (US); YANG, Zheng-YU (US); ZIPFEL, Sheila M. (US).

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

(54) DẪN XUẤT PYROLO[1,2-B] PYRIDAZIN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

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



, muối dược dụng của nó, chất tương tự được đơ-tê-ri hoá của nó, chế phẩm chứa chúng, trong đó các phần tử thể khác nhau được đề cập trong bản mô tả này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất mới là chất ức chế kinaza IRAK4. Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất và được phẩm chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Kinaza-4 kết hợp-thụ thể interleukin-1 (IRAK4) là serin-threonin kinaza đóng vai trò làm chất trung gian trong dòng thác tín hiệu thụ thể interleukin-1/giống Toll (IL-1/TLR). Cụ thể hơn, IRAK4 tham gia hoạt hoá dòng thác tín hiệu gen đáp ứng sơ cấp sự biệt hoá dạng tuỷ protein thích ứng 88 (MyD88) và được giả thuyết đóng vai trò trong rối loạn viêm và xơ hoá, như bệnh viêm khớp dạng thấp (RA), bệnh viêm ruột (IBD), bệnh gút, bệnh Lyme, bệnh viêm khớp, bệnh vẩy nến, bệnh viêm xương chậu, bệnh lupus ban đỏ hệ thống (SLE), hội chứng Sjogren, bệnh viêm cơ tim do virus, tổn thương mô cấp tính và mạn tính, bệnh gan nhiễm mỡ không phải do rượu (NASH), viêm gan do rượu và bệnh thận, bao gồm bệnh thận mạn tính và bệnh thận do tiểu đường. Ngoài ra, IRAK4 đóng vai trò trong một số bệnh ung thư nhất định và được giả thuyết đóng vai trò trong bệnh viêm liên quan đến nhiễm khuẩn dạ dày ruột, bao gồm *C. difficile*. Tín hiệu thông qua IL-1R/TLR dẫn đến sự hoạt hoá MyD88 mà tuyển mộ IRAK4 và IRAK1 để tạo thành phức hợp tín hiệu. Phức hợp này sau đó tương tác với một loạt các kinaza, protein thích ứng, và ligaza, cuối cùng dẫn đến hoạt hoá chất tăng cường-chuỗi nhẹ-kappa yếu tố nhân của tế bào B được hoạt hoá (NF-κB), protein-1 hoạt hoá (AP1), protein gắn kết-yếu tố đáp ứng-AMP vòng (CREB) và yếu tố điều hoà-interferon (IRF), bao gồm IRF5 và IRF7, gây cảm ứng tạo ra xytokin tiền viêm nhiễm và interferon typ I.

Do đó, chất ức chế IRAK4 có thể hữu ích trong điều trị rối loạn viêm và xơ hoá, như bệnh viêm khớp dạng thấp (RA), bệnh viêm ruột (IBD), bệnh gút, bệnh Lyme, bệnh viêm khớp, bệnh vẩy nến, bệnh viêm xương chậu, bệnh lupus ban đỏ hệ thống (SLE), hội chứng Sjogren, bệnh viêm liên quan đến nhiễm khuẩn dạ dày ruột, bao gồm *C. difficile*, bệnh viêm cơ tim do virus, tổn thương mô cấp tính và mạn tính, bệnh gan nhiễm mỡ không phải do rượu (NASH), bệnh viêm gan do rượu và bệnh thận, bao gồm bệnh thận mạn tính và bệnh thận do tiểu đường. (Joosten, L.A.B et al., TOLL-LIKE

RECEPTORS AND CHRONIC INFLAMMATION IN RHEUMATIC DISEASES: NEW DEVELOPMENTS, *Nat. Rev. Rheumatol.*, 346 | JUNE 2016 12; 344-357 được công bố trực tuyến ngày 12 tháng 5 năm 2016) (Valaperti, A. et al., INNATE IMMUNE INTERLEUKIN-1RECEPTOR-ASSOCIATED KINAZA 4 EXACERBATES VIRUL MYOCARDITIS BY REDUCING CCR5⁺CD11b⁺ MONOCYTE MIGRATION AND IMPAIRING INTERFERON PRODUCTION, *Circulation*, 128 | SEPTEMBER 2013 14; 1542-1554), cũng như bệnh interferon typ I, như hội chứng Aicardi-Goutières, bệnh lupus dạng cước gia đình, và bệnh mạch võng mạc kèm theo loạn dưỡng chất trắng não, (Lee-Kirsch et al., TYPE I INTERFERONOPATHIES—AN EXPANDING DISEASE SPECTRUM OF IMMUNODYSREGULATION, *Semin. Immunopathol.* (2015) 37:349–357), (Leaf, I.A. et al., PERICYTE MYD88 AND IRAK4 CONTROL INFLAMMATORY AND FIBROTIC RESPONSES TO TISSUE INJURY, *The Journal of Clinical Investigation*, 127 | JANUARY 2017 1; 321-334), (Seki, E. et al., TLR4 ENHANCES TGF- β SIGNALING AND HEPATIC FIBROSIS, *Nature Medicine*, 13 | NOVEMBER 2007 11; 1324-1332), (Garcia-Martinez, I. et al., HEPATOCYTE MITOCHONDRIAL DNA DRIVES NONALCHOLIC STEATOHEPATITIS BY ACTIVATION OF TLR9, *The Journal of Clinical Investigation*, 126 | MARCH 2016 3; 859-864).

Ngoài ra, một số bệnh ung thư nhất định, bao gồm u lympho, có thể chứa một hoặc nhiều đột biến ở protein thích ứng MYD88, dẫn đến dòng thác tín hiệu hoạt hóa cấu thành mà có thể thúc đẩy sự sống sót của tế bào khối u. (Kelly et al., IRAK4 inhibitors for autoimmunity and lymphoma, *J. Exp. Med.* 2015 Vol. 212 No. 13 2189–2201)

Do đó, chất ức chế IRAK4 có thể hữu ích trong điều trị bệnh ung thư, bao gồm u lympho.

Hiện chưa có dược phẩm ức chế IRAK4 được cấp phép lưu hành. Do đó, sẽ là hữu ích cung cấp hợp chất ức chế IRAK4 có tính chất thích hợp để sử dụng làm dược chất cho động vật có vú, cụ thể là người. Việc xem xét lựa chọn dược chất là đa yếu tố. Các đặc tính của hợp chất bao gồm độ công hiệu nhằm đích, dược động học, pKa, độ

tan, độ ổn định (ví dụ, độ ổn định chuyển hoá) và tác dụng ngoài đích (bao gồm độc tính tiềm ẩn lên tim), cũng như tương tác thuốc tiềm ẩn thường được xác định.

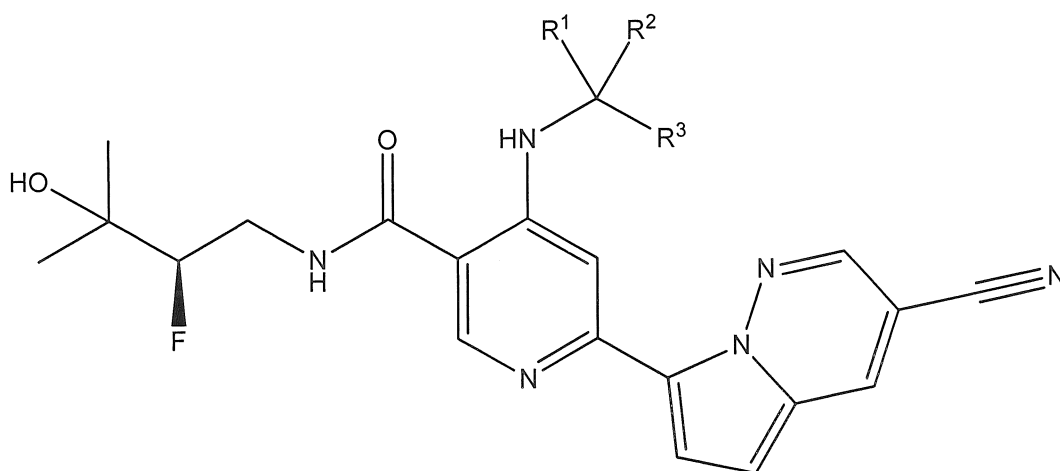
Sự ức chế kênh ion ở tim được mã hoá bởi gen liên quan đến-ether-à-gogo (hERG) ở người có thể dẫn đến loạn nhịp tim, đây là quan ngại chủ yếu trong phát hiện và phát triển thuốc. Kỹ thuật kẹp ráp nối điện sinh lý tự động cho phép đánh giá tác dụng của kênh hERG sớm trong phát triển thuốc để hỗ trợ chương trình y hoá học và trở thành kỹ thuật thường quy ở công ty dược phẩm. *Early identification of hERG liability in drug discovery programs by automated patch clamp*, Front Pharmacol. (2 Sept. 2014); 5: 203.

WO2016210034, WO2016210036, WO2015150995, WO2016127024, và WO2016210037 đề cập đến hợp chất được cho là hữu ích làm chất ức chế IRAK4.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất và dược phẩm hữu ích làm chất ức chế IRAK4. Một vài hợp chất của sáng chế có thể có ứng dụng trong dược phẩm, cùng với ít nhất một tá dược được dùng, để điều trị cho đối tượng cần điều trị. Hợp chất của sáng chế cũng được tìm thấy để ức chế sự sản sinh xytokin tiền viêm $TNF\alpha$, IL-6, IL-1 β , IL-8, IL-12, IL-23 và interferon typ I IFN α và IFN β , tất cả các chất là chất trung gian của quá trình viêm và đáp ứng miễn dịch. Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm, bao gồm dược phẩm, bộ kit bao gồm hợp chất, và phương pháp sử dụng và điều chế hợp chất.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



(I)

hoặc muối được dùng hoặc chất đồng phân cấu trúc của nó, trong đó:

R^1 được chọn từ H, đơ-tê-ri hoặc C_{1-4} alkyl, và C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều halo;

R^2 được chọn từ H, đơ-tê-ri hoặc C_{1-4} alkyl, và alkyl này là tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều halo; hoặc

R^1 và R^2 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn với, tạo thành C3-C6 xycloalkyl; và

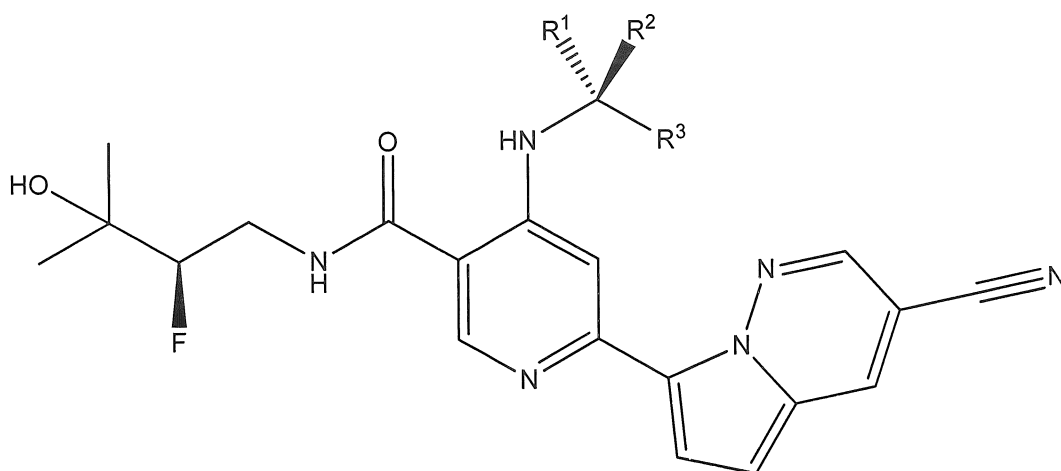
R^3 là C_{0-4} alkyl-CN.

Theo một phương án, R^2 là H.

Theo một phương án, R^1 là methyl.

Theo một phương án, R^3 là -CN.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức II:



(II)

hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân cấu trúc của nó, trong đó:

R^1 được chọn từ H, đơ-tê-ri hoặc C_{1-4} alkyl, và C_{1-4} alkyl này có một hoặc nhiều nguyên tử hydro tùy ý được thay thế bằng đơ-tê-ri.

R^2 được chọn từ H, đơ-tê-ri hoặc C_{1-4} alkyl, và C_{1-4} alkyl này có một hoặc nhiều nguyên tử hydro tùy ý được thay thế bằng đơ-tê-ri; và

R^3 là C_{0-4} alkyl-CN.

Theo một phương án của công thức (II), R^2 là H.

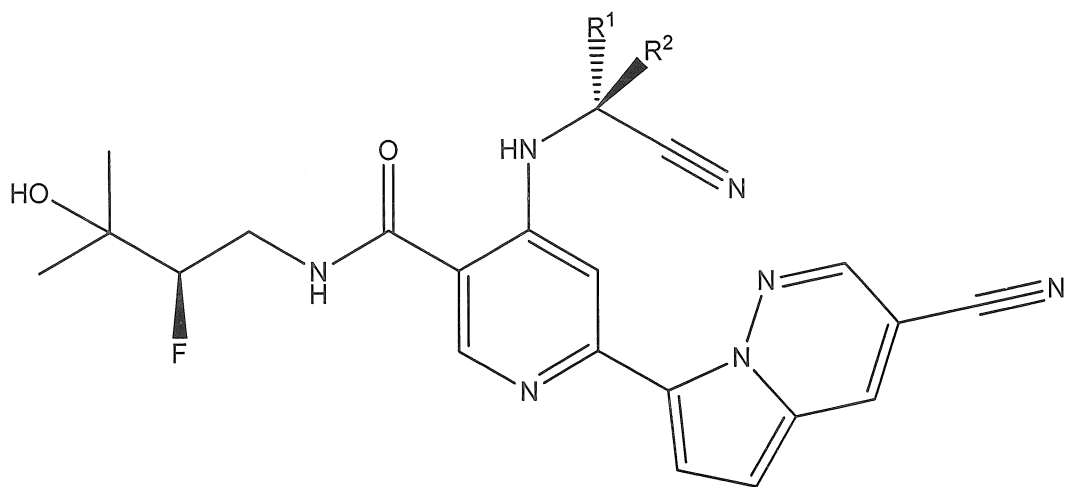
Theo phương án khác, R^2 là đơ-tê-ri.

Theo một phương của công thức (II), R^1 là metyl.

Theo một phương án của công thức (II), R^1 là metyl, với một hoặc nhiều nguyên tử hydro gắn với metyl được thay thế bằng đơ-tê-ri.

Theo một phương án, R^3 là $-\text{CN}$.

Theo phương án khác, đề xuất hợp chất có công thức (III):

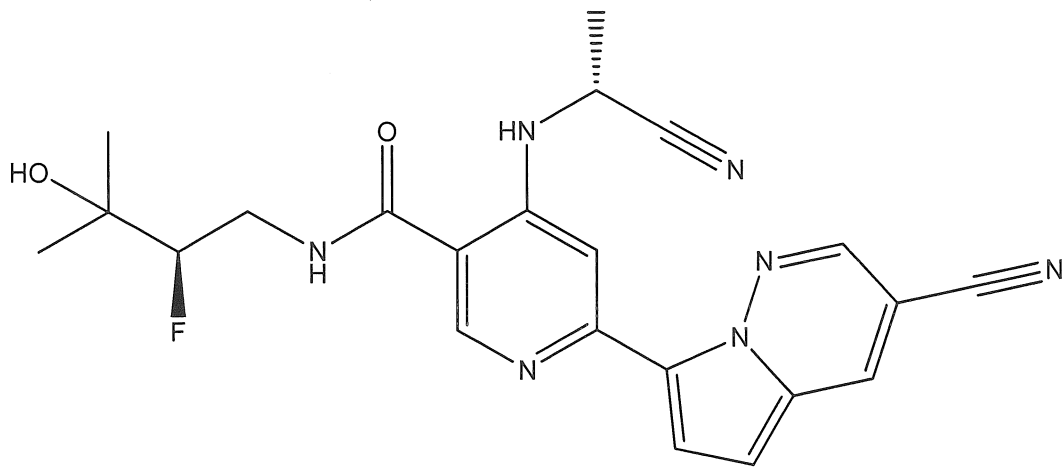


(III),

hoặc muối được dụng, hoặc chất tương tự được đơ-tê-ri hoá của nó, trong đó:

R^1 là H, đơ-tê-ri hoặc metyl, metyl này có một hoặc nhiều nguyên tử hydro tùy ý được thay thế bằng đơ-tê-ri.

Theo một phương án, đề xuất hợp chất có công thức cấu tạo:



hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, cùng với chất mang được dụng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất của sáng chế, cùng với chất mang được dụng, và tùy ý chất pha loãng.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn bệnh liên quan đến viêm ở bệnh nhân cần điều trị, bao gồm bước cho bệnh nhân này dùng hợp chất của sáng chế, hoặc được phẩm chứa nó.

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa

Phần mô tả sau đây đưa ra phương pháp, thông số được nêu làm ví dụ và vấn đề tương tự. Tuy nhiên, nên thừa nhận là phần mô tả này không nhằm mục đích giới hạn phạm vi của sáng chế, mà thay vào đó được cung cấp dưới dạng mô tả về các phương án được nêu làm ví dụ.

Ký tự gạch ngang (“-”) mà không nằm giữa hai chữ cái hoặc biểu tượng được sử dụng để chỉ điểm gắn kết cho nhóm thế. Ví dụ, -C(O)NH₂ được gắn thông qua nguyên tử cacbon. Gạch ngang ở phía trước hoặc phía sau nhóm hoá học là để thuận tiện; nhóm hoá học có thể được mô tả có hoặc không có một hoặc nhiều gạch ngang mà không mất đi ý nghĩa thông thường của chúng. Đường lượn sóng đi qua đường kẻ trong cấu trúc

chỉ điểm gắn kết của một nhóm. Trừ khi cần thiết về mặt hoá học hoặc cấu trúc, không chỉ ra hoặc ngụ ý có hướng bởi thứ tự mà nhóm hoá chất được viết hoặc đặt tên.

Tiền tố “C_{u-v}” chỉ nhóm tiếp sau có từ u đến v nguyên tử cacbon. Ví dụ, “C₁₋₆ alkyl” chỉ nhóm alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. C₀ chỉ không có cacbon, hoặc nói cách khác, liên kết với nhóm thế bên cạnh.

Việc viện dẫn đến “khoảng” đối với giá trị hoặc thông số trong bản mô tả này bao gồm (và mô tả) phương án nhắm tới giá trị hoặc thông số đó. Theo phương án nhất định, thuật ngữ “khoảng” bao gồm lượng được chỉ ra $\pm 10\%$. Theo phương án khác, thuật ngữ “khoảng” bao gồm lượng được chỉ ra $\pm 5\%$. Theo phương án khác nhất định, thuật ngữ “khoảng” bao gồm lượng được chỉ ra $\pm 1\%$. Tương tự, đối với thuật ngữ “khoảng X” bao gồm phần mô tả của “X”. Mạo từ số ít không xác định và xác định bao gồm việc viện dẫn đến số nhiều trừ khi ngữ cảnh chỉ ra theo cách khác. Do đó, ví dụ, việc viện dẫn đến “hợp chất” bao gồm nhiều hợp chất này và việc viện dẫn đến “thử nghiệm” bao gồm việc viện dẫn đến một hoặc nhiều thử nghiệm và thử nghiệm tương đương của chúng thuộc hiểu biết của người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này.

“Alkyl” chỉ mạch hydrocarbon no không phân nhánh hoặc phân nhánh. Như được sử dụng trong bản mô tả này, alkyl có từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon (nghĩa là, C₁₋₂₀ alkyl), từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon (nghĩa là, C₁₋₈ alkyl), từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon (nghĩa là, C₁₋₆ alkyl), hoặc từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon (nghĩa là, C₁₋₄ alkyl). Ví dụ về nhóm alkyl bao gồm methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, iso-butyl, tert-butyl, pentyl, 2-pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, 2-hexyl, 3-hexyl, và 3-methylpentyl. Khi gốc alkyl có số cacbon cụ thể được đặt tên bằng tên hoá học hoặc được nhận diện bằng công thức phân tử, tất cả các đồng phân vị trí có số cacbon đó có thể được bao hàm; do đó, ví dụ, “butyl” bao gồm n-butyl (nghĩa là, $-(CH_2)_3CH_3$), sec-butyl (nghĩa là, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), isobutyl (nghĩa là, $-CH_2CH(CH_3)_2$) và tert-butyl (nghĩa là, $-C(CH_3)_3$); và “propyl” bao gồm n-propyl (nghĩa là, $-(CH_2)_2CH_3$) và isopropyl (nghĩa là, $-CH(CH_3)_2$).

“Xyano” chỉ nhóm -CN.

“Halo” chỉ -F, -Cl, -Br, -I.

Có thể sử dụng tên hoá học khác thường được sử dụng. Ví dụ, nhóm hoá trị hai như nhóm “alkyl” hoá trị hai, nhóm “aryl” hoá trị hai, v.v., tương ứng cũng có thể được gọi là nhóm “alkylen” hoặc nhóm “alkylenyl”, nhóm “arylen” hoặc nhóm “arylenyl”. Trừ khi được chỉ ra theo cách khác, trường hợp tổ hợp các nhóm được gọi trong bản mô tả này như một nhóm, ví dụ, arylalkyl, nhóm được đề cập cuối cùng có chứa nguyên tử mà nhóm này được gắn với phần còn lại của phân tử này bởi nguyên tử đó.

Thuật ngữ tính từ “tùy ý” hoặc trạng từ “tùy ý” nghĩa là sự kiện hoặc tình huống được mô tả sau đó có thể có hoặc không diễn ra, và phần mô tả bao gồm trường hợp trong đó sự kiện hoặc tình huống này diễn ra và trường hợp trong đó sự kiện hoặc tình huống đó không diễn ra. Tương tự, thuật ngữ “được thể tùy ý” chỉ bất kỳ một hoặc nhiều nguyên tử hydro trên nguyên tử hoặc nhóm được chỉ định có thể hoặc không thể được thay thế bởi nhóm không phải là hydro. “Được thể tùy ý” có thể là từ 0 đến số lượng tối đa nhóm thế có thể có, và mỗi lần thế là độc lập. Khi thuật ngữ “được thế” được sử dụng, thì việc thế là cần thiết được thực hiện ở nguyên tử hydro có thể thay thế của nhóm thế được chỉ ra. Thế tùy ý có thể là thế giống hoặc khác với thế (cần thiết).

Khi một nhóm “được thế tùy ý,” và việc viện dẫn đến thuật ngữ chung chung, như “alkyl,” “alkenyl,” “alkynyl,” “haloalkyl,” “xycloalkyl,” “aryl” hoặc “heteroaryl,” thì thuật ngữ chung chung này có thể dùng để chỉ thuật ngữ được nêu cụ thể ngay trước đó, như (C₁₋₃ alkyl), (C₄₋₆ alkyl), -O(C₁₋₄ alkyl), (C₃₋₁₀ xycloalkyl), O-(C₃₋₁₀ xycloalkyl) và thuật ngữ tương tự. Ví dụ, “aryl bất kỳ” bao gồm cả “aryl” và ví dụ của aryl, như phenyl hoặc naphthyl và thuật ngữ tương tự. Tương tự, thuật ngữ “heteroxyclyl bất kỳ” bao gồm heteroxyclyl, như oxetanyl, tetrahydropyranyl, morpholino, piperidinyl và thuật ngữ tương tự. Theo cách này, thuật ngữ “heteroaryl bất kỳ” bao gồm heteroaryl, như pyridin, pyridazin, thiazol, thiadiazol, quinolin và thuật ngữ tương tự.

Một vài hợp chất tồn tại dưới dạng đồng phân hỗn hợp. Đồng phân hỗn hợp là cân bằng với nhau. Ví dụ, hợp chất có chứa amit có thể tồn tại cân bằng với đồng phân hỗn hợp của axit imidic. Bất kể đồng phân hỗn hợp nào được thể hiện, và bất kể bản chất cân bằng giữa các đồng phân hỗn hợp, hợp chất được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này là bao gồm cả đồng phân hỗn hợp của amit và imidic. Do đó, hợp chất có chứa amit được hiểu là bao gồm đồng phân hỗn hợp axit imidic của chúng.

Tương tự, hợp chất có chứa axit imidic được hiểu là bao gồm đồng phân hỗn hợp của chúng.

Công thức hoặc công thức cấu tạo bất kỳ được đưa ra trong bản mô tả này, cũng nhằm để biểu thị dạng chưa được đánh dấu cũng như dạng được đánh dấu đồng vị của hợp chất. Hợp chất được đánh dấu đồng vị có công thức cấu tạo được mô tả bởi công thức được đưa ra trong bản mô tả này ngoại trừ một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối được lựa chọn. Ví dụ về đồng vị mà có thể đưa vào hợp chất của sáng chế bao gồm đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo và clo, như, nhưng không chỉ giới hạn ở ^2H (đơ-tê-ri, D), ^3H (triti), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{15}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl và ^{125}I . Hợp chất được đánh dấu đồng vị khác nhau của sáng chế, ví dụ hợp chất mà đồng vị phóng xạ như ^3H , ^{13}C và ^{14}C được đưa vào. Hợp chất được đánh dấu đồng vị này có thể hữu ích trong nghiên cứu chuyển hoá, nghiên cứu động học phản ứng, kỹ thuật phát hiện hoặc chụp ảnh, như kỹ thuật chụp cắt lớp phát xạ positron (PET) hoặc chụp cắt lớp phát xạ đơn-photon (SPECT) bao gồm thử nghiệm phân bố mô dược chất hoặc cơ chất hoặc trong xạ trị cho bệnh nhân.

Sáng chế cũng bao gồm “chất tương tự được đơ-tê-ri hoá” của hợp chất có công thức I trong đó từ 1 đến n hydro gắn với nguyên tử cacbon được thay thế bởi đơ-tê-ri, trong đó n là số lượng nguyên tử hydro trong phân tử. Hợp chất này thể hiện tính kháng gia tăng đối với quá trình chuyển hoá và do đó hữu ích để làm tăng thời gian bán thải của hợp chất bất kỳ có công thức I khi được sử dụng cho động vật có vú, cụ thể là người. Xem, ví dụ, Foster, “Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism,” Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). Hợp chất này được tổng hợp bằng phương thức đã biết trong lĩnh vực này, ví dụ bằng cách sử dụng nguyên liệu trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng đơ-tê-ri.

Hợp chất trị liệu được thể hoặc đánh dấu đơ-tê-ri theo sáng chế có thể có tính chất DMPK (chuyển hoá và dược động học của thuốc) được cải thiện, đề cập đến sự phân bố, chuyển hoá và bài tiết (ADME). Sự thay thế bằng đồng vị nặng hơn như đơ-tê-ri có thể đạt được lợi ích trị liệu nhất định do độ ổn định chuyển hoá tốt hơn, ví dụ thời gian bán thải *in vivo* gia tăng, nhu cầu liều lượng giảm và/hoặc cải thiện về chỉ số trị liệu. Hợp chất được đánh dấu ^{18}F có thể hữu ích cho nghiên cứu PET hoặc SPECT.

Hợp chất được đánh dấu đồng vị theo sáng chế và tiền được chất của nó có thể nói chung được điều chế bằng cách thực hiện các quy trình được bộc lộ trong sơ đồ hoặc trong các ví dụ và quy trình điều chế được mô tả dưới đây bằng cách thay thế chất phản ứng được đánh dấu đồng vị có bán sẵn cho chất phản ứng không được đánh dấu đồng vị. Được hiểu là đơ-tê-ri trong ngữ cảnh này được xem là nhóm thế trong hợp chất có công thức I.

Nồng độ của đồng vị nặng hơn, cụ thể là đơ-tê-ri, có thể được xác định bởi yếu tố làm giàu đồng vị. Trong hợp chất của sáng chế, nguyên tử bất kỳ không được chỉ định cụ thể là đồng vị cụ thể nghĩa là để biểu thị đồng vị ổn định bất kỳ của nguyên tử đó. Trừ khi có quy định khác, khi vị trí được chỉ định cụ thể là “H” hoặc “hydro”, vị trí này được hiểu là có hydro với thành phần đồng vị đầy đủ tự nhiên của vị trí này. Do đó, trong hợp chất của sáng chế nguyên tử bất kỳ được chỉ định cụ thể là đơ-tê-ri (D) nghĩa là biểu thị đơ-tê-ri.

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

Sáng chế cũng đề xuất muối, hydrat, solvat, dạng hỗn biến, đa hình, và tiền được chất được dụng của hợp chất được mô tả trong bản mô tả này. Thuật ngữ “được dụng” hoặc “sinh lý dụng” chỉ hợp chất, muối, thành phần, dạng phân liều và chất khác mà hữu ích để điều chế được phẩm thích hợp cho sử dụng làm được phẩm cho thú y hoặc người.

Thuật ngữ “muối được dụng” của hợp chất đã cho dùng để chỉ muối mà giữ được hiệu lực sinh học và tính chất của hợp chất đã cho, và không có tính chất không mong muốn về mặt sinh học hoặc mặt nào khác. “Muối được dụng” hoặc “muối sinh lý dụng” bao gồm, ví dụ, muối với axit vô cơ và muối với axit hữu cơ. Ngoài ra, nếu hợp chất được mô tả trong bản mô tả này thu được dưới dạng muối cộng axit, bazơ tự do có thể thu được bằng cách bazơ hoá dung dịch chứa muối axit. Ngược lại, nếu sản phẩm là bazơ tự do, muối cộng, cụ thể là muối cộng được dụng, có thể được sản xuất bằng cách hoà tan bazơ tự do trong dung môi hữu cơ thích hợp và xử lý dung dịch này bằng axit, theo quy trình thông thường để điều chế muối cộng axit từ hợp chất bazơ. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này sẽ biết được các phương pháp tổng hợp khác

nhau mà có thể được sử dụng để điều chế muối cộng được dụng không độc. Muối cộng được dụng có thể được điều chế từ axit vô cơ và axit hữu cơ. Muối thu được từ axit vô cơ bao gồm axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và axit tương tự. Muối thu được từ axit hữu cơ bao gồm axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit oxalic, axit malic, axit malonic, axit succinic, axit maleic, axit fumaric, axit tartaric, axit citric, axit benzoic, axit cinnamic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit p-toluen-sulfonic, axit salicylic, và axit tương tự. Tương tự, muối cộng bazơ được dụng có thể điều chế từ bazơ hữu cơ và bazơ vô cơ. Muối thu được từ bazơ vô cơ bao gồm, chỉ để làm ví dụ, muối natri, muối kali, muối lithi, muối amoni, muối canxi và muối magie. Muối thu được từ bazơ hữu cơ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, muối của amin bậc một, amin bậc hai và amin bậc ba, như alkyl amin (nghĩa là, $\text{NH}_2(\text{alkyl})$), dialkyl amin (nghĩa là, $\text{HN}(\text{alkyl})_2$), trialkyl amin (nghĩa là, $\text{N}(\text{alkyl})_3$), alkyl amin được thế (nghĩa là, $\text{NH}_2(\text{alkyl được thế})$), di(alkyl được thế) amin (nghĩa là, $\text{HN}(\text{alkyl được thế})_2$), tri(alkyl được thế) amin (nghĩa là, $\text{N}(\text{alkyl được thế})_3$), alkenyl amin (nghĩa là, $\text{NH}_2(\text{alkenyl})$), dialkenyl amin (nghĩa là, $\text{HN}(\text{alkenyl})_2$), trialkenyl amin (nghĩa là, $\text{N}(\text{alkenyl})_3$), alkenyl amin được thế (nghĩa là, $\text{NH}_2(\text{alkenyl được thế})$), di(alkenyl được thế) amin (nghĩa là, $\text{HN}(\text{alkenyl được thế})_2$), tri(alkenyl được thế) amin (nghĩa là, $\text{N}(\text{alkenyl được thế})_3$), mono-, di- hoặc tri-xycloalkyl amin (nghĩa là, $\text{NH}_2(\text{xycloalkyl})$, $\text{HN}(\text{xycloalkyl})_2$, $\text{N}(\text{xycloalkyl})_3$), mono-, di- hoặc tri- arylamin (nghĩa là, $\text{NH}_2(\text{aryl})$, $\text{HN}(\text{aryl})_2$, $\text{N}(\text{aryl})_3$), hoặc amin hỗn hợp, v.v.. Ví dụ cụ thể về amin thích hợp bao gồm, chỉ để làm ví dụ, isopropylamin, trimetyl amin, dietyl amin, tri(iso-propyl) amin, tri(n-propyl) amin, etanolamin, 2-dimethylaminoetanol, piperazin, piperidin, morpholin, N-etylpiperidin, và amin tương tự.

Thuật ngữ “được thế” nghĩa là bất kỳ một hoặc nhiều nguyên tử hydro trên nguyên tử hoặc nhóm được chỉ định được thay thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế không phải là hydro, miễn là hoá trị thông thường của nguyên tử được chỉ định không bị vượt quá. Một hoặc nhiều nhóm thế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, axyl, amino, amido, amidino, aryl, azido, carbamoyl, carboxyl, carboxyl este, xyano, guanidino, halo, haloalkyl, haloalkoxy, heteroalkyl, heteroaryl, heteroxyclyl, hydroxy, hydrazino, imino, oxo, nitro, alkylsulfinyl, axit sulfonic, alkylsulfonyl, thioxyanat, thiol, thion, hoặc tổ hợp của chúng. Polyme hoặc cấu trúc

không xác định tương tự đạt được bằng cách xác định nhóm thế với nhóm thế khác được gắn vô hạn (ví dụ, aryl được thế có alkyl được thế mà bản thân nhóm này được thế bằng nhóm aryl được thế, mà còn được thế bởi nhóm heteroalkyl được thế, v.v.) không nhằm được bao gồm trong bản mô tả này. Trừ khi có quy định khác, số lượng tối đa nhóm thế hàng loạt trong hợp chất được mô tả ở đây là ba. Ví dụ, nhóm thế hàng loạt các nhóm aryl được thế bởi hai nhóm aryl được thế khác bị giới hạn ở ((aryl được thế) aryl được thế) aryl được thế. Tương tự, định nghĩa nêu trên không nhằm bao gồm kiểu thay thế không được phép (ví dụ, metyl được thế bởi 5 flo hoặc nhóm heteroaryl có hai nguyên tử vòng oxy liền kề). Kiểu thay thế không được phép này là đã biết bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này. Khi được sử dụng để cải biến nhóm hoá học, thuật ngữ “được thế” có thể mô tả nhóm hoá học khác được xác định ở đây. Trừ khi có quy định khác, trường hợp một nhóm được mô tả là được thế tùy ý, nhóm thế bất kỳ của nhóm này bản thân chúng là không được thế. Ví dụ, theo một số phương án, thuật ngữ “alkyl được thế” dùng để chỉ nhóm alkyl có một hoặc nhiều nhóm thế bao gồm hydroxyl, halo, alkoxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl. Theo phương án khác, một hoặc nhiều nhóm thế còn có thể được thế bởi halo, alkyl, haloalkyl, hydroxyl, alkoxy, xycloalkyl, heterocyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, mỗi nhóm trong số các nhóm này được thế. Theo phương án khác, nhóm thế còn có thể được thế bởi halo, alkyl, haloalkyl, alkoxy, hydroxyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, mỗi nhóm trong số các nhóm này không được thế. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận ra rằng nhóm thế và gốc khác của hợp chất có công thức chung trong bản mô tả này nên được lựa chọn để tạo ra hợp chất mà đủ ổn định để tạo ra hợp chất hữu ích làm được phẩm có thể được bào chế thành được phẩm ổn định. Hợp chất mà có độ ổn định như vậy được dự liệu là trong phạm vi của sáng chế. Nên được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này là tổ hợp bất kỳ của các định nghĩa và nhóm thế được mô tả ở trên không dẫn đến loại hoặc hợp chất không hoạt động.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “chất mang được dụng” hoặc “tá được dụng” bao gồm dung môi bất kỳ và tất cả dung môi, môi trường phân tán, chất phủ, chất kháng khuẩn và chất kháng nấm, chất đẳng trương và chất làm chậm hấp thu và chất tương tự. Việc sử dụng môi trường và chất như vậy cho chất có hoạt tính được là đã được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Miễn là môi trường hoặc chất thông thường

bất kỳ không tương hợp với hoạt chất, việc sử dụng nó trong chế phẩm trị liệu được dự liệu. Hoạt chất bổ sung cũng có thể được kết hợp vào chế phẩm này.

“Solvat” được tạo thành bởi tương tác của dung môi và hợp chất. Solvat của muối của hợp chất được mô tả trong bản mô tả này cũng được đề xuất. Hydrat của hợp chất được mô tả trong bản mô tả này cũng được đề xuất.

Sử dụng kết hợp

Bệnh nhân được điều trị bằng cách sử dụng chất ức chế IRAK4 của sáng chế thường biểu hiện bệnh hoặc tình trạng bệnh lý mà có lợi từ việc điều trị bằng chất trị liệu khác. Bệnh hoặc tình trạng bệnh này có thể có bản chất viêm hoặc có thể liên quan đến bệnh ung thư, rối loạn chuyển hoá, rối loạn dạ dày ruột và bệnh tương tự. Do đó, một khía cạnh của sáng chế là phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý liên quan đến viêm, hoặc rối loạn chuyển hoá, rối loạn dạ dày ruột, hoặc bệnh ung thư và bệnh tương tự bao gồm việc sử dụng hợp chất kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất hữu ích để điều trị bệnh này cho đối tượng, cụ thể là đối tượng người cần điều trị này.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế được bào chế đồng thời với một hoặc nhiều hoạt chất bổ sung. Theo một số phương án, hoạt chất khác được sử dụng ở gần như cùng thời điểm ở dạng liều dùng riêng rẽ. Theo một số phương án, hoạt chất khác được sử dụng tuần tự, và có thể được sử dụng ở các thời điểm khác nhau với hợp chất của sáng chế.

Sử dụng kết hợp cho bệnh và tình trạng bệnh lý viêm

Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế 5-lipoxygenaza, chất ức chế axetylcholinesteraza, chất ức chế axetyl-CoA carboxylaza (ACC), chất chủ vận thụ thể ACTH, chất đối kháng thụ thể activin, chất ức chế axyltransferaza, phối tử hormon hướng tuyến thượng thận, chất ức chế gen AKT1, chất điều biến phosphataza kiềm, chất kích thích phosphataza kiềm, chất chủ vận thụ thể androgen, chất đối kháng apolipoprotein C3, chất ức chế ASK1 kinaza, chất kích thích protein tính thẩm diệt khuẩn, chất đối kháng thụ thể nhận adrenalin beta, chất ức chế beta-glucuronidaza, chất ức chế kháng nguyên lympho bào-B CD20, chất điều biến thụ thể Bradykinin, chất ức chế BTK kinaza, chất ức chế Calcineurin, chất ức chế kênh

kali, chất điều biến thụ thể Cannabinoid CB1, chất điều biến thụ thể Cannabinoid CB2, chất đối kháng thụ thể Cannabinoid, chất điều biến thụ thể Cannabinoid, chất ức chế Caspase, chất ức chế Cathepsin S, chất kích thích protein CCN, chất đối kháng chemokin CCR3, chất đối kháng chemokin CCR5, chất đối kháng chemokin CCR9, chất điều biến CD3, chất ức chế phối tử CD40, chất đối kháng thụ thể phối tử CD40, chất đối kháng CD49b, chất đối kháng CD49d, chất chủ vận CD89, chất ức chế phân tử bám dính tế bào, chất ức chế phối tử chemokin CXC, chất ức chế gen CHST15, chất điều biến collagen, chất chủ vận CSF-1, chất đối kháng CSF-1, chất ức chế phối tử chemokin CXC10, chất đối kháng chemokin CXCR2, chất ức chế phosphodiesteraza GMP vòng, chất ức chế xyclooxygenaza 2, chất ức chế xyclooxygenaza, chất kích thích xyclooxygenaza, chất ức chế cytochrome P450 3A4, chất kích thích protein-4 lympho bào-T gây độc tế bào, chất ức chế desaturaza dihydroxeramit delta 4, chất ức chế dihydroorotat dehydrogenaza, chất ức chế ADN polymeraza, chất ức chế DPP-4, chất điều biến thụ thể tyrosin kinaza họ EGFR, chất ức chế peroxidaza bạch cầu ưa eosin, chất ức chế phối tử Eotaxin, chất chủ vận thụ thể EP4 prostanoid, chất chủ vận yếu tố tăng trưởng biểu mô, phối tử yếu tố tăng trưởng biểu mô, chất chủ vận thụ thể estrogen beta, chất chủ vận yếu tố XIII, phối tử FGF-10, chất chủ vận thụ thể FGF2, chất ức chế phối tử Fractalkine, chất đối kháng thụ thể axit béo tự do 2, chất chủ vận FXR, chất ức chế yếu tố phiên mã GATA 3, chất chủ vận tương tự-glucagon peptit 1, chất chủ vận tương tự-glucagon peptit 2, chất chủ vận glucocorticoid, chất chủ vận thụ thể GM-CSF, chất đối kháng thụ thể 84 ngẫu hợp G-protein, chất chủ vận thụ thể guanylat xyclaza, chất đối kháng thụ thể histamin H2, chất ức chế histon axetyltransferaza, chất ức chế histon deaxetylaza, chất điều biến kháng nguyên HLA lớp II, chất ức chế hydrolaza, chất ức chế HSD17 β 13, chất ức chế gen ICAM1, chất ức chế ICAM-1, chất ức chế gen IL1, chất chủ vận IL-10, chất kích thích gen IL10, chất chủ vận IL-11, chất đối kháng IL-12, chất ức chế gen IL12, chất đối kháng IL-13, chất đối kháng IL-17, chất đối kháng IL-2, chất ức chế cấu trúc siêu phân tử alpha thụ thể IL-2, chất đối kháng IL-21, chất đối kháng IL-23, chất đối kháng IL-6, chất ức chế gen IL6, chất điều biến thụ thể IL-6, chất đối kháng IL-7, chất đối kháng IL-8, chất chủ vận globulin miễn dịch G1, chất điều biến globulin miễn dịch G2, chất ức chế inosin monophosphat dehydrogenaza, chất làm nhạy insulin, chất đối kháng integrin alpha-4/beta-1, chất đối kháng integrin alpha-

4/beta-7, chất đối kháng integrin alpha-E, chất đối kháng integrin, chất đối kháng integrin beta-7, phối tử interferon beta, chất ức chế phối tử interleukin 17E, chất ức chế phối tử interleukin, chất đối kháng thụ thể interleukin 17A, chất đối kháng thụ thể interleukin 17B, phối tử interleukin-1 beta, chất điều biến phối tử interleukin-1 beta, chất ức chế phối tử interleukin-6, chất ức chế JAK tyrosin kinaza, chất ức chế Jak1 tyrosin kinaza, chất ức chế gen JAK2, chất ức chế Jak3 tyrosin kinaza, chất ức chế kinaza đầu tận cùng N Jun, chất điều biến protein 2 tương tự LanC, chất đối kháng thụ thể leukotrien BLT, chất điều biến lipoxigenaza, chất đối kháng L-selectin, chất ức chế MAdCAM, chất ức chế metaloproteaza lưới, chất điều biến metaloproteaza lưới, chất chủ vận melanocortin, chất ức chế đồng amin oxidaza màng, chất ức chế metaloproteaza-2, chất ức chế metaloproteaza-9, chất ức chế phối tử MIP 3 alpha, chất kích thích protein sốc nhiệt 10 kDa ty lập thể, chất ức chế kháng nguyên biệt hoá bạch cầu đơn nhân CD14, chất ức chế mTOR, chất kích thích mucin, chất kích thích deacetylaza sirtuin-1 phụ thuộc-NAD, chất đối kháng thụ thể peptit kích thích bài tiết natri trong nước tiểu, phối tử neuregulin-4, chất chủ vận thụ thể nicotinic axetylcholin, chất điều biến cấu trúc siêu phân tử alpha 4 thụ thể nicotinic ACh, chất kích thích cấu trúc siêu phân tử alpha 7 thụ thể nicotinic ACh, chất điều biến cấu trúc siêu phân tử beta 2 thụ thể nicotinic ACh, chất đối kháng thụ thể NK1, chất đối kháng thụ thể NK hoạt hoá NKG2 D, chất ức chế yếu tố nhân kapa B, chất chủ vận thụ thể yếu tố tăng trưởng opioit, chất đối kháng thụ thể opioit, chất đối kháng thụ thể opioit delta, chất ức chế oxidoreductaza, chất chủ vận thụ thể purinergic P2X7, chất ức chế p38 MAP kinaza, chất ức chế PARP, chất ức chế PDE 4, chất chủ vận thụ thể PDGF, chất điều biến peptit kích thích thực bào, chất ức chế phospho MurNAc pentapeptit transferaza, chất ức chế phospholipaza A2, chất chủ vận thụ thể yếu tố hoạt hoá tiểu cầu, chất ức chế kênh kali, chất chủ vận PPAR alpha, chất chủ vận PPAR delta, chất chủ vận PPAR gama, chất kích thích protein CYR61, chất ức chế protein fimH, chất ức chế protein kinaza C alpha, chất ức chế protein kinaza C beta, chất ức chế protein kinaza C delta, chất ức chế protein kinaza C epsilon, chất ức chế protein kinaza C eta, chất ức chế protein kinaza C theta, chất ức chế protein kinaza G, chất ức chế protein kinaza, chất ức chế phối tử P-selectin glycoprotein-1, chất ức chế protein sinh tổng hợp purin PurH, chất chủ vận thụ thể axit retinoic alpha, chất chủ vận thụ thể axit retinoic beta, chất chủ vận thụ thể retinoid, chất

ức chế ARN polymeraza, chất ức chế SMAD-7, chất ức chế kênh natri, chất chủ vận thụ thể somatostatin, chất kích thích sphingosin 1 phosphat phosphataza 1, chất điều biến sphingosin 1 phosphat phosphataza, chất ức chế sphingosin kinaza 1, chất ức chế sphingosin kinaza 2, chất chủ vận sphingosin-1-thụ thể phosphat-1, chất đối kháng sphingosin-1-thụ thể phosphat-1, chất điều biến sphingosin-1-thụ thể phosphat-1, chất điều biến sphingosin-1-thụ thể phosphat-5, chất ức chế gen STAT3, chất ức chế STAT-3, chất ức chế STAT-4, chất ức chế kháng nguyên tế bào gốc-1, chất điều biến superoxit dismutaza, chất kích thích superoxit dismutaza, chất ức chế SYK kinaza, chất ức chế glycoprotein bề mặt tế bào T CD28, chất ức chế phối tử TGF beta 1, chất chủ vận Thymulin, chất chủ vận THR- β , chất đối kháng TLR-2, chất đối kháng TLR-4, chất chủ vận TLR-9, chất ức chế phối tử TNF alpha, chất điều biến phối tử TNF alpha, chất đối kháng TNF, chất ức chế TPL2 kinaza, chất điều biến yếu tố Trefoil, chất ức chế tryptaza, chất ức chế tryptophan 5-hydroxylaza, chất điều biến phối tử yếu tố hoại tử khối u 14, chất ức chế TYK2 kinaza, chất đối kháng thụ thể TNF typ I, chất điều biến thụ thể TNF typ II, chất điều biến thụ thể yếu tố tăng trưởng chưa được xác định, chất chủ vận vanilloid VR1, chất chủ vận thụ thể vitamin D3, chất ức chế zonulin, abatacept; acemannan; adalimumab; DCCT-10; apremilast; AST-120; balsalazide; balsalazide natri; basiliximab; beclomethason dipropionat; budesonide; D-9421; budesonide MMX; catridecacog; certolizumab pegol; clostridium butyricum; etanercept; fingolimod; glatiramer axetat; golimumab; infliximab; chất tương tự sinh học infliximab; sinh phẩm tiếp sau infliximab; interferon beta-1a; lenalidomide; mesalazin; GED-0001; AJG-501; metenkefalin axetat với tridecactide axetat, mycophenolat mofetil; naltrexon; natalizumab; nitazoxanide; olsalazin; oprelvekin; propionyl-L-carnitin; interferon tái tổ hợp beta-1a; remestemcel-L; rifaximin; rituximab; ropivacain; rosiglitazon; sargramostim; secukinumab; SPD-480; tacrolimus; tamibaroten; teduglutide; thalidomide; tocilizumab ; RO-4877533; tofacitinib ; CP-690550; Trichuris suis ova; ASP-1002; ustekinumab; valganciclovir; vedolizumab; zileuton; chất chụp ảnh kháng-CD3 (mảnh kháng thể, bệnh ung thư/bệnh tự miễn), ImaginAb; AVX-470; ciclosporin; phối tử CXCR1/2 mAb (miễn dịch học), Eli Lilly; FFP-102; GSK-3050002; INN-108; IR-777; SGM-1019; peg-ilodecakin; PF-06480605; PF-06651600; SER-287; Syn-1002; Thetanix; liệu pháp tế bào dạng nhánh tolerogenic TOP-1288; VBY-036; VBY-129;

946414-98-8; BMS-936557; ^{99m}Tc-annexin V-128; ABC-294640; abrilumab; Alequel; AMG-139; amiselimod; APD-334; ASP-3291; beclomethason dipropionat; bertilimumab; ciclosporin; clazakizumab; DLX-105; dolcanatide; E-6011; ETX-201; FFP-104; filgotinib; foralumab; GED-0507-34-Levo; givinostat; GLPG-0974; GLPG-1205; iberogast N (viêm loét ruột kết), Bayer; BAY98-7410; INV-103; JNJ-40346527; K(D)PT; KAG-308; KHK-4083; KRP-203; larazotide axetat; CB-01-05-MMX; LY-3074828; mesalamine với N-axetylxystein; midismase; sinh phẩm tiếp sau molgramostim với fosfomyxin với carbapenem, Reponex; liệu pháp tế bào tiền thân của người trưởng thành đa công hiệu (chứng thiếu máu cục bộ/liệt não), Athersys/ Healios; NN-8828; olokizumab; OvaSave; P-28-GST; PDA-002; PF-4236921; PF-547659; prednisolon; PUR-0110; QBECO; RBX-2660; naltrexon; JKB-122; SB-012; sotrastaurin; STNM-01; TAK-114; tetomilast; Debio-0512; TRK-170; TRX-318; vatelizumab; VB-201; ZP-1848; zucapsaicin; ABT-494; alicaforsen; Ampion; BI-655066; briakinumab; cannabidiol; carotegast metyl; cobitolimod; dexamethasone natri phosphat; elafibranor; etrolizumab; GS-5745; HMPL-004; LP-02; mesalazin; metronidazol mongersen; ocrelizumab; ozanimod; peficitinib; RHB-104; rifaximin; tildrakizumab; tralokinumab; brodalumab; laquinimod; plecanatide; telotristat etiprate; chất tương tự sinh học infliximab, Samsung Bioepis; AZD-058; và rifabutin với clarithromyxin và còn với clofazimin.

Ngoài ra, danh mục không bao gồm hết các nhóm hợp chất và hợp chất có thể được kết hợp với hợp chất của sáng chế: chất ức chế 5-lipoxygenaza, như zileuton, etalocibm FPL-64170, E-3040, và BU-4601A; chất ức chế axetylcholinesteraza, như BL-7040; chất chủ vận thụ thể ACTH, như metenkefalin axetat với tridecactide axetat, và FAR-404; chất đối kháng thụ thể activin như follistatin; chất ức chế axyltransferaza như AZD-0585; phối tử hormon kích thích thượng thận, như metenkefalin axetat với tridecactide axetat, và FAR-404; chất ức chế gen AKT1, như vidofludimus; chất điều biến phosphataza kiềm như phosphataza kiềm của người tái tổ hợp (qua đường miệng, viêm loét ruột kết), AM-Pharma; chất kích thích phosphataza kiềm như phosphataza kiềm của bò; chất chủ vận thụ thể androgen, như PB-005; chất đối kháng apolipoprotein C3, như AZD-0585; chất kích thích protein tính thẩm diệt khuẩn, như opebacan; chất đối kháng thụ thể nhận adrenalin beta, như NM-001; chất ức chế beta-glucuronidaza,

như KD-018; chất ức chế kháng nguyên lympho bào-B CD20, như ocrelizumab, rituximab; chất điều biến thụ thể bradykinin, như givinostat; chất ức chế calcineurin, như tacrolimus, ciclosporin; chất ức chế kênh canxi, như clotrimazol; chất điều biến thụ thể cannabinoid CB1, như GWP42003-P, Cannabidiol; chất điều biến thụ thể cannabinoid CB2, như GWP42003-P, Cannabidiol; chất đối kháng thụ thể Cannabinoid, như fingolimod; chất điều biến thụ thể Cannabinoid, như GWP42003-P, Cannabidiol; chất ức chế cathepsin S, như VBY-129, VBY-036; chất kích thích protein CCN, như CSA-13; chất đối kháng chemokin CCR3, như bertilimumab; chất đối kháng chemokin CCR5, như HGS-1025; chất đối kháng chemokin CCR9, như MLN-3126, vercirnon, CCX-025; chất điều biến CD3, như visilizumab; chất ức chế phối tử CD40, như FFP-104; chất đối kháng thụ thể phối tử CD40, như FFP-104, FFP-102, toralizumab; chất đối kháng CD49b, như vatelizumab; chất đối kháng CD49d, như ELND-004; chất chủ vận CD89, như HF-1020; chất ức chế phân tử bám dính tế bào, như natalizumab, alicaforsen (trong tĩnh mạch), ASP-2002, ISIS-2302; chất ức chế phối tử chemokin CXC, như kháng thể đơn dòng phối tử CXCR1/2 (miễn dịch học), Eli Lilly; chất ức chế gen CHST15, như STNM-01; chất điều biến collagen, như liệu pháp tế bào gốc thu được từ mô mỡ (Hệ thống Celution), Cytori, DCCT-10; chất chủ vận CSF-1, như sargramostim, sinh phẩm tiếp sau molgramostim với fosfomycin với carbapenem (trong ruột, bệnh Crohn), Reponex; chất đối kháng CSF-1, như JNJ-40346527; chất ức chế phối tử chemokin CXC10, như 946414-98-8, BMS-936557; chất đối kháng chemokin CXCR2, như elubrixin; chất ức chế phosphodiesteraza GMP vòng, như CEL-031; chất ức chế xyclooxygenaza 2, như P-54; chất ức chế xyclooxygenaza, như mesalazin, 4-aminosalixylat natri, AJG-501, AGI-022; chất kích thích xyclooxygenaza, như nicotin polacrilex; chất ức chế Cytochrome P450 3A4, như KD-018; chất kích thích protein-4 lympho bào-T độc tế bào, như abatacept; chất ức chế dihydroxeramit delta 4 desaturaza, như ABC-294640; chất ức chế dihydroorotat dehydrogenaza, như vidofludimus; chất ức chế ADN polymeraza, như valganciclovir; chất điều biến thụ thể tyrosin kinaza họ EGFR, như neuregulin 4 (bệnh Crohn/viêm loét ruột kết/viêm ruột đại tràng hoại tử), Avexegen Therapeutics/Children's Hospital of Los Angeles; chất ức chế peroxidaza bạch cầu ưa eosin, như AWEPOPD-01, AWEPO-003; chất ức chế phối tử eotaxin, như bertilimumab; chất chủ vận thụ thể prostanoid EP4, như KAG-308; chất chủ vận yếu tố

tăng trưởng biểu mô, như yếu tố tương tự-heparin-EGF, Scios Nova; phối tử yếu tố tăng trưởng biểu mô, như Heberveis; chất chủ vận thụ thể estrogen beta, như prinaberel; chất chủ vận yếu tố XIII, như catridecacog; phối tử FGF-10, như repifermin; chất chủ vận thụ thể FGF2, như F2A; chất ức chế phối tử Fractalkine, như E-6011; chất đối kháng thụ thể axit béo tự do 2, như GLPG-0974; chất ức chế yếu tố phiên mã GATA 3, như SB-012; chất chủ vận peptit tương tự-glucagon 2, như teduglutide, ZP-1848, NB-1002; chất chủ vận glucocorticoid, như budesonide, beclomethason dipropionat, dexamethason natri phosphat, AJG-511, DOR-201, D-9421-C; chất chủ vận thụ thể GM-CSF, như sargramostim, sinh phẩm tiếp sau molgramostim với fosfomycin với carbapenem (trong ruột, bệnh Crohn), Reponex; chất đối kháng thụ thể ngẫu hợp G-protein 84, như GLPG-1205; chất chủ vận thụ thể guanylat xyclaza, như dolcanatide, SP-333; chất đối kháng thụ thể histamin H2, như bismuth, Medeva; chất ức chế histon axetyltransferaza, như chất ức chế TIP60 (viêm loét ruột kết/bệnh viêm ruột/bệnh tự miễn), University of Pennsylvania; chất ức chế histon deaxetylaza, như givinostat; chất điều biến kháng nguyên HLA lớp II, như chất điều biến protein HLA lớp II (bệnh Crohn), Nextera AS; chất ức chế hydrolaza, như SC-56938; chất ức chế gen ICAM1, như alicaforsen; chất ức chế ICAM-1, như alicaforsen (trong tĩnh mạch), ISIS-2302; chất ức chế gen IL1, như PLR-14; chất chủ vận IL-10, như peg-ilodecakin, AM-0010; chất kích thích gen IL10, như liệu pháp gen (IL-10), Imperial College; chất chủ vận IL-11, như oprelvekin, YM-294; chất đối kháng IL-12, như ustekinumab, briakinumab, apilimod; chất ức chế gen IL12, như RDP-58; chất đối kháng IL-13, như tralokinumab, anrukinzumab; chất đối kháng IL-17, như secukinumab, vidofludimus; chất đối kháng IL-2, như daclizumab; chất ức chế cấu trúc siêu phân tử alpha thụ thể IL-2, như basiliximab, daclizumab, BSX-003, Ro-34-7375; chất đối kháng IL-21, như NN-8828, ATR-107; chất đối kháng IL-23, như tildrakizumab, ustekinumab, BI-655066, AMG-139, briakinumab, LY-3074828, apilimod; chất đối kháng IL-6, như tocilizumab, clazakizumab, olokizumab, HMPL-004, AMG-220, FM-101; chất ức chế gen IL6, như YSIL6-T-PS; chất điều biến thụ thể IL-6, như tocilizumab; chất đối kháng IL-7, như chất điều biến thụ thể interleukin-7 (viêm loét ruột kết / bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính tế bào-T), Effimune; chất đối kháng IL-8, như elubrixin, clotrimazol; chất chủ vận globulin miễn dịch G1, như HF-1020; chất điều biến globulin miễn dịch G2, như PF-547659;

chất ức chế inosin monophosphat dehydrogenaza, như mycophenolat mofetil; chất làm nhạy insulin, như elafibranor, rosiglitazon, HE-3286, EGS-21; chất đối kháng integrin alpha-4/beta-1, như natalizumab, TRK-170, fimategrast; chất đối kháng integrin alpha-4/beta-7, như etrolizumab, vedolizumab, abrilumab, carotegast metyl, TRK-170, fimategrast; chất đối kháng integrin alpha-E, như etrolizumab; chất đối kháng integrin, như vatelizumab, ASP-2002; chất đối kháng integrin beta-7, như etrolizumab; phối tử interferon beta, như interferon beta-1a, interferon tái tổ hợp beta-1a, Serono; chất ức chế phối tử interleukin 17E, như kháng thể được làm tương thích với người kháng-IL-17BR (chứng xơ hoá phổi/bệnh hen/viêm loét ruột kết), Medical Research Council Technology; chất ức chế phối tử interleukin, như HE-3286; chất đối kháng thụ thể interleukin 17A, như brodalumab; chất đối kháng thụ thể interleukin 17B, kháng thể được làm tương thích với người kháng-IL-17BR (chứng xơ hoá phổi/bệnh hen/viêm loét ruột kết), Medical Research Council Technology; phối tử interleukin-1 beta, như K(D)PT, PUR-0110, HMPL-004; chất điều biến phối tử interleukin-1 beta, như PUR-0110, HMPL-004; chất ức chế phối tử interleukin-6, như PF-4236921; chất ức chế JAK tyrosin kinaza, như tofacitinib, peficitinib; chất ức chế Jak1 tyrosin kinaza, như ABT-494, tofacitinib, filgotinib, peficitinib, GLPG-0555, solcitinib; chất ức chế gen JAK2, như vidofludimus; chất ức chế Jak3 tyrosin kinaza, như tofacitinib, peficitinib; chất ức chế kinaza đầu tận cùng N Jun, như semapimod; chất điều biến protein 2 tương tự LanC, như BT-11; chất đối kháng thụ thể leukotrien BLT, như ONO-4057, etalocib, SC-53228, SC-52798; chất điều biến lipoxxygenaza, như mesalazin; chất đối kháng L-selectin, như BNP-001; chất ức chế MAdCAM, như vedolizumab, PF-547659; chất ức chế metalloproteaza lưới, như D-5410; chất điều biến metalloproteaza lưới, như D-5410; chất chủ vận melanocortin, như ASP-3291; chất ức chế đồng amin oxidaza màng, như vepalimomab; chất ức chế metalloproteaza-2, như KD-018, RWJ-68354; chất ức chế metalloproteaza-9, như GS-5745; chất ức chế phối tử MIP 3 alpha, như GSK-3050002; chất kích thích protein sốc nhiệt ty lạp thể 10kDA, như INV-103; chất ức chế CD14 kháng nguyên biệt hoá bạch cầu đơn nhân, như chống viêm CD14, Cornell; chất ức chế mTOR, như P-2281; chất kích thích mucin, như rebamipide; chất kích thích deaxetylaza sirtuin-1 phụ thuộc-NAD, như SRT-2104; chất chủ vận thụ thể peptit bài tiết natri nước tiểu C, như plecanatide; phối tử neuregulin-4, như neuregulin 4 (bệnh Crohn/viêm loét

ruột kết/viêm ruột đại tràng hoại tử), Avexegen Therapeutics/Children's Hospital of Los Angeles; chất chủ vận thụ thể nicotinic axetylcholin, như TC-2403, nicotin polacrilex, nicotin; chất điều biến cấu trúc siêu phân tử alpha 4 thụ thể nicotinic ACh, như TC-2403; chất kích thích cấu trúc siêu phân tử alpha 7 thụ thể nicotinic ACh, như GTS-21; chất điều biến cấu trúc siêu phân tử beta 2 thụ thể nicotinic ACh, như TC-2403; chất đối kháng thụ thể NK1, như KD-018, nelpitantium besilat; chất đối kháng thụ thể NK hoạt hoá NKG2 D, như NNC-0142-002; chất ức chế kapa B yếu tố nhân, như KD-018, cobitolimod, CSA-13, HE-3286, HMPL-004, Avrina, mesalamin với N-axetylxystein, P-54; chất chủ vận thụ thể yếu tố tăng trưởng opioit, như metenkefalin axetat với tridecactide axetat, FAR-404; chất đối kháng thụ thể opioit, như naltrexon, IRT-103; chất đối kháng thụ thể opioit delta, như KD-018; chất ức chế oxidoreductaza, như olsalazin; chất chủ vận thụ thể purinergic P2X7, như givinostat; chất ức chế p38 MAP kinaza, như RDP-58, doramapimod, semapimod, RWJ-68354; chất ức chế PARP, như EB-47, INO-1003; chất ức chế PDE 4, như apremilast, tetomilast, CC-1088; chất chủ vận thụ thể PDGF, như oprelvekin, YM-294; chất điều biến peptit kích thích thực bào, như 99mTc-RP-128; chất ức chế phospho MurNAc pentapeptit transferaza, như SQ-641; chất ức chế phospholipaza A2, như varespladib metyl; chất đối kháng thụ thể yếu tố hoạt hoá tiểu cầu, như dersalazin natri; chất ức chế kênh kali, như clotrimazol; chất chủ vận PPAR alpha, như elafibranor (GFT-1007); chất chủ vận PPAR delta, như elafibranor (GFT-1007); chất chủ vận PPAR gama, như rosiglitazon, GED-0507-34-Levo, etalocib; chất kích thích protein CYR61, như CSA-13; chất ức chế protein fimH, như EB-8018; chất ức chế protein kinaza C alpha, như sotrastaurin (AEB-071); chất ức chế protein kinaza C beta, như sotrastaurin (AEB-071); chất ức chế protein kinaza C delta, như sotrastaurin (AEB-071); chất ức chế protein kinaza C epsilon, như sotrastaurin (AEB-071); chất ức chế protein kinaza C eta, như sotrastaurin (AEB-071); chất ức chế protein kinaza C theta, như sotrastaurin (AEB-071); chất ức chế protein kinaza G, như CEL-031; chất ức chế protein kinaza, như TOP-1288; chất ức chế phối tử-1 glycoprotein P-selectin, như SEL-K2; chất ức chế protein sinh tổng hợp purin PurH, như mycophenolat mofetil; chất chủ vận thụ thể axit retinoic alpha, như tamibaroten; chất chủ vận thụ thể axit retinoic beta, như tamibaroten; chất chủ vận thụ thể retinoid, như tamibaroten; chất ức chế ARN polymeraza, như rifaximin; chất ức chế SMAD-7,

như mongersen (GED-0301); chất ức chế kênh natri, như ropivacain; chất chủ vận thụ thể somatostatin, như vapreotide; chất kích thích sphingosin 1 phosphat phosphatase 1, như APD-334; chất điều biến sphingosin 1 phosphat phosphatase, như chất điều biến S1P (qua đường miệng, đa xơ cứng/ viêm loét ruột kết/ viêm khớp dạng thấp), Akaal Pharma; chất ức chế sphingosin kinase 1, như ABC-294640; chất ức chế sphingosin kinase 2, như ABC-294640; chất chủ vận sphingosin-1-thụ thể phosphat-1, như ozanimod (RPC-1063), KRP-203; chất đối kháng sphingosin-1-thụ thể phosphat-1, như amiselimod (MT-1303); chất điều biến sphingosin-1-thụ thể phosphat-1, như fingolimod (FTY-720), ozanimod (RPC-1063), amiselimod (MT-1303); chất điều biến sphingosin-1-thụ thể phosphat-5, như ozanimod; chất ức chế gen STAT3, như vidofludimus; chất ức chế STAT-3, như TAK-114; chất ức chế STAT-4, như oligonucleotit ngược chiều STAT-4 (bệnh Crohns/ viêm ruột kết), NIAID; chất ức chế kháng nguyên-1 tế bào gốc, như Ampion, DMI-9523; chất điều biến superoxit dismutase, như midismase, LT-0011; chất kích thích superoxit dismutase, như superoxit dismutase; chất ức chế CD28 glycoprotein bề mặt tế bào T, như abatacept; chất ức chế phối tử TGF beta 1, như mongersen, GED-0301; chất chủ vận thymulin, như Syn-1002; chất đối kháng TLR-2, như VB-201; chất đối kháng TLR-4, như JKB-122, VB-201; chất chủ vận TLR-9, như BL-7040, cobitolimod; chất ức chế phối tử TNF alpha, như adalimumab, certolizumab pegol, chất tương tự sinh học infliximab, infliximab, golimumab, ISIS-104838, CSA-13, DLX-105, chất tương tự sinh học adalimumab, dersalazin natri, Debio-0512, HMPL-004, DLX-105, sinh phẩm tiếp sau infliximab, AZD-9773, CYT-020-TNFQb, DOM-0200; chất điều biến phối tử TNF alpha, như PUR-0110, CDP-571; chất đối kháng TNF, như etanercept, certolizumab pegol, AVX-470, onercept; chất điều biến yếu tố Trefoil, như AG-012; chất ức chế tryptase, như APC-2059; chất ức chế tryptophan 5-hydroxylase, như telotristat etiprat; chất điều biến phối tử yếu tố hoại tử khối u 14, như SAR-252067; chất đối kháng thụ thể TNF typ I, như DOM-0100; chất điều biến thụ thể TNF typ II, như etanercept; chất điều biến thụ thể yếu tố tăng trưởng chưa được xác định, như AP-005; chất chủ vận Vanilloid VR1, như zucapsaicin; chất chủ vận thụ thể vitamin D3, như calcitriol; và chất ức chế Zonulin, như larazotide axetat, AT-1001.

Ngoài ra, danh mục không bao gồm hết các nhóm hợp chất và hợp chất sau đây có thể được kết hợp với hợp chất theo sáng chế: chất ức chế 14-3-3 protein eta, chất ức chế 5-lipoxygenaza, chất ức chế Abl tyrosin kinaza, chất chủ vận thụ thể ACTH, chất chủ vận thụ thể adenosin A3, chất ức chế adenosin deaminaza, chất điều biến ADP ribosyl xyclaza-1, chất ức chế yếu tố ADP ribosyl hoá 6, phối tử hormon kích thích tuyến thượng thận, chất ức chế aggrecanaza-2, chất điều biến albumin, chất ức chế yếu tố phiên mã AP1, chất ức chế basigin, chất ức chế protein bcr, chất ức chế kháng nguyên lympho bào B CD19, chất ức chế kháng nguyên lympho bào B CD20, chất điều biến kháng nguyên lympho bào B CD20, chất ức chế phối tử chất kích thích lympho bào B, chất điều biến thụ thể bradykinin, chất ức chế gen BRAF, chất ức chế aminotransferaza axit amin mạch nhánh 1, chất ức chế protein có chứa miền bromo, chất ức chế Btk tyrosin kinaza, chất đối kháng cadherin-11, chất ức chế calcineurin, chất ức chế kênh canxi, chất ức chế carbonic anhydrase, chất ức chế cathepsin K, chất ức chế cathepsin S, chất đối kháng chemokin CCR1, chất đối kháng chemokin CCR2, chất điều biến gen CCR3, chất đối kháng chemokin CCR5, chất đối kháng CD126, chất điều biến CD29, chất điều biến CD3, chất chủ vận CD39, chất chủ vận CD4, chất đối kháng CD4, chất ức chế phối tử CD40, chất đối kháng thụ thể phối tử CD40, chất điều biến thụ thể phối tử CD40, chất đối kháng CD52, chất chủ vận CD73, chất điều biến CD79b, chất đối kháng CD80, chất đối kháng CD86, chất đối kháng CD95, chất ức chế phân tử bám dính tế bào, chất ức chế cholin kinaza, chất kích thích clusterin, chất ức chế yếu tố bổ thể C5, chất kích thích yếu tố bổ thể, chất ức chế protein phản ứng-C, chất đối kháng CSF-1, chất ức chế phối tử chemokin CXCR10, chất đối kháng chemokin CXCR4, chất ức chế chất ức chế kinaza phụ thuộc-cyclin 1, chất ức chế kinaza-2 phụ thuộc-cyclin, chất ức chế kinaza-4 phụ thuộc-cyclin, chất ức chế kinaza-5 phụ thuộc-cyclin, chất ức chế kinaza-6 phụ thuộc-cyclin, chất ức chế kinaza-7 phụ thuộc-cyclin, chất ức chế kinaza-9 phụ thuộc-cyclin, chất ức chế xyclooxygenaza 2, chất điều biến xyclooxygenaza 2, chất ức chế xyclooxygenaza, chất ức chế phospholipaza A2 bào tương, chất điều biến protein-4 lympho bào T độc tính tế bào, chất kích thích protein-4 lympho bào T độc tính tế bào, chất ức chế DHFR, chất ức chế diamin axetyltransferaza, chất ức chế dihydroorotat dehydrogenaza, chất ức chế yếu tố kéo dài 2, chất ức chế phối tử eotaxin 2, chất đối kháng thụ thể prostanoid EP4, chất chủ vận thụ thể erythropoietin, phối tử

Fas, chất ức chế phối tử FGF-2, chất điều biến protein-12 gắn kết FK506, chất đối kháng folat, chất chủ vận thụ thể folat, chất đối kháng thụ thể folat beta, chất điều biến thụ thể folat, chất ức chế phối tử fractalkine, chất ức chế Fyn tyrosin kinaza, chất đối kháng thụ thể ngẫu hợp protein G 15, chất điều biến thụ thể GABA A, chất chủ vận glucocorticoit, chất đối kháng glucocorticoit, chất kích thích khoá kéo loxin được gây cảm ứng bởi glucocorticoit, chất ức chế phối tử GM-CSF, chất đối kháng thụ thể GM-CSF, chất điều biến thụ thể GM-CSF, chất ức chế phối tử alpha protein điều hoà tăng trưởng, chất ức chế Hwith Kwith ATPaza, chất đối kháng thụ thể histamin H4, chất ức chế histon deaxetylaza, chất ức chế histon deaxetylaza-6, chất ức chế gp120 của HIV-1, chất điều biến kháng nguyên HLA lớp II DQ-2 alpha, chất ức chế kháng nguyên HLA lớp II, chất điều biến kháng nguyên HLA lớp II, chất ức chế họ Hsp 70, chất ức chế yếu tố gây cảm ứng giảm oxy huyết-1, chất kích thích gen IFNB, chất ức chế I-kapa B kinaza beta, chất ức chế I-kapa B kinaza, chất đối kháng IL-1, chất chủ vận IL-10, chất chủ vận IL-11, chất đối kháng IL-12, chất đối kháng IL-15, chất đối kháng IL-17, chất điều biến thụ thể IL-17, chất chủ vận IL-2, chất đối kháng IL-2, chất đối kháng IL-21, chất đối kháng IL-23, chất đối kháng IL-3, chất chủ vận IL-4, chất đối kháng IL-6, chất điều biến thụ thể IL-6, chất đối kháng globulin miễn dịch, chất chủ vận globulin miễn dịch G1, chất đối kháng globulin miễn dịch G1, chất điều biến globulin miễn dịch G1, chất đối kháng globulin miễn dịch G2, chất điều biến globulin miễn dịch G2, chất điều biến thụ thể II globulin miễn dịch gama Fc, chất đối kháng thụ thể IIB globulin miễn dịch gama Fc, chất điều biến globulin miễn dịch kapa, chất đối kháng globulin miễn dịch M, chất ức chế synthaza nitơ oxit có thể gây cảm ứng, chất ức chế inosin monophosphat dehydrogenaza, chất làm nhạy insulin, chất đối kháng integrin alpha-1/beta-1, chất đối kháng integrin alpha-4/beta-1, chất đối kháng integrin, phối tử interferon beta, phối tử interferon gama, chất ức chế phối tử interleukin 17A, chất ức chế phối tử interleukin 17F, chất ức chế interleukin 23A, phối tử interleukin, chất đối kháng thụ thể interleukin 17A, chất ức chế phối tử interleukin-1 beta, phối tử interleukin-10, phối tử interleukin-2, phối tử interleukin-4, chất ức chế phối tử interleukin-6, chất ức chế Itk tyrosine kinaza, chất ức chế JAK tyrosin kinaza, chất ức chế Jak1 tyrosin kinaza, chất ức chế Jak2 tyrosin kinaza, chất ức chế gen JAK3, chất ức chế Jak3 tyrosin kinaza, chất ức chế kinaza đầu tận cùng N Jun, chất điều biến điện thế-KCNA-kênh kali-3, chất điều biến protein 1 kết

hợp ECH tương tự Kelch, chất ức chế Kit tyrosin kinaza, chất điều biến protein 2 tương tự LanC, chất ức chế gen LITAF, chất đối kháng thụ thể 3-kháng nguyên chức năng lympho bào, chất ức chế Lyn tyrosin kinaza, chất điều biến thụ thể manosa 1 đại thực bào, chất ức chế MAdCAM, chất điều biến MAP kinaza, chất ức chế gen MAP3K2, chất ức chế MAPKAPK5, chất ức chế metaloproteaza lưới, chất ức chế gen MCL1, chất ức chế MEK protein kinaza, chất ức chế MEK-1 protein kinaza, chất ức chế MEK-2 protein kinaza, chất ức chế đồng amin oxidaza màng, chất ức chế metaloproteaza-2, chất ức chế metaloproteaza-9, chất ức chế phối tử Midkine, chất kích thích protein sốc nhiệt ty lạp thể 10kDA, chất ức chế phức hợp mTOR 1, chất ức chế mTOR, chất kích thích NAD ADP robosyltransferaza, chất ức chế gen NAMPT, chất kích thích chất ức chế NF kapa B, chất ức chế gen NFAT, chất kích thích gen NFE2L2, chất đối kháng thụ thể nicotinic axetylcholin, chất điều biến thụ thể tế bào NK, chất đối kháng thụ thể NK hoạt hoá NKG2 A B, chất đối kháng thụ thể NK hoạt hoá NKG2 D, chất kích thích yếu tố 2 liên quan-tế bào dòng hồng cầu nhân 2, chất ức chế kapa B yếu tố nhân, chất điều biến yếu tố nhân kapa B, chất ức chế yếu tố nhân kapa B p105, chất chủ vận thụ thể yếu tố tăng trưởng opioit, chất đối kháng thụ thể opioit delta, chất đối kháng yếu tố biệt hoá tế bào huỷ xương, chất ức chế phối tử yếu tố biệt hoá tế bào huỷ xương, chất ức chế oxidoreductaza, chất chủ vận thụ thể purinonergic P2X7, chất ức chế p38 MAP kinaza alpha, chất ức chế p38 MAP kinaza, chất ức chế PDE 4, chất ức chế PDE 5, chất chủ vận thụ thể PDGF, chất đối kháng thụ thể PDGF, chất ức chế phối tử PDGF-B, chất ức chế gen PERK, chất ức chế phosphoinositit-3 kinaza delta, chất ức chế phosphoinositit-3 kinaza gama, chất ức chế phospholipaza A2, chất đối kháng thụ thể yếu tố hoạt hoá tiểu cầu, chất chủ vận PPAR gama, chất điều biến protein 1 chết tế bào theo chương trình, chất kích thích synthaza prostaglandin D, chất ức chế protein arginin deiminaza, chất ức chế protein tyrosin kinaza, chất ức chế protein sinh tổng hợp purin PurH, chất ức chế kinaza 2 protein kết hợp Rho, chất ức chế sepraza, chất điều biến chất tải nạp tín hiệu CD24, chất ức chế tải nạp tín hiệu, chất ức chế chất vận chuyển natri glucoza-2, chất điều biến sphingosin 1 phosphat phosphataza, chất ức chế gen STAT3, chất kích thích superoxit dismutaza, chất ức chế tyrosin kinaza họ SYK, chất ức chế Syk tyrosin kinaza, chất ức chế Syndecan-1, chất đối kháng thụ thể tế bào T, chất điều biến thụ thể tế bào T, chất ức chế CD28 glycoprotein bề mặt tế bào T, chất kích thích CD28

glycoprotein bề mặt tế bào T, chất điều biến protein gắn kết TAK1, chất điều biến Talin, chất ức chế CD6 kháng nguyên biệt hoá tế bào T, chất ức chế CD8 glycoprotein bề mặt tế bào T, chất điều biến Tenascin, chất chủ vận TGF beta, chất chủ vận Thymulin, chất đối kháng TLR-2, chất đối kháng TLR-4, chất đối kháng TLR-9, chất ức chế phối tử TNF alpha, chất điều biến phối tử TNF alpha, chất đối kháng TNF, chất ức chế gen TNF, chất điều biến thụ thể thụ thể TNF, chất ức chế gen TNFSF11, chất ức chế yếu tố phiên mã p65, chất ức chế yếu tố phiên mã RelB, chất điều biến transferrin, chất đối kháng thụ thể 13C yếu tố hoại tử khối u, chất ức chế phối tử 15 yếu tố hoại tử khối u, chất ức chế phối tử yếu tố hoại tử khối u 13, chất ức chế phối tử yếu tố hoại tử khối u, chất đối kháng thụ thể IL-1 typ I, chất đối kháng thụ thể TNF typ I, chất điều biến thụ thể TNF typ II, chất chủ vận GPCR chưa được xác định, chất đối kháng thụ thể VEGF, chất đối kháng thụ thể VEGF-2, chất điều biến thụ thể VEGF-2, chất ức chế phối tử VEGF-B, chất ức chế được liên kết-X của chất ức chế protein gây chết tế bào theo chương trình, chất ức chế Zap70 tyrosin kinaza, annexin V-128 được đánh dấu 99mTc, abatacept, chất tương tự sinh học abatacept, ABBV-257, ABT-122, ABT-494, acalabrutinib, aceclofenac, actarit, MS-392, adalimumab, chất tương tự sinh học adalimumab, sinh phẩm tiếp sau adalimumab, AK-106, ALX-0061, aminopterin, anakinra, chất tương tự sinh học anakinra, sinh phẩm tiếp sau anakinra, ARG-301, ASLAN-003, ASP-5094, AT-132, AZD-9567, baricitinib, BI-655064, bimekizumab, BiP (bệnh viêm khớp dạng thấp), Kings College London, BLHP-006, blisibimod, BMS-986104, BMS-986142, ABBV-105, BTT-1023, canakinumab, Cartistem, CCX-354, CD24-IgFc, celecoxib, cerdulatinib, certolizumab pegol, CF-101, CFZ-533, CHR-5154, cibinetide, ciclosporin, clazakizumab, CNTO-6785, corticotropin, Mallinckrodt, CR-6086, CreaVax-RA, CWG-92, CWG-940, Cx-611, DE-098, deflazacort, Rheumavax, denosumab, diacerein, diclofenac, E-6011, monoglyxerit của axit eicosapentaenoic, etanercept, chất tương tự sinh học etanercept, sinh phẩm tiếp sau etanercept, etodolac, etoricoxib, filgotinib, fosdagrocorat, gerilimzumab, ginsenoside C-K, givinostat, kháng thể đa dòng của dê, golimumab, GS-5745, GS-9876, GSK-3196165, HM-71224, HMPL-523, natri hyaluronat, IB-RA (có thể tiêm, bệnh viêm khớp dạng thấp), Innobioscience, IB-RA (qua đường miệng, bệnh viêm khớp dạng thấp), Innobioscience, iguratimod, IMD-2560, imidazol salixylat, infliximab, sinh phẩm cải tiến của infliximab, chất tương tự sinh học

infliximab, INSIX RA, sinh phẩm tiếp sau interferon gama, interleukin-2 (có thể tiêm), sinh phẩm tiếp sau interleukin-2, INV-103, IR-501, itolizumab, JNJ-40346527, Ka Shu Ning, KD-025, ketoprofen với omeprazol, leflunomide, lenzilumab, LLDT-8, lumiracoxib, LY-3090106, masitinib, mavrilimumab, MBS-2320, MEDI-5117, meloxicam, methotrexat, MGD-010, misoprostol với diclofenac, MM-A01-01, monalizumab, MORAb-022, MPC-300-IV, MRC-375, nabumetone, namilumab, naproxen với esomeprazol, naproxen với esomeprazol strontium, ocaratuzumab, ofatumumab, OHR-118, olokizumab, OM-89, naproxen dùng một lần/ngày (giải phóng có kiểm soát qua đường miệng, đau nhức), Alvogen, ONO-4059, Oralgam, ozoralizumab, peficitinib, pelubiprofen, PF-06687234, piperidon hydrochloridum, piroxicam, prednisolon, prednison, Prosorba, PRT-2607, PRTX-100, PRX-167700, QBSAU, rabeximod, RCT-18, kháng thể đơn dòng CD22 của người tái tổ hợp (truyền tĩnh mạch), Lonn Ryonn Pharma/SinoMab Bioscience (Shenzhen), chất đối kháng thụ thể interleukin-1 của người tái tổ hợp (bệnh viêm khớp dạng thấp), Shanghai Fudan-Zhangjiang Bio-Pharmaceutical, thể đột biến protein dung hợp Fc-thụ thể TNF tái tổ hợp 2-interleukin-2 của người tái tổ hợp, RG-6125, RhuDex, rifabutin với clarithromyxin với clofazimin, rituximab, chất tương tự sinh học rituximab, sinh phẩm tiếp sau rituximab, RPI-78, SAN-300, sarilumab, SBI-087, seliciclib, SHR-0302, sirukumab, spebrutinib, SSS-07, KDDF-201110-06, Syn-1002, T-5224, TAB-08, tacrolimus, TAK-020, TAK-079, tarenflurbil (xịt dạng gel qua da, bệnh da/bệnh viêm khớp dạng thấp), MIKA Pharma/GALENpharma, technetium Tc 99m tilmanocept, technetium[99Tc] metylendiphosphonat, tenoxicam, Debio-0512, tocilizumab, tofacitinib, Trichuris suis ova, tế bào trung mô thu được từ-cuồng rốn (trong tĩnh mạch, RA/bệnh gan), Alliancells/Zhongyuan Union, ustekinumab, VAY-736, VB-201, WF-10, XmAb-5871, YHB-1411-2; chất ức chế 14-3-3 protein eta, như kháng thể đơn dòng kháng-AGX-020 (bệnh viêm khớp dạng thấp), Augurex; chất ức chế 5-lipoxygenaza, như tenoxicam, darbufelone, tebufelone, licofelone, ZD-2138, etalocib, tenidap, tepoxalin, flobufen, SKF-86002, PGV-20229, L-708780, WY-28342, T-0757, T-0799, ZM-216800, L-699333, BU-4601A, SKF-104351, CI-986; chất ức chế Abl tyrosin kinaza, như imatinib; chất chủ vận thụ thể ACTH, như FAR-404, metenkefalin axetat với tridecactide axetat; chất chủ vận thụ thể adenosin A3, như CF-101; chất ức chế

adenosin deaminaza, như cladribine, pentostatin, FR-221647; chất điều biến ADP ribosyl xyclaza-1, như indatuximab ravtansine; chất ức chế yếu tố ADP ribosyl hoá 6, như NAV-2729; phối tử hormon kích thích tuyến thượng thận, như corticotropin, Mallinckrodt, FAR-404, metenkefalin axetat với tridecactide axetat; chất ức chế aggrecanaza-2, như GIBH-R-001-2; chất điều biến albumin, như ALX-0061, ONS-1210; chất ức chế yếu tố phiên mã AP1, như T-5224, tarenflurbil, SP-10030; chất ức chế basigin, như ERG-240; chất ức chế protein bcr, như imatinib; chất ức chế kháng nguyên lympho bào B CD19, như XmAb-5871, MDX-1342; chất ức chế kháng nguyên lympho bào B CD20, như ocrelizumab, ofatumumab, rituximab, chất tương tự sinh học rituximab, veltuzumab, sinh phẩm tiếp sau rituximab, ocaratuzumab, BLX-301, IDEC-102, ABP-798, GP-2013, MK-8808, HLX-01, CT-P10, TL-011, PF-05280586, IBPM-001RX, IBI-301, AME-133v, BCD-020, BT-D004, SAIT-101; chất điều biến kháng nguyên lympho bào B CD20, như chất tương tự sinh học rituximab, SBI-087, TRU-015, DXL-625; chất ức chế phối tử chất kích thích lympho bào B, như belimumab, RCT-18, blisibimod, tabalumab, atacicept, briobacept; chất điều biến thụ thể bradykinin, như givinostat; chất ức chế gen BRAF, như binimetinib; chất ức chế aminotransferaza axit amin mạch nhánh 1, như ERG-240; chất ức chế protein có chứa miền bromo, như RVX-297, ZEN-003694; chất ức chế Btk tyrosin kinaza, như acalabrutinib, HM-71224, spebrutinib, chất ức chế BTK (bệnh viêm khớp dạng thấp), Humanwell Healthcare/Wuxi AppTech, BMS-986142, TAK-020, ONO-4059, TAS-5315, ABBV-105, AC-0025, RN-486, CG-026806, GDC-0834; chất đối kháng cadherin-11, như RG-6125; chất ức chế calcineurin, như HS-378, ciclosporin; chất ức chế kênh canxi, như RP-3128; chất ức chế carbonic anhydrase, như polmacoxib; chất ức chế cathepsin K, như CRA-013783, T-5224, AM-3876, VEL-0230, NPI-2019; chất ức chế cathepsin S, như MIV-247, AM-3876, RWJ-445380, NPI-2019; chất đối kháng chemokin CCR1, như BX-471, BMS-817399, BI-638683, CCX-354, MLN-3701, MLN-3897, CP-481715, PS-375179; chất đối kháng chemokin CCR2, như MK-0812, AZD-6942; chất điều biến gen CCR3, như CM-102; chất đối kháng chemokin CCR5, như maraviroc, OHR-118, NIBR-6465, AZD-5672, AZD-8566; chất đối kháng CD126, như sarilumab; chất điều biến CD29, như PF-06687234; chất điều biến CD3, như oteelixizumab; chất chủ vận CD39, như AAV5-CD39/CD73 (bệnh viêm khớp dạng thấp), ArthroGen; chất

chủ vận CD4, như maraviroc; chất đối kháng CD4, như tregalizumab, zanolimumab, MTRX-1011A, BW-4162W94, EP-1645, clenoliximab; chất ức chế phối tử CD40, như dapirolizumab pegol; chất đối kháng thụ thể phối tử CD40, như BI-655064, anti-CD40-XTEN, teneliximab; chất điều biến thụ thể phối tử CD40, như CFZ-533; chất đối kháng CD52, như alemtuzumab; chất chủ vận CD73, như AAV5-CD39/CD73 (bệnh viêm khớp dạng thấp), Arthrogen; chất điều biến CD79b, như MGD-010; chất đối kháng CD80, như RhuDex, XENP-9523, ASP-2408, sinh phẩm cải tiến của abatacept; chất đối kháng CD86, như ES-210, abatacept Biosuperior, ASP-2408, XENP-9523; chất đối kháng CD95, như DE-098, CS-9507; chất ức chế phân tử bám dính tế bào, như natalizumab, alicaforsen, NPC-17923, TK-280, PD-144795; chất ức chế cholin kinaza, như chất ức chế cholin kinaza (bệnh viêm khớp dạng thấp), UC San Diego; chất kích thích clusterin, như alemtuzumab; chất ức chế yếu tố bổ thể C5, như eculizumab, oligonucleotit ngược chiều (bệnh viêm khớp dạng thấp), Leiden University Medical Center; chất kích thích yếu tố bổ thể, như CM-101; chất ức chế protein phản ứng-C, như IB-RA (qua đường miệng, bệnh viêm khớp dạng thấp), Innobioscience, ISIS-353512; chất đối kháng CSF-1, như masitinib, FPA-008, JNJ-27301937, JNJ-40346527, PLX-5622, CT-1578, PD-360324, JNJ-28312141; chất ức chế phối tử chemokin CXCR10, như 946414-98-8, BMS-936557; chất đối kháng chemokin CXCR4, như plerixafor; chất ức chế chất ức chế kinaza phụ thuộc-cyclin 1, như chất ức chế CDK-1/2/5/7/9 (bệnh ung thư/sinh khối u/bệnh viêm khớp dạng thấp), BioPatterns; chất ức chế kinaza-2 phụ thuộc-xyclin, như seliciclib, BP-14; chất ức chế kinaza-4 phụ thuộc-xyclin, như chất ức chế CDK-4/6 (bệnh viêm khớp dạng thấp), Teijin; chất ức chế kinaza-5 phụ thuộc-xyclin, như BP-14; chất ức chế kinaza-6 phụ thuộc-xyclin, như chất ức chế CDK-4/6 (bệnh viêm khớp dạng thấp), Teijin; chất ức chế kinaza-7 phụ thuộc-xyclin, như BP-14, seliciclib; chất ức chế kinaza-9 phụ thuộc-xyclin, như BP-14, seliciclib; chất ức chế xyclooxygenaza 2, như celecoxib, etoricoxib, polmacoxib, laflunimus, etodolac, meloxicam, IB-RA (có thể tiêm, bệnh viêm khớp dạng thấp), Innobioscience, IB-RA (qua đường miệng, bệnh viêm khớp dạng thấp), Innobioscience, SKLB-023, meloxicam, lumiracoxib; chất điều biến xyclooxygenaza 2, như DRGT-46; chất ức chế xyclooxygenaza, như aceclofenac, diclofenac, imidazol salixylat, naproxcinod, naproxen etemesil, misoprostol với diclofenac, nabumetone, naproxen với

esomeprazol, naproxen với esomeprazol strontium, naproxen dùng một lần/ngày (giải phóng có kiểm soát qua đường miệng, đau nhức), Alvogen, pelubiprofen, LY-210073, tenoxicam, licofelone, NS-398, bromfenac, L-746483, LY-255283, tenidap, tepoxalin, flobufen, ibuprofen, flurbiprofen, SKF-86002, SC-57666, WY-28342, CI-986, bermoprofen; chất ức chế phospholipaza A2 bào tương, như AVX-002; chất điều biến protein-4 lympho bào T độc tính tế bào, như belatacept, ES-210; chất kích thích protein-4 lympho bào T độc tính tế bào, như abatacept, chất tương tự sinh học abatacept, BMS-188667; chất ức chế DHFR, như methotrexat, MPI-2505, MBP-Y003; chất ức chế diamin axetyltransferaza, như diminazen axeturat; chất ức chế dihydroorotat dehydrogenaza, như chất ức chế DHODH (bệnh viêm khớp dạng thấp/bệnh tự miễn), East China University of Science and Technology, ASLAN-003, laflunimus, leflunomide, HWA-486, ABR-224050; chất ức chế yếu tố kéo dài 2, như denileukin diftitox; chất ức chế phối tử eotaxin 2, như CM-102; chất đối kháng thụ thể prostanoid EP4, như CR-6086; chất chủ vận thụ thể erythropoietin, như cibinetide; phối tử Fas, như AP-300; chất ức chế phối tử FGF-2, như RBM-007; chất điều biến protein-12 gắn kết FK506, như temsirolimus; chất đối kháng folat, như methotrexat, MBP-Y003; chất chủ vận thụ thể folat, như chất điều biến thụ thể folat (protein khả, bệnh ung thư/bệnh viêm khớp dạng thấp), Proda Biotech; chất điều biến thụ thể folat, như technetium (99mTc) etarfolatide; chất ức chế phối tử fractalkine, như E-6011; chất ức chế Fyn tyrosin kinaza, như masitinib, laflunimus; chất đối kháng thụ thể ngẫu hợp protein G 15, như chất đối kháng GPR15 (bệnh viêm khớp dạng thấp/bệnh ruột do HIV), Omeros; chất điều biến thụ thể GABA A, như laflunimus; chất chủ vận glucocorticoit, như prednisolon, fosdagrocorat; chất đối kháng glucocorticoit, như REC-200; chất kích thích khoá kéo loxin được gây cảm ứng bởi glucocorticoit, như ART-G01; chất ức chế phối tử GM-CSF, như namilumab, MORAb-022, lenzilumab; chất đối kháng thụ thể GM-CSF, như mavriliunumab; chất điều biến thụ thể GM-CSF, như GSK-3196165; chất ức chế phối tử alpha protein điều hoà tăng trưởng, như T-5224; chất ức chế Hwith Kwith ATPaza, như naproxen với esomeprazol, naproxen với esomeprazol strontium, ketoprofen với omeprazol, KEO-25001, HC-1004, PN-40020; chất đối kháng thụ thể histamin H4, như toreforant, GD-48; chất ức chế histon deaxetylaza, như givinostat, CHR-5154; chất ức chế histon deaxetylaza-6, như CKD-506; chất ức chế gp120 của HIV-1, như maraviroc;

chất điều biến kháng nguyên HLA lớp II DQ-2 alpha, như NexVax2; chất ức chế kháng nguyên HLA lớp II, như chất ức chế HLA-DR1/DR4 (bệnh viêm khớp dạng thấp), Provid; chất điều biến kháng nguyên HLA lớp II, như ARG-301, phôi tử thụ thể tế bào T tái tổ hợp (bệnh viêm khớp dạng thấp), Artielle; chất ức chế họ Hsp 70, như gusperimus trihydroclorua; chất ức chế yếu tố gây cảm ứng giảm oxy huyết-1, như 2-metoxiestradiol; chất kích thích gen IFNB, như ART-102; chất ức chế I-kapa B kinaza beta, như IMD-2560, IMD-0560; chất ức chế I-kapa B kinaza, như bardoxolon metyl; chất đối kháng IL-1, như rilonacept, IBPB-007-IL, oligonucleotit ngược chiều (bệnh viêm khớp dạng thấp), Leiden University Medical Center, chất đối kháng thụ thể interleukin-1 của người tái tổ hợp (bệnh viêm khớp dạng thấp), Shanghai Fudan-Zhangjiang Bio-Pharmaceutical; chất chủ vận IL-10, như peg-ilodecakin; chất chủ vận IL-11, như oprelvekin; chất đối kháng IL-12, như ustekinumab, briakinumab, liệu pháp ddRNAi (bệnh viêm khớp dạng thấp), Medistem/Benitec; chất đối kháng IL-15, như AMG-714, BNZ-132-2; chất đối kháng IL-17, như ixekizumab, secukinumab, KD-025; chất điều biến thụ thể IL-17, như CNTO-6785; chất chủ vận IL-2, như sinh phẩm tiếp sau interleukin-2; chất đối kháng IL-2, như IB-RA (có thể tiêm, bệnh viêm khớp dạng thấp), Innobioscience, IB-RA (qua đường miệng, bệnh viêm khớp dạng thấp), Innobioscience, BNZ-132-2; chất đối kháng IL-21, như NN-8828, BNZ-132-2; chất đối kháng IL-23, như ustekinumab, briakinumab; chất đối kháng IL-3, như kháng thể đơn dòng kháng-IL-3 (bệnh viêm khớp dạng thấp), University of Regensburg; chất chủ vận IL-4, như SER-130-AMI; chất đối kháng IL-6, như olokizumab, clazakizumab, sirukumab, SA-237, tocilizumab, ALX-0061, FB-704A, OP-R003, chất đối kháng peptit IL-6, MEDI-5117, T-5224, kháng thể đơn dòng kháng-IL-6 được làm tương thích với người, sinh phẩm tương tự tocilizumab, kháng thể của người trung hoà IL-6, kháng thể kháng-IL6, RN-486, BLX-1002, AMG-220, FM-101, K-832, BLX-1025, esonarimod, TA-383; chất điều biến thụ thể IL-6, như tocilizumab, sinh phẩm tương tự tocilizumab, RO-4877533; chất đối kháng globulin miễn dịch, như iguratimod; chất chủ vận globulin miễn dịch G1, như canakinumab, sinh phẩm cải tiến của infliximab, chất tương tự sinh học infliximab, BX-2922, STI-002, HF-1020; chất đối kháng globulin miễn dịch G1, như YHB-1411-2; chất điều biến globulin miễn dịch G1, như CFZ-533, lenzilumab; chất đối kháng globulin miễn dịch G2, như denosumab; chất điều biến globulin miễn

dịch G2, như PF-547659; chất điều biến thụ thể II globulin miễn dịch gama Fc, như MGD-010; chất đối kháng thụ thể IIB globulin miễn dịch gama Fc, như XmAb-5871; chất điều biến globulin miễn dịch kapa, như lenzilumab; chất đối kháng globulin miễn dịch M, như IB-RA (có thể tiêm, bệnh viêm khớp dạng thấp), Innobioscience, IB-RA (qua đường miệng, bệnh viêm khớp dạng thấp), Innobioscience; chất ức chế synthaza nitơ oxit có thể gây cảm ứng, như SKLB-023; chất ức chế inosin monophosphat dehydrogenaza, như mycophenolat mofetil; chất làm nhạy insulin, như rosiglitazon, THR-0921, HE-3286, BLX-1002; chất đối kháng integrin alpha-1/beta-1, như SAN-300; chất đối kháng integrin alpha-4/beta-1, như natalizumab; chất đối kháng integrin, như PEG-HM-3, CY-9652; phối tử interferon beta, như interferon beta-1a tái tổ hợp, TA-383; phối tử interferon gama, như sinh phẩm tiếp sau interferon gama; chất ức chế phối tử interleukin 17A, như ABT-122, bimekizumab, ABBV-257; chất ức chế phối tử interleukin 17F, như bimekizumab; chất ức chế interleukin 23A, như guselkumab; phối tử interleukin, như IBPB-007-IL; chất đối kháng thụ thể interleukin 17A, như brodalumab; chất ức chế phối tử interleukin-1 beta, như canakinumab, rilonacept, T-5224, gevokizumab, BLX-1002, LY-2189102, PMI-001, K-832, CDP-484; phối tử interleukin-10, như PF-06687234; phối tử interleukin-2, như denileukin diftitox, interleukin-2 tái tổ hợp, sinh phẩm tiếp sau interleukin-2, interleukin-2 của người tái tổ hợp, interleukin-2 (có thể tiêm); phối tử interleukin-4, như Tetravil; chất ức chế phối tử interleukin-6, như gerilimzumab, PF-4236921; chất ức chế Itk tyrosin kinaza, như ARN-4079; chất ức chế JAK tyrosin kinaza, như tofacitinib, SHR-0302, cerdulatinib, peficitinib, chất tương tự tofacitinib được đơ-tê-ri hoá, SD-900, CVXL-0074; chất ức chế Jak1 tyrosin kinaza, như ABT-494, baricitinib, ruxolitinib, filgotinib, tofacitinib, itacitinib, peficitinib, NIP-585, CS-944X, YJC-50018, GLPG-0555, MRK-12; chất ức chế Jak2 tyrosin kinaza, như baricitinib, ruxolitinib, CT-1578; chất ức chế gen JAK3, như GBL-5b; chất ức chế Jak3 tyrosin kinaza, như decernotinib, tofacitinib, peficitinib, AC-0025, CS-944X, DNX-04042, MTF-003, ARN-4079, PS-020613; chất ức chế kinaza đầu tận cùng N Jun, như IQ-1S; chất điều biến điện thế-KCNA-kênh kali-3, như MRAD-P1; chất điều biến protein 1 kết hợp ECH tương tự Kelch, như dimetyl fumarat; chất ức chế Kit tyrosin kinaza, như imatinib, masitinib; chất điều biến protein 2 tương tự LanC, như BT-11; chất ức chế gen LITAF, như GBL-5b; chất đối kháng thụ thể 3-

kháng nguyên chức năng lympho bào, như alefacept; chất ức chế Lyn tyrosin kinaza, như masitinib; chất điều biến thụ thể manosa 1 đại thực bào, như technetium Tc 99m tilmanocept; chất ức chế MAdCAM, như PF-547659; chất điều biến MAP kinaza, như SKLB-023; chất ức chế gen MAP3K2, như GBL-5b; chất ức chế MAPKAPK5, như GLPG-0259; chất ức chế metaloproteaza lưới, như GLPG-0259; chất ức chế gen MCL1, như seliciclib; chất ức chế MEK protein kinaza, như binimetinib, AD-GL0001; chất ức chế MEK-1 protein kinaza, như binimetinib; chất ức chế MEK-2 protein kinaza, như binimetinib; chất ức chế đồng amin oxidaza màng, như BTT-1023, PRX-167700, vepalimomab; chất ức chế metaloproteaza-2, như ERG-240; chất ức chế metaloproteaza-9, như GS-5745, ERG-240; chất ức chế phối tử Midkine, như CAB-102; chất kích thích protein sốc nhiệt ty lạp thể 10kDA, như INV-103; chất ức chế phức hợp mTOR 1, như everolimus; chất ức chế mTOR, như everolimus, temsirolimus; chất kích thích NAD ADP robosyltransferaza, như denileukin diftitox; chất ức chế gen NAMPT, như ART-D01; chất kích thích chất ức chế NF kapa B, như denosumab; chất ức chế gen NFAT, như T-5224; chất kích thích gen NFE2L2, như bardoxolon metyl; chất đối kháng thụ thể nicotinic axetylcholin, như RPI-78, RPI-MN; chất điều biến thụ thể tế bào NK, như masitinib; chất đối kháng thụ thể NK hoạt hoá NKG2 A B, như monalizumab; chất đối kháng thụ thể NK hoạt hoá NKG2 D, như NNC-0142-002; chất kích thích yếu tố 2 liên quan-tế bào dòng hồng cầu nhân 2, như dimethyl fumarat; chất ức chế kapa B yếu tố nhân, như bardoxolon metyl, IB-RA (có thể tiêm, bệnh viêm khớp dạng thấp), Innobioscience, dehydroxymetylepoxyquinomicin, HE-3286, IMD-0560, MP-42, tarenflurbil, VGX-1027, SKLB-023, SP-650003, MG-132, SIM-916, VGX-350, VGX-300, GIT-027, SP-100030, MLN-1145, NVP-IKK-005; chất điều biến yếu tố nhân kapa B, như REM-1086; chất ức chế yếu tố nhân kapa B p105, như REM-1086; chất chủ vận thụ thể yếu tố tăng trưởng opioit, như metenkefalin axetat với tridecactit axetat, FAR-404; chất đối kháng thụ thể opioit delta, như HS-378; chất đối kháng yếu tố biệt hoá tế bào huỷ xương, như denosumab, chất bắt bước peptit dạng vòng (bệnh viêm khớp dạng thấp/chứng loãng xương), University of Michigan; chất ức chế phối tử yếu tố biệt hoá tế bào huỷ xương, như denosumab; chất ức chế oxidoreductaza, như etodolac, imidazol salixylat; chất chủ vận thụ thể purinonergic P2X7, như givinostat; chất ức chế p38 MAP kinaza alpha, như VX-745, tiền dược chất BMS-582949, BMS-751324; chất ức chế p38

MAP kinaza, như BCT-197, losmapimod, ARRY-797; chất ức chế PDE 4, như apremilast; chất ức chế PDE 5, như chất ức chế PDE5 (bệnh viêm khớp dạng thấp), University of Rochester; chất chủ vận thụ thể PDGF, như oprelvekin; chất đối kháng thụ thể PDGF, như imatinib, masitinib; chất ức chế phối tử PDGF-B, như SL-1026; chất ức chế gen PERK, như binimetinib; chất ức chế phosphoinositit-3 kinaza delta, như duvelisib, RP-6503, CT-732, INK-007, GNE-293; chất ức chế phosphoinositit-3 kinaza gama, như duvelisib, RP-6503; chất ức chế phospholipaza A2, như AVX-002, peptit ức chế gắn kết integrin-phospholipaza A2 typ IIA integrin được bài tiết của người (bệnh viêm khớp dạng thấp/bệnh hen/bệnh Alzheimer/bệnh ung thư), University of California, Davis, AK-106, varespladib metyl, Ro-31-4493, BM-162353, Ro-23-9358, YM-26734; chất đối kháng thụ thể yếu tố hoạt hoá tiểu cầu, như piperidon hydrochloridum; chất chủ vận PPAR gama, như rosiglitazon, THR-0921, rosiglitazon XR, etalocib; chất điều biến protein 1 chết tế bào theo chương trình, như INSIX RA; chất kích thích synthaza prostaglandin D, như HF-0220; chất ức chế protein arginin deiminaza, như chất ức chế PAD (bệnh viêm khớp dạng thấp), Leiden University Medical Center/LURIS; chất ức chế protein tyrosin kinaza, như leflunomit; chất ức chế protein sinh tổng hợp purin PurH, như mycophenolat mofetil; chất ức chế kinaza 2 protein kết hợp Rho, như KD-025; chất ức chế sepraza, như chất phóng xạ đánh dấu kháng thể kháng-protein hoạt hoá-nguyên bào sợi (FAP) (bệnh viêm khớp dạng thấp), Hoffmann-La Roche/Radboud University; chất điều biến chất tải nạp tín hiệu CD24, như CD24-IgFc; chất ức chế tải nạp tín hiệu, như imatinib; chất ức chế chất vận chuyển natri glucoza-2, như THR-0921; chất điều biến sphingosin 1 phosphat phosphataza, như chất điều biến S1P (qua đường miệng, đa xơ cứng/ viêm loét ruột kết/bệnh viêm khớp dạng thấp), Akaal Pharma; chất ức chế gen STAT3, như bardoxolon metyl, vidofludimus; chất kích thích superoxit dismutaza, như imisopasem mangan; chất ức chế tyrosin kinaza họ SYK, như MK-8457; chất ức chế Syk tyrosin kinaza, như fostamatinib, entospletinib, KDDF-201110-06, HMPL-523, cerdulatinib, AB-8779, GS-9876, PRT-2607, CVXL-0074, CG-103065and CG-026806; chất ức chế Syndecan-1, như indatuximab ravtansine; chất đối kháng thụ thể tế bào T, như peptit SHOOL ức chế TCR (dùng toàn thân/ngoài da, bệnh viêm khớp dạng thấp/viêm da/bệnh xơ cứng bì), SignaBlok, peptit được cải biến CII (bệnh viêm khớp dạng thấp), Peking University; chất điều biến thụ thể tế bào T, như ARG-301; chất ức

chế CD28 glycoprotein bề mặt tế bào T, như abatacept, belatacept, chất tương tự sinh học abatacept, RhuDex, BMS-188667; chất kích thích CD28 glycoprotein bề mặt tế bào T, như TAB-08; chất điều biến protein gắn kết TAK1, như epigallocatechin 3-galat; chất điều biến Talin, như chất điều hoà talin dạng ngắn (bệnh viêm khớp dạng thấp), KayteeBio; chất ức chế CD6 kháng nguyên biệt hoá tế bào T, như itolizumab; chất ức chế CD8 glycoprotein bề mặt tế bào T, như tregalizumab; chất điều biến Tenascin, như Tetravil; chất chủ vận TGF beta, như tregalizumab; chất chủ vận Thymulin, như Syn-1002; chất đối kháng TLR-2, như VB-201, P-13; chất đối kháng TLR-4, như VB-201, P-13; chất đối kháng TLR-9, như P-13; chất ức chế phối tử TNF alpha, như chất tương tự sinh học adalimumab YHB-1411-2, adalimumab, infliximab, chất tương tự sinh học infliximab, kháng thể kháng-TNF alpha được làm tương thích với người tái tổ hợp, certolizumab pegol, golimumab, ozoralizumab, AT-132, chất tương tự sinh học etanercept, ISIS-104838, ISU-202, CT-P17, MB-612, Debio-0512, kháng thể đơn dòng của người kháng-TNF alpha, sinh phẩm cải tiến của infliximab, UB-721, KN-002, DA-3113, BX-2922, R-TPR-015, BOW-050, PF-06410293, CKD-760, CHS-1420, GS-071, ABP-710, STI-002, BOW-015, FKB-327, BAX-2200, HLX-03, BI-695501, CNTO-148, MYL-1401AABP-501, HOT-3010, BAX-2923, SCH-215596, ABT-D2E7, BAT-1406, XPro-1595, Atsttrin, SSS-07, chất tương tự sinh học golimumab, TA-101, sinh phẩm tiếp sau adalimumab, BLX-1002, ABX-0401, TAQ-588, chất tương tự sinh học golimumab, TeHL-1, placulumab, PMI-001, tgAAV-TNFR:Fc, K-832, CYT-007-TNFQb, SSR-150106, PassTNF, Verigen, DOM-0200, DOM-0215, AME-527, kháng thể đơn dòng kháng-TNF alpha, GENZ-38167, BLX-1028, CYT-020-TNFQb, CC-1080, CC-1069; chất điều biến phối tử TNF alpha, như MM-A01-01, CDP-571, camobucol; chất đối kháng TNF, như etanercept, certolizumab pegol, sinh phẩm tiếp sau etanercept, chất tương tự sinh học etanercept, DNX-114, chất đối kháng TNF với chất đối kháng IL-12 (bệnh viêm khớp dạng thấp), University of Oxford, BN-006, SCB-131, pegsunercept, GBL-5b, ACE-772, onercept, DE-096, PN-0615, lenercept, ITF-1779, MDL-201112, BAX-2200, SCB-808, DA-3853, HD-203; chất ức chế gen TNF, như GIBH-R-001-2; chất điều biến thụ thể thụ thể TNF, như thể đột biến protein dung hợp Fc-thụ thể TNF 2 tái tổ hợp, T-0001, tgAAV-TNFR:Fc; chất ức chế gen TNFSF11, như denosumab; chất ức chế yếu tố phiên mã p65, như REM-1086; chất ức chế yếu tố

phiên mã RelB, như REM-1086; chất điều biến transferrin, như methotrexat, MBP-Y003; chất đối kháng thụ thể 13C yếu tố hoại tử khối u, như VAY-736; chất ức chế phổi tử 15 yếu tố hoại tử khối u, như kháng thể kháng-TL1A (bệnh viêm khớp dạng thấp/bệnh viêm ruột), NIAMS; chất ức chế phổi tử yếu tố hoại tử khối u 13, như atacicept; chất ức chế phổi tử yếu tố hoại tử khối u, như ABBV-257, chất tương tự sinh học etanercept, ABT-122; chất đối kháng thụ thể IL-1 typ I, như anakinra, chất tương tự sinh học anakinra, sinh phẩm tiếp sau anakinra, AXXO; chất đối kháng thụ thể TNF typ I, như NM-9405; chất điều biến thụ thể TNF typ II, như etanercept, SCB-131, chất tương tự sinh học etanercept, sinh phẩm tiếp sau etanercept, BAX-2200, SCB-808, LBEC-0101, DMB-3853, DWP-422, BT-D001, DA-3853; chất chủ vận GPCR chưa được xác định, như NCP-70X; chất đối kháng thụ thể VEGF, như 2-metoxiestradiol và NSC-650853, SL-1026; chất đối kháng thụ thể VEGF-2, như CG-026806; chất điều biến thụ thể VEGF-2, như kháng thể trung hoà VEGFR2 (bệnh viêm khớp dạng thấp), University of Rochester; chất ức chế phổi tử VEGF-B, như CSL-346; chất ức chế được liên kết-X của chất ức chế protein gây chết tế bào theo chương trình, như chất ức chế IAP (qua đường miệng), Pharmascience; và chất ức chế Zap70 tyrosin kinaza, như MK-8457, CT-5332.

Sử dụng kết hợp cho bệnh hoặc tình trạng bệnh lý chuyển hoá

Ví dụ về rối loạn chuyển hoá bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh tiểu đường, bao gồm bệnh tiểu đường typ I và typ II, hội chứng chuyển hoá, rối loạn lipid huyết, béo phì, không dung nạp glucoza, cao huyết áp, tăng cholesterol huyết thanh, và tăng triglycerit. Ví dụ về chất trị liệu được sử dụng để điều trị rối loạn chuyển hoá bao gồm chất chống cao huyết áp và chất hạ lipid. Chất trị liệu bổ sung được sử dụng để điều trị rối loạn chuyển hoá bao gồm insulin, chất chủ vận thụ thể gama được hoạt hoá bởi chất tăng sinh sulfonylure peroxisom (PPAR- γ), như thiazolidindion như Pioglitazon, biguanit, chất ức chế alpha-glucosidaza, Vitamin E và chất bắt bước incretin. Do đó, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh chuyển hoá bao gồm bước sử dụng hợp chất theo sáng chế kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất hữu ích để điều trị bệnh chuyển hoá cho đối tượng, cụ thể là người cần điều trị.

Dược phẩm

Trong khi có thể sử dụng hoạt chất riêng lẻ, ưu tiên trình bày hoạt chất này ở

dạng dược phẩm (chế phẩm). Chế phẩm để sử dụng trong thú y và để sử dụng cho người của sáng chế bao gồm ít nhất một hoạt chất, như được xác định ở trên, cùng với một hoặc nhiều chất mang có thể chấp nhận và tùy ý thành phần trị liệu khác. Chất mang “có thể chấp nhận” theo nghĩa là tương hợp với thành phần khác của chế phẩm và vô hại về mặt sinh lý đối với đối tượng tiếp nhận nó.

Chế phẩm bao gồm chế phẩm thích hợp cho đường dùng nêu trên. Chế phẩm có thể được trình bày thuận tiện ở dạng liều dùng đơn vị và có thể được điều chế bằng phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp đã biết trong lĩnh vực dược. Kỹ thuật và chế phẩm nói chung được đề cập trong Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Phương pháp này bao gồm bước kết hợp hoạt chất với thành phần không có hoạt tính (ví dụ, chất mang, tá dược, v.v.) mà cấu thành một hoặc nhiều thành phần phụ trợ. Nói chung, chế phẩm được điều chế bằng cách kết hợp đồng đều và mật thiết hoạt chất với chất mang lỏng hoặc chất mang rắn được nghiền mịn hoặc cả hai, và nếu cần tạo hình sản phẩm.

Theo phương án nhất định, chế phẩm thích hợp để sử dụng qua đường miệng được trình bày dưới dạng đơn vị riêng rẽ như viên nang, viên nhện, hoặc viên nén, mỗi viên có chứa lượng định trước hoạt chất.

Theo phương án nhất định, dược phẩm bao gồm một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế cùng với một hoặc nhiều chất mang dược dụng hoặc tá dược dược dụng và tùy ý chất trị liệu khác. Dược phẩm có chứa hoạt chất có thể ở dạng bất kỳ thích hợp với phương pháp sử dụng dự định. Khi sử dụng qua đường miệng, viên nén, viên ngậm dẹt, viên ngậm, hỗn dịch nước hoặc dầu, bột hoặc cốm, nhũ tương, nang cứng hoặc nang mềm, xi-rô hoặc cồn thuốc được điều chế. Chế phẩm được dự định để sử dụng qua đường miệng có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực sản xuất dược phẩm và chế phẩm như vậy có thể có chứa một hoặc nhiều chất bao gồm chất làm ngọt, chất điều vị, chất tạo màu và chất bảo quản, để tạo ra chế phẩm dễ chấp nhận. Viên nén có chứa thành phần hoạt tính phối trộn với tá dược dược dụng không độc mà thích hợp để sản xuất viên nén có thể chấp nhận được. Tá dược này có thể, ví dụ, chất pha loãng trợ, như canxi hoặc natri cacbonat, lactoza, lactoza monohydrat, croscarmelloza natri, povidon, canxi hoặc natri phosphat; chất tạo hạt và gây phân rã,

như tinh bột ngô, hoặc axit alginic; chất kết dính, như xenluloza, xenluloza vi tinh thể, tinh bột, gelatin hoặc gôm acacia; và chất làm trơn, như magies stearat, axit stearic hoặc bột talc. Viên nén có thể không được phủ hoặc có thể được phủ bằng kỹ thuật đã biết bao gồm tạo vi nang để làm chậm quá trình rã và hấp thu trong đường dạ dày ruột và nhờ đó có tác dụng kéo dài trong một thời gian dài. Ví dụ, chất làm chậm lại như glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat riêng lẻ hoặc với sáp có thể được sử dụng.

Lượng hoạt chất mà kết hợp với thành phần không có hoạt tính để sản xuất dạng liều dùng sẽ thay đổi tùy thuộc vào vật chủ được điều trị và phương thức sử dụng cụ thể. Ví dụ, theo một số phương án, dạng liều dùng để sử dụng qua đường miệng cho người có chứa khoảng từ 1 đến 1000 mg vật liệu hoạt tính được bào chế với lượng thích hợp và thuận tiện của chất mang (ví dụ, thành phần không có hoạt tính hoặc vật liệu tá dược). Theo phương án nhất định, vật liệu chất mang biến thiên từ khoảng 5 đến khoảng 95% chế phẩm tổng số (trọng lượng: trọng lượng). Theo một số phương án, dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này có chứa khoảng từ 1 đến 800 mg, từ 1 đến 600 mg, từ 1 đến 400 mg, từ 1 đến 200 mg, từ 1 đến 100 mg hoặc từ 1 đến 50 mg hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của nó. Theo một số phương án, dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này có chứa không nhiều hơn khoảng 400 mg hợp chất có công thức I. Theo một số phương án, dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này có chứa khoảng 100 mg hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của nó.

Nên được hiểu rằng ngoài thành phần cụ thể được đề cập ở trên, chế phẩm được đề cập trong bản mô tả này có thể bao gồm chất khác thông thường trong lĩnh vực này đối với loại chế phẩm đang đề cập, ví dụ chất thích hợp để sử dụng qua đường miệng có thể bao gồm chất điều vị.

Chế phẩm thú y chứa ít nhất một hoạt chất như được xác định ở trên cùng với chất mang thú y cũng được đề xuất.

Chất mang thú y là chất hữu ích để sử dụng chế phẩm và có thể là chất rắn, chất lỏng hoặc chất khí mà là trợ hoặc có thể chấp nhận trong lĩnh vực thú y và tương hợp với hoạt chất. Chế phẩm thú y này có thể được sử dụng qua đường miệng, ngoài đường tiêu hoá hoặc theo đường dùng mong muốn bất kỳ khác.

Liều dùng hữu hiệu của hoạt chất tùy thuộc ít nhất vào bản chất của tình trạng

bệnh lý sẽ điều trị, độc tính và việc liệu hợp chất sẽ được sử dụng dự phòng (liều dùng thấp hơn), phương pháp phân phối, và dược phẩm, và sẽ được xác định bởi thầy thuốc lâm sàng bằng cách sử dụng nghiên cứu tăng dần liều dùng.

Đường dùng

Một hoặc nhiều hợp chất có công thức I (trong bản mô tả này được gọi là hoạt chất), hoặc muối dược dụng của nó, được sử dụng bằng đường bất kỳ thích hợp với tình trạng bệnh sẽ được điều trị. Đường dùng thích hợp bao gồm đường qua đường miệng, qua đường trực tràng, qua đường mũi, qua đường khu trú (bao gồm miệng và dưới lưỡi), qua đường âm đạo và qua đường ngoài đường tiêu hoá (bao gồm dưới da, trong bắp, trong tĩnh mạch, trong da, nội tuỷ mạc, và ngoài màng cứng), và đường dùng tương tự. Nên được hiểu là đường dùng được ưu tiên có thể thay đổi theo ví dụ tình trạng của đối tượng tiếp nhận. Lợi ích của hợp chất của sáng chế là sinh khả dụng qua đường miệng và có thể cho dùng qua đường miệng. Do đó, theo một phương án, dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này là dạng liều dùng qua đường miệng. Theo phương án nhất định, dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này là dạng liều dùng rắn qua đường miệng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ chế phẩm 1

Viên nang gelatin cứng có chứa thành phần sau đây được điều chế:

	Khối lượng
Thành phần	(mg/viên nang)
Hoạt chất	30,0
Tinh bột	305,0
Magie stearat	5,0

Các thành phần nêu trên được trộn và đóng vào viên nang gelatin cứng.

Ví dụ chế phẩm 2

Công thức viên nén được điều chế bằng cách sử dụng các thành phần dưới đây:

Thành phần	Khối lượng (mg/viên nén)
Hoạt chất	25,0
Xenluloza, vi tinh thể	200,0
Silic dioxit dạng keo	10,0
Axit stearic	5,0

Các thành phần được trộn và nén để tạo ra viên nén.

Ví dụ chế phẩm 3

Chế phẩm thuốc hít bột khô được điều chế có chứa thành phần sau đây:

Thành phần	% trọng lượng
Hoạt chất	5
Lactoza	95

Hoạt chất được trộn với lactoza và hỗn hợp được bổ sung vào dụng cụ để hít bột khô.

Ví dụ chế phẩm 4

Viên nén, mỗi viên có chứa 30 mg hoạt chất, được điều chế như sau:

	Khối lượng
Thành phần	(mg/viên nén)
Hoạt chất	30,0 mg
Tinh bột	45,0 mg
Xenluloza vi tinh thể	35,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	
(dưới dạng dung dịch 10% trong nước vô trùng)	4,0 mg
Tinh bột natri carboxymetyl	4,5 mg
Magie stearat	0,5 mg
Bột talc	1,0 mg
Tổng cộng	120 mg

Hoạt chất, tinh bột và xenluloza được cho qua rây của Mỹ cỡ số 20 và được trộn kỹ. Dung dịch polyvinylpyrrolidon được trộn với bột thu được, sau đó được cho qua rây của Mỹ cỡ 16. Hạt được tạo ra này được làm khô ở nhiệt độ từ 50°C đến 60°C và cho qua rây của Mỹ cỡ 16. Tinh bột natri carboxymetyl, magie stearat và bột talc, trước đó được cho qua rây của Mỹ cỡ số 30 sau đó được bổ sung vào hạt, hạt này sau khi trộn được nén trên máy dập viên để thu được viên nén, mỗi viên có trọng lượng 120 mg.

Ví dụ chế phẩm 5

Viên đạn, mỗi viên có chứa 25 mg hoạt chất được điều chế như sau:

Thành phần	Lượng
Hoạt chất	25 mg
Glyxerit của axit béo no	2000 mg

Thành phần hoạt tính được cho qua rây của Mỹ cỡ số 60 và tạo hỗn dịch trong glyxerit của axit béo no đã làm nóng chảy từ trước bằng cách gia nhiệt tối thiểu nếu cần. Hỗn hợp sau đó được rót vào khuôn thuốc đạn cỡ 2,0 g và để nguội.

Ví dụ chế phẩm 6

Hỗn dịch, mỗi liều có chứa 50 mg hoạt chất trên 5,0 mL liều dùng được pha như sau:

Thành phần	Lượng
Hoạt chất	50,0 mg
Gôm xanthan	4,0 mg
Natri carboxymetyl xenluloza (11%)	
Xenluloza vi tinh thể (89%)	50,0 mg
Sucroza	1,75 g
Natri benzoat	10,0 mg
Chất điều vị và chất màu	vừa đủ
Nước tinh khiết vừa đủ	5,0 mL

Hoạt chất, sucroza và gôm xanthan được trộn, được cho qua rây của Mỹ cỡ số 10 và sau đó trộn với dung dịch đã pha trước đó có chứa xenluloza vi tinh thể và natri carboxymetyl xenluloza trong nước. Natri benzoat, chất điều vị và chất màu được pha loãng với nước và được bổ sung vào kèm theo khuấy. Tiếp đó bổ sung nước vừa đủ để đạt thể tích cần thiết.

Ví dụ chế phẩm 7

Chế phẩm dưới da có thể điều chế như sau:

Thành phần	Khối lượng
Hoạt chất	5,0 mg
Dầu ngô	1,0 mL

Ví dụ chế phẩm 8

Chế phẩm tiêm được điều chế có hợp phần sau đây:

Thành phần	Lượng
Hoạt chất	2,0 mg/mL
Manitol, USP	50 mg/mL
Axit gluconic, USP	vừa đủ (pH 5-6)
Nước (được cất, vô trùng)	vừa đủ đến 1,0 mL
Khí nitơ, NF	vừa đủ

Ví dụ chế phẩm 9

Chế phẩm dùng khu trú được điều chế có hợp phần sau đây:

Thành phần	gam
Hoạt chất	0,2-10
Span 60	2,0
Tween 60	2,0
Dầu khoáng	5,0
Petrolatum	0,10
Metyl paraben	0,15
Propyl paraben	0,05
BHA (hydroxy anisol được butyl hóa)	0,01
Nước	vừa đủ đến 100

Tất cả các thành phần nêu trên, trừ nước, được kết hợp và gia nhiệt đến 60°C kèm theo khuấy. Khối lượng nước vừa đủ ở 60°C tiếp đó được bổ sung vào kèm theo khuấy mạnh để nhũ hoá các thành phần và nước được bổ sung vào đến vừa đủ 100 g.

Ví dụ chế phẩm 10

Chế phẩm giải phóng kéo dài

Thành phần	Khoảng % trọng lượng
Hoạt chất	50-95
Xenluloza vi tinh thể (chất độn)	1-35
Copolymer của axit metacrylic	1-35
Natri hydroxit	0,1-1,0
Hydroxypropyl methylxenluloza	0,5-5,0
Magie stearat	0,5-5,0

Chế phẩm giải phóng kéo dài theo sáng chế có thể được điều chế như sau: trộn kỹ hợp chất và chất gắn kết phụ thuộc pH và tá dược tùy ý bất kỳ được trộn kỹ (được trộn khô). Hỗn hợp đã trộn khô sau đó được tạo hạt với sự có mặt của dung dịch nước chứa bazơ mạnh được phun vào bột đã trộn. Hạt được làm khô, sàng lọc, và được trộn với chất làm trơn tùy ý (như bột talc hoặc magie stearat) và được nén thành viên nén. Dung dịch nước chứa bazơ mạnh được ưu tiên là dung dịch chứa hydroxit kim loại kiềm, như natri hoặc kali hydroxit, tốt hơn là natri hydroxit, trong nước (tùy ý có chứa đến 25% dung môi có thể trộn lẫn với nước như rượu thấp).

Viên nén thu được có thể được phủ bằng chất tạo-màng bao phim tùy ý, để nhận dạng, che dấu mùi vị và làm cho dễ nuốt. Chất tạo màng bao phim thường sẽ có mặt với lượng khoảng từ 2% đến 4% trọng lượng viên nén. Chất tạo màng bao phim thích hợp đã biết trong lĩnh vực này và bao gồm hydroxypropyl methylxenluloza, copolymer của cation metacrylat (copolymer của dimethylaminoethyl metacrylat/metyl-butyl metacrylat - Eudragit® E - Röhm. Pharma) và chất tương tự. Chất tạo màng bao phim này có thể tùy ý có chứa chất màu, chất làm dẻo và thành phần bổ trợ khác.

Viên nén được nén tốt hơn là có độ cứng đủ để chịu được lực nén 8 Kp. Cỡ viên nén chủ yếu sẽ tùy thuộc vào lượng hợp chất trong viên nén. Viên nén sẽ bao gồm từ 300 đến 1100 mg bazơ tự do của hợp chất. Tốt hơn là, viên nén sẽ bao gồm lượng bazơ

tự do của hợp chất nằm trong khoảng từ 400 đến 600 mg, từ 650 đến 850 mg và từ 900 đến 1100 mg.

Để ảnh hưởng đến tốc độ hoà tan, kiểm soát thời gian mà bột có chứa hợp chất được trộn ướt. Tốt hơn là thời gian trộn bột tổng cộng, nghĩa là, thời gian trong đó bột được tiếp xúc với dung dịch natri hydroxit sẽ nằm trong khoảng từ 1 đến 10 phút và tốt hơn là từ 2 đến 5 phút. Sau khi tạo hạt, hạt được lấy ra khỏi máy tạo hạt và cho vào máy sấy tầng sôi ở nhiệt độ khoảng 60°C.

Ví dụ chế phẩm 11

Công thức viên nén được điều chế bằng cách sử dụng thành phần dưới đây:

Thành phần	Khối lượng (mg/viên nén)
Thành phần hoạt tính	300,0
Xenluloza, vi tinh thể	100,0
Silic dioxit dạng keo	10,0
Axit stearic	5,0

Trộn các thành phần và dập thành viên nén.

Các ví dụ sau đây được bao gồm để chứng minh phương án cụ thể của sáng chế. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan sẽ biết được là kỹ thuật đề cập trong ví dụ là kỹ thuật áp dụng để thực hiện sáng chế, và do đó có thể xem là cấu thành phương thức cụ thể để thực hiện sáng chế. Tuy nhiên, người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan, dựa vào bản mô tả này, sẽ biết được là nhiều thay đổi có thể thực hiện trong phương án cụ thể được đề cập và vẫn sẽ thu được kết quả tương tự mà không tách rời khỏi tinh thần và phạm vi của sáng chế.

Danh mục từ và ký hiệu viết tắt

Viết tắt	Nghĩa
°C	Độ Celsius
Ac	Axetyl
aq.	Trong nước
ATP	Adenosin triphosphat
B ₂ Pin ₂	Bis(pinacolato)diboron
BOC	tert-butoxycarbonyl
Br	Rộng
BSA	Albumin huyết thanh bò
d	Vạch đôi
DCM	Diclometan
dd	Vạch đôi của vạch đôi
ddd	Vạch đôi của vạch đôi của vạch đôi
DIPEA	N,N-diisopropyletylamin (bazơ Hünig)
DMA	Dimetylaxetamit
DME	1,2-dimetoxyetan
DMF	Dimetylformamit
DMSO	Dimetylsulfoxit
dt	Vạch đôi-vạch ba
DTT	Dithiothreitol (thuốc thử Cleland)
EC ₅₀	Nồng độ nửa hữu hiệu tối đa
EDC	1-(3-dimetylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimitt
EDTA	Axit etylendiamintetraaxetic

EGFR	Thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu mô
Eq	Đương lượng
ES/MS	Phổ khối phun điện tử
Et	Etyl
EtOAc	Etyl axetat
EtOH	Etanol (rượu etylic)
FBS	Huyết thanh bào thai bò
g	Gam
HATU	1-[bis(dimethylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxit hexaflophosphat
HEPES	Axit 2-[4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl]etansulfonic
HCl	Axit clohydric
HPLC	Sắc ký lỏng áp lực cao
Hrs	Giờ
HTRF®	Huỳnh quang phân giải thời gian đồng nhất, nhãn hiệu được đăng ký bảo hộ của Cisbio Bioassays, parc marcel boiteux 30200 codolet, France
Hz	Hertz
IBD	Bệnh viêm ruột
IC ₅₀	Nồng độ ức chế nửa tối đa
i-pr	Isopropyl
J	Hằng số ngẫu hợp (MHz)

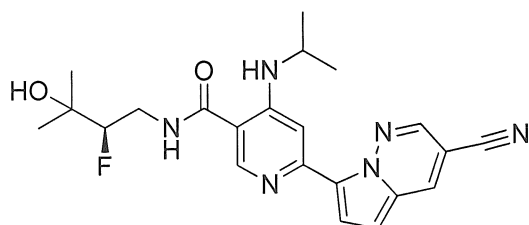
K_3PO_4	Trikali phosphat
KOtBu	Kali tert-butoxit
KOAc	Kali axetat
LCMS	Sắc ký lỏng-phổ khối
Li HMDS	Lithi bis(trimetylsilyl)amit
LiOH	Lithi hydroxit
LiI	Lithi iotua
LPS	Lipopolysacarit
M	Mol
m	Vạch đa
M+	Pic khối
M+H+	Pic khối + hydro
Me	Metyl
MeCN	Axetonitril
MeOH	Metanol (rượu metylic)
MeLi	Metyllithi
MeMgX	Metylmagie halogenua (thuốc tử Grignard), trong đó X là flo, clo, brom hoặc iot
Me ₆ Sn ₂	Hexametyldistannan (hexametylditin)
mg	Miligam
MgSO ₄	Magie sulfat
MHz	Megahertz
Min	Phút
ml/mL	Millilit

mM	Millimol
mmol	Millimol
MS	Phổ khối
MsCl	Mesyl clorua
NBS	N-bromosuccinimit
n-	Thông thường
nBu/Bu	n-butyl (butyl thông thường)
n-BuLi	n-butyl lithi
NaH	Natri hydrit
NaHCO ₃	Natri bicacbonat
NaN ₃	Natri azit
Na ₃ PO ₄	Trinatri phosphat
Na ₂ SO ₄	Natri sulfat
nL	Nanolit
nm	Nanomet
NMP	1-metylpyrolidin-2-on
NMR	Cộng hưởng từ hạt nhân
NP-40	Nonyl phenoxypolyetoxyletanol
Pd-PEPPSI TM -IPent	[1,3-bis(2,6-di-3-pentylphenyl)imidazol-2-yliden](3-clopyridyl)palladi(II) diclorua
Pen-Strep	Penixilin-Streptomycin (5000 đơn vị penixilin G muối natri, và 5000 µg streptomycin sulfat trong nước muối 0,85%)
Ph	Phenyl
q	Vạch bốn

q.s.	Vừa đủ để đạt đến chức năng đã định
RP	Pha đảo
RPMI	Môi trường của Roswell Park Memorial Institute
Rt	Nhiệt độ trong phòng
s	Vạch đơn
sat.	Bão hoà
Selectfluor®	1-clometyl-4-flo-1,4-diazoniabixyclo[2.2.2]octan bis (nhãn hiệu của Air Products and Chemicals)
SFC	Sắc ký lỏng siêu tới hạn
SiliaMetS® Thiol	Chất chống muối paladi dựa trên silic oxit, nhãn hiệu được đăng ký của Silicycle
T	Vạch ba
THF	Tetrahydrofuran
TFA	Axit trifloaxetic
XPhos Pd G3	(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) metansulfonat

1. Ví dụ so sánh A

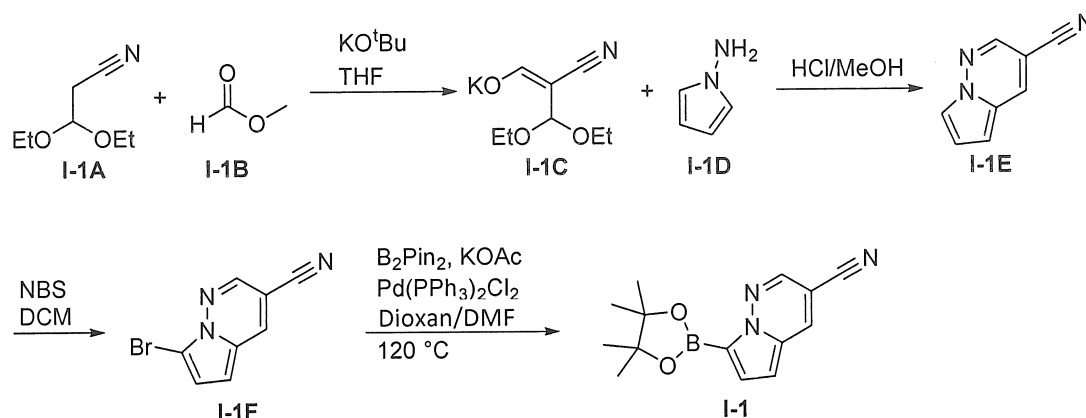
Ví dụ so sánh A được thể hiện như ví dụ 193 trong đơn quốc tế số PCT/US2016/038861, số công bố WO 2016/210036 A1. Công thức cấu tạo của Ví dụ so sánh A là:



Ví dụ A

2. Tổng hợp hợp chất trung gian

Điều chế hợp chất trung gian I-1:



Muối kali 3,3-dietoxy-2-formylpropionitril (I-1C):

Bổ sung 1,0 M kali tert-butoxit trong THF (2,2 L, 2,2 mol) vào dung dịch được khuấy chứa 3,3-dietoxypropan-nitril (**I-1A**, 283,80 g, 1,98 mol) và metyl format (**I-1B**, 148,80 g, 2,48 mol) trong THF khan (1,1 L) ở 10°C. Duy trì nhiệt độ trong khoảng từ 10°C đến 15°C trong suốt 45 phút khi bổ sung. Sau khi bổ sung xong, khuấy huyền phù đặc thu được trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường. Tiếp đó, bổ sung hexan (400 mL) vào và tiếp tục khuấy thêm 20 phút. Lọc huyền phù đặc và rửa bánh lọc bằng 1/1 hexan/THF và làm khô qua đêm ở 60°C trong lò sấy chân không để tạo ra **I-1C**. ¹H-NMR (CD₃OD) phù hợp với cấu trúc mong muốn.

Pyrolo[1,2-*b*] pyridazin-3-carbonitril (**I-1E**):

Huyền phù được khuấy chứa muối kali 3,3-dietoxy-2-formylpropionitril (**I-1C**, 5,10 g, 24,36 mmol) được làm lạnh xuống 0°C, và HCl đậm đặc (7,11 mL, 85,26 mmol) được bổ sung vào nhỏ giọt ở tốc độ sao cho nhiệt độ nội tại của phản ứng không vượt quá 20°C. Sau khi bổ sung xong, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này vào dung dịch chứa 1-aminopyrrol (**I-1D**, 1,00 g, 12,18 mmol) trong metanol (4,0 mL). Sau khi bổ sung xong, hồi lưu hỗn hợp phản ứng ở 90°C trong 2 giờ. Khi gia nhiệt hoàn thành, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và cô còn khoảng một nửa thể tích ban đầu. Bổ sung cẩn thận dung dịch natri bicacbonat bão hoà trong nước vào cạn thu được cho đến khi hết tạo bọt. Chiết dung dịch với hai phần etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ liên kết bằng natri sulfat, lọc, cô trong chân không, và tinh chế cạn thu được bằng sắc ký silicagel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan) để tạo ra **I-1E**.

¹H NMR (400 MHz, Clorofom-*d*) δ 8,16 - 8,03 (m, 2H), 7,93 (ddd, *J* = 2,6, 1,4, 0,6 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 4,5, 2,7 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 4,6, 1,4 Hz, 1H).

7-bromopyrolo[1,2-*b*] pyridazin-3-carbonitril (**I-1F**):

Bổ sung N-bromosuccinimide trong một phần vào dung dịch chứa pyrolo[1,2-*b*] pyridazin-3-carbonitril (**I-1E**, 840,0 mg, 5,9 mmol) trong MeCN (30 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, tiếp đó rót vào dung dịch natri bicacbonat bão hoà trong nước. Cô dung dịch trong chân không để loại bỏ axetonitril. Chiết lớp nước thu được bằng ba phần EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ liên kết bằng natri sulfat, lọc, cô trong chân không, và tinh chế bằng sắc ký silicagel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan) để tạo ra **I-1F**.

¹H NMR (400 MHz, Clorofom-*d*) δ 8,28 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H).

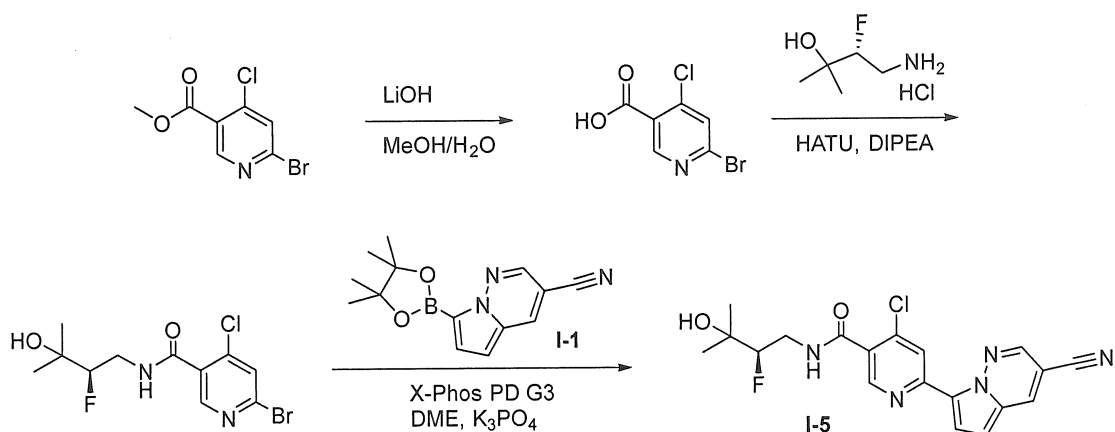
7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrolo[1,2-*b*]pyridazin-3-carbonitril (**I-1**):

Lọ vi sóng được nạp 7-bromopyrolo[1,2-*b*]pyridazin-3-carbonitril (**I-1F**, 416,5 mg, 1,9 mmol), bis(pinacolato)dibor (762,1 mg, 3,0 mmol), kali axetat (552,3 mg, 5,6

mmol), và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (65,8 mg, 0,094 mmol). Dioxan (8,0 mL) và DMF (4,0 mL) được Cloroform vào, và khử khí hỗn hợp phản ứng bằng cách sục khí argon trong 2 phút. Đậy kín lọ và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 120°C trong lò phản ứng vi sóng trong 60 phút. Sau khi làm nguội, lọc hỗn hợp phản ứng và cô trong chân không. Phân bố cạn thu được trong EtOAc và nước. Chiết lớp nước bằng phần thứ hai của EtOAc, và làm khô lớp hữu cơ liên kết bằng natri sulfat, lọc qua nút Celite, và cô trong chân không. Tinh chế cạn thu được bằng sắc ký silicagel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan) thu được **I-1**.

^1H NMR (400 MHz, Clorofom-*d*) δ 8,31 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 1,41 (s, 12H).

Điều chế hợp chất trung gian I-2:



Axit 6-bromo-4-clonicotinic. Bổ sung lithi hydroxit (2,93 g, 119,77 mmol) trong nước (68 mL) vào dung dịch chứa methyl 6-bromo-4-clonicotinat (15 g, 59,89 mmol) trong metanol (240 mL). Gia nhiệt dung dịch đến 43°C qua đêm và sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung axit clohydric trong nước (1M, 120 mL) vào và loại bỏ chất bay hơi trong chân không. Lọc huyền phù đặc thu được và rửa bằng H₂O để tạo ra axit 6-bromo-4-clonicotinic.

ES/MS: 238,0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,75 (s, 1H), 8,03 (s, 1H).

(R)-6-bromo-4-clo-N-(2-fluoro-3-hydroxy-3-methylbutyl)nicotinamit. Bổ sung HATU (6,27 g, 16,49 mmol), (R)-4-amino-3-fluoro-2-methylbutan-2-ol hydroclorua (2,4 g, 15,23 mmol), và N,N-diisopropyletylamin (5,62 ml, 32,26 mmol) vào dung dịch chứa

axit 6-bromo-4-clonicotinic (3 g, 12,69 mmol) trong DMF (42 mL). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó pha loãng bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch lithi clorua bão hoà trong nước (3 lần), tiếp đó làm khô bằng Na_2SO_4 , và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký silicagel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan) để tạo ra (R)-6-bromo-4-clo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit.

ES/MS: 341,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,88 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,28 (ddd, $J = 49,3, 9,4, 2,0$ Hz, 1H), 3,84 – 3,63 (m, 1H), 3,40 – 3,22 (m, 1H), 1,13 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H).

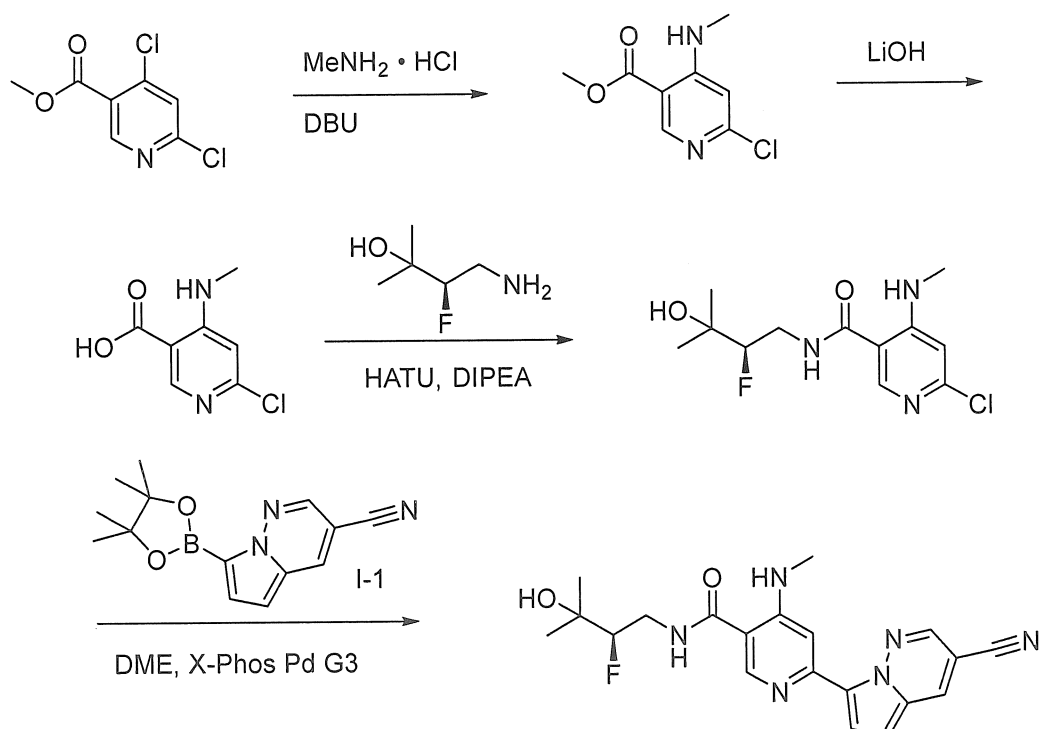
(R)-4-clo-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit (I-5). Bổ sung 7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carbonitril (0,24 g, 0,9 mmol), XPhos Pd G3 (0,05 g, 0,06 mmol), và trikali phosphat trong nước (2M, 0,59 mL, 1,18 mmol) vào dung dịch chứa (R)-6-bromo-4-clo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit (0,2 g, 0,59 mmol) trong DME (3,9 mL). Khử khí dung dịch thu được bằng argon và gia nhiệt đến 120°C trong 12 phút trong lò phản ứng vi sóng. Tinh chế hỗn hợp phản ứng thô bằng sắc ký silicagel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan) để tạo ra (R)-4-clo-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit.

ES/MS: 402,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

3. Quy trình ví dụ và ví dụ hợp chất

Quy trình 1: Ví dụ 1:

(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(metylamino)nicotinamit



Ví dụ 1

Metyl 6-clo-4-(metylamin)nicotinat: Bỏ sung 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-en (1,8 ml, 12,04 mmol) vào dung dịch chứa metyl 4,6-diclonicotinat (0,5 g, 2,43 mmol) và metylamin hydroclorua (0,82 g, 12,16 mmol) trong axetonitril (10 mL) và nước (0,3 mL). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Cô dung dịch đến khô trong chân không và pha loãng bằng etyl axetat. Rửa dung dịch thu được bằng nước và natri clorua trong nước. Làm khô lớp hữu cơ thu được bằng natri sulfat và cô trong chân không. Tinh chế chất thu được bằng sắc ký SiO_2 pha thông thường (dung môi rửa giải: etyl axetat / hexan) thu được sản phẩm mong muốn.

ES/MS: 201,180 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Axit 6-clo-4-(metylamin)nicotinic: bổ sung lithi hydroxit (0,12 g, 5,01 mmol) vào dung dịch chứa metyl 6-clo-4-(metylamin)nicotinat (0,38 g, 1,92 mmol) trong MeOH (10 mL), THF (5 mL), và nước (5 mL). Khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, trung hoà bằng HCl (1N, 5 mL), và cô đến khô trong chân không. Sử dụng chất thô thu được trong bước tiếp theo.

ES/MS: 187,070 ($\text{M}+\text{H}^+$).

(R)-6-clo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(metylamin)nicotinamit: Bỏ sung HATU (0,97 g, 2,55 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,5 ml, 8,61 mmol) vào

dung dịch chứa axit 6-clo-4-(metylamino)nicotinic (0,36 g, 1,92 mmol) và (R)-4-amino-3-flo-2-metylbutan-2-ol (0,31 g, 2,56 mmol) trong DMF (10 mL). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và pha loãng bằng etyl axetat. Rửa dung dịch bằng 5% lithi clorua trong nước (3 lần), làm khô bằng natri sulfat, và cô trong chân không. Tinh chế chất thu được bằng sắc ký SiO₂ pha thông thường (dung môi rửa giải: etyl axetat / hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn.

ES/MS: 290,472 (M+H⁺).

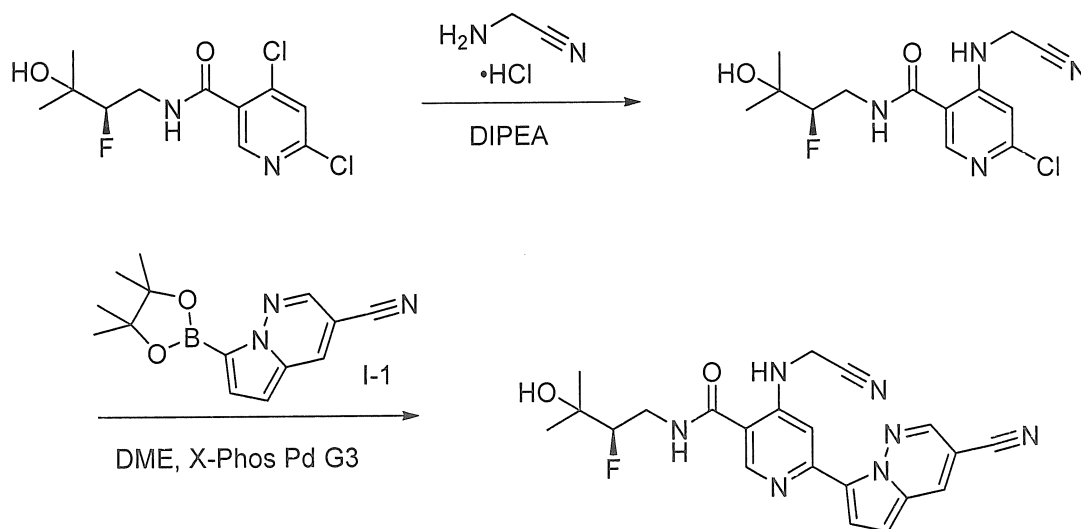
(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(metylamino)nicotinamit: Bổ sung kali phosphat trong nước (2M, 0,10 mL, 0,20 mmol) vào dung dịch chứa (R)-6-clo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(metylamino)nicotinamit (30 mg, 0,10 mmol), 7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carbonitril (39 mg, 0,15 mmol) và Xphos Pd G3 (9 mg, 0,011 mmol) trong DME (1 mL). Khử khí dung dịch thu được bằng argon trong 2 phút và gia nhiệt trong điều kiện vi sóng trong 20 phút ở 120°C. Lọc hỗn hợp phản ứng và rửa chất rắn thu được bằng DMF. Tiếp đó cô dịch lọc trong chân không và tinh chế chất thô bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) thu được sản phẩm dưới dạng muối trifloaxetat.

ES/MS: 397,283 (M+H⁺).

¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,93 (ddd, J = 36,4, 14,5, 2,2 Hz, 1H), 3,48 (ddd, J = 16,2, 14,5, 9,4 Hz, 1H), 3,19 (s, 3H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).

Quy trình 2: Ví dụ 2:

(R)-4-((xyanometyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit



Ví dụ 2

(R)-6-clo-4-((xyanometyl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit: Bổ sung N,N-diisopropyletylamin (0,2 mL, 1,12 mmol) vào huyền phù đặc chứa (R)-4,6-diclo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit (100 mg, 0,34 mmol) và aminoaxetonitril hydroclorua (47,03mg, 0,51mmol) trong DMA (1 mL). Tiếp đó gia nhiệt dung dịch thu được trong điều kiện vi sóng trong 30 phút ở 150°C. Bổ sung aminoaxetonitril hydroclorua bổ sung (47,03mg, 0,51mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,2 mL, 1,12 mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng trong điều kiện nhiệt trong 16 giờ ở 130°C. Làm nguội dung dịch đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng etyl axetat. Lọc huyền phù thu được và rửa chất rắn bằng EtOAc. Gộp dịch lọc thu được và rửa bằng amoniac clorua trong nước. Làm khô lớp hữu cơ thu được bằng magie sulfat và cô trong chân không. Tinh chế chất thu được bằng sắc ký SiO₂ pha thông thường (dung môi rửa giải: etyl axetat / hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn.

ES/MS: 315,159 (M+H⁺).

(R)-4-((xyanometyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit: Bổ sung kali phosphat trong nước (2M, 0,17 mL, 0,34 mmol) vào dung dịch chứa (R)-6-clo-4-((xyanometyl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit (53 mg, 0,17 mmol), 7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-

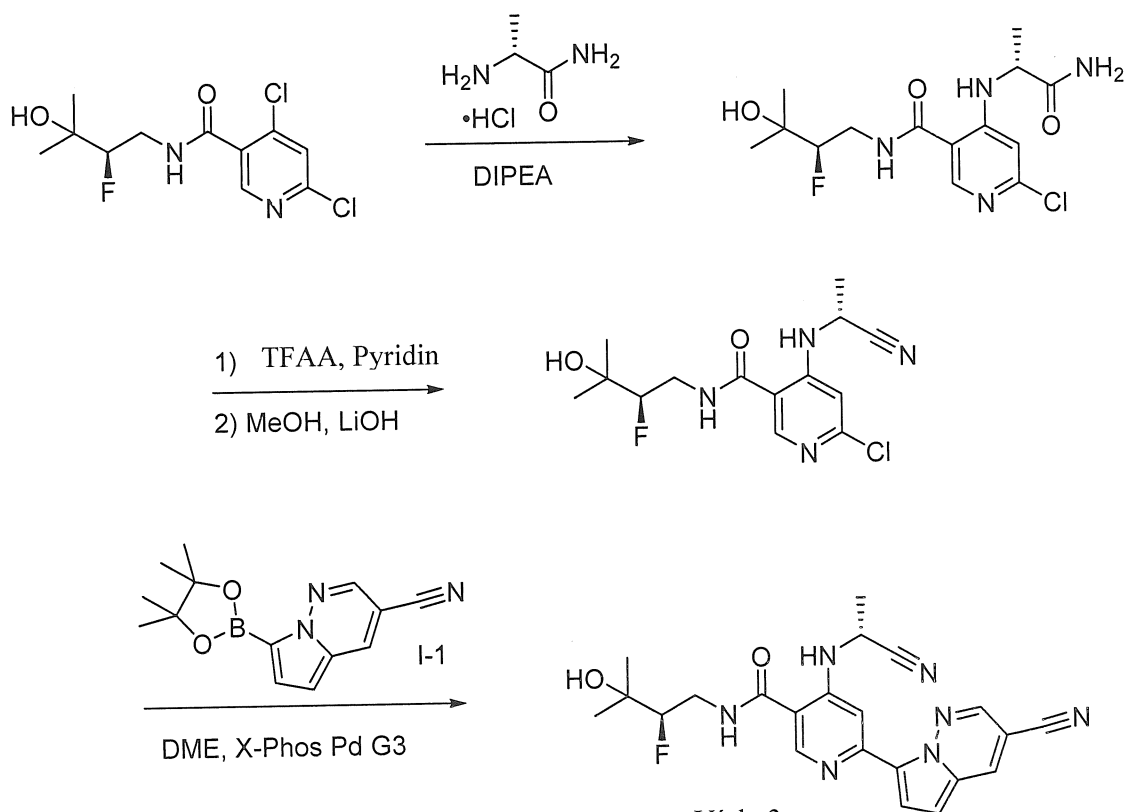
dioxaborolan-2-yl)pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carbonitril (68 mg, 0,25 mmol) và Xphos Pd G3 (16 mg, 0,019 mmol) trong DME (2 mL). Khử khí dung dịch thu được bằng argon trong 2 phút và gia nhiệt trong điều kiện vi sóng trong 20 phút ở 120°C. Lọc hỗn hợp phản ứng và rửa chất rắn thu được bằng DMF và MeOH. Tiếp đó cô dịch lọc trong chân không và tinh chế chất thô bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để thu được sản phẩm dưới dạng muối trifloaxetat. Tiếp đó tinh chế chất này bằng sắc ký SiO₂ pha thông thường (dung môi rửa giải: metanol / diclometan) và đông khô từ axetonitril và nước (0,1% axit trifloaxetic) để tạo ra sản phẩm mong muốn.

ES/MS: 422,250 (M+H⁺).

¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,79 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 8,10 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,25 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,46 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,2 Hz, 1H), 3,98 (ddd, J = 36,6, 14,5, 2,2 Hz, 1H), 3,60 – 3,41 (m, 1H), 1,31 (d, J = 1,7 Hz, 6H).

Quy trình 3: Ví dụ 3:

4-(((R)-1-xynoetyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit



Ví dụ 3

4-(((R)-1-amino-1-oxopropan-2-yl)amino)-6-clo-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit: Bỏ sung N,N-diisopropyletylamin (0,6 mL, 3,37 mmol) vào huyền phù đặc chứa (R)-4,6-diclo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit (200 mg, 0,68 mmol) và (R)-2-aminopropanamit hydroclorua (172 mg, 1,38 mmol) trong DMA (3 mL). Tiếp đó gia nhiệt dung dịch thu được trong điều kiện vi sóng trong 60 phút ở 150°C. Tinh chế chất thu được bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) thu được sản phẩm dưới dạng muối trifloaxetat.

ES/MS: 347,521 (M+H⁺).

Bảng 1: Hợp chất

Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
1	397,3	1	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(metylamin)nicotinamit
2	422,3	2	(R)-4-((xyanometyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
3	436,4	3	4-(((R)-1-xyanoetyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
4	436,3	3	4-(((S)-1-xyanoetyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
5	450,4	3	4-(((R)-1-xyanopropyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit

Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
6	450,3	3	4-(((S)-1-xyanopropyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
7	436,5	2	(R)-4-((2-xyanoetyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
8	450,7	2	(R)-4-((3-xyanopropyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
9	450,5	3	(R)-4-((2-xyanopropan-2-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
10	448,5	2	(R)-4-((1-xyanoxyclopropyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit

Bảng 2: Dữ liệu NMR của hợp chất lấy làm ví dụ

Hợp chất	¹ H-NMR
1	¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,93 (ddd, J = 36,4, 14,5, 2,2 Hz, 1H), 3,48 (ddd, J = 16,2, 14,5, 9,4 Hz, 1H), 3,19 (s, 3H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H)
2	¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,79 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 8,10 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,25 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,46 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,2 Hz, 1H), 3,98 (ddd, J = 36,6, 14,5, 2,2 Hz, 1H), 3,60 – 3,41 (m, 1H), 1,31 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
3	¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,79 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,26 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,15 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,97 (ddd, J = 36,4, 14,6, 2,2 Hz, 1H), 3,54 (ddd, J = 16,2, 14,5, 9,3 Hz, 1H), 1,85 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (d, J = 1,7 Hz, 6H)
4	¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,79 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,26 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,15 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,46 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,2 Hz, 1H), 3,99 (ddd, J = 36,3, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,60 – 3,43 (m, 1H), 1,85 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
5	¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,77 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 5,2, 1,4 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 5,1, 1,4 Hz, 1H), 5,05 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,45 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,94 (ddd, J = 36,5, 14,6, 2,3 Hz, 1H), 3,52 (td, J = 15,2, 9,3 Hz, 1H), 2,17 (p, J = 7,2 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,25 (td, J = 7,4, 1,4 Hz, 3H).
6	¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,71 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,93 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,43 (ddd, J = 49,0, 9,2, 2,4 Hz, 1H), 4,09 – 3,80 (m, 1H), 3,49 (ddd, J = 15,8, 14,3, 9,7 Hz, 1H), 2,14 (p, J = 7,2 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 1,8 Hz, 6H), 1,27 – 1,18 (m, 3H).
7	¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,78 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,09 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,24 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,46 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,2 Hz, 1H), 4,10 – 3,85 (m, 3H), 3,52 (ddd, J = 16,2, 14,5, 9,4 Hz, 1H), 2,97 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,31 (d, J = 1,7 Hz, 6H).

Hợp chất	¹ H-NMR
8	¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,78 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,05 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,24 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,45 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,2 Hz, 1H), 3,97 (ddd, J = 36,3, 14,6, 2,2 Hz, 1H), 3,74 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,51 (ddd, J = 16,2, 14,6, 9,3 Hz, 1H), 2,67 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,13 (p, J = 7,0 Hz, 2H), 1,31 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
9	¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,78 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,46 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 3,96 (ddd, J = 36,5, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,53 (ddd, J = 16,1, 14,6, 9,4 Hz, 1H), 1,98 (s, 6H), 1,31 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
10	¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,77 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,04 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,43 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,94 (ddd, J = 36,3, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,49 (ddd, J = 16,2, 14,6, 9,3 Hz, 1H), 1,97 – 1,84 (m, 2H), 1,64 – 1,53 (m, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).

Thử nghiệm sinh học

Thực hiện thử nghiệm sinh học để xác định hoạt tính kháng lại TNFα và IRAK4. Như tóm tắt trong Bảng 3, hợp chất thử nghiệm là chất ức chế IRAK4.

Quy trình thử nghiệm dựa trên tế bào TNFα bạch cầu đơn nhân IRAK4:

Bạch cầu đơn nhân của người được bảo quản đông lạnh (Stem Cell Technologies) được làm tan, pha loãng trong RPMI với môi trường GlutaMAX™ (Gibco® 200mM L-alanyl-L-glutamin) (10mM HEPES, 1X Pen-Strep, 55 μM β-mercaptoethanol, 1 mM Natri pyruvat) có chứa 10% FBS đến 0,125 X10⁶ tế bào/ml và thu hồi ở 37°C trong 2 giờ. Tiếp đó hỗn dịch tế bào được cấy ở mật độ 5000 tế bào/lỗ vào đĩa đáy trong suốt Greiner 384 lỗ màu đen. Đĩa được cấy được chắm trước hợp chất thử nghiệm và pha loãng theo bậc trong DMSO trong đó cho vào 40 nL/lỗ bằng cách sử dụng dụng cụ đóng chất lỏng âm thanh Echo 550 (Labcyte®) cho nồng độ DMSO cuối cùng bằng 0,1%. Xử lý tế bào đã cấy bằng hợp chất trong 1 giờ ở 37°C. Tiếp đó kích thích tế bào bằng 50 pg/ml LPS (Sigma) ngoại trừ cột cấy bên ngoài được sử dụng cho lỗ đối chứng tế bào không được kích thích. Ủ tế bào thêm 4 giờ ở 37°C. Tiếp đó quay tách tế bào ra khỏi môi trường và lấy 5 μl mẫu và phân tích hàm lượng TNFα tổng cộng bằng cách sử dụng hệ thống phát hiện TNFα của TR-FRET (CisBio). Hệ thống này sử dụng hai kháng thể

được đánh dấu (cryptate và XL665) mà gắn kết hai epitop khác nhau của phân tử TNF α và sản sinh tín hiệu FRET tỷ lệ với nồng độ của TNF α trong mẫu. Kháng thể phát hiện được trộn 50:50 và 5 μ L được phân vào mỗi lỗ. Đặt các đĩa bằng nắp trong suốt và ủ ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sáng hôm sau, đọc đĩa bằng cách sử dụng thiết bị đọc đa đánh dấu Envision 2103 (Envision 2103 Multilabeled) (PerkinElmer) với sự kích hoạt/phát xạ /phát xạ FRET ở tương ứng 340 nm/615 nm/665 nm. Cường độ huỳnh quang ở bước sóng phát xạ 615 nm và 665 nm được biểu thị theo tỷ lệ (665 nm/615 nm). % đối chứng được tính như sau:

$$\% \text{ đối chứng} = 100 \times (\text{tỷ lệ mẫu} - \text{tỷ lệ 0\% kích thích}) / (\text{tỷ lệ 100\% kích thích} - \text{tỷ lệ 0\% kích thích})$$

trong đó tế bào không được kích thích (0% kích thích) là đối chứng âm và tế bào được kích thích (100% kích thích) được sử dụng làm đối chứng dương.

Quy trình thử nghiệm sinh hoá IRAK4:

Đo xác định hoạt tính enzym IRAK4 (Carna Biosciences, Chuo-ku, Kobe, Nhật Bản) bằng cách phát hiện sự tạo thành cơ chất peptit được phosphoryl hoá bằng cách sử dụng kháng thể kháng lại cơ chất peptit được phosphoryl hoá. Đây là thử nghiệm miễn dịch chuyển năng lượng cộng hưởng huỳnh quang phân giải-thời gian (TR-FRET), dựa trên thử nghiệm STK1 KinEASE (Cisbio, Bedford, Massachusetts). Thử nghiệm này được thiết kế dưới dạng thử nghiệm điểm cuối hai-bước đơn giản (phản ứng enzym 5 μ l tiếp theo là 5 μ l dung dịch dừng và phát hiện) được thực hiện trong đĩa ProxiPlate-384 Plus (Perkin Elmer, Waltham, Massachusetts). Staurosporin, chất ức chế kinaza không chọn lọc được sử dụng làm đối chứng dương. Hợp chất được pha loãng trong DMSO được chấm vào đĩa 384 lỗ bằng cách sử dụng hệ thống thao tác chất lỏng (Liquid Handling System) Labcyte® Echo 550 trước khi bổ sung enzym IRAK4 và cơ chất peptit vào. Cho dung dịch phản ứng vào bằng cách sử dụng Multi-Flo (Bio-Tek Instruments). Ủ enzym và dung dịch peptit với hợp chất trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng trước khi khơi mào phản ứng bằng cách bổ sung ATP vào. 5 μ l hỗn hợp phản ứng chuẩn có chứa 500 μ M ATP, 2 μ M peptit (STK1 Peptide), 0,75 nM IRAK4 trong đệm phản ứng (50 mM HEPES, pH=7,0, 0,02% NaN₃, 0,01% BSA, 0,1 mM Orthovanadate, 5 mM MgCl₂, 0,025% NP-40, 1mM DTT). Sau 120 phút ủ ở nhiệt độ trong phòng, 5 μ l dung dịch dừng và phát hiện (1:100 dung dịch kháng thể kháng-peptit được phosphoryl

hoá được đánh dấu-Cryptate và 125 nM Tracer trong 50mM đệm phát hiện HEPES pH 7,0 có chứa đủ EDTA) được bổ sung vào. Sau đó, ủ tiếp đĩa trong 60 phút ở nhiệt độ trong phòng và đọc trên thiết bị đọc đĩa Envision 2103 đã đánh dấu (PerkinElmer) với kích hoạt/phát xạ/phát xạ FRET tương ứng ở 340nm/615nm/665nm. Cường độ huỳnh quang ở bước sóng phát xạ 615nm và 665nm được biểu thị theo tỷ lệ (665nm/615nm). % ức chế được tính như sau:

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

Giá trị 0% ức chế lấy từ lỗ đối chứng không có chất ức chế. Giá trị 100% ức chế lấy từ lỗ đối chứng có chứa lượng bão hoà của chất ức chế đã biết staurosporine.

Độ ổn định ở gan

Độ ổn định chuyển hoá ở tế bào gan được bảo quản lạnh: môi trường HT hoàn toàn được điều chế bằng cách bổ sung 1 mL hỗn hợp kháng sinh Torpedo vào 45 mL môi trường InVitroGRO™ HT. Môi trường KHB được bổ sung gồm có đệm KrebsHenseleit với amikacin (84 µg/mL), canxi clorua (1 mM), gentamixin (84 µg/mL), HEPES (20 mM), axit heptanoic (4,2 µM) và natri bicarbonat (28,5 mM) và điều chỉnh độ pH đến 7,4 ở 37°C sử dụng 1 M NaOH hoặc 1 M HCl. Tế bào gan của người được bảo quản lạnh được gộp từ 10 người cho trưởng thành (Celsis, Lot: HBZ).

Lọ có chứa tế bào gan của người được bảo quản lạnh được lấy ra khỏi nitơ lỏng và ngay lập tức nhúng vào bể nước 37°C. Lắc lọ nhẹ nhàng cho đến khi phần chứa bên trong lọ tan chảy và ngay lập tức đổ vào 48 mL môi trường HT hoàn toàn trong bình nón 50 mL. Tế bào còn lại trong lọ được tạo hỗn dịch lại với 1,0 mL môi trường HT hoàn toàn đã được làm ấm trước và thêm vào bình nón. Đậy bình và sau đó lắc ngược nhẹ nhàng vài lần để tạo hỗn dịch lại tế bào gan. Ly tâm hỗn dịch tế bào ở 50 x g ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút và loại bỏ phần dịch nổi. Làm lỏng pelet tế bào bằng cách xoay nhẹ nhàng ống ly tâm và bổ sung môi trường KHB được bổ sung vào để đạt được mật độ đích 2×10^6 tế bào/mL. Xác định số lượng tế bào tổng cộng và tỷ lệ tế bào sống sót bằng loại trừ chất nhuộm màu xanh Trypan bằng cách sử dụng huyết cầu kế.

Để ủ, dịch mẫu của hỗn dịch tế bào gan (250 µL có chứa 500000 tế bào) được bổ sung vào 250 µL chứa 2 µM hợp chất thử nghiệm hoặc đối chứng ổn định chuyển hoá

trong KHB được bổ sung trong lỗ sao hai bản trong đĩa 24-lỗ. Nồng độ cuối cùng trong dịch ủ là 1×10^6 tế bào/mL và $1 \mu\text{M}$ hợp chất thử nghiệm. 7-hydroxycoumarin và testosterone, hợp chất đã biết là bị chuyển hoá hiệu quả bởi tế bào gan, được sử dụng làm đối chứng dương trong dịch ủ song song (nồng độ cuối cùng $2 \mu\text{M}$ của mỗi hợp chất). Ủ kèm theo lắc nhẹ ở 37°C trong khí quyển ẩm gồm 95% không khí/5% CO_2 (thể tích/thể tích). Lấy dịch mẫu ($50 \mu\text{L}$) sau 0, 1, 3, và 6 giờ và bổ sung vào $100 \mu\text{L}$ dung dịch dập tắt IS/Q. Sau khi kết thúc, bổ sung vào $150 \mu\text{L}$ nước, ly tâm đĩa ở $3000 \times g$ trong 10 phút, và phân tích dịch mẫu của dịch nổi trên máy đo phổ khối Micromass Quattro Premier kết hợp với hệ thống HPLC Agilent xê-ri 1200 với thiết bị lấy mẫu tự động Leap Technologies HTC PAL như mô tả dưới đây.

Sắc ký lỏng – phổ khối: xác định lượng hợp chất thử nghiệm và đối chứng ổn định chuyển hoá bằng tỷ lệ diện tích pic chất phân tích/chuẩn nội (PAR) được đo xác định trên máy đo phổ khối mạch bốn cực bộ ba tandem Micromass Quattro Premier XL kết hợp với hệ thống HPLC Agilent xê-ri 1200 với thiết bị lấy mẫu tự động Leap Technologies HTC PAL. Cột được sử dụng là Phenomenex® MercuryMS™, Synergi Max-RP (cỡ lỗ 100 Å, cỡ hạt $2,5 \mu\text{m}$, $20 \times 2,0 \text{ mm}$). Pha động A gồm có 0,2% (thể tích/thể tích) axit formic trong 99% nước/1% axetonitril (thể tích/thể tích). Pha động B gồm có 0,2% (thể tích/thể tích) axit formic trong 5% nước/95% axetonitril (thể tích/thể tích). Rửa giải bằng một loạt gradien tuyến tính: điều kiện ban đầu 0% B, giữ trong 30 giây, tiếp đó gia tăng đến 100% B trong 90 giây, và tiếp đó quay về điều kiện ban đầu trong 1 giây. Hệ thống được để cân bằng lại trong tối thiểu 60 giây giữa các lần tiêm mẫu. Thể tích tiêm mẫu là $10 \mu\text{L}$.

Gắn kết protein huyết tương LTP:

Dung dịch gốc chứa hợp chất thử nghiệm trong dimethyl sulfoxit (DMSO) có nồng độ cuối cùng 10 mM được pha và sử dụng trong tất cả các thử nghiệm.

Hóa chất có sẵn trên thị trường của Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) và VWR (West Chester, PA). Môi trường nuôi cấy tế bào (CCM) là môi trường Eagle được cải biến của Gibco Dulbecco (DMEM) với 10% (thể tích/thể tích) huyết thanh bào thai bò.

Thử nghiệm thẩm tách cân bằng: huyết tương được gộp lại (từ ít nhất 3 nam/con đực và 3 nữ/con cái) từ người, chó béc-giê, chuột Sprague-Dawley, khỉ cynomolgus, và khỉ rhesus. Natri EDTA được sử dụng làm chất chống đông.

Thực hiện thẩm tách cân bằng cạnh tranh ở 37°C bằng cách sử dụng huyết tương của người cạnh tranh với CCM có chứa 10% FBS, cả hai bên ma trận được pha mẫu ở nồng độ cuối cùng là 2 μ M. Trước khi nghiên cứu, màng thẩm tách được ngâm khoảng 1 giờ trong đệm phosphat 0,133 M, pH=7,4. Huyết tương đã pha mẫu (1 mL) và CCM (1 mL) được cho vào hai phía đối diện của ô thẩm tách đã lắp ghép. Để đánh giá mức thu hồi, sau thời gian cân bằng 24-giờ trong bể nước 37°C, mẫu huyết tương được tháo vào ống nghiệm polypropylen đã cân trước có chứa 1 mL CCM (không có hợp chất) và mẫu CCM được tháo vào ống nghiệm đã cân trước có chứa 1 mL huyết tương trắng liên quan. Đo xác định trọng lượng huyết tương và CCM sau thẩm tách và ghi số liệu để tính toán.

Sắc ký lỏng - phổ khối:

Xác định lượng hợp chất thử nghiệm bằng tỷ lệ diện tích pic chất phân tích/chuẩn nội (PAR) được đo xác định trên máy đo phổ khối Q-Exactive kết hợp với hệ thống HPLC Agilent xê-ri 1260 với thiết bị lấy mẫu tự động Leap Technologies HTC PAL. Pha động A gồm có 0,2% (thể tích/thể tích) axit formic trong 99% nước/1% axetonitril (thể tích/thể tích). Pha động B gồm có 0,2% (thể tích/thể tích) axit formic trong 5% nước/95% axetonitril (thể tích/thể tích). Thể tích tiêm mẫu là 10 μ L.

Xác định pK_a:

Pha mẫu: Dung dịch gốc chứa hợp chất thử nghiệm trong dimetyl sulfoxit (DMSO) có nồng độ cuối cùng 10 mM được pha và sử dụng trong tất cả các thí nghiệm. Dung dịch gốc DMSO được làm tan, quay, và siêu âm trong bể nước 40°C để tạo thuận lợi cho quá trình hoà tan.

Phân tích pK_a: 10mM dung dịch gốc DMSO được pha loãng 100 lần bằng 10mM HCl cho nồng độ hợp chất cuối cùng là 100 μ M và 1% DMSO. Hợp chất tiếp đó được chuyển vào 24 lỗ kế tiếp của đĩa PCR 96 lỗ để phân tích bằng phương pháp trong nước. Đối với hợp chất mà không cho dữ liệu chất lượng cao trong phương pháp trong nước,

pha loãng 10mM dung dịch gốc DMSO 100 lần bằng 2mM HCl và metanol, sao cho nồng độ cuối cùng của metanol là 60%, nồng độ hợp chất là 100 μ m, và nồng độ DMSO là 1%. Chuyển hợp chất vào 24 lỗ kế tiếp của đĩa 96 để phân tích bằng cách sử dụng phương pháp đồng dung môi.

Phân tích: tất cả dữ liệu thu được bằng cách sử dụng pKa PRO Analyzer (AATI, Ames, IA). Đối với phương pháp trong nước, thực hiện tách điện di song song theo 24 giá trị pH khác nhau, cho chỉ số trực tiếp điện tích hợp chất tổng thể theo độ pH. Hợp chất được phát hiện bằng UV ở 228nm. Khoảng cách độ pH trung bình giữa các điểm đệm là 0,4 đơn vị pH bao trùm khoảng độ pH thông thường là từ 1,7 đến 11,2.

Phương pháp đồng dung môi là thích hợp để phân tích hợp chất có độ tan trong nước thấp (thông thường độ tan thực chất được dự đoán là < 10 μ g/ml). Khoảng cách độ pH trung bình giữa các điểm đệm là 0,4 đơn vị pH bao trùm khoảng độ pH nằm trong khoảng từ 1,7 đến 11,2. Thực hiện bốn lần chạy CE kế tiếp cho mỗi hợp chất bắt đầu với 60% đệm đồng-dung môi và giảm xuống 30% đệm đồng-dung môi.

Norfloxacin được sử dụng làm chuẩn chỉ thị-năng suất vận hành hàng ngày.

Tính toán kết quả: Tổng số giá trị pKa được dự đoán bằng cách liên hệ giữa độ linh động và trọng lượng phân tử hợp chất bằng cách sử dụng phần mềm pKa Estimator® (AATI, Ames, IA).

Thử nghiệm hERG được tự động hoá ở Charles River - Cleveland (trước đây là ChanTest)

Thử nghiệm FASTPatch® (Charles River,) được sử dụng để xác định tác dụng *in vitro* của hợp chất khác nhau trên kênh kali hERG được clon được mã hoá bởi gen KCNH2 và được biểu hiện ổn định ở tế bào HEK293T. Pha chế phẩm chất dẫn, chất thử nghiệm và chất đối chứng bằng cách pha loãng dung dịch gốc DMSO trong HB-PS (dung dịch nước muối sinh lý được đệm-HEPES), và cho vào tế bào bằng hệ thống pipet robot QPatch đến nồng độ cuối cùng là 0,3% DMSO. Nồng độ cuối cùng hợp chất thử nghiệm 0,3, 1, 3, 10 và 30 μ M được áp dụng cho tế bào ($n \geq 3$, trong đó n = số lượng tế bào/nồng độ) theo thứ tự tăng dần trong khoảng cách ít nhất ba phút phân cách bởi trao đổi dung dịch. Đối chứng dương tính, 50 nM Cisparide, được áp dụng theo cách tương

tự. Dòng điện màng tế bào được ghi nhận ở nhiệt độ trong phòng với tối đa 48 bộ khuếch đại kẹp đệm song song trong hệ thống QPatch HT® hoặc QPatch HTX®, và chỉ tế bào có số đo toàn bộ-tế bào được thẩm định (điện trở ‘seal’ $\geq 200 \text{ M}\Omega$ và dòng điện rò rỉ $\leq 25\%$ dòng điện kênh) được sử dụng. Khởi đầu và phong bế dòng điện hERG được đo bằng cách sử dụng kiểu điện thế kích thích gồm xung điện sơ bộ 500 ms đến -40 mV, xung điện hoạt hoá 2-giây đến +40 mV, tiếp đó xung điện thử nghiệm 2-giây đến -40 mV. Kiểu xung điện được lặp lại liên tục ở khoảng cách 10-giây từ điện thế giữ -80 mV. Thực hiện phân tích TurboSol đối với độ tan của hợp chất thử nghiệm đối với mỗi nồng độ được thử nghiệm bằng cách sử dụng thiết bị đọc Nephelostar đo xác định tán xạ ánh sáng từ nguồn laze 635 nm. Dựa trên thí nghiệm thẩm định, tán xạ ánh sáng hơn bốn lần mức nền được coi là chỉ ra sự có mặt của hạt trong hỗn dịch.

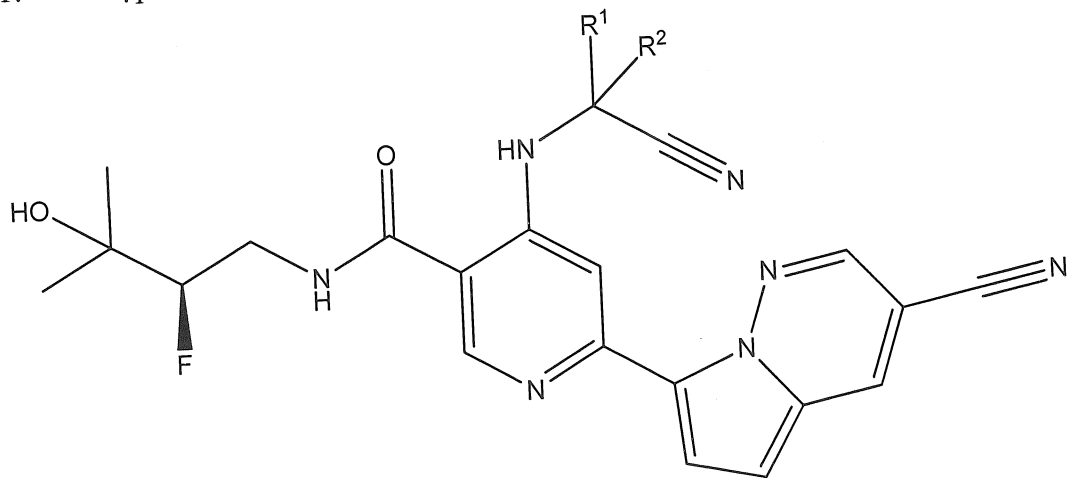
Kết quả từ thử nghiệm *in vitro* được trình bày trong Bảng 3, dưới đây:

Bảng 3

Hợp chất	IC ₅₀ HTRF (nM)	EC ₅₀ TNF (nM)	Protein EC ₅₀ được điều chỉnh TNF (nM)	Độ ổn định với tế bào gan của người (L/h/kg)	pK _a	hERG IC ₅₀ (uM)
A	<1	23	504	0,20	6,1	3,9
1	2	50	383	0,05	6,6	1,7
2	<1	19	232	0,13	5,1	>10
3	<1	14	191	0,08	4,9	>30
4	2	115				
5	1	60				
6	5	267				
7		164				
8	<1	33		0,14	5,9	3,5
9	<1	49		0,26	4,8	
10	<1	35		0.22		

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (II):



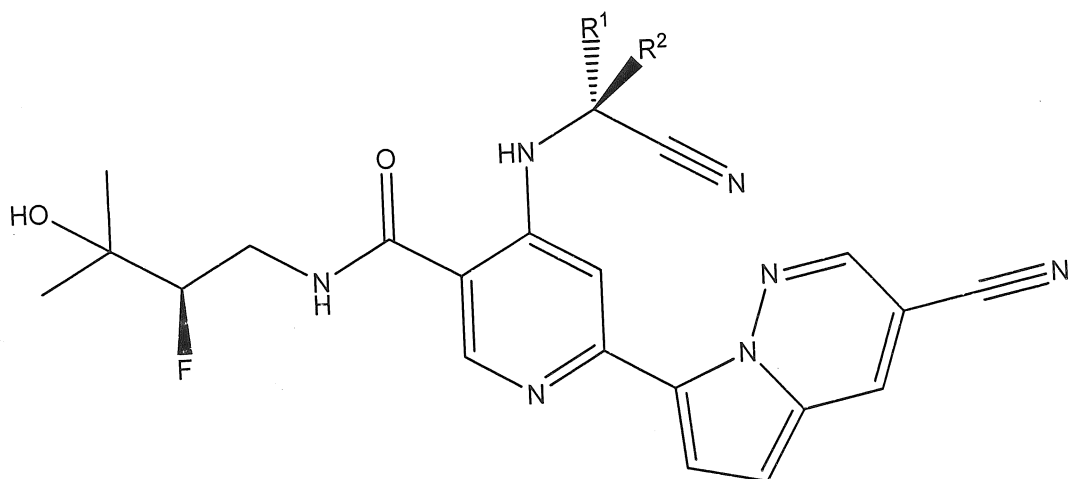
(II)

hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân cấu trúc của nó, trong đó:

R^1 là H, D hoặc methyl, R^2 là H, D hoặc methyl, hoặc

R^1 và R^2 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn với, tạo thành xyclopropyl.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là H.
3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là methyl.
4. Hợp chất có công thức III:



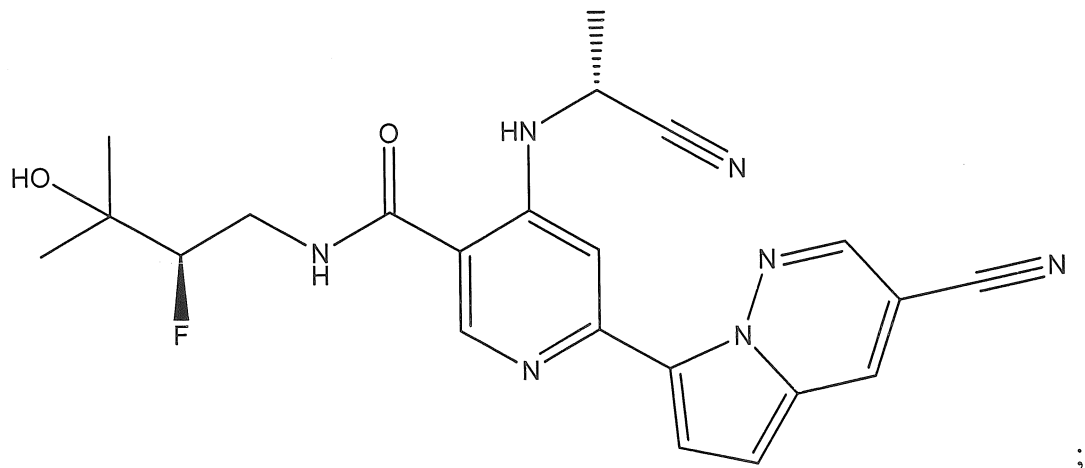
(III)

hoặc muối được dụng, chất tương tự được đơ-tê-ri hoá của nó, trong đó:

R^1 là H, D hoặc methyl; và

R² là H, D hoặc metyl.

5. Hợp chất



hoặc muối dược dụng của nó.

6. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, hoặc muối dược dụng của nó, cùng với chất mang dược dụng.