



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

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

(11)



1-0041583

(51)^{2020.01} C07D 413/14; A61P 29/00; C07D
413/12; A61K 31/553; A61P 37/02

(13) B

(21) 1-2020-06857

(22) 02/05/2019

(86) PCT/US2019/030473 02/05/2019

(87) WO 2019/213445 07/11/2019

(30) 62/666,452 03/05/2018 US

(45) 25/11/2024 440

(43) 26/04/2021 397

(73) RIGEL PHARMACEUTICALS, INC. (US)

1180 Veterans Boulevard, South San Francisco, California 94080, United States of America

(72) DARWISH, Ihab (US); YU, Jiaxin (US); CHEN, Yan (US); MASUDA, Esteban (US); TAYLOR, Vanessa (GB).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT ỨC CHẾ RIP1, DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY VÀ
PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất ức chế kinaza, như hợp chất ức chế protein 1 kinaza tương tác thụ thể (RIP1), cũng như dược phẩm và dạng kết hợp chứa các hợp chất ức chế này. Các hợp chất, dược phẩm, và/hoặc dạng kết hợp được bộc lộ có thể được sử dụng để ức chế RIP1 kinaza *in vivo* hoặc *ex vivo*, và cũng có thể điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh liên quan đến kinaza, cụ thể là bệnh hoặc tình trạng bệnh liên quan đến RIP1.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

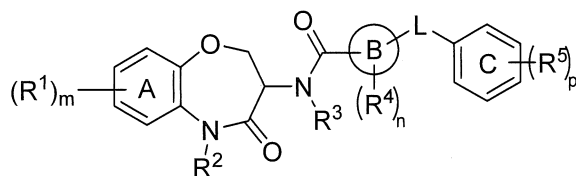
Sáng chế đề cập đến hợp chất và phương pháp tạo ra và sử dụng hợp chất này, như để ức chế protein 1 kinaza tương tác thụ thể ("RIP1"), và để điều trị bệnh và/hoặc tình trạng bệnh liên quan đến RIP1.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Protein 1 kinaza tương tác thụ thể (được đề cập ở đây là "RIP1") thuộc họ giống tyrosin kinaza và là protein serin/threonin kinaza liên quan đến truyền tín hiệu miễn dịch bẩm sinh. RIP1 đóng vai trò trung tâm trong việc điều hòa sự truyền tín hiệu tế bào và vai trò của nó trong sự chết tế bào theo chương trình đã được liên kết với nhiều loại bệnh viêm khác nhau, như bệnh viêm ruột, bệnh vẩy nến, và các bệnh và/hoặc tình trạng bệnh khác liên quan đến chứng viêm và/hoặc chết tế bào hoại tử.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế bộc lộ các phương án hợp chất có Công thức I



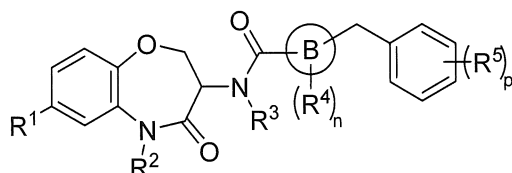
Công thức I,

hoặc muối dược dụng của nó. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ nhận biết rằng hợp chất nằm trong phạm vi của Công thức I cũng bao gồm các đồng phân lập thể, N-oxit, chất hỗ biến, hydrat, solvat, đồng vị, và/hoặc tiền dược chất của chúng.

Tham chiếu đến Công thức I, vòng B là heteroaryl có 5 cạnh; L là cầu nối béo C₁₋₁₀; R¹ là R^a hoặc R^b trong đó ít nhất một R¹ là R^b; mỗi góc trong số R² và R³ độc lập là R^a; mỗi R⁴ và mỗi R⁵ độc lập là R^a hoặc R^b; R^a độc lập đối với mỗi lần xuất hiện là H, D, nhóm béo C₁₋₁₀, hoặc vòng béo C₁₋₁₀; R^b độc lập đối với mỗi lần xuất hiện là halogen hoặc -NR^dR^d trong đó (i) mỗi R^d độc lập là R^a hoặc R^e; hoặc (ii) hai nhóm R^d

cùng với nitơ được gắn với nó tạo thành nhóm dị vòng C₃₋₁₀; R^e độc lập đối với mỗi lần xuất hiện là -OR^a, -NR^a, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆haloalkyl, C₁₋₆heteroalkyl, C₃₋₆cycloalkyl, hoặc hai nhóm R^e nối với nhau tạo thành nhóm dị vòng C₃₋₁₀ với nhóm R^b mà hai nhóm R^e được liên kết với nó; m bằng từ 1 đến 4, như 1, 2, 3, hoặc 4, với các phương án cụ thể là 1 hoặc 2; n bằng 0, 1 hoặc 2; và p bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5.

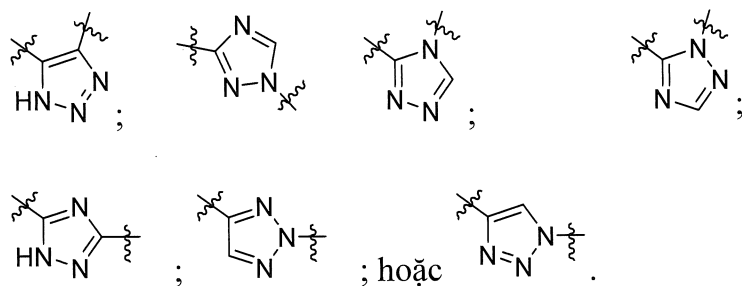
Sáng chế bộc lộ hợp chất có thể có cấu trúc thỏa mãn công thức dưới đây



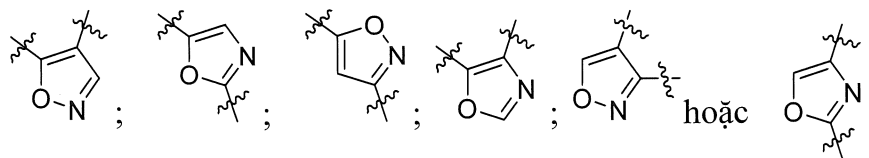
Theo phương án bất kỳ hoặc tất cả các phương án trong số các phương án nêu trên, vòng B có thể có cấu trúc thỏa mãn công thức



trong đó ít nhất một W là nitơ, và mỗi W còn lại độc lập được chọn từ cacbon, CH, oxy, lưu huỳnh, nitơ, hoặc NH, với phương án vòng B được ưu tiên là triazol hoặc oxazol. Triazol làm ví dụ thích hợp bao gồm nhóm bất kỳ trong số các nhóm sau:



Oxazol làm ví dụ thích hợp bao gồm nhóm bất kỳ trong số các nhóm sau:



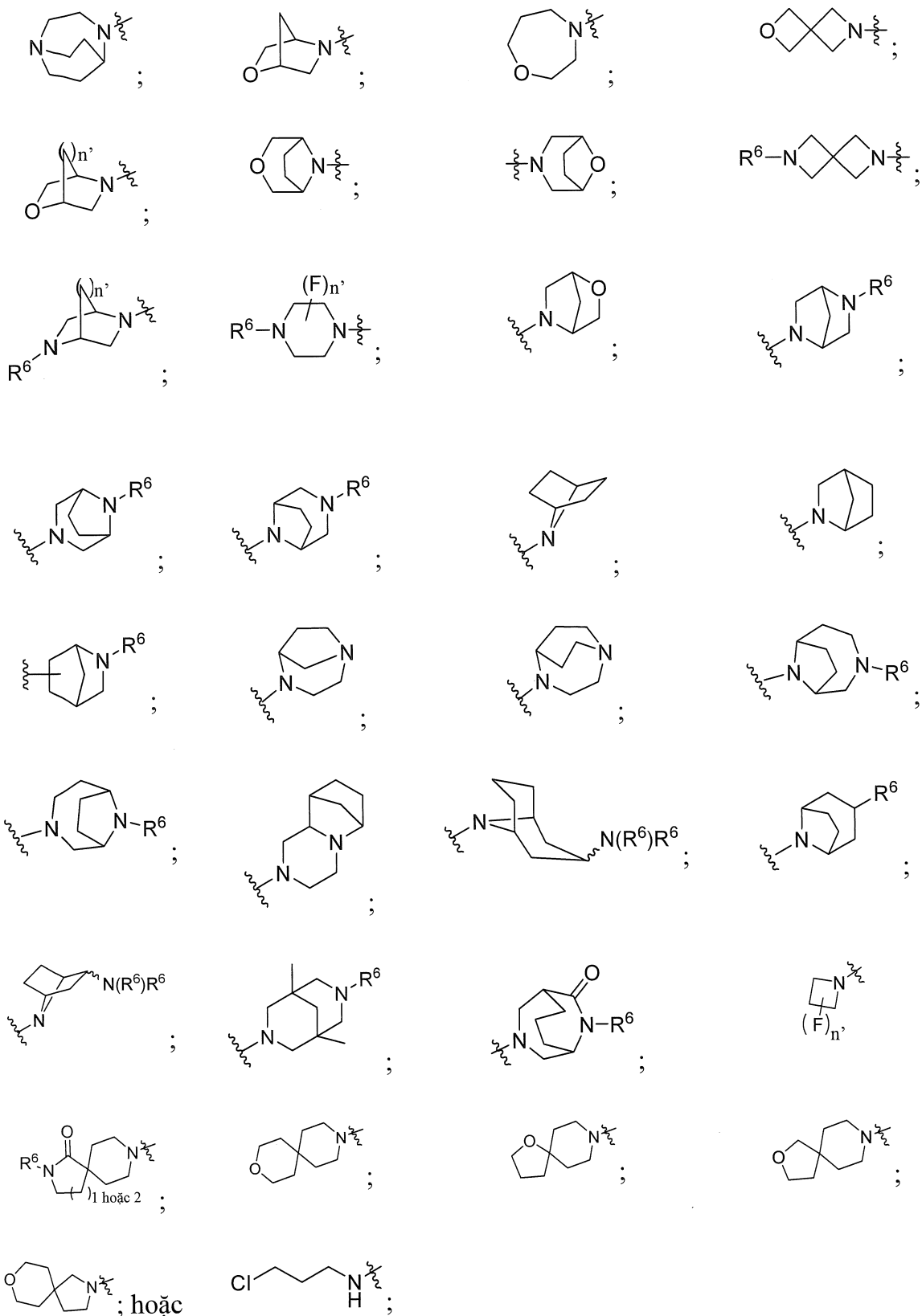
Sáng chế bộc lộ hợp chất bao gồm nhóm R⁵ mà là nhóm R^a, trong đó R^a là nhóm béo C₁₋₄, hoặc là nhóm R^b, trong đó R^b là halogen, R² là R^a trong đó R^a là nhóm béo C₁₋₄, và R³ là R^a, trong đó R^a là hydro.

R^1 là R^b trong đó R^b là $-NR^dR^d$ trong đó hai nhóm R^d cùng với nitơ được liên kết với chúng tạo thành nhóm dị vòng C_{3-10} . Theo một số phương án, nhóm dị vòng C_{3-10} được thể bằng một hoặc nhiều nhóm R^e và/hoặc có một hoặc nhiều nguyên tử khác loại bổ sung ngoài nitơ mà cả hai nhóm R^d đều liên kết với theo các phương án nhất định. Theo một số phương án, nhóm dị vòng C_{3-10} được thể bằng hai nhóm R^e mà nối cùng nhau để tạo thành nhóm dị vòng C_{3-10} và nhóm dị vòng C_{3-10} , cùng với nhóm R^b có thể tạo ra nhóm vòng spiro hoặc nhóm hai vòng. Sáng chế bộc lộ nhóm vòng spiro bao gồm ít nhất hai vòng, với mỗi vòng có số lượng nguyên tử khác nhau trong vòng. Theo một số phương án, nhóm vòng spiro bao gồm ít nhất hai vòng, trong đó vòng thứ nhất và vòng thứ hai của nhóm vòng spiro có số lượng nguyên tử cacbon khác nhau, số lượng nguyên tử khác loại khác nhau, hoặc cả hai. Theo các phương án bổ sung khác, mỗi vòng của nhóm vòng spiro bao gồm nguyên tử khác loại trong vòng, và mỗi vòng của nhóm vòng spiro có thể có nguyên tử khác loại khác nhau trong vòng hoặc cùng nguyên tử khác loại trong vòng, như ít nhất một nguyên tử oxy và ít nhất một nguyên tử nitơ. Theo một số phương án, nhóm vòng spiro bao gồm vòng thứ nhất bao gồm nguyên tử nitơ và vòng thứ hai bao gồm nguyên tử oxy. Nhóm vòng spiro bao gồm vòng thứ nhất được ghép cặp với nhóm phenyl vòng A, trong đó vòng thứ nhất có từ 3 đến 7 nguyên tử và vòng thứ hai có từ 3 đến 7 nguyên tử. Thông thường, nhóm vòng spiro bao gồm tổng số nguyên tử là lớn hơn 7 trong hệ vòng spiro, với một số phương án là có nhóm vòng spiro mà bao gồm tổng số nguyên tử là 9 trong hệ vòng spiro.

Dị vòng C_{3-10} được tạo thành bởi hai nhóm R^e và dị vòng C_{3-10} được tạo thành bởi hai nhóm R^d của R^b có thể tạo thành nhóm hai vòng, như nhóm hai vòng bao gồm hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại trong nhóm hai vòng, như nitơ và/hoặc oxy. Nhóm hai vòng có thể được gắn vào nhóm phenyl vòng A qua nguyên tử nitơ của nhóm hai vòng. Theo một số phương án, nhóm hai vòng này có thể là nhóm hai vòng ngưng tụ hoặc nhóm hai vòng được bắc cầu.

Theo phương án bất kỳ hoặc tất cả các phương án trong số các phương án nêu trên, R^1 được chọn từ





trong đó mỗi n' độc lập là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4, như 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và R⁶ độc lập được chọn từ hydro; nhóm béo, như nhóm béo C₁₋₁₀; nhóm thơm, như nhóm thơm C₅₋₁₀; hoặc nhóm dị béo, như nhóm dị béo C₁₋₁₀. Các phương án về hợp

chất làm ví dụ được bộc lộ ở đây và có thể được chọn từ một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất từ I-1 đến I-27.

Cũng được bộc lộ ở đây là phương án về được phẩm bao gồm hợp chất (hoặc các hợp chất) theo công thức và/hoặc loại bất kỳ trong số các công thức và/hoặc loại được bộc lộ ở đây (hoặc muối được dụng, đồng phân lập thể, N-oxit, chất hỗ biến, hydrat, solvat, đồng vị, hoặc tiền được chất của chúng), và ít nhất một hoạt chất và/hoặc chất không phải hoạt chất bổ sung, như tá được, chất trị liệu, chất hỗ trợ, hoặc các tổ hợp của chúng.

Cũng được bộc lộ ở đây là các phương án về phương pháp sử dụng các hợp chất theo sáng chế. Một phương án như vậy bao gồm bước cho protein 1 kinaza tương tác thụ thể (RIP1) tiếp xúc với hợp chất theo công thức và/hoặc loại bất kỳ trong số các công thức và/hoặc loại được bộc lộ ở đây (hoặc muối được dụng, đồng phân lập thể, N-oxit, chất hỗ biến, hydrat, solvat, đồng vị, hoặc tiền được chất của chúng), hoặc phương án về được phẩm được bộc lộ ở đây. Sự tiếp xúc này có thể xảy ra *ex vivo* hoặc *in vivo*.

Sáng chế cũng bộc lộ phương pháp điều trị bệnh cho đối tượng, bao gồm bước sử dụng cho đối tượng này (i) lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất theo công thức và/hoặc loại bất kỳ trong số các công thức và/hoặc loại được bộc lộ ở đây (hoặc muối được dụng, đồng phân lập thể, N-oxit, chất hỗ biến, hydrat, solvat, đồng vị, hoặc tiền được chất của chúng); và/hoặc (ii) lượng có hiệu quả điều trị của phương án về được phẩm được bộc lộ ở đây; trong đó đối tượng này bị, hoặc nghi ngờ bị hoặc đang phát triển bệnh liên quan đến protein 1 kinaza tương tác thụ thể (RIP1).

Các mục đích, dấu hiệu, và ưu điểm đã nêu và các mục đích, dấu hiệu, và ưu điểm khác của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng hơn qua phần mô tả chi tiết dưới đây.

Mô tả chi tiết sáng chế

I. Tổng quan về các thuật ngữ

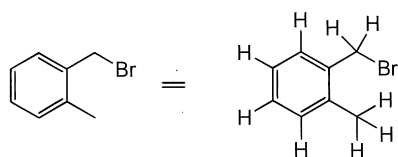
Các giải thích sau đây về các thuật ngữ và phương pháp được đưa ra để mô tả rõ hơn sáng chế và chỉ dẫn cho người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực thực hành sáng chế này. Các dạng số ít dùng để chỉ một hoặc nhiều hơn một, trừ khi ngữ cảnh chỉ ra rõ ràng theo nghĩa khác. Thuật ngữ "hoặc" dùng để chỉ thành phần đơn lẻ của các thành phần thay thế được nêu hoặc dạng kết hợp của hai hoặc nhiều hơn hai thành phần, trừ

khi nội dung chỉ ra rõ ràng nghĩa khác. Như được dùng trong bản mô tả này, "chứa" có nghĩa là "bao gồm." Do đó, "chứa A hoặc B," có nghĩa là "bao gồm A, B, hoặc A và B," mà không loại trừ các thành phần bổ sung. Tất cả các tài liệu tham khảo, bao gồm các bằng sáng chế và các đơn sáng chế được viện dẫn trong bản mô tả này, được kết hợp để tham khảo.

Trừ khi được chỉ ra là khác, tất cả các số biểu diễn khối lượng của các thành phần, khối lượng phân tử, tỉ lệ phần trăm, nhiệt độ, thời gian, và vân vân, như được dùng trong phần mô tả hoặc yêu cầu bảo hộ cần được hiểu là như được biến đổi bằng thuật ngữ "khoảng". Do đó, trừ khi được chỉ ra là khác, ám chỉ hoặc rõ ràng là, các tham số bằng số được nêu là giá trị xấp xỉ mà có thể phụ thuộc vào các tính chất mong muốn được tìm kiếm và/hoặc giới hạn phát hiện theo điều kiện/phương pháp thử nghiệm tiêu chuẩn. Khi phân biệt một cách trực tiếp và rõ ràng các phương án này so với tình trạng kỹ thuật được thảo luận, số lượng phương án không phải là xấp xỉ trừ khi có từ "khoảng" được nêu một cách rõ ràng.

Trừ khi được giải thích theo cách khác, tất cả các thuật ngữ khoa học kỹ thuật dùng trong bản mô tả này có cùng nghĩa như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực mà sáng chế thuộc về. Mặc dù phương pháp và vật liệu tương tự hoặc tương đương với phương pháp và vật liệu được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng trong thực hành hoặc thử nghiệm theo sáng chế, phương pháp và vật liệu thích hợp được mô tả dưới đây. Các vật liệu hoặc phương pháp và các ví dụ chỉ để minh họa cho mục đích của sáng chế và không nhằm làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

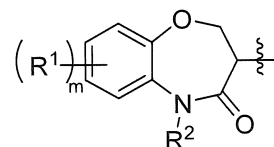
Khi các cấu trúc hóa học được minh họa hoặc được mô tả, trừ khi được nêu rõ ràng là khác, tất cả các cacbon được giả định là bao gồm hydro sao cho mỗi cacbon thỏa mãn hóa trị bốn. Ví dụ, trong cấu trúc ở phía bên tay trái của sơ đồ dưới đây có chín nguyên tử hydro được bao hàm. Chín nguyên tử hydro được minh họa trong cấu trúc bên tay phải.



Đôi khi nguyên tử cụ thể trong cấu trúc được mô tả trong công thức nguyên bản là có hydro hoặc các nguyên tử hydro, ví dụ $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Người có hiểu biết trung bình

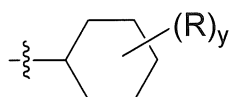
trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng các kỹ thuật mô tả nêu trên là thông thường trong lĩnh vực hóa học để tạo ra tính ngắn gọn và tính đơn giản cho việc mô tả cấu trúc hữu cơ.

Nếu nhóm R được mô tả là "nổi" trên hệ vòng, như ví dụ với R¹ trong nhóm:

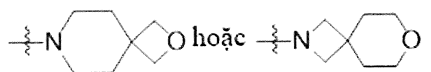


thì, trừ khi được chỉ ra là khác, nhóm thế R (ví dụ, R¹ nêu trên) có thể ở trên nguyên tử bất kỳ của hệ vòng hai vòng ngưng tụ, ngoại trừ nguyên tử mang liên kết với ký hiệu "~~", với điều kiện là tạo thành cấu trúc ổn định.

Khi nhóm R được minh họa là hiện có trên hệ vòng chứa các cacbon no, như ví dụ trong công thức:



trong đó, trong ví dụ này, y có thể lớn hơn một, giả định mỗi nhóm R thay thế một hydro hiện được mô tả, được ngụ ý, hoặc được xác định rõ ràng trên hệ vòng; thì, trừ khi được chỉ ra là khác, hai R có thể ở trên cùng cacbon. Một ví dụ đơn giản là khi R là nhóm methyl. Cấu trúc được mô tả có thể tồn tại dưới dạng dimethyl sinh đôi trên cacbon của vòng được minh họa (cacbon "hình vòng"). Trong ví dụ khác, hai R trên cùng cacbon, bao gồm cùng cacbon đó, có thể được bao gồm trong vòng, do đó tạo ra cấu trúc vòng dạng vòng spiro (nhóm "spiroxyclyl"). Ví dụ, như được chỉ ra dưới đây, hai R có thể tạo thành vòng oxetan hoặc tetrahydropyran trong kết cấu vòng spiro với vòng piperidin hoặc azetidin, dưới dạng



Như được dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "**được thế**" dùng để chỉ tất cả các dạng cải biến tiếp theo trong thuật ngữ, ví dụ trong thuật ngữ "arylC₁₋₈alkyl được thế," sự thế có thể xảy ra trên phần "C₁₋₈alkyl", phần "aryl" hoặc cả hai phần của nhóm arylC₁₋₈alkyl.

"Được thế", khi dùng để biến đổi nhóm hoặc gốc xác định, nghĩa là ít nhất là một, và đôi khi là hai hoặc nhiều hơn hai, nguyên tử hydro của nhóm hoặc gốc xác định được

thay thế một cách độc lập bằng cùng nhóm thế hoặc các nhóm thế khác nhau như xác định dưới đây. Theo phương án cụ thể, nhóm, gốc hoặc nhóm thế có thể được thế hoặc không được thế, trừ khi được xác định rõ ràng là "không được thế" hoặc "được thế". Do đó, nhóm bất kỳ được xác định cụ thể ở đây có thể không được thế hoặc được thế trừ khi nội dung chỉ ra là khác hoặc công thức cấu tạo cụ thể loại trừ sự thế. Theo phương án cụ thể, nhóm thế có thể được xác định rõ ràng hoặc không được xác định rõ ràng là được thế, những vẫn được dự tính là tùy ý được thế. Ví dụ, gốc "béo" hoặc "vòng" có thể không được thế hoặc được thế, nhưng gốc "béo không được thế" hoặc gốc "vòng không được thế" là không được thế.

"Phần tử thế" hoặc "nhóm thế" để thế đối với một hoặc nhiều nguyên tử hydro trên nguyên tử cacbon no trong nhóm hoặc gốc xác định là, trừ khi có chỉ dẫn khác, - R^{60} , halo, =O, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -N(R⁸⁰)₂, haloalkyl, perhaloalkyl, -CN, -NO₂, =N₂, -N₃, -SO₂R⁷⁰, -SO₃⁻M⁺, -SO₃R⁷⁰, -OSO₂R⁷⁰, -OSO₃⁻M⁺, -OSO₃R⁷⁰, -P(O)(O⁻)₂(M⁺)₂, -P(O)(O⁻)₂M²⁺, -P(O)(OR⁷⁰)O⁻M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)₂, -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -CO₂⁻M⁺, -CO₂R⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)N(R⁸⁰)₂, -C(NR⁷⁰)(R⁸⁰)₂, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OCO₂⁻M⁺, -OCO₂R⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰CO₂⁻M⁺, -NR⁷⁰CO₂R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)N(R⁸⁰)₂, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ và -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)N(R⁸⁰)₂, trong đó R⁶⁰ là nhóm béo C₁₋₁₀, nhóm dị béo, hoặc nhóm vòng béo, thông thường là, nhóm béo C₁₋₆, điển hình hơn là C₁₋₆alkyl, trong đó R⁶⁰ tùy ý có thể được thế; mỗi R⁷⁰ độc lập đối với mỗi lần xuất hiện là hydro hoặc R⁶⁰; mỗi R⁸⁰ độc lập đối với mỗi lần xuất hiện là R⁷⁰ hoặc theo cách khác, hai nhóm R⁸⁰, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được liên kết với, tạo thành vòng dị béo có từ 3 đến 7 cạnh, mà tùy ý bao gồm từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại bổ sung giống hoặc khác nhau được chọn từ O, N và S, trong đó N tùy ý có sự thế R⁷⁰, như sự thế H hoặc C₁-C₃alkyl; và mỗi M⁺ là đối ion có một điện tích dương thực. Mỗi M⁺ độc lập đối với mỗi lần xuất hiện là, ví dụ, ion kim loại kiềm, như K⁺, Na⁺, Li⁺; ion amoni, như ⁺N(R⁶⁰)₄; ion axit amin được proton hóa, như ion lysin, hoặc ion arginin; hoặc ion kim loại kiềm thổ, như [Ca²⁺]_{0,5}, [Mg²⁺]_{0,5}, hoặc [Ba²⁺]_{0,5} (chỉ số dưới "0,5" nghĩa là, ví dụ, một trong số các đối ion đối với ion kiềm thổ hóa trị hai có thể là dạng ion hóa của hợp chất theo sáng chế và đối ion điển hình kia như clorua, hoặc hai hợp chất được ion hóa có thể thích hợp làm đối ion đối với ion kiềm thổ hóa trị hai này, hoặc hợp chất được ion hóa hai lần có thể thích hợp làm đối ion đối với ion kiềm thổ hóa trị hai này). Ví dụ cụ thể là, -N(R⁸⁰)₂ bao gồm -NH₂, -

NH-alkyl, -NH-pyrrolidin-3-yl, *N*-pyrrolidinyl, *N*-piperazinyl, 4*N*-metyl-piperazin-1-yl, *N*-morpholinyl và dạng tương tự. Hai nguyên tử hydro bất kỳ trên một cacbon đơn lẻ cũng có thể được thay thế bằng, ví dụ, =O, =NR⁷⁰, =N-OR⁷⁰, =N₂ hoặc =S.

Nhóm thế để thay thế nguyên tử hydro trên nguyên tử cacbon không no trong các nhóm chứa cacbon không no là, trừ khi được chỉ ra cụ thể là khác, -R⁶⁰, halo, -O⁻M⁺, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -S⁻M⁺, -N(R⁸⁰)₂, perhaloalkyl, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, -N₃, -SO₂R⁷⁰, -SO₃⁻M⁺, -SO₃R⁷⁰, -OSO₂R⁷⁰, -OSO₃⁻M⁺, -OSO₃R⁷⁰, -PO₃⁻²(M⁺)₂, -PO₃⁻²M²⁺, -P(O)(OR⁷⁰)O⁻M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)₂, -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -CO₂⁻M⁺, -CO₂R⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -C(NR⁷⁰)N(R⁸⁰)₂, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OCO₂⁻M⁺, -OCO₂R⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰CO₂⁻M⁺, -NR⁷⁰CO₂R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)N(R⁸⁰)₂, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ và -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)N(R⁸⁰)₂, trong đó R⁶⁰, R⁷⁰, R⁸⁰ và M⁺ là như được xác định trước đó. Theo phương án độc lập, các nhóm thế không phải là -O⁻M⁺, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, hoặc -S⁻M⁺.

Các nhóm thế để thay thế nguyên tử hydro trên nguyên tử nitơ trong các nhóm chứa các nguyên tử nitơ này là, trừ khi được chỉ ra cụ thể là khác, -R⁶⁰, -O⁻M⁺, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -S⁻M⁺, -N(R⁸⁰)₂, perhaloalkyl, -CN, -NO, -NO₂, -S(O)₂R⁷⁰, -SO₃⁻M⁺, -SO₃R⁷⁰, -OS(O)₂R⁷⁰, -OSO₃⁻M⁺, -OSO₃R⁷⁰, -PO₃⁻²(M⁺)₂, -PO₃⁻²M²⁺, -P(O)(OR⁷⁰)O⁻M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)(OR⁷⁰), -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -CO₂R⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OCO₂R⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰CO₂R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)N(R⁸⁰)₂, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ và -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)N(R⁸⁰)₂, trong đó R⁶⁰, R⁷⁰, R⁸⁰ và M⁺ là như được xác định trước đó.

Theo một phương án, nhóm mà được thế có từ ít nhất một nhóm thế lên đến số lượng khả dĩ các nhóm thế đối với một gốc cụ thể, như 1 nhóm thế, 2 nhóm thế, 3 nhóm thế, hoặc 4 nhóm thế.

Ngoài ra, theo phương án trong đó nhóm hoặc gốc được thế bằng nhóm thế được thế, sự bao bọc của các nhóm thế được thế này giới hạn ở ba, nhờ đó ngăn ngừa sự tạo thành polyme. Do đó, trong nhóm hoặc gốc bao gồm nhóm thứ nhất mà là nhóm thế trên nhóm thứ hai mà bản thân nó là nhóm thế trên nhóm thứ ba, mà được gắn vào trục mẹ, nhóm thứ nhất (ngoài cùng) có thể chỉ được thế bằng các nhóm thế không được thế. Ví

dụ, trong nhóm bao gồm -(aryl-1)-(aryl-2)-(aryl-3), aryl-3 chỉ có thể được thế bằng các nhóm thế mà bản thân chúng không được thế.

Nhóm hoặc gốc bất kỳ được xác định ở đây có thể được kết nối với phần bất kỳ khác của cấu trúc được bộc lộ, như cấu trúc gốc hoặc lõi, như được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, như bằng cách xem xét quy tắc hóa trị, so sánh với loại làm ví dụ, và/hoặc xem xét chức năng, trừ khi khả năng kết nối của nhóm hoặc gốc với phần còn lại của cấu trúc được chỉ ra rõ ràng, hoặc được ngụ ý trong nội dung.

"**Axyl**" để chỉ nhóm $-C(O)R$, trong đó R là H, nhóm béo, nhóm dị béo, hoặc nhóm thơm (bao gồm cả aryl và heteroaryl). Các gốc axyl làm ví dụ bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, $-C(O)H$, $-C(O)alkyl$, $-C(O)C_1-C_6alkyl$, $-C(O)C_1-C_6haloalkyl$, $-C(O)xycloalkyl$, $-C(O)alkenyl$, $-C(O)xycloalkenyl$, $-C(O)aryl$, $-C(O)heteroaryl$, hoặc $-C(O)heteroxy cycl$. Các ví dụ cụ thể bao gồm, $-C(O)H$, $-C(O)Me$, $-C(O)Et$, hoặc $-C(O)xyclopropyl$.

"**Nhóm béo**" để chỉ nhóm hoặc gốc về cơ bản trên cơ sở hydrocacbon. Nhóm hoặc gốc béo có thể là nhóm không vòng, bao gồm các nhóm **alkyl**, **alkenyl**, hoặc **alkynyl** (cũng như nhóm alkylene, alkenylene, hoặc alkynylene), các phiên bản vòng của chúng, như các nhóm hoặc gốc **vòng béo** bao gồm **xycloalkyl**, **xycloalkenyl** hoặc **xycloalkynyl**, và còn bao gồm các kết cấu mạch thẳng và phân nhánh, và kể cả tất cả các đồng phân không gian và vị trí. Trừ khi được chỉ ra rõ ràng là khác, nhóm béo chứa từ một đến hai mươi lăm nguyên tử cacbon (C_{1-25}); ví dụ, từ một đến mười lăm (C_{1-15}), từ một đến mười (C_{1-10}) từ một đến sáu (C_{1-6}), hoặc từ một đến bốn nguyên tử cacbon (C_{1-4}) đối với nhóm hoặc gốc béo không vòng, hoặc từ ba đến mười lăm (C_{3-15}) từ ba đến mười (C_{3-10}), từ ba đến sáu (C_{3-6}), hoặc từ ba đến bốn (C_{3-4}) nguyên tử cacbon đối với nhóm hoặc gốc vòng béo. Nhóm béo có thể được thế hoặc không được thế, trừ khi được đề cập rõ ràng là "nhóm béo không được thế" hoặc "nhóm béo được thế." Nhóm béo có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (lên đến hai nhóm thế đối với mỗi cacbon metylen trong mạch béo, hoặc lên đến một nhóm thế đối với mỗi cacbon của liên kết đôi $-C=C-$ trong mạch béo, hoặc lên đến một nhóm thế đối với cacbon của nhóm methin ở đầu tận cùng).

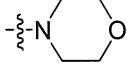
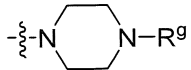
"**Nhóm béo mạch ngắn**" để chỉ nhóm béo chứa từ một đến mười nguyên tử cacbon (C_{1-10}), như từ một đến sáu (C_{1-6}), hoặc từ một đến bốn (C_{1-4}) nguyên tử cacbon; hoặc từ ba đến mười (C_{3-10}), như từ ba đến sáu (C_{3-6}) nguyên tử cacbon đối với nhóm vòng béo mạch ngắn.

"**Alkoxy**" để chỉ nhóm $-OR$, trong đó R là nhóm alkyl được thế hoặc không được thế hoặc xycloalkyl được thế hoặc không được thế. Trong các ví dụ nhất định, R là nhóm C_{1-6} alkyl hoặc nhóm C_{3-6} xycloalkyl. Metoxy ($-OCH_3$) và etoxy ($-OCH_2CH_3$) là các nhóm alkoxy làm ví dụ. Trong nhóm alkoxy được thế, R là alkyl được thế hoặc xycloalkyl được thế, ví dụ về nó trong các hợp chất theo sáng chế bao gồm nhóm haloalkoxy, như $-OCF_2H$.

"**Alkoxyalkyl**" để chỉ nhóm $-alkyl-OR$, trong đó R là nhóm alkyl được thế hoặc không được thế hoặc xycloalkyl được thế hoặc không được thế; $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_3$ là nhóm alkoxyalkyl làm ví dụ.

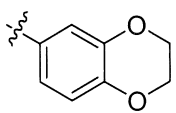
"**Alkyl**" để chỉ nhóm hydrocarbyl béo no có từ 1 đến ít nhất 25 (C_{1-25}) nguyên tử cacbon, thông thường hơn là từ 1 đến 10 (C_{1-10}) nguyên tử cacbon như từ 1 đến 6 (C_{1-6}) nguyên tử cacbon. Gốc alkyl có thể được thế hoặc không được thế. Thuật ngữ này bao gồm, ví dụ, nhóm hydrocarbyl mạch thẳng và mạch nhánh như methyl (CH_3), ethyl ($-CH_2CH_3$), n-propyl ($-CH_2CH_2CH_3$), isopropyl ($-CH(CH_3)_2$), n-butyl ($-CH_2CH_2CH_2CH_3$), isobutyl ($-CH_2CH_2(CH_3)_2$), sec-butyl ($-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$), t-butyl ($-C(CH_3)_3$), n-pentyl ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), và neopentyl ($-CH_2C(CH_3)_3$).

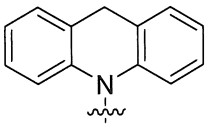
"**Amino**" để chỉ nhóm $-NH_2$, $-NHR$, hoặc $-NRR$, trong đó mỗi R độc lập được chọn từ H, nhóm béo, nhóm dị béo, nhóm thơm, bao gồm cả aryl và heteroaryl, hoặc vòng dị béo, hoặc hai nhóm R cùng với nitơ được gắn với nó tạo thành vòng dị vòng. Ví dụ về vòng dị vòng này bao gồm các vòng dị vòng trong đó hai nhóm R cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng $-(CH_2)_{2-5}-$ tùy ý bị gián đoạn bởi một hoặc hai

nhóm nguyên tử khác loại, như $-O-$ hoặc $-N(R^g)$ như trong các nhóm  và  trong đó R^g là R^{70} , $-C(O)R^{70}$, $-C(O)OR^{60}$ hoặc $-C(O)N(R^{80})_2$.

"**Amit**" để chỉ nhóm $-N(R)axyl$, trong đó R là hydro, nhóm dị béo, hoặc nhóm béo, như alkyl, cụ thể là C_{1-6} alkyl.

"**Thơm**" để chỉ nhóm hoặc gốc được liên hợp dạng vòng gồm, trừ khi được chỉ ra là khác, từ 5 đến 15 nguyên tử vòng có vòng đơn (ví dụ, phenyl, pyridinyl, hoặc pyrazolyl) hoặc nhiều vòng ngưng tụ trong đó ít nhất một vòng là thơm (ví dụ, naphthyl, indolyl, hoặc pyrazolopyridinyl), tức là ít nhất một vòng, và tùy ý nhiều vòng ngưng tụ, có hệ điện tử π được khử định vị, liên tục. Thông thường, số lượng điện tử π nằm ngoài mặt phẳng tương ứng với quy tắc Hückel ($4n + 2$). Điểm gắn với cấu trúc gốc thường là

qua phần thơm của hệ vòng ngưng tụ. Ví dụ, . Tuy nhiên, trong các ví dụ nhất định, nội dung hoặc bộc lộ rõ ràng có thể chỉ ra rằng điểm gắn là qua phần không

thơm của hệ vòng ngưng tụ. Ví dụ, . Nhóm hoặc gốc thơm có thể bao gồm chỉ các nguyên tử cacbon trong vòng, như trong nhóm hoặc gốc aryl, hoặc nó có thể bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử cacbon vòng và một hoặc nhiều nguyên tử khác loại vòng bao gồm một cặp điện tử chưa liên kết (ví dụ S, O, N, P, hoặc Si), như trong nhóm hoặc gốc heteroaryl. Trừ khi được chỉ ra là khác, nhóm thơm có thể được thế hoặc không được thế.

"**Aryl**" để chỉ nhóm vòng cacbon thơm gồm, trừ khi được nêu cụ thể là khác, từ 6 đến 15 nguyên tử cacbon có vòng đơn (ví dụ, phenyl) hoặc nhiều vòng ngưng tụ trong đó ít nhất một vòng là thơm (ví dụ, 1,2,3,4-tetrahydroquinolin, benzodioxol, và loại tương tự). Nếu phần vòng thơm chứa nguyên tử khác loại, nhóm này là heteroaryl và không phải là aryl. Các nhóm aryl có thể là, ví dụ, đơn vòng, hai vòng, ba vòng hoặc bốn vòng. Trừ khi được chỉ ra là khác, nhóm aryl có thể được thế hoặc không được thế.

"**Nhóm béo chứa aryl**" để chỉ nhóm aryl được gắn với cấu trúc gốc qua gốc béo. Nhóm béo chứa aryl bao gồm nhóm aralkyl hoặc arylalkyl như benzyl và phenyletyl.

"**Carboxyl**" để chỉ $\text{-CO}_2\text{H}$.

"**Carboxamit**" để chỉ -C(O)amino .

"**Carboxyl este**" hoặc "**carboxy este**" để chỉ nhóm -C(O)OR , trong đó R là béo, dị béo, hoặc thơm (bao gồm cả aryl và heteroaryl).

"**Carboxylat**" để chỉ -C(O)O^- hoặc muối của chúng.

"**Xyano**" để chỉ nhóm -CN .

"**Vòng béo**" để chỉ nhóm vòng béo có vòng đơn (ví dụ, cyclohexyl), hoặc nhiều vòng, như trong hệ vòng ngưng tụ, hệ vòng được bắc cầu hoặc hệ vòng spiro, vòng này hoặc ít nhất một trong số các vòng trong hệ vòng là béo. Thông thường, điểm gắn với cấu trúc gốc là qua phần béo của hệ nhiều vòng. Vòng béo bao gồm các hệ no và không no, bao gồm **xycloalkyl**, **xycloalkenyl** và **xycloalkynyl**. Nhóm vòng béo có thể chứa từ ba đến hai mươi lăm nguyên tử cacbon; ví dụ, từ ba đến mười lăm, từ ba đến mười, hoặc từ ba đến sáu nguyên tử cacbon. Trừ khi được chỉ ra là khác, nhóm vòng béo có thể được thế hoặc không được thế. Nhóm vòng béo làm ví dụ bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclopentenyl, hoặc cyclohexenyl.

"**Halo**," "**halogenua**" hoặc "**halogen**" để chỉ flo, clo, brom hoặc iot.

"**Haloalkyl**" để chỉ gốc alkyl được thế bằng một hoặc nhiều halogen. Các gốc haloalkyl làm ví dụ bao gồm $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$ và $-\text{CF}_3$.

"**Nhóm dị béo**" để chỉ hợp chất hoặc nhóm béo có ít nhất một nguyên tử khác loại và ít nhất một nguyên tử cacbon, tức là, ít nhất một nguyên tử cacbon từ hợp chất hoặc nhóm béo bao gồm ít nhất hai nguyên tử cacbon, đã được thay thế bằng nguyên tử có ít nhất một cặp điện tử chưa liên kết, thường là nitơ, oxy, phospho, silic, hoặc lưu huỳnh. Hợp chất hoặc nhóm dị béo có thể được thế hoặc không được thế, phân nhánh hoặc không phân nhánh, bất đối xứng hoặc đối xứng, và/hoặc không vòng hoặc vòng, như nhóm vòng dị béo.

"**Heteroaryl**" để chỉ nhóm hoặc gốc thơm có, trừ khi được nêu cụ thể là khác, từ 5 đến 15 nguyên tử vòng bao gồm ít nhất một nguyên tử cacbon và ít nhất một nguyên tử khác loại, như N, S, O, P, hoặc Si. Nhóm hoặc gốc heteroaryl có thể bao gồm vòng đơn (ví dụ, pyridinyl, pyrimidinyl hoặc pyrazolyl) hoặc nhiều vòng ngưng tụ (ví dụ, indolyl, benzopyrazolyl, hoặc pyrazolopyridinyl). Nhóm hoặc gốc heteroaryl có thể là, ví dụ, đơn vòng, hai vòng, ba vòng hoặc bốn vòng. Trừ khi được chỉ ra là khác, nhóm hoặc gốc heteroaryl có thể được thế hoặc không được thế.

"**Heteroxyclyl**," "**heteroxyclo**" và "**dị vòng**" để chỉ cả hệ vòng thơm và không thơm, và cụ thể hơn là chỉ gốc vòng có từ ba đến mười lăm cạnh ổn định bao gồm ít nhất một nguyên tử cacbon, và thường là nhiều nguyên tử cacbon, và ít nhất một, như từ một đến năm, nguyên tử khác loại. (Các) nguyên tử khác loại có thể là (các) nguyên tử nitơ,

phospho, oxy, silic hoặc lưu huỳnh. Gốc heteroxyclyl có thể là gốc vòng đơn, hoặc có thể chứa nhiều vòng, như trong hệ vòng hai vòng hoặc ba vòng, với điều kiện là ít nhất là một trong số các vòng này chứa nguyên tử khác loại. Gốc đa vòng có thể bao gồm hệ vòng ngưng tụ hoặc hệ vòng bắc cầu cũng như hệ vòng spiro; và bất kỳ nguyên tử nitơ, phospho, cacbon, silic hoặc lưu huỳnh trong gốc heteroxyclyl có thể tùy ý được oxy hóa thành nhiều trạng thái oxy hóa khác nhau. Để thuận tiện, nitơ, cụ thể, nhưng không loại trừ, các nitơ được xác định là nitơ thơm hình vòng, nghĩa là bao gồm dạng N-oxit tương ứng của chúng, mặc dù không được xác định rõ ràng là như vậy trong ví dụ cụ thể. Do đó, đối với hợp chất có, ví dụ, vòng pyridinyl, pyridinyl-N-oxit tương ứng được bao gồm dưới dạng hợp chất khác theo sáng chế, trừ khi được loại trừ rõ ràng hoặc được loại trừ theo ngữ cảnh. Ngoài ra, nguyên tử nitơ hình vòng có thể tùy ý được tạo bậc bốn. Dị vòng bao gồm các gốc **heteroaryl**, và các gốc **heteroalixyclyl** hoặc **vòng dị béo**, mà là vòng heteroxyclyl mà nó một phần hoặc nó hoàn toàn. Ví dụ về nhóm heteroxyclyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, azetidiny, oxetany, acridinyl, benzodioxolyl, benzodioxany, benzofurany, carbazoyl, xinnoliny, dioxolany, indoliziny, naphthyridinyl, perhydroazepiny, phenazinyl, phenotiazinyl, phenoxazinyl, phtalazinyl, pteridinyl, puriny, quinazolinyl, quinoxalinyl, quinoliny, isoquinoliny, tetrazoyl, tetrahydroisoquinolyl, piperidinyl, piperazinyl, 2-oxopiperazinyl, 2-oxopiperidinyl, 2-oxopyrrolidinyl, 2-oxoazepiny, azepiny, pyroryl, 4-piperidonyl, pyrrolidinyl, pyrazolyl, pyrazolidinyl, imidazolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, dihydropyridinyl, tetrahydropyridinyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, oxazolyl, oxazolinyl, oxazolidinyl, triazolyl, isoxazolyl, isoxazolidinyl, morpholiny, thiazolyl, thiazolinyl, thiazolidinyl, isothiazolyl, quinuclidinyl, isothiazolidinyl, indolyl, isoindolyl, indoliny, isoindoliny, octahydroindolyl, octahydroisoindolyl, quinolyl, isoquinolyl, decahydroisoquinolyl, benzimidazolyl, thiadiazolyl, benzopyrany, benzothiazolyl, benzoxazolyl, furyl, diazabicycloheptan, diazapan, diazepin, tetrahydrofuryl, tetrahydropyrany, thienyl, benzothieliyl, thiamorpholiny, thiamorpholiny sulfoxit, thiamorpholiny sulfon, dioxaphospholany, và oxadiazolyl.

"**Hydroxyl**" để chỉ nhóm –OH.

"**Nitro**" để chỉ nhóm –NO₂.

"Phosphat" để chỉ nhóm $-O-P(O)(OR')_2$, trong đó mỗi $-OR'$ độc lập là $-OH$; $-O$ -béo, như $-O$ -alkyl hoặc $-O$ -xycloalkyl; $-O$ -aromatic, bao gồm cả $-O$ -aryl và $-O$ -heteroaryl; $-O$ -aralkyl; hoặc $-OR'$ là $-O-M^+$, trong đó M^+ là đối ion với điện tích dương đơn. Mỗi M^+ có thể là ion kiềm, như K^+ , Na^+ , Li^+ ; ion amoni, như $^+N(R'')_4$ trong đó R'' là H, nhóm béo, nhóm dị béo, hoặc nhóm thơm (bao gồm cả aryl và heteroaryl); hoặc ion kiềm thổ, như $[Ca^{2+}]_{0,5}$, $[Mg^{2+}]_{0,5}$, hoặc $[Ba^{2+}]_{0,5}$. Phosphonooxyalkyl để chỉ nhóm $-alkyl-phosphat$, như, ví dụ, $-CH_2OP(O)(OH)_2$, hoặc muối của chúng, như $-CH_2OP(O)(O^-Na^+)_2$, và $((dialkoxyphosphoryl)oxy)alkyl$ để chỉ dialkyl este của nhóm phosphonooxyalkyl, như, ví dụ, $-CH_2OP(O)(O-tert-butyl)_2$.

"Phosphonat" để chỉ nhóm $-P(O)(OR')_2$, trong đó mỗi $-OR'$ độc lập là $-OH$; $-O$ -béo như $-O$ -alkyl hoặc $-O$ -xycloalkyl; $-O$ -thơm, bao gồm cả $-O$ -aryl và $-O$ -heteroaryl; hoặc $-O$ -aralkyl; hoặc $-OR'$ là $-O-M^+$, và M^+ là đối ion với điện tích dương đơn. Mỗi M^+ là đối ion tích điện dương và có thể là, ví dụ, ion kim loại kiềm, như K^+ , Na^+ , Li^+ ; ion amoni, như $^+N(R'')_4$ trong đó R'' là H, nhóm béo, nhóm dị béo, hoặc nhóm thơm (bao gồm cả aryl và heteroaryl); hoặc ion kim loại kiềm thổ, như $[Ca^{2+}]_{0,5}$, $[Mg^{2+}]_{0,5}$, hoặc $[Ba^{2+}]_{0,5}$. Phosphonoalkyl để chỉ nhóm $-alkyl-phosphonat$, như, ví dụ, $-CH_2P(O)(OH)_2$, hoặc $-CH_2P(O)(O^-Na^+)_2$, và $((dialkoxyphosphoryl)alkyl)$ để chỉ dialkyl este của nhóm phosphonoalkyl, như, ví dụ, $-CH_2P(O)(O-tert-butyl)_2$.

"Bệnh nhân" hoặc **"Đối tượng"** có thể để chỉ chung cho cơ thể sống bất kỳ, nhưng thông thường hơn là để chỉ động vật có vú và các động vật khác, cụ thể là người. Do đó, phương pháp được bộc lộ có thể áp dụng được cho cả liệu pháp cho người và ứng dụng trong thú y.

"Tá dược được dụng" để chỉ chất, không phải là hoạt chất, mà được bao gồm trong chế phẩm của hoạt chất. Như được dùng trong bản mô tả này, tá dược có thể được kết hợp trong hạt dược phẩm, hoặc nó có thể được trộn theo cách vật lý với hạt dược phẩm. Tá dược có thể được sử dụng, ví dụ, để pha loãng hoạt chất và/hoặc để cải biến các tính chất của dược phẩm. Tá dược có thể bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, chất chống dính, chất gắn kết, chất phủ, chất phủ trong ruột, chất gây rã, chất tạo vị, chất tạo ngọt, chất tạo màu, chất làm trơn, chất làm trượt, chất hấp thụ, chất bảo quản, chất mang hoặc tá dược lỏng. Tá dược có thể là tinh bột và tinh bột cải biến, xenluloza và dẫn xuất xenluloza, sacarit và dẫn xuất của chúng như disacarit, polysacarit và rượu đường,

protein, polyme tổng hợp, polyme liên kết ngang, chất chống oxy hóa, axit amin hoặc chất bảo quản. Tá dược ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, magie stearat, axit stearic, stearin thực vật, sucroza, lactoza, tinh bột, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, xylitol, sorbitol, maltitol, gelatin, polyvinylpyrrolidon (PVP), polyetylen glycol (PEG), tocopheryl polyetylen glycol 1000 succinat (còn gọi là vitamin E TPGS, hoặc TPGS), carboxy metyl xenluloza, dipalmitoyl phosphatidyl cholin (DPPC), vitamin A, vitamin E, vitamin C, retinyl palmitat, selen, xystein, methionin, axit xitric, natri xitrat, metyl paraben, propyl paraben, đường, silic dioxit, bột talc, magie cacbonat, natri tinh bột glycolat, tartrazin, aspartame, benzalkoni clorua, dầu vừng, propyl galat, natri metabisulphit hoặc lanolin.

"Chất hỗ trợ" là thành phần mà cải biến tác dụng của chất khác, thường là hoạt chất. Chất hỗ trợ thường là dược chất và/hoặc chất miễn dịch. Chất hỗ trợ có thể cải biến tác dụng của hoạt chất bằng cách làm tăng đáp ứng miễn dịch. Chất hỗ trợ có thể cũng hoạt động dưới dạng chất làm ổn định cho chế phẩm. Chất hỗ trợ làm ví dụ bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, nhôm hydroxit, phèn, nhôm phosphat, vi khuẩn đã chết, squalen, chất tẩy rửa, xytokin, dầu parafin, và chất hỗ trợ kết hợp, như chất hỗ trợ hoàn chỉnh Freund hoặc chất hỗ trợ không hoàn chỉnh Freund.

“Chất mang dược dụng” tá dược mà là chất mang hoặc tá dược lỏng, như chất hỗ trợ tạo huyền phù, chất hỗ trợ hòa tan, hoặc chất hỗ trợ tạo sol khí. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, The University of the Sciences in Philadelphia, Editor, Lippincott, Williams, & Wilkins, Philadelphia, PA, Tái bản lần thứ 21 (2005), được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn, mô tả các chế phẩm và dạng bào chế làm ví dụ thích hợp để phân phối dược phẩm của một hoặc nhiều chế phẩm trị liệu và các dược chất bổ sung.

Thông thường, bản chất của chất mang phụ thuộc vào phương thức dùng cụ thể được sử dụng. Ví dụ, chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa thường chứa dịch lỏng tiêm được mà bao gồm dịch lỏng dược dụng và chấp nhận được về mặt sinh lý như nước, nước muối sinh lý, dung dịch muối cân bằng, dextroza có nước, glyxerol hoặc loại tương tự làm tá dược lỏng. Trong một số ví dụ, chất mang dược dụng có thể tiết trùng để thích hợp dùng cho đối tượng (ví dụ, bằng cách tiêm ngoài đường tiêu hóa, trong cơ, hoặc dưới da). Ngoài chất mang trung tính về mặt sinh học, dược phẩm để sử dụng có thể

chứa lượng nhỏ của chất phụ trợ không độc, như chất làm ẩm hoặc chất nhũ hóa, chất bảo quản, và chất đệm pH và loại tương tự, ví dụ natri axetat hoặc sorbitan monolaurat.

“**Muối được dụng**” để chỉ muối được dụng của hợp chất mà có nguồn gốc từ nhiều loại đối ion hữu cơ và vô cơ như đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực và bao gồm, ví dụ, natri, kali, canxi, magie, amoni, tetraalkylamoni, và loại tương tự; và khi phân tử chứa chức bazơ, muối của axit hữu cơ hoặc vô cơ, như hydroclorua, hydrobromua, tartrat, mesylat, axetat, maleat, oxalat, và loại tương tự. “Muối cộng axit được dụng” là tập hợp con của “muối được dụng” mà giữ lại hiệu quả sinh học của bazơ tự do trong khi được tạo thành bởi đối tác axit. Cụ thể là, hợp chất theo sáng chế tạo thành muối với nhiều loại axit được dụng, bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, axit vô cơ như axit clohydric, axit hydrobromic, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và loại tương tự, cũng như axit hữu cơ như axit formic, axit axetic, axit trifloaxetic, axit propionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit succinic, axit fumaric, axit tartaric, axit xitric, axit benzoic, axit xinamic, axit mandelic, axit benzen sulfonic, axit isethionic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit *p*-toluensulfonic, axit salixylic, axit xinafoic và loại tương tự. “Muối cộng bazơ được dụng” là tập hợp con của “muối được dụng” mà có nguồn gốc từ bazơ vô cơ như muối natri, kali, lithi, amoni, canxi, magie, sắt, kẽm, đồng, mangan, nhôm và loại tương tự. Muối làm ví dụ là muối amoni, kali, natri, canxi, và magie. Muối có nguồn gốc từ bazơ hữu cơ được dụng bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, muối của amin bậc một, bậc hai, và bậc ba, amin được thể bao gồm amin được thể có trong tự nhiên, amin vòng và nhựa trao đổi ion bazơ, như isopropylamin, trimetylamin, dietylamin, trietylamin, tripropylamin, tris(hydroxymetyl)aminometan (Tris), etanolamin, 2-dimetylaminioetanol, 2-dietylaminioetanol, dicyclohexylamin, lysin, arginin, histidin, cafein, procain, hydrabamin, cholin, betain, etylendiamin, glucosamin, metylglucamin, theobromin, purin, piperazin, piperidin, *N*-etylpiiperidin, nhựa polyamin, và loại tương tự. Bazơ hữu cơ làm ví dụ là isopropylamin, dietylamin, tris(hydroxymetyl)aminometan (Tris), etanolamin, trimetylamin, dicyclohexylamin, cholin, và cafein. (Xem, ví dụ, S. M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977; 66:1-19 mà được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn.) Theo phương án cụ thể được bộc lộ, hợp chất có thể là format, trifloactat, hydroclorua hoặc muối natri.

"Lượng có hiệu quả" đối với hợp chất hoặc dược phẩm để chỉ lượng hợp chất hoặc dược phẩm đủ để đạt được kết quả cụ thể mong muốn, như ức chế protein hoặc enzym. Theo các phương án cụ thể, "lượng có hiệu quả" là lượng đủ để ức chế RIP1; để gọi ra sự đáp ứng sinh lý hoặc y khoa mong muốn ở mô, hệ thống, đối tượng hoặc bệnh nhân; để điều trị rối loạn hoặc bệnh cụ thể; để cải thiện triệt tiêu một hoặc nhiều triệu chứng của nó; và/hoặc để ngăn ngừa sự hiện diện của bệnh hoặc rối loạn. Lượng hợp chất mà cấu thành "lượng có hiệu quả" có thể thay đổi phụ thuộc vào hợp chất, kết quả mong muốn, tình trạng bệnh và mức độ nghiêm trọng của nó, kích thước, độ tuổi và giới tính của bệnh nhân cần điều trị và loại tương tự, như sẽ được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

"Tiền dược chất" để chỉ hợp chất mà được biến đổi *in vivo* để thu được hợp chất có hoạt tính sinh lý, hoặc hợp chất có hoạt tính sinh học hơn hợp chất gốc. Sự biến đổi *in vivo* có thể xảy ra, ví dụ, bằng quá trình thủy phân hoặc chuyển hóa bằng enzym. Ví dụ chung về gốc tiền dược chất bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các dạng este và amit của hợp chất có dạng hoạt tính mang gốc axit carboxylic. Ví dụ về este dược dụng của hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, este của nhóm phosphat và axit carboxylic, như este béo, cụ thể là alkyl este (ví dụ C₁₋₆alkyl este). Gốc tiền dược chất khác bao gồm phosphat este, như -CH₂-O-P(O)(OR')₂ hoặc muối của chúng, trong đó R' là H hoặc C₁₋₆alkyl. Este chấp nhận được còn bao gồm xycloalkyl este và arylalkyl este như, nhưng không bị giới hạn ở benzyl. Ví dụ về amit dược dụng của hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, amit bậc một, và alkyl amit bậc hai và bậc ba (ví dụ với từ một đến khoảng sáu cacbon). Amit và este của các phương án làm ví dụ được bộc lộ của hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo phương pháp thông thường. Thảo luận xuyên suốt về tiền dược chất được nêu trong tài liệu T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Tập 14 của A.C.S. Symposium Series, và trong tài liệu Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, cả hai tài liệu này được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn cho tất cả các mục đích.

"Solvat" để chỉ phức hợp được tạo thành bằng cách kết hợp phân tử dung môi với phân tử hoặc ion của chất tan. Dung môi có thể là dung môi hữu cơ, dung môi vô cơ hoặc hỗn hợp của cả hai loại. Ví dụ về dung môi này bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, rượu, như metanol, etanol, propanol; amit như amit N,N-hai nhóm béo, như N,N-

dimethylformamit; tetrahydrofuran; alkylsulfoxit, như dimethylsulfoxit; nước; và các tổ hợp của chúng. Hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể tồn tại ở dạng không solvat hóa cũng như dạng solvat hóa khi kết hợp với dung môi, được dụng hoặc không được dụng, như nước, etanol, và loại tương tự. Dạng solvat hóa của hợp chất được bộc lộ ở đây thuộc phạm vi của các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này.

"**Sulfonamit**" để chỉ nhóm hoặc gốc $\text{--SO}_2\text{amino}$, hoặc --N(R)sulfonyl , trong đó R là H, nhóm béo, nhóm dị béo, hoặc nhóm thơm (bao gồm cả aryl và heteroaryl).

"**Sulfanyl**" để chỉ nhóm hoặc --SH , --S-béo , --S-dị béo , --S-thơm , (bao gồm cả --S-aryl và --S-heteroaryl).

"**Sulfinyl**" để chỉ nhóm hoặc gốc --S(O)H , --S(O)béo , --S(O)dị béo , hoặc --S(O)thơm (bao gồm cả --S(O)aryl và --S(O)heteroaryl).

"**Sulfonyl**" để chỉ nhóm: $\text{--SO}_2\text{H}$, $\text{--SO}_2\text{béo}$, $\text{--SO}_2\text{dị béo}$, $\text{--SO}_2\text{thơm}$ (bao gồm cả $\text{--SO}_2\text{aryl}$ và $\text{--SO}_2\text{heteroaryl}$).

"**Điều trị**" hoặc "**sự điều trị**" như được dùng trong bản mô tả này liên quan đến việc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh được quan tâm ở bệnh nhân hoặc đối tượng, cụ thể là người mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh được quan tâm, và bao gồm ví dụ, và không bị giới hạn ở:

- (i) ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh xuất hiện ở bệnh nhân hoặc đối tượng, cụ thể là, khi bệnh nhân hoặc đối tượng này có khả năng mắc tình trạng bệnh nhưng chưa được chẩn đoán là có nó;
- (ii) ức chế bệnh hoặc tình trạng bệnh, ví dụ, làm ngừng hoặc làm chậm sự phát triển của nó;
- (iii) làm dịu bệnh hoặc tình trạng bệnh, ví dụ, gây ra sự giảm bớt triệu chứng hoặc sự thoái triển của bệnh hoặc tình trạng bệnh hoặc triệu chứng của chúng; hoặc
- (iv) làm ổn định bệnh hoặc tình trạng bệnh.

Như được dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "bệnh" và "tình trạng bệnh" có thể được sử dụng thay thế lẫn nhau hoặc có thể khác nhau ở chỗ chứng bệnh hoặc tình trạng bệnh cụ thể có thể không có tác nhân gây bệnh đã biết (do đó căn bệnh học chưa được xác định) và do đó nó chưa được nhận định là bệnh mà chỉ là tình trạng bệnh hoặc

hội chứng không mong muốn, trong đó tập hợp cụ thể nhiều hơn hoặc ít hơn các triệu chứng đã được xác định bởi thầy thuốc lâm sàng.

Các định nghĩa ở trên và các công thức chung dưới đây không được dự định là bao gồm các kiểu thể không được phép (ví dụ, metyl được thế bằng 5 nhóm flo). Các kiểu thể không được phép này dễ dàng được nhận biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rõ rằng hợp chất có thể thể hiện hiện tượng hổ biến, đồng phân hình dạng, đồng phân hình học, và/hoặc đồng phân quang học. Ví dụ, hợp chất được bộc lộ nhất định có thể bao gồm một hoặc nhiều tâm bất đối xứng và/hoặc liên kết đôi và do đó có thể tồn tại dưới dạng chất đồng phân lập thể, như chất đồng phân liên kết đôi (tức là, chất đồng phân hình học), chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, và hỗn hợp của chúng, như hỗn hợp triệt quang. Ví dụ khác là, hợp chất được bộc lộ nhất định có thể tồn tại ở một vài dạng triệt quang, bao gồm dạng enol, dạng keto, và hỗn hợp của chúng. Vì các tên hợp chất, công thức và hình vẽ hợp chất trong phần mô tả và yêu cầu bảo hộ này có thể chỉ thể hiện một trong số các dạng triệt quang, đồng phân hình dạng, đồng phân quang học, hoặc đồng phân hình học có thể có, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ nhận ra rằng hợp chất được bộc lộ bao hàm dạng triệt quang, đồng phân hình dạng, đồng phân quang học, và/hoặc đồng phân hình học bất kỳ của hợp chất được mô tả ở đây, cũng như hỗn hợp của nhiều dạng đồng phân khác nhau này. Hỗn hợp của các dạng đồng phân khác nhau, bao gồm hỗn hợp của các đồng phân đối quang và/hoặc đồng phân lập thể, có thể được tách riêng để tạo ra mỗi đồng phân đối quang và/hoặc đồng phân lập thể riêng rẽ bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, đặc biệt là với lợi ích của sáng chế. Trong trường hợp quay giới hạn, ví dụ quanh liên kết amit hoặc giữa hai vòng được gắn trực tiếp như vòng pyridinyl, nhóm biphenyl, và loại tương tự, các atropisomer cũng có thể được và cũng được bao gồm một cách cụ thể trong hợp chất theo sáng chế.

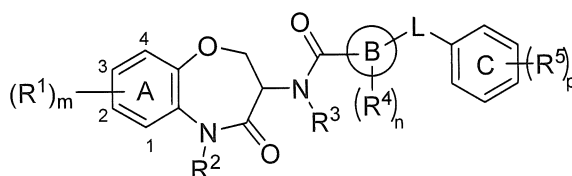
Theo phương án bất kỳ, hydro bất kỳ hoặc tất cả các hydro có mặt trong hợp chất, hoặc trong nhóm hoặc gốc cụ thể trong hợp chất, có thể được thay thế bằng đoteri hoặc triti. Do đó, việc chỉ ra alkyl bao gồm alkyl được đoteri hóa, trong đó từ một đến số lượng lớn nhất của các hydro có mặt có thể được thay thế bằng đoteri. Ví dụ, etyl để chỉ

cả C_2H_5 hoặc C_2H_5 trong đó từ 1 đến 5 hydro được thế bằng đoteri, như trong $C_2D_xH_{5-x}$.

II. Hợp chất có hoạt tính RIP1 và dược phẩm chứa hợp chất có hoạt tính RIP1

A. Hợp chất

Sáng chế bộc lộ hợp chất và dược phẩm chứa hợp chất này mà hữu dụng để ức chế RIP1 và/hoặc điều trị bệnh và/hoặc tình trạng bệnh liên quan đến RIP1. Theo một số phương án, hợp chất này là chất ức chế kinaza chọn lọc. Ví dụ, các hợp chất làm ví dụ có thể ức chế chọn lọc RIP1 vượt qua RIP2, RIP3, hoặc cả RIP2 và RIP3. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có thể có cấu trúc thỏa mãn Công thức I



Công thức I,

hoặc muối được dụng của nó. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ đánh giá rằng công thức chung được bộc lộ bao gồm nằm trong phạm vi tất cả các đồng phân lập thể, N-oxit, chất hỗ biến, hydrat, solvat, đồng vị, và/hoặc tiền dược chất của hợp chất theo cách khác có đặc điểm cấu trúc được yêu cầu bởi các công thức này.

Tham chiếu đến Công thức I:

vòng B là heteroaryl có 5 cạnh;

L là cầu nối béo C_{1-10} ;

R^1 là R^a hoặc R^b trong đó ít nhất một R^1 là R^b ;

mỗi gốc trong số R^2 và R^3 độc lập là R^a ;

mỗi R^4 và mỗi R^5 độc lập là R^a hoặc R^b ;

R^a độc lập đối với mỗi lần xuất hiện là H hoặc D (ngoại trừ đối với các phương án trong đó L và/hoặc R^1 là R^a), nhóm béo C_{1-10} , hoặc nhóm vòng béo C_{1-10} ;

R^b độc lập đối với mỗi lần xuất hiện là halogen hoặc $-NR^dR^d$ trong đó (i) mỗi R^d độc lập là R^a hoặc R^e ; hoặc (ii) hai nhóm R^d cùng với nitơ được liên kết với chúng tạo

thành nhóm dị vòng C₃₋₁₀, với một số phương án tạo ra nhóm dị vòng C₃₋₁₀ mà được thể bằng một hoặc nhiều nhóm R^e và/hoặc R^g và/hoặc có một hoặc nhiều nguyên tử khác loại bổ sung ngoài nitơ mà cả hai nhóm R^d đều được liên kết với;

R^e độc lập đối với mỗi lần xuất hiện là -OR^a, -NR^a, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆haloalkyl, C₁₋₆heteroalkyl, C₃₋₆cycloalkyl, hoặc hai nhóm R^e nối với nhau để tạo thành nhóm dị vòng C₃₋₁₀ với nhóm R^b mà hai nhóm R^e được liên kết với, và theo một số phương án, nhóm dị vòng C₃₋₁₀ được thể bằng một hoặc nhiều nhóm R^g;

R^g là halogen, nhóm béo C₁₋₁₀-nhóm thơm C₅₋₁₀, hoặc =O;

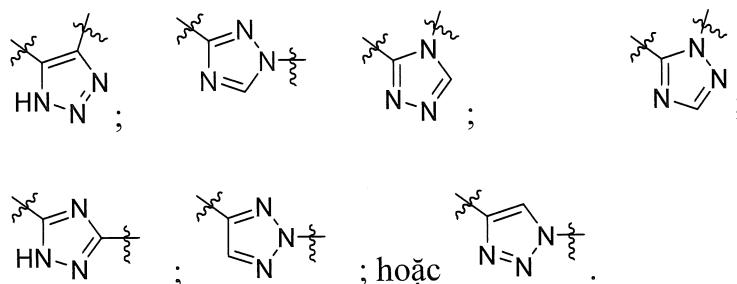
m bằng từ 1 đến 4, như 1, 2, 3, hoặc 4, với các phương án được ưu tiên là 1 hoặc 2;

n bằng 0, 1 hoặc 2; và

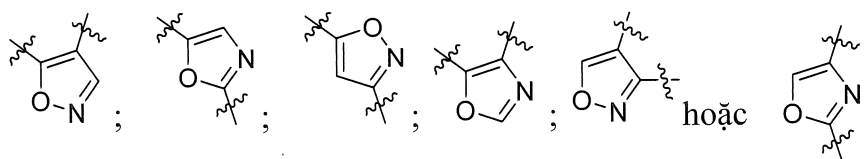
p bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5.

Theo các phương án cụ thể về Công thức I, nhóm heteroaryl 5 cạnh có thể có cấu

trúc thỏa mãn công thức , trong đó ít nhất một W là nitơ, và mỗi W còn lại độc lập được chọn từ cacbon, CH, oxy, lưu huỳnh, nitơ, hoặc NH. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl 5 cạnh này là triazol hoặc oxazol. Triazol làm ví dụ bao gồm nhóm bất kỳ trong số các nhóm sau đây:

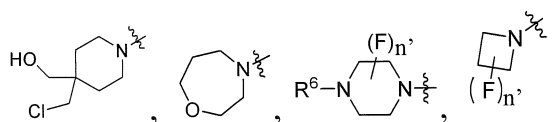


Oxazol làm ví dụ bao gồm nhóm bất kỳ trong số các nhóm sau đây:



Theo các phương án cụ thể về Công thức I, L là cầu nối béo C_{1-10} , như cầu nối C_{1-4} alkylen (ví dụ, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, hoặc $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$). Theo một số phương án, L là $-CH_2-$.

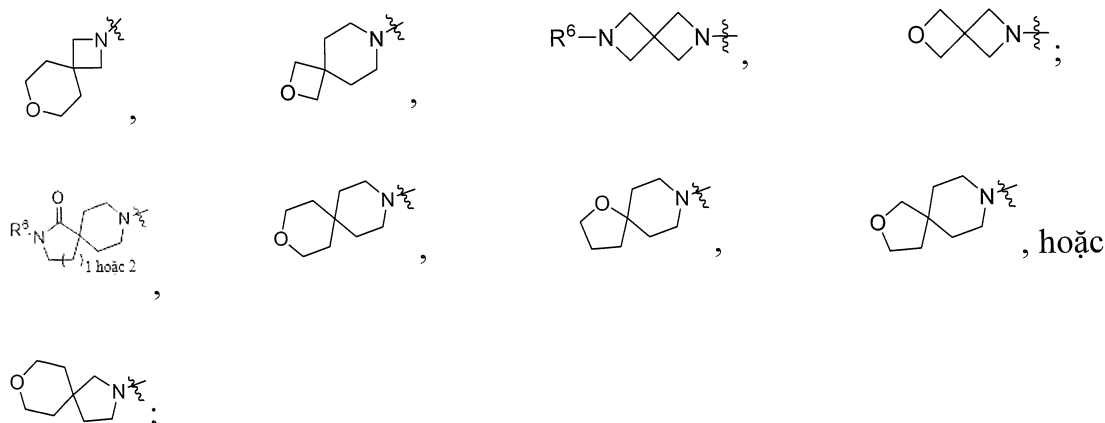
R^1 có thể được định vị trên (các) nguyên tử cacbon thích hợp bất kỳ của vòng phenyl A, như tại vị trí 1, 2, 3, hoặc 4, được minh họa trong Công thức I. Theo một số phương án, một R^1 là R^a , trong đó R^a là C_1-C_{10} alkyl (ví dụ, metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, hoặc dexyl), và R^1 thứ hai là R^b , trong đó R^b là halogen (ví dụ, Br, F, I, hoặc Cl) hoặc $-NR^dR^d$ trong đó hai nhóm R^d cùng với nitơ được liên kết với chúng tạo thành nhóm dị vòng C_{4-9} . Theo một số phương án, nhóm dị vòng C_{4-9} được thể bằng một hoặc nhiều nhóm R^e và/hoặc có một hoặc nhiều nguyên tử khác loại bổ sung ngoài nitơ mà cả hai nhóm R^d đều liên kết với. Một số phương án về hợp chất bao gồm ít nhất một nhóm R^1 mà là nhóm R^b , trong đó R^b là $-NR^dR^d$, trong đó (i) mỗi R^d độc lập là R^a hoặc R^e ; hoặc (ii) hai nhóm R^d cùng với nitơ được liên kết với chúng tạo thành nhóm dị vòng C_{4-9} . Theo một số phương án, R^b là $-NR^dR^d$, trong đó một R^d là R^a , trong đó R^a là H, và R^d còn lại là R^e , trong đó R^e là C_{1-6} haloalkyl. Theo một số phương án, nhóm dị vòng bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại (bao gồm nguyên tử nitơ của R^b). Nhóm dị vòng nhất định bao gồm nguyên tử nitơ của nhóm R^b và nguyên tử oxy hoặc nguyên tử nitơ bổ sung. Nhóm dị vòng trong một số phương án về hợp chất được liên kết với vòng phenyl vòng A của Công thức I qua nguyên tử nitơ của nhóm R^b . Theo một số phương án, nhóm dị vòng được thể bằng hai nhóm R^e , trong đó R^e độc lập đối với mỗi lần xuất hiện là C_{1-6} haloalkyl (ví dụ, $-CH_2Cl$) hoặc C_{1-6} heteroalkyl (ví dụ, CH_2OH). Nhóm dị vòng là nhóm dị vòng 6 cạnh hoặc 7 cạnh. Theo các phương án làm ví dụ, nhóm dị vòng này là



trong đó mỗi n' độc lập là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4, như 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và R^6 được chọn từ hydro; nhóm béo, như nhóm béo C_{1-10} ; nhóm thơm, như nhóm thơm C_{5-10} ; hoặc nhóm dị béo, như nhóm dị béo C_{1-10} .

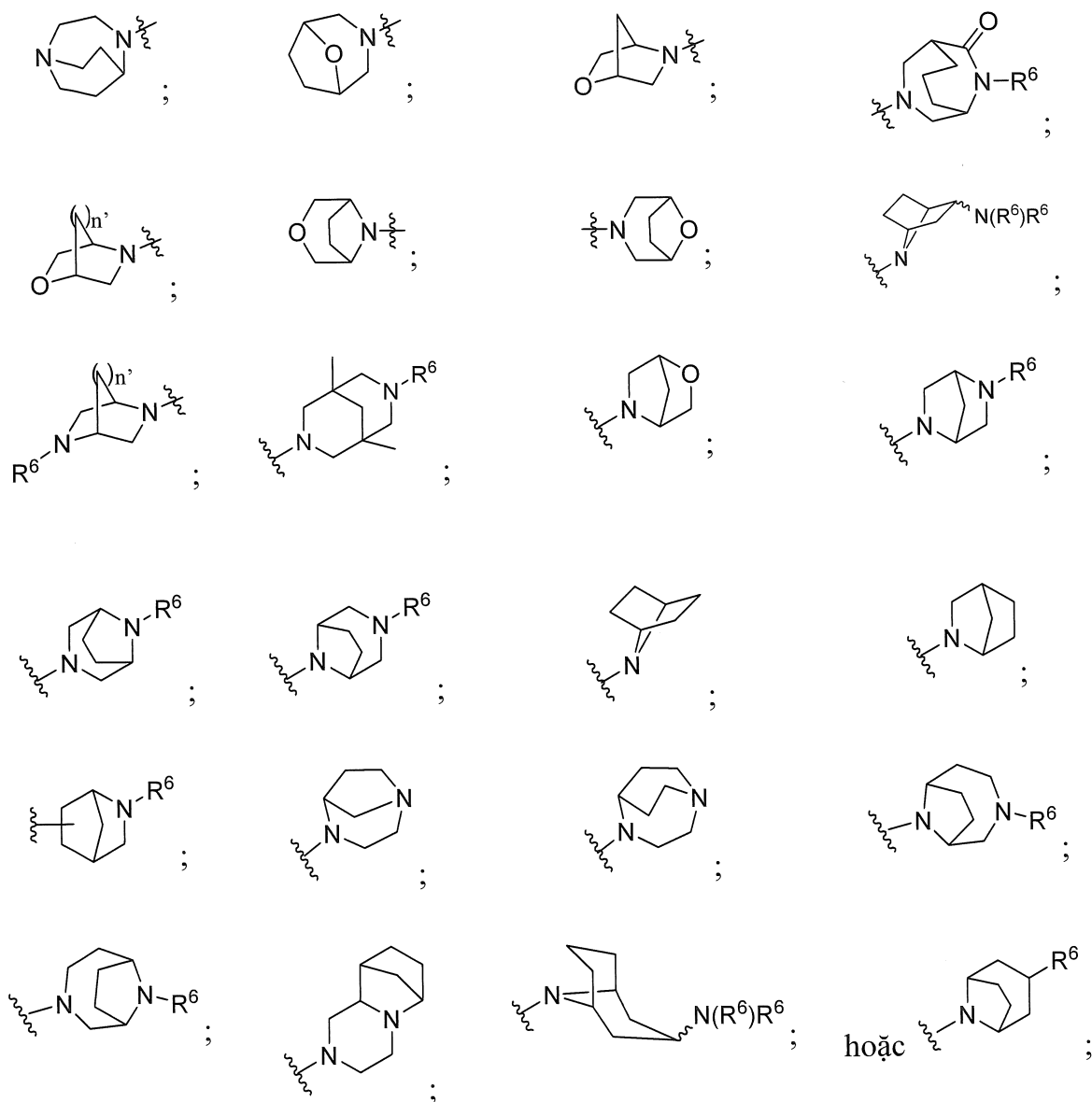
Theo một số phương án, R^1 là R^b trong đó R^b là $-NR^dR^d$ và cả hai nhóm R^d cùng với nitơ được liên kết với chúng tạo thành nhóm dị vòng C_{4-9} được thể bằng ít nhất hai nhóm R^e trong đó hai nhóm R^e này nối cùng nhau tạo thành nhóm dị vòng C_{3-10} với

nhóm R^b mà chúng gắn vào. Theo các phương án này, hai nhóm R^e có thể nối với nhau sao cho nhóm hai vòng hoặc nhóm vòng spiro được tạo ra (trong đó một vòng của nhóm hai vòng hoặc nhóm vòng spiro được tạo ra bởi nhóm R^b và vòng còn lại của nhóm hai vòng hoặc nhóm vòng spiro được tạo ra bởi hai nhóm R^e). Theo các phương pháp bao gồm nhóm vòng spiro, mỗi vòng của nhóm vòng spiro có thể có cùng số lượng nguyên tử hoặc số lượng nguyên tử khác nhau. Theo các phương án cụ thể, nhóm vòng spiro bao gồm ít nhất hai vòng, trong đó vòng thứ nhất và vòng thứ hai của nhóm vòng spiro có số lượng nguyên tử cacbon khác nhau, số lượng nguyên tử khác loại khác nhau, hoặc cả hai. Theo một số phương án, hai vòng của nhóm vòng spiro bao gồm cùng số lượng nguyên tử cacbon, cùng số lượng nguyên tử khác loại, hoặc cả hai. Theo một số phương án, mỗi vòng của nhóm vòng spiro bao gồm nguyên tử khác loại trong vòng và nguyên tử khác loại này có thể là cùng trong mỗi vòng, hoặc mỗi vòng của nhóm vòng spiro có thể có nguyên tử khác loại khác nhau trong vòng. Nhóm vòng spiro có thể bao gồm vòng thứ nhất được ghép cặp với nguyên tử cacbon của nhóm phenyl vòng A, trong đó vòng thứ nhất có từ 3 đến 7 nguyên tử, và vòng thứ hai có từ 3 đến 7 nguyên tử. Theo một số phương án, nhóm vòng spiro bao gồm ít nhất một nguyên tử oxy ngoài nguyên tử nitơ của nhóm R^b . Nhóm vòng spiro có thể bao gồm tổng số nguyên tử là lớn hơn 7 trong hệ vòng với các phương án cụ thể bao gồm tổng số nguyên tử là 9 trong hệ vòng spiro. Theo các phương án làm ví dụ, R^b cùng với hai nhóm R^e có thể tạo ra các vòng spiro sau đây:



trong đó R^6 được chọn từ hydro; nhóm béo, như nhóm béo C_{1-10} ; nhóm thơm, như nhóm thơm C_{5-10} ; hoặc nhóm dị béo, như nhóm dị béo C_{1-10} .

Nhóm hai vòng có thể được tạo ra bởi nhóm R^b và hai nhóm R^e được gắn với nó. Nhóm hai vòng có thể bao gồm hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại trong nhóm hai vòng. Theo các phương án này, hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại là nitơ và/hoặc oxy. Theo một số phương án, nhóm hai vòng được gắn với nguyên tử cacbon của nhóm phenyl vòng A được minh họa trong công thức chung được đưa ra ở đây qua nguyên tử nitơ của nhóm R^b khi R^b là $-NR^dR^d$. Nhóm hai vòng có thể là nhóm hai vòng bất kỳ, bao gồm nhóm hai vòng ngưng tụ và nhóm hai vòng được bắc cầu, nhưng đối với các phương án làm ví dụ nhất định, nhóm hai vòng là nhóm hai vòng 2.2.1, nhóm hai vòng 3.2.1, hoặc nhóm hai vòng 3.2.2. Theo các phương án làm ví dụ, khi R^b cùng với hai nhóm R^e tạo thành nhóm hai vòng, hai vòng này có thể là



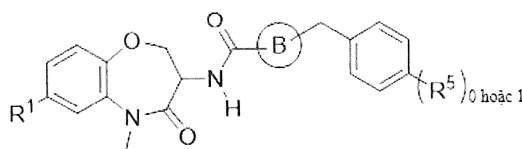
trong đó mỗi n' độc lập là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4, như 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và R^6 độc lập được chọn từ hydro; nhóm béo, như nhóm béo C_{1-10} ; nhóm thơm, như nhóm thơm C_{5-10} ; hoặc nhóm dị béo, như nhóm dị béo C_{1-10} .

Theo một số phương án, mỗi gốc trong số R^2 và R^3 độc lập là R^a , trong đó R^a là hydro, metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, hoặc hexyl. Theo các phương án cụ thể, mỗi gốc trong số R^2 và R^3 độc lập là hydro hoặc metyl. Theo các phương án làm ví dụ, R^2 là metyl và R^3 là hydro.

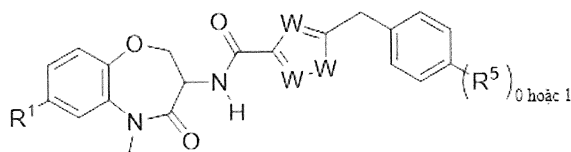
Theo một số phương án, mỗi R^4 độc lập và/hoặc mỗi R^5 độc lập là R^a hoặc R^b , trong đó R^a độc lập đối với mỗi lần xuất hiện là alkyl, alkenyl, hoặc alkynyl và trong đó R^b là clo, brom, iốt, hoặc flo. Theo các phương án cụ thể, mỗi R^4 và/hoặc mỗi R^5 độc lập là alkyl mạch ngắn hoặc flo.

Theo một số phương án, m bằng 1; n bằng 0 hoặc 1; và p bằng 0 hoặc 1. Theo các phương án cụ thể, m bằng 1, n bằng 0 và p bằng 0 hoặc 1.

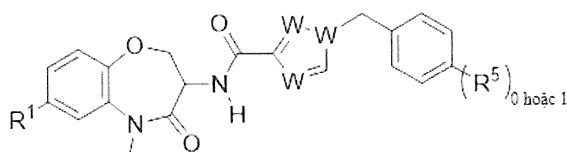
Hợp chất có Công thức I cũng có thể có các cấu trúc thỏa mãn một hoặc nhiều công thức bất kỳ trong số Công thức II và IIA-IIC.



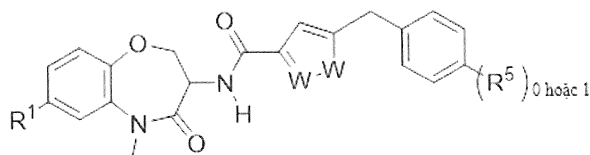
Công thức II



Công thức IIA



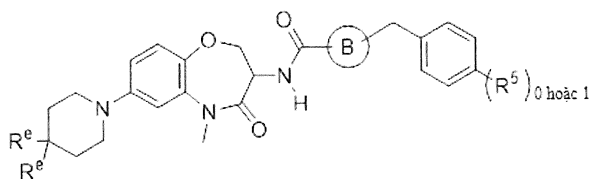
Công thức IIB



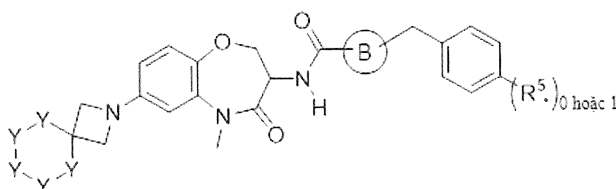
Công thức IIC

Tham chiếu đến Công thức II và IIA-IIC, mỗi gốc trong số R^1 và R^5 như được trích dẫn trên đây cho Công thức I. Theo các phương án cụ thể, R^1 là R^b trong đó R^b là $-NR^dR^d$ và trong đó hai nhóm R^d cùng với nitơ được liên kết với chúng tạo thành nhóm dị vòng được thế bằng hai nhóm R^e , trong đó nhóm R^e này độc lập đối với mỗi lần xuất hiện là C_{1-6} haloalkyl hoặc C_{1-6} heteroalkyl hoặc trong đó hai nhóm R^e nối với nhau tạo thành nhóm dị vòng C_{3-10} với nhóm R^b mà hai nhóm R^e được liên kết với. Theo một số phương án, và hai nhóm R^e là nhóm hai vòng hoặc nhóm vòng spiro. Theo các phương án cụ thể, R^5 có mặt và là flo. Theo các phương án cụ thể khác, R^5 không có mặt. Tham chiếu đến Công thức IIA-IIC, mỗi W độc lập là nitơ hoặc oxy.

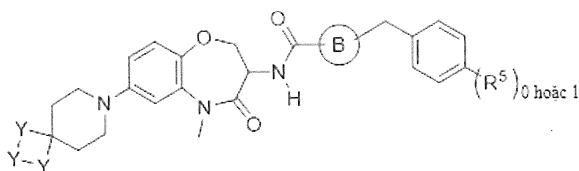
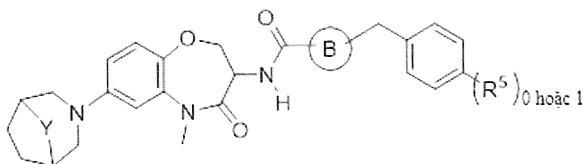
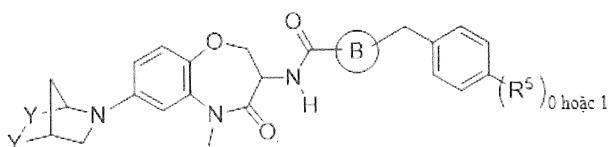
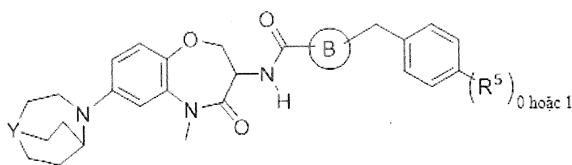
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức I cũng có thể có cấu trúc thỏa mãn một hoặc nhiều công thức bất kỳ trong số Công thức III trong đó R^1 là nhóm dị vòng; Công thức IVA hoặc IVB trong đó R^1 là nhóm dị vòng và còn là nhóm vòng spiro; hoặc Công thức VA, VB, hoặc VC trong đó R^1 là nhóm dị vòng và còn là nhóm hai vòng.



Công thức III

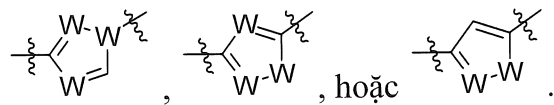


Công thức IVA

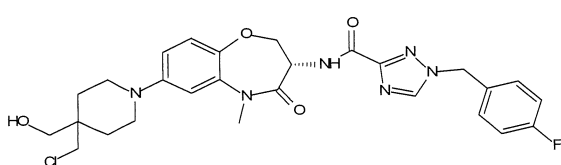
**Công thức IVB****Công thức VA****Công thức VB****Công thức VC**

Tham chiếu đến Công thức III, mỗi R^e độc lập đối với mỗi lần xuất hiện là C_1 -haloalkyl (ví dụ, alkyl-Cl, alkyl-Br, alkyl-F, hoặc alkyl-I) hoặc C_1 -heteroalkyl (ví dụ, alkyl-OH). Theo các phương án cụ thể về Công thức III, một R^e là $-CH_2OH$ và R^e còn lại là $-CH_2Cl$. Tham chiếu đến Công thức IVA và IVB, mỗi Y độc lập là nitơ, oxy, hoặc $-C(R^f)_2-$, trong đó mỗi R^f độc lập đối với mỗi lần xuất hiện là hydro hoặc C_1 - C_6 alkyl, như metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, hoặc hexyl. Theo các phương án cụ thể về Công thức IVA, IVB, VA và VB, ít nhất một Y là oxy và các biến thiên Y còn lại đều là $-CH_2-$. Theo các phương án cụ thể về Công thức IVA, IVB, VA và VB, ít nhất một Y là oxy, ví dụ ít nhất một Y là oxy và các biến thiên Y còn lại đều là $-CH_2-$. Theo các phương án cụ thể về Công thức VC, Y là nitơ hoặc $-CR^f-$, trong đó R^f là hydro hoặc nhóm béo, cụ thể là C_1 - C_6 alkyl, như metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, hoặc hexyl. Theo các phương

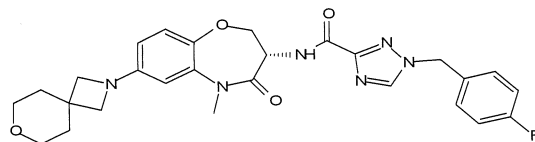
án cụ thể về Công thức VC, X là nitơ và Y là nitơ. Tham chiếu đến công thức bất kỳ trong số Công thức III, IVA, IVB, và VA-VC, vòng B là



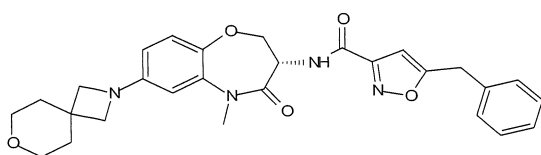
Hợp chất làm ví dụ được bộc lộ nhất định nằm trong phạm vi của một hoặc nhiều công thức trong số Công thức I, II, IIA-IIC, III, IVA, IVB, hoặc VA-VC bao gồm:



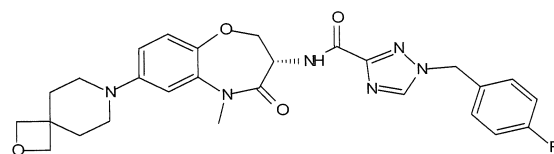
I-1;



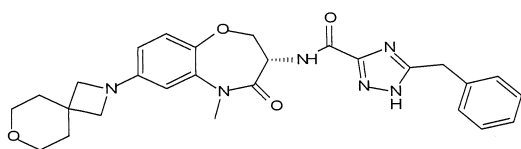
I-2;



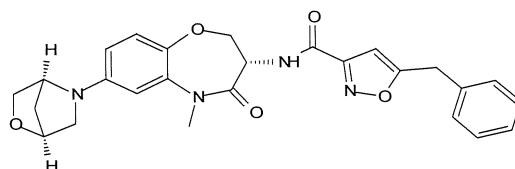
I-3;



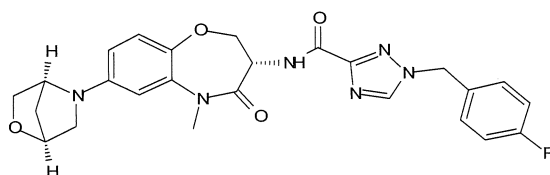
I-4;



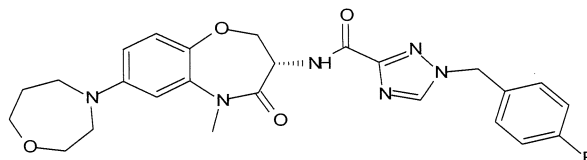
I-5;



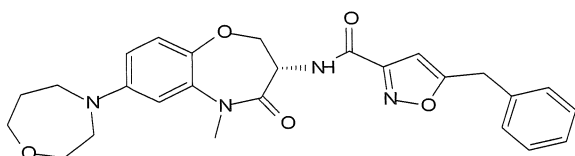
I-6;



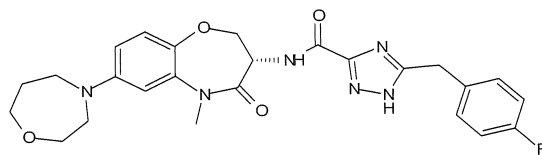
I-7;



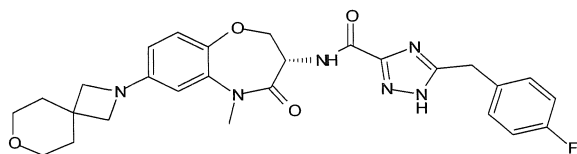
I-8;



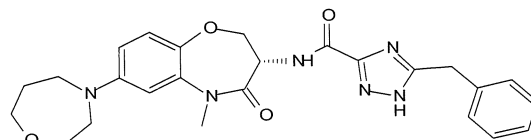
I-9;



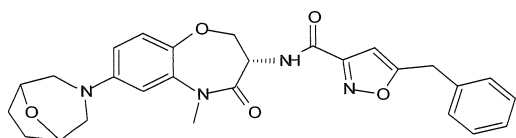
I-10;



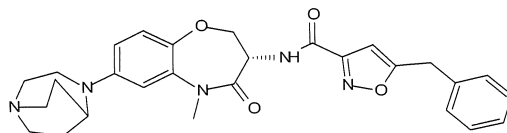
I-11;



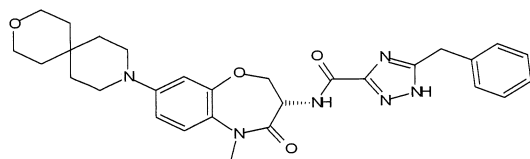
I-12;



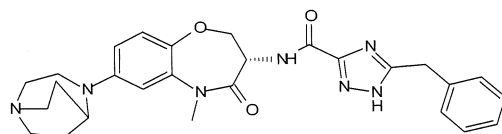
I-13;



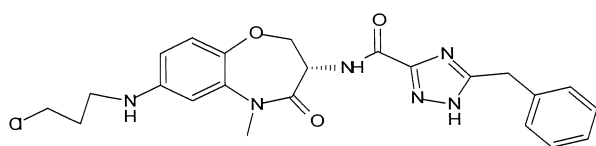
I-14;



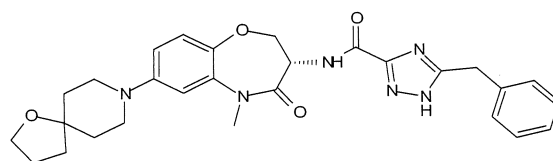
I-15;



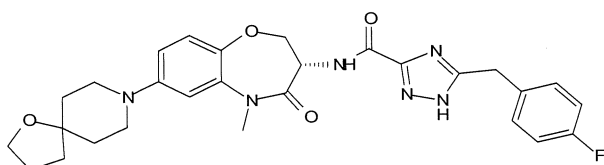
I-16;



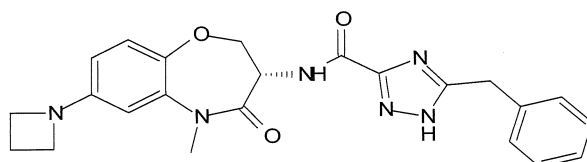
I-17;



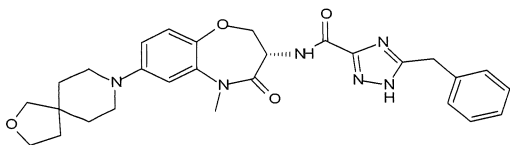
I-18;



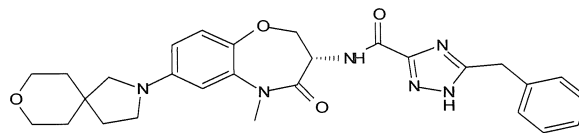
I-19;



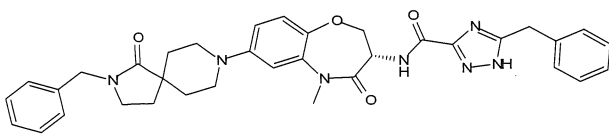
I-20;



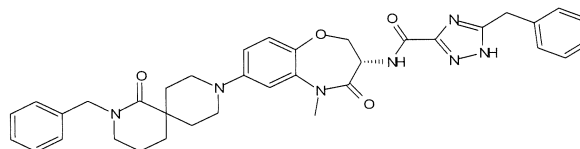
I-21;



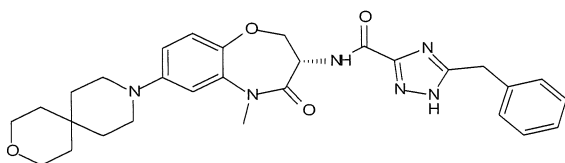
I-22;



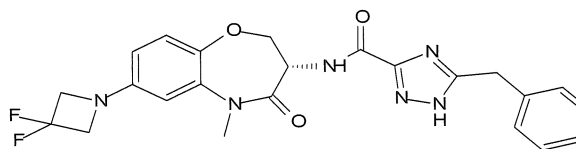
I-23;



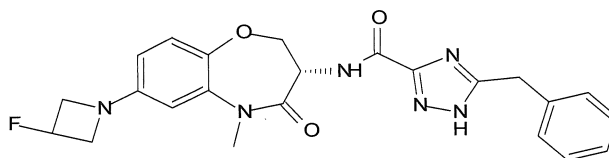
I-24;



I-25;



I-26; hoặc



I-27.

Hợp chất làm ví dụ nằm trong phạm vi của một hoặc nhiều công thức trong số Công thức I-V, VIA, VIB, hoặc VIIA-VIIC bao gồm:

I-1: (S)-N-(7-(4-(clometyl)-4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl)-5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1-(4-flobenzyl)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamit;

I-2: (S)-1-(4-flobenzyl)-N-(5-metyl-4-oxo-7-(7-oxa-2-azaspiro[3,5]nonan-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamit;

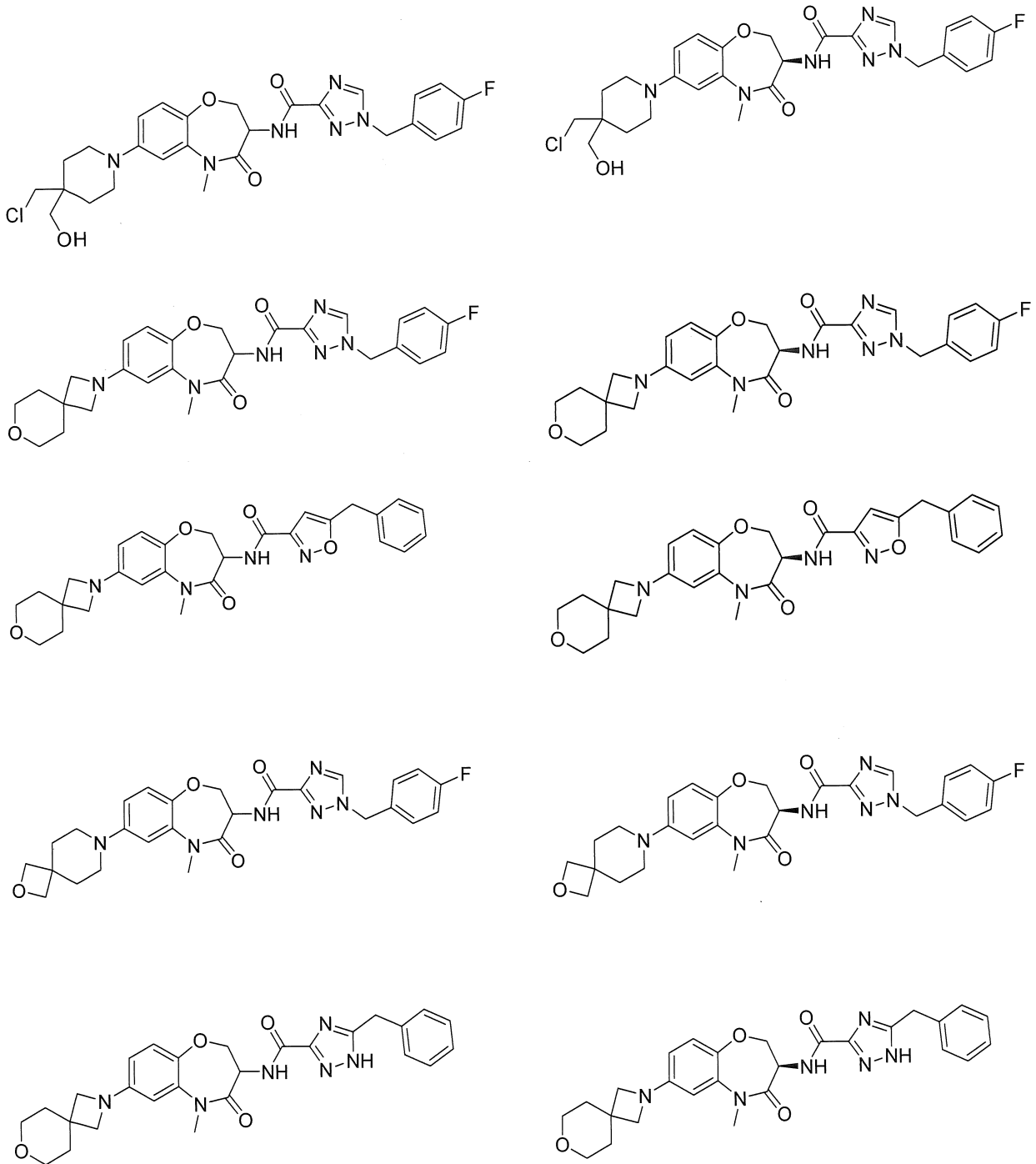
I-3: (*S*)-5-benzyl-N-(5-methyl-4-oxo-7-(7-oxa-2-azaspiro[3,5]nonan-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamid;

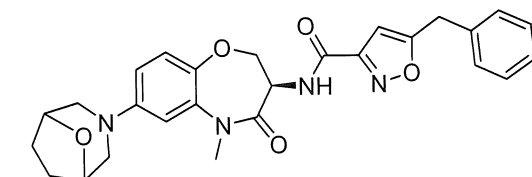
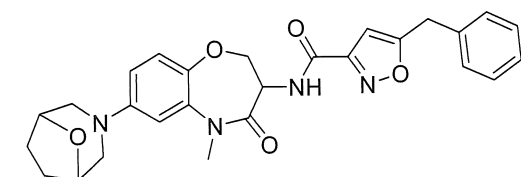
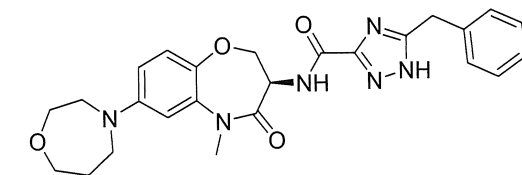
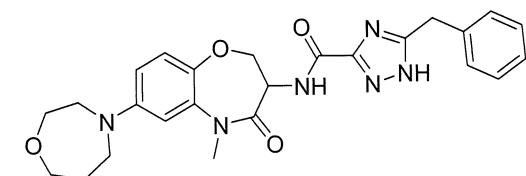
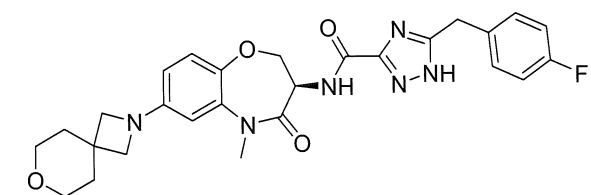
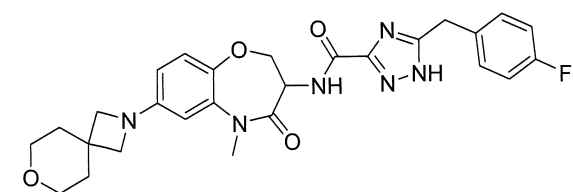
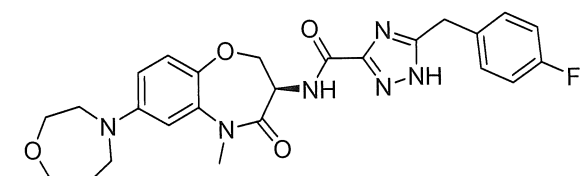
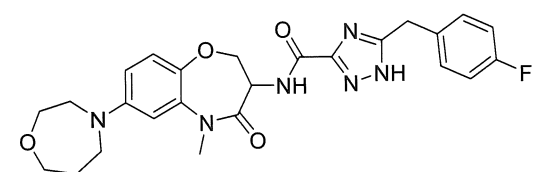
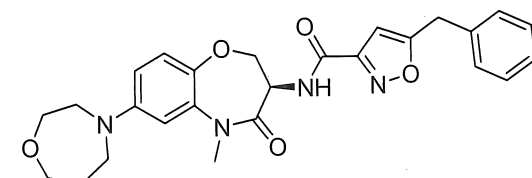
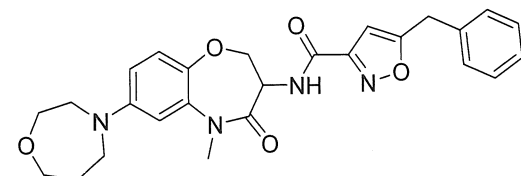
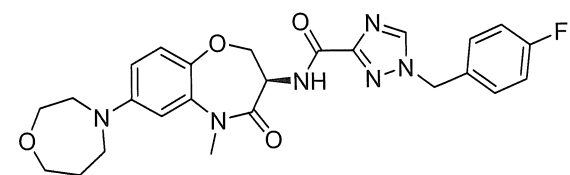
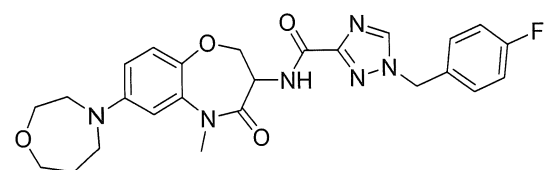
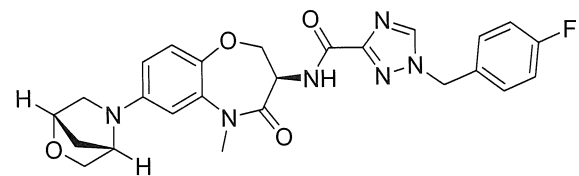
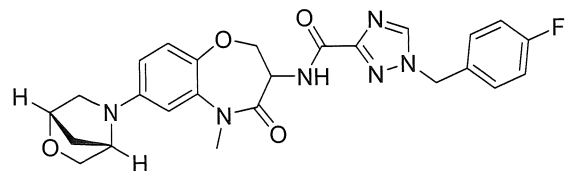
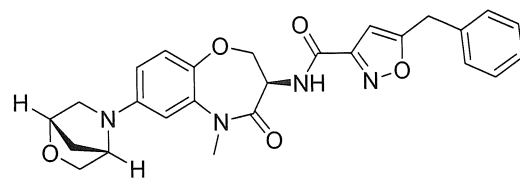
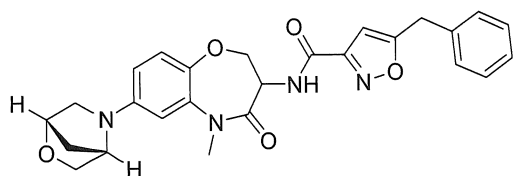
- I-4: (*S*)-1-(4-flobenzyl)-N-(5-metyl-4-oxo-7-(2-oxa-7-azaspiro[3,5]nonan-7-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamit;
- I-5: (*S*)-5-benzyl-N-(5-metyl-4-oxo-7-(7-oxa-2-azaspiro[3,5]nonan-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamit;
- I-6: N-((*S*)-7-((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptan-5-yl)-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-5-benzylisoxazol-3-carboxamit;
- I-7: N-((*S*)-7-((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptan-5-yl)-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1-(4-flobenzyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamit;
- I-8: (*S*)-1-(4-flobenzyl)-N-(5-metyl-7-(1,4-oxazepan-4-yl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamit;
- I-9: (*S*)-5-benzyl-N-(5-metyl-7-(1,4-oxazepan-4-yl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamit;
- I-10: (*S*)-5-(4-flobenzyl)-N-(5-metyl-7-(1,4-oxazepan-4-yl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamit;
- I-11: (*S*)-5-(4-flobenzyl)-N-(5-metyl-4-oxo-7-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamit;
- I-12: (*S*)-5-benzyl-N-(5-metyl-7-(1,4-oxazepan-4-yl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamit;
- I-13: N-((3*S*)-7-(8-oxa-3-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-5-benzylisoxazol-3-carboxamit;
- I-14: (*S*)-N-(7-(1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-5-benzylisoxazol-3-carboxamit;
- I-15: (*S*)-5-benzyl-N-(5-metyl-4-oxo-8-(3-oxa-9-azaspiro[5.5]undecan-9-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamit;

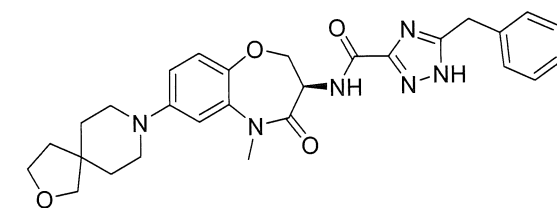
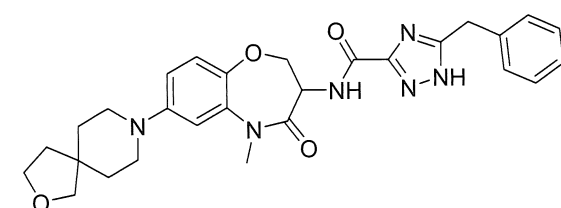
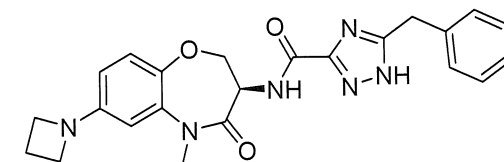
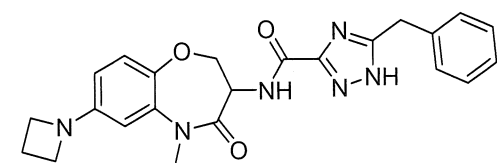
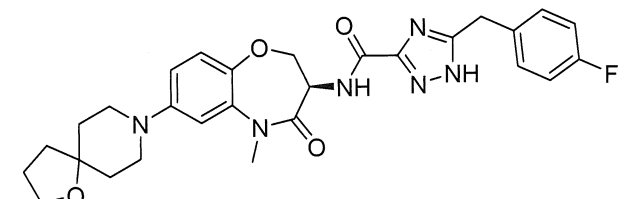
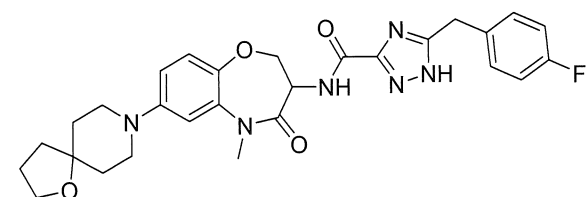
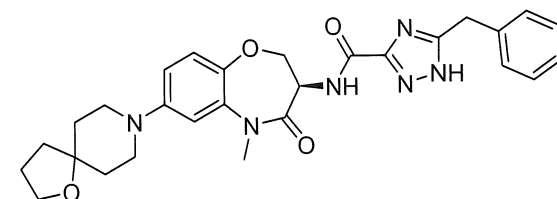
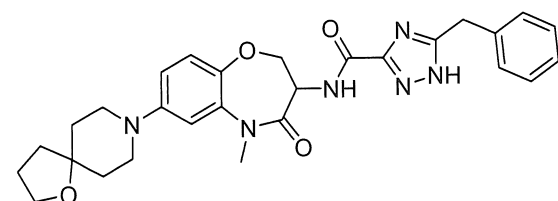
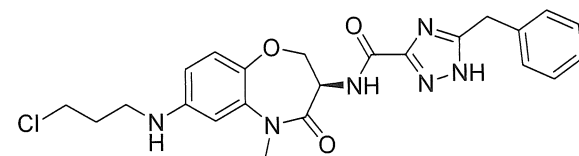
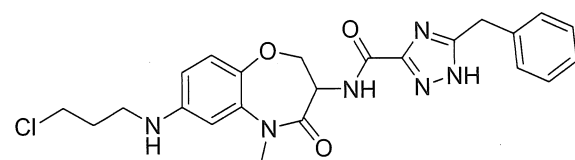
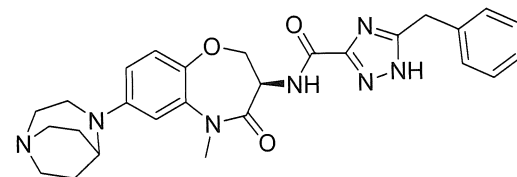
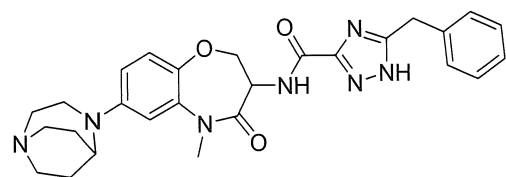
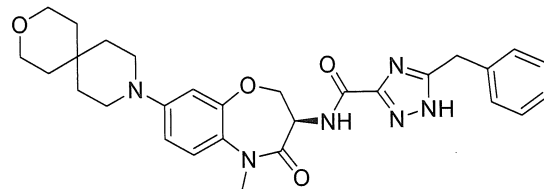
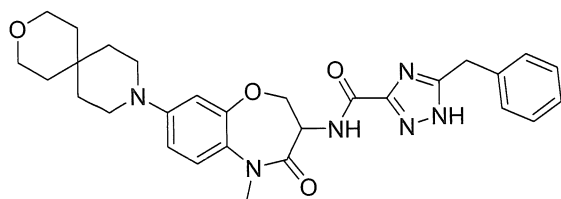
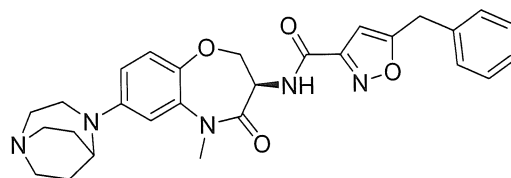
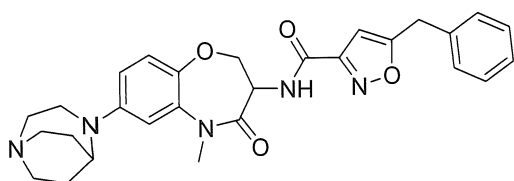
- I-16: (S)-N-(7-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-5-benzyl-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamit;
- I-17: (S)-5-benzyl-N-(7-((3-clopropyl)amino)-5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamit;
- I-18: (S)-5-benzyl-N-(5-methyl-4-oxo-7-(1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamit;
- I-19: (S)-5-(4-flobenzyl)-N-(5-methyl-4-oxo-7-(1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamit;
- I-20: (S)-N-(7-(azetidin-1-yl)-5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-5-benzyl-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamit;
- I-21: (S)-5-benzyl-N-(5-methyl-4-oxo-7-(2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamit;
- I-22: (S)-5-benzyl-N-(5-methyl-4-oxo-7-(8-oxa-2-azaspiro[4.5]decan-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamit;
- I-23: (S)-5-benzyl-N-(7-(2-benzyl-1-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl)-5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamit;
- I-24: (S)-5-benzyl-N-(7-(2-benzyl-1-oxo-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)-5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamit;
- I-25: (S)-5-benzyl-N-(5-methyl-4-oxo-7-(3-oxa-9-azaspiro[5.5]undecan-9-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamit;
- I-26; (S)-5-benzyl-N-(7-(3,3-difloazetidin-1-yl)-5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamit; và

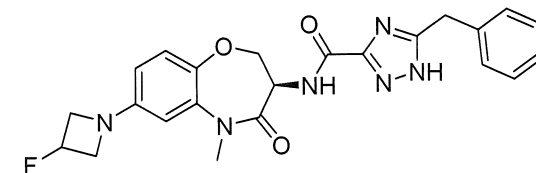
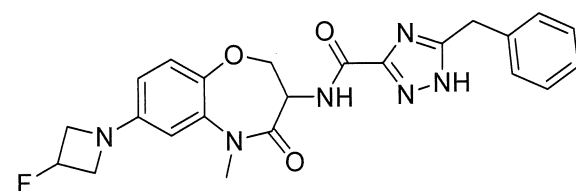
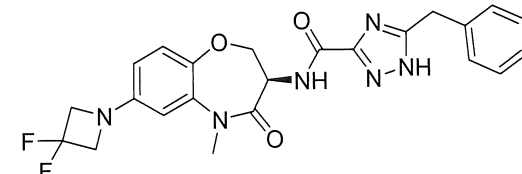
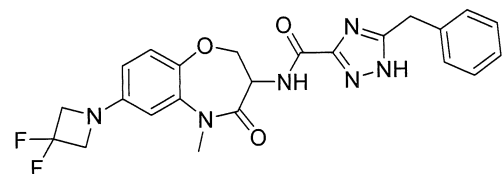
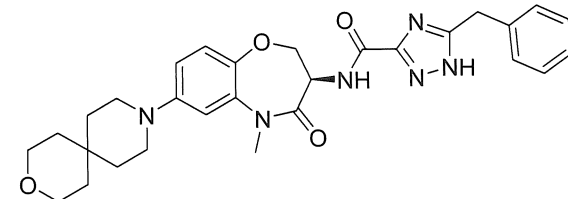
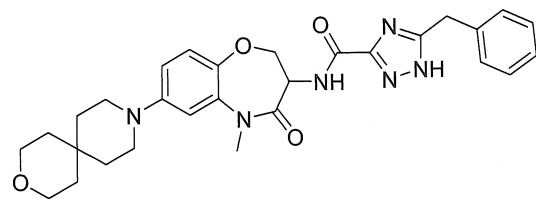
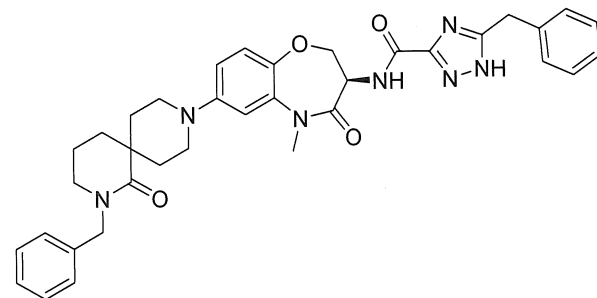
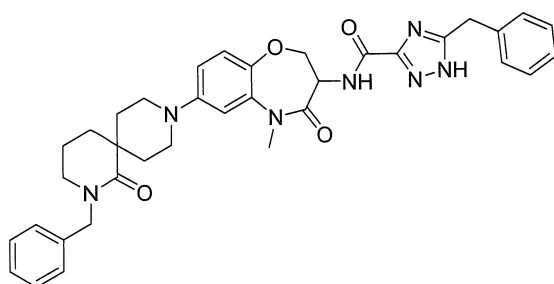
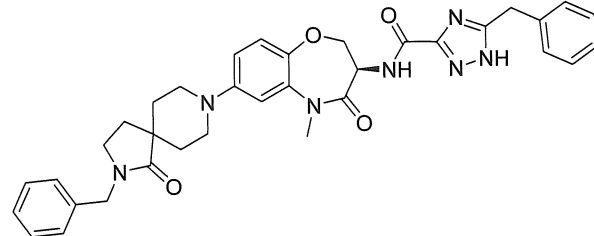
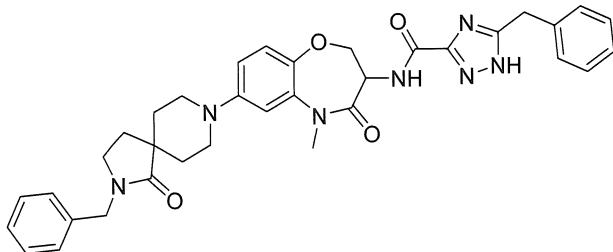
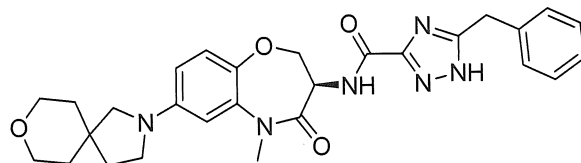
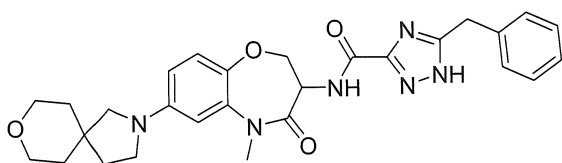
I-27: (S)-5-benzyl-N-(7-(3-floazetidin-1-yl)-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamit.

Các loại hợp chất làm ví dụ bổ sung được dự tính bởi sáng chế được minh họa dưới đây.









Theo một số phương án, một hoặc nhiều hợp chất này có thể được bao gồm trong dược phẩm hoặc thuốc, và theo một số phương án, hợp chất hoặc các hợp chất này có thể ở dạng hợp chất gốc hoặc muối dược dụng, đồng phân lập thể, N-oxit, chất hỗ biến, hydrat, solvat, đồng vị, hoặc tiền dược chất của chúng. Dược phẩm thường bao gồm ít nhất một thành phần bổ sung khác hợp chất hoặc các hợp chất được bộc lộ, như tá dược

được dùng, chất bổ trợ, chất trị liệu bổ sung (được mô tả trong phần sau đây), hoặc sự kết hợp bất kỳ của chúng.

Tá dược được dùng có thể được bao gồm trong dược phẩm cho nhiều mục đích, như để pha loãng dược phẩm để phân phối cho đối tượng, để làm thuận lợi cho việc xử lý chế phẩm, để tạo ra các tính chất nguyên liệu có lợi cho chế phẩm, để làm thuận lợi cho sự phân tán từ thiết bị phân phối, để làm ổn định chế phẩm (ví dụ, chất chống oxy hóa hoặc chất đệm), để tạo ra vị dễ chịu hoặc ngon hoặc độ đặc cho chế phẩm, hoặc dạng tương tự. (Các) tá dược được dùng có thể bao gồm (các) chất mang dược dụng. Các tá dược làm ví dụ bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở: mono-, di-, và polysacarit, rượu đường và các rượu đa chức khác, như, lactoza, glucoza, raffinosa, melezitosa, lactitol, maltitol, trehalosa, sucroza, manitol, tinh bột, hoặc dạng kết hợp của chúng; chất hoạt động bề mặt, như sorbitol, diphosphatidyl cholin, và lecithin; chất độn khối; chất đệm, như chất đệm phosphat và xitrat; chất chống dính, như magie stearat; chất gắn kết, như sacarit (bao gồm disacarit, như sucroza và lactoza,), polysacarit (như tinh bột, xenluloza, xenluloza vi tinh thể, xenluloza ete (như hydroxypropyl xenluloza), gelatin, polyme tổng hợp (như polyvinylpyrrolidon, polyalkylen glycol); chất phủ (như xenluloza ete, bao gồm hydroxypropylmetyl xenluloza, sen lác, zein protein ngô, và gelatin); axit giải phóng (như chất phủ trong ruột); chất chống phân tán (như crospovidon, natri carboxymetyl xenluloza liên kết ngang, và natri tinh bột glycolat); chất độn (như canxi phosphat dibazơ, mỡ và dầu thực vật, lactoza, sucroza, glucoza, manitol, sorbitol, canxi cacbonat, và magie stearat); hương vị và chất tạo ngọt (như bạc hà, anh đào, hoi, đào, mơ hoặc cam thảo, mâm xôi, và vani; chất bôi trơn (như chất khoáng, ví dụ đá talc hoặc silic oxit, mỡ, ví dụ stearin thực vật, magie stearat hoặc axit stearic); chất bảo quản (như chất chống oxy hóa, ví dụ vitamin A, vitamin E, vitamin C, retinyl palmitat, và selen, axit amin, ví dụ xystein và methionin, axit xitric và natri xitrat, paraben, ví dụ metyl paraben và propyl paraben); chất tạo màu; chất hỗ trợ nén; chất nhũ hóa; chất bao nang, gồm, chất tạo hạt; và dạng kết hợp của chúng.

B. Dạng kết hợp của các chất trị liệu

Hợp chất được bộc lộ ở đây có thể được sử dụng một mình, kết hợp với nhau, trong dược phẩm riêng rẽ, cùng trong dược phẩm riêng rẽ, hoặc là chất bổ sung vào,

hoặc trong sự kết hợp với, các liệu pháp được thiết lập khác. Hợp chất hoặc các hợp chất hoặc chế phẩm chứa hợp chất (hoặc các hợp chất) có thể được sử dụng một lần, hoặc trong nhiều lần sử dụng. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng kết hợp với các chất trị liệu khác hữu dụng đối với rối loạn hoặc tình trạng bệnh được điều trị. Các chất trị liệu khác này có thể được dùng đồng thời, liên tục theo thứ tự bất kỳ, theo cùng một đường dùng, hoặc theo đường dùng khác dưới dạng các hợp chất theo sáng chế. Đối với sử dụng tuần tự, (các) hợp chất và (các) chất trị liệu này có thể được dùng sao cho khoảng thời gian hiệu quả của ít nhất một hợp chất và chất trị liệu chồng lấp với khoảng thời gian có hiệu quả của ít nhất một hợp chất và/hoặc chất trị liệu khác. Trong phương án làm ví dụ về dạng kết hợp bao gồm bốn thành phần, khoảng thời gian có hiệu quả của thành phần thứ nhất được dùng có thể chồng lấp với khoảng thời gian có hiệu quả của thành phần thứ hai, thứ ba và thứ tư, nhưng khoảng thời gian có hiệu quả của thành phần thứ hai, thứ ba và thứ tư một cách độc lập có thể có hoặc không chồng lấp với nhau. Trong phương án làm ví dụ khác về dạng kết hợp bao gồm bốn thành phần, khoảng thời gian có hiệu quả của thành phần thứ nhất được dùng chồng lấp với khoảng thời gian có hiệu quả của thành phần thứ hai, nhưng không chồng lấp với khoảng thời gian hiệu quả của thành phần thứ ba và thứ tư; khoảng thời gian có hiệu quả của thành phần thứ hai chồng lấn với khoảng thời gian hiệu quả của thành phần thứ nhất và thứ ba; và khoảng thời gian có hiệu quả của thành phần thứ tư chồng lấp với khoảng thời gian hiệu quả chỉ của thành phần thứ ba. Theo một số phương án, khoảng thời gian có hiệu quả của tất cả các hợp chất và/hoặc chất trị liệu đều chồng lấp với nhau.

Theo một số phương án, các hợp chất được dùng với chất trị liệu khác, như chất giảm đau, chất kháng sinh, chất chống đông tụ, kháng thể, chất chống viêm, chất ức chế miễn dịch, chất chủ vận guanylat xyclaza-C, chất kích thích bài tiết ruột, chất kháng virus, chất chống ung thư, chất kháng nấm, hoặc tổ hợp của chúng. Chất chống viêm có thể là chất chống viêm steroid hoặc không steroid. Theo các phương án nhất định, chất chống viêm không steroid được chọn từ aminosalixylat, chất ức chế xyclooxygenaza, diclofenac, etodolac, famotidin, fenoprofen, flurbiprofen, ketoprofen, ketorolac, ibuprofen, indomethaxin, meclofenamat, axit mefenamic, meloxicam, nambumeton, naproxen, oxaprozin, piroxicam, salsalat, sulindac, tolmetin, hoặc tổ hợp của chúng. Theo một số phương án, chất ức chế miễn dịch là mercaptopurin, corticosteroid, chất

alkyl hóa, chất ức chế canxineurin, chất ức chế inosin monophosphat dehydrogenaza, globulin kháng tế bào lympho, globulin kháng tế bào tuyến ức, kháng thể kháng tế bào T, hoặc tổ hợp của chúng. Theo một phương án, kháng thể là infliximab.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng với chất chống ung thư hoặc chất gây độc tế bào. Các nhóm hợp chất kháng ung thư và kháng tạo u khác nhau bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, chất alkyl hóa, chất chống chuyển hóa, chất ức chế BCL-2, vinca alkyloit, taxan, chất kháng sinh, enzym, xytokin, phức hợp phối trí platin, chất ức chế proteasom, ure được thế, chất ức chế kinaza, hormon và chất đối kháng hormon, và tác nhân hypomethyl hóa, ví dụ chất ức chế DNMT, như azaxitidin và dexitabin. Chất alkyl hóa làm ví dụ bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, meclothamin, xyclophosphamit, ifosfamid, melphalan, clorambuxil, etylenimin, metylmelamin, alkyl sulfonat (ví dụ, busulfan), và carmustin. Chất chống chuyển hóa làm ví dụ bao gồm, ví dụ nhưng không bị giới hạn ở, chất tương tự axit folic metotrexat; chất tương tự pyrimidin floraxil xytosin arbinosit; chất tương tự purin mercaptopurin, thioguanin, và azathioprin. Vinca alkyloit làm ví dụ bao gồm, ví dụ nhưng không bị giới hạn ở, vinblastin, vincristin, paclitaxel, và colchixin. Chất kháng sinh làm ví dụ bao gồm, ví dụ nhưng không bị giới hạn ở, actinomycin D, daunorubicin, và bleomycin. Enzym làm ví dụ hữu hiệu làm chất chống khối u bao gồm L-asparaginaza. Hợp chất phối trí làm ví dụ bao gồm, ví dụ nhưng không bị giới hạn ở, cisplatin và carboplatin. Hormon và hợp chất liên quan đến hormon làm ví dụ bao gồm, ví dụ nhưng không bị giới hạn ở, adrenocorticosteroid prednison và dexamethason; chất ức chế aromataza amino glutethimit, formestan, và anastrozol; hợp chất progestin hydroxyprogesteron caproat, medroxyprogesteron; và hợp chất kháng estrogen tamoxifen.

Các hợp chất chống ung thư hữu dụng này và các hợp chất chống ung thư hữu dụng khác được mô tả trong tài liệu Merck Index, Tái bản lần thứ 13 (O'Neil M. J. et al., ed.) Merck Publishing Group (2001) và Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tái bản lần thứ 12, Brunton L.L. ed., Chapters 60-63, McGraw Hill, (2011), cả hai tài liệu này được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn.

Một trong số các kháng thể CTLA 4 mà có thể được sử dụng ở dạng kết hợp với chất ức chế được bộc lộ ở đây là ipilimumab, được bán trên thị trường với tên gọi YERVOY® bởi Bristol-Myers Squibb.

Các chất hóa trị liệu khác để kết hợp bao gồm chất ung thư miễn dịch, như chất ức chế con đường điểm kiểm tra, ví dụ, chất ức chế PD-1, như nivolumab và lambrolizumab, và chất ức chế PD-L1, như pembrolizumab, MEDI-4736 và MPDL3280A/RG7446. Chất ức chế điểm kiểm tra bổ sung để kết hợp với hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm, chất kháng LAG-3, như BMS-986016 (MDX-1408).

Các chất hóa trị liệu khác để kết hợp với chất ức chế được bộc lộ ở đây bao gồm chất kháng SLAMF7, như kháng thể đơn dòng được nhân hóa elotuzumab (BMS-901608), chất kháng KIR, như kháng thể đơn dòng kháng KIR, lirilumab (BMS-986015), và chất kháng CD137, như kháng thể đơn dòng người đầy đủ, urelumab (BMS-663513).

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng có lợi với các liệu pháp CAR-T. Ví dụ về các liệu pháp CAR-T sẵn có hiện nay là axicabtagene ciloleucel và tisagenlecleucel.

Hợp chất chống tăng sinh bổ sung hữu dụng trong sự kết hợp với hợp chất theo sáng chế bao gồm, ví dụ nhưng không bị giới hạn ở, kháng thể được định hướng chống lại thụ thể yếu tố sinh trưởng (ví dụ, kháng Her2); và xytokin như interferon- α và interferon- γ , nterleukin-2, và GM-CSF.

Tác nhân hóa trị liệu bổ sung hữu dụng trong sự kết hợp với hợp chất này bao gồm chất ức chế proteasom, như bortezomib, carfilzomib, marizomib và chất tương tự.

Ví dụ về chất ức chế kinaza mà hữu dụng trong sự kết hợp với các hợp chất theo sáng chế, cụ thể là trong điều trị các bệnh ác tính bao gồm: Các chất ức chế Btk, như ibrutinib; các chất ức chế CDK, như palbociclib; chất ức chế EGFR, như afatinib, erlotinib, gefitinib, lapatinib, osimertinib và vandetinib; chất ức chế Mek, như trametinib; chất ức chế Raf, như dabrafenib, sorafenib và vemurafenib; chất ức chế VEGFR, như axitinib, lenvatinib, nintedanib, pazopanib; chất ức chế BCR-Abl, như bosutinib, dasatinib, imatinib và nilotinib; chất ức chế FLT-3, như gilteritinib và quizartinib, chất ức chế PI3-kinaza, như idelalisib, chất ức chế Syk, như fostamatinib; và chất ức chế JAK, như ruxolitinib và fedratinib.

Theo các phương án khác, chất trị liệu thứ hai có thể được chọn từ loại bất kỳ trong số các chất sau đây:

chất giảm đau-morphin, fentanyl, hydromorphon, oxycodon, codein, axetaminophen, hydrocodon, buprenorphin, tramadol, venlafaxin, flupirtin, meperidin, pentazoxin, dextromoramt, dipipanon;

chất kháng sinh-aminoglycosit (ví dụ, amikaxin, gentamixin, kanamixin, neomixin, netilmixin, tobramixin, và paromixin), carbapenem (ví dụ, ertapenem, doripenem, imipenem, cilastatin, và meropenem), xephalosporin (ví dụ, xefadroxil, xefazolin, xefalotin, xephalexin, xefaclor, xefamandole, xefoxitin, xefprozil, xefuroxim, xefixim, xefdinir, xefditoren, xefoperazon, xefotaxim, xefpodoxim, xeftazidim, xeftibuten, xeftizoxim, xeftriaxon, xefepim, và xefobiprol), glycopeptit (ví dụ, teicoplanin, vancomixin, và telavanxin), lincosamit (ví dụ, clindamixin và incomysin), lipopeptit (ví dụ, daptomixin), macrolit (azithromixin, clarithromixin, dirithromixin, erythromixin, roxithromixin, troleandomixin, telithromixin, và spectinomixin), monobactam (ví dụ, aztreonam), nitrofurantoin (ví dụ, furazolidon và nitrofurantoin), penixilin (ví dụ, amoxixilin, ampixilin, azloxilin, carbenixilin, cloxaxilin, dicloxaxilin, flucloxaxilin, mezloxilin, methixilin, nafxilin, oxaxilin, penixilin G, penixilin V, piperaxilin, temoxilin, và ticarxilin), các dạng kết hợp penixilin (ví dụ, amoxixilin/clavulanat, ampixilin/sulbactam, piperaxilin/tazobactam, và ticarxilin/clavulanat), polypeptit (ví dụ, bacitracin, colistin, và polymixin B), quinolon (ví dụ, ciprofloxacin, enoxacin, gatifloxacin, levofloxacin, lomefloxacin, moxifloxacin, axit nalidixic, norfloxacin, ofloxacin, trovafloxacin, grepafloxacin, sparfloxacin, và temafloxacin), sulfonamit (ví dụ, mafenit, sulfonamidochrysoidin, sulfaxetamit, sulfadiazin, sulfadiazin bậc, sulfamethizol, sulfametoxazol, sulfanilimit, sulfasalazin, sulfisoxazol, trimethoprim, và trimethoprim-sulfamethoxaxzol), tetracyclin (ví dụ, demecloxyclin, doxyxyclin, minoxycilin, oxytetracyclin, và tetracyclin), hợp chất kháng mycobacterium (ví dụ, clofazimin, dapson, capreomixin, xycloserin, ethambutol, ethionamit, isoniazid, pyrazinamit, rifampixin (rifampin), rifabutin, rifapentin, và streptomixin), và các chất khác, như arspenamin, cloramphenicol, fosfomixin, axit fusidic, linezolid, metronidazol, mupiroxin, platensimixin, quinuprisin/dalfopristin, rifaximin, thiamphenicol, tigexxyclin, và timidazol;

kháng thể-kháng thể kháng TNF- α , ví dụ, infliximab (RemicadeTM), adalimumab, golimumab, certolizumab; kháng thể kháng tế bào B, ví dụ, rituximab; kháng thể kháng IL-6, ví dụ, tocilizumab; kháng thể kháng IL-1, ví dụ, anakinra; kháng thể kháng PD-1

và/hoặc kháng PD-L1, ví dụ nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, BMS-936559, MPDL3280A, AMP-224, MEDI4736; ixekizumab, brodalumab, ofatumumab, sirukumab, clenoliximab, clazakiumab, fezakinumab, fletikumab, mavrilimumab, ocrelizumab, sarilumab, secukinumab, toralizumab, zanolimumab;

chất chống đông tụ-warfarin (CoumadinTM), axenocoumarol, phenprocoumon, atromentin, phenindion, heparin, fondaparinux, idraparinux, rivaroxaban, apixaban, hirudin, lepirudin, bivalirudin, argatrobam, dabigatran, ximelagatran, batroxobin, hementin;

chất chống viêm-steroid, ví dụ, budesonit, chất chống viêm không steroid, ví dụ, aminosalixylat (ví dụ, sulfasalazin, mesalamin, olsalazin, và balsalazit), chất ức chế xyclooxygenaza (chất ức chế COX-2, như rofecoxib, celecoxib), diclofenac, etodolac, famotidin, fenoprofen, flurbiprofen, ketoprofen, ketorolac, ibuprofen, indomethaxin, meclofenamat, axit mefenamic, meloxicam, nambumeton, naproxen, oxaprozin, piroxicam, salsalat, sulindac, tolmetin;

chất kìm hãm miễn dịch-mercaptapurin, corticosteroid như dexamethason, hydrocortison, prednison, metylprednisolon và prednisolon, chất alkyl hóa như xyclophosphamid, chất ức chế canxineurin như xyclosporin, sirolimus và tacrolimus, chất ức chế inosin monophosphat dehydrogenaza (IMPDH) như mycophenolat, mycophenolat mofetil và azathioprin, và các chất được thiết kế để ức chế miễn dịch tế bào trong khi để lại sự đáp ứng miễn dịch thể dịch của đối tượng nhận nguyên vẹn, bao gồm các kháng thể khác nhau (ví dụ, globulin kháng tế bào lympho (ALG), globulin kháng tế bào tuyến ức (ATG), kháng thể kháng tế bào T đơn dòng (OKT3)) và sự chiếu xạ. Azathioprin có sẵn hiện nay của Salix Pharmaceuticals, Inc. với thương hiệu Azasan; mercaptapurin có sẵn hiện nay của Gate Pharmaceuticals, Inc. với thương hiệu purinthal; prednison và prednisolon có sẵn hiện nay của Roxane Laboratories, Inc.; Metyl prednisolon có sẵn hiện nay của Pfizer; sirolimus (rapamycin) có sẵn hiện nay của Wyeth-Ayerst với thương hiệu Rapamune; tacrolimus có sẵn hiện nay của Fujisawa với thương hiệu Prograf; xyclosporin có sẵn hiện nay của Novartis với thương hiệu Sandimmune và Abbott với thương hiệu Gengraf; chất ức chế IMPDH như mycophenolat mofetil và axit mycophenolic có sẵn hiện nay của Roche với thương hiệu Cellcept và Novartis với thương hiệu Myfortic; azathioprin có sẵn hiện nay của Glaxo

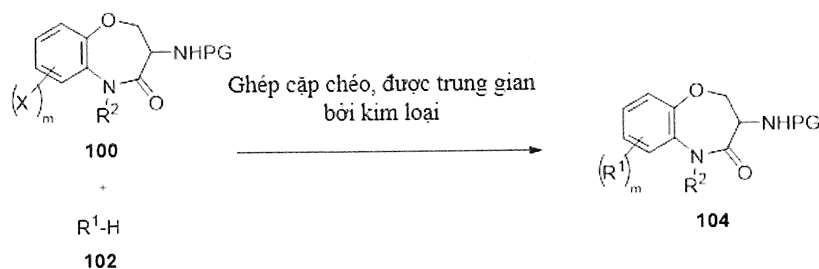
Smith Kline với thương hiệu Imuran; và kháng thể có sẵn hiện nay của Ortho Biotech với thương hiệu Orthoclone, Novartis với thương hiệu Simulect (basiliximab) và Roche với thương hiệu Zenapax (đaclizumab); và

chất chủ vận thụ thể Guanylat xyclaza-C hoặc chất kích thích bài tiết ruột, ví dụ linaclostit, được bán với tên gọi Linzess.

Các chất khác nhau này có thể được sử dụng theo liều tiêu chuẩn hoặc thông thường của chúng, như xác định trong thông tin kê đơn kèm theo các dạng có sẵn trên thị trường của thuốc (cũng xem, thông tin kê đơn trong ấn bản năm 2006 của Physician's Desk Reference), việc bộc lộ của chúng được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn.

III. Phương pháp điều chế hợp chất

Các hợp chất được bộc lộ có thể được điều chế bằng phương pháp tổng hợp chấp nhận được bất kỳ như sẽ được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật với lợi ích của sáng chế. Một phương pháp thích hợp được lấy làm ví dụ dưới đây, như được minh họa cho các hợp chất cụ thể trong các ví dụ. Phương pháp làm ví dụ để điều chế các hợp chất có thể bao gồm bước phản ứng thứ nhất theo Sơ đồ 1.

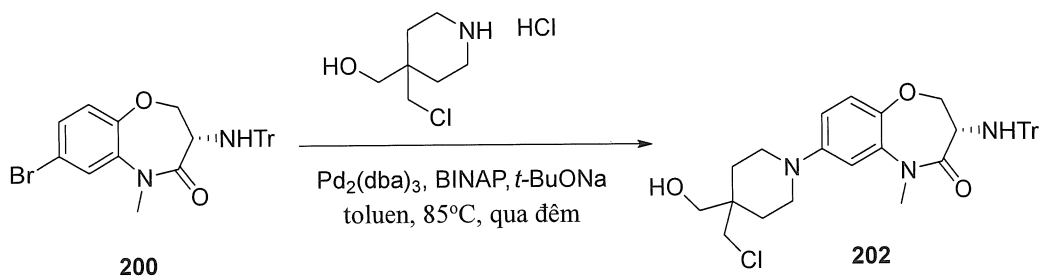


Sơ đồ 1

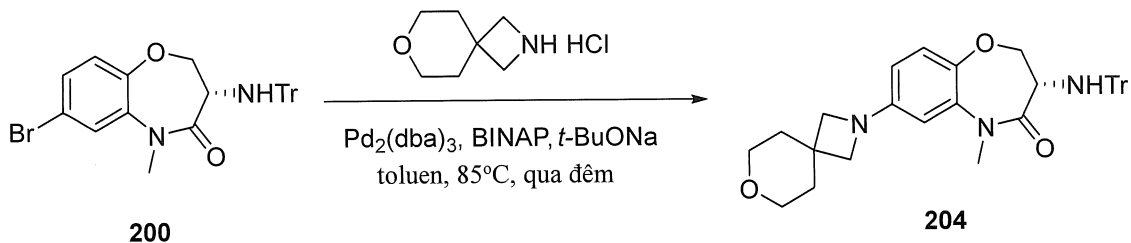
Tham chiếu đến Sơ đồ 1, hợp chất ban đầu **100** được phản ứng với chất phản ứng chứa R^1 **102** sử dụng điều kiện ghép cặp chéo, được trung gian bởi kim loại thích hợp để tạo ra sản phẩm được tạo chức R^1 **104**. X là nhóm thích hợp để ghép cặp chéo được trung gian bởi kim loại, như halogen hoặc nhóm triflat và PG là nhóm bảo vệ amin, mà có thể được chọn từ, nhưng không bị giới hạn ở, nhóm 9-florenylmethoxycarbonyl ("Fmoc"), nhóm t-butyloxycarbonyl ("Boc"), nhóm trityl ("Tr"), nhóm allyloxycarbonyl ("Alloc"), nhóm benzyloxycarbonyl ("Cbz"), và loại tương tự. Theo một số phương án, các điều kiện liên kết chéo, được trung gian bởi kim loại bao gồm bước sử dụng chất

xúc tác kim loại chuyển tiếp, như chất xúc tác Pd(0) (ví dụ, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}(\text{dba})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, và loại tương tự) kết hợp với thành phần phối tử, như phối tử có khả năng sinh ra Pd(II) từ chất xúc tác Pd(0) (ví dụ, phối tử BINAP, phối tử BINOL, và loại tương tự), bazơ (ví dụ, *t*-BuONa), và dung môi. Theo một số phương án, bước ghép cặp chéo bao gồm bước gia nhiệt hỗn hợp phản ứng tại nhiệt độ thích hợp (ví dụ, 60°C hoặc cao hơn, như 70°C đến 140°C, hoặc 80°C đến 120°C, hoặc 85°C đến 100 °C).

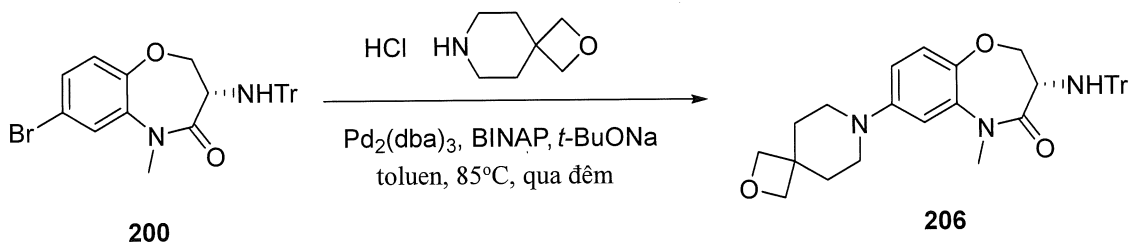
Các ví dụ đại diện về phương pháp được trình bày trong Sơ đồ 1 được đưa ra dưới đây trong các sơ đồ 2A-2G.



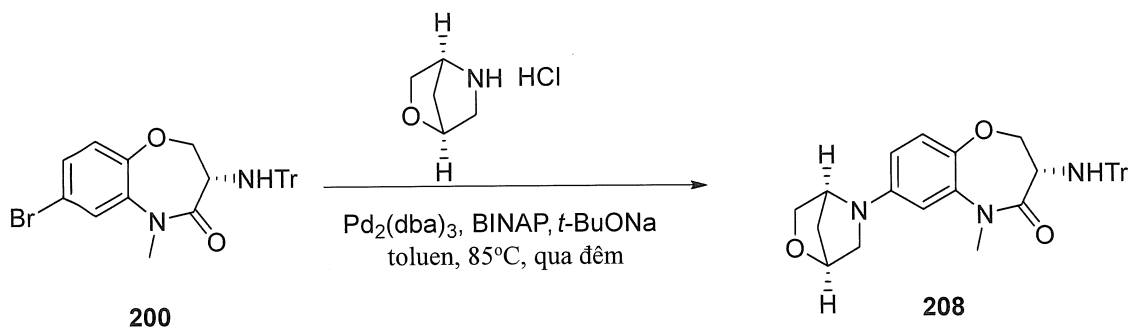
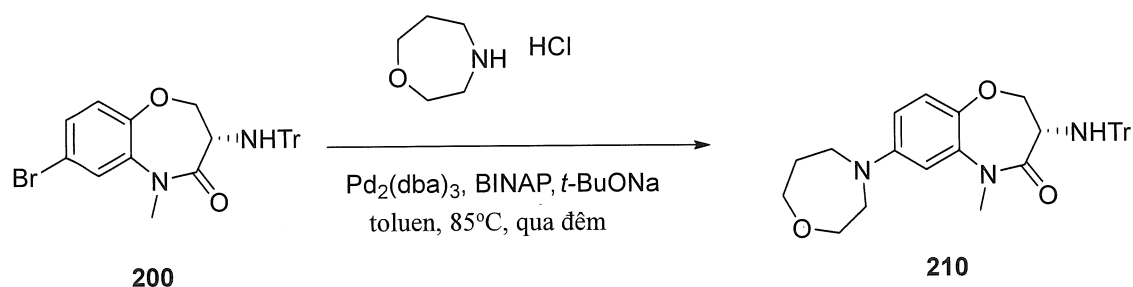
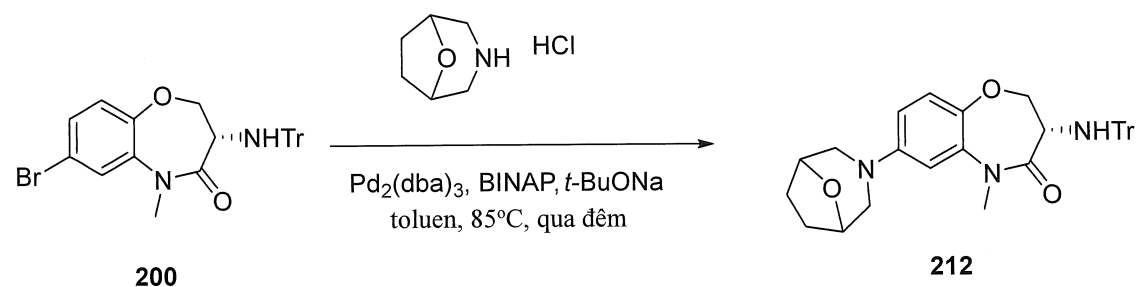
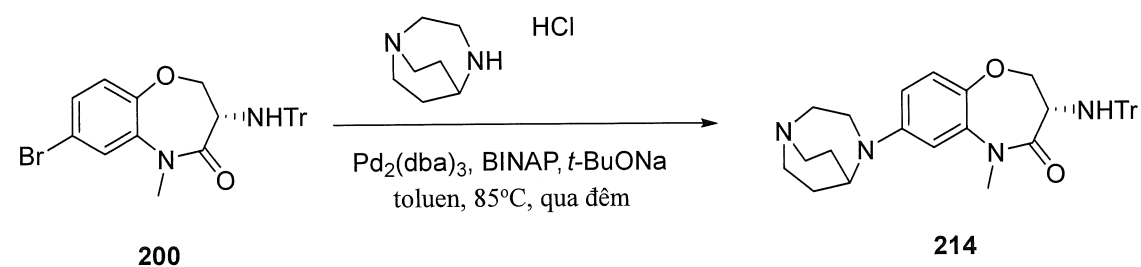
Sơ đồ 2A



Sơ đồ 2B

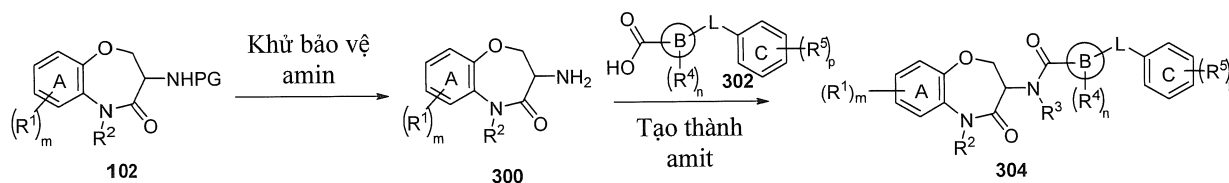


Sơ đồ 2C

**Sơ đồ 2D****Sơ đồ 2E****Sơ đồ 2F****Sơ đồ 2G**

Các phương án về phương pháp điều chế các hợp chất có thể còn bao gồm các bước bổ sung được sử dụng để biến đổi sản phẩm được tạo chức R¹ **104** thành các hợp chất mong muốn nằm trong phạm vi của sáng chế. Theo một số phương án, các bước sử dụng này có thể bao gồm bước khử bảo vệ để tạo ra hợp chất amin **300**. Hợp chất amin

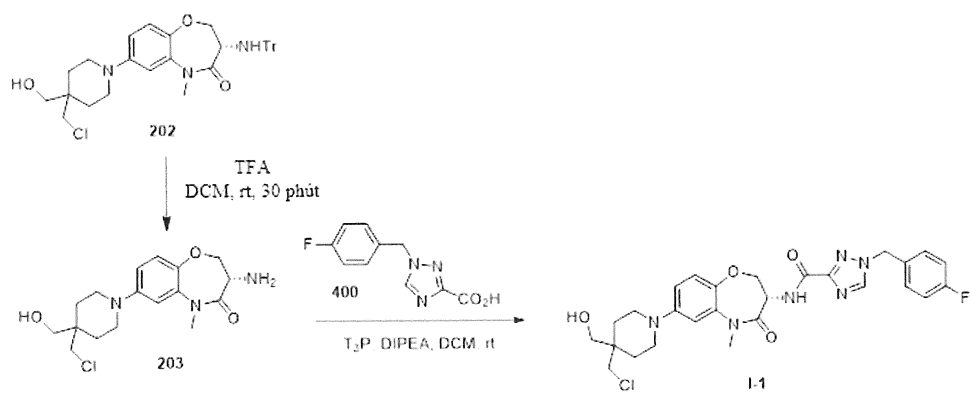
300 sau đó được chuyển hóa thành hợp chất amit **304** bằng cách cho hợp chất amin phản ứng với đối tác ghép cặp axit thích hợp **302**, như được minh họa trong Sơ đồ 3.



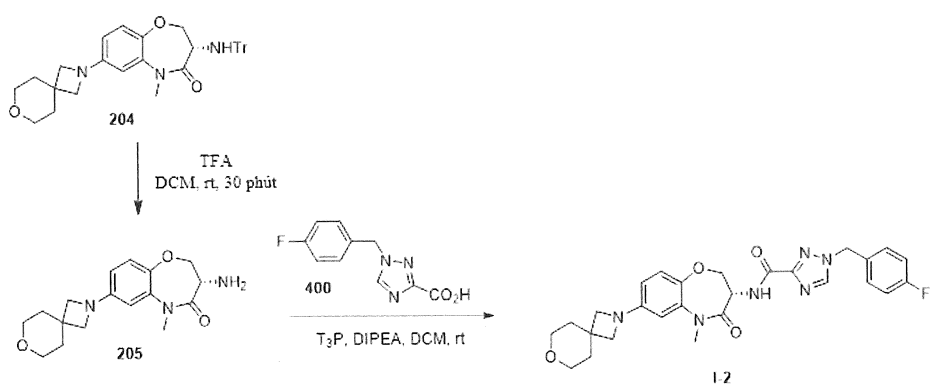
Sơ đồ 3

Tham chiếu đến Sơ đồ 3, quá trình khử bảo vệ có thể bao gồm bước sử dụng chất phản ứng thích hợp có khả năng loại bỏ nhóm bảo vệ amin ("PG" như được thể hiện trong Sơ đồ 1 và 3). Theo một số phương án, axit được sử dụng trong bước khử bảo vệ, như TFA. Theo các phương án bổ sung khác, bazơ có thể được sử dụng trong bước khử bảo vệ, như piperidin. Các axit và bazơ khác cho quá trình khử bảo vệ được nhận biết dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật với lợi ích của sáng chế. Bước tạo thành amit có thể được tiến hành bằng cách sử dụng các chất phản ứng có khả năng thúc đẩy quá trình hình thành amit giữa amin tự do của hợp chất amin **300** và nhóm chức axit của đối tác ghép cặp axit **302**. Các đối tác ghép cặp thích hợp có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng phương pháp có thể nhận biết được bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật với lợi ích của sáng chế, hoặc có thể được mua từ các nguồn thương mại. Theo một số phương án, anhydrit propylphosphonic có thể được sử dụng kết hợp với bazơ, như diisopropyletylamin để tạo thành amit; tuy nhiên, các chất phản ứng khác có thể được sử dụng, như 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametylami hexaflophosphat, 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-hexaflophosphat, 2-(6-clo-1H-benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametylami hexaflophosphat, 1-hydroxybenzotriazol, dixyclohexylcarbodiimit, diisopropylcarbodiimit, N-(3-dimetylaminopropyl)-N'-etylcarbodiimit·HCl, benzotriazol-1-yloxy-tris(dimetylami)-phosphoni hexaflophosphat, benzotriazol-1-yloxy-tripyrolidino-phosphoni hexaflophosphat, bromo-tripyrolidino-phosphoni hexaflophosphat, và loại tương tự, kết hợp với di-isopropyletyl amin, isopropyl amin, và loại tương tự. Dung môi thích hợp cũng được sử dụng, như diclometan ("DCM").

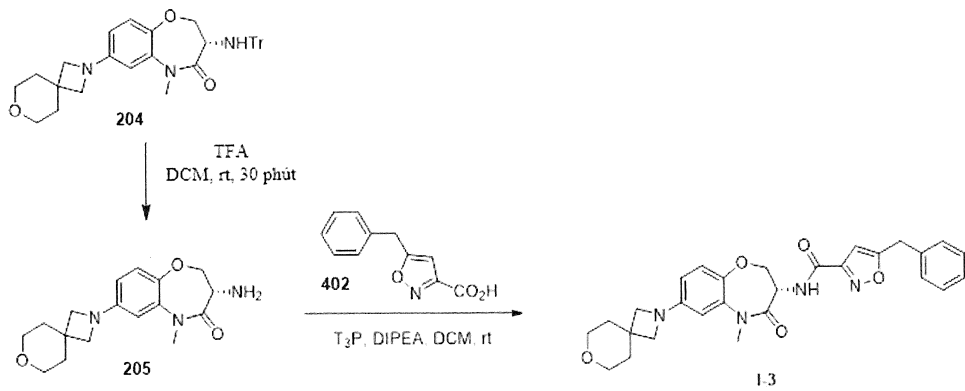
Các ví dụ đại diện về các bước phương pháp được trình bày trong Sơ đồ 3 được đưa ra dưới đây trong Sơ đồ 4A-4N.



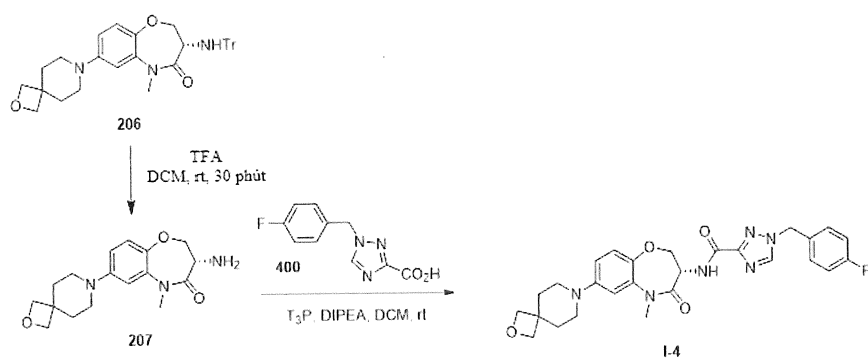
Sơ đồ 4A



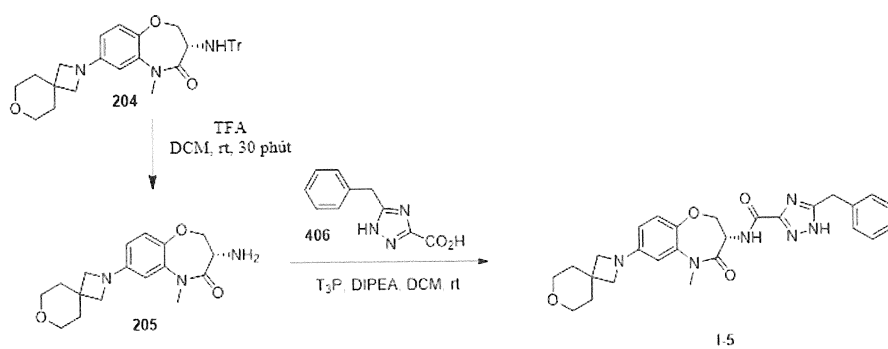
Sơ đồ 4B



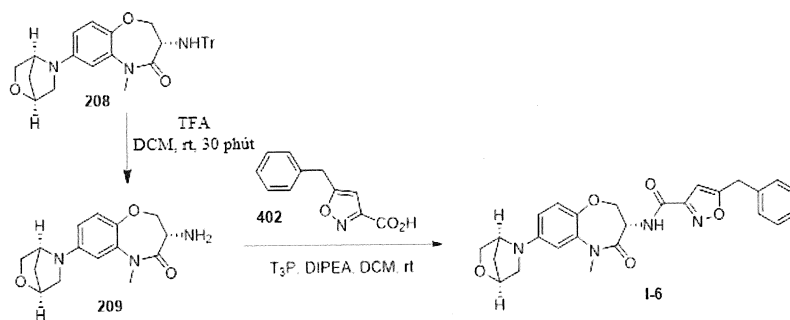
Sơ đồ 4C



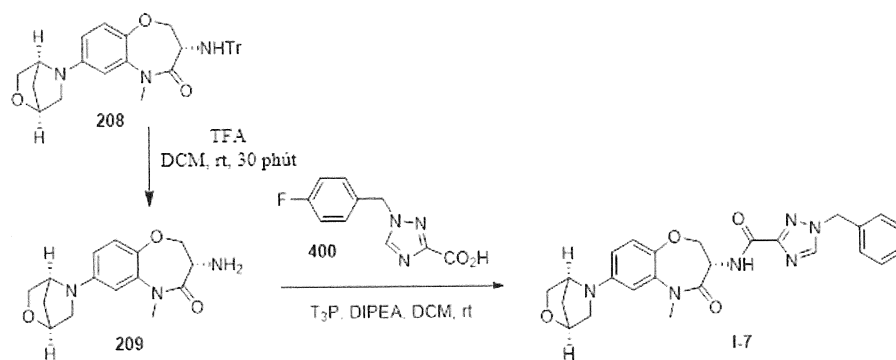
Sơ đồ 4D



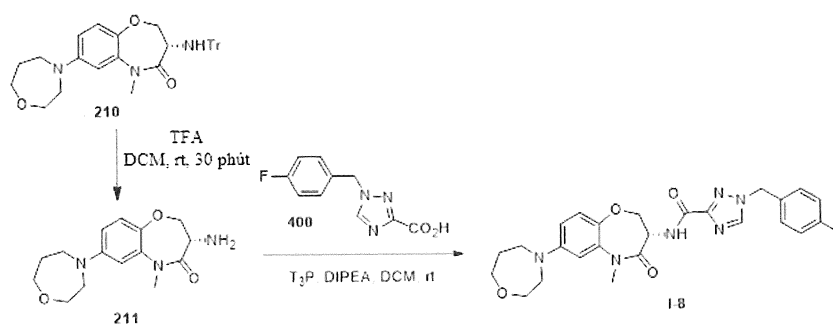
Sơ đồ 4E



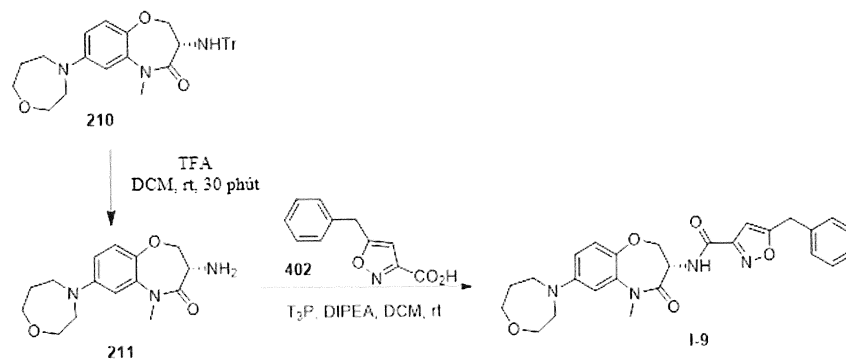
Sơ đồ 4F



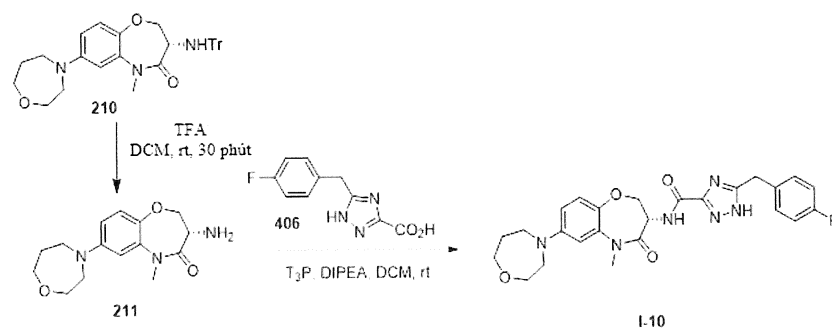
Sơ đồ 4G



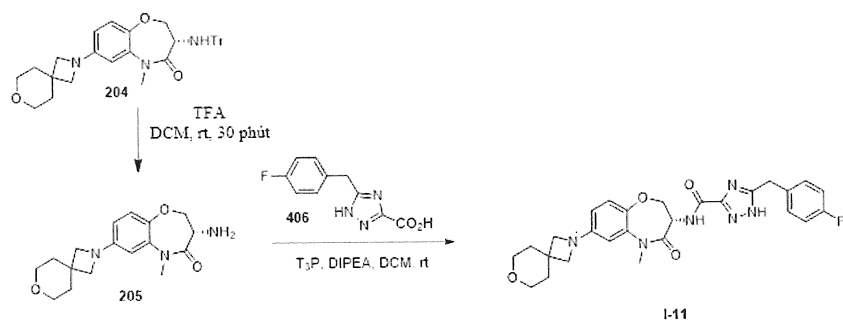
Sơ đồ 4H



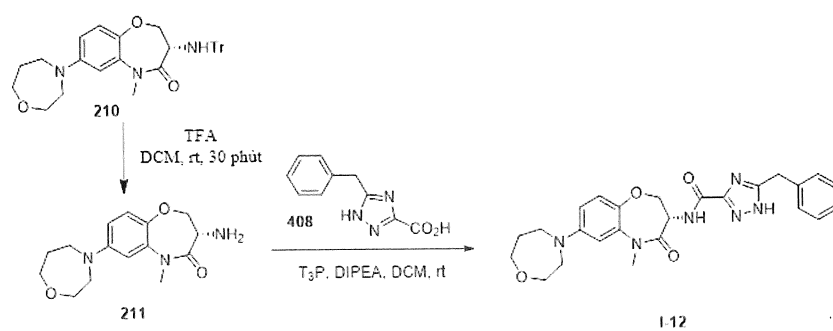
Sơ đồ 4I



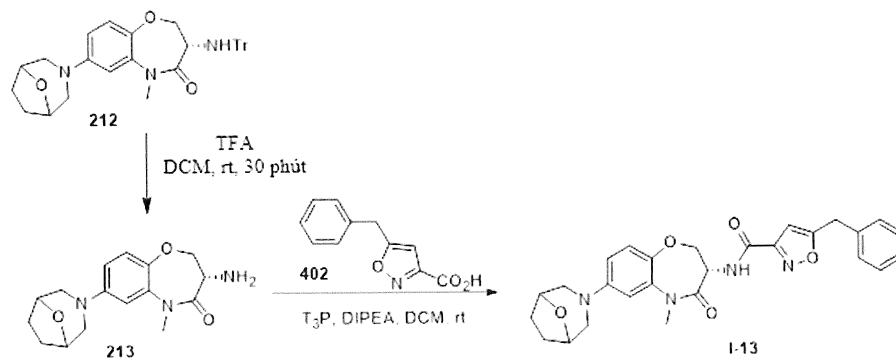
Sơ đồ 4J



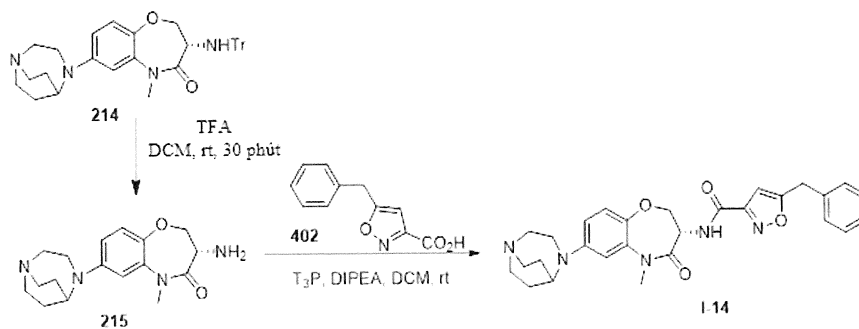
Sơ đồ 4K



Sơ đồ 4L



Sơ đồ 4M



Sơ đồ 4N

Tham chiếu đến Sơ đồ 4A-4N trên đây, đối tác ghép cặp axit **402** có thể được điều chế bằng cách sử dụng quy trình sau đây: Dung dịch ethyl 5-benzylisoxazol-3-carboxylat được phân tán vào trong dung dịch NaOH trong MeOH và nước. Sau khi để đứng trong thời gian thích hợp tại 20°C, dung môi được loại bỏ trong chân không. Cặn được axit hóa với HCl loãng và sau đó được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô qua natri sulphat, sau đó cho bay hơi *trong chân không*. Đối tác ghép cặp axit khác được mô tả trong Sơ đồ 4A-4N có thể được tạo ra bằng cách sử dụng phương pháp tương tự bắt đầu với nguyên liệu ban đầu thích hợp (ví dụ, ethyl 5-benzyl-1H-1,2,4-triazol-3-carboxylat, ethyl 1-benzyl-1H-1,2,4-triazol-3-carboxylat, và các phiên bản được flo hóa của chúng).

IV. Phương pháp sử dụng hợp chất

A. Bệnh/Rối loạn

Các hợp chất được bộc lộ, cũng như các dạng kết hợp và/hoặc được phẩm của chúng, có thể được sử dụng để ức chế RIP1 kinaza bằng cách cho kinaza tiếp xúc *in vivo* hoặc *ex vivo*, với hợp chất hoặc các hợp chất theo sáng chế, hoặc chế phẩm chứa hợp chất hoặc các hợp chất theo sáng chế. Hợp chất hoặc các hợp chất được bộc lộ, hoặc chế phẩm chứa hợp chất hoặc các hợp chất được bộc lộ cũng có thể được sử dụng để cải thiện, điều trị hoặc ngăn ngừa nhiều loại bệnh và/hoặc rối loạn. Theo các phương án cụ thể, hợp chất được bộc lộ, các dạng kết hợp của hợp chất được bộc lộ, hoặc được phẩm của chúng, có thể hữu dụng để điều trị các tình trạng bệnh trong đó sự ức chế RIP1 hoặc con đường liên quan đến RIP1 là hữu dụng trong trị liệu. Theo một số phương án, các hợp chất này ức chế trực tiếp hoạt tính RIP1 kinaza. Theo các phương án nhất định, hợp chất được bộc lộ hữu dụng để điều trị bệnh tự miễn, bệnh viêm, bệnh tim mạch, rối loạn thần kinh, rối loạn thoái hóa thần kinh, rối loạn dị ứng, bệnh hô hấp, bệnh thận, bệnh ung thư, tình trạng thiếu máu cục bộ, sự suy giảm hồng cầu, tổn thương phổi và não (ví dụ, gây ra bởi sự thiếu máu cục bộ-tái tưới máu hoặc cisplatin và/hoặc tai biến mạch máu não), và nhiễm khuẩn và nhiễm virus.

Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ, các dạng kết hợp của hợp chất được bộc lộ, hoặc được phẩm của chúng, có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh dị ứng, chứng xơ cứng teo cơ một bên (ALS), bệnh teo cơ tủy sống, bệnh

lupus ban đỏ hệ thống, viêm đa khớp dạng thấp, bệnh tiểu đường typ I, bệnh viêm ruột, bệnh xơ gan mật, viêm màng mạch nhỏ, đa xơ cứng, bệnh Crohn, viêm loét đại tràng, pemphigut bong nước, bệnh sarcoit, bệnh vẩy nến, viêm cơ tự miễn, bệnh u hạt Wegener, bệnh vẩy cá, bệnh mắt Graves hoặc bệnh hen.

Hợp chất được bộc lộ, các dạng kết hợp của hợp chất được bộc lộ, hoặc được phẩm của chúng, cũng có thể hữu dụng để điều trị các rối loạn điều hòa miễn dịch liên quan đến sự thải bỏ mảnh ghép tủy xương hoặc cơ quan hoặc bệnh mảnh ghép-chống lại-vật chủ. Ví dụ về rối loạn viêm và điều hòa miễn dịch mà có thể được điều trị bằng các hợp chất (hoặc được phẩm hoặc các tổ hợp của chúng) bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, sự cấy ghép của cơ quan hoặc mô, bệnh mảnh ghép-chống lại-vật chủ sinh ra bởi sự cấy ghép, hội chứng tự miễn bao gồm viêm đa khớp dạng thấp, luput ban đỏ hệ thống, viêm tuyến giáp Hashimoto, đa xơ cứng, xơ cứng bì toàn thân, hội chứng phản ứng viêm toàn thân, bệnh nhược cơ, bệnh tiểu đường typ I, viêm màng mạch nhỏ, viêm màng mạch nhỏ phía sau, bệnh viêm não và dây cột sống dị ứng, viêm cuộn tiểu cầu thận, bệnh tự miễn sau nhiễm trùng bao gồm sốt thấp khớp và viêm cuộn tiểu cầu thận sau nhiễm trùng, bệnh da viêm và tăng sinh, bệnh vẩy nến, viêm da cơ địa, viêm da tiếp xúc, viêm da dạng eczema, viêm da tiết bã nhờn, bệnh liken phẳng, pemphigut, pemphigut bong nước, ly thượng bì bong nước bẩm sinh, chứng mày đay, phù mạch, viêm mạch, ban đỏ, tăng bạch cầu ưa eosin ở da, luput ban đỏ, mụn trứng cá, rụng tóc từng vùng, viêm giác kết mạc, viêm kết mạc mùa xuân, viêm màng mạch nhỏ đi kèm bệnh Behcet, viêm giác mạc, viêm giác mạc mụn giộp, giác mạc hình chớp, loạn dưỡng biểu mô giác mạc, sẹo giác mạc, pemphigut mắt, loét Mooren, viêm màng cứng, bệnh lý mắt Graves, hội chứng Vogt-Koyanagi-Harada, bệnh sarcoit, dị ứng phấn hoa, bệnh tắc nghẽn đường khí có thể đảo ngược, bệnh hen phế quản, bệnh hen dị ứng, bệnh hen nội tại, bệnh hen ngoại lai, bệnh hen do bụi, bệnh hen mãn tính hoặc lâu năm, bệnh hen muộn và chứng tăng đáp ứng đường hô hấp, viêm phế quản, loét dạ dày, hư hỏng mạch gây ra bởi bệnh thiếu máu cục bộ và huyết khối, bệnh viêm ruột thiếu máu cục bộ, tổn thương thiếu máu cục bộ tái tưới máu, bệnh viêm ruột, viêm ruột hoại tử, thương tổn ruột kèm theo bỏng nhiệt, bệnh celiac, viêm ruột thẳng, viêm dạ dày ruột tăng eosin, bệnh tế bào mast, bệnh Crohn, viêm loét đại tràng, đau nửa đầu, viêm mũi, eczema, viêm thận kẽ, hội chứng Goodpasture, hội chứng tăng urê huyết có tan máu, bệnh thận do tiểu đường, viêm đa cơ, hội chứng Guillain-Barre, bệnh Meniere, viêm nhiều dây thần kinh,

viêm đa dây thần kinh, viêm đơn dây thần kinh, bệnh rã thần kinh, chứng cường giáp, bệnh Basedow, chứng bất sản hồng cầu đơn thuần, thiếu máu do không tạo đủ huyết cầu, thiếu máu không tạo máu, xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn, thiếu máu do tan máu tự miễn, chứng mất hạt bạch cầu, thiếu máu ác tính, thiếu máu hồng cầu khổng lồ, bệnh không tạo hồng cầu, chứng loãng xương, bệnh sarcoit, phổi xơ hóa, viêm phổi mô kẽ tự phát, viêm bì cơ, mụn trứng cá bạch biến, bệnh da vảy cá, sự nhạy cảm dị ứng ánh sáng, u lympho tế bào T ở da, bệnh bạch cầu tế bào lympho mãn tính, chứng xơ cứng động mạch, xơ vữa động mạch, hội chứng viêm động mạch, viêm nút quanh động mạch, viêm cơ tim, xơ cứng bì (bao gồm xơ cứng bì toàn thân), hội chứng kháng phospholipit, u hạt Wegener, hội chứng Sjögren, chứng béo phì, viêm cân mạc bạch cầu ưa eosin, tổn thương lợi, mô nha chu, xương ổ răng, chất xương của răng, viêm cuộn tiểu cầu thận, rụng tóc kiểu nam giới hoặc lão hóa sớm rụng tóc bằng cách ngăn ngừa sự nhỏ lông tóc hoặc gây ra sự mọc tóc và/hoặc thúc đẩy sự tạo tóc và sự phát triển tóc, bệnh loạn dưỡng cơ, viêm mủ da và hội chứng Sezary, bệnh Addison, tổn thương tái tưới máu sau thiếu máu cục bộ của cơ quan mà xảy ra khi duy trì, sự cấy ghép hoặc bệnh thiếu máu cục bộ, sốc nội độc tố, viêm đại tràng giả mạc, viêm kết tràng gây ra bởi thuốc hoặc sự chiếu xạ, tình trạng chức năng thận không đủ cấp tính do thiếu máu cục bộ, tình trạng chức năng thận không đủ mãn tính, nhiễm độc gây ra bởi oxy phổi hoặc thuốc, bệnh ung thư phổi, tràn khí phổi, bệnh đục nhân mắt, bệnh nhiễm sắt, viêm võng mạc sắc tố, bệnh thoái hóa võng mạc, bong võng mạc, thoái hóa điểm vàng tuổi già, sẹo thủy tinh thể, bong giác mạc do kiềm, hồng ban đa dạng do viêm da, viêm da bong nước IgA đường thẳng và viêm da do xi măng, viêm lợi, viêm nha chu, sự nhiễm trùng, viêm tụy, bệnh gây ra bởi ô nhiễm môi trường, lão hóa, sự gây ung thư, sự di căn của ung thư biểu mô và chứng giảm khí áp, bệnh gây ra bởi histamin hoặc sự giải phóng leukotrien-C4, bệnh Behcet, viêm gan tự miễn, bệnh xơ gan mật nguyên phát, viêm xơ chai đường mật, cắt bỏ gan một phần, hoại tử gan cấp tính, hoại tử gây ra bởi độc tố, viêm gan do virus, sốc, hoặc thiếu oxy mô, viêm gan do virus B, viêm gan không A/không B, xơ gan, bệnh gan do rượu, bao gồm xơ gan do rượu, viêm gan nhiễm mỡ do rượu, viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), bệnh gan ống mật tự miễn, nhiễm độc acetaminophen, nhiễm độc gan, suy gan, suy gan bộc phát, suy gan khởi phát muộn, suy gan "cấp tính-vào thời kỳ-mãn tính", bệnh thận mãn tính, tổn thương/hư thận (gây ra bởi, ví dụ, bệnh viêm thận, cấy ghép thận, phẫu thuật, sử dụng thuốc gây độc thận, tổn thương thận cấp), sự

gia tăng tác dụng hóa trị liệu, bệnh nhiễm cytomegalovirut, nhiễm HCMV, AIDS, bệnh ung thư, bệnh sa sút trí tuệ tuổi già, bệnh Parkinson, chấn thương, hoặc nhiễm khuẩn mãn tính.

Theo các phương án nhất định, hợp chất này hữu dụng để điều trị chứng đau dây thần kinh, bao gồm đau thần kinh và đau do viêm.

Theo các phương án nhất định, các hợp chất này hữu dụng để điều trị hội chứng sốt liên quan đến enzym chuyển hóa interleukin-1, hội chứng chu kỳ liên quan đến thụ thể yếu tố hoại tử khối u, hội chứng thiếu hụt NEMO, thiếu hụt HOIL-1, hội chứng thiếu hụt phức hợp cụm chuỗi ubiquitin mạch thẳng, bệnh dự trữ lysosom (ví dụ, bệnh Gaucher, bệnh GM2 gangliosidosis, bệnh alpha-mannosidosis, bệnh aspartylglucosaminuria, bệnh dự trữ cholesteryl este, thiếu hụt hexosaminidaza A mạn tính, bệnh cystinosis, bệnh Danon, bệnh Fabry, bệnh Farber, bệnh fucosidosis, bệnh galactosialidosis, bệnh GM1 gangliosidosis, bệnh mucopolipidosis, bệnh dự trữ axit sialic tự do ở trẻ con, bệnh thiếu hụt hexosaminidaza A ở thanh thiếu niên, bệnh Krabbe, thiếu hụt lipaza axit lysosom, bệnh loạn dưỡng não chất trắng biến sắc, rối loạn mucopolysaccharidoza, thiếu hụt đa sulfataza, bệnh Niemann-Pick, chứng rối loạn lipofusxinyl não, bệnh Pompe, bệnh pycnodysostosis, bệnh Sandhoff, bệnh Schindler, bệnh dự trữ axit sialic, bệnh Tay-Sach, và bệnh Wolman).

Theo các phương án nhất định, hợp chất được bộc lộ, các dạng kết hợp của hợp chất được bộc lộ, hoặc được phẩm của chúng, hữu dụng để điều trị và/hoặc ngăn ngừa viêm đa khớp dạng thấp, viêm khớp vẩy nến, viêm xương khớp, luput ban đỏ hệ thống, viêm thận luput, viêm cứng khớp đốt sống, chứng loãng xương, xơ cứng bì hệ thống, đa xơ cứng, bệnh vẩy nến, cụ thể là bệnh vẩy nến mụn mủ, bệnh tiểu đường typ I, bệnh tiểu đường typ II, bệnh viêm ruột (bệnh Crohn và viêm loét đại tràng), chứng tăng gamma globulin huyết d và hội chứng sốt chu kỳ, hội chứng chu kỳ liên quan đến cryopyrin, hội chứng Schnitzler, viêm khớp tự phát thiếu niên toàn thân, bệnh Still khởi phát ở người trưởng thành, bệnh gút, bệnh gút pháo sáng, bệnh giả gút, hội chứng sapho, bệnh Castleman, sự nhiễm trùng, đột quy, xơ vữa động mạch, bệnh celiac, DIRA (sự thiếu hụt chất đối kháng thụ thể IL-1), bệnh Alzheimer, bệnh Huntington hoặc bệnh Parkinson.

Bệnh tăng sinh mà có thể được điều trị bằng hợp chất được bộc lộ, dạng kết hợp của hợp chất được bộc lộ, hoặc được phẩm của chúng, bao gồm khối u lành tính hoặc

ác tính, khối u rắn, ung thư biểu mô của não, thận, gan, tuyến thượng thận, bàng quang, vú, dạ dày, khối u dạ dày, buồng trứng, ruột kết, trực tràng, tuyến tiền liệt, tuyến tụy, phổi, âm đạo, cổ tử cung, tinh hoàn, đường niệu sinh dục, thực quản, thanh quản, da, xương hoặc tuyến giáp, ung thư mô liên kết, u nguyên bào đệm, u nguyên bào thần kinh, đa u tủy xương, ung thư dạ dày ruột, cụ thể là ung thư biểu mô ruột kết hoặc u tuyến đại trực tràng, u đầu và cổ, tăng sinh bất thường biểu bì, bệnh vẩy nến, tăng sản tuyến tiền liệt, khối tân sản, khối tân sản của đặc trưng biểu mô, u tuyến, ung thư tuyến, u gai sừng, ung thư biểu mô dạng biểu bì, ung thư biểu mô tế bào lớn, ung thư biểu mô phổi tế bào không nhỏ, u lympho, Hodgkin và Không Hodgkin, ung thư biểu mô vú, ung thư biểu mô nang, ung thư biểu mô không biệt hóa, ung thư biểu mô hình nhú, u tinh, u melanin, rối loạn được dẫn bởi IL-1, rối loạn được dẫn bởi MyD88 (như u lympho tế bào B lớn lan tỏa ABC (DLBCL), bệnh tăng globulin đại phân tử Waldenström, u lympho Hodgkin, u lympho tế bào T ở da nguyên phát hoặc bệnh bạch cầu tế bào lympho mãn tính), u tủy xương âm ỉ hoặc không đau, hoặc bệnh máu ác tính (bao gồm bệnh bạch cầu, bệnh bạch cầu myeloid cấp tính (AML), DLBCL, ABC DLBCL, bệnh bạch cầu tế bào lympho mãn tính (CLL), u lympho tế bào lympho mãn tính, u lympho tràn dịch nguyên phát, u lympho/bệnh bạch cầu Burkitt, bệnh bạch cầu tế bào lympho cấp tính, bệnh bạch cầu nguyên bào bạch cầu tế bào B, u lympho lympho-tương bào, hội chứng loạn sản tủy (MDS), xơ tủy nguyên phát, đa hồng cầu nguyên phát, ung thư mô liên kết Kaposi, bệnh tăng globulin đại phân tử Waldenström (WM), u lympho vùng rìa của lách, đa u tủy xương, u tương bào, u lympho tế bào B lớn nội mạch). Cụ thể là, các hợp chất được bộc lộ ở đây hữu dụng trong điều trị bệnh ác tính kháng thuốc, như bệnh ác tính kháng chất ức chế JAK, bệnh ác tính kháng ibrutinib, bao gồm bệnh máu ác tính kháng ibrutinib, như CLL kháng ibrutinib và bệnh tăng globulin đại phân tử Waldenström kháng ibrutinib.

Ví dụ về rối loạn dị ứng mà có thể được điều trị bằng cách sử dụng hợp chất được bộc lộ, dạng kết hợp của hợp chất được bộc lộ, hoặc được phẩm của chúng, bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, bệnh hen (ví dụ bệnh hen cơ địa, bệnh hen dị ứng, bệnh hen qua trung gian IgE phế quản cơ địa, bệnh hen không cơ địa, bệnh hen phế quản, bệnh hen không dị ứng, bệnh hen vô căn, bệnh hen thực, bệnh hen nội tại gây ra bởi sự nhiễu loạn sinh lý bệnh học, bệnh hen vô căn có nguyên nhân chưa biết hoặc không rõ ràng, bệnh hen sinh hơi, bệnh hen do tập thể dục, bệnh hen do cảm xúc, bệnh hen ngoại lai

gây ra bởi yếu tố môi trường, bệnh hen do không khí lạnh, bệnh hen do nghề nghiệp, bệnh hen nhiễm khuẩn gây ra bởi hoặc kèm theo sự nhiễm vi khuẩn, nấm, động vật nguyên sinh, hoặc virus, bệnh hen khởi sinh, hội chứng thở khò khè ở trẻ sơ sinh, viêm tiểu phế quản, bệnh hen thể ho đơn thuần hoặc bệnh hen do thuốc), sự nhiễm nấm aspergillus khí quản-phổi dị ứng (ABPA), viêm mũi dị ứng, viêm mũi dị ứng quanh năm, viêm mũi quanh năm, viêm mũi vận mạch, chảy dịch mũi sau, viêm xoang có mủ hoặc không có mủ, viêm xoang cấp tính hoặc mãn tính, và viêm xoang xương sàng, phía trước, hàm trên, hoặc xương bướm.

Ví dụ khác là, viêm đa khớp dạng thấp (RA) thường dẫn đến sưng, đau, mất vận động và tính nhạy cảm đau của khớp đích trong toàn bộ cơ thể. RA đặc trưng bởi màng hoạt dịch sưng tấy mạn tính mà tập trung dày đặc tế bào lympho. Màng hoạt dịch, mà thường là một lớp tế bào dày, trở nên có cấu tạo bằng tế bào rõ nét và có dạng tương tự với mô lympho, bao gồm tế bào phân nhánh, tế bào T, tế bào B và tế bào NK, đại thực bào và cụm tương bào. Quy trình này, cũng như trạng thái thừa thãi của các cơ chế bệnh lý miễn dịch bao gồm sự tạo thành phức hợp kháng nguyên-globulin miễn dịch, thậm chí dẫn đến sự phá hủy tính toàn vẹn của khớp, dẫn đến sự dị dạng, mất chức năng lâu dài và/hoặc sự mòn xương tại hoặc ở gần khớp. Hợp chất được bộc lộ, các dạng kết hợp của hợp chất được bộc lộ, hoặc được phẩm của chúng, có thể được sử dụng để điều trị, cải thiện hoặc ngăn ngừa bất kỳ một, một số hoặc tất cả các triệu chứng của bệnh RA. Do đó, trong trường hợp bệnh RA, hợp chất được coi như là tạo ra lợi ích trị liệu khi đạt được sự giảm đi hoặc sự thuyên giảm của triệu chứng bất kỳ thường kèm theo RA, bất kể việc điều trị có dẫn đến sự điều trị đồng thời của RA tiềm ẩn và/hoặc sự giảm đi ở lượng yếu tố dạng thấp tuần hoàn ("RF").

Trường đại học nghiên cứu thấp khớp Hoa Kỳ (The American College of Rheumatology - ACR) đã phát triển tiêu chí để xác định sự cải thiện và sự thuyên giảm lâm sàng ở RA. Khi có thông số này, ACR20 (tiêu chí ACR đối với sự cải thiện lâm sàng 20%), yêu cầu sự cải thiện 20% ở lượng khớp mềm và sưng phồng, cũng như sự cải thiện 20% ở 3 trong số 5 thông số sau đây: sự đánh giá tổng thể của bệnh nhân, sự đánh giá tổng thể của bác sĩ, đánh giá chứng đau của bệnh nhân, mức độ tàn tật, và hàm lượng chất phản ứng pha cấp tính. Các tiêu chí này đã được mở rộng đến sự cải thiện 50% và 70% lần lượt ở ACR50 và ACR70. Tiêu chí khác bao gồm tiêu chí Paulu và sự tiến triển chụp tia X (ví dụ điểm Sharp).

Theo một số phương án, lợi ích trị liệu ở bệnh nhân mắc RA đạt được khi bệnh nhân thể hiện ACR20. Theo các phương án cụ thể, có thể đạt được sự cải thiện ACR của ACRC50 hoặc thậm chí ACR70.

B. Chế phẩm và Cách dùng

Dược phẩm chứa một hoặc nhiều hoạt chất theo sáng chế có thể được bào chế bằng phương pháp thích hợp bất kỳ, như quy trình trộn, hòa tan, tạo hạt, tạo bao đường, nghiền mịn, nhũ hóa, bao nang, giam giữ hoặc làm đông khô. Dược phẩm này có thể được bào chế bằng cách sử dụng một hoặc nhiều tá dược chấp nhận được về mặt sinh lý (ví dụ, chất pha loãng, chất mang, hoặc chất phụ trợ), một hoặc nhiều chất bổ trợ, hoặc các tổ hợp của chúng để tạo ra các chế phẩm mà có thể được sử dụng trong dược phẩm.

(Các) hoạt chất có thể được tạo chế phẩm trong dược phẩm *bản chất vốn có*, hoặc ở dạng muối dược dụng, đồng phân lập thể, N-oxit, chất hỗ biến, hydrat, solvat, đồng vị, hoặc tiền dược chất của chúng. Thông thường, muối này tan trong dung dịch có nước hơn là axit và bazơ tự do tương ứng, nhưng muối có độ hòa tan thấp hơn so với axit và bazơ tự do tương ứng cũng có thể được tạo ra.

Dược phẩm theo sáng chế có thể có dạng thích hợp cho hầu như là phương thức dùng bất kỳ, bao gồm, ví dụ, dùng tại chỗ, trong mắt, miệng, má, toàn thân, mũi, tiêm, như trong tĩnh mạch hoặc trong màng bụng, qua da, trực tràng, âm đạo, v.v., hoặc dạng thích hợp để dùng bằng cách hít hoặc bơm vào.

Để sử dụng tại chỗ, (các) hoạt chất, muối dược dụng, đồng phân lập thể, N-oxit, chất hỗ biến, hydrat, solvat, isotop, hoặc tiền dược chất có thể được bào chế dưới dạng dung dịch, dạng gel, thuốc mỡ, dạng kem, huyền phù, v.v. như đã biết rõ trong lĩnh vực.

Chế phẩm dùng toàn thân bao gồm chế phẩm được thiết kế để dùng bằng cách tiêm, ví dụ, tiêm dưới da, trong tĩnh mạch, trong cơ, nội tủy mạc hoặc trong màng bụng, cũng như chế phẩm được thiết kế để dùng qua da, qua màng nhầy miệng hoặc phổi.

Chế phẩm tiêm được hữu dụng bao gồm dạng huyền phù, dung dịch hoặc nhũ tương tiệt trùng của (các) hoạt chất trong tá dược lỏng có nước hoặc dầu. Dược phẩm này cũng có thể chứa chất tạo chế phẩm, như chất tạo huyền phù, chất ổn định hóa

và/hoặc chất phân tán. Chế phẩm để tiêm có thể được trình bày ở dạng liều đơn vị, ví dụ, trong ống tiêm hoặc trong vật chứa đa liều, và có thể chứa chất bảo quản bổ sung.

Theo cách khác, chế phẩm tiêm được có thể được cung cấp ở dạng bột để hoàn nguyên với tá dược lỏng thích hợp, bao gồm nhưng không bị giới hạn ở nước không chứa chất gây sốt tiết trùng, chất đệm, dung dịch dextroza, v.v., trước khi sử dụng. Vì vậy, (các) hoạt chất có thể được làm khô bằng kỹ thuật bất kỳ đã biết trong lĩnh vực, như làm đông khô, và được hoàn nguyên trước khi sử dụng.

Để dùng qua màng nhầy, chất thấm thích hợp để thấm qua hàng rào bảo vệ được sử dụng trong chế phẩm. Chất thấm này là đã biết trong lĩnh vực.

Để dùng qua đường miệng, dược phẩm có thể có dạng, ví dụ, viên thuốc hình thoi, viên nén hoặc viên nang được bào chế bằng phương thức thông thường với tá dược được dùng, như: chất liên kết (ví dụ, tinh bột ngô được gelatin hóa sơ bộ, polyvinylpyrrolidon hoặc hydroxypropyl methylxenluloza); chất độn (ví dụ, lactoza, xenluloza vi tinh thể hoặc canxi hydro phosphat); chất làm trơn (ví dụ, magie stearat, bột talc hoặc silic dioxit); chất gây rã (ví dụ, tinh bột khoai tây hoặc natri tinh bột glycolat); và/hoặc chất làm ẩm (ví dụ, natri lauryl sulfat). Viên nén có thể được phủ bằng phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực bằng, ví dụ, đường, màng hoặc chất phủ trong ruột.

Chế phẩm dạng lỏng để dùng qua đường miệng có thể có dạng, ví dụ, thuốc xức, dung dịch, sirô hoặc huyền phù, hoặc chúng có thể được trình bày dưới dạng sản phẩm khô để hoàn nguyên với nước hoặc tá dược lỏng khác thích hợp trước khi sử dụng. Các chế phẩm dạng lỏng này có thể được bào chế bằng phương thức thông thường với tá dược được dùng như: chất tạo huyền phù (ví dụ, sirô sorbitol, dẫn xuất xenluloza hoặc chất béo ăn được được hydro hóa); chất nhũ hóa (ví dụ, lexithin hoặc acacia); tá dược lỏng không chứa nước (ví dụ, dầu quả hạnh, este dầu, rượu etyl, cremophoreTM, hoặc dầu thực vật phân đoạn); và chất bảo quản (ví dụ, metyl hoặc propyl-p-hydroxybenzoat hoặc axit sorbic). Các chế phẩm cũng có thể chứa muối đệm, chất bảo quản, chất tạo vị, chất tạo màu và chất tạo ngọt khi thích hợp.

Chế phẩm để dùng qua đường miệng có thể được bào chế thích hợp để thu được sự giải phóng có kiểm soát hoạt chất, như đã biết rõ.

Để dùng qua má, dược phẩm có thể có dạng viên nén hoặc viên thuốc hình thoi được bào chế theo cách thông thường.

Để dùng qua đường trực tràng và âm đạo, (các) hoạt chất có thể được bào chế ở dạng dung dịch (để thụt giữ), thuốc đạn hoặc thuốc mỡ chứa chất nền đạn thông thường, như bơ cacao hoặc glyxerit khác.

Để dùng qua mũi hoặc dùng bằng cách hít hoặc bơm khí, (các) hoạt chất, muối dược dụng, đồng phân lập thể, N-oxit, chất hồ biến, hydrat, solvat, đồng vị hoặc tiền dược chất có thể được phân phối theo cách thông thường ở dạng phun sol khí từ gói nén hoặc dụng cụ xịt có sử dụng chất đẩy thích hợp, ví dụ,) diclodiflometan, tricloflometan, diclotetrafloetan, flocacbon, cacbon dioxit hoặc khí thích hợp khác. Trong trường hợp sol khí nén, đơn vị liều có thể được xác định bằng các bố trí van để phân phối lượng đã được đo. Viên nang và hộp chứa để sử dụng trong dụng cụ xông hoặc dụng cụ bơm khí (ví dụ, viên nang và hộp chứa được bao gồm gelatin) có thể được bào chế chứa hỗn hợp bột của hợp chất và chất nền bột thích hợp như lactoza hoặc tinh bột.

Ví dụ cụ thể về chế phẩm huyền phù có nước thích hợp để dùng qua mũi bằng cách sử dụng dụng cụ xịt mũi có bán sẵn trên thị trường bao gồm các thành phần sau đây: hoạt chất (0,5 20 mg/ml); benzalkoni clorua (0,1 0,2 mg/ml); polysorbat 80 (TWEEN® 80; 0,5 5 mg/ml); carboxymetylxenluloza natri hoặc xenluloza vi tinh thể (1 15 mg/ml); phenyletanol (1 4 mg/ml); và dextroza (20 50 mg/ml). Độ pH của huyền phù cuối cùng có thể được điều chỉnh để nằm trong khoảng từ khoảng độ pH 5 đến độ pH 7, với thông thường là độ pH bằng khoảng độ pH 5,5.

Ví dụ cụ thể khác về huyền phù có nước thích hợp để dùng hợp chất thông qua hít chứa 20 mg/ml (các) hợp chất, polysorbat 80 1% (thể tích/thể tích) (TWEEN® 80), xitrat 50 mM và/hoặc natri clorua 0,9%.

Để dùng qua mắt, (các) hoạt chất này có thể được bào chế ở dạng dung dịch, nhũ tương, huyền phù, v.v. thích hợp để dùng cho mắt. Nhiều tá dược lỏng thích hợp để dùng hợp chất cho mắt là đã biết trong lĩnh vực. Các ví dụ không giới hạn cụ thể được mô tả trong Bảng sáng chế Mỹ số 6,261,547; 6,197,934; 6,056,950; 5,800,807; 5,776,445; 5,698,219; 5,521,222; 5,403,841; 5,077,033; 4,882,150; và 4,738,851, mà được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn.

Để phân phối kéo dài, (các) hoạt chất có thể được bào chế ở dạng chế phẩm dự trữ để dùng bằng cách cấy ghép hoặc tiêm trong cơ. Hoạt chất có thể được bào chế với nguyên liệu polyme hoặc nguyên liệu kỵ nước thích hợp (ví dụ, dưới dạng nhũ tương trong dầu chấp nhận được) hoặc nhựa trao đổi ion, hoặc dưới dạng dẫn xuất ít hòa tan, ví dụ, dưới dạng muối ít hòa tan. Theo cách khác, hệ thống phân phối qua da được sản xuất dưới dạng đĩa dính hoặc miếng dán mà giải phóng từ từ (các) hoạt chất để hấp thụ qua da có thể được sử dụng. Vì vậy, chất tăng cường thẩm có thể được sử dụng để làm thuận lợi cho sự thẩm qua da của (các) hoạt chất. Các miếng dán áp da thích hợp được mô tả trong, ví dụ, Bằng sáng chế Mỹ số 5,407,713; 5,352,456; 5,332,213; 5,336,168; 5,290,561; 5,254,346; 5,164,189; 5,163,899; 5,088,977; 5,087,240; 5,008,110; và 4,921,475, mà được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn.

Theo cách khác, các hệ phân phối được phẩm khác có thể được sử dụng. Liposom và nhũ tương là các ví dụ đã biết rõ về tá dược lỏng phân phối mà có thể được sử dụng để phân phối (các) hoạt chất. Các dung môi hữu cơ nhất định, như dimethylsulfoxit (DMSO), cũng có thể được sử dụng, mặc dù thường là phải trả giá bằng sự gây độc lớn hơn

Dược phẩm có thể, nếu muốn, được trình bày trong gói hoặc dụng cụ phân phối mà có thể chứa một hoặc nhiều dạng liều đơn vị chứa (các) hoạt chất. Gói này có thể, ví dụ, chứa lá kim loại hoặc chất dẻo, như gói phòng. Gói hoặc dụng cụ phân phối có thể kèm theo hướng dẫn sử dụng.

C. Liều lượng

Hợp chất được bộc lộ, dược phẩm, hoặc các dạng kết hợp của hợp chất được bộc lộ thường sẽ được sử dụng ở lượng có hiệu quả để đạt được kết quả dự tính, ví dụ, ở lượng có hiệu quả để ức chế RIP1 kinaza và/hoặc để điều trị, ngăn ngừa hoặc cải thiện tình trạng bệnh cụ thể. (Các) hợp chất được bộc lộ, hoặc dược phẩm của chúng, có thể được dùng trị liệu để đạt được lợi ích trị liệu hoặc phòng ngừa để đạt được lợi ích phòng ngừa. Lợi ích trị liệu nghĩa là sự loại trừ hoặc sự thuyên giảm rối loạn tiềm ẩn được điều trị và/hoặc sự loại trừ hoặc sự thuyên giảm của một hoặc nhiều triệu chứng kèm theo rối loạn tiềm ẩn sao cho bệnh nhân thông báo về sự cải thiện cảm giác hoặc tình trạng bệnh, bất kể bệnh nhân có thể vẫn bị ảnh hưởng bởi rối loạn tiềm ẩn này. Ví dụ, việc dùng hợp

chất cho bệnh nhân bị dị ứng mang lại lợi ích trị liệu không chỉ khi đáp ứng dị ứng tiềm ẩn được loại bỏ hoặc được làm thuyên giảm, mà còn là khi bệnh nhân thông báo về sự giảm mức độ nghiêm trọng hoặc thời gian triệu chứng kèm theo dị ứng sau khi tiếp xúc với chất gây dị ứng. Ví dụ khác là, lợi ích trị liệu trong trường hợp bệnh hen bao gồm sự cải thiện hô hấp sau khi khởi phát cơn hen hoặc sự giảm tần suất hoặc mức độ nghiêm trọng của giai đoạn hen. Lợi ích trị liệu còn bao gồm việc làm tạm dừng hoặc làm chậm sự tiến triển của bệnh, bất kể sự cải thiện đó có được nhận ra hay không.

Như đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, liều được ưu tiên của hợp chất được bộc lộ có thể phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm tuổi, khối lượng, sức khỏe tổng thể, và mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh của bệnh nhân hoặc đối tượng được điều trị. Liều cũng có thể cần phải được điều chỉnh theo giới tính của đối tượng và/hoặc dung tích phổi của đối tượng, khi được dùng bằng cách xông. Liều lượng cũng có thể được điều chỉnh đối với các cá thể mắc nhiều hơn một tình trạng bệnh hoặc các cá thể có tình trạng bệnh bổ sung mà ảnh hưởng đến dung tích phổi và khả năng thở bình thường, ví dụ, khí thũng phổi, viêm phế quản, viêm phổi, hội chứng suy hô hấp, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và nhiễm khuẩn hô hấp. Liều và tần suất dùng (các) hợp chất được bộc lộ hoặc được phẩm của chúng, cũng sẽ phụ thuộc vào việc (các) hợp chất được bộc lộ được bào chế để điều trị giai đoạn cấp tính của tình trạng bệnh hay để điều trị dự phòng cho rối loạn. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể xác định được liều tối ưu cho đối tượng cụ thể.

Để sử dụng dự phòng, hợp chất được bộc lộ, dạng kết hợp của hợp chất được bộc lộ, hoặc được phẩm của chúng, có thể được dùng cho bệnh nhân hoặc đối tượng có nguy cơ phát triển một trong các tình trạng bệnh được mô tả ở trên. Ví dụ, nếu chưa biết rằng bệnh nhân hoặc đối tượng có bị dị ứng với thuốc cụ thể hay không, hợp chất được bộc lộ, dạng kết hợp của hợp chất được bộc lộ, hoặc được phẩm của chúng, có thể được dùng trước khi dùng thuốc để tránh hoặc làm thuyên giảm phản ứng dị ứng đối với thuốc. Theo cách khác, việc dùng dự phòng có thể được áp dụng để tránh hoặc làm thuyên giảm sự khởi phát triệu chứng ở bệnh nhân được chẩn đoán mắc rối loạn tiềm ẩn. Ví dụ, (các) hợp chất được bộc lộ, hoặc được phẩm của chúng, có thể được dùng cho người bị dị ứng trước khi tiếp xúc đã dự liệu với chất gây dị ứng. Hợp chất được bộc lộ, dạng kết hợp của hợp chất được bộc lộ, hoặc được phẩm của chúng, cũng có thể được dùng dự phòng cho đối tượng khỏe mạnh mà tiếp xúc lặp đi lặp lại với các tác nhân đã biết đối

với một trong số các chứng bệnh được mô tả ở trên để ngăn ngừa sự khởi phát của rối loạn. Ví dụ, hợp chất được bộc lộ, dạng kết hợp của hợp chất được bộc lộ, hoặc được phẩm của chúng, có thể được dùng cho đối tượng khỏe mạnh mà tiếp xúc lặp đi lặp lại với chất gây dị ứng đã biết là gây ra dị ứng, như nhựa mủ, trong nỗ lực để ngăn ngừa phát triển dị ứng ở đối tượng. Theo cách khác, hợp chất được bộc lộ, dạng kết hợp của hợp chất được bộc lộ, hoặc được phẩm của chúng, có thể được dùng cho bệnh nhân mắc bệnh hen trước khi cùng tham dự vào các hoạt động mà kích hoạt cơn hen để làm giảm mức độ nghiêm trọng, hoặc tránh được hoàn toàn, giai đoạn hen.

Liều hữu hiệu có thể được ước tính ban đầu từ các thử nghiệm *in vitro*. Ví dụ, liều ban đầu để sử dụng ở đối tượng có thể được bào chế để đạt được nồng độ huyết thanh hoặc máu tuần hoàn của hoạt chất mà tại hoặc trên IC_{50} hoặc EC_{50} của hợp chất cụ thể như đo được trong thử nghiệm *in vitro*. Liều có thể được tính để đạt được nồng độ trong huyết thanh hoặc máu tuần hoàn có tính đến độ sinh khả dụng của hợp chất cụ thể. Fingl & Woodbury, "General Principles," In: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Chương 1, trang 1-46, Pergamon Press, và các tài liệu tham khảo được viện dẫn trong đó, cung cấp hướng dẫn bổ sung về liều hữu hiệu.

Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ có EC_{50} từ lớn hơn 0 đến 20 μM , như từ lớn hơn 0 đến 10 μM , từ lớn hơn 0 đến 5 μM , từ lớn hơn 0 đến 1 μM , từ lớn hơn 0 đến 0,5 μM , từ lớn hơn 0 đến 0,1 μM hoặc từ lớn hơn 0 đến 0,05 μM .

Liều ban đầu cũng có thể được ước tính từ dữ liệu *in vivo*, như mẫu động vật. Mẫu động vật hữu dụng để thử nghiệm độ hữu hiệu của hợp chất để điều trị hoặc ngăn ngừa các bệnh khác nhau được mô tả ở trên đã được biết rõ trong lĩnh vực. Mẫu động vật thích hợp của các phản ứng quá mẫn hoặc dị ứng được mô tả trong tài liệu Foster, (1995) Allergy 50(21Suppl):6-9, discussion 34-38 và Tumas *et al.*, (2001), J. Allergy Clin. Immunol. 107(6):1025-1033. Mẫu động vật thích hợp của viêm mũi dị ứng được mô tả trong tài liệu Szelenyi *et al.*, (2000), Arzneimittelforschung 50(11):1037-42; Kawaguchi *et al.*, (1994), Clin. Exp. Allergy 24(3):238-244 và Sugimoto *et al.*, (2000), Immunopharmacology 48(1):1-7. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể điều chỉnh thông tin này để xác định liều thích hợp để dùng cho người.

Theo một số phương án, các thử nghiệm thích hợp để xác định hoạt tính RIP1 có thể được sử dụng. Các phương pháp thử nghiệm này có thể được sử dụng để đánh giá hiệu quả của phương án hợp chất được bộc lộ ở đây và/hoặc có thể được sử dụng để xác định lượng/liều của phương án hợp chất hợp chất mà có thể tạo ra hiệu quả mong muốn. Theo một số phương án, thử nghiệm này có thể là thử nghiệm ADP-Glo™ mà đánh giá khả năng của phương án hợp chất để ức chế RIP1. Theo các phương án khác, các thử nghiệm tế bào toàn phần bằng cách sử dụng các tế bào chuột nhắt và/hoặc người, như thử nghiệm sự hoại tử tế bào U937 và/hoặc L929, có thể được thực hiện để xác định liều an toàn và hiệu quả của các hợp chất mà có thể được sử dụng trong các nghiên cứu trên người *in vivo*. Sử dụng các thử nghiệm tế bào toàn phần, hoạt tính của hợp chất chống lại RIP1 người và/hoặc chuột có thể được đánh giá trong hoàn cảnh *in vitro*, mà sau đó cho phép người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật xác định các liều an toàn và hữu hiệu để sử dụng *in vivo*. Thử nghiệm khác nữa mà có thể được sử dụng để đánh giá hoạt tính của các phương án hợp chất được bộc lộ ở đây để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh liên quan đến RIP1 là mô hình chuột nhắt hạ thân nhiệt cấp, mà đánh giá khả năng của hợp chất ức chế hiện tượng hạ thân nhiệt do TNF-alpha gây ra. Mỗi thử nghiệm trong số các thử nghiệm này, và các kết quả khác nhau từ việc sử dụng các thử nghiệm này, được mô tả chi tiết trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế.

Liều của hợp chất được bộc lộ thường nằm trong khoảng từ lớn hơn 0 mg/kg/ngày, như 0,0001 mg/kg/ngày hoặc 0,001 mg/kg/ngày hoặc 0,01 mg/kg/ngày, lên đến ít nhất khoảng 100 mg/kg/ngày. Thông thường hơn là, liều (hoặc lượng hữu hiệu) có thể nằm trong khoảng từ khoảng 0,0025 mg/kg đến khoảng 1 mg/kg được dùng ít nhất một lần mỗi ngày, như từ 0,01 mg/kg đến khoảng 0,5 mg/kg hoặc từ khoảng 0,05 mg/kg đến khoảng 0,15 mg/kg. Tổng liều hàng ngày thường nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 mg/kg đến khoảng 5 mg/kg hoặc đến khoảng 20 mg/kg mỗi ngày, chẳng hạn như từ 0,5 mg/kg đến khoảng 10 mg/kg mỗi ngày hoặc từ khoảng 0,7 mg/kg mỗi ngày đến khoảng 2,5 mg/kg/ngày. Liều lượng có thể cao hơn hoặc thấp hơn tùy thuộc vào, trong số các yếu tố khác, hoạt tính của hợp chất được bộc lộ, độ sinh khả dụng của nó, phương thức sử dụng, và nhiều yếu tố đã được thảo luận ở trên.

Liều và khoảng cách dùng liều có thể được điều chỉnh cho đối tượng để tạo ra hàm lượng trong huyết tương của hợp chất được bộc lộ mà đủ để duy trì hiệu quả trị liệu hoặc phòng ngừa. Ví dụ, hợp chất này có thể được dùng một lần mỗi ngày, nhiều lần

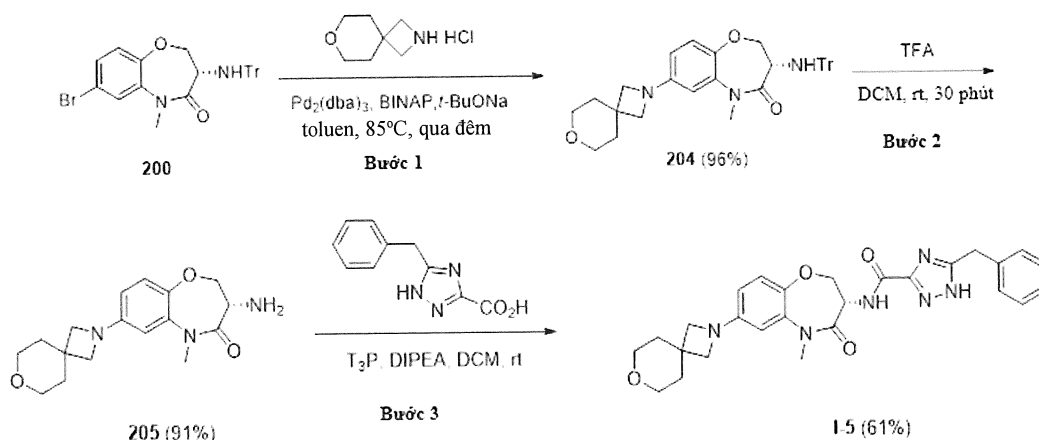
mỗi ngày, một lần mỗi tuần, nhiều lần mỗi tuần (ví dụ, cách một ngày một lần), một lần mỗi tháng, nhiều lần mỗi tháng, hoặc một lần mỗi năm, tùy thuộc vào, trong số các cái khác, phương thức sử dụng, chỉ định cụ thể được điều trị, và đánh giá của bác sĩ kê đơn. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể tối ưu hóa liều cục bộ hữu hiệu mà không cần tiến hành thí nghiệm.

Dược phẩm bao gồm một hoặc nhiều hợp chất được bọc lộ thường bao gồm từ lớn hơn 0 lên đến 99% của hợp chất được bọc lộ, hoặc các hợp chất, và/hoặc chất trị liệu khác theo tổng phần trăm khối lượng. Thông thường hơn, dược phẩm chứa một hoặc nhiều của hợp chất được bọc lộ bao gồm từ khoảng từ 1 đến khoảng 20 tổng phần trăm khối lượng của hợp chất được bọc lộ và chất trị liệu khác, và từ khoảng 80 đến khoảng 99 phần trăm khối lượng của chất bổ trợ được dùng. Theo một số phương án, dược phẩm này có thể còn chứa chất bổ trợ.

Tốt hơn là, hợp chất được bọc lộ, các dạng kết hợp của hợp chất được bọc lộ, hoặc dược phẩm của chúng, sẽ tạo ra lợi ích trị liệu hoặc phòng ngừa mà không gây ra sự gây độc đáng kể. Sự gây độc của hợp chất được bọc lộ có thể được xác định sử dụng các quy trình được phẩm tiêu chuẩn. Tỷ lệ liều giữa tác dụng gây độc và tác dụng trị liệu (hoặc phòng ngừa) là chỉ số trị liệu. Hợp chất được bọc lộ mà thể hiện chỉ số trị liệu cao được ưu tiên.

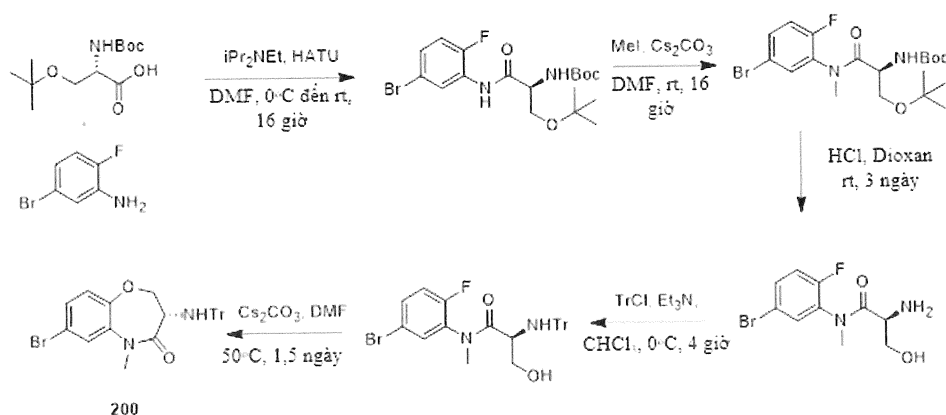
Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1



Bước 1 - Hỗn hợp của (S)-7-bromo-5-methyl-3-(tritylamino)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-on **200** (mà được tạo ra bằng cách sử dụng phương pháp như được minh họa dưới đây; 0,25 g, 0,49 mmol), 7-oxa-2-

azaspiro[3.5]nonan hydroclorua (0,10 g, 0,60 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,025 g, 0,027 mmol), rac-BINAP (0,05 g, 0,08 mmol) và NaO^tBu (0,12 g, 1,3 mmol) trong toluen (5 mL) được khuấy tại 85°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được cặn, mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký rửa giải với etyl axetat/hexan (3/7) để tạo ra (S)-5-metyl-7-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-yl)-3-(tritylamino)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-on **204** dưới dạng chất rắn màu nâu (0,26 g, 96%).



Phương pháp làm ví dụ để điều chế hợp chất 200

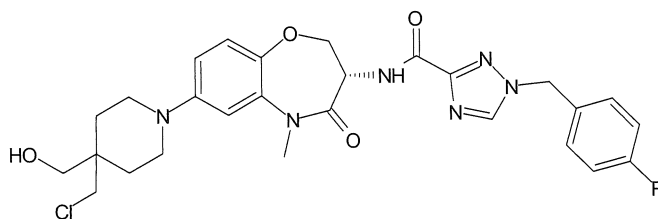
Bước 2 - Hỗn hợp (S)-5-metyl-7-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-yl)-3-(tritylamino)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-on **204** (0,26 g, 0,46 mmol) trong dichlometan (6 mL) được bổ sung axit trifloactic (15,7 mmol, 1,2 mL). Dung dịch thu được được khuấy tại nhiệt độ trong phòng (room temperature – rt) trong 0,5 giờ. Sau đó dung dịch này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong metanol và sau đó được bazơ hóa bằng dung dịch amoni hydroxit 28%. Hỗn hợp tạo thành được cô lại trong điều kiện áp suất giảm để thu được cặn, mà được tinh chế bằng sắc ký rửa giải với etyl axetat đến dichlometan/MeOH (10/2) để tạo ra (S)-3-amino-5-metyl-7-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-on **205** dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (0,16 g, 91%). ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) 6,96 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,38 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,32 (dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,64 (m, 8H), 3,33 (s, 3H), 1,81 (m, 4H) ppm; MS m/e : 318,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 3 - Hỗn hợp có khuấy của (S)-3-amino-5-metyl-7-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-on **3** (0,025 g, 0,08

mmol) **205** và axit 5-benzyl-1H-1,2,4-triazol-3-carboxylic (0,018 mg, 0,09 mmol) trong diclometan (1 mL) được bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (0,05 ml, 0,3 mmol) và T₃P (dung dịch anhydrit propylphosphonic (50% khối lượng trong etyl axetat). Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và được dừng bằng nước. Lớp hữu cơ được tách và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được cặn, mà được tinh chế bằng sắc ký rửa giải với etyl axetat/hexan (3/7 đến 9/1) để tạo ra (S)-5-benzyl-N-(5-metyl-4-oxo-7-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamit **I-5** dưới dạng chất rắn màu trắng (0,02 g, 61%). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) 7,26 (m, 5H), 7,01 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,43 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,36 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,64 (m, 8H), 3,35 (s, 3H), 1,82 (m, 4H) ppm; MS *m/e*: 503,3 (M+H)⁺.

Ví dụ 2

Quy trình tổng hợp được mô tả trên đây được làm thích ứng như được bộc lộ ở đây để điều chế hợp chất I-1 dưới đây.

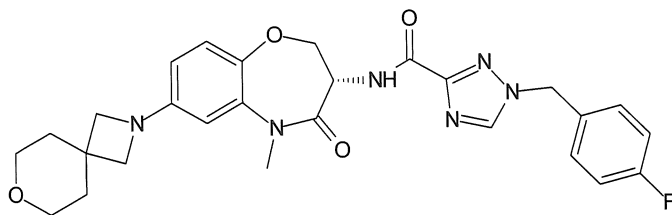


I-1

(S)-N-(7-(4-(clometyl)-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl)-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1-(4-flobenzyl)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamit
¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) 8,56 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,07 (m, 3H), 5,43 (s, 2H), 5,00 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,40 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,35 (m, 6H) ppm; MS *m/e*: 557,3 (M+H)⁺.

Ví dụ 3

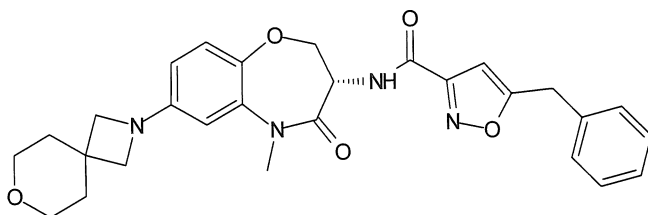
Quy trình tổng hợp được mô tả trên đây được làm thích ứng như được bộc lộ ở đây để điều chế hợp chất I-2 dưới đây.

**I-2**

(S)-1-(4-fluorobenzyl)-N-(5-methyl-4-oxo-7-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamide ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) 8,01 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,05 (m, 3H), 6,26 (dd, $J = 9,0, 2,8$ Hz, 1H), 6,18 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,08 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,65 (m, 8H), 3,38 (s, 3H), 1,85 (m, 4H) ppm; MS m/e : 521,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 4

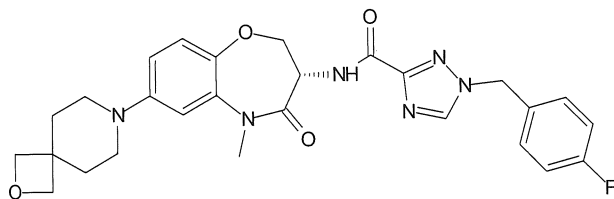
Quy trình tổng hợp được mô tả trên đây được làm thích ứng như được bộc lộ ở đây để điều chế hợp chất I-3 dưới đây.

**I-3**

(S)-5-benzyl-N-(5-methyl-4-oxo-7-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamide ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) 7,69 (m, 1H), 7,26 (m, 5H), 7,01 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,26 (m, 2H), 6,18 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,64 (m, 8H), 3,38 (s, 3H), 1,84 (m, 4H) ppm; MS m/e : 503,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 5

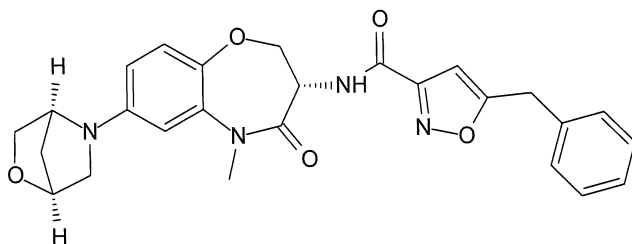
Quy trình tổng hợp được mô tả trên đây được làm thích ứng như được bộc lộ ở đây để điều chế hợp chất I-4 dưới đây.

**I-4**

(S)-1-(4-flobenzyl)-N-(5-metyl-4-oxo-7-(2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonan-7-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamit ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) 8,56 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,09 (m, 3H), 6,96 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,97 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,49 (s, 4H), 4,31 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,12 (m, 4H), 2,01 (m, 4H) ppm; MS m/e : 521,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 6

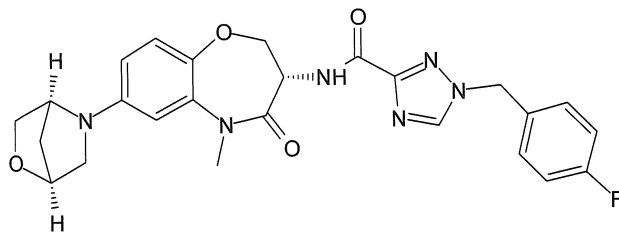
Quy trình tổng hợp được mô tả trên đây được làm thích ứng như được bộc lộ ở đây để điều chế hợp chất I-6 dưới đây.

**I-6**

N-((S)-7-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl)-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-5-benzylisoxazol-3-carboxamit ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) 7,28 (m, 5H), 7,02 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,53 (dd, $J = 8,4, 2,8$ Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,07 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,93 (m, 1H) ppm; MS m/e : 475,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 7

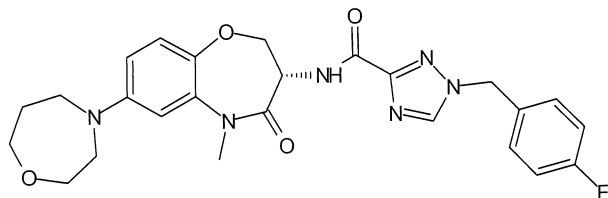
Quy trình tổng hợp được mô tả trên đây được làm thích ứng như được bộc lộ ở đây để điều chế hợp chất I-7 dưới đây.

**I-7**

N-((S)-7-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl)-5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1-(4-flobenzyl)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamit ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) 8,54 (s, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,06 (m, 3H), 6,59 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,54 (dd, $J = 8,4, 2,8$ Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,97 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,49 (m, 2H), 4,26 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,07 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,94 (m, 1H) ppm; MS m/e : 493,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 8

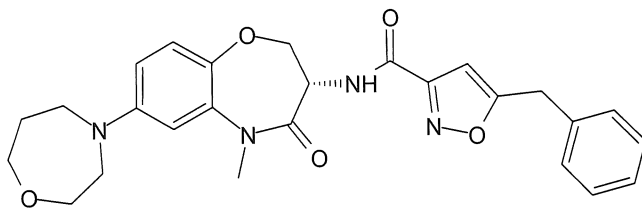
Quy trình tổng hợp được mô tả trên đây được làm thích ứng như được bộc lộ ở đây để điều chế hợp chất I-8 dưới đây.

**I-8**

(S)-1-(4-flobenzyl)-N-(5-methyl-7-(1,4-oxazepan-4-yl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamit ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) 8,55 (s, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,08 (m, 3H), 6,72 (m, 2H), 5,43 (s, 2H), 4,98 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,64 (m, 4H), 3,37 (s, 3H), 2,01 (m, 2H) ppm; MS m/e : 495,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 9

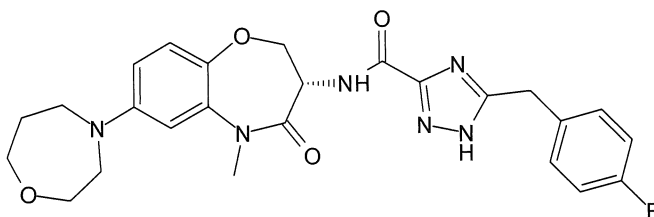
Quy trình tổng hợp được mô tả trên đây được làm thích ứng như được bộc lộ ở đây để điều chế hợp chất I-9 dưới đây.

**I-9**

(S)-5-benzyl-N-(5-methyl-7-(1,4-oxazepan-4-yl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamid ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) 7,28 (m, 5H), 7,02 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,65 (dd, $J = 9,0$, 3,2 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,63 (m, 4H), 3,36 (s, 3H), 1,99 (m, 2H) ppm; MS m/e : 477,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 10

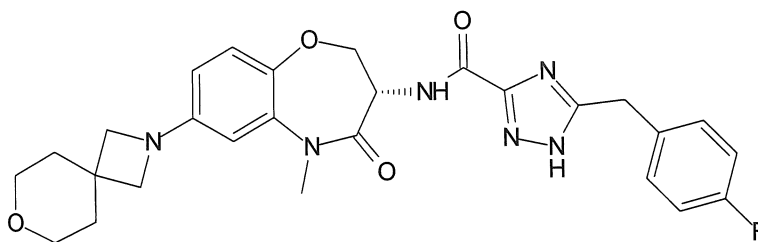
Quy trình tổng hợp được mô tả trên đây được làm thích ứng như được bộc lộ ở đây để điều chế hợp chất I-10 dưới đây.

**I-10**

(S)-5-(4-flobenzyl)-N-(5-methyl-7-(1,4-oxazepan-4-yl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamid ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) 7,28 (m, 2H), 7,03 (m, 3H), 6,66 (m, 2H), 4,98 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,37 (s, 3H), 1,99 (m, 2H) ppm; MS m/e : 495,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 11

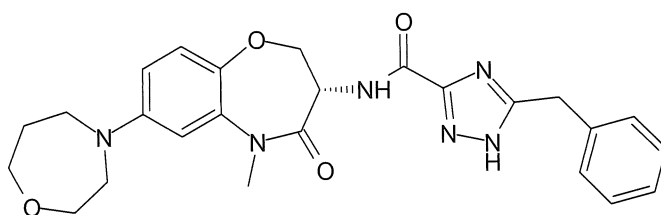
Quy trình tổng hợp được mô tả trên đây được làm thích ứng như được bộc lộ ở đây để điều chế hợp chất I-11 dưới đây.

**I-11**

(S)-5-(4-flobenzyl)-N-(5-metyl-4-oxo-7-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamit ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) 7,27 (m, 2H), 7,03 (m, 3H), 6,43 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,37 (dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,65 (m, 8H), 3,36 (s, 3H), 1,83 (m, 4H) ppm; MS m/e : 519,3 (M-H) $^-$.

Ví dụ 12

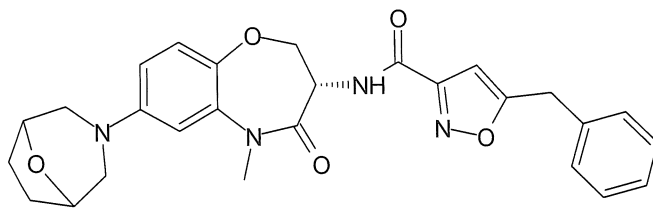
Quy trình tổng hợp được mô tả trên đây được làm thích ứng như được bộc lộ ở đây để điều chế hợp chất I-12 dưới đây.

**I-12**

(S)-5-benzyl-N-(5-metyl-7-(1,4-oxazepan-4-yl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamit ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) 7,26 (m, 4H), 7,02 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,66 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,37 (s, 3H), 1,99 (m, 2H) ppm; MS m/e : 475,3 (M-H) $^-$.

Ví dụ 13

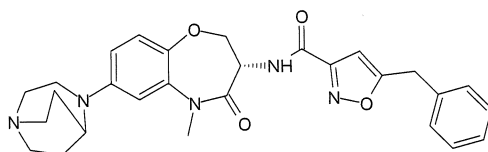
Quy trình tổng hợp được mô tả trên đây được làm thích ứng như được bộc lộ ở đây để điều chế hợp chất I-13 dưới đây.

**I-13**

N-((3S)-7-(8-oxa-3-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)-5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-5-benzylisoxazol-3-carboxamid ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) 7,32 (m, 5H), 7,04 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,76 (dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,44 (m, 3H), 4,31 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,37 (m, 5H), 2,90 (m, 2H), 1,95 (m, 4H) ppm; MS m/e : 489,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

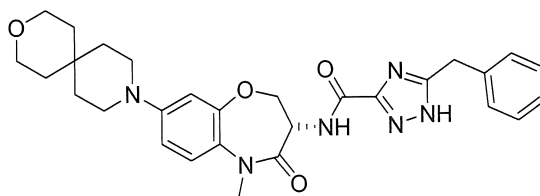
Ví dụ 14

Quy trình tổng hợp được mô tả trên đây được làm thích ứng như được bộc lộ ở đây để điều chế hợp chất I-14 dưới đây.

**I-14**

(S)-N-(7-(1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-5-benzylisoxazol-3-carboxamid MS m/e : 502,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

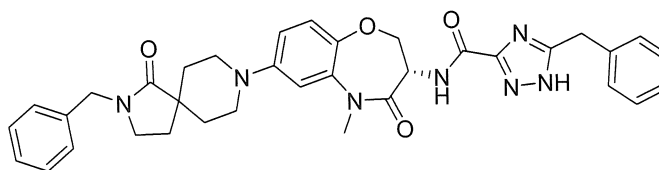
Các hợp chất làm ví dụ khác được mô tả dưới đây.



(S)-5-benzyl-N-(5-methyl-4-oxo-8-(3-oxa-9-azaspiro[5.5]undecan-9-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamid

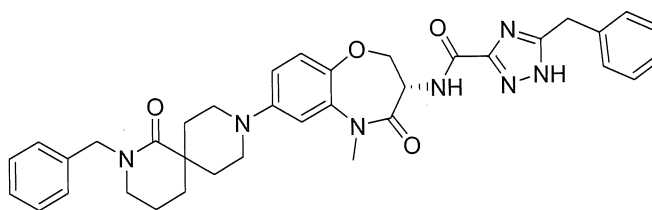
^1H nmr (400 MHz, CDCl_3) δ 8,08 (1H, d, J Hz, NH), 7,29-7,19 (5H, m, C_6H_5), 7,04 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazepinH-6), 6,74 (1H, dd, J 9,0, 2,5 Hz,

oxobenzoxazapinH-7), 6,68 (1H, d, J 2,5 Hz, oxobenzoxazapinH-9), 5,06 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinH-3), 4,67 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Hz, 1H của oxobenzoxazapinH-2), 4,21 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Hz, 1H của oxobenzoxazapinH-2), 4,13 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3,70, 3,68 (4H, 2d hệ thống AB, J 5,5 Hz, pyranH-2, H-6), 3,34 (3H, s, NCH_3), 3,20, 3,18 (4H, 2d hệ thống AB, J 5,5 Hz, piperidinH-2, H-6), 1,70-1,68 (4H, m, piperidinH-3, H-5), 1,56-1,53 (4H, m, pyranH-3, H-5); m/z : 531 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (đã phát hiện $[\text{M}+\text{H}]^+$, 531,2711, $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_4$ yêu cầu $[\text{M}+\text{H}]^+$ 531,2714).



(*S*)-5-benzyl-*N*-(7-(2-benzyl-1-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl)-5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamit

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8,03 – 7,93 (m, 1H), 7,34 – 7,23 (m, 4H), 7,21 – 7,18 (m, 2H), 7,14 – 7,09 (m, 5H), 6,96 (br d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,72 (br d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,65 (br s, 1H), 4,94 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 4,50 – 4,40 (m, 3H), 4,07 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 3,94 (br s, 2H), 3,57 – 3,51 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,18 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,86 – 2,79 (m, 2H), 2,13 – 2,06 (m, 2H), 1,93 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,54 – 1,50 (m, 2H); LRMS ($\text{M}+\text{H}$) m/z 620,5.



(*S*)-5-benzyl-*N*-(7-(2-benzyl-1-oxo-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)-5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamit

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8,00 – 7,83 (m, 1H), 7,31 – 7,17 (m, 6H), 7,06 – 7,04 (m, 5H), 6,91 (br d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,66 (br d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,59 (br s, 1H), 4,93 – 4,87 (m, 1H), 4,54 (br s, 2H), 4,38 (br s, 1H), 4,08 – 3,98 (m, 1H), 3,86 (br s, 2H), 3,45 – 3,39 (m, 2H), 3,24 (br s, 2H), 3,19 (br s, 3H), 2,95 – 2,88 (m, 2H), 2,37 – 2,30 (m, 2H), 1,80 – 1,77 (m, 4H), 1,61 – 1,58 (m, 2H); LRMS ($\text{M}+\text{H}$) m/z 634,5.

Ví dụ 15

Trong ví dụ này, các hợp chất theo sáng chế được đánh giá bằng cách sử dụng thử nghiệm sinh học sử dụng công nghệ ADP-Glo™.

Các chất phản ứng ADP-Glo™ (Promega, Madison, WI, Mỹ) được làm tan tại nhiệt độ môi trường xung quanh. Chất protein phát hiện kinaza được điều chế bằng cách trộn đệm phát hiện kinaza với chất nền phát hiện kinaza được đông khô.

Thể tích dung dịch gốc 500ml của chất đệm kinaza phản ứng 5X được tạo ra bằng cách trộn 1000μl của 1M MgCl₂, 500μl của 1M Tris-HCL pH7,4, 0,5mg/ml (25mg) của BSA, và 3475μl của H₂O được cất. Thể tích dung dịch làm việc 2X 3ml của chất đệm kinaza phản ứng được tạo ra chứa nồng độ cuối của 100μM DTT và 4mM MnCl₂.

Các thành phần của enzym RIPK1 (Rigel Pharmaceuticals, South San Francisco, CA, Mỹ) được làm tan trên đá. RIPK1 loãng được điều chế trong đệm phản ứng kinaza 1X (được pha loãng từ đệm 2X) thành 31ng/giếng. Dung dịch thử nghiệm ATP dung dịch làm việc 166μM được điều chế trong chất đệm phản ứng kinaza 1X (được pha loãng từ đệm 2X).

Các hợp chất được pha loãng theo bậc trong DMSO từ 250uM trong các phép pha loãng 4 lần sau đó được pha loãng 1:5 trong chất đệm phản ứng 2X trong đĩa 96 giếng. 1,0ul hợp chất được pha loãng được bổ sung vào đĩa 384 giếng trong hai lần lặp. 2μl của RIPK1 phản ứng được pha loãng được bổ sung vào đĩa 384 giếng (không bổ sung vào cột 1) sử dụng đệm phản ứng 2X vào cột 1. AKT (Anaspec, Fremont, CA, Mỹ) tại 150nM được kết hợp với dung dịch làm việc ATP tại thể tích cân bằng và 2ul/giếng được bổ sung vào đĩa 384 giếng. Thể tích phản ứng cuối cùng là 5,0μl.

Đĩa này được ly tâm nhanh và phản ứng được ủ tại 30°C trong 30 phút. Bổ sung 5μl ADP-Glo™ để kết thúc phản ứng. Đĩa này được ly tâm nhanh và phản ứng được ủ tại nhiệt độ trong phòng trong 40 phút. Chất protein phát hiện kinaza sau đó được bổ sung và được ủ tại nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Đơn vị ánh sáng tương đối (RLU) của phản ứng kinaza được xác định bằng sự phát quang (Sự phát quang 0,1 giây) sử dụng Máy đo quang Wallac Victor2 (PerkinElmer, Waltham, MA, Mỹ). Giá trị IC₅₀ thu được từ ví dụ này được đưa ra trong Bảng 1.

Bảng 1	
Hợp chất	RIP1 ADP-Glo™ Kinaza (IC ₅₀)
I-1	0,1977
I-2	0,0522
I-3	0,0374
I-4	0,0601
I-5	0,0678
I-6	0,0609
I-7	0,1075
I-8	0,2546
I-9	0,0392
I-10	0,3547
I-11	0,0394
I-12	0,0146
I-13	0,0145
I-14	0,4857
I-15	0,0425
I-16	0,2219
I-17	0,0404
I-18	0,088
I-19	0,0623
I-20	0,0482
I-21	0,0377
I-22	0,0236
I-23	0,0697
I-24	0,0745
I-25	0,082
I-26	0,0164
I-27	0,0432

Ví dụ 16

Trong ví dụ này, tế bào U937 và L929 được tiếp xúc với các hợp chất theo sáng chế và thử nghiệm hoại tử tế bào được thực hiện để đánh giá hoạt tính của các hợp chất chống lại RIP1 người và RIP1 chuột.

Tế bào U937 và L929 thu được từ Bộ sưu tập chủng nuôi cấy chuẩn Hoa Kỳ (Manassa, VA, Mỹ). Cả hai loại tế bào được giữ trong pha sinh trưởng logarit trong môi trường RPMI 1640 hoàn chỉnh (Sigma, ST Louis, MO, Mỹ) được bổ sung 10% huyết thanh thai bò (Sigma, ST Louis, MO, Mỹ) tại 37°C với 5 % CO₂. Đối với thử nghiệm hoại tử, tế bào L929 được cấy trên đĩa trong 18 giờ trong môi trường 100 µL/giếng tại 10K tế bào/giếng trong đĩa đáy trong đen 96 giếng (Fisher Scientific, Hampton, NH, Mỹ); tế bào U937 được cấy trên đĩa vào ngày thử nghiệm trong môi trường 50 µL/giếng chứa 60uM zVAD-fmk (Lonza, Basel, Thụy Sĩ) tại 50K tế bào/giếng. Môi trường từ tế bào L929 được loại khỏi các đĩa 96 giếng và được thay thế bằng môi trường mới 50 µL/giếng chứa 40uM zVAD-fmk. Mỗi hợp chất theo sáng chế được đánh giá trong ví dụ này được pha loãng theo dãy trong DMSO từ 2,5mM trong các phép pha loãng 4 lần, và sau đó được pha loãng 1:125 trong môi trường hoàn chỉnh. 50 µL/giếng 2x của hợp chất sau đó được bổ sung vào các tế bào trong các đĩa. Các tế bào này được ủ trước với hợp chất trong 1 giờ tại 37°C với 5% CO₂ và trước khi bổ sung 10 µL/giếng 11x TNFα (Peprotech, Rocky Hill, NJ, Mỹ) để thu được nồng độ cuối là 2ng/mL cho TNFα. Lượng tương đối của tế bào hoại tử được xác định bằng sự phát huỳnh quang bằng cách sử dụng máy đo huỳnh quang Wallac Victor2 (PerkinElmer, Waltham, MA, Mỹ) và thử nghiệm chất phản ứng khả năng sống được tế bào phát huỳnh quang CellTiter-Glo® (Promega, Madison, WI, Mỹ) được bổ sung theo chỉ dẫn của nhà sản xuất sau 18 giờ của sự kích thích TNFα tại 37°C với 5% CO₂. Các kết quả từ ví dụ này được tổng hợp trong Bảng 2. Ví dụ này xác định rằng các phương án về các hợp chất được bộc lộ ở đây có hoạt tính tiềm năng vượt trội chống lại RIP1 người và RIP1 chuột, mà cho phép đánh giá chúng trong các mô hình chuột nhất *in vivo* của bệnh. Các kết quả này hữu dụng trong việc xác định các liều an toàn và có hiệu quả cho người.

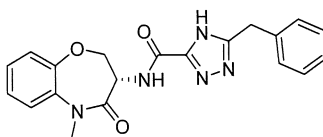
Bảng 2		
Hợp chất	Thu hồi L929-CTG, L929, TNFa+zVAD (IC ₅₀)	Thu hồi U937 Zvad TNF CTG, U937, TNFa+zVAD (IC ₅₀)
I-1	0,5562	0,0123
I-2	0,1244	0,004
I-3	0,2211	0,0007
I-4	0,2095	0,0032
I-5	0,3589	0,0035
I-6	11,49	0,0273
I-7	2,493	0,0194
I-8	1,487	0,0089
I-9	4,128	0,0111
I-10	7,285	0,0275
I-11	0,4957	0,0121
I-12	5,167	0,0095
I-13	1,833	0,0063
I-14	21,34	0,2197
I-15	5,644	0,0695
I-16	5005	0,7679
I-17	1,862	0,0034
I-18	0,3418	0,003
I-19	0,9041	0,0065
I-20	4,626	0,0068
I-21	0,2673	0,0019
I-22	0,1422	0,0029
I-23	0,2354	0,0021
I-24	0,1044	0,0016
I-25	0,2007	0,0032
I-26	5,586	0,013
I-27	2,679	0,0211

Ví dụ 17

Trong ví dụ này, thử nghiệm mô hình chuột nhắt hạ thân nhiệt cấp được sử dụng để đánh giá khả năng của các hợp chất được bộc lộ ở đây ức chế sự hạ thân nhiệt do TNF-alpha gây ra.

Chuột cái C57BL/6 được tạo nhóm ngẫu nhiên và được cân vào Ngày -1. Vào ngày nghiên cứu (Ngày 0), chuột nhắt được cho dùng tá dược lỏng và chất thử nghiệm bằng cách nhồi qua miệng. Mười lăm phút sau khi sử dụng qua đường miệng chất thử nghiệm, mỗi con chuột được sử dụng tiêm trong màng bụng (IP) dung dịch chứa yếu tố hoại tử khối u người tái tổ hợp alpha (TNF-a, 25,0 µg) và zVAD-FMK (200 µg). Nhiệt độ cơ thể được đo tại 0 giờ (trước các lần tiêm IP) và mỗi giờ qua thiết bị đo nhiệt độ đầu dò trực tràng. Ba (3) giờ sau khi tiêm IP của TNF-a và zVAD-FMK, chuột được cho chết êm ái bằng sự ngạt thở CO₂ và máu được thu qua chọc tim. Huyết thanh và huyết tương được thu để xác định các mức xytokin và hợp chất tương ứng. Các nhóm chuột riêng rẽ (chuột vệ tinh) được bao gồm để xác định các mức hợp chất trong huyết tương tại thời điểm sử dụng TNFa/zVAD-FMK.

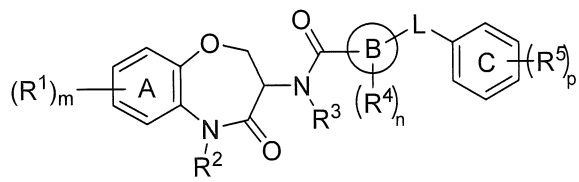
(S)-5-benzyl-N-(5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit (WO 2014/125444), có cấu trúc như được minh họa dưới đây, được sử dụng làm hợp chất so sánh và được xét nghiệm bằng cách sử dụng cùng quy trình thử nghiệm. Hợp chất so sánh này thể hiện sự ức chế chỉ 70% tại liều 30 mg/kg. Trong sự so sánh, hợp chất I-5 theo sáng chế đạt được sự ức chế 81% tại liều 15 mg/kg.

**Hợp chất so sánh**

Dựa vào nhiều phương án có thể có mà nguyên tắc của sáng chế có thể được áp dụng cho chúng, cần nhận thức rằng các phương án được minh họa của là các ví dụ được ưu tiên và không được coi là làm giới hạn phạm vi của sáng chế. Hơn nữa, phạm vi của sáng chế được xác định bởi các yêu cầu bảo hộ dưới đây. Do đó yêu cầu bảo hộ cho sáng chế thuộc phạm vi các điểm yêu cầu bảo hộ này.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất, có công thức



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

vòng B là heteroaryl có 5 cạnh;

L là cầu nối béo C₁₋₁₀;

R¹ là R^a hoặc R^b trong đó ít nhất một R¹ là R^b mà là -NR^dR^d trong đó hai nhóm R^d cùng với nitơ được liên kết với chúng tạo thành nhóm dị vòng C₃₋₁₀ không thơm mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^e và/hoặc R^g, trong đó R^g là halogen, -nhóm béo C₁₋₁₀-nhóm thơm C₅₋₁₀, hoặc =O;

mỗi gốc trong số R² và R³ độc lập là R^a;

mỗi R⁴ và mỗi R⁵ độc lập là R^a hoặc R^b;

R^a độc lập đối với mỗi lần xuất hiện là H, D, nhóm béo C₁₋₁₀, hoặc nhóm vòng béo C₁₋₁₀;

R^b độc lập, đối với mỗi lần xuất hiện ngoại trừ lần xuất hiện trong ít nhất một R¹ nêu trên, là halogen hoặc -NR^dR^d trong đó (i) mỗi R^d độc lập là R^a hoặc R^e; hoặc (ii) hai nhóm R^d cùng với nitơ được liên kết với chúng tạo thành nhóm dị vòng C₃₋₁₀;

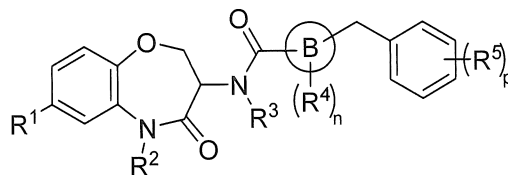
R^e độc lập đối với mỗi lần xuất hiện là -OR^a, -NR^a, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆haloalkyl, C₁₋₆heteroalkyl, C₃₋₆cycloalkyl, hoặc hai nhóm R^e nối với nhau tạo thành nhóm dị vòng C₃₋₁₀ với nhóm R^b mà hai nhóm R^e được liên kết với;

m bằng từ 1 đến 4;

n bằng 0, 1 hoặc 2; và

p bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5.

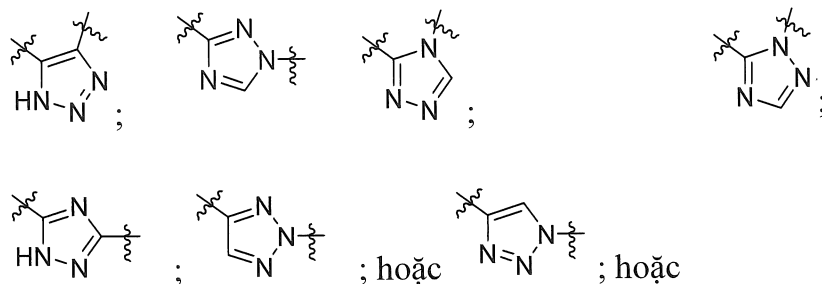
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc thỏa mãn công thức



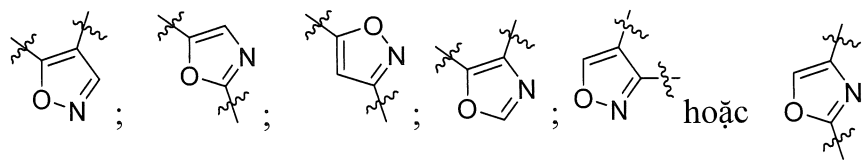
3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó

(a) vòng B có cấu trúc thoả mãn công thức , trong đó ít nhất một W là nitơ, và mỗi W còn lại độc lập được chọn từ cacbon, CH, oxy, lưu huỳnh, nitơ, hoặc NH; hoặc

(b) vòng B là triazol được chọn từ



(c) vòng B là oxazol được chọn từ



4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó R^5 là R^a , trong đó R^a là nhóm béo C_1 - C_4 , hoặc R^5 là R^b , trong đó R^b là halogen; và/hoặc trong đó R^2 là R^a trong đó R^a là nhóm béo C_1 - C_4 và R^3 là R^a , trong đó R^a là hydro.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R^1 là R^b trong đó R^b là $-NR^dR^d$ trong đó hai nhóm R^d cùng với nitơ được liên kết với chúng tạo thành nhóm dị vòng C_{3-10} không thơm được thế, các nhóm thế của nó ít nhất bao gồm hai nhóm R^e mà nối với nhau tạo thành nhóm dị vòng C_{3-10} thứ hai.

6. Hợp chất theo điểm 5, trong đó nhóm dị vòng C_{3-10} thứ hai được tạo thành bởi hai nhóm R^e và nhóm dị vòng C_{3-10} được tạo thành bởi hai nhóm R^d của R^b tạo thành nhóm vòng spiro hoặc nhóm hai vòng.

7. Hợp chất theo điểm 6, trong đó nhóm dị vòng C_{3-10} thứ hai được tạo thành bởi hai nhóm R^e và nhóm dị vòng C_{3-10} được tạo thành bởi hai nhóm R^d của R^b tạo thành nhóm vòng spiro và trong đó nhóm vòng spiro này có bất kỳ một, hai, ba, hoặc bốn dấu hiệu (a), (b), (c) và (d) dưới đây:

(a) nhóm vòng spiro bao gồm ít nhất hai vòng, trong đó vòng thứ nhất và vòng thứ hai của nhóm vòng spiro có số lượng nguyên tử cacbon khác nhau, số lượng nguyên tử khác loại khác nhau, hoặc cả hai và trong đó mỗi vòng của nhóm vòng spiro bao gồm nguyên tử khác loại trong vòng;

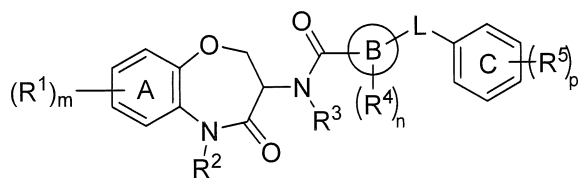
(b) nhóm vòng spiro bao gồm ít nhất một nguyên tử oxy và ít nhất một nguyên tử nitơ;

(c) nhóm vòng spiro bao gồm vòng thứ nhất được ghép cặp với nguyên tử cacbon của hợp chất, vòng thứ nhất này có từ 3 đến 7 nguyên tử và vòng thứ hai có từ 3 đến 7 nguyên tử; và

(d) nhóm vòng spiro bao gồm tổng số nguyên tử là lớn hơn 7 trong hệ vòng spiro.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 5 đến 7, trong đó nhóm dị vòng C_{3-10} được tạo thành bởi hai nhóm R^e và nhóm dị vòng C_{3-10} được tạo thành bởi hai nhóm R^d của R^b tạo thành nhóm hai vòng và nhóm hai vòng này bao gồm hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại trong nhóm hai vòng; và tùy ý trong đó nhóm hai vòng là nhóm hai vòng ngưng tụ hoặc nhóm hai vòng được bắc cầu và trong đó nhóm hai vòng này được gắn với nhóm phenyl vòng A của Công thức I qua nguyên tử nitơ của nhóm hai vòng.

9. Hợp chất có công thức:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

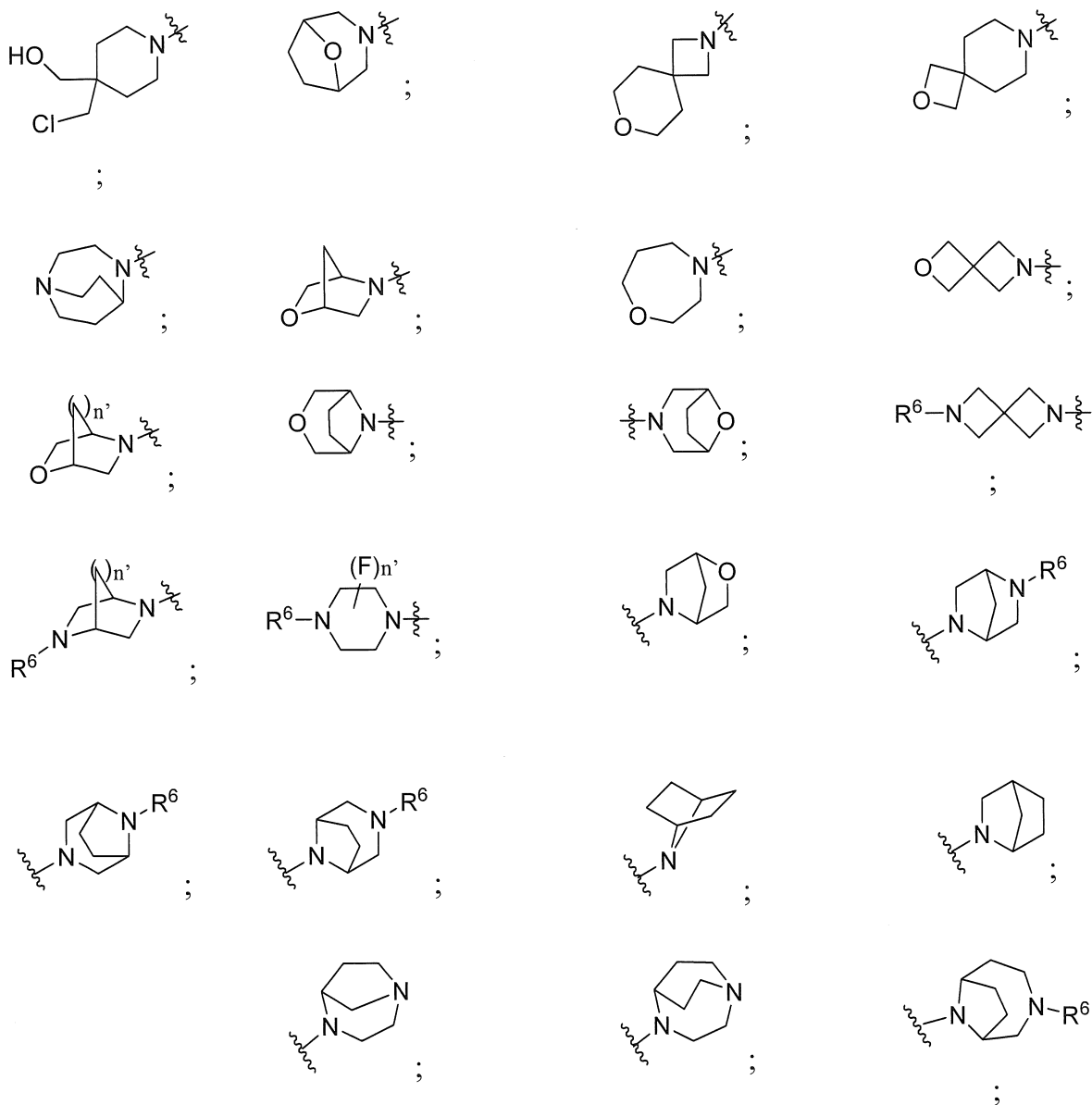
vòng B, L, R^2 , R^3 , R^e , m, n và p là như được xác định trong điểm 1;

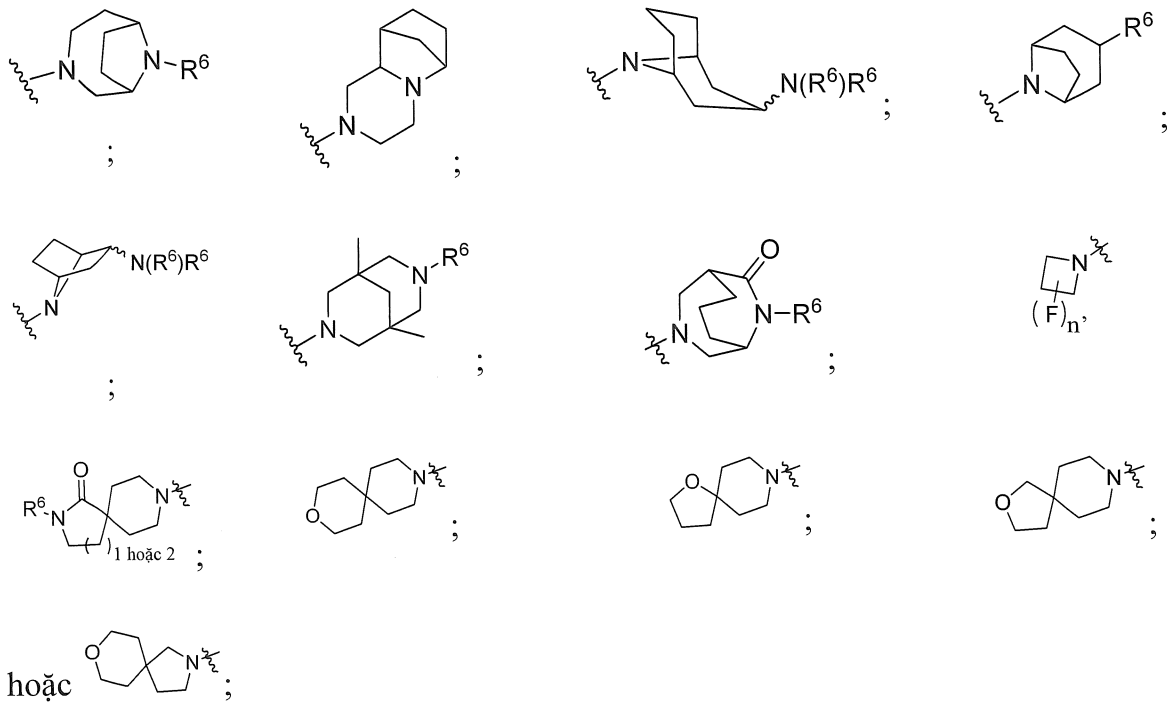
mỗi R^4 và mỗi R^5 độc lập là R^a hoặc R^b , trong đó R^a là như được xác định trong điểm 1;

R^b độc lập đối với mỗi lần xuất hiện là halogen hoặc $-NR^dR^d$ trong đó (i) mỗi R^d độc lập là R^a hoặc R^e ; hoặc (ii) hai nhóm R^d cùng với nitơ được liên kết với chúng tạo thành nhóm dị vòng C_{3-10} ;

và

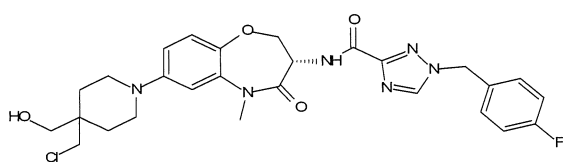
R^1 độc lập đối với mỗi lần xuất hiện là



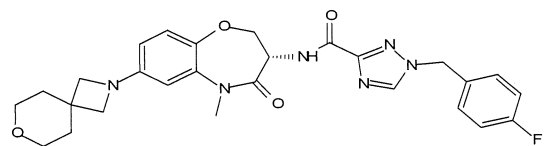


trong đó mỗi n' độc lập là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4 và R^6 độc lập được chọn từ hydro, nhóm béo, nhóm thơm, hoặc nhóm dị béo.

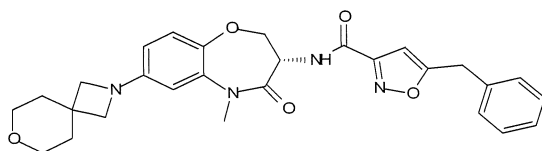
10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó hợp chất này được chọn từ



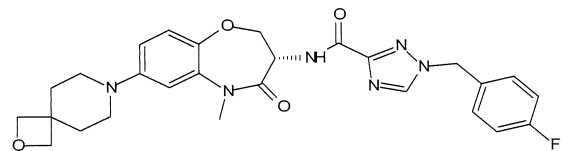
I-1;



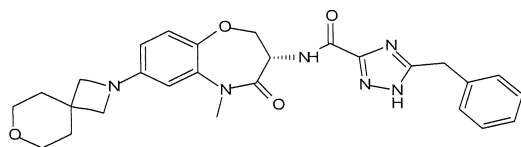
I-2;



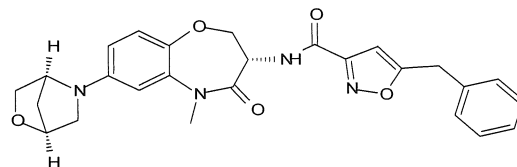
I-3;



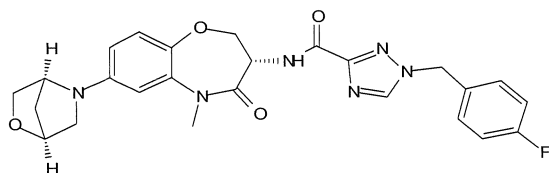
I-4;



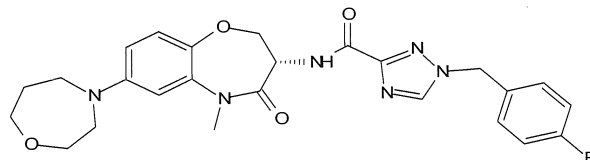
I-5;



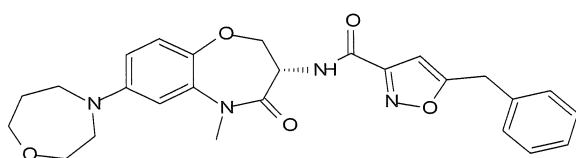
I-6;



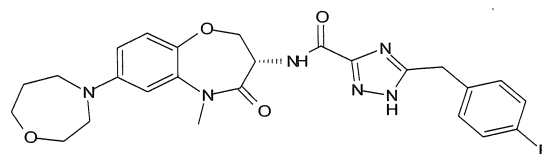
I-7;



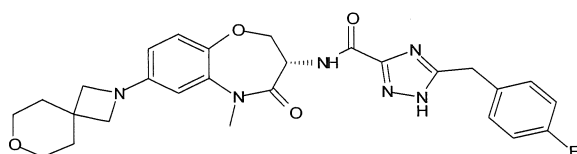
I-8;



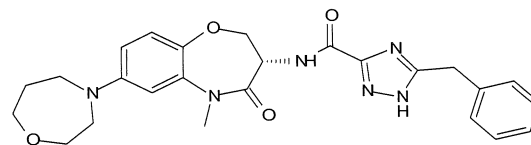
I-9;



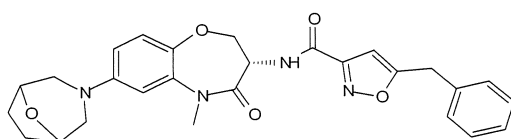
I-10;



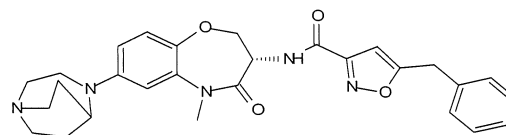
I-11;



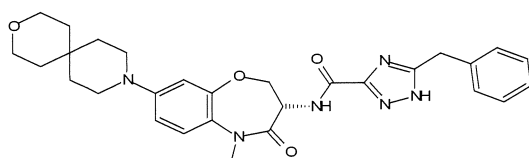
I-12;



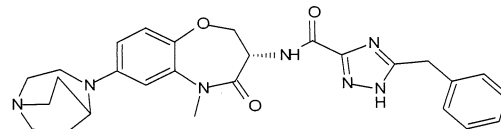
I-13;



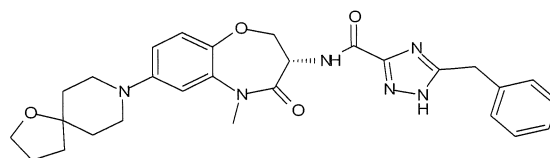
I-14;



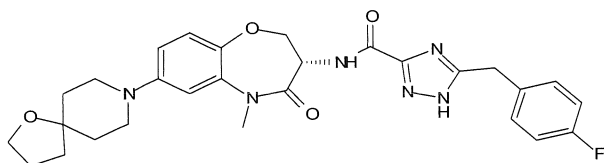
I-15;



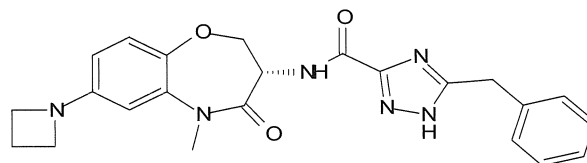
I-16;



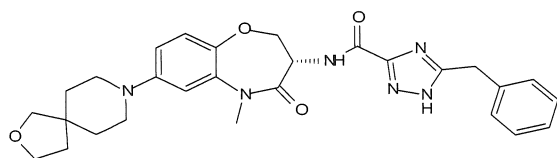
I-18;



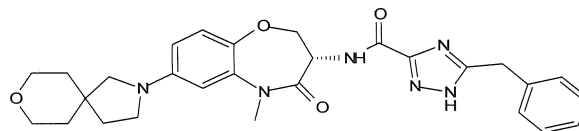
I-19;



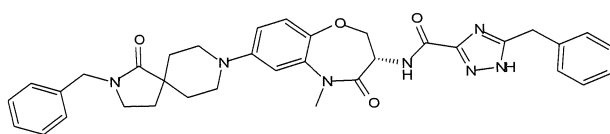
I-20;



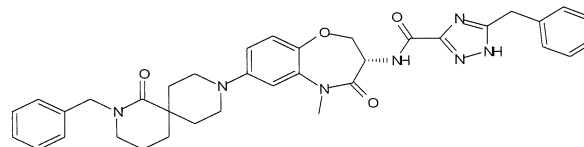
I-21;



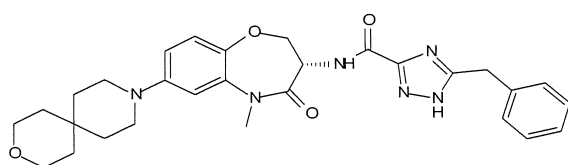
I-22;



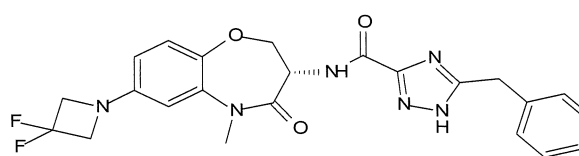
I-23;



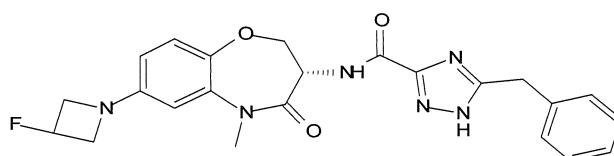
I-24;



I-25;

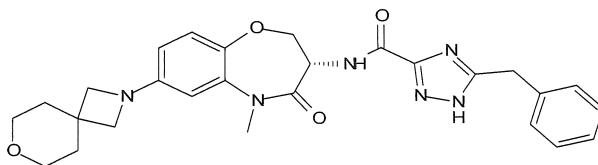


I-26; hoặc



I-27.

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó hợp chất này là



12. Dược phẩm, chứa (i) hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11; và (ii) tá dược, chất trị liệu, chất bổ trợ, hoặc các tổ hợp của chúng.

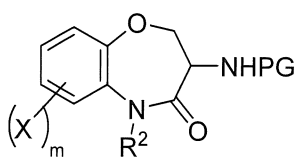
13. Phương pháp điều chế hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, bao gồm bước:

ghép cặp nguyên liệu ban đầu có Công thức A với chất phản ứng chứa R^1 có công thức R^1-H , bằng cách kết hợp nguyên liệu ban đầu này và chất phản ứng chứa R^1 với chất xúc tác kim loại chuyển tiếp, thành phần phối tử, và dung môi để tạo thành sản phẩm được tạo chức R^1 ;

khử bảo vệ nhóm amin của sản phẩm được tạo chức R^1 để tạo ra hợp chất amin; và

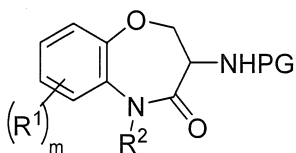
tạo thành liên kết amit giữa hợp chất amin và đối tác ghép cặp chứa axit;

trong đó Công thức A là



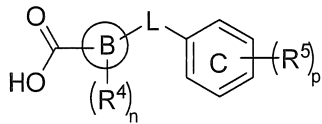
Công thức A;

sản phẩm được tạo chức R^1 có cấu trúc thỏa mãn Công thức B



Công thức B;

và đối tác ghép cặp chứa axit này có cấu trúc thỏa mãn Công thức C



Công thức C;

và trong đó

X là halogen hoặc triflat;

PG là nhóm bảo vệ amin;

và mỗi trong số vòng B, L, R¹, R², R⁴, R⁵, m, n, và p là như được nêu trong điểm 1;

và tùy ý trong đó liên kết amit được tạo thành bằng cách ghép cặp hợp chất amin và đối tác ghép cặp chứa axit với sự có mặt của anhydrit propylphosphonic và diisopropyletylamin.