



(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)



1-0045250

(51)^{2020.01} A61P 37/00; A61P 29/00; C07D 417/08; (13) B
C07D 405/14; C07D 413/08; C07D
413/14; A61K 31/435; C07D 401/08

(21) 1-2021-01844

(22) 18/09/2019

(86) PCT/IB2019/057856 18/09/2019

(87) WO2020/058869 26/03/2020

(30) 62/734,486 21/09/2018 US

(45) 25/04/2025 445

(43) 25/06/2021 399A

(71) PFIZER INC. (US)

66 Hudson Boulevard East, New York, NY 10001-2192, United States of America

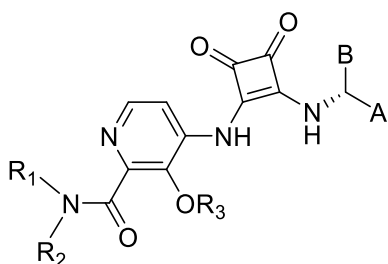
(72) GERSTENBERGER, Brian Stephen (US); LOMBARDO, Vincent Michael (US);
MOUSSEAU, James John (CA); SCHNUTE, Mark Edward (US); FLICK, Andrew
Christopher (US); KUNG, Daniel Wei-Shung (US); NUHANT, Philippe Marcel
(FR); ROBINSON, JR., Ralph Pelton (US); SCHMITT, Daniel Copley (US);
THORARENSEN, Atli (US); TRUJILLO, John Isidro (US); UNWALLA, Rayomand
Jal (US); WU, Huixian (CN).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

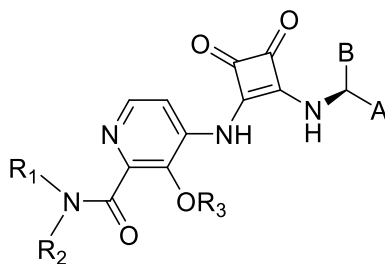
(54) HỢP CHẤT DIOXOXYCLOBUTENYLAMINO-3-HYDROXY-PICOLINAMIT
ĐƯỢC THỂ TẠI N LÀ CHẤT ỨC CHẾ THỤ THỂ CC CHEMOKIN 6 VÀ ĐƯỢC
PHÂN CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2021-01844

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất dioxoxyclobutenylamino-3-hydroxy-picolinamit được thể tại N có Công thức (IA và 1B)



Công thức (IA)



Công thức (IB)

hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, mà ức chế thụ thể CC chemokin 6 (CCR6) và được phẩm chứa các hợp chất này, mà hữu dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất dioxoxyclobutenylamino-3-hydroxy-picolinamit được thế tại N mà ức chế thụ thể CC chemokin 6 (CC chemokine receptor 6 - CCR6), được phẩm chứa các hợp chất này, và việc sử dụng các hợp chất này để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh, hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các thụ thể chemokin là phân họ lớn gồm bảy protein xuyên màng của bề mặt tế bào. Chúng có thể được chia theo chức năng thành hai nhóm chính: Các thụ thể chemokin được ghép cặp với protein G, mà làm trung gian cho việc chuyển hóa bạch cầu, và "các thụ thể chemokin không điển hình", mà có thể truyền tín hiệu qua các cơ chế ghép cặp không phải với protein G và đóng vai trò là các chất loại bỏ chemokin để điều hòa giảm viêm hoặc tạo hình dạng các gradien chemokin [Bachelierie, 2014; Murphy, 2002]. Các chemokin, phối tử tự nhiên đối với thụ thể chemokin là các protein khối lượng phân tử thấp mà kích thích sự huy động bạch cầu. Dựa vào sự có mặt và vị trí tương đối của các gốc Cys đầu cùng NH₂, các chemokin được nhóm về mặt cấu trúc thành các chemokin CC, CXC, CX3C và C [White, 2013]. Ở người, các chemokin và thụ thể chemokin tạo thành hệ phức về mặt dược lý. Trong nhiều trường hợp, sự nhận biết một chemokin đơn bởi các thụ thể khác nhau, cũng như việc liên kết của các chemokin khác nhau với cùng một thụ thể, dẫn đến các đáp ứng truyền tín hiệu và vận chuyển khác nhau [Kufareva, 2016]. Về mặt dược lý, các thành viên thuộc họ chemokin cảm ứng sự huy động các tập con bạch cầu đã xác định rõ và đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển, tính miễn dịch và các bệnh tự miễn.

Thụ thể CC chemokin 6 (CCR6) được biểu hiện trên nhiều loại tế bào miễn dịch quan trọng bao gồm các tế bào đuôi gai chưa trưởng thành, tế bào B, tế bào T nhớ (bao

gồm tất cả các tế bào Th17), tế bào bạch cầu trung tính, và tập con gồm các Treg. CCR6 là thụ thể duy nhất đã biết đối với chemokin CCL20 (có tên khác là LARC hoặc MIP-3a). CCL20 được sản sinh bởi các tế bào hoạt dịch, tế bào biểu mô ruột kết, các loại tế bào da khác nhau (ví dụ, tế bào keratin và nguyên bào sợi da), và các tế bào biểu mô ở răng. Cặp phối tử-thụ thể CCL20-CCR6 chịu trách nhiệm đối với sự di trú của các tế bào đuôi gai chưa trưởng thành và các tế bào T yếu tố tác động/ghi nhớ da và các bề mặt nhầy trong các tình trạng nội cân bằng và viêm, cũng như ở các bệnh tự miễn như bệnh vẩy nến và bệnh viêm ruột. [Liao, 1999; Schutyser, 2003].

CCL20 là chemokin cảm ứng được mà được điều hòa tăng cao ở các tổn thương do viêm ở nhiều bệnh tự miễn khác nhau bao gồm bệnh vẩy nến, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh viêm khớp vẩy nến và bệnh viêm khớp dạng thấp. Các lượng tăng lên của các tế bào T và tế bào đuôi gai dương tính với CCR6 được phát hiện ở các tổn thương đồng khu trú với sự biểu hiện CCL20. Các cụm tế bào T-tế bào đuôi gai này được duy trì bởi sự tương tác CCR6-CCL20 là quyết định đối với sự khởi phát và duy trì bệnh. Ở chuột nhất, cả sự bất hoạt CCR6 và trung hòa kháng thể kháng CCL20 đều bảo vệ ở mô hình viêm da do IL-23 gây ra, gợi ý rằng việc phong bế sự huy động tế bào miễn dịch được trung gian bởi CCR6-CCL20 thể hiện cơ chế hấp dẫn cho liệu pháp phân tử nhỏ mới ở các bệnh tự miễn và viêm. [Homey, 2000; Kim, 2014; Kwon, 2002; Shen, 2010].

Thụ thể C-X-C chemokin typ 1 (CXCR1) và thụ thể C-X-C chemokin typ 2 (CXCR2) là các thụ thể chemokin được biểu hiện ở các tế bào bạch cầu trung tính. Cả hai thụ thể này đều liên kết với chemokin IL-8 (CXCL8) với ái lực cao. Trái lại, CXCL1 (GRO alpha) và CXCL2 (GRO beta) là các phối tử đặc hiệu đối với CXCR2 với độ tương đồng trình tự 90%. Ở các nghiên cứu lâm sàng, các chất đối kháng kép CXCR1/2 như Navarixin đã thể hiện sự giảm nghịch đảo ở số lượng tế bào bạch cầu trung tính tuyệt đối ở bệnh nhân [Hastrup, 2015]. Bệnh nhân có số lượng tế bào bạch cầu trung tính giảm có thể có nguy cơ nhiễm trùng tăng. Do đó, các chất đối kháng CCR6 với hoạt lực giảm đối với sự đối kháng thụ thể CXCR2 có thể đưa ra đặc tính độ an toàn được cải thiện so với các chất đối kháng không chọn lọc. Các nghiên cứu bằng chứng di truyền học ở người và sự bất hoạt ở chuột nhất gợi ý rằng sự đi ra khỏi tủy xương của

các bạch cầu trung tính phụ thuộc vào chức năng CXCR2 và được trung gian bởi các phối tử đặc hiệu CXCR2, CXCL1 (GRO alpha) và CXCL2 (GRO beta) [Auer, 2014; Eash, 2010]. Do đó, để hiểu tính được lý của các chất ức chế CXCR2 đối với sự di chuyển của bạch cầu trung tính của tủy xương, quan trọng là sử dụng phối tử CXCR2 thích hợp (CXCL1 hoặc CXCL2) ở hệ phân tích bạch cầu trung tính sơ cấp của người.

Auer, P. L. et. al. *Nature Genetics* (2014) 46, 629–634.

Bachelierie, F. et. al. *Pharmacol. Rev.* (2014) 66, 1–79.

Eash, K. J. et. al. *J. Clin. Invest.* (2010) 120, 2423–2431.

Hastrup, N. et. al. *Cytokine* (2015) 72, 197–203.

Homey, B. et. al. *J. Immunol.* (2000) 164, 6621–6632.

Kim, T.-G. et. al. *J. Invest. Dermatol.* (2014) 134, 1462–1465.

Kufareva, I. *Curr. Opin. Pharmacol.* (2016) 30, 27–37.

Kwon, J. H. et. al. *Gut* (2002) 51, 818–826.

Liao, F. et. al. *J. Immunol.* (1999) 162, 186–194.

Murphy, P. M. *Pharmacol. Rev.* (2002) 54, 227–229.

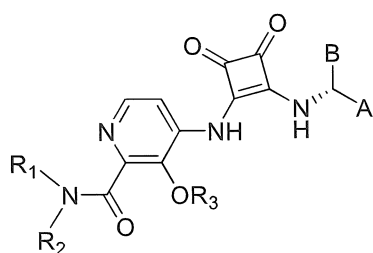
Schuttyser, E.; Struyf, S.; Van Damme, J. *Cytokine Growth Factor Rev.* (2003) 14, 409–426.

Shen, H.; Goodall, J. C.; Gaston, J. S. H. *J. Rheumatol.* (2010) 37, 2096–2099.

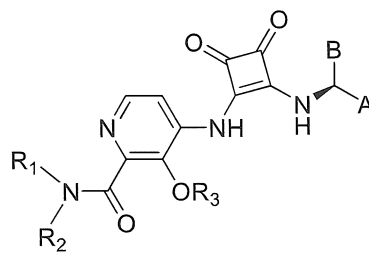
White, G. E.; Iqbal, A. J.; Greaves, D. R. *Pharmacol. Rev.* (2013) 65, 47–89.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IA) và (IB) mà ức chế CCR6 và hữu dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa các rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người



Công thức (IA)



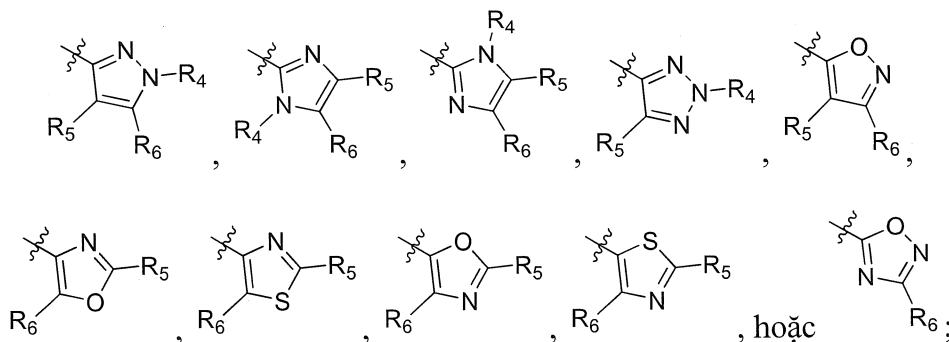
Công thức (IB)

hoặc muối hoặc hydrat được dụng của chúng, trong đó

R_1 và R_2 độc lập là H hoặc (C_1-C_6) alkyl, hoặc R_1 và R_2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có 4, 5, hoặc 6 cạnh chứa một nguyên tử khác loại là N và tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm O, N, và S, trong đó dị vòng này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm (C_1-C_4) alkyl;

R_3 là H, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_4) alkylcarbonyl, $-C(=O)CH=CHCO_2H$, $-SO_2NH_2$, $-CH_2OC(=O)(C_1-C_4)$ alkyl, $-CH_2OP(=O)(OH)_2$, hoặc $-C(=O)NR_A R_B$, trong đó (C_1-C_4) alkylcarbonyl tùy ý được thế bằng $-CO_2H$ hoặc $-NH_2$, trong đó $-CH_2OC(=O)(C_1-C_4)$ alkyl tùy ý được thế bằng $-NH_2$, và trong đó R_A và R_B độc lập là H hoặc (C_1-C_6) alkyl;

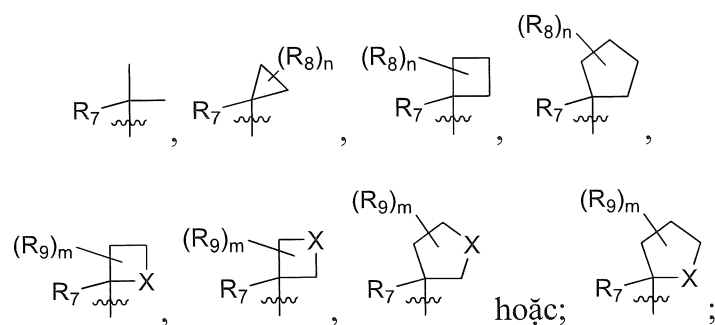
A là



R_4 là H, (C_1-C_4) alkyl, (C_3-C_4) xycloalkyl, (C_3-C_4) xycloalkyl (C_1-C_4) alkyl, hoặc halo (C_1-C_4) alkyl;

R_5 và R_6 độc lập là H, đoteri, (C_2-C_4) alkenyl, (C_1-C_4) alkoxy, (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl- d_{1-9} , (C_3-C_4) xycloalkyl, (C_3-C_4) xycloalkyl (C_1-C_4) alkyl, xyano, halogen, halo (C_1-C_4) alkoxy, halo (C_1-C_4) alkyl, hoặc hydroxy (C_1-C_4) alkyl;

B là



R_7 là -F, -CN, (C_1-C_3) alkyl, (C_1-C_3) alkyl- d_{1-7} , hoặc halo (C_1-C_3) alkyl;

R_8 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là đoteri, -F, -Cl, -Br, hoặc -I, hoặc hai R_8 được gắn vào cùng một nguyên tử cacbon tạo thành nhóm (C_3-C_5) xycloalkyl;

n là 0, 1, 2, 3, hoặc 4;

R_9 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là đoteri, -F, -Cl, -Br, hoặc -I, hoặc hai R_9 được gắn vào cùng một nguyên tử cacbon tạo thành nhóm (C_3-C_5) xycloalkyl;

m là 1, 2, 3, hoặc 4; và

X là O, S, hoặc NR_C , trong đó R_C là H hoặc (C_1-C_4) alkyl.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất có Công thức (IA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất có Công thức (IB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có Công thức (IA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có Công thức (IB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (IA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, để sử dụng làm thuốc.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (IB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, để sử dụng làm thuốc.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (IA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (IB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có Công thức (IA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang được dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có Công thức (IB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang được dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm chứa hợp chất có Công thức (IA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang được dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm chứa hợp chất có Công thức (IB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang được dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm chứa hợp chất có Công thức (IA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, và tá dược, chất pha loãng

hoặc chất mang được dụng trong sản xuất thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng được phẩm chứa hợp chất có Công thức (IB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, và tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang được dụng trong sản xuất thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có Công thức (IA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, và ít nhất một chất kháng viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có Công thức (IB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, và ít nhất một chất kháng viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của được phẩm kết hợp chứa hợp chất có Công thức (IA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, và ít nhất một chất kháng viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của được phẩm kết hợp chứa hợp chất có Công thức (IB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, và ít nhất một chất kháng viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng được phẩm kết hợp chứa hợp chất có Công thức (IA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, và ít nhất một chất kháng viêm, trong sản xuất thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng được phẩm kết hợp chứa hợp chất có Công thức (IB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, và ít nhất một chất kháng viêm, trong sản xuất thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 là cấu trúc tia X (hình ORTEP) của (*R*)-4-((2-(((1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit monohydrat kết tinh.

Fig. 2 là cấu trúc tia X (hình ORTEP) của (*R*)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit monohydrat kết tinh.

Fig. 3 là cấu trúc tia X (hình vẽ ORTEP) của muối ((1*R*,4*aS*,10*aR*)-7-isopropyl-1,4*a*-dimetyl-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-octahydrophenanthren-1-yl)metanamin của axit (*S*)-4,4-diflo-2-metyltetrahydrofuran-2-carboxylic kết tinh (Ví dụ 36F).

Fig. 4 là phân tích nhiễu xạ bột tia X của (*R*)-4-((2-(((1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit monohydrat kết tinh.

Fig. 5 là phân tích đo nhiệt lượng quét vi sai đối với (*R*)-4-((2-(((1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit monohydrat kết tinh.

Fig. 6 là phân tích nhiệt trọng đối với (*R*)-4-((2-(((1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit monohydrat kết tinh.

Fig. 7 là phân tích nhiễu xạ bột tia X của (*R*)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit monohydrat kết tinh.

Fig. 8 là phân tích đo nhiệt lượng quét vi sai đối với (*R*)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit monohydrat kết tinh.

Fig. 9 là phân tích nhiệt trọng đối với (*R*)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit monohydrat kết tinh.

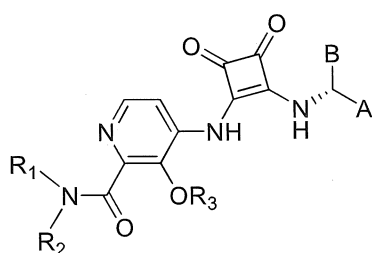
Fig. 10 là cấu trúc tia X (hình vẽ ORTEP) của (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, 0,5 muối canxi,monohydrat kết tinh.

Fig. 11 là cấu trúc tia X (hình vẽ ORTEP) đối với ô đơn vị của (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, 0,5 muối canxi,monohydrat kết tinh.

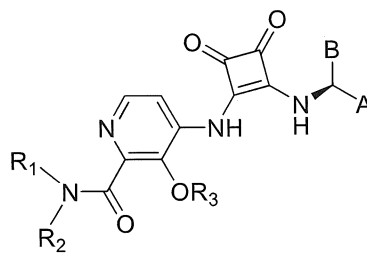
Fig. 12 là phân tích nhiễu xạ bột tia X của (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, 0,5 muối canxi,monohydrat kết tinh.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IA) và (IB)

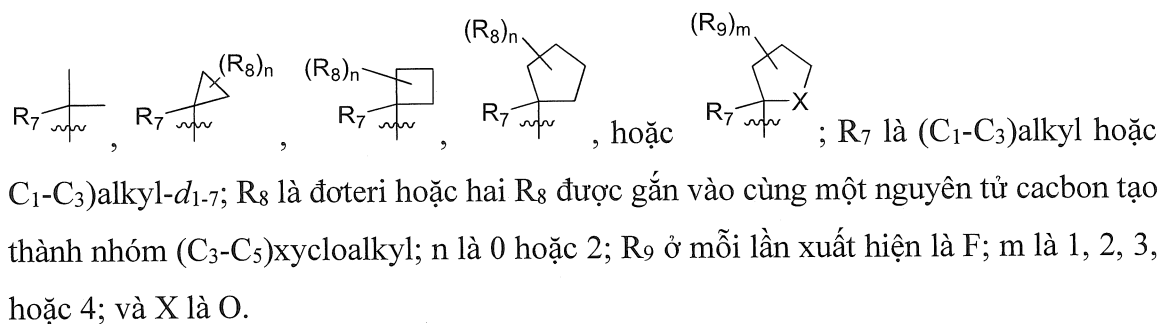
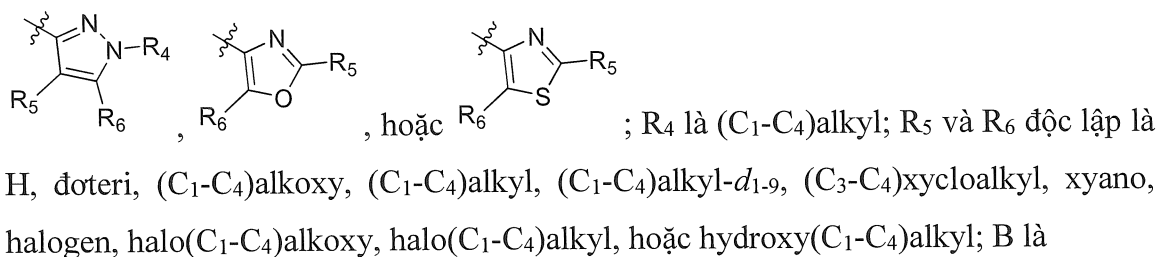


Công thức (IA)

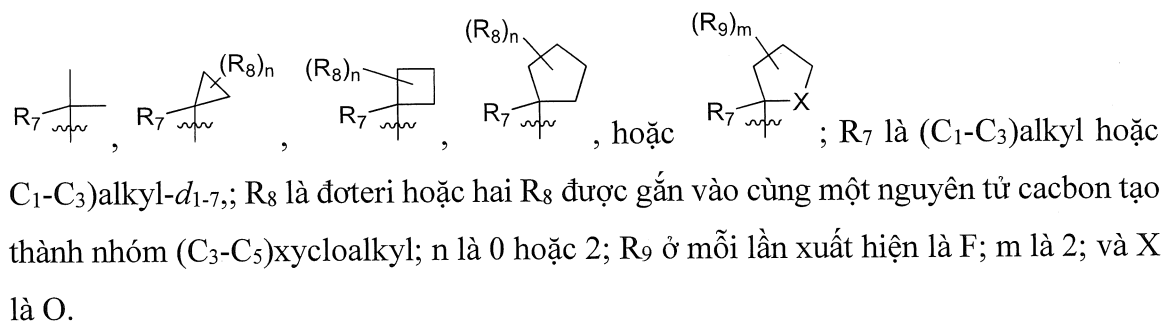
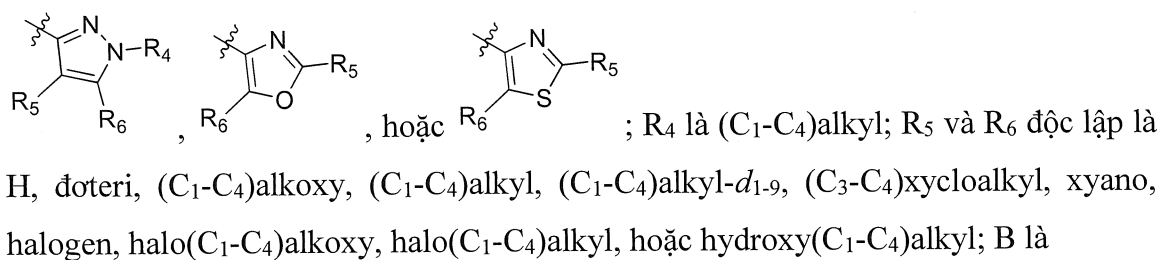


Công thức (IB)

hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó R_1 và R_2 độc lập là (C_1-C_6) alkyl hoặc R_1 và R_2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có 4, 5, hoặc 6 cạnh chứa một nguyên tử khác loại là N và tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm O, N, và S, tùy ý được thế bằng (C_1-C_4) alkyl; R_3 là H, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_4) alkylcarbonyl, $-C(=O)CH=CHCO_2H$, $-SO_2NH_2$, $-CH_2OC(=O)(C_1-C_4)alkyl$, $-CH_2OP(=O)(OH)_2$, hoặc $-C(=O)NR_A R_B$, trong đó (C_1-C_4) alkylcarbonyl tùy ý được thế bằng $-CO_2H$ hoặc $-NH_2$, trong đó $-CH_2OC(=O)(C_1-C_4)alkyl$ tùy ý được thế bằng $-NH_2$, và trong đó R_A và R_B độc lập là H hoặc $(C_1-C_6)alkyl$; A là

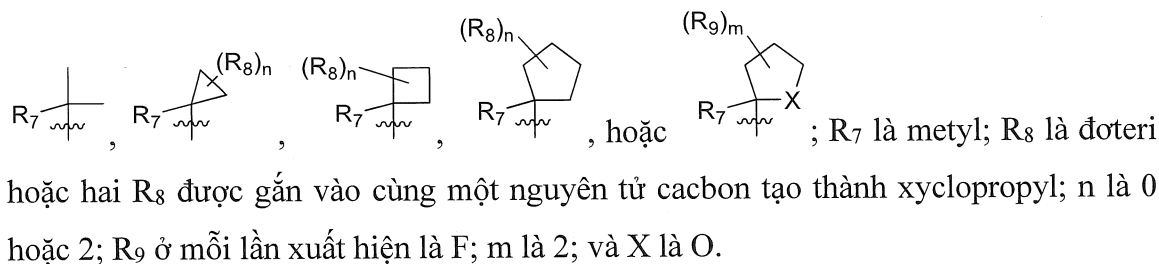
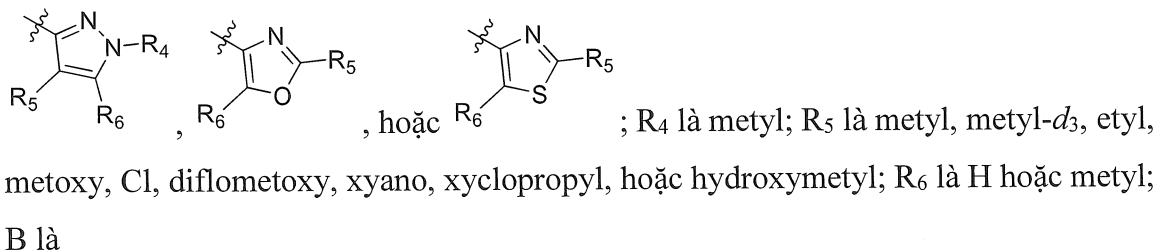


Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IA) và (IB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó R₁ và R₂ độc lập là (C₁-C₆)alkyl hoặc R₁ và R₂ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có 4, 5, hoặc 6 cạnh chứa một nguyên tử khác loại là N và tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm O, N, và S, tùy ý được thế bằng (C₁-C₄)alkyl; R₃ là H; A là

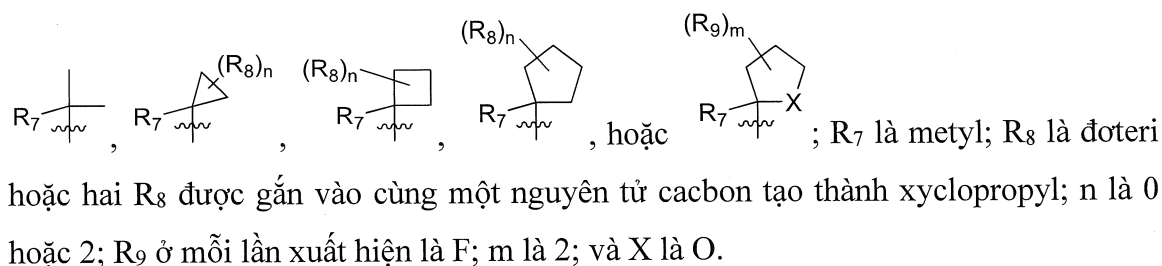
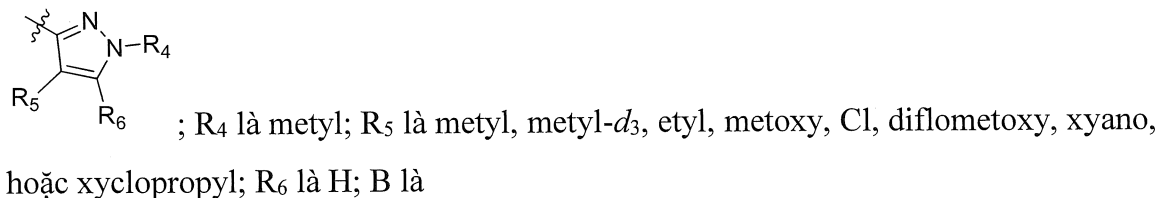


Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IA) và (IB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó R₁ và R₂ độc lập là metyl, etyl, hoặc

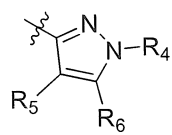
isopropyl, hoặc R_1 và R_2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành morpholin hoặc piperazin trong đó piperazin được thế bằng methyl; R_3 là H; A là



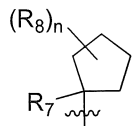
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IA) và (IB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó R_1 là methyl; R_2 là methyl, ethyl, hoặc isopropyl; R_3 là H; A là



Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IA) và (IB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó R_1 là methyl; R_2 là methyl, ethyl, hoặc isopropyl; R_3 là H; A là

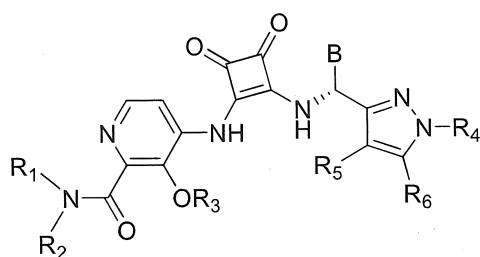


; R₄ là metyl; R₅ là metyl, etyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, hoặc xyclopropyl; R₆ là H; B là



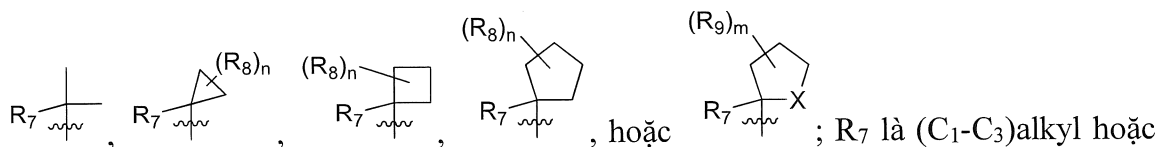
; R₇ là metyl; và n là 0.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIA)



Công thức (IIA)

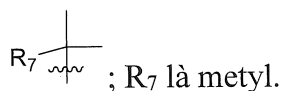
hoặc muối hoặc hydrat được dựng của nó, trong đó R₁ và R₂ độc lập là (C₁-C₆)alkyl hoặc R₁ và R₂ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có 4, 5, hoặc 6 cạnh chứa một nguyên tử khác loại là N và tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm O, N, và S, tùy ý được thế bằng (C₁-C₄)alkyl; R₃ là H, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₄)alkylcarbonyl, -C(=O)CH=CHCO₂H, -SO₂NH₂, -CH₂OC(=O)(C₁-C₄)alkyl, -CH₂OP(=O)(OH)₂, hoặc -C(=O)NR_AR_B, trong đó (C₁-C₄)alkylcarbonyl tùy ý được thế bằng -CO₂H hoặc -NH₂, trong đó -CH₂OC(=O)(C₁-C₄)alkyl tùy ý được thế bằng -NH₂, và trong đó R_A và R_B độc lập là H hoặc (C₁-C₆)alkyl; R₄ là (C₁-C₄)alkyl; R₅ và R₆ độc lập là H, đoteri, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl-*d*₁₋₉, (C₃-C₄)xycloalkyl, xyano, halogen, halo(C₁-C₄)alkoxy, hoặc halo(C₁-C₄)alkyl; B là



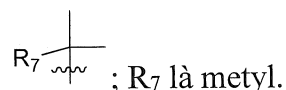
; R₇ là (C₁-C₃)alkyl hoặc C₁-C₃)alkyl-*d*₁₋₇; R₈ là đoteri hoặc hai R₈ được gắn vào cùng một nguyên tử cacbon tạo

thành nhóm (C₃-C₅)xycloalkyl; n là 0 hoặc 2; R₉ ở mỗi lần xuất hiện là F; m là 2; và X là O.

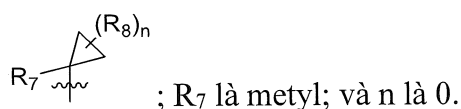
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó R₁ là metyl; R₂ là metyl, etyl, hoặc isopropyl; R₃ là H; R₄ là metyl; R₅ là metyl, etyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, hoặc xyclopropyl; R₆ là H; B là



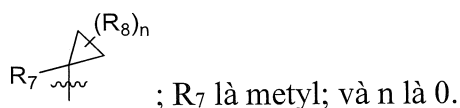
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó R₁ và R₂ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành morpholin hoặc 4-metylpiperazin; R₃ là H; R₄ là metyl; R₅ là metyl, etyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, hoặc xyclopropyl; R₆ là H; B là



Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó R₁ là metyl; R₂ là metyl, etyl, hoặc isopropyl; R₃ là H; R₄ là metyl; R₅ là metyl, etyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, hoặc xyclopropyl; R₆ là H; B là

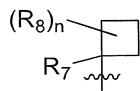


Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó R₁ và R₂ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành morpholin hoặc 4-metylpiperazin; R₃ là H; R₄ là metyl; R₅ là metyl, metyl-d₃, etyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, hoặc xyclopropyl; R₆ là H; B là



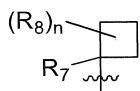
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó R₁ là metyl; R₂ là metyl, etyl, hoặc

isopropyl; R_3 là H; R_4 là metyl; R_5 là metyl, metyl- d_3 , etyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, hoặc xyclopropyl; R_6 là H; B là



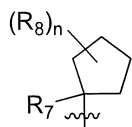
; R_7 là metyl; hai R_8 được gắn vào cùng một nguyên tử cacbon tạo thành xyclopropyl; và n là 0 hoặc 2.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó R_1 và R_2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành morpholin hoặc 4-metylpiperazin; R_3 là H; R_4 là metyl; R_5 là metyl, etyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, hoặc xyclopropyl; R_6 là H; B là



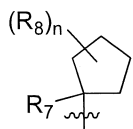
; R_7 là metyl; hai R_8 được gắn vào cùng một nguyên tử cacbon tạo thành xyclopropyl; và n là 0 hoặc 2.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó R_1 là metyl; R_2 là metyl, etyl, hoặc isopropyl; R_3 là H; R_4 là metyl; R_5 là metyl, metyl- d_3 , etyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, hoặc xyclopropyl; R_6 là H; B là



; R_7 là metyl; R_8 là đơteri; và n là 0 hoặc 2.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó R_1 và R_2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành morpholin hoặc 4-metylpiperazin; R_3 là H; R_4 là metyl; R_5 là metyl, etyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, hoặc xyclopropyl; R_6 là H; B là



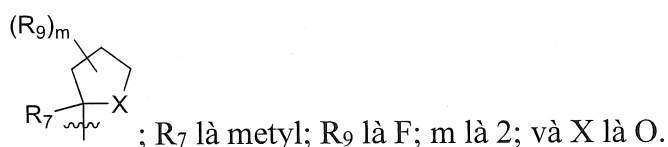
; R_7 là metyl; và n là 0.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó R_1 là metyl; R_2 là metyl, etyl, hoặc

isopropyl; R₃ là H; R₄ là metyl; R₅ là metyl, etyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, hoặc xyclopropyl; R₆ là H; B là



Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó R₁ và R₂ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành morpholin hoặc 4-metylpiperazin; R₃ là H; R₄ là metyl; R₅ là metyl, etyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, hoặc xyclopropyl; R₆ là H; B là



Theo phương án khác, hợp chất có Công thức (IIA) là (*R*)-4-((2-(((1,4-Dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit, hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó.

Theo phương án khác, hợp chất có Công thức (IIA) là (*R*)-4-((2-(((1,4-Dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (IIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, để sử dụng làm thuốc.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (IIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất có Công thức (IIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bằng việc ức chế tính hóa ứng động tế bào T ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất có Công thức (IIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn viêm ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất có Công thức (IIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn tự miễn ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất có Công thức (IIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh vẩy nến, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm khớp vẩy nến, hoặc bệnh viêm khớp dạng thấp ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất có Công thức (IIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh viêm khớp dạng thấp ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của (R)-4-((2-(((1,4-Dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh viêm khớp dạng thấp ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của tiền dược chất của (R)-4-((2-(((1,4-Dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có Công thức (IIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có Công thức (IIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bằng cách ức chế tính hóa ứng động tế bào T ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có Công thức (IIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn viêm ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có Công thức (IIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn tự miễn ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có Công thức (IIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh vẩy nến, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm khớp vẩy nến, hoặc bệnh viêm khớp dạng thấp ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng (*R*)-4-((2-(((1,4-Dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylcyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng tiền dược chất của (*R*)-4-((2-(((1,4-Dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylcyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có Công thức (IIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang được dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa (*R*)-4-((2-(((1,4-Dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, và ít nhất một tá được, chất pha loãng hoặc chất mang được dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa tiền được chất của (*R*)-4-((2-(((1,4-Dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, và ít nhất một tá được, chất pha loãng hoặc chất mang được dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của được phẩm chứa hợp chất có Công thức (IIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, và ít nhất một tá được, chất pha loãng hoặc chất mang được dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bằng việc ức chế tính hóa ứng động tế bào T ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của được phẩm chứa hợp chất có Công thức (IIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, và ít nhất một tá được, chất pha loãng hoặc chất mang được dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn viêm ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của được phẩm chứa hợp chất có Công thức (IIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, và ít nhất một tá được, chất pha loãng hoặc chất mang được dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn tự miễn ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của được phẩm chứa hợp chất có Công thức (IIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, và ít nhất một tá được, chất pha loãng hoặc chất mang được dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh vảy nến, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm khớp vảy nến, hoặc bệnh viêm khớp dạng thấp ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm chứa hợp chất có Công thức (IIA), hoặc muối hoặc hydrat dược dụng của nó, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh viêm khớp dạng thấp ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm chứa (R)-4-((2-(((1,4-Dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, hoặc muối hoặc hydrat dược dụng của nó, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh viêm khớp dạng thấp ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm chứa tiền dược chất của (R)-4-((2-(((1,4-Dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, hoặc muối hoặc hydrat dược dụng của nó, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm chứa hợp chất có Công thức (IIA), hoặc muối hoặc hydrat dược dụng của nó, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm chứa hợp chất có Công thức (IIA), hoặc muối hoặc hydrat dược dụng của nó, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bằng việc ức chế tính hóa ứng động tế bào T ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm chứa hợp chất có Công thức (IIA), hoặc muối hoặc hydrat dược dụng của nó, và ít nhất một tá dược,

chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn viêm ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm chứa hợp chất có Công thức (IIA), hoặc muối hoặc hydrat dược dụng của nó, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn tự miễn ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm chứa hợp chất có Công thức (IIA), hoặc muối hoặc hydrat dược dụng của nó, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh vảy nến, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm khớp vảy nến, hoặc bệnh viêm khớp dạng thấp ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm chứa (*R*)-4-((2-(((1,4-Dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, hoặc muối hoặc hydrat dược dụng của nó, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm chứa tiền dược chất của (*R*)-4-((2-(((1,4-Dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, hoặc muối hoặc hydrat dược dụng của nó, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có Công thức (IIA), hoặc muối hoặc hydrat dược dụng của nó, và ít nhất một chất kháng viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm kết hợp bao gồm (*R*)-4-((2-(((1,4-Dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, hoặc muối hoặc hydrat dược dụng của nó, và ít nhất một chất chống viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm kết hợp bao gồm tiền dược chất của (*R*)-4-((2-(((1,4-Dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-

3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, và ít nhất một chất chống viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm kết hợp bao gồm hợp chất có Công thức (IIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, và ít nhất một chất chống viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bằng việc ức chế tính hóa ứng động tế bào T ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm kết hợp bao gồm hợp chất có Công thức (IIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, và ít nhất một chất chống viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn viêm ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm kết hợp bao gồm hợp chất có Công thức (IIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, và ít nhất một chất chống viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn tự miễn ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm kết hợp bao gồm hợp chất có Công thức (IIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, và ít nhất một chất chống viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh vẩy nến, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm khớp vẩy nến, hoặc bệnh viêm khớp dạng thấp ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm kết hợp bao gồm hợp chất có Công thức (IIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, và ít nhất một chất chống viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh viêm khớp dạng thấp ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng

có hiệu quả trị liệu của dược phẩm kết hợp bao gồm (*R*)-4-((2-(((1,4-Dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, hoặc muối hoặc hydrat dược dụng của nó, và ít nhất một chất chống viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh viêm khớp dạng thấp ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm kết hợp bao gồm tiền dược chất của (*R*)-4-((2-(((1,4-Dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, hoặc muối hoặc hydrat dược dụng của nó, và ít nhất một chất chống viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm kết hợp bao gồm hợp chất có Công thức (IIA), hoặc muối hoặc hydrat dược dụng của nó, và ít nhất một chất chống viêm, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm kết hợp bao gồm hợp chất có Công thức (IIA), hoặc muối hoặc hydrat dược dụng của nó, và ít nhất một chất chống viêm, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bằng việc ức chế tính hóa ứng động tế bào T ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm kết hợp bao gồm hợp chất có Công thức (IIA), hoặc muối hoặc hydrat dược dụng của nó, và ít nhất một chất chống viêm, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn viêm ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm kết hợp bao gồm hợp chất có Công thức (IIA), hoặc muối hoặc hydrat dược dụng của nó, và ít nhất một chất chống viêm, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn tự miễn ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm kết hợp bao gồm hợp chất có Công thức (IIA), hoặc muối hoặc hydrat dược dụng của nó, và ít nhất một chất chống viêm, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh vẩy nến, bệnh viêm loét đại

tràng, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm khớp vảy nến, hoặc bệnh viêm khớp dạng thấp ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm kết hợp bao gồm (R)-4-((2-(((1,4-Dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylcyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, hoặc muối hoặc hydrat dược dụng của nó, và ít nhất một chất chống viêm, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm kết hợp bao gồm tiền dược chất của (R)-4-((2-(((1,4-Dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylcyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, hoặc muối hoặc hydrat dược dụng của nó, và ít nhất một chất chống viêm, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (R)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylcyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit kết tinh.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (R)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylcyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (R)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylcyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh có mô hình nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh nhiễu xạ $18,7 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, và $20,2 \pm 0,2$ độ hai theta.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (R)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylcyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh có mô hình nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh nhiễu xạ $17,6 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, và $20,2 \pm 0,2$ độ hai theta.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (R)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylcyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-

hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh có mô hình nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh nhiễu xạ $11,4 \pm 0,2$, $15,5 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $20,2 \pm 0,2$, và $24,3 \pm 0,2$ độ hai theta.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh có mô hình nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh nhiễu xạ $11,4 \pm 0,2$, $12,4 \pm 0,2$, $15,5 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $20,2 \pm 0,2$, $24,3 \pm 0,2$, $26,8 \pm 0,2$, và $30,5 \pm 0,2$ độ hai theta.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh có mô hình nhiễu xạ bột tia X bao gồm từ 3 đến 10 đỉnh nhiễu xạ được chọn từ nhóm bao gồm $11,4 \pm 0,2$, $12,4 \pm 0,2$, $15,5 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $20,2 \pm 0,2$, $24,3 \pm 0,2$, $26,8 \pm 0,2$, và $30,5 \pm 0,2$ độ hai theta.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh có mô hình nhiễu xạ bột tia X bao gồm từ 3 đến 10 đỉnh nhiễu xạ được liệt kê trong Bảng 7.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh có mô hình nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh nhiễu xạ được liệt kê trong Bảng 7.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh có mô hình nhiễu xạ bột tia X như được mô tả trong Fig. 4.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-

hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh có phân tích nhiệt lượng quét vi sai như được mô tả trong Fig. 5.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh có phân tích nhiệt trọng như được mô tả trong Fig. 6.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh để sử dụng làm thuốc.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh để sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bằng việc ức chế tính hóa ứng động tế bào T ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn viêm ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-

methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn tự miễn ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh vảy nến, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm khớp vảy nến, hoặc bệnh viêm khớp dạng thấp ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh viêm khớp dạng thấp ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bằng việc ức chế tính hóa ứng động tế bào T ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn viêm ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn tự miễn ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh vẩy nến, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm khớp vẩy nến, hoặc bệnh viêm khớp dạng thấp ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của được phẩm chứa (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bằng việc ức chế tính hóa ứng động

tế bào T ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm chứa (R)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn viêm ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm chứa (R)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn tự miễn ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm chứa (R)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh vẩy nến, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm khớp vẩy nến, hoặc bệnh viêm khớp dạng thấp ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm chứa (R)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh viêm khớp dạng thấp ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm chứa (R)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm chứa (R)-4-((2-(((1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit monohydrat kết tinh, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm chứa (R)-4-((2-(((1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit monohydrat kết tinh, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bằng việc ức chế tính hóa ứng động tế bào T ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm chứa (R)-4-((2-(((1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit monohydrat kết tinh, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn viêm ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm chứa (R)-4-((2-(((1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit monohydrat kết tinh, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn tự miễn ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm chứa (R)-4-((2-(((1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit monohydrat kết tinh, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh vẩy nến, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm khớp vẩy nến, hoặc bệnh viêm khớp dạng thấp ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm chứa (R)-4-((2-(((1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-

dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm kết hợp bao gồm (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh, và ít nhất một chất chống viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm kết hợp bao gồm (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh, và ít nhất một chất chống viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm kết hợp bao gồm (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh, và ít nhất một chất chống viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bằng việc ức chế tính hóa ứng động tế bào T ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm kết hợp bao gồm (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh, và ít nhất một chất chống viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn viêm ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm kết hợp bao gồm (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh, và ít nhất một chất chống viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn tự miễn ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm kết hợp bao gồm (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh, và ít nhất một chất chống viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh vảy nến, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm khớp vảy nến, hoặc bệnh viêm khớp dạng thấp ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm kết hợp bao gồm (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh, và ít nhất một chất chống viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh viêm khớp dạng thấp ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm kết hợp bao gồm (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh, và ít nhất một chất chống viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm kết hợp bao gồm (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh, và ít nhất một chất chống viêm, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm kết hợp bao gồm (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh, và ít nhất một chất chống viêm, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bằng việc ức chế tính hóa ứng động tế bào T ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm kết hợp bao gồm (R)-4-((2-(((1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit monohydrat kết tinh, và ít nhất một chất chống viêm, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn viêm ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm kết hợp bao gồm (R)-4-((2-(((1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit monohydrat kết tinh, và ít nhất một chất chống viêm, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn tự miễn ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm kết hợp bao gồm (R)-4-((2-(((1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit monohydrat kết tinh, và ít nhất một chất chống viêm, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh vẩy nến, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm khớp vẩy nến, hoặc bệnh viêm khớp dạng thấp ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm kết hợp bao gồm (R)-4-((2-(((1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit monohydrat kết tinh, và ít nhất một chất chống viêm, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (R)-4-((2-(((1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit, 0,5 muối canxi, monohydrat kết tinh.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (R)-4-((2-(((1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit, 0,5 muối canxi, monohydrat kết tinh có mô hình nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh nhiễu xạ $7,8 \pm 0,2$, $10,3 \pm 0,2$, và $10,7 \pm 0,2$ độ hai theta.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (*R*)-4-((2-(((1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit, 0,5 muối canxi, monohydrat kết tinh có mô hình nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh nhiễu xạ $7,8 \pm 0,2$, $10,3 \pm 0,2$, $10,7 \pm 0,2$, $15,5 \pm 0,2$, và $18,4 \pm 0,2$ độ hai theta.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (*R*)-4-((2-(((1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit, 0,5 muối canxi, monohydrat kết tinh có mô hình nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh nhiễu xạ $7,7 \pm 0,2$, $7,8 \pm 0,2$, $10,3 \pm 0,2$, $10,7 \pm 0,2$, $15,5 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, $20,8 \pm 0,2$, và $21,0 \pm 0,2$ độ hai theta.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (*R*)-4-((2-(((1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit, 0,5 muối canxi, monohydrat kết tinh có mô hình nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh nhiễu xạ $7,7 \pm 0,2$, $7,8 \pm 0,2$, $10,3 \pm 0,2$, $10,7 \pm 0,2$, $15,5 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, $20,5 \pm 0,2$, $20,8 \pm 0,2$, $21,0 \pm 0,2$, $24,0 \pm 0,2$, và $25,6 \pm 0,2$, độ hai theta.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (*R*)-4-((2-(((1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit, 0,5 muối canxi, monohydrat kết tinh có mô hình nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh nhiễu xạ $7,7 \pm 0,2$, $7,8 \pm 0,2$, $10,3 \pm 0,2$, $10,7 \pm 0,2$, $11,9 \pm 0,2$, $13,6 \pm 0,2$, $15,5 \pm 0,2$, $16,6 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, $20,5 \pm 0,2$, $20,8 \pm 0,2$, $21,0 \pm 0,2$, $22,3 \pm 0,2$, $24,0 \pm 0,2$, $24,9 \pm 0,2$, $25,6 \pm 0,2$, $26,1 \pm 0,2$, $31,3 \pm 0,2$, và $31,4 \pm 0,2$, độ hai theta.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (*R*)-4-((2-(((1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit, 0,5 muối canxi, monohydrat kết tinh có mô hình nhiễu xạ bột tia X bao gồm từ 3 đến 10 đỉnh nhiễu xạ được liệt kê trong Bảng 10.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (*R*)-4-((2-(((1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-

hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, 0,5 muối canxi, monohydrat kết tinh có mô hình nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh nhiễu xạ được liệt kê trong Bảng 10.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, 0,5 muối canxi, monohydrat kết tinh có mô hình nhiễu xạ bột tia X như được mô tả trong Fig. 12.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, 0,5 muối canxi, monohydrat kết tinh để sử dụng làm thuốc.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, 0,5 muối canxi, monohydrat kết tinh để sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của ((*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, 0,5 muối canxi, monohydrat kết tinh.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bằng việc ức chế tính hóa ứng động tế bào T ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, 0,5 muối canxi, monohydrat kết tinh.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn viêm ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-

methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, 0,5 muối canxi, monohydrat kết tinh.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn tự miễn ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, 0,5 muối canxi, monohydrat kết tinh.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh vẩy nến, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm khớp vẩy nến, hoặc bệnh viêm khớp dạng thấp ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, 0,5 muối canxi, monohydrat kết tinh.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh viêm khớp dạng thấp ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, 0,5 muối canxi, monohydrat kết tinh.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, 0,5 muối canxi, monohydrat kết tinh, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, 0,5 muối canxi, monohydrat kết tinh, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bằng việc ức chế tính hóa ứng động tế bào T ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, 0,5 muối canxi, monohydrat kết tinh, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn viêm ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, 0,5 muối canxi, monohydrat kết tinh, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn tự miễn ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, 0,5 muối canxi, monohydrat kết tinh, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh vảy nến, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm khớp vảy nến, hoặc bệnh viêm khớp dạng thấp ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, 0,5 muối canxi, monohydrat kết tinh, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, 0,5 muối canxi, monohydrat kết tinh, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm chứa (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, 0,5 muối canxi, monohydrat kết tinh, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bằng việc ức chế tính hóa ứng động

tế bào T ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm chứa (R)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, 0,5 muối canxi, monohydrat kết tinh, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn viêm ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm chứa (R)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, 0,5 muối canxi, monohydrat kết tinh, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn tự miễn ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm chứa (R)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, 0,5 muối canxi, monohydrat kết tinh, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh vẩy nến, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm khớp vẩy nến, hoặc bệnh viêm khớp dạng thấp ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm chứa (R)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, 0,5 muối canxi, monohydrat kết tinh, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh viêm khớp dạng thấp ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm chứa (R)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, 0,5 muối canxi, monohydrat kết tinh, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm chứa (*R*)-4-((2-(((1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, 0,5 muối canxi, monohydrat kết tinh, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm chứa (*R*)-4-((2-(((1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, 0,5 muối canxi, monohydrat kết tinh, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bằng việc ức chế tính hóa ứng động tế bào T ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm chứa (*R*)-4-((2-(((1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, 0,5 muối canxi, monohydrat kết tinh, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn viêm ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm chứa (*R*)-4-((2-(((1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, 0,5 muối canxi, monohydrat kết tinh, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn tự miễn ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm chứa (*R*)-4-((2-(((1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, 0,5 muối canxi, monohydrat kết tinh, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh vẩy nến, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm khớp vẩy nến, hoặc bệnh viêm khớp dạng thấp ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm chứa (*R*)-4-((2-(((1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-

dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, 0,5 muối canxi, monohydrat kết tinh, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm kết hợp bao gồm (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, 0,5 muối canxi, monohydrat kết tinh, và ít nhất một chất chống viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm kết hợp bao gồm (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, 0,5 muối canxi, monohydrat kết tinh, và ít nhất một chất chống viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm kết hợp bao gồm (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, 0,5 muối canxi, monohydrat kết tinh, và ít nhất một chất chống viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bằng việc ức chế tính hóa ứng động tế bào T ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm kết hợp bao gồm (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, 0,5 muối canxi, monohydrat kết tinh, và ít nhất một chất chống viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn viêm ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm kết hợp bao gồm (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, 0,5 muối canxi, monohydrat kết tinh, và ít nhất một chất chống viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn tự miễn ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm kết hợp bao gồm (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, 0,5 muối canxi, monohydrat kết tinh, và ít nhất một chất chống viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh vảy nến, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm khớp vảy nến, hoặc bệnh viêm khớp dạng thấp ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm kết hợp bao gồm (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, 0,5 muối canxi, monohydrat kết tinh, và ít nhất một chất chống viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh viêm khớp dạng thấp ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm kết hợp bao gồm (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, 0,5 muối canxi, monohydrat kết tinh, và ít nhất một chất chống viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm kết hợp bao gồm (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, 0,5 muối canxi, monohydrat kết tinh, và ít nhất một chất chống viêm, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm kết hợp bao gồm (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, 0,5 muối canxi, monohydrat kết tinh, và ít nhất một chất chống viêm, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bằng việc ức chế tính hóa ứng động tế bào T ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm kết hợp bao gồm (*R*)-4-((2-(((1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit, 0,5 muối canxi, monohydrat kết tinh, và ít nhất một chất chống viêm, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn viêm ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm kết hợp bao gồm (*R*)-4-((2-(((1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit, 0,5 muối canxi, monohydrat kết tinh, và ít nhất một chất chống viêm, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn tự miễn ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm kết hợp bao gồm (*R*)-4-((2-(((1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit, 0,5 muối canxi, monohydrat kết tinh, và ít nhất một chất chống viêm, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh vẩy nến, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm khớp vẩy nến, hoặc bệnh viêm khớp dạng thấp ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm kết hợp bao gồm (*R*)-4-((2-(((1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit, 0,5 muối canxi, monohydrat kết tinh, và ít nhất một chất chống viêm, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (*R*)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit kết tinh.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (*R*)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit monohydrat kết tinh.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (*R*)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-

hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh có mô hình nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh nhiễu xạ $18,5 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, và $19,2 \pm 0,2$ độ hai theta.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (*R*)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh có mô hình nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh nhiễu xạ $8,4 \pm 0,2$, $11,5 \pm 0,2$, $12,5 \pm 0,2$, $18,5 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, và $19,2 \pm 0,2$ độ hai theta.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (*R*)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh có mô hình nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh nhiễu xạ $8,4 \pm 0,2$, $9,3 \pm 0,2$, $11,5 \pm 0,2$, $12,5 \pm 0,2$, $18,5 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, và $20,4 \pm 0,2$ độ hai theta.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (*R*)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh có mô hình nhiễu xạ bột tia X bao gồm từ 3 đến 10 đỉnh nhiễu xạ được chọn từ nhóm bao gồm $8,4 \pm 0,2$, $9,3 \pm 0,2$, $11,5 \pm 0,2$, $12,5 \pm 0,2$, $18,5 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $20,4 \pm 0,2$, $24,5 \pm 0,2$, $25,1 \pm 0,2$, và $26,7 \pm 0,2$ độ hai theta.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (*R*)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh có mô hình nhiễu xạ bột tia X bao gồm từ 3 đến 10 đỉnh nhiễu xạ được liệt kê trong Bảng 8.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (*R*)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh có mô hình nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh nhiễu xạ được liệt kê trong Bảng 8.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (*R*)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-

hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh có mô hình nhiễu xạ bột tia X như được mô tả trong Fig. 7.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (*R*)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh có phân tích đo nhiệt lượng quét vi sai như được mô tả trong Fig. 8.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (*R*)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh có phân tích nhiệt trọng như được mô tả trong Fig. 9.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (*R*)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh để sử dụng làm thuốc.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (*R*)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh để sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của (*R*)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bằng việc ức chế tính hóa ứng động tế bào T ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của (*R*)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn viêm ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của (R)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn tự miễn ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của (R)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh vẩy nến, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm khớp vẩy nến, hoặc bệnh viêm khớp dạng thấp ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của (R)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh viêm khớp dạng thấp ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của (R)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng (R)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng (R)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh, trong sản xuất

thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bằng việc ức chế tính hóa ứng động tế bào T ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng (R)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn viêm ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng (R)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn tự miễn ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng (R)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh vảy nến, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm khớp vảy nến, hoặc bệnh viêm khớp dạng thấp ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng (R)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa (R)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm chứa (R)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bằng việc ức chế tính hóa ứng động tế bào T ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm chứa (R)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn viêm ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm chứa (R)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn tự miễn ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm chứa (R)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh vảy nến, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm khớp vảy nến, hoặc bệnh viêm khớp dạng thấp ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm chứa (R)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh viêm khớp dạng thấp ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm chứa (R)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-

dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm chứa (R)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm chứa (R)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bằng việc ức chế tính hóa ứng động tế bào T ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm chứa (R)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn viêm ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm chứa (R)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn tự miễn ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm chứa (R)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh vẩy nến, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm khớp vẩy nến, hoặc bệnh viêm khớp dạng thấp ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm chứa (*R*)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm kết hợp bao gồm (*R*)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh, và ít nhất một chất chống viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm kết hợp bao gồm (*R*)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh, và ít nhất một chất chống viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm kết hợp bao gồm (*R*)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh, và ít nhất một chất chống viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bằng việc ức chế tính hóa ứng động tế bào T ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm kết hợp bao gồm (*R*)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh, và ít nhất một chất chống viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn viêm ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm kết hợp bao gồm (*R*)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-

1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh, và ít nhất một chất chống viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn tự miễn ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm kết hợp bao gồm (*R*)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh, và ít nhất một chất chống viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh vảy nến, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm khớp vảy nến, hoặc bệnh viêm khớp dạng thấp ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm kết hợp bao gồm (*R*)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh, và ít nhất một chất chống viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh viêm khớp dạng thấp ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm kết hợp bao gồm (*R*)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh, và ít nhất một chất chống viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm kết hợp bao gồm (*R*)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh, và ít nhất một chất chống viêm, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm kết hợp bao gồm (*R*)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat

kết tinh, và ít nhất một chất chống viêm, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bằng việc ức chế tính hóa ứng động tế bào T ở người.

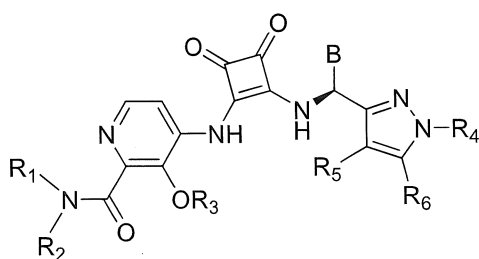
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng được phẩm kết hợp bao gồm (R)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit monohydrat kết tinh, và ít nhất một chất chống viêm, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn viêm ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng được phẩm kết hợp bao gồm (R)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit monohydrat kết tinh, và ít nhất một chất chống viêm, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn tự miễn ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng được phẩm kết hợp bao gồm (R)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit monohydrat kết tinh, và ít nhất một chất chống viêm, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh vẩy nến, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm khớp vẩy nến, hoặc bệnh viêm khớp dạng thấp ở người.

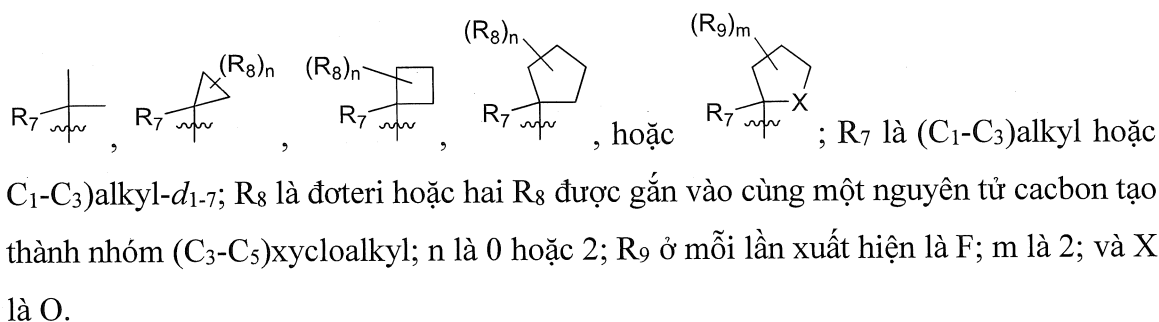
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng được phẩm kết hợp bao gồm (R)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit monohydrat kết tinh, và ít nhất một chất chống viêm, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIB)

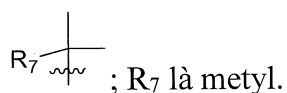


Công thức (IIB)

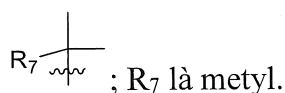
hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó R_1 và R_2 độc lập là (C_1-C_6) alkyl hoặc R_1 và R_2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có 4, 5, hoặc 6 cạnh chứa một nguyên tử khác loại là N và tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm O, N, và S, tùy ý được thế bằng (C_1-C_4) alkyl; R_3 là H, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_4) alkylcarbonyl, $-C(=O)CH=CHCO_2H$, $-SO_2NH_2$, $-CH_2OC(=O)(C_1-C_4)alkyl$, $-CH_2OP(=O)(OH)_2$, hoặc $-C(=O)NR_AR_B$, trong đó (C_1-C_4) alkylcarbonyl tùy ý được thế bằng $-CO_2H$ hoặc $-NH_2$, trong đó $-CH_2OC(=O)(C_1-C_4)alkyl$ tùy ý được thế bằng $-NH_2$, và trong đó R_A và R_B độc lập là H hoặc (C_1-C_6) alkyl; R_4 là (C_1-C_4) alkyl; R_5 và R_6 độc lập là H, đoteri, (C_1-C_4) alkoxy, $(C_1-C_4)alkyl$, $(C_1-C_4)alkyl-d_{1-9}$, (C_3-C_4) xycloalkyl, xyano, halogen, halo (C_1-C_4) alkoxy, hoặc halo $(C_1-C_4)alkyl$; B là



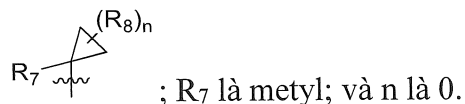
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó R_1 là metyl; R_2 là metyl, etyl, hoặc isopropyl; R_3 là H; R_4 là metyl; R_5 là metyl, etyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, hoặc xyclopropyl; R_6 là H; B là



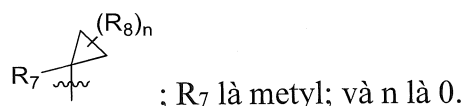
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó R_1 và R_2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành morpholin hoặc 4-metylpiperazin; R_3 là H; R_4 là metyl; R_5 là metyl, etyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, hoặc xyclopropyl; R_6 là H; B là



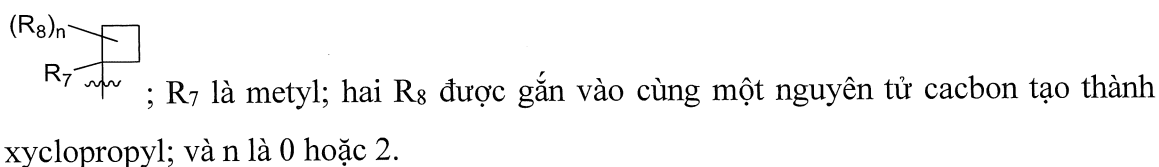
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó R_1 là metyl; R_2 là metyl, etyl, hoặc isopropyl; R_3 là H; R_4 là metyl; R_5 là metyl, etyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, hoặc xyclopropyl; R_6 là H; B là



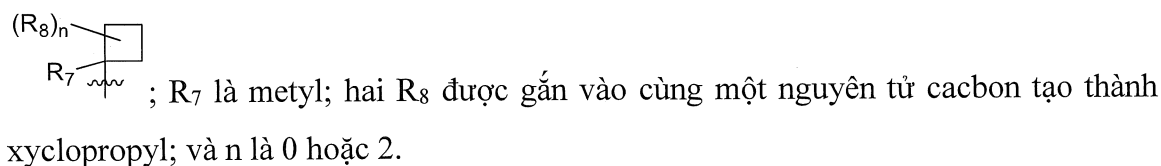
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó R_1 và R_2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành morpholin hoặc 4-metylpiperazin; R_3 là H; R_4 là metyl; R_5 là metyl, metyl- d_3 , etyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, hoặc xyclopropyl; R_6 là H; B là



Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó R_1 là metyl; R_2 là metyl, etyl, hoặc isopropyl; R_3 là H; R_4 là metyl; R_5 là metyl, metyl- d_3 , etyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, hoặc xyclopropyl; R_6 là H; B là

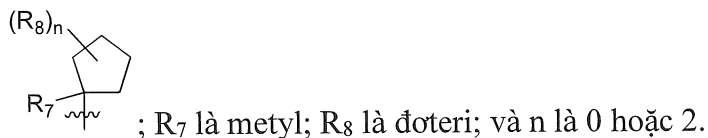


Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó R_1 và R_2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành morpholin hoặc 4-metylpiperazin; R_3 là H; R_4 là metyl; R_5 là metyl, etyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, hoặc xyclopropyl; R_6 là H; B là

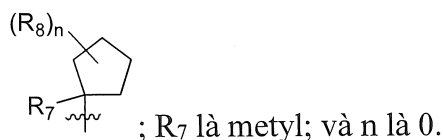


Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó R_1 là metyl; R_2 là metyl, etyl, hoặc

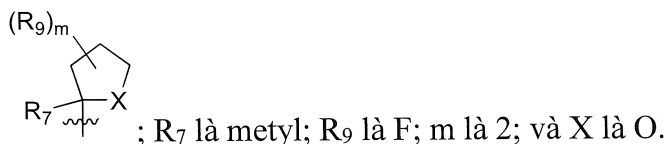
isopropyl; R_3 là H; R_4 là metyl; R_5 là metyl, metyl- d_3 , etyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, hoặc xyclopropyl; R_6 là H; B là



Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó R_1 và R_2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành morpholin hoặc 4-metylpiperazin; R_3 là H; R_4 là metyl; R_5 là metyl, etyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, hoặc xyclopropyl; R_6 là H; B là



Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó R_1 là metyl; R_2 là metyl, etyl, hoặc isopropyl; R_3 là H; R_4 là metyl; R_5 là metyl, etyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, hoặc xyclopropyl; R_6 là H; B là



Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó R_1 và R_2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành morpholin hoặc 4-metylpiperazin; R_3 là H; R_4 là metyl; R_5 là metyl, etyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, hoặc xyclopropyl; R_6 là H; B là



Theo phương án khác, hợp chất có Công thức (IIA) là (*S*)-4-((2-(((1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-

yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó.

Theo phương án khác, hợp chất có Công thức (IIA) là (*S*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylcyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (IIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, để sử dụng làm thuốc.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (IIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất có Công thức (IIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bằng việc ức chế tính hóa ứng động tế bào T ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất có Công thức (IIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn viêm ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất có Công thức (IIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn tự miễn ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất có Công thức (IIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh vẩy nến, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm khớp vẩy nến, hoặc bệnh viêm khớp dạng thấp ở người bao gồm bước sử dụng cho người,

cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất có Công thức (IIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh viêm khớp dạng thấp ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất (*S*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh viêm khớp dạng thấp ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất của tiền dược chất của (*S*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có Công thức (IIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có Công thức (IIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bằng việc ức chế tính hóa ứng động tế bào T ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có Công thức (IIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn viêm ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có Công thức (IIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn tự miễn ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có Công thức (IIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh vẩy nến, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm khớp vẩy nến, hoặc bệnh viêm khớp dạng thấp ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng (*S*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng tiền dược chất của (*S*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có Công thức (IIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang được dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa (*S*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang được dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa tiền dược chất của (*S*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang được dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của được phẩm chứa hợp chất có Công thức (IIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang được dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bằng việc ức chế tính hóa ứng động tế bào T ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị

liệu của dược phẩm chứa hợp chất có Công thức (IIB), hoặc muối hoặc hydrat dược dụng của nó, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn viêm ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm chứa hợp chất có Công thức (IIB), hoặc muối hoặc hydrat dược dụng của nó, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn tự miễn ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm chứa hợp chất có Công thức (IIB), hoặc muối hoặc hydrat dược dụng của nó, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh vẩy nến, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm khớp vẩy nến, hoặc bệnh viêm khớp dạng thấp ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm chứa hợp chất có Công thức (IIB), hoặc muối hoặc hydrat dược dụng của nó, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh viêm khớp dạng thấp ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm chứa (S)-4-((2-(((1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit, hoặc muối hoặc hydrat dược dụng của nó, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh viêm khớp dạng thấp ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm chứa tiền dược chất của (S)-4-((2-(((1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit, hoặc muối hoặc hydrat dược dụng của nó, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm chứa hợp chất có Công thức (IIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang được dụng, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm chứa hợp chất có Công thức (IIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang được dụng, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bằng việc ức chế tính hóa ứng động tế bào T ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm chứa hợp chất có Công thức (IIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang được dụng, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn viêm ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm chứa hợp chất có Công thức (IIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang được dụng, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn tự miễn ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm chứa hợp chất có Công thức (IIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang được dụng, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh vảy nến, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm khớp vảy nến, hoặc bệnh viêm khớp dạng thấp ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm chứa (S)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang được dụng, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm chứa tiền dược chất của (S)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-

3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, và ít nhất một tá được, chất pha loãng hoặc chất mang được dụng, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có Công thức (IIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, và ít nhất một chất kháng viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm kết hợp bao gồm (*S*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, và ít nhất một chất chống viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm kết hợp bao gồm tiền được chất của (*S*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, và ít nhất một chất chống viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của được phẩm kết hợp bao gồm hợp chất có Công thức (IIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, và ít nhất một chất chống viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bằng việc ức chế tính hóa ứng động tế bào T ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của được phẩm kết hợp bao gồm hợp chất có Công thức (IIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, và ít nhất một chất chống viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn viêm ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của được phẩm kết hợp bao gồm hợp chất có Công thức (IIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, và ít nhất một chất chống viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn tự miễn ở người bao gồm bước sử dụng cho người,

cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm kết hợp bao gồm hợp chất có Công thức (IIB), hoặc muối hoặc hydrat dược dụng của nó, và ít nhất một chất chống viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh vảy nến, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm khớp vảy nến, hoặc bệnh viêm khớp dạng thấp ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm kết hợp bao gồm hợp chất có Công thức (IIB), hoặc muối hoặc hydrat dược dụng của nó, và ít nhất một chất chống viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh viêm khớp dạng thấp ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm kết hợp bao gồm (*S*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, hoặc muối hoặc hydrat dược dụng của nó, và ít nhất một chất chống viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh viêm khớp dạng thấp ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm kết hợp bao gồm tiền dược chất của (*S*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, hoặc muối hoặc hydrat dược dụng của nó, và ít nhất một chất chống viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm kết hợp bao gồm hợp chất có Công thức (IIB), hoặc muối hoặc hydrat dược dụng của nó, và ít nhất một chất chống viêm, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm kết hợp bao gồm hợp chất có Công thức (IIB), hoặc muối hoặc hydrat dược dụng của nó, và ít nhất một chất chống viêm, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bằng việc ức chế tính hóa ứng động tế bào T ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm kết hợp bao gồm hợp chất có Công thức (IIB), hoặc muối hoặc hydrat dược dụng của nó, và ít nhất một chất chống viêm, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn viêm ở người.

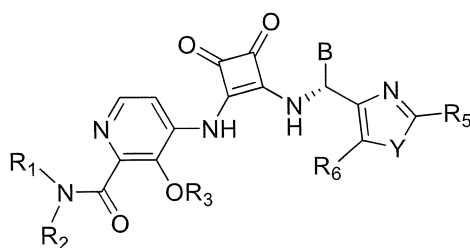
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm kết hợp bao gồm hợp chất có Công thức (IIB), hoặc muối hoặc hydrat dược dụng của nó, và ít nhất một chất chống viêm, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn tự miễn ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm kết hợp bao gồm hợp chất có Công thức (IIB), hoặc muối hoặc hydrat dược dụng của nó, và ít nhất một chất chống viêm, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh vẩy nến, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm khớp vẩy nến, hoặc bệnh viêm khớp dạng thấp ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm kết hợp bao gồm (*S*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, hoặc muối hoặc hydrat dược dụng của nó, và ít nhất một chất chống viêm, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp ở người.

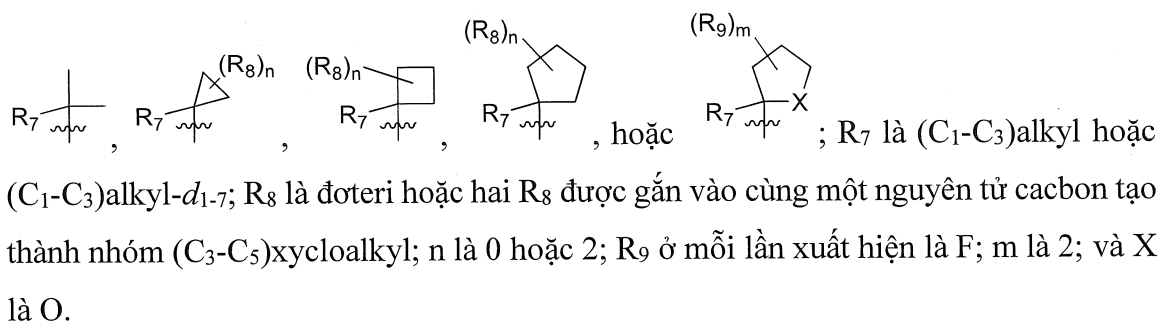
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm kết hợp bao gồm tiền dược chất của (*S*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, hoặc muối hoặc hydrat dược dụng của nó, và ít nhất một chất chống viêm, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIA)

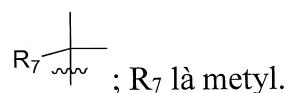


Công thức (IIIA)

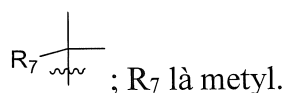
hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R₁ và R₂ độc lập là (C₁-C₆)alkyl hoặc R₁ và R₂ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có 4, 5, hoặc 6 cạnh chứa một nguyên tử khác loại là N và tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm O, N, và S, tùy ý được thế bằng (C₁-C₄)alkyl; R₃ là H, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₄)alkylcarbonyl, -C(=O)CH=CHCO₂H, -SO₂NH₂, -CH₂OC(=O)(C₁-C₄)alkyl, -CH₂OP(=O)(OH)₂, hoặc -C(=O)NR_AR_B, trong đó (C₁-C₄)alkylcarbonyl tùy ý được thế bằng -CO₂H hoặc -NH₂, trong đó -CH₂OC(=O)(C₁-C₄)alkyl tùy ý được thế bằng -NH₂, và trong đó R_A và R_B độc lập là H hoặc (C₁-C₆)alkyl; R₅ và R₆ độc lập là H, đoteri, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl-*d*₁₋₉, (C₃-C₄)xycloalkyl, xyano, halogen, halo(C₁-C₄)alkoxy, hoặc halo(C₁-C₄)alkyl; B là



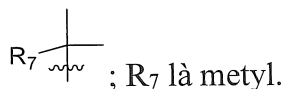
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R₁ là metyl; R₂ là metyl, etyl, hoặc isopropyl; R₃ là H; R₅ và R₆ độc lập là metyl, etyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, xyclopropyl, hoặc hydroxymetyl; B là



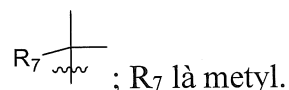
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R₁ là metyl; R₂ là metyl, etyl, hoặc isopropyl; R₃ là H; R₅ là metyl, etyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, xyclopropyl, hoặc hydroxymetyl; R₆ là metyl hoặc metoxy; B là



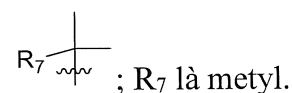
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R₁ là metyl; R₂ là metyl, etyl, hoặc isopropyl; R₃ là H; R₅ là metyl hoặc hydroxymetyl; R₆ là metyl hoặc metoxy; B là



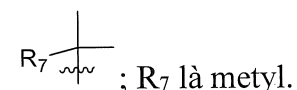
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R₁ và R₂ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành morpholin hoặc 4-metylpiperazin; R₃ là H; R₅ và R₆ độc lập là metyl, etyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, xyclopropyl, hoặc hydroxymetyl; B là



Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R₁ và R₂ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành morpholin hoặc 4-metylpiperazin; R₃ là H; R₅ là metyl, etyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, xyclopropyl, hoặc hydroxymetyl; R₆ là metyl hoặc metoxy; B là

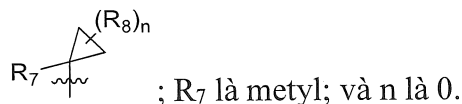


Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R₁ và R₂ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành morpholin hoặc 4-metylpiperazin; R₃ là H; R₅ là metyl hoặc hydroxymetyl; R₆ là metyl hoặc metoxy; B là

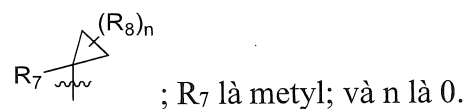


Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R₁ là metyl; R₂ là metyl,

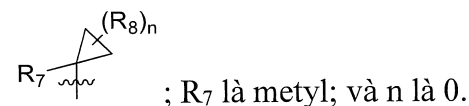
ethyl, hoặc isopropyl; R_3 là H; R_5 và R_6 độc lập là metyl, etyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, xyclopropyl, hoặc hydroxymetyl; B là



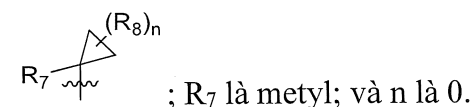
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R_1 là metyl; R_2 là metyl, etyl, hoặc isopropyl; R_3 là H; R_5 là metyl, etyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, xyclopropyl, hoặc hydroxymetyl; R_6 là metyl hoặc metoxy; B là



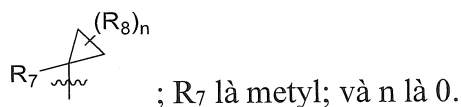
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R_1 là metyl; R_2 là metyl, etyl, hoặc isopropyl; R_3 là H; R_5 là metyl hoặc hydroxymetyl; R_6 là metyl hoặc metoxy; B là



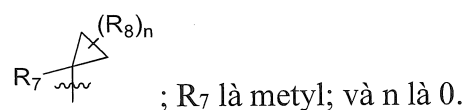
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R_1 và R_2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành morpholin hoặc 4-metylpiperazin; R_3 là H; R_5 và R_6 độc lập là metyl, etyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, xyclopropyl, hoặc hydroxymetyl; B là



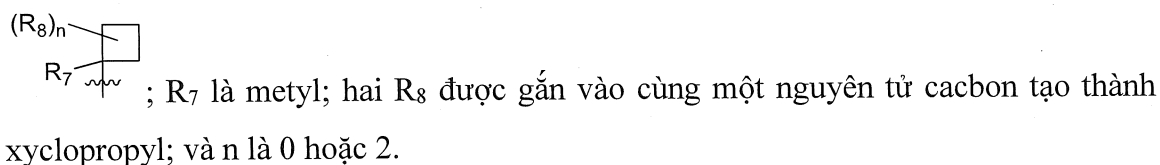
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R_1 và R_2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành morpholin hoặc 4-metylpiperazin; R_3 là H; R_5 là metyl, etyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, xyclopropyl, hoặc hydroxymetyl; R_6 là metyl hoặc metoxy; B là



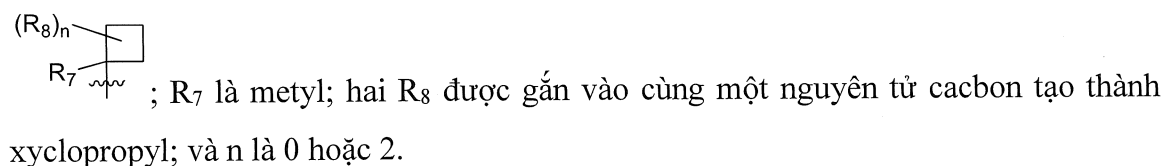
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R₁ và R₂ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành morpholin hoặc 4-methylpiperazin; R₃ là H; R₅ là methyl hoặc hydroxymethyl; R₆ là methyl hoặc metoxy; B là



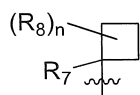
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R₁ là methyl; R₂ là methyl, ethyl, hoặc isopropyl; R₃ là H; R₅ và R₆ độc lập là methyl, ethyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, xyclopropyl, hoặc hydroxymethyl; B là



Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R₁ là methyl; R₂ là methyl, ethyl, hoặc isopropyl; R₃ là H; R₅ là methyl, ethyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, xyclopropyl, hoặc hydroxymethyl; R₆ là methyl hoặc metoxy; B là

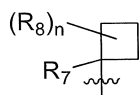


Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R₁ là methyl; R₂ là methyl, ethyl, hoặc isopropyl; R₃ là H; R₅ là methyl hoặc hydroxymethyl; R₆ là methyl hoặc metoxy; B là



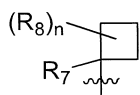
; R₇ là metyl; hai R₈ được gắn vào cùng một nguyên tử cacbon tạo thành xyclopropyl; và n là 0 hoặc 2.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R₁ và R₂ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành morpholin hoặc 4-metylpiperazin; R₃ là H; R₅ và R₆ độc lập là metyl, etyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, xyclopropyl, hoặc hydroxymetyl; B là



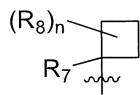
; R₇ là metyl; hai R₈ được gắn vào cùng một nguyên tử cacbon tạo thành xyclopropyl; và n là 0 hoặc 2.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R₁ và R₂ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành morpholin hoặc 4-metylpiperazin; R₃ là H; R₅ là metyl, etyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, xyclopropyl, hoặc hydroxymetyl; R₆ là metyl hoặc metoxy; B là



; R₇ là metyl; hai R₈ được gắn vào cùng một nguyên tử cacbon tạo thành xyclopropyl; và n là 0 hoặc 2.

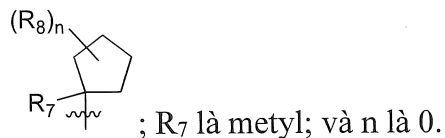
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R₁ và R₂ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành morpholin hoặc 4-metylpiperazin; R₃ là H; R₅ là metyl hoặc hydroxymetyl; R₆ là metyl hoặc metoxy; B là



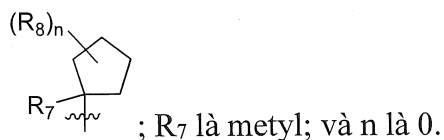
; R₇ là metyl; hai R₈ được gắn vào cùng một nguyên tử cacbon tạo thành xyclopropyl; và n là 0 hoặc 2.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R₁ là metyl; R₂ là metyl,

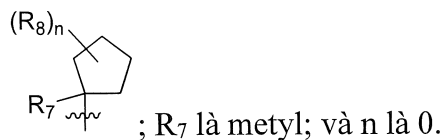
ethyl, hoặc isopropyl; R_3 là H; R_5 và R_6 độc lập là methyl, ethyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, xyclopropyl, hoặc hydroxymetyl; B là



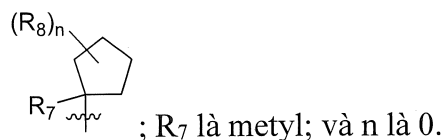
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R_1 là methyl; R_2 là methyl, ethyl, hoặc isopropyl; R_3 là H; R_5 là methyl, ethyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, xyclopropyl, hoặc hydroxymetyl; R_6 là methyl hoặc metoxy; B là



Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R_1 là methyl; R_2 là methyl, ethyl, hoặc isopropyl; R_3 là H; R_5 là methyl hoặc hydroxymetyl; R_6 là methyl hoặc metoxy; B là

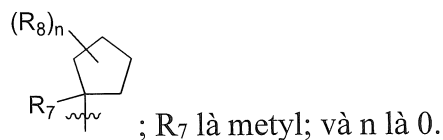


Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R_1 và R_2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành morpholin hoặc 4-metylpiperazin; R_3 là H; R_5 và R_6 độc lập là methyl, ethyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, xyclopropyl, hoặc hydroxymetyl; B là

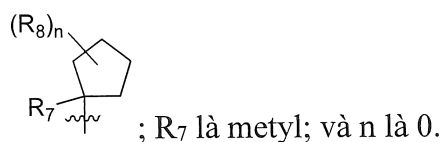


Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R_1 và R_2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành morpholin hoặc 4-metylpiperazin; R_3 là H; R_5 là

metyl, etyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, xyclopropyl, hoặc hydroxymetyl; R_6 là metyl hoặc metoxy; B là



Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R_1 và R_2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành morpholin hoặc 4-metylpiperazin; R_3 là H; R_5 là metyl hoặc hydroxymetyl; R_6 là metyl hoặc metoxy; B là



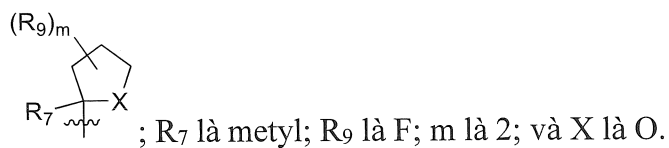
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R_1 là metyl; R_2 là metyl, etyl, hoặc isopropyl; R_3 là H; R_5 và R_6 độc lập là metyl, etyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, xyclopropyl, hoặc hydroxymetyl; B là



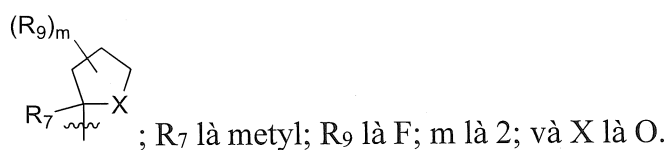
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R_1 là metyl; R_2 là metyl, etyl, hoặc isopropyl; R_3 là H; R_5 là metyl, etyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, xyclopropyl, hoặc hydroxymetyl; R_6 là metyl hoặc metoxy; B là



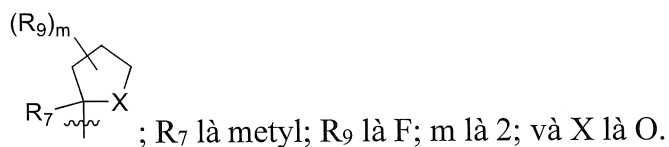
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R_1 là metyl; R_2 là metyl, etyl, hoặc isopropyl; R_3 là H; R_5 là metyl hoặc hydroxymetyl; R_6 là metyl hoặc metoxy; B là



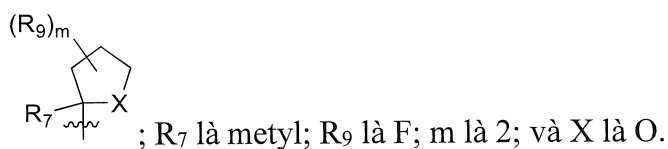
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R₁ và R₂ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành morpholin hoặc 4-metylpiperazin; R₃ là H; R₅ và R₆ độc lập là metyl, etyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, xyclopropyl, hoặc hydroxymetyl; B là



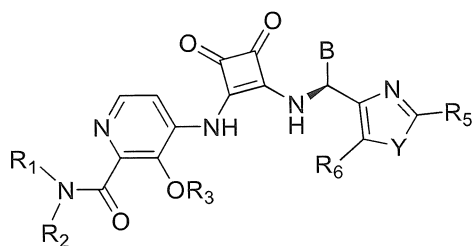
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R₁ và R₂ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành morpholin hoặc 4-metylpiperazin; R₃ là H; R₅ là metyl, etyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, xyclopropyl, hoặc hydroxymetyl; R₆ là metyl hoặc metoxy; B là



Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIA), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R₁ và R₂ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành morpholin hoặc 4-metylpiperazin; R₃ là H; R₅ là metyl hoặc hydroxymetyl; R₆ là metyl hoặc metoxy; B là

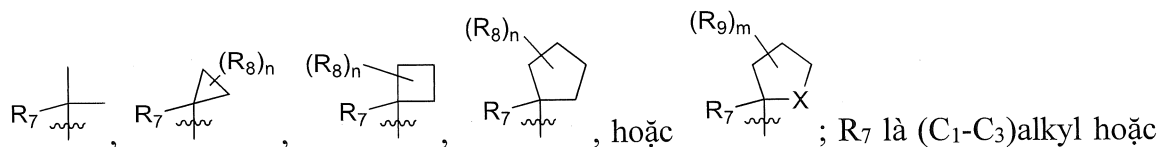


Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIB)



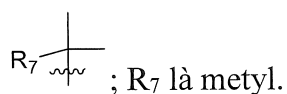
Công thức (IIIB)

hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R₁ và R₂ độc lập là (C₁-C₆)alkyl hoặc R₁ và R₂ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có 4, 5, hoặc 6 cạnh chứa một nguyên tử khác loại là N và tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm O, N, và S, tùy ý được thế bằng (C₁-C₄)alkyl; R₃ là H, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₄)alkylcarbonyl, -C(=O)CH=CHCO₂H, -SO₂NH₂, -CH₂OC(=O)(C₁-C₄)alkyl, -CH₂OP(=O)(OH)₂, hoặc -C(=O)NR_AR_B, trong đó (C₁-C₄)alkylcarbonyl tùy ý được thế bằng -CO₂H hoặc -NH₂, trong đó -CH₂OC(=O)(C₁-C₄)alkyl tùy ý được thế bằng -NH₂, và trong đó R_A và R_B độc lập là H hoặc (C₁-C₆)alkyl; R₅ và R₆ độc lập là H, đoteri, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl-*d*₁₋₉, (C₃-C₄)xycloalkyl, xyano, halogen, halo(C₁-C₄)alkoxy, hoặc halo(C₁-C₄)alkyl; B là

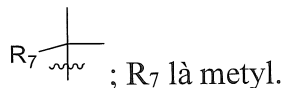


(C₁-C₃)alkyl-*d*₁₋₇; R₈ là đoteri hoặc hai R₈ được gắn vào cùng một nguyên tử cacbon tạo thành nhóm (C₃-C₅)xycloalkyl; n là 0 hoặc 2; R₉ ở mỗi lần xuất hiện là F; m là 2; và X là O.

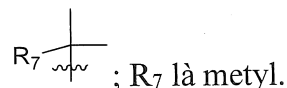
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R₁ là metyl; R₂ là metyl, etyl, hoặc isopropyl; R₃ là H; R₅ và R₆ độc lập là metyl, etyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, xyclopropyl, hoặc hydroxymetyl; B là



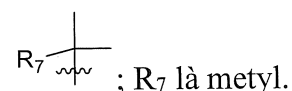
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R₁ là metyl; R₂ là metyl, etyl, hoặc isopropyl; R₃ là H; R₅ là metyl, etyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, xyclopropyl, hoặc hydroxymetyl; R₆ là metyl hoặc metoxy; B là



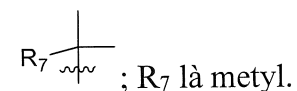
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R₁ là metyl; R₂ là metyl, etyl, hoặc isopropyl; R₃ là H; R₅ là metyl hoặc hydroxymetyl; R₆ là metyl hoặc metoxy; B là



Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R₁ và R₂ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành morpholin hoặc 4-metylpiperazin; R₃ là H; R₅ và R₆ độc lập là metyl, etyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, xyclopropyl, hoặc hydroxymetyl; B là

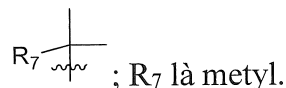


Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R₁ và R₂ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành morpholin hoặc 4-metylpiperazin; R₃ là H; R₅ là metyl, etyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, xyclopropyl, hoặc hydroxymetyl; R₆ là metyl hoặc metoxy; B là

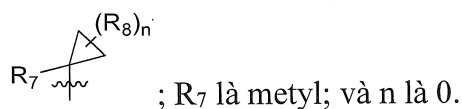


Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R₁ và R₂ cùng với nguyên

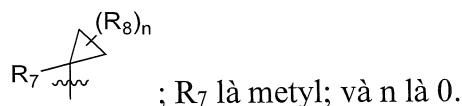
từ nitơ mà chúng gắn vào tạo thành morpholin hoặc 4-methylpiperazin; R₃ là H; R₅ là methyl hoặc hydroxymethyl; R₆ là methyl hoặc metoxy; B là



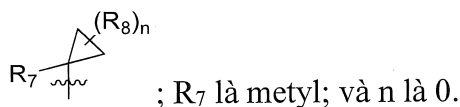
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dùng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R₁ là methyl; R₂ là methyl, ethyl, hoặc isopropyl; R₃ là H; R₅ và R₆ độc lập là methyl, ethyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, xyclopropyl, hoặc hydroxymethyl; B là



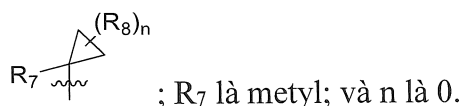
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dùng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R₁ là methyl; R₂ là methyl, ethyl, hoặc isopropyl; R₃ là H; R₅ là methyl, ethyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, xyclopropyl, hoặc hydroxymethyl; R₆ là methyl hoặc metoxy; B là



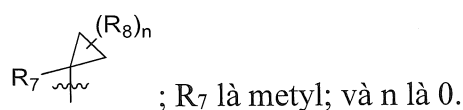
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dùng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R₁ là methyl; R₂ là methyl, ethyl, hoặc isopropyl; R₃ là H; R₅ là methyl hoặc hydroxymethyl; R₆ là methyl hoặc metoxy; B là



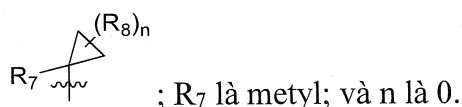
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dùng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R₁ và R₂ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành morpholin hoặc 4-methylpiperazin; R₃ là H; R₅ và R₆ độc lập là methyl, ethyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, xyclopropyl, hoặc hydroxymethyl; B là



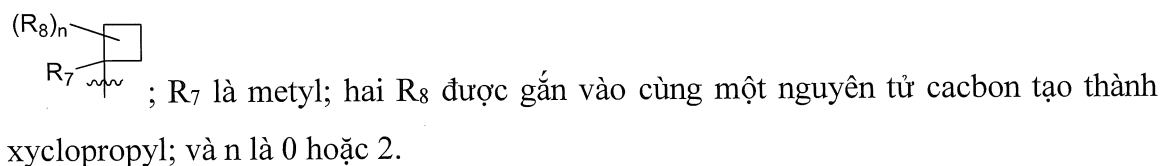
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R₁ và R₂ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành morpholin hoặc 4-metylpiperazin; R₃ là H; R₅ là metyl, etyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, xyclopropyl, hoặc hydroxymetyl; R₆ là metyl hoặc metoxy; B là



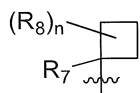
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R₁ và R₂ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành morpholin hoặc 4-metylpiperazin; R₃ là H; R₅ là metyl hoặc hydroxymetyl; R₆ là metyl hoặc metoxy; B là



Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R₁ là metyl; R₂ là metyl, etyl, hoặc isopropyl; R₃ là H; R₅ và R₆ độc lập là metyl, etyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, xyclopropyl, hoặc hydroxymetyl; B là



Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R₁ là metyl; R₂ là metyl, etyl, hoặc isopropyl; R₃ là H; R₅ là metyl, etyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, xyclopropyl, hoặc hydroxymetyl; R₆ là metyl hoặc metoxy; B là



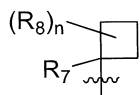
; R_7 là metyl; hai R_8 được gắn vào cùng một nguyên tử cacbon tạo thành xyclopropyl; và n là 0 hoặc 2.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R_1 là metyl; R_2 là metyl, etyl, hoặc isopropyl; R_3 là H; R_5 là metyl hoặc hydroxymetyl; R_6 là metyl hoặc metoxy; B là



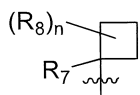
; R_7 là metyl; hai R_8 được gắn vào cùng một nguyên tử cacbon tạo thành xyclopropyl; và n là 0 hoặc 2.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R_1 và R_2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành morpholin hoặc 4-metylpiperazin; R_3 là H; R_5 và R_6 độc lập là metyl, etyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, xyclopropyl, hoặc hydroxymetyl; B là



; R_7 là metyl; hai R_8 được gắn vào cùng một nguyên tử cacbon tạo thành xyclopropyl; và n là 0 hoặc 2.

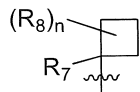
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R_1 và R_2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành morpholin hoặc 4-metylpiperazin; R_3 là H; R_5 là metyl, etyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, xyclopropyl, hoặc hydroxymetyl; R_6 là metyl hoặc metoxy; B là



; R_7 là metyl; hai R_8 được gắn vào cùng một nguyên tử cacbon tạo thành xyclopropyl; và n là 0 hoặc 2.

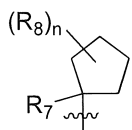
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R_1 và R_2 cùng với nguyên

tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành morpholin hoặc 4-methylpiperazin; R_3 là H; R_5 là methyl hoặc hydroxymethyl; R_6 là methyl hoặc metoxy; B là



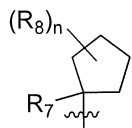
; R_7 là methyl; hai R_8 được gắn vào cùng một nguyên tử cacbon tạo thành xyclopropyl; và n là 0 hoặc 2.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R_1 là methyl; R_2 là methyl, ethyl, hoặc isopropyl; R_3 là H; R_5 và R_6 độc lập là methyl, ethyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, xyclopropyl, hoặc hydroxymethyl; B là



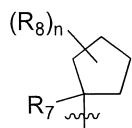
; R_7 là methyl; và n là 0.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R_1 là methyl; R_2 là methyl, ethyl, hoặc isopropyl; R_3 là H; R_5 là methyl, ethyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, xyclopropyl, hoặc hydroxymethyl; R_6 là methyl hoặc metoxy; B là



; R_7 là methyl; và n là 0.

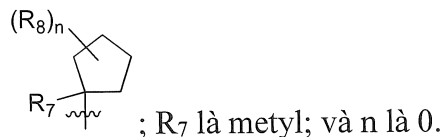
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R_1 là methyl; R_2 là methyl, ethyl, hoặc isopropyl; R_3 là H; R_5 là methyl hoặc hydroxymethyl; R_6 là methyl hoặc metoxy; B là



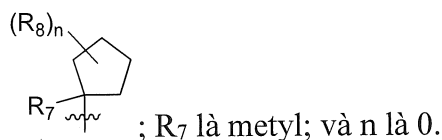
; R_7 là methyl; và n là 0.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R_1 và R_2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành morpholin hoặc 4-methylpiperazin; R_3 là H; R_5 và

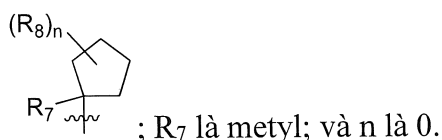
R₆ độc lập là metyl, etyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, xyclopropyl, hoặc hydroxymetyl; B là



Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R₁ và R₂ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành morpholin hoặc 4-metylpiperazin; R₃ là H; R₅ là metyl, etyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, xyclopropyl, hoặc hydroxymetyl; R₆ là metyl hoặc metoxy; B là



Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R₁ và R₂ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành morpholin hoặc 4-metylpiperazin; R₃ là H; R₅ là metyl hoặc hydroxymetyl; R₆ là metyl hoặc metoxy; B là



Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R₁ là metyl; R₂ là metyl, etyl, hoặc isopropyl; R₃ là H; R₅ và R₆ độc lập là metyl, etyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, xyclopropyl, hoặc hydroxymetyl; B là

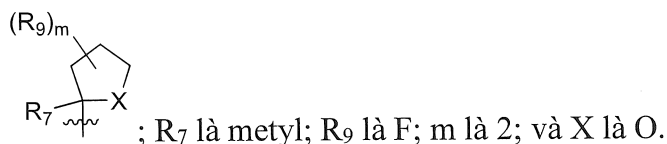


Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R₁ là metyl; R₂ là metyl,

ethyl, hoặc isopropyl; R_3 là H; R_5 là methyl, ethyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, xyclopropyl, hoặc hydroxymetyl; R_6 là methyl hoặc metoxy; B là



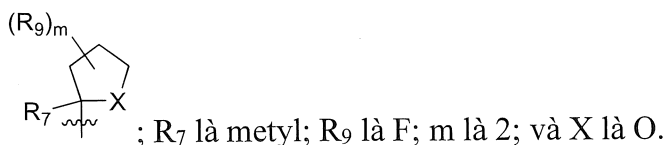
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dựng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R_1 là methyl; R_2 là methyl, ethyl, hoặc isopropyl; R_3 là H; R_5 là methyl hoặc hydroxymetyl; R_6 là methyl hoặc metoxy; B là



Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dựng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R_1 và R_2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành morpholin hoặc 4-methylpiperazin; R_3 là H; R_5 và R_6 độc lập là methyl, ethyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, xyclopropyl, hoặc hydroxymetyl; B là



Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dựng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R_1 và R_2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành morpholin hoặc 4-methylpiperazin; R_3 là H; R_5 là methyl, ethyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, xyclopropyl, hoặc hydroxymetyl; R_6 là methyl hoặc metoxy; B là



Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó Y là O hoặc S; R₁ và R₂ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành morpholin hoặc 4-methylpiperazin; R₃ là H; R₅ là methyl hoặc hydroxymethyl; R₆ là methyl hoặc metoxy; B là



Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (IIIA) hoặc (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, để sử dụng làm thuốc.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (IIIA) hoặc (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất có Công thức (IIIA) hoặc (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bằng việc ức chế tính hóa ứng động tế bào T ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất có Công thức (IIIA) hoặc (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn viêm ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất có Công thức (IIIA) hoặc (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn tự miễn ở người bao gồm bước sử dụng cho người,

cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất có Công thức (IIIA) hoặc (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh vảy nến, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm khớp vảy nến, hoặc bệnh viêm khớp dạng thấp ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất có Công thức (IIIA) hoặc (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có Công thức (IIIA) hoặc (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có Công thức (IIIA) hoặc (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bằng việc ức chế tính hóa ứng động tế bào T ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có Công thức (IIIA) hoặc (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn viêm ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có Công thức (IIIA) hoặc (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn tự miễn ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có Công thức (IIIA) hoặc (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh vảy nến, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm khớp vảy nến, hoặc bệnh viêm khớp dạng thấp ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có Công thức (IIIA) hoặc (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, và ít nhất một tá được, chất pha loãng hoặc chất mang được dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người bao gồm

bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm chứa hợp chất có Công thức (IIIA) hoặc (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat dược dụng của nó, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bằng việc ức chế tính hóa ứng động tế bào T ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm chứa hợp chất có Công thức (IIIA) hoặc (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat dược dụng của nó, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn viêm ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm chứa hợp chất có Công thức (IIIA) hoặc (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat dược dụng của nó, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn tự miễn ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm chứa hợp chất có Công thức (IIIA) hoặc (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat dược dụng của nó, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh vẩy nến, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm khớp vẩy nến, hoặc bệnh viêm khớp dạng thấp ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm chứa hợp chất có Công thức (IIIA) hoặc (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat dược dụng của nó, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm chứa hợp chất có Công thức (IIIA) hoặc (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat dược dụng của nó, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm chứa hợp chất có Công thức (IIIA) hoặc (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang được dụng, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bằng việc ức chế tính hóa ứng động tế bào T ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm chứa hợp chất có Công thức (IIIA) hoặc (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang được dụng, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn viêm ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm chứa hợp chất có Công thức (IIIA) hoặc (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang được dụng, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn tự miễn ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm chứa hợp chất có Công thức (IIIA) hoặc (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang được dụng, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh vẩy nến, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm khớp vẩy nến, hoặc bệnh viêm khớp dạng thấp ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm kết hợp bao gồm hợp chất có Công thức (IIIA) hoặc (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, và ít nhất một chất chống viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm kết hợp bao gồm hợp chất có Công thức (IIIA) hoặc (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, và ít nhất một chất chống viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bằng việc ức chế tính hóa ứng động tế bào T ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị

liệu của dược phẩm kết hợp bao gồm hợp chất có Công thức (IIIA) hoặc (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat dược dụng của nó, và ít nhất một chất chống viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn viêm ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm kết hợp bao gồm hợp chất có Công thức (IIIA) hoặc (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat dược dụng của nó, và ít nhất một chất chống viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn tự miễn ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm kết hợp bao gồm hợp chất có Công thức (IIIA) hoặc (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat dược dụng của nó, và ít nhất một chất chống viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh vẩy nến, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm khớp vẩy nến, hoặc bệnh viêm khớp dạng thấp ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của dược phẩm kết hợp bao gồm hợp chất có Công thức (IIIA) hoặc (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat dược dụng của nó, và ít nhất một chất chống viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm kết hợp bao gồm hợp chất có Công thức (IIIA) hoặc (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat dược dụng của nó, và ít nhất một chất chống viêm, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bởi sự ức chế CCR6 ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm kết hợp bao gồm hợp chất có Công thức (IIIA) hoặc (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat dược dụng của nó, và ít nhất một chất chống viêm, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bằng việc ức chế tính hóa ứng động tế bào T ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm kết hợp bao gồm hợp chất có Công thức (IIIA) hoặc (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat dược dụng của

nó, và ít nhất một chất chống viêm, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn viêm ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm kết hợp bao gồm hợp chất có Công thức (IIIA) hoặc (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, và ít nhất một chất chống viêm, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn tự miễn ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm kết hợp bao gồm hợp chất có Công thức (IIIA) hoặc (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó, và ít nhất một chất chống viêm, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh vảy nến, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm khớp vảy nến, hoặc bệnh viêm khớp dạng thấp ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn miễn dịch ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất có Công thức (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), hoặc (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn tự miễn ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất có Công thức (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), hoặc (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn thoái hóa thần kinh hoặc rối loạn viêm thần kinh ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất có Công thức (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), hoặc (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp thiếu niên, bệnh Still, bệnh viêm khớp dạng thấp thiếu niên, bệnh viêm khớp dạng thấp khởi phát toàn thân, bệnh viêm khớp dạng thấp thể ít khớp, bệnh viêm khớp dạng thấp thiếu niên thể ít khớp, bệnh viêm khớp dạng thấp thể ít khớp, bệnh viêm khớp bệnh lý đường ruột, hội chứng Reiter thiếu niên, viêm đốt sống dính khớp, viêm cột sống dính khớp thiếu niên, hội chứng SEA, viêm khớp

phản ứng (bệnh khớp phản ứng), bệnh khớp vảy nến, viêm khớp bệnh lý đường ruột thiếu niên, bệnh đau cơ dạng khớp, viêm đốt sống bệnh lý đường ruột, bệnh viêm khớp tự phát thiếu niên (JIA), bệnh viêm khớp vảy nến thiếu niên, bệnh viêm khớp dạng thấp thiếu niên, bệnh viêm khớp dạng thấp thiếu niên khởi phát toàn thân, viêm khớp tế bào khổng lồ, hoặc bệnh viêm xương khớp thứ phát từ bệnh viêm ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất có Công thức (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), hoặc (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh lupus, bệnh lupus ban đỏ hệ thống, bệnh lupus ban đỏ hệ thống ở thiếu niên, bệnh viêm thận lupus, hội chứng Sjögren, bệnh cứng da (bệnh xơ cứng toàn thân), bệnh cứng da thiếu niên hiện tượng Raynaud, bệnh viêm đa cơ, viêm da cơ, viêm đa cơ-viêm da cơ, bệnh mô liên kết hỗn hợp, bệnh sarcoit, bệnh đau xơ cơ, bệnh viêm đa tuyến vi mô viêm mạch, bệnh u hạt bạch cầu ưa eosin có viêm đa cơ (từng được biết đến là hội chứng Churg-Strauss), bệnh u hạt với viêm đa cơ (từng được biết đến là bệnh u hạt Wegener), viêm nút động mạch, ban xuất huyết Henoch-Schönlein, ban xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn, bệnh viêm mạch thiếu niên, bệnh viêm nút động mạch (còn được biết đến là bệnh viêm nút toàn động mạch, viêm nút quanh động mạch, bệnh Kussmaul, bệnh Kussmaul-Maier hoặc PAN), bệnh huyết thanh, bệnh nhược cơ năng, bệnh viêm động mạch Takayasu, hội chứng Behçet, bệnh Kawasaki (hội chứng hạch bạch huyết niêm mạc da), bệnh Buerger (viêm thuyên tắc mạch máu), hội chứng Vogt-Koyanagi-Harada, bệnh Addison, viêm tuyến giáp Hashimoto, viêm xơ chai đường mật, bệnh cầu thận màng, bệnh viêm đa cơ, bệnh viêm cơ, chứng xơ vữa động mạch, bệnh tiểu máu tan huyết tự miễn, viêm tinh hoàn tự miễn, hoặc bệnh Goodpasture ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất có Công thức (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), hoặc (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa là bệnh viêm ruột, bệnh Crohn, bệnh viêm loét đại tràng, chứng celiac, bệnh celiac, viêm ruột thẳng, viêm dạ dày ruột do tăng bạch cầu ưa eosin, bệnh viêm teo dạ dày tự miễn của bệnh thiếu máu ác tính, hoặc bệnh tế bào dưỡng bào ở người bao gồm bước sử dụng

cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất có Công thức (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), hoặc (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh vảy nến, bệnh viêm da dị ứng, bệnh viêm da chàm, viêm da, bệnh ngứa, bệnh rụng lông tóc, bệnh rụng lông tóc tự miễn, bệnh bạch biến, sự tăng sản biểu bì, viêm da cơ thiếu niên, hoặc viêm da cơ. Theo các phương án nhất định khác, bệnh vảy nến là bệnh vảy nến mảng, bệnh vảy nến Guttate, sự tăng sản biểu bì vảy nến, bệnh vảy nến đảo ngược, bệnh vảy nến mụn mủ, bệnh vảy nến đỏ da ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất có Công thức (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), hoặc (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, viêm gan tự miễn, viêm gan công kích miễn tính, hoặc bệnh xơ cứng mật nguyên phát ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất có Công thức (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), hoặc (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa đa xơ cứng, bệnh xơ cứng teo cơ nguyên phát, bệnh Guillain-Barre, bệnh viêm não tủy tự miễn, bệnh Alzheimer, các rối loạn trầm cảm nặng, chấn thương não, bệnh động kinh, bệnh Parkinson, hoặc rối loạn lưỡng cực ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất có Công thức (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), hoặc (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh Graves, viêm màng bồ đào không nhiễm khuẩn, hội chứng khô mắt, viêm mắt giao cảm, hội chứng Cogan, viêm giác kết mạc, viêm kết mạc mùa xuân, viêm màng bồ đào bao gồm viêm màng bồ đào liên quan đến bệnh Behcet và viêm màng bồ đào do ống kính gây ra, viêm giác mạc, viêm giác mạc ecpet, viêm giác mạc hình nón, bệnh loạn dưỡng biểu bì giác mạc, sẹo đục giác mạc, bệnh pemfigut mắt, bệnh loét Mooren, bệnh viêm màng cứng, bệnh viêm giác-kết mạc khô (khô mắt), mụn rộp giác mạc, viêm móng mắt thể mi, bệnh sarcoit, bệnh lý mắt nội tiết, viêm mắt giao cảm, viêm

màng kết dị ứng, tân tạo mạch mắt, hoặc bệnh màng lưới tiểu đường tăng sinh ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất có Công thức (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), hoặc (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hen, dị ứng, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, hoặc bệnh đường hô hấp cấp ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất có Công thức (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), hoặc (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư đường dinh dưỡng/dạ dày-ruột, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư da bao gồm khối u dưỡng bào và ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư ngực và vú, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tiền liệt, bệnh bạch cầu, u lympho tế bào B lớn lan tỏa, u lympho tế bào T da, u lympho không Hodgkin, ung thư thận, ung thư phổi, ung thư cơ, ung thư xương, ung thư bàng quang, ung thư não, u melanin bao gồm u melanin miệng và di căn, saccom Kaposi, bệnh đa u tủy, các rối loạn tăng sinh tủy, u nguyên bào đệm, u thần kinh đệm ít nhánh, ung thư tụy, các khối u não, hoặc các u thần kinh đệm bao gồm u bào hình sao. Theo các phương án nhất định khác, bệnh bạch cầu là bệnh bạch cầu tủy cấp, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tế bào T, hoặc bệnh bạch cầu tế bào T người trưởng thành ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất có Công thức (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), hoặc (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh đái tháo đường typ I, bệnh đái tháo đường typ II, hoặc bệnh tiểu đường khởi phát thiếu niên ở người bao gồm bước sử dụng cho người, cần điều trị, lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất có Công thức (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), hoặc (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dụng của nó.

Các định nghĩa

Như được sử dụng trong toàn bộ bản mô tả này và các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo, các thuật ngữ sau đây có nghĩa như sau.

Thuật ngữ "(C₂-C₄)alkenyl" như được sử dụng ở đây, nghĩa là hydrocacbon mạch thẳng hoặc phân nhánh chứa từ 2 đến 4 cacbon và chứa một liên kết đôi cacbon-cacbon. Các ví dụ đại diện về (C₂-C₄)alkenyl bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, etenyl, 2-propenyl, 2-metyl-2-propenyl, và 3-butenyl.

Thuật ngữ "(C₁-C₄)alkoxy" như được sử dụng ở đây, nghĩa là nhóm (C₁-C₄)alkyl, như được định nghĩa ở đây, được gắn vào gốc phân tử gốc qua nguyên tử oxy. Các ví dụ đại diện về (C₁-C₄)alkoxy bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, metoxy, etoxy, propoxy, 2-propoxy, butoxy, và tert-butoxy.

Thuật ngữ "(C₁-C₃)alkyl" như được sử dụng ở đây, nghĩa là hydrocacbon mạch thẳng hoặc phân nhánh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon. Các ví dụ đại diện về (C₁-C₃)alkyl bao gồm metyl, etyl, n-propyl, và iso-propyl.

Thuật ngữ "(C₁-C₃)alkyl-*d*₁₋₇" như được sử dụng ở đây, nghĩa là hydrocacbon mạch thẳng hoặc phân nhánh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon trong đó một đến bảy hydro đã được trao đổi cho đơteri (²H hoặc D). Các ví dụ đại diện về (C₁-C₃)alkyl-*d*₁₋₇ bao gồm metyl-*d*₃, etyl-*d*₅, và etyl-2,2,2-*d*₃.

Thuật ngữ "(C₁-C₄)alkyl" như được sử dụng ở đây, nghĩa là hydrocacbon mạch thẳng hoặc phân nhánh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Các ví dụ đại diện về (C₁-C₄)alkyl bao gồm metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, iso-butyl, và tert-butyl.

Thuật ngữ "(C₁-C₄)alkyl-*d*₁₋₉" như được sử dụng ở đây, nghĩa là hydrocacbon mạch thẳng hoặc phân nhánh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon trong đó một đến chín hydro đã được trao đổi cho đơteri (²H hoặc D). Các ví dụ đại diện về (C₁-C₄)alkyl-*d*₁₋₉ bao gồm metyl-*d*₃, etyl-*d*₅, và etyl-2,2,2-*d*₃.

Thuật ngữ "(C₁-C₆)alkyl" như được sử dụng ở đây, nghĩa là hydrocacbon mạch thẳng hoặc phân nhánh chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Các ví dụ đại diện về (C₁-C₆)alkyl bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, iso-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, và n-hexyl.

Thuật ngữ "(C₁-C₄)alkylcarbonyl" như được sử dụng ở đây, nghĩa là nhóm (C₁-C₄)alkyl, như được định nghĩa ở đây, được gắn với gốc phân tử gốc qua nhóm

cacbonyl, như được định nghĩa ở đây. Các ví dụ đại diện về (C₁-C₄)alkylcacbonyl bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, axetyl, 1-oxopropyl, và 2,2-dimetyl-1-oxopropyl.

Thuật ngữ "cacbonyl" như được sử dụng ở đây, nghĩa là nhóm -C(=O)-.

Thuật ngữ "xyano" như được sử dụng ở đây, nghĩa là nhóm -CN.

Thuật ngữ "(C₃-C₄)xycloalkyl" như được sử dụng ở đây, nghĩa là nhóm hydrocacbon vòng no chứa từ 3 đến 4 cacbon, các ví dụ về (C₃-C₄)xycloalkyl bao gồm cyclopropyl và cyclobutyl. Các nhóm (C₃-C₄)xycoalkyl của sáng chế tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế mà độc lập là (C₁-C₄)alkyl, CN, halogen, hoặc OH.

Thuật ngữ "(C₃-C₄)xycloalkyl(C₁-C₄)alkyl" như được sử dụng ở đây, nghĩa là (C₃-C₄)xycloalkyl như được định nghĩa ở đây, được gắn với gốc phân tử gốc qua nhóm (C₁-C₄)alkyl, như được định nghĩa ở đây. Các ví dụ đại diện về (C₃-C₄)xycloalkyl(C₁-C₄)alkyl bao gồm cyclopropylmetyl, 2-cyclopropyletyl, 2-cyclopropylpropyl, 3-cyclopropylpropyl, cyclobutylmetyl, 2-cyclobutyletyl, 2-cyclobutylpropyl, và 3-cyclobutylpropyl.

Thuật ngữ "(C₃-C₅)xycloalkyl" như được sử dụng ở đây, nghĩa là nhóm hydrocacbon vòng no chứa từ 3 đến 5 cacbon, các ví dụ về (C₃-C₅)xycloalkyl bao gồm cyclopropyl, cyclobutyl, và cyclopentyl. Các nhóm (C₃-C₅)xycoalkyl theo sáng chế tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế mà độc lập là (C₁-C₄)alkyl, CN, halogen, hoặc OH.

Thuật ngữ "halo" hoặc "halogen" như được sử dụng ở đây, nghĩa là -Cl, -Br, -I hoặc -F.

Thuật ngữ "halo(C₁-C₄)alkoxy" như được sử dụng ở đây, nghĩa là ít nhất một halogen, như được định nghĩa ở đây, được gắn vào gốc phân tử gốc qua nhóm (C₁-C₄)alkoxy, như được định nghĩa ở đây. Các ví dụ đại diện về halo(C₁-C₄)alkoxy bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, clometoxy, diflometoxy, 2-floetoxi, triflometoxy, và pentaflometoxy.

Thuật ngữ "halo(C₁-C₃)alkyl" như được sử dụng ở đây, nghĩa là ít nhất một halogen, như được định nghĩa ở đây, được gắn với gốc phân tử gốc qua nhóm (C₁-C₃)alkyl, như được định nghĩa ở đây. Các ví dụ đại diện về halo(C₁-C₃)alkyl bao

gồm, nhưng không bị giới hạn ở, clometyl, diflometyl, 2-floetyl, triflometyl, và pentafloretyl.

Thuật ngữ "halo(C₁-C₄)alkyl" như được sử dụng ở đây, nghĩa là ít nhất một halogen, như được định nghĩa ở đây, được gắn với gốc phân tử gốc qua nhóm (C₁-C₄)alkyl, như được định nghĩa ở đây. Các ví dụ đại diện về halo(C₁-C₄)alkyl bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, clometyl, 2-floetyl, triflometyl, và pentafloretyl.

Thuật ngữ "dị vòng" hoặc "khác vòng" như được sử dụng ở đây, nghĩa là vòng có 4, 5, hoặc 6 cạnh chứa một nguyên tử khác loại là N và tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm O, N, và S. Các ví dụ đại diện về dị vòng bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, azetidiny, imidazolidiny, morpholiny, oxadiazolidiny, oxazolidiny, piperaziny, piperidiny, pyrazolidiny, pyrrolidiny, thiadiazolidiny, thiazolidiny, và thiomorpholiny. Các nhóm dị vòng theo sáng chế tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm (C₁-C₄)alkyl.

Thuật ngữ "hydroxy(C₁-C₄)alkyl" như được sử dụng ở đây, nghĩa là ít nhất một nhóm hydroxy, như được định nghĩa ở đây, được gắn vào gốc phân tử gốc qua nhóm (C₁-C₄)alkyl, như được định nghĩa ở đây. Các ví dụ đại diện về hydroxy(C₁-C₄)alkyl bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, hydroxymetyl, 2-hydroxyetyl, 3-hydroxypropyl, 2,4-dihydroxybutyl, và 2,3-dihydroxypropyl.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các dược phẩm kết hợp để sử dụng tại chỗ chứa hợp chất có Công thức (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), hoặc (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat dược dụng của nó, kết hợp với dược chất khác để điều trị bệnh, tình trạng bệnh và/hoặc rối loạn được mô tả ở đây. Các dược chất thích hợp có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế để sử dụng tại chỗ bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở: hợp chất thứ hai có Công thức (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), hoặc (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat dược dụng của nó; chất ức chế isoenzym PDE4 bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, ampremilast, roflumilast, rolipram, piclamilast, crisaborol, PF-07038124, PF-07091905, PF-07090414, PF-07062087, PF-07062077, và PF-07057566; corticosteroid bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, fluocinonit, desoximetason, mometason, triamcinolon, betamethason, alclometason, desonit, hydrocortison, LEO-134310A và mapracorat; chất ức chế calcineurin bao gồm, nhưng

không bị giới hạn ở, tacrolimus, pimecrolimus và cyclosporin; chất ức chế JAK bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, tofacitinib, JTE-052, baricitinib, upadacitinib, PF-04965842, PF-06651600 và PF-06700841; chất ức chế TYK bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, PF-06826647 và BMS-986165; chất ức chế ITK bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, JTE-051; chất ức chế SYK bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, fostamatinib, cerdulatinib, entospletinib, TAK-659, ASN-002 và GS-9876; chất ức chế tyrosin kinaza bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, cerdulatinib; chất ức chế IRAK4 bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, 1-(((2S,3S,4S)-3-ethyl-4-fluoro-5-oxopyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-methoxyisoquinoline-6 carboxamid; chất chống viêm bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, WBI-1001 và MRX-6; các dẫn xuất axit retinoic bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, alitretinoin; chất chủ vận chọn lọc thụ thể X gan (LXR) bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, VTP-38543; chất đối kháng thụ thể H4 bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, ZPL-389; chất đối kháng thụ thể NK1 bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, Aprepitant và Tradipitant; chất đối kháng thụ thể CRTH2 bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, Fevipiprant và OC-459; chất ức chế Chymase bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, SUN 13834; chất ức chế GATA-3 bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, SB-011; và chất chủ vận nghịch đảo RORC2 bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, PF-06763809, ESR-114, VTP-43742, ARN6039, TAK-828, RTA-1701, BOS-172767, AUR-101 và JTE-451.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm kết hợp để sử dụng qua đường miệng bao gồm hợp chất có Công thức (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), hoặc (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dùng của nó, kết hợp với dược chất khác để điều trị bệnh, tình trạng bệnh và/hoặc rối loạn được mô tả ở đây. Các dược chất thích hợp mà có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế để sử dụng qua đường miệng bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở: hợp chất thứ hai có Công thức (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), hoặc (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dùng của nó; chất chống viêm sử dụng qua đường miệng bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, aspirin, ibuprofen, naproxen, sulindac, indometaxin, mefenamat, droxicam, diclofenac, sulfapyrazon, piroxicam, CELEBREX®, và muối hoặc tiền dược chất được dùng của chúng; các dẫn xuất axit retinoic đường miệng bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, alitretinoin; chất chủ vận chọn lọc thụ thể X gan (LXR) đường miệng bao gồm, nhưng không bị giới hạn

ở, VTP-38543; các chất đối vận thụ thể H4 bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, ZPL-389; các chất đối kháng thụ thể NK1 đường miệng bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, Aprepitant và Tradipitant; chất đối kháng thụ thể CRTH2 đường miệng bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, Fevipiprant và OC-459; chất ức chế Chymase đường miệng bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, SUN 13834; chất ức chế GATA-3 đường miệng bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, SB-011; chất ức chế đảo ngược RORC2 đường miệng bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, ESR-114, VTP-43742, ARN6039, TAK-828, RTA-1701, BOS-172767, AUR-101 và JTE-451; chất ức chế JAK đường miệng bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, tofacitinib, JTE-052, baricitinib, upadacitinib, PF-04965842, PF-06651600, và PF-06700841; chất ức chế TYK đường miệng bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, PF-06826647 và BMS-986165; chất ức chế ITK đường miệng bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, JTE-051; chất ức chế SYK đường miệng bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, fostamatinib, cerdulatinib, entospletinib, TAK-659, ASN-002 và GS-9876; chất điều biến thụ thể S1P đường miệng bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, ozanimod và etrasimod; và chất ức chế IRAK4 đường miệng bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, 1-(((2S,3S,4S)-3-ethyl-4-flo-5-oxopyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-methoxyisoquinolin-6 carboxamid và BAY 1830839.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm kết hợp để sử dụng đường tiêm bao gồm hợp chất có Công thức (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), hoặc (IIIB), hoặc muối hoặc hydrat được dùng của nó, kết hợp với được chất khác để điều trị bệnh, tình trạng bệnh và/hoặc rối loạn được mô tả ở đây. Được chất thích hợp mà có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế để sử dụng đường tiêm bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở: các chất ức chế TNF α bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, infliximab, adalimumab, golimumab, và certolizumab pegol; chất kháng MAdCAM bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, SHP647; P40 kháng IL-12 bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, ustekinumab; P19 kháng IL-23 bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, risankizumab, mirikizumab, brazikumab, guselkumab, và tidrakizumab; kháng thể kháng IL-17 bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, secukinumab, brodalumab và ixekizumab; chất ức chế integrin bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, natalizumab, vedolizumab và etrolizumab.

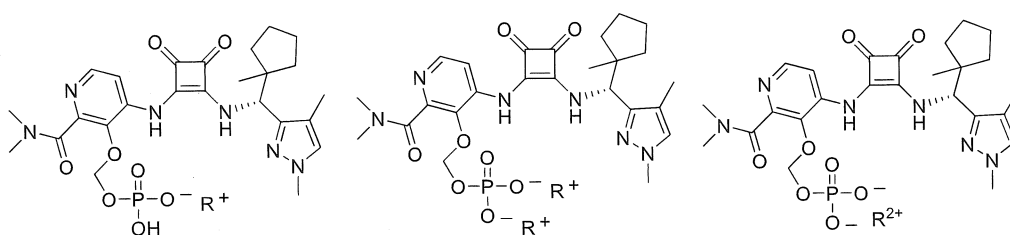
Liệu pháp kết hợp bao gồm việc sử dụng hai hoặc nhiều chất trị liệu một cách đồng thời hoặc lần lượt. Các chất này có thể được sử dụng theo thứ tự bất kỳ. Theo cách khác, nhiều chất trị liệu có thể được kết hợp thành chế phẩm đơn mà có thể được sử dụng cho bệnh nhân. Ví dụ, dược phẩm đơn có thể bao gồm hợp chất hoặc muối, hydrat, este hoặc tiền dược chất được dùng của chúng có Công thức (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), hoặc (IIIB), chất trị liệu khác hoặc muối, hydrat, este hoặc tiền dược chất được dùng của nó, và ít nhất một tá dược hoặc chất mang dược dụng.

Thuật ngữ "muối dược dụng" hoặc "muối," như được sử dụng ở đây, để chỉ các muối đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật. Ví dụ, S. M Berge et al. mô tả muối dược dụng chi tiết trong tài liệu J. Pharmaceutical Sciences, 66:1-19 (1977) mà được kết hợp toàn bộ ở đây bằng cách viện dẫn. Ví dụ về muối cộng axit không độc dược dụng là muối của nhóm amino được tạo thành với các axit vô cơ như axit hydrocloric, axit hydrobromic, axit phosphoric, axit sulfuric và axit perchloric hoặc với các axit hữu cơ như axit axetic, axit oxalic, axit maleic, axit tartaric, axit xitric, axit succinic, hoặc axit malonic hoặc bằng cách sử dụng các phương pháp khác được sử dụng trong tình trạng kỹ thuật như trao đổi ion. Các muối dược dụng khác bao gồm nitrat, bisulfat, borat, format, butyrat, valerat, 3-phenylpropionat, camphorat, adipat, benzoat, besylat, oleat, palmitat, stearat, laurat, lactat, fumarat, ascorbat, aspartat, nicotinat, p-toluensulfonat, camphorsulfonat, metanesulfonat, 2-hydroxyetanesulfonat, gluconat, glucoheptonat, lactobionat, glycerophosphat, pectinat, lauryl sulfat, và loại tương tự, muối kim loại như natri, kali, magie hoặc muối canxi hoặc muối amin như amoni, muối trietylamin, và chất tương tự, tất cả các chất được điều chế theo phương pháp thông thường.

Các muối bổ sung cơ bản có thể được điều chế tại chỗ trong quá trình tách và tinh chế cuối cùng của các hợp chất theo sáng chế bằng cách cho nhóm hydroxy phản ứng tại vị trí 3 của gốc *N,N*-dimethylpicolinamit với nền thích hợp như hydroxit, cacbonat hoặc bicarbonat của cation kim loại dược dụng hoặc với amoniac hoặc amin hữu cơ bậc một, bậc hai hoặc bậc ba. Muối dược dụng bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các cation dựa trên các kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ như các muối lithi, natri, kali, canxi, magie và nhôm và chất tương tự và các cation amoniac và amin bậc bốn không độc bao gồm amoni, tetrametylaroni, tetraetylaroni, metylaroni, dimetylaroni,

trimetylmoni, trietylmoni, dietylamoni, etylmoni và chất tương tự. Các amin hữu cơ đại diện khác hữu dụng để tạo thành các muối cộng bazơ bao gồm etylendiamin, etanolamin, dietanolamin, piperidin, piperazin và loại tương tự.

Sáng chế cũng bao gồm các muối được dụng của các tiền dược chất của các hợp chất theo sáng chế. Các ví dụ đại diện bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các hợp chất được thể hiện dưới đây trong đó R^+ là lithi, natri, kali, amoni, tetrametylmoni, tetraetylmoni, metylmoni, dimetylmoni, trimetylmoni, trietylmoni, dietylamoni, etylmoni và loại tương tự, và trong đó R^{2+} là canxi, magie, nhôm, và loại tương tự.



Các hợp chất theo sáng chế có thể được tách và được sử dụng vốn ở dạng các muối được dụng của chúng, bao gồm các muối của tiền dược chất. Theo sáng chế, các hợp chất với nhiều nguyên tử nitơ bazơ tạo thành các muối có số lượng thay đổi các đương lượng ("eq.") của axit. Các hợp chất có nhiều nhóm axit có thể tạo thành các muối cộng bazơ với số lượng thay đổi các đương lượng ("eq.") của phân tử cộng bazơ hoặc các ion đối dương. Người thực hành sẽ hiểu rằng tất cả các muối này là nằm trong phạm vi của sáng chế.

Sáng chế bao hàm các hợp chất theo Công thức (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), hoặc (IIIB), khi được điều chế bằng các quy trình tổng hợp hoặc bằng các quy trình chuyển hóa. Việc điều chế các hợp chất theo sáng chế bằng các quy trình chuyển hóa bao gồm các quy trình xảy ra trong cơ thể người hoặc động vật (*in vivo*) hoặc quy trình xảy ra *in vitro*.

Sáng chế cũng dự tính các chất chuyển hóa được tính được tạo thành bởi sự biến đổi sinh học *in vivo* của các hợp chất có Công thức (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), hoặc (IIIB). Thuật ngữ chất chuyển hóa được tính, như được sử dụng ở đây, để chỉ hợp chất được tạo thành bởi sự biến đổi sinh học *in vivo* của hợp chất có Công thức (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), hoặc (IIIB). Sự thảo luận kỹ về sự biến đổi sinh học được cung cấp

trong tài liệu (Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, tái bản lần thứ bảy, MacMillan Publishing Company, New York, NY, (1985)).

Khi được sử dụng trong điều trị trên đây hoặc điều trị khác, lượng có hiệu quả trị liệu của một trong số các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng nguyên chất hoặc, khi các dạng như vậy tồn tại, ở dạng muối, este, amit, hoặc tiền dược chất được dùng. Theo cách khác, hợp chất có thể được sử dụng ở dạng dược phẩm chứa hợp chất của quan tâm kết hợp với một hoặc nhiều chất mang được dùng. Cụm từ "lượng được dùng" của hợp chất của sáng chế nghĩa là lượng đáng kể của hợp chất để điều trị bệnh, tình trạng bệnh, hoặc rối loạn được chỉ ra ở đây ở tỉ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý áp dụng được cho điều trị y khoa bất kỳ. Mức liều có hiệu quả điều trị cụ thể cho bệnh nhân cụ thể bất kỳ sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau bao gồm rối loạn đang được điều trị và mức độ nghiêm trọng của rối loạn này; tác dụng của hợp chất cụ thể được sử dụng; chế phẩm cụ thể được sử dụng; tuổi, cân nặng, tình trạng sức khỏe chung, giới tính và chế độ ăn của bệnh nhân; thời gian sử dụng, đường sử dụng, và tốc độ thải trừ của hợp chất cụ thể được sử dụng; thời gian điều trị; các thuốc được sử dụng kết hợp hoặc đồng thời với hợp chất cụ thể được sử dụng; và các yếu tố tương tự đã biết rõ trong lĩnh vực y học.

Các dược phẩm hoặc dạng bào chế dược lý

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm hoặc dạng bào chế dược lý, chứa lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất của sáng chế và tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang được dùng. Các dược phẩm hoặc dạng bào chế dược lý, theo sáng chế có thể được sử dụng cho người và động vật có vú khác tại chỗ, qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, trong bề lon, trong âm đạo, trong màng bụng, qua má, như dạng xịt trong miệng, ở dạng xịt qua mũi, qua trực tràng ở dạng viên đạn, hoặc ở dạng liposom.

Dược phẩm hoặc dạng bào chế dược lý điển hình được bào chế bằng cách trộn hợp chất của sáng chế và chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược. Chất mang, chất pha loãng và tá dược thích hợp bao gồm các nguyên liệu như các cacbohydrat, chất sáp, polyme hòa tan trong nước và/hoặc trương nở được, các nguyên liệu ưa nước hoặc kỵ nước, gelatin, dầu, dung môi, nước, và dạng tương tự. Các chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược cụ thể được sử dụng sẽ phụ thuộc vào cách thức và mục đích sử dụng hợp

chất theo sáng chế. Các dung môi nước thích hợp bao gồm nước, etanol, propylen glycol, các polyetylen glycol (ví dụ, PEG400, PEG300), v.v. và các hỗn hợp của chúng. Các dạng bào chế cũng bao gồm một hoặc nhiều chất đệm, chất ổn định hóa, chất hoạt động bề mặt, chất làm ẩm, chất làm trơn, chất nhũ hóa, chất tạo huyền phù, chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất tạo đục, chất tạo độ linh động, chất hỗ trợ gia công, chất tạo màu, chất tạo ngọt, chất tạo mùi thơm, chất tạo hương vị, chất pha loãng và các chất phụ trợ đã biết khác để tạo ra vẻ ngoài đẹp mắt của thuốc (tức là, hợp chất theo sáng chế hoặc được phẩm của chúng) hoặc hỗ trợ sản xuất sản phẩm thuốc (tức là, để sử dụng trong bào chế thuốc).

Các dạng bào chế có thể được bào chế bằng cách sử dụng các quy trình hòa tan và trộn thông thường. Ví dụ, dược chất khối lượng lớn (tức là, hợp chất theo sáng chế hoặc dạng được ổn định của hợp chất này (ví dụ, phức với dẫn xuất cyclodextrin hoặc chất tạo phức đã biết khác) được hòa tan trong dung môi thích hợp khi có mặt một hoặc nhiều tá dược được mô tả trên đây. Tốc độ hòa tan của hợp chất hòa tan trong nước kém có thể được tăng cường bằng việc sử dụng sự phân tán được phun sấy, như cách phương pháp được mô tả bởi Takeuchi, H., et al. trong tài liệu “Enhancement of the dissolution rate of a poorly water-soluble drug (tolbutamit) by a spray-drying solvent deposition method and disintegrants” *J. Pharm. Pharmacol.*, 39, 769-773 (1987); và EP0901786 B1 (US2002/009494), được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn. Hợp chất của sáng chế thường được bào chế thành các dạng liều dược lý để cung cấp liều kiểm soát được dễ dàng của dược chất và để cho bệnh nhân sản phẩm tạo nhả và xử lý được một cách dễ dàng.

Dược phẩm, hoặc dạng bào chế dược dụng, để sử dụng có thể được đóng gói theo nhiều cách tùy thuộc vào phương pháp được sử dụng để cung cấp dược chất. Thông thường, vật phẩm để phân phối bao gồm vật chứa được đặt trong đó dược phẩm ở dạng thích hợp. Vật chứa thích hợp bao gồm các vật liệu như chai (chất dẻo và thủy tinh), các bao, các ống tiêm, túi dẻo, xi lanh kim loại, và loại tương tự. Vật chứa cũng có thể bao gồm sự lắp ghép bảo chứng chống giả mạo để ngăn sự xâm nhập vô ý vào đồ chứa của bao gói. Ngoài ra, vật chứa đã đặt trên đó nhãn mà mô tả đồ chứa bên trong vật chứa. Nhãn này cũng có thể bao gồm các cảnh báo thích hợp.

Thuật ngữ "chất mang dược dụng" để chỉ môi trường mang mà cung cấp sự phân phối thích hợp của lượng có hiệu quả của hoạt chất như được định nghĩa ở đây, không cản trở tính hiệu quả của hoạt tính sinh học của hoạt chất, và là không độc đáng kể với vật chủ hoặc bệnh nhân. Các chất mang đại diện bao gồm nước, dầu, cả dầu thực vật và dầu khoáng, các nền kem, các nền nước thơm, nền thuốc mỡ và dạng tương tự. Các chất nền này bao gồm các chất tạo huyền phù, chất làm đặc, chất tăng cường thẩm, và dạng tương tự. Thông tin bổ sung liên quan đến các chất mang có thể được tìm thấy trong tài liệu Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005) mà được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn. Các ví dụ khác về các vật liệu mà có thể dùng làm các chất mang dược dụng là các loại đường như lactoza, glucoza và sucroza; các loại tinh bột như tinh bột ngô và tinh bột khoai; xenluloza và các dẫn xuất của nó như natri carboxymetyl xenluloza, etyl xenluloza và xenluloza axetat; gôm tragacan dạng bột; mạch nha; gelatin; hoạt thạch; các tá dược như bơ cacao và chất sáp dùng cho thuốc đạn; các loại dầu như dầu lạc, dầu hạt bông, dầu cây rum, dầu vừng, dầu ôliu, dầu ngô và dầu đậu nành; các glycol; như propylen glycol; các este như etyl oleat và etyl laurat; thạch aga; các chất đệm như magie hydroxit và nhôm hydroxit; axit alginic; nước không chứa chất gây sốt; nước muối đẳng trương; dung dịch Ringer; rượu etyl, và các dung dịch đệm phosphat, cũng như các chất bôi trơn tương hợp không độc khác như natri lauryl sulfat và magie stearat, cũng như các chất tạo màu, các chất phóng thích, các chất phủ ngoài, các chất làm ngọt, tạo hương vị và tạo mùi thơm, các chất bảo quản và các chất oxy hóa cũng có thể có mặt trong dược phẩm, theo sự đánh giá của chuyên gia bào chế.

Thuật ngữ "chất mang dùng tại chỗ dược dụng" để chỉ các chất mang dược dụng, như được mô tả trên đây, thích hợp để sử dụng tại chỗ. Tá dược lỏng dạng chất lỏng hoặc dạng kem không hoạt động có khả năng tạo huyền phù hoặc hòa tan (các) hoạt chất, và có các tính chất không độc và không viêm khi được dùng cho da, móng, lông, vuốt hoặc móng guốc là ví dụ về chất mang dùng tại chỗ dược dụng. Thuật ngữ này cụ thể được nhằm để bao hàm các nguyên liệu mang cũng được chấp nhận để sử dụng trong các mỹ phẩm dùng tại chỗ.

Thuật ngữ "sử dụng tại chỗ" để chỉ việc áp dụng dược chất cho bề mặt bên ngoài của da, móng, lông vuốt hoặc móng guốc, sao cho chất này đi qua da, móng, lông, vuốt hoặc móng guốc và đi vào mô nằm dưới. Sử dụng tại chỗ bao gồm việc áp dụng chế phẩm cho da, móng, tóc, vuốt hoặc móng guốc nguyên vẹn, hoặc cho vết thương hở, thô, bị nứt của da, móng, lông, vuốt hoặc móng guốc. Sử dụng tại chỗ dược chất có thể dẫn đến sự phân bố không giới hạn đến da và các mô xung quanh hoặc, khi chất này được loại bỏ khỏi vùng điều trị bởi dòng máu, có thể dẫn đến sự phân bố toàn thân của chất này.

Các dạng liều để sử dụng tại chỗ hoặc qua da của hợp chất của sáng chế bao gồm dạng thuốc mỡ, dạng bột nhão, dạng kem, dạng nước thơm, dạng gel, dạng bột, dạng dung dịch, dạng xịt, dạng hít hoặc miếng dán áp da. Thành phần hoạt tính được trộn lẫn trong các điều kiện vô trùng với chất mang dược dụng và các chất bảo quản cần thiết bất kỳ hoặc các chất đệm khi cần thiết. Các hợp chất mà dễ bay hơi có thể yêu cầu hỗn trộn với chất tạo chế phẩm đặc biệt hoặc với nguyên liệu bao gói đặc biệt để đảm bảo sự phân phối liều dùng thích đáng. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế mà có tính thấm hút qua da người kém có thể yêu cầu một hoặc nhiều chất tăng cường tính thấm hút trong khi các hợp chất được hấp thu nhanh chóng qua da có thể yêu cầu dạng bào chế có chất làm chậm hoặc chất ngăn cản sự hấp thụ.

Thuốc mỡ, bột nhão, kem, nước thơm, gel, bột, và dung dịch, để sử dụng tại chỗ có thể chứa, người hoạt chất theo sáng chế, các tá dược dược dụng như chất béo động vật và thực vật, dầu, sáp, paraffin, tinh bột, nhựa tragacan, các dẫn xuất xenluloza, polyetylen glycol, các silicon, bentonit, axit silicic, bột talc, kẽm oxit, các chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất thơm, chất nhũ hóa, thuốc nhuộm, chất độn trơ, chất chống kích thích, chất dính, chất thơm, chất làm mờ, chất chống oxy hóa, chất tạo gel, chất ổn định hóa, chất hoạt động bề mặt, chất làm mềm, chất tạo màu, chất bảo quản, chất đệm, chất tăng cường thấm, hoặc hỗn hợp của chúng. Các tá dược dùng tại chỗ không nên cản trở tính hiệu quả của hoạt tính sinh học của hoạt chất và không làm hỏng tế bào biểu mô hoặc chức năng của chúng.

Thuật ngữ "chất tăng cường tính thấm," hoặc "chất tăng cường thấm hút," đề cập đến việc tăng tính thấm của da, móng, lông, vuốt hoặc móng guốc cho thuốc, để làm

tăng tốc độ mà tại đó thuốc thấm qua da, móng, lông, vuốt hoặc móng guốc. Sự thấm hút được tăng cường bị ảnh hưởng qua việc sử dụng các chất tăng cường này có thể được quan sát thấy, ví dụ, bằng việc đo tốc độ khuếch tán của thuốc qua da, móng, lông, vuốt hoặc móng guốc của động vật hoặc người bằng cách sử dụng thiết bị tế bào khuếch tán. Tế bào khuếch tán được mô tả bởi Merritt et al. Diffusion Apparatus for Skin Penetration, J of Controlled Release, 1 (1984) pp. 161-162. Thuật ngữ "chất tăng cường sự thấm qua" hoặc "chất tăng cường sự thấm hút" để chỉ chất hoặc hỗn hợp các chất, mà, một mình hoặc trong tổ hợp, hoạt động để tăng tính thấm hút của da, móng, lông hoặc móng guốc với dược chất.

Thuật ngữ "phân phối qua da" để chỉ sự khuếch tán của chất qua hàng rào của da, móng, lông, vuốt hoặc móng guốc kết quả từ việc sử dụng tại chỗ hoặc sự áp dụng khác của chế phẩm. Lớp sừng đóng vai trò là hàng rào bảo vệ và một số dược chất có khả năng thấm qua da nguyên vẹn. Ngược lại, biểu bì và hạ bì có thể thấm được nhiều chất tan và do đó sự hấp thụ các dược chất xảy ra dễ dàng hơn qua da, móng, lông, vuốt hoặc móng guốc mà bị trầy hoặc nói cách khác là bị tróc lớp sừng để lộ ra biểu bì. Sự phân phối qua da bao gồm tiêm hoặc phân phối khác qua phần bất kỳ của da, móng, lông, vuốt hoặc móng guốc hoặc màng nhầy và sự hấp thụ hoặc thấm qua phần còn lại. Sự hấp thụ qua da, móng, lông, vuốt hoặc móng guốc nguyên vẹn có thể được tăng cường bằng cách đặt hoạt chất trong tá dược lỏng được dụng thích hợp trước khi áp dụng cho da, móng, lông, vuốt hoặc móng guốc. Sử dụng tại chỗ thụ động có thể gồm việc áp dụng hoạt chất trực tiếp vào vị trí điều trị kết hợp với thuốc làm mềm hoặc chất tăng cường sự thấm hút. Như được sử dụng ở đây, phân phối qua da được nhằm để bao gồm sự phân phối bằng sự thấm hút qua hoặc đã qua lớp bên ngoài, tức là da, móng, lông, vuốt hoặc móng guốc.

Thuốc dạng bột và dạng xịt có thể chứa, ngoài các hợp chất theo sáng chế, là lactoza, đá talc, axit silicic, nhôm hydroxit, canxi silicat và bột polyamit, hoặc các hỗn hợp của các chất này. Thuốc xịt có thể còn chứa thêm các chất đẩy thông thường như các cloflohydrocacbon.

Các dạng liều dạng rắn dùng đường uống bao gồm các viên nang, viên nén, viên tròn nhỏ, bột, và viên cốm. Ở dạng liều dạng rắn này, hợp chất hoạt tính được trộn với

ít nhất một chất mang được dụng trợ như natri xitrat hoặc canxi phosphat và/hoặc a) chất độn hoặc chất phụ thêm như tinh bột, lactoza, sucroza, glucoza, mannitol, và axit salixylic; b) chất gắn kết như carboxymetylxenluloza, alginat, gelatin, polyvinylpyrrolidinon, sucroza, và acacia; c) các chất làm ẩm như glyxerol; d) chất gây rã như thạch-thạch, canxi cacbonat, tinh bột khoai tây hoặc sắn, axit alginic, các silicat, và natri cacbonat; e) các chất làm chậm tan như paraffin; f) chất làm tăng hấp thụ như các hợp chất amoni bậc bốn; g) chất làm ẩm như rượu xetyl và glyxerol monostearat; h) chất hấp thụ như cao lanh và đất sét bentonit; và i) chất làm trơn như đá talc, canxi stearat, magie stearat, polyetylen glycol rắn, natri lauryl sulfat, và các hỗn hợp của chúng. Trong trường hợp các viên nang, viên nén và viên tròn nhỏ, thì dạng liều dùng cũng có thể bao gồm các chất đệm.

Các chế phẩm dạng rắn của cùng một loại tương tự cũng có thể được sử dụng làm các chất độn trong các viên nang gelatin được độn mềm và cứng có sử dụng lactoza hoặc đường sữa cũng như các polyetylen glycol khối lượng phân tử cao và các chất tương tự.

Dạng liều dạng rắn của viên nén, viên bao đường, viên nang, viên tròn, và dạng hạt có thể được bào chế với các lớp phủ và vỏ như lớp phủ ruột và các lớp phủ khác đã biết rõ trong lĩnh vực bào chế dược phẩm. Chúng có thể tùy ý chứa các chất cản quang và có thể cũng là chế phẩm phóng thích chỉ riêng (các) thành phần hoạt chất, hoặc ưu tiên là, trong một phần nhất định thuộc đường tiêu hóa, theo cách làm chậm. Ví dụ về các thành phần chế phẩm kết bao mà có thể được sử dụng bao gồm các chất polyme và các chất sáp.

Các dạng liều dạng lỏng dùng đường uống bao gồm các nhũ tương, vi nhũ tương, dung dịch, huyền phù, sirô và cồn ngọt được dụng. Ngoài các hợp chất hoạt tính, các dạng liều dạng lỏng có thể chứa các chất pha loãng trợ thường được sử dụng trong lĩnh vực này như, ví dụ, nước hoặc các dung môi khác, chất làm hòa tan và chất nhũ hóa như rượu etylic, rượu isopropyl, etyl cacbonat, etyl axetat, rượu benzylic, benzyl benzoat, propylen glycol, 1,3-butylen glycol, dimetylformamit, các loại dầu (cụ thể là, dầu hạt bông, đậu phộng, ngô, mầm, ô liu, thầu dầu, và hạt vừng), glyxerol, rượu

tetrahydrofurfuryl, các polyetylen glycol và các este của axit béo chứa sorbitan, và các hỗn hợp của chúng.

Bên cạnh các chất pha loãng trợ, các chế phẩm dùng đường uống còn có thể bao gồm chất phụ trợ như các chất làm ẩm, chất nhũ hóa và chất tạo huyền phù, các chất làm ngọt, tạo hương vị, và mùi thơm.

Thuật ngữ "ngoài đường tiêu hóa," như được sử dụng ở đây, để chỉ đường sử dụng mà bao gồm tiêm và truyền trong tĩnh mạch, trong cơ, trong màng bụng, trong xương ức, dưới da, trong khớp. Dược phẩm theo sáng chế để tiêm ngoài đường tiêu hóa bao gồm các dung dịch, thể phân tán, huyền phù hoặc nhũ tương nước hoặc không nước được dụng và các bột vô trùng để hoàn nguyên thành dung dịch hoặc thể phân tán tiêm được vô trùng. Các ví dụ về các chất mang, các chất pha loãng, các dung môi hoặc các tá dược lỏng nước và không thích hợp bao gồm nước, etanol, polyol (propylen glycol, polyetylen glycol, glyxerol, và các chất tương tự), các hỗn hợp thích hợp của chúng, các loại dầu thực vật (như dầu ôliu) và các este hữu cơ tiêm được như etyl oleat. Độ chảy thích hợp có thể được duy trì, ví dụ, bằng cách sử dụng chất phủ như lexitin, bằng cách duy trì cỡ hạt cần thiết trong trường hợp các thể phân tán, và bằng cách sử dụng các chất hoạt động bề mặt.

Các dạng tiêm phóng thích chậm được bào chế bằng cách tạo các chất nền được bao vi nang chứa dược chất trong các polyme phân hủy sinh học như polylactit-polyglycolit. Tùy thuộc vào tỷ lệ của thuốc với polyme và tính chất của polyme cụ thể được sử dụng, tốc độ phóng thích dược chất có thể được kiểm soát. Ví dụ về các polyme phân hủy sinh học khác bao gồm poly(orthoeste) và poly(anhydrit). Các dạng bào chế tiêm phóng thích chậm cũng được bào chế bằng cách bắt giữ dược chất trong các hạt liposom hoặc vi nhũ tương mà tương hợp với các mô trong cơ thể.

Dạng bào chế tiêm được có thể được làm vô trùng, ví dụ, bằng cách lọc qua màng lọc giữ vi khuẩn, hoặc bằng cách đưa vào các chất khử trùng dưới dạng các dược phẩm rắn tiêm được mà có thể được hòa tan hoặc được làm phân tán trong nước vô trùng hoặc môi trường tiêm vô trùng khác chỉ trước khi sử dụng.

Các chế phẩm tiêm được, ví dụ, các huyền phù có nước hoặc dầu vô trùng tiêm được có thể được bào chế bằng cách sử dụng chất phân tán hoặc chất làm ẩm và chất

tạo huyền phù thích hợp. Chế phẩm vô trùng tiêm được cũng có thể là dung dịch, huyền phù hoặc nhũ tương vô trùng tiêm được ở trong chất pha loãng hoặc dung môi không độc, chấp nhận được ngoài đường tiêu hóa như dung dịch trong 1,3-butanediol. Trong số các tá dược lỏng và các dung môi cho phép mà được sử dụng là nước, dung dịch Ringer, dung dịch theo tiêu chuẩn của Dược điển Hoa Kỳ (U.S.P.) và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, dầu không bay hơi vô trùng thường được sử dụng làm dung môi hoặc môi trường tạo huyền phù. Để thực hiện mục đích này, dầu không bay hơi thơm dịu bất kỳ có thể được sử dụng bao gồm các mono hoặc diglyxerit tổng hợp. Ngoài ra, các axit béo như axit oleic được sử dụng trong các dạng bào chế tiêm.

Dược phẩm hoặc dạng bào chế, để sử dụng trong trực tràng hoặc âm đạo tốt hơn là dạng thuốc đạn mà có thể được bào chế bằng cách trộn các hợp chất theo sáng chế với các chất mang không kích thích thích hợp như bơ ca cao, polyetylen glycol hoặc sáp thuốc đạn mà là dạng rắn ở nhiệt độ môi trường nhưng ở dạng lỏng tại nhiệt độ cơ thể và do đó bị tan trong khoang trực tràng hoặc hậu môn và giải phóng hợp chất hoạt tính.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng ở dạng liposom. Các liposom thường thu được từ các phospholipit hoặc chất lipit khác và được tạo thành bởi các tinh thể lỏng được hydrat hóa một lớp hoặc nhiều lớp mà được phân tán trong môi trường có nước. Lipit không độc chấp nhận được về mặt sinh lý và chuyển hóa được bất kỳ có khả năng tạo thành các liposom có thể được sử dụng. Chế phẩm theo sáng chế ở dạng liposom có thể chứa, ngoài các hợp chất theo sáng chế, là các chất ổn định hóa, chất bảo quản và các chất tương tự. Các lipit được ưu tiên là các phospholipit và phosphatidylcholin (lecithin) tự nhiên và tổng hợp được sử dụng riêng rẽ hoặc vùng nhau. Các phương pháp để tạo thành các liposom là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Xem, ví dụ, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N. Y., (1976), p 33 et seq.

Các dược phẩm hoặc dạng bào chế, theo sáng chế cũng có thể chứa các chất bổ trợ như chất bảo quản, chất làm ẩm, chất nhũ hóa và chất phân tán. Việc ngăn hoạt động của vi sinh vật có thể được đảm bảo bằng nhiều chất kháng khuẩn và kháng nấm khác nhau, ví dụ, paraben, clobutanol, phenol, axit sorbic, và chất tương tự. Cũng có thể

mong muốn bao gồm các chất đẳng trương, ví dụ, đường, natri clorua và loại tương tự. Sự hấp thụ kéo dài của dạng dược phẩm tiêm được có thể thu được bằng cách sử dụng các chất làm trì hoãn sự hấp thụ, ví dụ, nhôm monostearat và gelatin.

Các dược phẩm hoặc dạng bào chế theo sáng chế có thể là các huyền phù. Các huyền phù, ngoài các hợp chất hoạt tính, còn có thể chứa các chất tạo huyền phù, ví dụ như các rượu isostearyl được etoxyl hóa, polyoxyetylen sorbitol và sorbitan este, xenluloza vi tinh thể, nhôm metahydroxit, đất sét bentonit, thạch-thạch và nhựa tragacan, và các hỗn hợp của chúng.

Các mức liều thực tế của các thành phần hoạt tính trong dược phẩm theo sáng chế có thể thay đổi để thu được lượng của (các) hợp chất hoạt tính mà có hiệu quả để đạt được sự đáp ứng trị liệu mong muốn đối với bệnh nhân, chế phẩm và chế độ sử dụng cụ thể. Mức liều dùng được chọn sẽ phụ thuộc vào hoạt tính của hợp chất cụ thể, đường sử dụng, mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh đang được điều trị, và tình trạng và lịch sử y khoa trước đây của bệnh nhân đang được điều trị. Tuy nhiên, nằm trong kỹ năng của lĩnh vực để bắt đầu các liều của hợp chất tại các mức thấp hơn yêu cầu để đạt được hiệu quả trị liệu mong muốn và để tăng dần liều dùng tới khi đạt được hiệu quả mong muốn.

Tổng liều hàng ngày của các hợp chất theo sáng chế được sử dụng cho người và động vật bậc thấp hơn có thể nằm trong khoảng từ khoảng 0,0001 đến khoảng 15 mg/kg/ngày. Đối với các mục đích sử dụng qua đường uống, liều được ưu tiên hơn có thể nằm trong khoảng từ khoảng 0,01 đến khoảng 5 mg/kg/ngày. Đối với sử dụng tại chỗ, liều được ưu tiên hơn có thể nằm trong khoảng từ 0,001 mg/kg/ngày đến khoảng 5 mg/kg/ngày. Nếu muốn, liều hàng ngày có hiệu quả có thể được chia thành nhiều liều cho các mục đích sử dụng, ví dụ từ hai đến bốn liều riêng rẽ mỗi ngày.

Dược phẩm cũng bao gồm các solvat và hydrat của hợp chất theo sáng chế. Thuật ngữ “solvat” để chỉ phức hợp phân tử của hợp chất được thể hiện bởi Công thức (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), hoặc (IIIB), bao gồm các muối hoặc hydrat được dung của chúng, với một hoặc nhiều phân tử dung môi. Các phân tử dung môi này là các phân tử thường được sử dụng trong lĩnh vực dược, mà đã biết là không độc với người nhận, ví dụ, nước, etanol, etylen glycol, (S)-propylen glycol, (R)-propylen glycol, và chất tương

tự. Thuật ngữ “hydrat” để chỉ phức hợp trong đó phân tử dung môi là nước. Các dung môi và/hoặc hydrat tốt hơn là tồn tại ở dạng tinh thể. Các dung môi khác có thể được sử dụng làm các solvat trung gian trong việc điều chế các solvat được mong muốn hơn. Các dung môi trung gian bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, metanol, methyl t-butyl ete, etyl axetat, methyl axetat, 1,4-butyne-diol, và dạng tương tự.

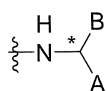
Các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại nhiều nhiều hơn một dạng tinh thể. Các đa hình của hợp chất có Công thức (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), hoặc (IIIB), và các muối của chúng (bao gồm các solvat và hydrat) tạo thành bộ phận của sáng chế và có thể được điều chế bằng cách tinh thể hóa hợp chất theo sáng chế trong các điều kiện khác nhau. Ví dụ, sử dụng các dung môi khác nhau hoặc các hỗn hợp dung môi khác nhau cho quá trình tái kết tinh; sự kết tinh tại các nhiệt độ khác nhau; nhiều chế độ làm nguội khác nhau, nằm trong khoảng từ làm nguội rất nhanh đến rất chậm trong quá trình kết tinh. Các đa hình cũng có thể thu được bằng cách gia nhiệt hoặc làm nóng chảy hợp chất của sáng chế sau đó làm nguội từ từ hoặc nhanh. Sự có mặt của các đa hình có thể được xác định bằng quang phổ học cộng hưởng từ hạt nhân mẫu (nuclear magnetic resonance - NMR) mẫu dò dạng rắn, quang phổ học hồng ngoại (IR), đo nhiệt lượng quét vi sai, nhiễu xạ bột tia X hoặc các kỹ thuật khác giống như vậy.

Sáng chế cũng bao gồm các hợp chất được đánh dấu đồng vị, mà giống với các hợp chất được mô tả bằng Công thức (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), và (IIIB) nhưng đối với thực tế là một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có khối lượng phân tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối thường được tìm thấy trong tự nhiên. Ví dụ về các đồng vị mà có thể được kết hợp vào trong hợp chất theo sáng chế bao gồm các đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, lưu huỳnh và flo, như lần lượt là ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I , ^{129}I , và ^{18}F . Các hợp chất được đánh dấu đồng vị nhất định theo sáng chế, ví dụ các hợp chất mà các đồng vị phóng xạ như ^3H và ^{14}C được đưa vào, là hữu dụng trong các thử nghiệm phân bố mô của dược chất và/hoặc chất nền. Các đồng vị triti hóa (tức là, ^3H), và cacbon-14 (tức là, ^{14}C), các đồng vị được đặc biệt ưu tiên vì tính dễ điều chế và dễ phát hiện của chúng. Ngoài ra, sự thể bằng đồng vị nặng hơn như đơteri, tức là ^2H , có thể mang lại các hiệu quả chữa bệnh nhất định nhờ độ ổn định chuyển hóa cao hơn, ví dụ, thời gian bán hủy *in vivo* tăng hoặc

1981; T. W. Greene và P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1991, và T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1999, mà được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế ở dạng đồng phân đối quang đơn hoặc là hỗn hợp của các đồng phân đối quang riêng rẽ mà bao gồm các hỗn hợp triệt quang. Phương pháp để thu được một cách ưu tiên đồng phân đối quang đơn từ hỗn hợp của các đồng phân đối quang riêng rẽ hoặc hỗn hợp triệt quang là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hóa hữu cơ. Các phương pháp này bao gồm nhưng không bị giới hạn ở sự tinh thể hóa ưu tiên của các muối không đối quang (ví dụ tartrat hoặc camphor sulfonat), sự tạo dẫn xuất cộng hóa trị bởi chất phản ứng bất đối xứng, không triệt quang sau đó là sự tách các đồng phân không đối quang tạo thành bằng các phương pháp thông thường (ví dụ phương pháp tinh thể hóa, phương pháp tách sắc ký, hoặc phương pháp chưng cất) và sự đảo ngược hóa học thành hợp chất không triệt quang, hoặc sắc ký lỏng áp suất cao/trung bình hoặc sắc ký lỏng siêu tới hạn sử dụng pha tĩnh không đối xứng. Các kỹ thuật này có thể được thực hiện trên hợp chất cuối của sáng chế hoặc trên chất trung gian bất kỳ đối với hợp chất theo sáng chế mà mang tâm lập thể. Ngoài ra, để thúc đẩy sự phân tách bằng phương pháp bất kỳ được mô tả trên đây, các hợp chất theo sáng chế hoặc các chất trung gian bất kỳ đối với hợp chất theo sáng chế mà mang tâm lập thể có thể được phản ứng thoáng qua với chất phản ứng đối xứng, được tách, và sau đó được chuyển hóa thành hợp chất không triệt quang bằng các kỹ thuật tổng hợp tiêu chuẩn.

Các đồng phân lập thể được ký hiệu là (R) hoặc (S), tùy thuộc vào cấu hình của các nhóm thế xung quanh nguyên tử cacbon bất đối xứng. Thuật ngữ (R) và (S) được sử dụng ở đây là các cấu hình như được định nghĩa trong tài liệu IUPAC 1974 *Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry*, *Pure Appl. Chem.*, (1976), 45: 13-30. Cụ thể là, hóa học lập thể tại điểm gắn của các biến số "A" và "B"



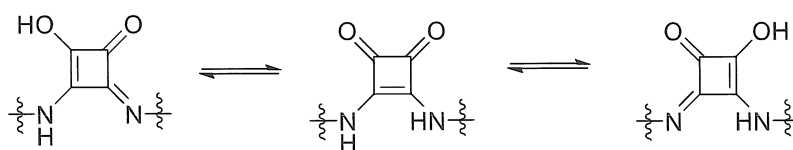
của Công thức (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), và (IIIB) có thể độc lập là (R) hoặc (S). Các đồng phân đối quang theo sáng chế được chỉ định bằng (R), (S), hoặc * về cơ bản

không chứa đồng phân đồng phân đối quang khác. “Về cơ bản không chứa” nghĩa là độ dư đồng phân đối quang lớn hơn khoảng 90%, tốt hơn là lớn hơn khoảng 95%, và tốt hơn nữa là lớn hơn khoảng 99%. Trong nội dung của độ dư đồng phân đối quang, thuật ngữ “khoảng” nghĩa là $\pm 1,0\%$. Biểu tượng * để chỉ nguyên tử cacbon bất đối xứng là hóa học lập thể (R) hoặc (S) phụ thuộc vào cấu hình của nhóm thế xung quanh nguyên tử cacbon bất đối xứng này.

Các hợp chất theo sáng chế không ký hiệu (R), (S), hoặc * có thể tồn tại ở dạng các chất triệt quang (tức là 50% (R) và 50% (S)) hoặc là hỗn hợp của hai đồng phân đối quang trong đó một đồng phân đối quang là ở lượng dư. Ví dụ, các hỗn hợp đồng phân đối quang có thể bao gồm đồng phân đối quang (R) ở 51% và đồng phân đối quang (S) ở 49% hoặc ngược lại hoặc tổ hợp bất kỳ của (R) và (S) khác với hỗn hợp triệt quang là 50% (R) và 50% (S). Sáng chế bao gồm các chất triệt quang và các hỗn hợp đồng phân đối quang của các hợp chất theo sáng chế.

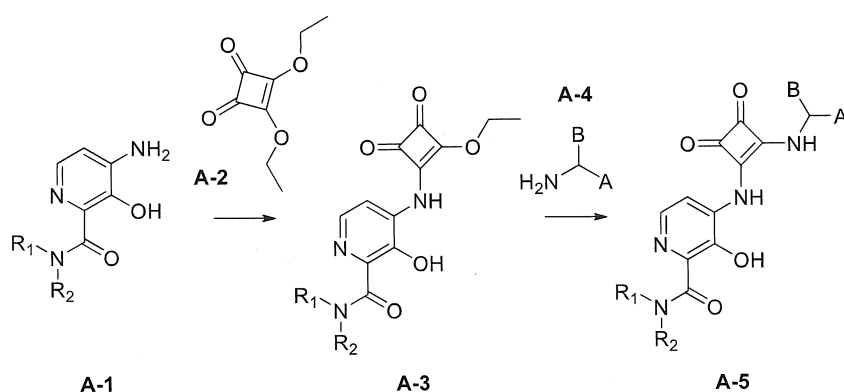
Các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở các dạng hình thể ổn định khác nhau mà có thể tách được. Tính bất đối xứng vắn xoắn do sự quay bị giới hạn quanh liên kết đơn bất đối xứng, ví dụ do sự cản trở không gian hoặc mạch vòng, có thể cho phép tách các đồng phân cấu hình khác nhau. Các hợp chất theo sáng chế còn bao gồm mỗi đồng phân cấu hình của các hợp chất có Công thức (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), (IIIB), và các hỗn hợp của chúng.

Các chất hổ biến có thể tồn tại trong hợp chất theo sáng chế và được bao gồm một cách cụ thể bên trong phạm vi của sáng chế. Thuật ngữ "chất hổ biến," như được sử dụng ở đây, nghĩa là proton nhảy từ một nguyên tử của phân tử sang nguyên tử khác của cùng phân tử trong đó hai hoặc nhiều hợp chất phân biệt về mặt cấu trúc là cân bằng với nhau. Các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng các chất hổ biến. Sáng chế dự tính cả các chất hổ biến do proton nhảy từ một nguyên tử sang nguyên tử khác của cùng phân tử tạo thành hai hoặc nhiều hợp chất phân biệt mà cân bằng với nhau. Cụ thể, gốc bis(amino)xyclobut-3-en-1,2-dion được chứa bên trong hợp chất theo sáng chế có thể hổ biến hóa như được thể hiện dưới đây và được bao gồm bên trong phạm vi của sáng chế.



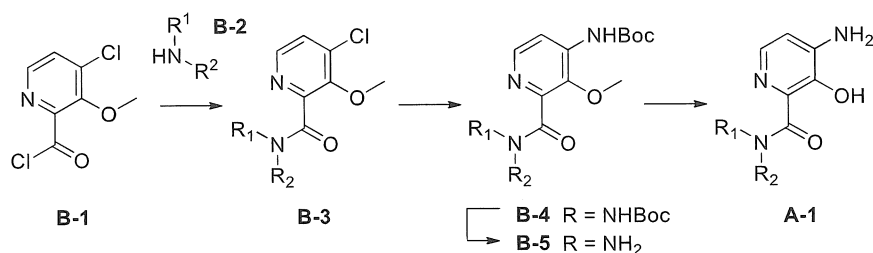
Các hợp chất theo sáng chế hoặc các muối được dụng của chúng, có thể được điều chế theo các Sơ đồ phản ứng và các Ví dụ được bộc lộ dưới đây. Trừ khi được chỉ ra là khác, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , m , n , A , B , X , R_A , R_B và R_C trong các Sơ đồ là như được định nghĩa ở Công thức (IA) và (IB) của phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế trên đây. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ hiểu rằng các ký hiệu, chỉ số trên và chỉ số dưới được sử dụng trong các sơ đồ, phương pháp và ví dụ được sử dụng thuận tiện cho việc biểu diễn và/hoặc để phản ánh thứ tự trong đó chúng được đưa vào trong các sơ đồ, và không nhằm mục đích nhất thiết phải tương ứng với các ký hiệu, chỉ số trên hoặc chỉ số dưới trong các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo. Các sơ đồ là đại diện của các phương pháp hữu hiệu trong việc tổng hợp các hợp chất theo sáng chế. Chúng không nhằm giới hạn phạm vi sáng chế theo cách bất kỳ. Sự phân tách và tinh chế các sản phẩm được thực hiện bằng các quy trình chuẩn đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

Sơ đồ A



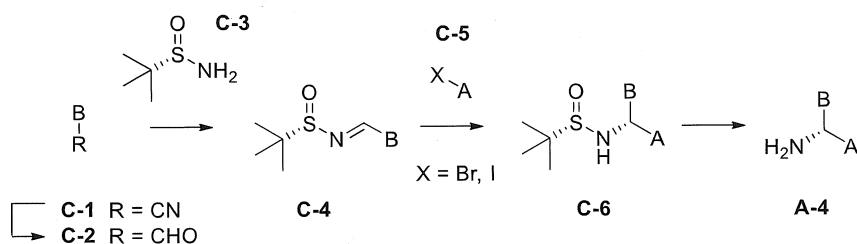
Các hợp chất có Công thức (IA) và (IB) có thể được điều chế như được mô tả trong Sơ đồ A. Sự thể thom ái nhân giữa amino pyridin A-1 (được điều chế như được mô tả trong Sơ đồ B) và 3,4-dietoxycyclobut-3-en-1,2-dion (A-2) có bán sẵn thu được các hợp chất có Công thức A-3. Sự thể thom ái nhân thứ hai giữa A-3 và amin A-4 (được điều chế như được mô tả trong các Sơ đồ C-G) thu được các hợp chất có Công thức A-5.

Sơ đồ B



Các hợp chất có công thức A-1 được sử dụng trong Sơ đồ A có thể được điều chế như được mô tả trong Sơ đồ B. Sự amit hóa giữa 4-clo-3-metoxypicolinoyl clorua (B-1) có bán sẵn và amin B-2 có bán sẵn trong các điều kiện bazơ tạo ra các hợp chất có Công thức B-3. Sự ghép cặp Buchwald giữa B-3 và tert-butyl cacbammat thu được các hợp chất có Công thức B-4, mà có thể cho qua các điều kiện axit để loại bỏ nhóm Boc và tạo ra các hợp chất có Công thức B-5. Sự khử metyl hóa của B-5 dẫn đến các hợp chất có Công thức A-1.

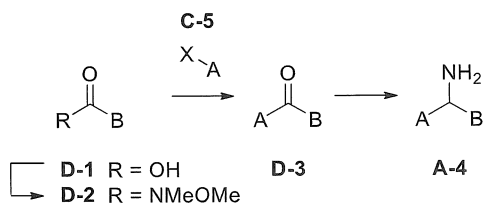
Sơ đồ C



Các hợp chất có Công thức A-4 được sử dụng trong Sơ đồ A nơi mà các amin được làm giàu đồng phân đối quang có thể được điều chế như được mô tả trong Sơ đồ C. sự ngưng tụ được trung gian bởi titan (IV) ethoxit của aldehyt C-2 (có bán sẵn hoặc thu được qua sự khử của nitril C-1 tương ứng có bán sẵn hoặc được điều chế từ các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật) với (S)-2-metylpropan-2-sulfinamit (C-3) tạo ra các hợp chất có Công thức C-4. Sự kim loại hóa của các heteroaryl halogenua C-5 trong đó X là iốt hoặc brom tạo ra sự bổ sung chọn lọc không đối quang cao vào C-4 để thu được các sulfonamit có Công thức C-6 ở dạng chất đồng phân không đối quang chính. Sự loại bỏ sau đó của chất phụ trợ bất đối xứng trong các điều kiện axit dẫn đến các hợp chất có Công thức A-4. Hóa học lập thể tuyệt đối của các amin A-4 có thể được tạo ra bằng các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh

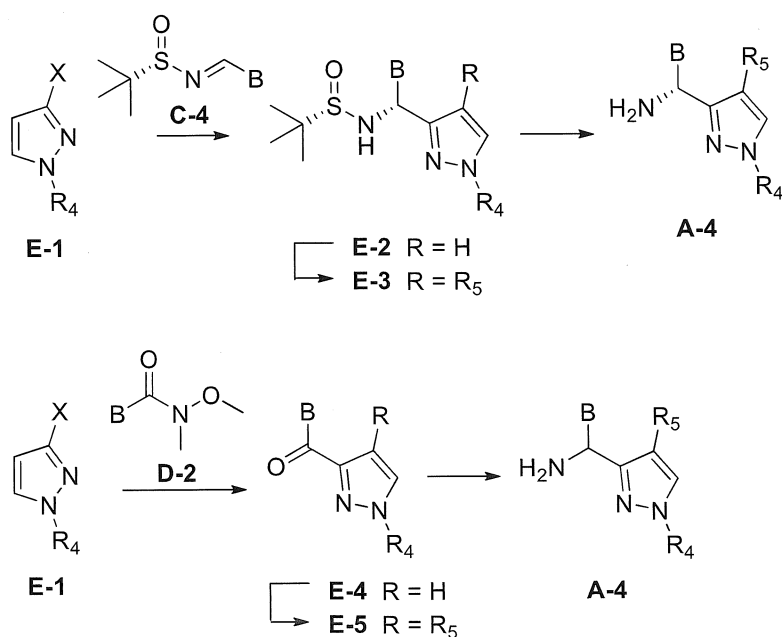
vực kỹ thuật bao gồm phân tích amit của Mosher và tinh thể học tia X tinh thể đơn, hoặc thu được bằng chất tương tự các hợp chất đã biết.

Sơ đồ D



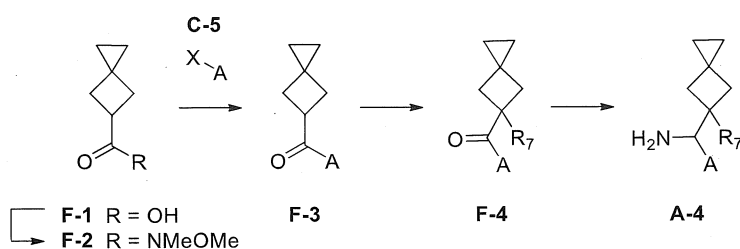
Các hợp chất có Công thức A-4 được sử dụng trong Sơ đồ A trong đó các amin là hỗn hợp triệt quang hoặc hỗn hợp không đối quang có thể được điều chế như được mô tả trong Sơ đồ D. Các axit carboxylic có công thức D-1 (có bán sẵn hoặc được điều chế như được mô tả trên đây) có thể được chuyển hóa thành amit Weinreb D-2 tương ứng bởi sự ngưng tụ trung gian bởi HATU với metoxy methylamin. Sự kim loại hóa của heteroaryl halogen C-5 trong đó X là iốt hoặc brom sau đó là sự phản ứng với D-2 thu được các xeton có Công thức D-3. Sự amin hóa khử của D-3 với amoniac trong metanol thu được các hợp chất có Công thức A-4 ở dạng hỗn hợp triệt quang hoặc hỗn hợp không đối quang.

Sơ đồ E



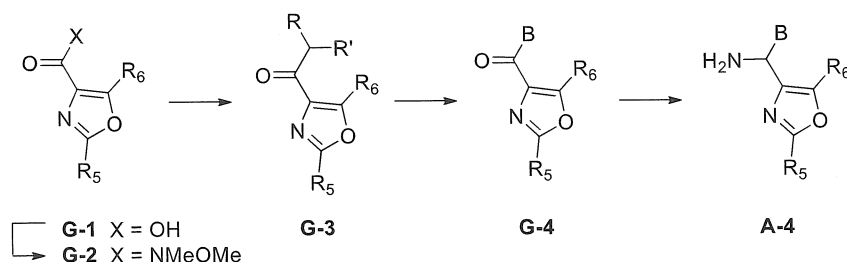
Theo cách khác, các hợp chất có Công thức A-4 trong đó biến số A của Công thức (IA) hoặc (IB) được xác định là pyrazol được thể có thể được điều chế từ các 3-halo-1-alkylpyrazol E-1 (R_4 = alkyl và X = Bromo hoặc Iodo) như được mô tả trong Sơ đồ E. Sự kim loại hóa của E-1 và sự bổ sung của nó vào sulfinamin C-4 hoặc amit Weinreb D-2 thu được các sản phẩm cộng có Công thức E-2 hoặc E-4, tương ứng. Sự đặt của nhóm thế R_5 có thể được hoàn thành bằng sự thế thơm ái điện tử hoặc bằng sự phản ứng với NIS và sau đó là phản ứng ghép cặp chéo được trung gian bởi kim loại của iodu thu được tạo thành các hợp chất E-3 hoặc E-5. Chất phụ trợ bất đối xứng của E-3 sau đó có thể được loại bỏ trong các điều kiện axit để tạo thành các hợp chất có Công thức A-4. Sự amin hóa khử của E-5 với amoniac trong metanol thu được các hợp chất có Công thức A-4.

Sơ đồ F



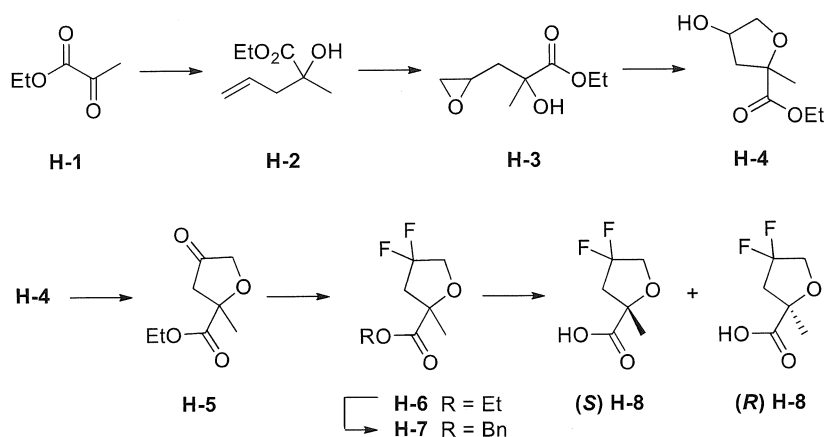
Các hợp chất có Công thức A-4 được sử dụng trong Sơ đồ A trong đó biến số A của Công thức (IA) hoặc (IB) được xác định là 5-methylspiro[2.3]hexan-5-yl có thể được điều chế như được mô tả trong Sơ đồ F. Axit spiro[2.3]hexan-5-carboxylic (F-1) có bán sẵn được chuyển hóa thành amit Weinreb F-2 tương ứng bằng sự ngưng tụ được trung gian bởi HATU với metoxy methylamin. Sự kim loại hóa của heteroaryl halogenua C-5 trong đó X là iốt hoặc brom sau đó là sự phản ứng với F-2 thu được các xeton có Công thức F-3. Sự alkyl hóa sau đó của F-3 sử dụng alkyl halogenua (như iodometan hoặc iodoetan) và bazơ thích hợp sau đó là sự amin hóa khử sử dụng amoniac trong metanol thu được các hợp chất có Công thức A-4 ở dạng hỗn hợp triệt quang.

Sơ đồ G



Các hợp chất có Công thức A-4 được sử dụng trong Sơ đồ A trong đó biến số A của Công thức (IA) hoặc (IB) được xác định là oxazol được thế đôi tại 2,5 có thể được điều chế như được mô tả trong Sơ đồ G. Các axit cacboxylic có Công thức G-1, có bán sẵn hoặc được điều chế từ các phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật, có thể được ngưng tụ với metoxy metylamin trong sự có mặt của HATU để tạo ra các amit Weinreb có Công thức G-2. Hợp chất G-2 có thể được phản ứng với chất phản ứng Grignard (như isopropyl magie bromua hoặc xyclopentyl magie bromua) để tạo thành các xeton có Công thức G-3 trong đó R và R' là metyl hoặc R và R' cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng C₃₋₅xycloalkan. Sự alkyl sau đó của G-3 sử dụng alkyl halogenua (như iodometan hoặc iodoetan) và bazơ thích hợp sau đó là sự amin khử sử dụng amoniac trong metanol thu được các hợp chất có Công thức A-4 ở dạng hỗn hợp triệt quang.

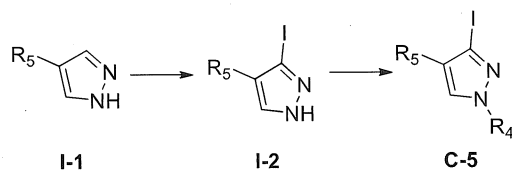
Sơ đồ H



Axit carboxylic cụ thể D-1 được sử dụng trong Sơ đồ D trong đó biến số B của Công thức (IA) hoặc (IB) được xác định là (S) hoặc (R)-4,4-diflo-2-metyltetrahydrofuran-2-yl có thể được điều chế như được mô tả trong Sơ đồ H. Sự allyl

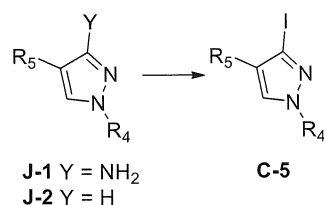
hóa được trung gian bởi titan (IV) clorua của ethyl 2-oxopropanoate (H-1) có bán sẵn với allyltrimethylsilan tạo thành ethyl 2-hydroxy-2-methylpent-4-enoat (H-2). Sự epoxit hóa của alken đầu cùng của H-2 sử dụng axit 3-cloperbenzoic sau đó là sự hóa vòng nội phân tử được trung gian bởi magie bromua tạo ra ethyl 4-hydroxy-2-metyltetrahydrofuran-2-cacboxylat (H-4). Sự oxy hóa sau đó của rượu bậc hai sử dụng pyridinium clochromat sau đó là sự flo hóa sử dụng diethylamino lưu huỳnh trifluorua thu được ethyl 4,4-diflo-2-metyltetrahydrofuran-2-cacboxylat (H-6). Este H-6 được trao đổi este với benzyl este H-7 mà sau đó được phân tích bằng cách sử dụng HPLC bất đối xứng. Sự xà phòng hóa sau đó của este thu được các đồng phân đối quang riêng rẽ H-8 mà có thể được sử dụng trong Sơ đồ D. Hóa học lập thể tuyệt đối của H-8 được thiết lập bởi tinh thể học tia X đơn tinh thể (xem Fig. 3).

Sơ đồ I



Các 3-iodopyrazol được thế đôi tại 1,4 mà có thể được sử dụng trong các phương pháp luận tổng hợp được mô tả trong các Sơ đồ C, D, và F có thể được điều chế như được mô tả trong Sơ đồ I. Sự iốt hóa của các pyrazol được thế tại 4 có bán sẵn (I-1) sử dụng NIS tạo ra các hợp chất có Công thức I-2. Sự N-alkyl hóa tiếp theo của I-2 với alkyl halogenua (ví dụ iodometan, iodoetan) sau đó là sự tách các đồng phân vùng bằng sắc ký thu được các hợp chất có Công thức C-5 mà có thể được sử dụng trong các phương pháp luận tổng hợp được mô tả trong các sơ đồ trên đây.

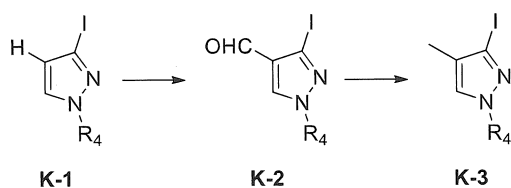
Sơ đồ J



Theo cách khác, các 3-iodopyrazol được thế đôi tại 1,4 mà có thể được sử dụng trong các phương pháp luận tổng hợp được mô tả trong các Sơ đồ C, D, và F có thể

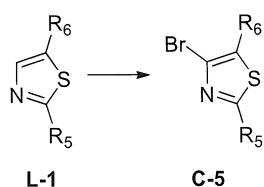
được điều chế như được mô tả trong Sơ đồ J. Các 3-aminopyrazol được thế đôi tại 1,4 (J-1) có thể được chuyển hóa thành các hợp chất có Công thức C-5 qua phản ứng Sandmeyer sử dụng natri nitrit và kali iodua. Các hợp chất có Công thức C-5 cũng có thể được điều chế qua sự iốt hóa trực tiếp các pyrazol được thế đôi tại 1,4 J-2 có bán sẵn sử dụng NIS.

Sơ đồ K



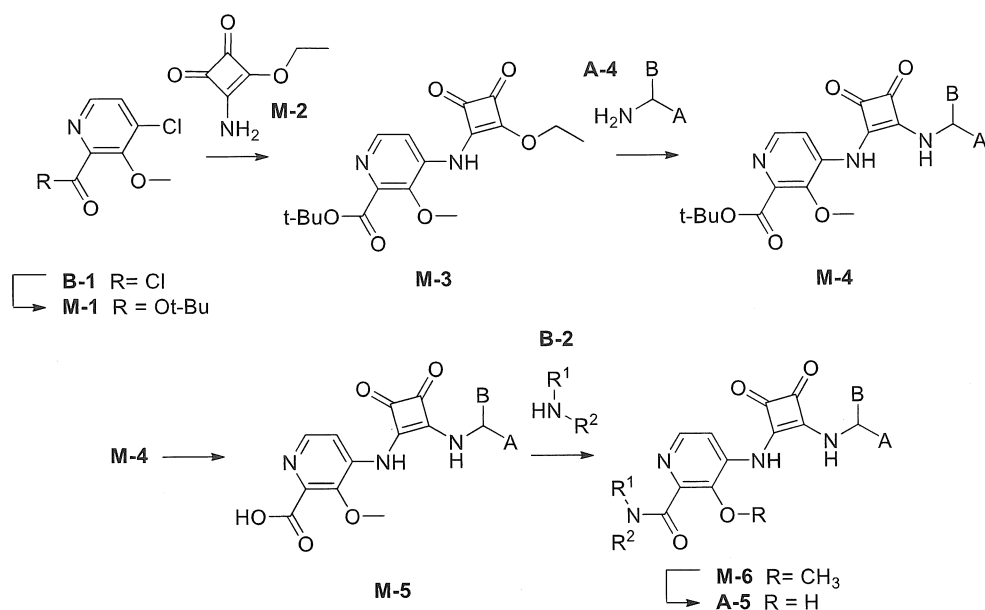
Theo sự thay đổi khác, các 3-iodopyrazol được thế đôi tại 1,4 được sử dụng trong Sơ đồ C-D và Sơ đồ F có thể được điều chế như được mô tả trong Sơ đồ K, cụ thể là $R_4 = R_5 = \text{metyl}$. 3-Iodo-1-metyl-1*H* pyrazol, K-1 có thể được formyl hóa theo cách đồng phân vùng với chất phản ứng Vilsmeier để thu được 3-iodo-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-carbaldehyt (K-2), mà đến lượt nó có thể được khử (TFA, trietylsilan) để thu được 3-iodo-1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol, K-3.

Sơ đồ L



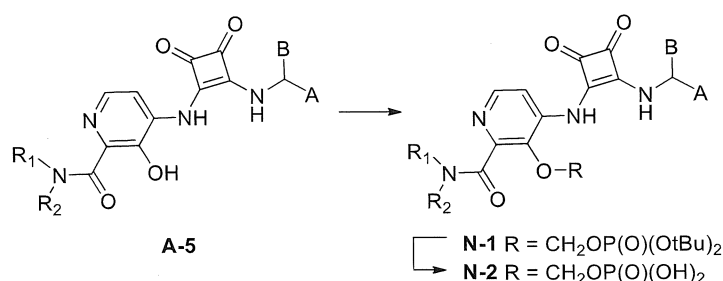
Các 4-bromothiazol được thế đôi tại 2,5 được sử dụng trong Sơ đồ C-D và Sơ đồ F có thể được điều chế như được mô tả trong Sơ đồ L. Sự brom hóa các thiazol được thế đôi tại 2,5 L-1 có bán sẵn sử dụng NBS thu được các hợp chất có Công thức C-5.

Sơ đồ M



Theo cách khác, các hợp chất có Công thức (IA) và (IB) có thể được điều chế như được mô tả trong Sơ đồ M. sự este hóa của 4-clo-3-metoxypicolinoyl clorua (B-1) có bán sẵn trong các điều kiện bazơ tạo ra tert-butyl 4-clo-3-metoxypicolinat (M-1). Sự ghép cặp Buchwald giữa M-1 và 3-amino-4-ethoxycyclobut-3-en-1,2-dione (M-2) có bán sẵn sau đó là sự thế thơm ái nhân với các amin A-4 dẫn đến các hợp chất M-4. Sự thủy phân este trong các điều kiện axit sau đó là sự amit hóa được trung gian bởi HATU với các amin B-2 và sự O-khử methyl sử dụng magie bromua thu được các hợp chất có công thức A-5.

Sơ đồ N



Các hợp chất có Công thức (IA) và (IB) trong đó R_3 là $-\text{CH}_2\text{OP(O)(OH)}_2$ có thể được điều chế như được mô tả trong Sơ đồ N. Sự alkyl hóa của các hợp chất có công thức A-5 với di-tert-butyl (clometyl) phosphat có bán sẵn trong các điều kiện bazơ tạo

thành N-1. Sự phân tách tiếp theo của các nhóm bảo vệ tert-butyl este trong các điều kiện axit hoặc trung tính dẫn đến hợp chất N-2.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được hiểu rõ ràng hơn bằng sự tham chiếu đến các ví dụ sau đây, mà chỉ đơn thuần được bao gồm cho mục đích minh họa các khía cạnh và các phương án nhất định của sáng chế, và không nhằm để giới hạn sáng chế. Phần sau đây minh họa sự tổng hợp các hợp chất khác nhau theo sáng chế. Các hợp chất khác nằm trong phạm vi của sáng chế có thể được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp được minh họa trong phần Ví dụ này và các sơ đồ, một mình hoặc kết hợp với các kỹ thuật thường đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật.

Các thí nghiệm thường được thực hiện trong điều kiện khí quyển trơ (nitơ hoặc argon), cụ thể trong các trường hợp mà các chất phản ứng nhạy oxy hoặc ẩm độ hoặc các chất trung gian được sử dụng. Các dung môi và các chất phản ứng có bán sẵn thường được sử dụng mà không tinh chế thêm, bao gồm các dung môi khan khi thích hợp. Số liệu phổ khối được báo cáo từ thiết bị đo kiểm sắc ký lỏng- phổ khối (LCMS), sự ion hóa hóa học ở áp suất khí quyển (APCI) hoặc sắc ký khí-phổ khối (GCMS). Các sự nhảy hóa học đối với số liệu cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) được biểu diễn theo phần triệu (ppm, δ) được tham chiếu đến các đỉnh dư từ các dung môi được sử dụng. Các hằng số ghép cặp (giá trị J) được báo cáo theo Hertz. Đối với các quy trình tham chiếu sự tổng hợp trong các Ví dụ khác, các điều kiện phản ứng (độ dài phản ứng và nhiệt độ) có thể thay đổi. Nói chung, các phản ứng được theo sau bởi phép sắc ký lớp mỏng hoặc phổ khối, và được thực hiện để phân tích khi thích hợp. Sự tinh chế có thể thay đổi giữa các thí nghiệm: nói chung, các dung môi và tỉ lệ các dung môi được sử dụng cho các chất rửa giải/gradient được chọn để tạo ra các Rf hoặc thời gian lưu (RetT) thích hợp.

Các hợp chất theo sáng chế được đặt tên bằng Chemdraw Professional phiên bản 16.0 hoặc các tên được cho mà rõ ràng là thống nhất với danh pháp Chemdraw.

Các từ viết tắt sau đây được sử dụng ở đây: DCM: diclometan; DAST: (diethylamino)lưu huỳnh triflorua; DEA, diethylamin; DIPEA: diisopropyletylamin; DMF: dimetylformamit; EtOAc: etyl axetat; EtOH: etanol; HATU: 1-[bis(dimethylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxit

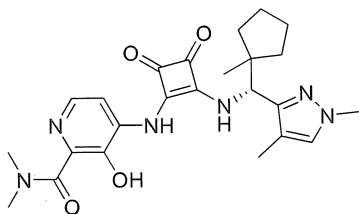
hexaflophosphat; IPA: rượu isopropyl; HPLC: sắc ký lỏng cao áp; LHMDs: lithi hexametyldisilazit; MeOH: metanol; MTBE: metyl tert-butyl ete; NMM: *N*-metylmorpholin; NIS: *N*-iodosuccinimit; PCC: pyridinium clochromat; PE: ete dầu mỏ; SFC: sắc ký lỏng siêu tới hạn; TBAI: tetrabutyl amoni iodua; TEA: trietylamin; TFA: axit trifloaxetic; và THF: tetrahydrofuran.

Các phương pháp SFC sau đây được sử dụng. Phương pháp SFC A: Tech OD-H bất đối xứng 250 mm x 4,6 mm x 5 μ m, 5 đến 60% NH_4^+ 0,2% (7 N trong MeOH) trong EtOH, 3,0 mL/phút. Phương pháp SFC B: Chiralpak AD-3 50 mm x 3 mm x 3 μ m, 5 đến 40% DEA 0,05% trong EtOH, 2,5 mL/phút, 40°C. Phương pháp SFC C: Chiralcel OD 250 mm x 4,6 mm x 5 μ m, 5 đến 60% NH_4^+ 0,2% (7 M trong MeOH) trong EtOH, 3,0 mL/phút. Phương pháp SFC D: Chiralpak AD-3 150 mm x 4,6 mm x 3 μ m, 5 đến 40% DEA 0,05% trong EtOH, 2,5 mL/phút, 40°C. Phương pháp SFC E: Chiralcel OJ-H 150 mm x 4,6 mm x 5 μ m, 5 đến 40% DEA 0,05% trong EtOH, 2,5 mL/phút, 40°C. Phương pháp SFC F: Chiralcel OD-3 100 mm x 4,6 mm x 3 μ m, 5 đến 40% DEA 0,05% trong EtOH, 2,8 mL/phút, 40°C. Phương pháp SFC G: Chiralpak AD-3 150 mm x 4,6 mm x 3 μ m, 5 đến 40% DEA 0,05% trong IPA, 2,5 mL/phút, 40°C. Phương pháp SFC H: Chiralcel OD-3 150 x 4,6 mm I.D. 3 μ m, 5 đến 40% DEA 0,05% trong EtOH, 2,5 mL/phút, 40°C. Phương pháp SFC I: REGIS (s,s) WHELK-O1 250 mm x 30 mm x 5 μ m 40% DEA 0,05% trong EtOH, 2,5 mL/phút, 35°C. Phương pháp SFC J: Chiralpak AS-3 150 x 4,6 mm x 3 μ m, 5 đến 40% DEA 0,05% trong EtOH, 2,5 mL/phút, 35°C. Phương pháp SFC K: Chiralpak AS-3 100 x 4,6 mm x 3 μ m, 5 đến 40% DEA 0,05% trong EtOH, 2,8 mL/phút, 40°C. Phương pháp SFC L: Lux Amyloza W-1, 250 mm x 4,6 mm, 5 μ m, 5 đến 60% NH_3 0,2% trong EtOH, 3 mL/phút. Phương pháp SFC M: Lux xenluloza, 150 mm x 4,6 mm, 3 μ m, 5 đến 40% MeOH, 2 mL/phút. Phương pháp SFC N: Chiralpak AD-3 150 mm x 4,6 mm x 3 μ m, 5 đến 40% etanolamin 0,1% trong EtOH, 2,5 mL/phút.

Các phương pháp HPLC sau đây được sử dụng. Phương pháp HPLC A: Chiralcel OD-RH, 150 mm x 4,6 mm x 5 μ m, 10 đến 80% MeCN trong TFA 0,069% trong H_2O , 0,8 mL/phút, 30°C. Phương pháp HPLC B: Chiralpak AS-RH, 150 mm x 4,6 mm x 5 μ m, 10 đến 80% MeCN trong TFA 0,069% trong H_2O , 0,8 mL/phút, 30°C.

Ví dụ 1

(*R*)-4-((2-(((1,4-Dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit



Bước 1A. 1-Methylxyclopentan-1-cacbonitril

Dung dịch của LHMDs (280 mL, 280 mmol, dung dịch 1M trong THF) tại -70°C được bổ sung theo giọt dung dịch của xyclopentancacbonitril (26,67 g, 280,3 mmol) trong THF (20 mL) qua 15 phút. Sau khi khuấy trong 30 phút, iodometan (59,7 g, 26,2 mL, 420 mmol) được bổ sung theo giọt, và phản ứng được phép làm ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh và được khuấy trong 16 giờ. Dung dịch màu vàng tạo thành được làm nguội đến 0°C và được dừng bằng dung dịch NH₄Cl nước bão hòa (200 mL) và nước (100 mL). Hỗn hợp được chiết bằng MTBE (2,5 L x 2), và các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (1 L), được làm khô qua Na₂SO₄, và được lọc. Chất lọc được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế hai lần sử dụng sắc ký cột silica gel (100% ete dầu mỏ) để thu được 60 g (65%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng dầu màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2,20–2,10 (m, 2H), 1,90–1,70 (m, 4H), 1,65–1,55 (m, 2H), 1,41 (s, 3H).

Bước 1B. 1-Methylxyclopentan-1-carbaldehyt

Dung dịch của DIBAL-H (824 mL, 824 mmol, 1 M trong toluen) tại -65°C được bổ sung theo giọt dung dịch của 1-methylxyclopentan-1-cacbonitril (30 g, 275 mmol) trong DCM (30 mL). Hỗn hợp này được khuấy tại cùng nhiệt độ trong 30 phút. Phản ứng được dừng bằng dung dịch NH₄Cl nước bão hòa (1 L) tại -40°C và được khuấy mạnh tại 25°C trong 10 phút. Hỗn hợp được pha loãng với DCM (1 L), và sau đó được lọc và các chất rắn được rửa bằng DCM (500 mL x 3). Chất lọc kết hợp được rửa bằng nước muối (1 L), được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô trong chân không để thu được hợp chất theo tiêu đề ở dạng dung dịch trong DCM/toluen (3/2, 2 L). Dung

dịch này được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm giả định là hiệu suất định lượng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,59 (s, 1H), 2,15–2,01 (m, 2H), 1,80–1,75 (m, 4H), 1,55–1,45 (m, 2H), 1,25 (s, 3H).

Bước 1C. (*S,E*)-2-Metyl-*N*-((1-metylxcyclopentyl)metylen)propan-2-sulfinamit

Dung dịch của 1-metylxcyclopentan-1-carbaldehyt (30,8 g, 275 mmol) trong DCM/toluen (3/2, 2,0 L) tại 20°C được bổ sung titan (IV) ethoxit (163 g, 717 mmol). Phản ứng được khuấy trong 20 phút, và sau đó (*S*)-2-metylpropan-2-sulfinamit (33,3 g, 275 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp tạo thành được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 16 giờ. Phản ứng được dừng bằng nước (250 mL). Hỗn hợp được lọc và các chất rắn được rửa bằng THF (3 L x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (100% ete dầu mỏ) để thu được 44,89 g (38%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS m/z 216,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,94 (s, 1H), 1,93–1,85 (m, 2H), 1,80–1,60 (m, 4H), 1,55–1,45 (m, 2H), 1,21 (s, 3H), 1,20 (s, 9H).

Bước 1D. 3-Iodo-1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol

Đường A

3-Iodo-1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol. Dung dịch của 1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-amin (1,0 g, 8,6 mmol) trong HCl đặc (7,15 mL) tại 0°C được bổ sung dung dịch của natri nitrit (1,22 g, 17 mmol) trong nước (1,78 mL) qua 5 phút. Dung dịch kali iodua (3,57 g, 21,5 mmol) trong nước (3,6 mL) sau đó được bổ sung theo giọt qua 5 phút. Hỗn hợp được khuấy tại 0°C trong 30 phút, và sau đó được làm ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với THF (8 mL) và nước (8 mL), và được chiết bằng EtOAc (30 mL x 4). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ nước bão hòa (30 mL x 2) sau đó là nước (30 mL) và nước muối (30 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (0 đến 60% EtOAc trong heptan) để thu được 988 mg (52%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS m/z 223,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,05 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,98 (s, 3H).

Đường B

Bước 1. 3-Iodo-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-carbaldehyt. POCl_3 (45,0 mL, 481 mmol) được bổ sung vào dung dịch của 3-iodo-1-metyl-1*H*-pyrazol (25 g, 120,2 mmol) trong DMF (150 mL) tại 0°C. Sau 10 phút, phản ứng được gia nhiệt đến 65°C trong 18 giờ. Dung dịch NaH_2PO_4 (50 g trong 200 mL) được bổ sung vào phản ứng từ từ, đảm bảo nhiệt độ được giữ giữa 25-35°C và pH không lớn hơn 4. Sau khi bổ sung, phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 45 phút và sau đó tạo thành bazơ bằng cách bổ sung cẩn thận Na_2CO_3 bão hòa. Hỗn hợp có nước được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô và được lọc. Chất lọc được cô. Dầu màu vàng tạo thành được tái kết tinh từ EtOAc/heptan để thu được 28,4 g (88%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng chất rắn màu nâu vàng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,67 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 4,00 (s, 4H).

Bước 2. 3-Iodo-1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol. Triethylsilan (5,08 mL, 0,32 mmol) và TFA (1,36 mL, 0,18 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp của 3-iodo-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-carbaldehyt (1,0 g, 0,042 mmol) trong clobenzen (10 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 50°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và NaHCO_3 nước bão hòa được bổ sung. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được lọc. Chất lọc được cô và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (EtOAc/heptan) để thu được 0,64 g (68%) hợp chất theo tiêu đề. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,08 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).

Đường C

Bước 1: 3-Iodo-4-metyl-1*H*-pyrazol. NIS (2196,0 g, 9,76 mol) được bổ sung theo phần vào dung dịch của 4-metyl-1*H*-pyrazol (800,0 g, 9,76 mol) trong DMF (5 L) giữ nhiệt độ dưới 25°C. Hỗn hợp được khuấy tại 25°C trong 20 giờ. Hai mẻ được kết hợp. Các hỗn hợp kết hợp này được rót vào trong nước (20 L) và sau đó được chiết bằng MTBE (5 L x 5). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (5 L x 3), được làm khô qua Na_2SO_4 và được lọc. Chất lọc được cô trong chân không, và cặn được tán nhỏ bằng ete dầu mỏ/EtOAc (5 L, 10: 1). Huyền phù được khuấy tại 16°C trong 2 giờ và sau đó được lọc. Chất rắn thu được được làm khô trong chân không để thu được 1280,0

g (32%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,42 (s, 1H), 2,07 (s, 3H).

Bước 2. 3-iodo-1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol. Huyền phù của 60% NaH trong dầu khoáng (165,0 g, 4,12 mol) trong THF khan (4,5 L) được bổ sung hỗn hợp của 3-iodo-4-metyl-1*H*-pyrazol (710,0 g, 3,41 mol) trong THF khan (1,5 L) theo giọt tại 0°C. Hỗn hợp được khuấy tại 10°C trong 1 giờ. Iodometan (496,0 g, 3,49 mol) được bổ sung theo giọt vào hỗn hợp tại 0°C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy tại 20°C trong 16 giờ. Phản ứng được dừng bằng nước (4,5 L) và được chiết bằng EtOAc (2,5 L x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 và được lọc. Chất lọc được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (ete dầu mỏ:EtOAc = 10:1 đến 1:1) để thu được hai phân đoạn. Phân đoạn thứ nhất (150 g) được pha loãng với ete dầu mỏ (200 mL) và được khuấy tại 10°C trong 30 phút. Huyền phù được lọc. Chất rắn được rửa bằng ete dầu mỏ (100 mL) và được làm khô trong chân không để thu được 100,0 g hợp chất theo tiêu đề ở dạng chất rắn màu trắng. Chất lọc được cô trong chân không, được kết hợp với phân đoạn thứ hai (1300 g), và được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (ete dầu mỏ: EtOAc = 10: 1 đến 1:1) để thu được hợp chất mong muốn bổ sung (500,0 g). Hợp chất này được pha loãng với ete dầu mỏ (800 mL) và được khuấy tại 10°C trong 30 phút. Huyền phù được lọc. Bánh lọc được rửa bằng ete dầu mỏ (500 mL) và được làm khô trong chân không để thu được 440,0 g hợp chất theo tiêu đề ở dạng chất rắn màu trắng. Tổng hiệu suất là 540 g (35,6%). LCMS m/z 222,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,04 (s, 1 H), 3,86 (s, 3H), 1,97 (s, 3 H).

Bước 1E. (*S*)-*N*-((*R*)-(1,4-Dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit

3-Iodo-1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol (33 g, 148,6 mmol) trong THF (50 mL) được bổ sung qua 1 giờ vào dung dịch của 1,0 M $i\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ trong THF (189 mL, 189 mmol) duy trì nhiệt độ bên trong tại 0-5°C trong điều kiện nitơ. Sau 1 giờ, (*S,E*)-2-metyl-*N*-((1-metylxcyclopentyl)metylen)propan-2-sulfinamit (20 g, 92,85 mmol) trong THF (50 mL) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy tại 25°C trong 18 giờ. Phản ứng được làm nguội đến 0°C và axit axetic 10% được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách và được cô một phần. MTBE và nước được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong 10 phút và các lớp

được tách. Lớp hữu cơ được cô để thu được hợp chất theo tiêu đề (độ tinh khiết 66%) mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 1F. (R)-(1,4-Dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)metanamin

(*S*)-*N*-((*R*)-(1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)-2-methylpropan-2-sulfonamid thô (231 g) được tạo huyền phù trong MTBE (300 mL), được làm nguội đến 10°C, và HCl đặc (38,4 mL, 2 eq) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy tại 10-20°C trong 1 giờ và sau đó được pha loãng với nước (300 mL). Các lớp được tách và lớp hữu cơ được loại bỏ. Lớp nước được tạo tính bazơ với NaOH 20% đến độ pH 11-13 và được chiết bằng MTBE (2 x 300 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được cô để thu được 120 g hợp chất theo tiêu đề ở dạng dầu. Hóa học lập thể tuyệt đối của hợp chất theo tiêu đề được ấn định dựa trên sự phân tích trạng thái chuyển tiếp mở như được mô tả trong tài liệu (Robak, M. T.; Herbage, M. A. Ellman, J. A. *Chem. Rev.* 2010, 110, 3600) và được khẳng định theo định nghĩa bởi phân tích amit của Mosher.

Bước 1G. Muối của axit (R)-(1,4-Dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)metanamin L-pyrogutamic

Axit L-pyrogutamic (77,7 g, 0,6 mol) được bổ sung vào dung dịch (R)-(1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)metanamin (100 g, 0,48 mol) trong THF (1,3 L) tại 10-20°C. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 50°C và được khuấy trong 2 giờ, sau đó được làm nguội đến 25°C qua 18 giờ. Chất rắn được lọc và được rửa bằng THF (890 mL). Chất rắn được làm khô trong chân không tại 45°C trong 6 giờ để thu được 259,6 g (88%) hợp chất theo tiêu đề. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,58 (br. s., 1H), 7,40 (s, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,87-3,84 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,27-2,14 (m, 1H), 2,12-2,02 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,70-1,48 (m, 6H), 1,42-1,31 (m, 1H), 1,08-1,02 (m, 1H), 0,97 (s, 3H). SFC bất đối xứng (phương pháp SFC M) RT = 3,81 phút, 99% ee.

Bước 1H. 4-((2-Etoxy-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamid

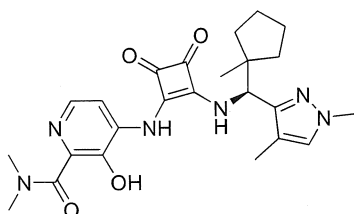
4-((2-Etoxy-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamid được điều chế như được mô tả trong WO/2010/131145.

Bước 1I. (R)-4-((2-(((1,4-Dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit

Hỗn hợp của 4-((2-etoxy-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit (180 g, 590 mmol), muối của axit (*R*)-(1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)metanamin L-pyroglutamic (209 g, 625 mmol), EtOH (1L) và DIPEA (205 mL, 1180 mmol) được khuấy tại 20-30°C trong 2 giờ. HOAc (23,8 mL, 416 mmol) được bổ sung để điều chỉnh độ pH đến 6-7. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm đến khoảng một nửa thể tích. Hỗn hợp được pha loãng với nước (3,2 L) và được khuấy trong 1,5 giờ. Chất rắn thu được được lọc, được rửa bằng nước và sau đó được làm khô trong chân không tại 40-50°C trong 20 giờ để thu được 256 g (93%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS m/z 467,4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,59 (br. s., 1H), 9,92 (br. s., 1H), 9,16 (s, 1H), 8,03–8,00 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 5,33 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,80–1,50 (m, 6H), 1,20–1,15 (m, 1H), 1,14–1,09 (m, 1H), 1,08 (s, 3H). $[\alpha]^{20}_D = -78,4$ ($c = 1,0$, MeOH). SFC bất đối xứng (phương pháp SFC N) RT = 4,77 phút, 98,5% ee. Cấu hình tuyệt đối được thiết lập bằng phân tích tia X đơn tinh thể (Fig. 1).

Ví dụ 2

(*S*)-4-((2-(((1,4-Dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit

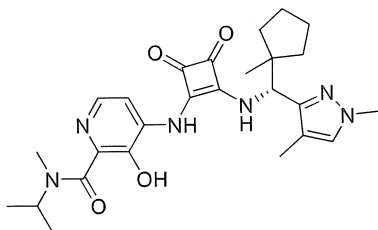


Hợp chất theo tiêu đề được điều chế tương tự như Ví dụ 1 sử dụng (*R*)-2-methylpropan-2-sulfinamit. LCMS m/z 467,4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,18 (br. s., 1H), 8,12–7,85 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 5,34 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,15 (br. s., 3H), 3,05 (br. s., 3H), 1,98 (s, 3H), 1,74–1,52 (m, 6H), 1,41–1,27 (m,

1H), 1,23–1,15 (m, 1H), 1,08 (s, 3H). $[\alpha]^{29}_D = + 88,49$ (c = 0,5, MeOH). SFC bất đối xứng (phương pháp SFC F) RT = 5,45 phút, 100% ee.

Ví dụ 3

(*R*)-4-(((2-(((1,4-Dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N*-isopropyl-*N*-methylpicolinamit



Bước 3A. 4-Clo-3-metoxypicolinoyl clorua

Dung dịch của axit 4-clo-3-metoxypicolinic (5,0 g, 30 mmol) trong DCM (59 mL) tại 0°C được bổ sung theo giọt oxalyl clorua (8,46 g, 5,71 mL, 66,6 mmol). Hỗn hợp tạo thành được làm ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh và được khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được cô trong chân không để thu được 5,49 g (100%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. Chất thô được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,43 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,71–7,51 (m, 1H), 4,01 (s, 3H).

Bước 3B. 4-Clo-*N*-isopropyl-3-metoxy-*N*-methylpicolinamit

Dung dịch của 4-clo-3-metoxypicolinoyl clorua (175 g, 0,85 mol) trong DCM (500 mL) được bổ sung Et_3N (172 g, 1,7 mol) tại 0°C. *N*-Methylpropan-2-amin (62 g, 0,85 mol) sau đó được bổ sung giữ nhiệt độ bên trong dưới 10°C. Hỗn hợp được khuấy tại 15°C trong 16 giờ. Nước (500 mL) được bổ sung, và lớp hữu cơ được tách. Lớp nước được chiết bằng DCM (200 mL x 2). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (500 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc, và được cô trong chân không để thu được 153 g (74%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng dầu màu nâu. Sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3C. *tert*-Butyl (2-(isopropyl(metyl)carbamoyl)-3-metoxypyridin-4-yl)cacbammat

Dung dịch của 4-clo-*N*-isopropyl-3-metoxy-*N*-metylpicolinamit (153 g, 0,63 mol) trong dioxan (1 L) được bổ sung NH₂Boc (88,5 g, 0,76 mol) và K₂CO₃ (130 g, 0,95 mol). Hỗn hợp được sục bằng N₂ và Pd(OAc)₂ (11,3 g, 0,05 mol) và xantphos (36,4 g, 0,063 mol) được bổ sung. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 120°C và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được làm nguội đến 20°C và được lọc qua Celite. Chất lọc được cô trong chân không. Cặn được tách phần giữa EtOAc (500 mL) và nước (500 mL). Lóp hữu cơ được tách và được rửa bằng nước muối (500 mL), được làm khô qua Na₂SO₄, và được lọc. Chất lọc được cô trong chân không, và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (50 đến 66% EtOAc trong ete dầu mỏ) để thu được 160 g (78%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng chất rắn màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,24–8,20 (m, 1H), 8,07–8,04 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,03–5,00 (m, 0,4H), 3,90 (s, 3H), 3,66–3,63 (m, 0,6H), 2,98 (s, 1,7H), 2,69 (s, 1,3H), 1,54 (s, 9H), 1,25–1,20 (m, 3H), 1,16–1,13 (m, 3H).

Bước 3D. 4-Amino-*N*-isopropyl-3-metoxy-*N*-metylpicolinamit

Dung dịch của *tert*-butyl (2-(isopropyl(metyl)carbamoyl)-3-metoxypyridin-4-yl)cacbammat (160 g, 0,50 mol) trong EtOAc (320 mL) được bổ sung HCl/EtOAc (4,0 M, 750 mL). Hỗn hợp được khuấy tại 20°C trong 4 giờ. Phản ứng được cô trong chân không để thu được 150 g (>100%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng chất rắn màu nâu. Chất thô được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3E. 4-Amino-3-hydroxy-*N*-isopropyl-*N*-metylpicolinamit

Dung dịch của 4-amino-*N*-isopropyl-3-metoxy-*N*-metylpicolinamit (150 g, 0,67 mol) trong DCM (1,5 L) được bổ sung TBAI (168 g, 0,47 mol). Hỗn hợp được làm nguội đến 0°C và dung dịch của BBr₃ (420 g, 1,68 mol) trong DCM (500 mL) được bổ sung theo giọt giữ nhiệt độ bên trong dưới 10°C. Phản ứng được khuấy tại 20°C trong 16 giờ. Phản ứng được dừng bằng dung dịch NaHCO₃ nước bão hòa (2,5 L) và được điều chỉnh độ pH đến 6~7. Lóp hữu cơ được tách và được rửa bằng nước (500 mL). Các lớp nước kết hợp được chiết ngược lại bằng DCM (1 L x 2). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được cô trong chân không, và cặn được xử lý bằng DCM : MeOH = 10:1 (2 L) trong 2 giờ. Hỗn hợp được lọc và chất lọc được cô trong chân không. Cặn được xử lý

bằng DCM : MeOH = 10:1 (600 mL) trong 1 h, và hỗn hợp được lọc. Chất lọc được cô trong chân không để thu được 140 g (99%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng chất rắn màu hồng. Chất thô được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3F. 4-((2-Etoxy-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N*-isopropyl-*N*-methylpicolinamit

Dung dịch của 4-amino-3-hydroxy-*N*-isopropyl-*N*-methylpicolinamit (140 g, 0,67 mol) trong EtOH (1,4 L) được bổ sung DIPEA (147 g, 1,14 mol) và 3,4-dietoxycyclobut-3-en-1,2-dion (159 g, 0,94 mol). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 35°C và được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và chất lọc được bảo quản để cho sử dụng sau này. Bánh lọc được hòa tan trong nước (500 mL) và được điều chỉnh độ pH đến 6 bằng HCl (dung dịch nước 1,0 M), và được chiết bằng DCM (500 mL x 2). Các chất chiết DCM kết hợp được rửa bằng nước muối (1L), được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô trong chân không. Cặn được tán nhỏ bằng MTBE (500 mL) trong 2 giờ, và sau đó được lọc để thu được 73 g (33%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng chất rắn màu vàng. Chất lỏng gốc được kết hợp với chất lọc được phân tách trước đó và được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (25 đến 50% EtOAc trong ete dầu mỏ) để thu được thêm 30 g (13%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS *m/z* 334,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13,30 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,01–7,90 (m, 2H), 5,85–5,80 (m, 0,5H), 4,95–4,88 (m, 2,5H), 3,50–3,31 (m, 1,5H), 3,03–2,95 (m, 1,5H), 1,55–1,50 (m, 6H), 1,42–1,32 (m, 3H).

Bước 3G. (*S*)-*N*-((*R*)-(1,4-Dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)-2-methylpropan-2-sulfinamit

Bình đáy trong được làm khô trong lò được nạp *i*-PrMgCl·LiCl (67 mL, 87,1 mmol, dung dịch 1,3 M trong THF). Dung dịch này được làm nguội đến 0°C, và sau đó dung dịch của 3-Iodo-1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol (15,5 g, 69,7 mmol) trong THF (90 mL) được bổ sung theo giọt qua 15 phút qua phễu bổ sung. Phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp được làm nguội trở lại đến 0°C, và (*S,E*)-2-methyl-*N*-((1-methylxyclopentyl)metylen)propan-2-sulfinamit (Bước điều chế 1C) (10,0 g, 46,4 mmol) được bổ sung theo giọt qua 5 phút. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh và được khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp phản

ứng được rót từ từ vào trong dung dịch NH_4Cl nước bão hòa (300 mL) tại 0°C . Hỗn hợp sau đó được chiết bằng EtOAc (350 mL x 2). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc và được cô trong chân không. Dầu thô được hấp thu trong MTBE (50 mL) và heptan (100 mL) để thu được dung dịch đồng nhất, mà được cô trong chân không để thu được chất rắn. Chất rắn này được tạo huyền phù trong heptan (50 mL) và sau đó được cô trong chân không. Quy trình này được lặp lại hai lần, và huyền phù cuối cùng trong heptan (50 mL) được làm nguội đến 0°C để cho phép tạo thành nhiều chất rắn hơn. Huyền phù được lọc để thu được 11,5 g (80%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS m/z 312,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,34 (s, 1H), 4,37 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,10 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,72–1,51 (m, 6H), 1,44–1,35 (m, 1H), 1,16–1,03 (m, 1H), 1,01 (d, $J = 1,8$ Hz, 12H).

Bước 3H. (R)-(1,4-Dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxyclopentyl)metanamin hydroclorua

Dung dịch của (S)-*N*-((R)-(1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxyclopentyl)metyl)-2-metylpropan-2-sulfonamid (28,7 g, 92,14 mmol) trong MeOH (150 mL) tại 5°C được bổ sung HCl (50 mL, 200 mmol, 4,0 M trong 1,4-dioxan). Sau khi khuấy trong 3 giờ tại 20°C , dung dịch được cô trong chân không để thu được hợp chất theo tiêu đề ở dạng muối HCl đơn giả định rằng hiệu suất định lượng. Sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm. LCMS m/z 191,2 $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,39 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,75–1,54 (m, 7H), 1,21–1,20 (m, 1H), 1,14 (s, 3H).

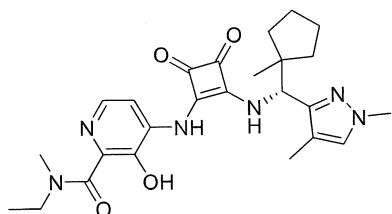
Bước 3I. (R)-4-((2-(((1,4-Dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N*-isopropyl-*N*-metylpicolinamid

Dung dịch của (R)-(1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxyclopentyl)metanamin hydroclorua (3,50 g, 14,36 mmol) trong EtOH (50 mL) tại 10°C được bổ sung DIEA (3,10 g, 4,31 mL, 24,0 mmol). Sau khi khuấy trong 20 phút, huyền phù màu vàng của 4-((2-etoxy-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N*-isopropyl-*N*-metylpicolinamid (4,0 g, 12,0 mmol) trong EtOH (100 mL) được bổ

sung, và dung dịch màu nâu thu được được khuấy tại cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Phản ứng được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (80% đến 100% EtOAc trong ete dầu mỏ). Sản phẩm thô được đồng sôi với EtOH (50 mL x 2), và huyền phù màu vàng tạo thành được cô đến ~30 mL. Thêm EtOH (10 mL) được bổ sung và huyền phù được khuấy tại 15°C trong 20 phút. Hỗn hợp được lọc và bánh lọc được rửa bằng EtOH (10 mL). Bánh lọc được thu thập và được làm khô để thu được 2,62 g (44%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS m/z 495,5 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,35 (s, 0,3H), 10,85 (s, 0,7H), 9,88 (s, 1H), 9,11 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,05–7,90 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 5,33 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,81 (s, 0,3H), 4,20 (s, 0,7H), 3,80 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,75–1,51 (m, 6H), 1,36–1,32 (m, 1H), 1,25–1,10 (m, 7H), 1,08 (s, 3H). $[\alpha]^{20}_D$ = -49,8 (c = 0,26, MeOH). Các điều kiện SFC bất đối xứng (phương pháp SFC D) RT = 4,62 phút, 100% ee.

Ví dụ 4

(*R*)-4-((2-(((1,4-Dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-*N*-etyl-3-hydroxy-*N*-methylpicolinamit



Bước 4A. 4-Clo-*N*-etyl-3-metoxý-*N*-methylpicolinamit

N-Metyletanamin (138 g, 233 mmol) và trietylamin (32,3 mL, 233 mmol) được bổ sung vào dung dịch của 4-clo-3-metoxypicolinoyl clorua (Bước điều chế 3A) (32 g, 155 mmol) trong DCM (150 mL). Hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 48 giờ và sau đó được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (0 đến 100% EtOAc trong ete dầu mỏ) để thu được 22 g (62%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng dầu màu vàng. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,25 (dd, J = 5,3, 6,8 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 3,66–3,55 (m, 1H), 3,23–3,12 (m, 1H), 3,12–2,72 (m, 3H), 1,35–1,05 (m, 3H).

Bước 4B. *tert*-Butyl (2-(ethyl(metyl)carbamoyl)-3-metoxypyridin-4-yl)cacbamamit

Dung dịch của 4-clo-*N*-etyl-3-metoxy-*N*-metylpicolinamit (21,3 g, 93 mmol) trong dioxan (120 mL) được bổ sung NH₂Boc (21,8 g, 186 mmol) và K₂CO₃ (25,7 g, 186 mmol). Hỗn hợp được bảo vệ trong điều kiện N₂ và Pd(OAc)₂ (1,05 g, 4,7 mmol) và xantphos (2,7 g, 4,7 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 120°C và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được làm nguội đến 20°C và được lọc qua Celite. Chất lọc được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (0 đến 100% EtOAc trong ete dầu mỏ) để thu được 24 g (83%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng chất rắn màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,25 (ddd, J = 5,5, 3,8, 0,6 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 5,5, 1,6 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 3,64 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 3,18 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 3,13 (s, 1,5H), 2,86 (s, 1,5H), 1,56 (s, 9H), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 1,5H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 1,5H).

Bước 4C. 4-Amino-*N*-etyl-3-metoxy-*N*-metylpicolinamit

Dung dịch của HCl/EtOAc (4,0 M, 40 mL) được bổ sung vào *tert*-butyl (2-(ethyl(metyl)carbamoyl)-3-metoxypyridin-4-yl)cacbamamit (16 g, 51,7 mmol) và hỗn hợp được khuấy tại 20°C trong 18 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không để thu được 12,71 g (100%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng chất rắn màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,00 (dd, J = 6,9, 1,5 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 6,8, 0,7 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 3,35–3,28 (m, 2H), 3,16 (s, 1,5H), 3,00 (s, 1,5), 1,33–1,17 (m, 3H).

Bước 4D. 4-Amino-*N*-etyl-3-hydroxy-*N*-metylpicolinamit

Dung dịch của 4-amino-*N*-etyl-3-metoxy-*N*-metylpicolinamit (5 g, 24 mmol) trong DCM (100 mL) được bổ sung TBAI (5,7 g, 15,5 mmol). Hỗn hợp được làm nguội đến 0°C và dung dịch của BBr₃ (23,9 g, 95,6 mmol) trong DCM (100 mL) được bổ sung theo giọt giữ nhiệt độ bên trong dưới 10°C. Phản ứng được khuấy tại 10°C trong 15 giờ. Phản ứng được dừng bằng dung dịch NaOH/MeOH nước (200 mL MeOH, 11,5 g NaOH, 50 mL nước) trong khi giữ nhiệt độ bên trong tại 0°C. Hỗn hợp được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (3 đến 9% MeOH trong DCM) để thu được 3,1 g (78%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng chất rắn màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,81 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,39 (br. s., 3H), 6,85 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 3,52–3,18 (m, 2H), 2,91 (br. s., 3H), 1,37–0,80 (m, 3H).

Bước 4E. 4-((2-Etoxy-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-*N*-etyl-3-hydroxy-*N*-metylpicolinamit

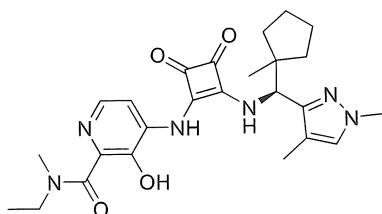
Dung dịch của 4-amino-*N*-etyl-3-hydroxy-*N*-metylpicolinamit (7,01 g, 35,9 mmol) trong EtOH (150 mL) được bổ sung K₂CO₃ (4,96 g, 35,9 mmol) và 3,4-dietoxyxyclobut-3-en-1,2-dion (9,17 g, 53,9 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 50°C và được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite và chất lọc được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (10 đến 100% DCM trong ete dầu mỏ, 0 đến 20% MeOH trong DCM) để thu được 4,77 g (42%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng dầu màu nâu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13,62 (br s, 0,5H), 13,50 (br s, 0,5H), 8,07 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 4,90 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,16 (br s, 1H), 3,62 (br s, 3H), 3,14 (br s, 1H), 1,55 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,45–1,20 (m, 3H).

Bước 4F. (*R*)-4-((2-(((1,4-Dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-*N*-etyl-3-hydroxy-*N*-metylpicolinamit

Dung dịch của 4-((2-etoxy-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-*N*-etyl-3-hydroxy-*N*-metylpicolinamit (5,92 g, 18,54 mmol) trong EtOH (140 mL) được bổ sung vào muối của axit (*R*)-(1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metanamin L-pyrogutamic (Bước điều chế 1G) (7,48 g, 22,2 mmol) và DIPEA (4,79 g, 37,1 mmol) trong EtOH (50 mL). Phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 16 giờ và sau đó hỗn hợp phản ứng được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (ete dầu mỏ/EtOAc, 1:5 đến 0:1) để thu được 4,4 g (49%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS m/z 481,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,22 (br. s., 1H), 7,94 (br. s., 1H), 7,28 (s, 1H), 5,44 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,65 (br. s., 2H), 3,28–3,06 (m, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,92–1,58 (m, 6H), 1,53–1,42 (m, 1H), 1,38–1,21 (m, 4H), 1,17 (s, 3H). [α]_D²⁶ = -77,88 (c = 0,5, MeOH). SFC bất đối xứng (phương pháp SFC F) RT = 3,52 phút, 99% ee.

Ví dụ 5

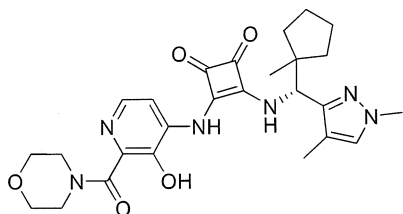
(*S*)-4-((2-(((1,4-Dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-*N*-etyl-3-hydroxy-*N*-metylpicolinamit



Hợp chất theo tiêu đề được điều chế tương tự như Ví dụ 4 sử dụng (*S*)-(1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxyclopentyl)metanamin (Ví dụ 2). LCMS m/z 481,4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,70 (br. s., 1H), 9,90 (br. s., 1H), 9,15 (br. s., 1H), 8,00 (br. s., 2H), 7,43 (s, 1H), 5,34 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,54 (br. s., 2H), 3,17 (br. s., 1H), 3,02 (br. s., 2H), 1,98 (s, 3H), 1,75–1,52 (m, 6H), 1,40–1,28 (m, 1H), 1,25–1,10 (4H), 1,08 (s, 3H). $[\alpha]^{29}_D = +80,8$ ($c = 0,5$, MeOH). SFC bất đối xứng (phương pháp SFC K) RT = 3,11 phút, 99% ee.

Ví dụ 6

(*R*)-3-(((1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxyclopentyl)metyl)amino)-4-((3-hydroxy-2-(morpholin-4-cacbonyl)pyridin-4-yl)amino)xyclobut-3-en-1,2-dion

Bước 6A. *tert*-Butyl 4-clo-3-metoxypicolinat

Dung dịch của pyridin (7,91 g, 8,05 mL, 100 mmol) và *t*-BuOH (7,90 g, 10,1 mL, 107 mmol) trong DCM (32 mL) tại 0°C được bổ sung theo giọt dung dịch 4-clo-3-metoxypicolinoyl clorua (Bước điều chế 3A) (5,49 g, 26,7 mmol) trong DCM (26,7 mL). Phản ứng được khuấy tại 0°C trong 15 phút, được làm ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh và sau đó được gia nhiệt tại hồi lưu trong 4 giờ. Dung môi được loại bỏ

trong chân không và cần được hòa tan trong EtOAc. Dung dịch được rửa bằng dung dịch NaOH nước 1 N và nước muối, được lọc và được cô trong chân không. Cần được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel (0 đến 20% EtOAc trong DCM) để thu được 3,10 g (48%) hợp chất theo tiêu đề là chất lỏng. LCMS m/z 188,1 $[M-tBu]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 1,65 (s, 9H).

Bước 6B. *tert*-Butyl 4-((2-etoxy-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-metoxypicolinat

Hỗn hợp của 3-amino-4-etoxyxyclobut-3-en-1,2-dion (169,2 g, 1,2 mol) và Na_2CO_3 (67,84 g, 0,64 mol) trong THF (1,8 L) được bổ sung *tert*-butyl 4-clo-3-metoxypicolinat (97,2 g, 0,4 mol) tại 25°C. Hỗn hợp được khử khí và được súc rửa bằng N_2 trong 3 lần. *t*BuXPhos-Pd- G_3 (15,9 g, 0,02 mol) và *t*BuXPhos (8,48 g, 0,02 mol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khử khí và được súc rửa bằng N_2 trong 3 lần. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 80°C và được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến 25°C và sau đó được lọc qua Celite. Chất lọc được cô trong chân không. Cần được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (0 đến 50% DCM trong ete dầu mỏ, sau đó 0 đến 2,5% THF trong DCM). Dầu thu được được tán nhỏ bằng heptan (250 mL) và được khuấy tại 25°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được lọc để thu được 84,7 g, 60% hợp chất theo tiêu đề ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS m/z 349,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,93 (br s, 2H), 4,95 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 1,68 (s, 9H), 1,59 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Bước 6C. *tert*-Butyl (*R*)-4-((2-(((1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-metoxypicolinat

DIEA (6,0 g, 46,4 mmol) được bổ sung vào dung dịch (*R*)-(1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metanamin hydroclorua (Bước điều chế 3H) (4,70 g, 19,3 mmol) trong EtOH (70 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 10 phút, và sau đó *tert*-butyl 4-((2-etoxy-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-metoxypicolinat (4,0 g, 11,5 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp tạo thành được khuấy tại 20°C trong 70 giờ và sau đó được cô trong chân không. Cần được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (0 đến 80%

EtOAc trong ete dầu mỏ) để thu được 5,85 g (100%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS m/z 510,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,97 (s, 1H), 9,06–9,02 (m, 1H), 8,20–8,18 (m, 1H), 8,09–8,07 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 5,36–5,33 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,72–1,53 (m, 15H), 1,35–1,30 (m, 1H), 1,24–1,15 (m, 1H), 1,09 (s, 3H).

Bước 6D. Axit (*R*)-4-((2-(((1,4-Dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-metoxypicolinic

TFA (25 g, 16,3 mL, 219,3 mmol) được bổ sung vào dung dịch *tert*-butyl (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-metoxypicolinat (6,60 g, 13,0 mmol) trong DCM (50 mL). Dung dịch tạo thành được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 44 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không, và pH được điều chỉnh đến ~8 sử dụng dung dịch $NaHCO_3$ nước bão hòa. Hỗn hợp được chiết bằng DCM (20 mL). Lốp nước được axit hóa đến độ pH ~3 bằng dung dịch HCl nước 1 N và sau đó được chiết bằng DCM (100 mL x 5). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được cô trong chân không để thu được 5,8 g (99%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS m/z 454,4 $[M+H]^+$.

Bước 6E. (*R*)-3-(((1,4-Dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-4-((3-metoxi-2-(morpholin-4-carbonyl)pyridin-4-yl)amino)xyclobut-3-en-1,2-dion

HATU (377 mg, 0,99 mmol) được bổ sung vào dung dịch của axit (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-metoxypicolinic (300 mg, 0,66 mmol), morpholin (57,6 mg, 0,66 mmol) và TEA (134 mg, 1,32 mmol) trong DCM (5 mL) tại 0°C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy tại 25°C trong 16 giờ và sau đó được cô trong chân không. Cặn được hòa tan trong EtOAc (10 mL) và được rửa bằng dung dịch $KHCO_2$ nước bão hòa (10 mL). Lốp nước được chiết bằng EtOAc (40 mL x 3). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc và được cô trong chân không để thu được hợp chất theo tiêu đề ở dạng chất rắn màu vàng. Chất thô được sử dụng trực tiếp mà không tinh chế thêm giả định rằng hiệu suất định lượng. LCMS m/z 523,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,28–8,26 (m, 1H), 8,21–8,19 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,45 (s, 1H),

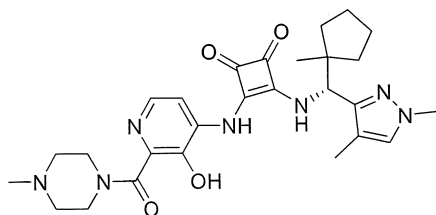
3,94 (s, 3H), 3,90–3,75 (m, 5H), 3,68–3,64 (m, 2H), 3,01–2,96 (m, 4H), 2,09 (s, 3H), 1,90–1,65 (m, 7H), 1,50–1,42 (m, 1H), 1,18 (s, 3H).

Bước 6F. (*R*)-3-(((1,4-Dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-4-((3-hydroxy-2-(morpholin-4-carbonyl)pyridin-4-yl)amino)xyclobut-3-en-1,2-dion

Dung dịch của (*R*)-3-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-4-((3-methoxy-2-(morpholin-4-carbonyl)pyridin-4-yl)amino)xyclobut-3-en-1,2-dion (600 mg, 1,15 mmol) trong 1,4-dioxan (5 mL) tại 15°C được bổ sung MgBr₂ (634 mg, 3,44 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt tại 120 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và chất lọc được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng cách sử dụng HPLC điều chế (Agela Durashell C18 150 mm x 25 mm x 5 μm, 30 đến 50% MeCN trong axit formic 0,225% trong nước, 25 mL/phút, 11 phút) để thu được 66 mg (11%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS *m/z* 509,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,22 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,91 (br s, 1H), 7,28 (s, 1H), 5,44 (s, 1H), 3,90–3,70 (m, 11H), 2,09 (s, 3H), 1,90–1,65 (m, 6H), 1,50–1,43 (m, 1H), 1,35–1,26 (m, 1H), 1,17 (s, 3H). [α]_D²⁰ = -65,6 (*c* = 0,17, MeOH). Các điều kiện SFC bất đối xứng (phương pháp SFC K) RT = 3,47 phút, 100% ee.

Ví dụ 7

(*R*)-3-(((1,4-Dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-4-((3-hydroxy-2-(4-methylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-4-yl)amino)xyclobut-3-en-1,2-dion

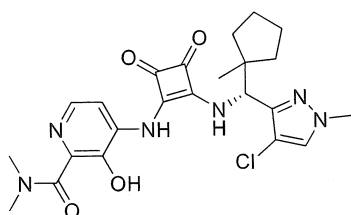


Hợp chất theo tiêu đề được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế (*R*)-3-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-4-((3-hydroxy-2-(morpholin-4-carbonyl)pyridin-4-yl)amino)xyclobut-3-en-1,2-dion (Ví dụ 6) sử dụng 1-methylpiperazin thu được 19,7 mg (9%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS *m/z* 522,5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 5,44 (s, 1H), 3,92 (br s,

4H), 3,82 (s, 3H), 2,80 (br s, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,90-1,65 (m, 6H), 1,51-1,42 (m, 1H), 1,35-1,25 (m, 1H), 1,17 (s, 3H). SFC bất đối xứng (phương pháp SFC F) RT = 3,66 phút, 98,6% ee.

Ví dụ 8

(*R*)-4-(((2-(((4-Chloro-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit



Bước 8A. (*R*)-2-Metyl-*N*-((*R*)-(1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)propan-2-sulfinamit

Dung dịch của *i*-PrMgCl·LiCl (20,1 mL, 26,2 mmol, dung dịch 1,3 M trong THF) tại -30°C được bổ sung dung dịch 3-iodo-1-metyl-1*H*-pyrazol (4,35 g, 20,9 mmol) trong THF (20 mL). Dung dịch màu vàng thu được được khuấy tại 30-40°C trong 2 giờ. Phản ứng được làm nguội đến -30°C và dung dịch của (*S,E*)-2-metyl-*N*-((1-metylxcyclopentyl)metyl)propan-2-sulfinamit (Bước điều chế 1C) (3,0 g, 13,93 mmol) trong THF (5 mL) được bổ sung theo giọt. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 30°C và được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót từ từ vào trong dung dịch NH₄Cl nước bão hòa (100 mL) tại 5°C và được pha loãng với nước (20 mL). Hỗn hợp sau đó được chiết bằng EtOAc (50 mL x 2). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (0 đến 80% EtOAc trong ete dầu mỏ) để thu được 3,48 g (84%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng dầu màu vàng. LCMS *m/z* 297,9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,26 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,08 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,34 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,59–3,55 (m, 1H), 1,80–1,55 (m, 6H), 1,50–1,43 (s, 1H), 1,18 (s, 9H), 1,18–1,12 (m, 1H), 0,98 (s, 3H).

Bước 8B. (R)-(1-Metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metanamin

HCl (80 mL, dung dịch 4,0 M trong MeOH) được bổ sung vào dung dịch của (R)-2-metyl-*N*-((R)-(1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)propan-2-sulfinamit (6,59 g, 22,15 mmol) trong MeOH (50 mL). Dung dịch thu được được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 3 giờ và sau đó được cô trong chân không. Hợp chất theo tiêu đề được tách ở dạng muối HCl đơn giả định rằng hiệu suất định lượng và được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm. LCMS m/z 193,8 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,63 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,33 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 1,85–1,65 (m, 6H), 1,60–1,55 (m, 1H), 1,31–1,25 (m, 1H), 1,05 (s, 3H). Hóa học lập thể tuyệt đối của hợp chất theo tiêu đề được ấn định tương tự với Ví dụ điều chế 1F.

Bước 8C. *tert*-Butyl (R)-((1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)cacbammat

Dung dịch của (R)-(1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metanamin (5,09 g, 22,2 mmol) trong MeOH (150 mL) tại 15°C được bổ sung TEA (9,25 mL, 66,5 mmol) và (Boc)₂O (7,25 g, 33,2 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được cô trong chân không và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (0 đến 20% EtOAc trong ete dầu mỏ) để thu được 5,72 g (88%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS m/z 176,8 $[M-BocNH]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,24 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,07 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,39–5,30 (m, 1H), 4,67 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,79–1,61 (m, 6H), 1,44 (s, 9H), 1,38–1,17 (m, 2H), 0,94 (s, 3H).

Bước 8D. *tert*-Butyl (R)-((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)cacbammat

NCS (3,12 g, 23,4 mmol) được bổ sung theo phần vào dung dịch của *tert*-butyl (R)-((1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)cacbammat (5,72 g, 19,5 mmol) trong DMF (100 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt tại 50°C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường xung quanh, phản ứng được rót vào trong dung dịch LiCl nước 3% (150 mL) và sau đó được chiết bằng EtOAc (70 mL x 2). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel (0 đến 15% EtOAc trong ete dầu mỏ) để thu được 6,0 g (94%) hợp chất

theo tiêu đề ở dạng dầu màu vàng nhò. LCMS m/z 210,7 $[M-BocNH]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,25 (s, 1H), 5,32–5,29 (m, 1H), 4,79 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,80–1,55 (m, 6H), 1,42 (s, 9H), 1,40–1,30 (m, 1H), 1,21–1,12 (m, 1H), 1,00 (s, 3H).

Bước 8E. (*R*)-(4-Chloro-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metanamin

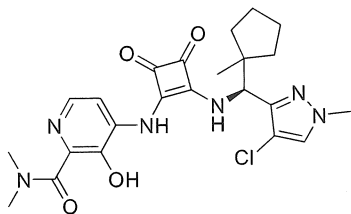
Hỗn hợp của tert-butyl (*R*)-((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)cacbammat (6,0 g, 18,3 mmol) trong MeOH (20 mL) tại 15°C được bổ sung HCl (150 mL, 600 mmol, 4,0 M trong MeOH). Hỗn hợp được khuấy trong 5 giờ và sau đó được cô trong chân không. Hợp chất theo tiêu đề được tách ở dạng muối HCl đơn giả định rằng hiệu suất định lượng và được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm. LCMS m/z 228,0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,77 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 1,90–1,55 (m, 7H), 1,30–1,22 (m, 1H), 1,15 (s, 3H).

Bước 8F. (*R*)-4-((2-(((4-Chloro-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit

DIEA (5,0 g, 38,7 mmol) được bổ sung vào huyền phù của (*R*)-(4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metanamin (5,90 g, 22,3 mmol) trong EtOH (100 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút, và sau đó 4-((2-etoxy-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit (Bước điều chế 1H) (5,0 g, 16,4 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp thu được được khuấy tại 20°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và các chất rắn được rửa bằng EtOH (10 mL x 3). Các chất rắn được tạo huyền phù trong nước (30 mL) và được gia nhiệt tại 50°C trong 3 giờ. Huyền phù được lọc. Các chất rắn được rửa bằng nước (10 mL x 3) và được làm khô để thu được 5,24 g (66%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS m/z 487,3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,67 (br s, 1H), 9,95 (br s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,01 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 5,44 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,18 (br s, 3H), 3,05 (br s, 3H), 1,78–1,58 (m, 6H), 1,39–1,31 (m, 1H), 1,21–1,10 (m, 1H), 1,07 (s, 3H). $[\alpha]^{24}_D = -145,151$ ($c = 0,50$, MeOH). SFC bất đối xứng (phương pháp SFC F) RT = 3,85 phút, 100% ee. Cấu hình tuyệt đối được thiết lập bằng phân tích tia X đơn tinh thể (Fig. 2).

Ví dụ 9

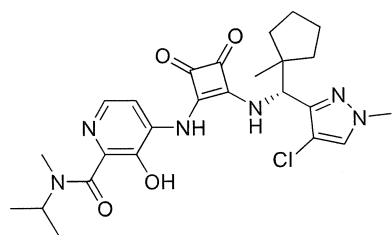
(*S*)-4-((2-(((4-Chloro-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit



Hợp chất theo tiêu đề được điều chế tương tự như Ví dụ 8 sử dụng (*R*)-2-metylpropan-2-sulfinamit. LCMS m/z 487,4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,68 (br. s., 1H), 9,92 (br. s., 1H), 9,16 (br. s., 1H), 8,02–7,98 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 5,37 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,18 (br. s., 3H), 3,05 (br. s., 3H), 1,74–1,55 (m, 6H), 1,37–1,30 (m, 1H), 1,21–1,14 (m, 1H), 1,07 (s, 3H). $[\alpha]^{20}_D = +107,3$ [$c = 1$, MeOH]. SFC bất đối xứng (phương pháp SFC L) RT = 6,28 phút, 98% ee.

Ví dụ 10

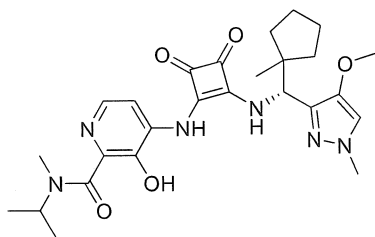
(*R*)-4-((2-(((4-Chloro-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N*-isopropyl-*N*-metylpicolinamit



Hợp chất theo tiêu đề được điều chế từ 4-((2-etoxy-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N*-isopropyl-*N*-metylpicolinamit (Bước điều chế 3F) và (*R*)-(4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metanamin (Bước điều chế 8E) theo cùng quy trình như quy trình điều chế của Ví dụ 8. Chất rắn màu vàng, 64 mg (41%). LCMS m/z 515,3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,93 (br s, 1H), 7,64 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,70–4,55 (m, 0,4H), 4,40–4,20 (m, 0,6H), 3,88 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 1,95–1,62 (m, 6H), 1,51–1,42 (m, 1H), 1,35–1,20 (m, 7H), 1,18 (s, 3H). $[\alpha]^{20}_D = -75,5$ ($c = 0,23$, MeOH). SFC bất đối xứng (phương pháp SFC B) RT = 1,59 phút, 100% ee.

Ví dụ 11

(*R*)-3-Hydroxy-*N*-isopropyl-4-((2-(((4-methoxy-1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-*N*-methylpicolinamit

Bước 11A. 3-Iodo-4-methoxy-1-methyl-1*H*-pyrazol

NIS (4,41 g, 19,6 mmol) được bổ sung vào dung dịch của 4-methoxy-1-methyl-1*H*-pyrazol (2,20 g, 19,6 mmol) trong DMF (20 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 18 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với nước (100 mL) và nước muối (20 mL), và được chiết bằng EtOAc (50 mL x 5). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (0 đến 16% EtOAc trong ete dầu mỏ) để thu được 310 mg, (7%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng chất rắn màu nâu. LCMS m/z 238,8 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,91 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,78 (s, 3H).

Bước 11B. (*R*)-*N*-((*R*)-(4-Methoxy-1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)-2-methylpropan-2-sulfinamit

Dung dịch của 3-iodo-4-methoxy-1-methyl-1*H*-pyrazol (399 mg, 1,68 mmol) trong THF được cất mới (4 mL) tại $-40^\circ C$ được bổ sung *i*-PrMgCl·LiCl (3 mL, 3,90 mmol, dung dịch 1,3 M trong THF). Hỗn hợp thu được được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 2 giờ, và sau đó được làm nguội đến $-40^\circ C$. Dung dịch của (*S,E*)-2-methyl-*N*-((1-methylxyclopentyl)metylen)propan-2-sulfinamit (Bước điều chế 1C) (250 mg, 1,16 mmol) trong THF được cất mới (1 mL) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được dừng bằng dung dịch NH_4Cl nước bão hòa (1 mL) tại $0^\circ C$, và được chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (0 đến 100% EtOAc trong ete dầu mỏ) để thu được 150 mg,

33% hợp chất theo tiêu đề ở dạng dầu màu vàng. LCMS m/z 327,9 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,95 (s, 1H), 4,31–4,29 (m, 1H), 4,15–4,13 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 1,80–1,70 (m, 2H), 1,70–1,55 (m, 4H), 1,50–1,42 (m, 2H), 1,11 (s, 9H), 1,02 (s, 3H).

Bước 11C. (*R*)-(4-Metoxyl-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metanamin

HCl (2,5 mL, 4,0 M trong 1,4-dioxan) được bổ sung vào dung dịch của (*R*)-*N*-((*R*)-(4-metoxyl-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (150 mg, 0,458 mmol) trong MeOH (15 mL). Dung dịch thu được được khuấy trong 4 giờ và sau đó được cô trong chân không. Hợp chất theo tiêu đề được tách ở dạng muối HCl đơn giả định rằng hiệu suất định lượng và được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm. LCMS m/z 207,3 $[M-NH_2]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,40 (s, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 1,80–1,61 (m, 6H), 1,51–1,45 (m, 1H), 1,25–1,15 (m, 1H), 1,09 (s, 3H). Hóa học lập thể tuyệt đối của hợp chất theo tiêu đề được ấn định tương tự với Ví dụ điều chế 1F.

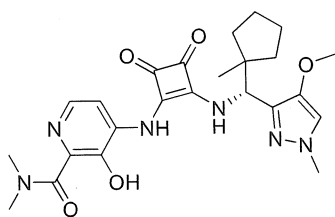
Bước 11D. (*R*)-3-Hydroxy-*N*-isopropyl-4-((2-(((4-metoxyl-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-*N*-metylpicolinamit

Huyền phù của (*R*)-(4-metoxyl-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metanamin (2,43 g, 9,35 mmol) trong EtOH (60 mL) tại 5°C được bổ sung DIEA (11,8 g, 91,5 mmol). Sau khi khuấy trong 10 phút, 4-((2-etoxy-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N*-isopropyl-*N*-metylpicolinamit (Bước điều chế 3F) (3,05 mg, 9,15 mmol) được bổ sung. Dung dịch thu được được khuấy trong 3 ngày. Hỗn hợp được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (20 đến 100% EtOAc trong ete dầu mỏ). Sản phẩm thô được hấp thụ trong EtOH (30 mL) và được khuấy tại 20°C trong 16 giờ. Huyền phù đặc được lọc để thu được 3,26 g (70%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS m/z 511,4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,34 (s, 0,3H), 10,84 (s, 0,7H), 9,94 (s, 1H), 9,13 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 7,99–7,94 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 5,34 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 4,82 (br s, 0,3H), 4,18 (br s, 0,7H), 3,78 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,95–2,84 (m, 3H), 1,72–1,50 (m,

6H), 1,35–1,24 (m, 1H), 1,21–1,10 (m, 7H), 1,02 (s, 3H). $[\alpha]^{24}_D = -114,4$ ($c = 0,50$, MeOH). SFC bất đối xứng (phương pháp SFC B) RT = 1,52 phút, 100% ee.

Ví dụ 12

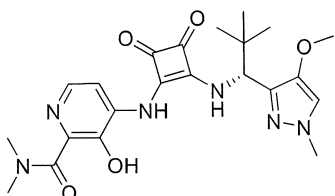
(*R*)-3-Hydroxy-4-((2-(((4-metoxo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-*N,N*-dimetylpicolinamit



Hợp chất theo tiêu đề được điều chế từ 4-((2-etoxy-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit (Bước điều chế 1H) và (*R*)-(4-metoxo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metanamin (Bước điều chế 11C) theo quy trình tương tự như đối với sự điều chế của Ví dụ 11. Chất rắn màu vàng, 45 mg (56%). LCMS m/z 483,4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,24 (br s, 3H), 3,17 (br s, 3H), 1,91–1,74 (m, 2H), 1,70–1,60 (m, 4H), 1,45–1,35 (m, 1H), 1,30–1,20 (m, 1H), 1,11 (s, 3H). $[\alpha]^{24}_D = -87,5$ ($c = 0,50$, MeOH). SFC bất đối xứng (phương pháp SFC F) RT = 4,86 phút, 97,4% ee.

Ví dụ 13

(*R*)-3-Hydroxy-4-((2-((1-(4-metoxo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2,2-dimetylpropyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-*N,N*-dimetylpicolinamit



Bước 13A. (*S,E*)-*N*-(2,2-Dimetylpropyliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit

Titan (IV) ethoxit (68,9 g, 302 mmol) được bổ sung vào dung dịch của pivaldehyt (10,0 g, 116 mmol) trong DCM (830 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 20 phút, và sau

đó (*S*)-2-methylpropan-2-sulfinamit (14,1 g, 116 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp thu được được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 16 giờ và sau đó được dừng bằng nước (250 mL). Hỗn hợp được lọc và các chất rắn được rửa bằng THF (500 mL x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (0 đến 5% EtOAc trong ete dầu mỏ) để thu được 24,4 g (75%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng dầu không màu. LCMS m/z 190,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92 (s, 1H), 1,20 (s, 9H), 1,16 (s, 9H).

Bước 13B. (*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-Metoxyl-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2,2-dimetylpropyl)-2-methylpropan-2-sulfinamit

Dung dịch của 3-iodo-4-metoxyl-1-metyl-1*H*-pyrazol (Bước điều chế 11A) (250 mg, 1,05 mmol) trong THF được cất mới (0,7 mL) tại $-40^\circ C$ được bổ sung *i*-PrMgCl·LiCl (1,7 mL, 2,22 mmol, dung dịch 1,3 M trong THF). Hỗn hợp thu được được khuấy tại $15^\circ C$ trong 1 giờ, và sau đó được làm nguội đến $-40^\circ C$. Dung dịch (*S,E*)-*N*-(2,2-dimetylpropyliden)-2-methylpropan-2-sulfinamit (140 mg, 0,74 mmol) trong THF được cất mới (0,5 mL) được bổ sung. Hỗn hợp được làm ấm đến $15^\circ C$ và được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng dung dịch NH_4Cl nước bão hòa (1 mL) tại $0^\circ C$ và được chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (0 đến 100% EtOAc trong ete dầu mỏ) để thu được 80 mg (36%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng dầu màu vàng. LCMS m/z 301,9 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,97 (s, 1H), 5,32–5,31 (m, 1H), 4,20–4,15 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 1,11 (s, 9H), 1,01 (s, 9H).

Bước 13C. (*R*)-1-(4-Metoxyl-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2,2-dimetylpropan-1-amin

HCl (1,2 mL, 4,0 M trong MeOH) được bổ sung vào dung dịch (*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-metoxyl-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2,2-dimetylpropyl)-2-methylpropan-2-sulfinamit (80 mg, 0,27 mmol) trong MeOH (7 mL). Hỗn hợp được khuấy tại $15^\circ C$ trong 4 giờ, và sau đó được cô trong chân không. Hợp chất theo tiêu đề được tách ở dạng muối HCl đơn giản định rằng hiệu suất định lượng và được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm. LCMS m/z 180,8 $[M-NH_2]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,43 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 1,05 (s, 9H). SFC bất đối xứng (phương pháp SFC J)

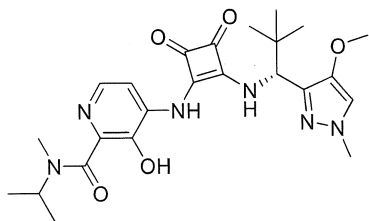
RT = 1,85 phút, 93,7% ee. Hóa học lập thể tuyệt đối của hợp chất theo tiêu đề được ấn định tương tự với Ví dụ điều chế 1F.

Bước 13D. (*R*)-3-Hydroxy-4-((2-((1-(4-metoxymethyl-1H-pyrazol-3-yl)-2,2-dimethylpropyl)amino)-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino)-*N,N*-dimethylpicolinamid

Dung dịch (*R*)-1-(4-metoxymethyl-1H-pyrazol-3-yl)-2,2-dimethylpropan-1-amin (60 mg, 0,26 mmol) trong EtOH (3 mL) tại 15°C được bổ sung DIEA (63,5 mg, 0,49 mmol). Sau khi khuấy trong 10 phút, 4-((2-etoxy-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamid (Bước điều chế 1H) (50 mg, 0,16 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp thu được được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 16 giờ và sau đó được cô trong chân không. Cặn được tinh chế sử dụng HPLC điều chế (Agela Durashell C18 150 mm x 25 mm x 5 μ m 14 đến 54% CH₃CN trong axit formic 0,225% trong nước, 25 mL/phút, 11 phút) để thu được 42,1 mg (56%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS m/z 457,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,64 (br s, 1H), 9,99 (s, 1H), 9,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,01 (s, 2H), 7,49 (s, 1H), 5,22 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,19 (br s, 3H), 3,06 (br s, 3H), 0,94 (s, 9H). [α]_D²⁴ = -110,8 (*c* = 0,33, MeOH). SFC bất đối xứng (phương pháp SFC J) RT = 3,95 phút, 100% ee.

Ví dụ 14

(*R*)-3-Hydroxy-*N*-isopropyl-4-((2-((1-(4-metoxymethyl-1H-pyrazol-3-yl)-2,2-dimethylpropyl)amino)-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino)-*N*-methylpicolinamid

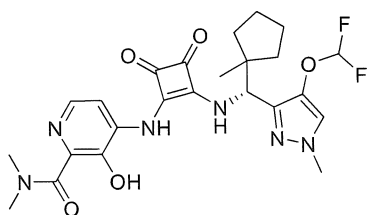


Hợp chất theo tiêu đề được điều chế từ 4-((2-etoxy-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N*-isopropyl-*N*-methylpicolinamid (Bước điều chế 3F) và (*R*)-1-(4-metoxymethyl-1H-pyrazol-3-yl)-2,2-dimethylpropan-1-amin (Bước điều chế 13C) theo các quy trình tương tự như sự điều chế của Ví dụ 13. Chất rắn màu vàng, 18 mg (25%). LCMS m/z 485,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,18 (br s, 1H), 7,94

(br s, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,64 (br s, 0,3H), 4,30 (br s, 0,7H), 3,81 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 1,33–1,20 (m, 6H), 1,04 (s, 9H). SFC bất đối xứng (phương pháp SFC K) RT = 2,78 phút, 98,7% ee.

Ví dụ 15

(*R*)-4-(((2-(((4-(Diflometoxy)-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit



Bước 15A. 4-(Diflometoxy)-1-metyl-1*H*-pyrazol

Dung dịch 1-metyl-1*H*-pyrazol-4-ol (1,0 g, 10,2 mmol) trong IPA (10 mL) tại 15°C được bổ sung KOH (2,86 g, 51,0 mmol) sau đó là clodiflometan (8,81 g, 102 mmol). Phản ứng là tỏa nhiệt. Hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước và được chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô qua MgSO₄, được lọc và được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (33% EtOAc trong ete dầu mỏ) để thu được 700 mg (46%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng dầu màu vàng. LCMS *m/z* 148,9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,37 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,34 (t, J = 73,03 Hz, 1H), 3,98–3,78 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -83,6.

Bước 15B. 4-(Diflometoxy)-3-iodo-1-metyl-1*H*-pyrazol

NIS (6,38 g, 28,4 mmol) được bổ sung vào dung dịch của 4-(diflometoxy)-1-metyl-1*H*-pyrazol (1,40 g, 9,45 mmol) trong axetonitril (25 mL). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt tại 50°C trong 84 giờ. Phản ứng được pha loãng với nước (15 mL) và được chiết bằng EtOAc (20 mL x 3). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch Na₂S₂O₃ nước bão hòa và nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô trong chân không. Cặn được tinh chế sử dụng TLC silica gel điều chế (50% EtOAc

trong ete dầu mỏ) để thu được 260 mg (10%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS m/z 275,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,27 (s, 1H), 6,41 (t, J = 73,03 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -83,6.

Bước 15C. (*R*)-*N*-((*R*)-(4-(Diflometoxy)-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit

Dung dịch của 4-(diflometoxy)-3-iodo-1-metyl-1*H*-pyrazol (66,2 mg, 1,3 mmol) trong THF (5 mL) tại -40°C được bổ sung theo giọt *i*-PrMgCl·LiCl (0,43 mL, 0,557 mmol, dung dịch 1,3 M trong THF). Hỗn hợp thu được được khuấy tại -10°C trong 1 giờ, và sau đó được làm nguội đến -40°C. Dung dịch (*S,E*)-2-metyl-*N*-((1-metylxcyclopentyl)metylen)propan-2-sulfinamit (Bước điều chế 1C) (40 mg, 0,19 mmol) trong THF (3 mL) được bổ sung. Phản ứng được làm ấm đến 50°C và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được dừng bằng dung dịch NH_4Cl nước bão hòa tại 10°C và được chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được cô trong chân không. Cặn được tinh chế sử dụng TLC silica gel điều chế (80% EtOAc trong ete dầu mỏ) để thu được 70 mg (46%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng dầu màu vàng. LCMS m/z 363,9 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,25 (s, 1H), 6,37 (t, J = 73,03 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,90–3,71 (m, 4H), 1,77–1,55 (m, 6H), 1,54–1,42 (m, 1H), 1,28–1,13 (m, 10H), 1,08–0,98 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -83,2.

Bước 15D. (*R*)-(4-(Diflometoxy)-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metanamin

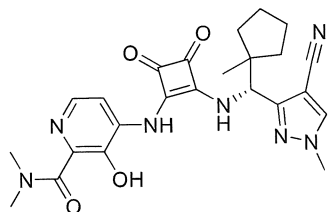
HCl (1 mL, 4,0 M trong MeOH) được bổ sung vào dung dịch (*R*)-*N*-((*R*)-(4-(diflometoxy)-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (35 mg, 0,096 mmol) trong MeOH (1 mL) tại 5°C. Hỗn hợp được khuấy tại 20°C trong 3 giờ, và sau đó được cô trong chân không. Hợp chất theo tiêu đề được tách ở dạng muối HCl đơn giả định rằng hiệu suất định lượng và được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm. Hóa học lập thể tuyệt đối của hợp chất theo tiêu đề được ấn định tương tự với Ví dụ điều chế 1F. LCMS m/z 242,8 $[M-NH_2]^+$.

Bước 15E. (*R*)-4-((2-(((4-(Diflometoxy)-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit

Dung dịch (R)-4-(diflometoxy)-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metanamin (28 mg, 0,11 mmol) trong EtOH (2 mL) tại 20°C được bổ sung DIEA (140 mg, 1,08 mmol). Sau khi khuấy trong 5 phút, 4-((2-etoxy-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit (Bước điều chế 1H) (30 mg, 0,108 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp thu được được khuấy tại 30°C trong 6 giờ và sau đó được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng cách sử dụng HPLC điều chế (Xbridge 150 mm x 30 mm x 10 μ m, 15 đến 55% CH₃CN trong axit formic 0,225% trong nước, 25 mL/phút, 10 phút) để thu được 52 mg (55%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS m/z 519,3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,22 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,92 (br s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,65 (dd, J = 75,5, 72,9 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,24 (br s, 3H), 3,17 (br s, 3H), 1,87–1,62 (m, 6H), 1,51–1,43 (m, 1H), 1,33–1,25 (m, 1H), 1,15 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -85,1. SFC bất đối xứng (phương pháp SFC B) RT = 1,34 phút, 100% ee.

Ví dụ 16

(R)-4-((2-(((4-xyano-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit



Bước 16A. 3-Amino-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-cacbonitril

Dung dịch của 3-amino-1*H*-pyrazol-4-cacbonitril (15,0 g, 139 mmol) trong DMF (700 mL) tại 0°C được bổ sung K₂CO₃ (23,0 g, 167 mmol). Hỗn hợp được khuấy trong 45 phút, và sau đó MeI (23,6 g, 167 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt tại 90°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước đá (200 mL) và được chiết bằng EtOAc (400 mL x 8). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (0 đến 20% EtOAc trong ete dầu mỏ) để thu được 3,30 g (20%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS m/z 122,8 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,02 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,61 (s, 3H).

Bước 16B. 3-Iodo-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-cacbonitril

Dung dịch có khuấy của 3-amino-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-cacbonitril (1,0 g, 8,19 mmol) và p-TsOH·nước (3,55 g, 18,7 mmol) trong MeCN (30 mL) tại 0°C được bổ sung theo giọt dung dịch NaNO₂ (1,29 g, 18,7 mmol) và KI (3,1 g, 18,7 mmol) trong nước (4,0 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy tại 15°C trong 3 ngày. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Cặn được pha loãng với nước (10 mL) và dung dịch Na₂SO₃ nước bão hòa (20 mL), và sau đó được trung hòa bằng NaOH (dung dịch nước 1,0 N) tới pH = 8. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (100 mL x 4), và các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (0 đến 100% EtOAc trong ete dầu mỏ) để thu được 398 mg (21%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS *m/z* 234,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,48 (s, 1H), 3,94 (s, 3H).

Bước 16C. (*R*)-*N*-((*R*)-(4-xyano-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylcyclopentyl)metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit

Dung dịch của 3-iodo-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-cacbonitril (398 mg, 1,71 mmol) trong THF được cất mới (12 mL) tại -65°C được bổ sung theo giọt *i*-PrMgCl·LiCl (2,60 mL, 3,38 mmol, dung dịch 1,3 M trong THF). Hỗn hợp thu được được khuấy tại -40°C trong 1 giờ, và sau đó được làm nguội đến -65°C. Dung dịch (*S,E*)-2-metyl-*N*-((1-metylcyclopentyl)metylen)propan-2-sulfinamit (Bước điều chế 1C) (260 mg, 1,21 mmol) trong THF được cất mới (3 mL) được bổ sung theo giọt. Hỗn hợp được làm ấm đến 15°C và được khuấy trong 3 ngày. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong dung dịch NH₄Cl nước 25% (20 mL) tại 15°C, và được chiết bằng EtOAc (50 mL x 3). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (0 đến 100% EtOAc trong ete dầu mỏ) để thu được 84 mg (17%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS *m/z* 322,9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,76 (s, 1H), 4,48–4,46 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,82–3,75 (m, 1H), 1,85–1,50 (m, 8H), 1,29 (s, 9H), 1,08 (s, 3H).

Bước 16D. (*R*)-3-(Amino(1-metylxyclopentyl)metyl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-cacbonitril

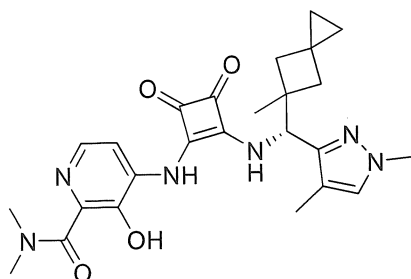
Dung dịch của (*R*)-*N*-((*R*)-(4-xyano-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxyclopentyl)metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (84 mg, 0,26 mmol) trong DCM (6 mL) tại 0°C được bổ sung HCl (2 mL, 4,0 M trong EtOAc). Hỗn hợp được làm ấm đến 15°C và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô trong chân không. Hợp chất theo tiêu đề được tách ở dạng muối HCl đơn giả định rằng hiệu suất định lượng và được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm. LCMS *m/z* 219,3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,31 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,90–1,50 (m, 8H), 1,11 (s, 3H). Hóa học lập thể tuyệt đối của hợp chất theo tiêu đề được ấn định tương tự với Ví dụ điều chế 1F.

Bước 16E. (*R*)-4-((2-(((4-xyano-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit

Dung dịch của (*R*)-3-(amino(1-metylxyclopentyl)metyl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-cacbonitril (24 mg, 0,094 mmol) trong EtOH (3 mL) tại 0°C được bổ sung DIEA (59,3 mg, 0,459 mmol) và 4-((2-etoxy-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit (Bước điều chế 1H) (28 mg, 0,092 mmol). Dung dịch thu được được khuấy tại 20°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Cặn được tinh chế sử dụng HPLC điều chế (Agela Durashell C18 150 mm x 25 mm x 5 μm, 18 đến 58% MeCN trong axit formic 0,225% trong nước, 25 mL/phút, 12 phút) để thu được 13 mg (18%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS *m/z* 478,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,22 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,95–7,85 (m, 1H), 5,52 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,24 (br s, 3H), 3,17 (br s, 3H), 1,95–1,65 (m, 6H), 1,55–1,45 (m, 1H), 1,44–1,35 (m, 1H), 1,15 (s, 3H). HPLC bất đối xứng (phương pháp HPLC A) RT = 8,65 phút, 98,0% ee.

Ví dụ 17

(*R*)-4-((2-(((1,4-Dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(5-methylspiro[2.3]hexan-5-yl)methyl)amino)-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit

Ví dụ 17A. *N*-Methoxy-*N*-methylspiro[2.3]hexan-5-carboxamit

NMM (1,09 g, 1,18 mL, 10,8 mmol) được bổ sung vào dung dịch *N,O*-dimethylhydroxylamin·HCl (300 mg, 3,07 mmol) trong DMF (30,7 mL). Dung dịch được khuấy trong 5 phút, và sau đó axit spiro[2.3]hexan-5-carboxylic (465 mg, 3,69 mmol) và HATU (1,75 g, 4,61 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng dung dịch NH₄Cl nước bão hòa, và được chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (100 mL x 2) và nước muối (100 mL), và được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (0 đến 100% EtOAc trong heptan) để thu được 440 mg (85%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng dầu. GCMS *m/z* 169,1 [M]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,67 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,65–2,42 (m, 2H), 2,26–2,00 (m, 2H), 0,61–0,23 (m, 4H).

Ví dụ 17B. (1,4-Dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(spiro[2.3]hexan-5-yl)metanon

Dung dịch 3-iodo-1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol (Bước điều chế 1D) (304 mg, 1,37 mmol) trong THF (2,36 mL) được bổ sung theo giọt i-PrMgCl·LiCl (1,82 mL, 2,36 mmol, dung dịch 1,3 M trong THF). Dung dịch màu vàng thu được được làm ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh và được khuấy trong 1 giờ. Dung dịch của *N*-methoxy-*N*-methylspiro[2.3]hexan-5-carboxamit (200 mg, 1,18 mmol) trong THF (1 mL) sau đó được bổ sung theo giọt, và hỗn hợp được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong dung dịch NH₄Cl nước bão hòa. Hỗn hợp được chiết bằng DCM, và các chất chiết hữu cơ kết hợp được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột

silica gel (0 đến 100% EtOAc trong heptan) để thu được 220 mg (91%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng chất rắn. LCMS m/z 205,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,15 (s, 1H), 4,31 (tt, $J = 9,2, 7,6$ Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,67–2,48 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,26–2,21 (m, 2H), 0,59–0,28 (m, 4H).

Ví dụ 17C. (1,4-Dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(5-methylspiro[2.3]hexan-5-yl)metanon

NaH (47,0 mg, 1,17 mmol, 60% khối lượng trong dầu khoáng) và iodometan (208 mg, 1,47 mmol) được bổ sung vào dung dịch (1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(spiro[2.3]hexan-5-yl)metanon (72 mg, 0,37 mmol) trong THF (9,79 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng dung dịch NH_4Cl nước bão hòa, và được chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc và được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (0 đến 100% EtOAc trong heptan) để thu được 40 mg (19%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng chất rắn. LCMS m/z 219,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 17D. (1,4-Dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(5-methylspiro[2.3]hexan-5-yl)metanamin

Titan (IV) ethoxit (157 mg, 0,144 mL, 0,688 mmol) được bổ sung vào dung dịch (1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(5-methylspiro[2.3]hexan-5-yl)metanon (50 mg, 0,23 mmol) trong metanolic NH_3 (0,983 mL, 7,0 M trong MeOH). Hỗn hợp thu được được khuấy tại 40°C qua đêm. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường xung quanh, được pha loãng với MeOH (2 mL) và $NaBH_4$ (13 mg, 0,344 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng dung dịch NH_4Cl nước bão hòa và được lọc qua Celite. Bánh lọc được rửa bằng MeOH 20% trong DCM. Lớp hữu cơ của chất lọc được tách, và lớp nước được axit hóa đến độ pH 2 sử dụng HCl 1,0 M. Lớp nước được chiết bằng DCM (30 mL). Lớp nước sau đó được bazơ hóa đến pH 12 sử dụng NaOH, và được chiết bằng DCM (20 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc và được cô trong chân không để thu được hợp chất theo tiêu đề và được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm giả định là hiệu suất định lượng.

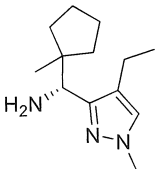
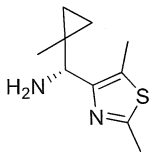
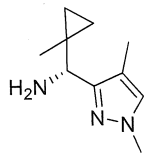
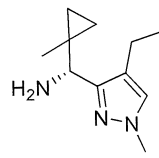
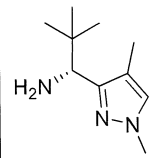
Ví dụ 17E. (*R*)-4-((2-(((1,4-Dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(5-methylspiro[2.3]hexan-5-yl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit

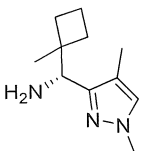
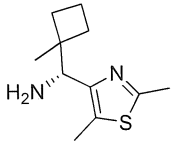
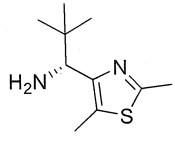
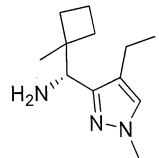
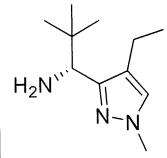
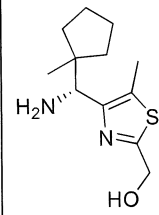
Hỗn hợp của (1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(5-methylspiro[2.3]hexan-5-yl)metanamin (52 mg, 0,236 mmol) trong EtOH (1,97 mL) tại 20°C được bổ sung DIEA (381 mg, 0,529 mL, 2,95 mmol). Dung dịch thu được được khuấy trong 20 phút, và sau đó 4-((2-etoxy-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit (Bước điều chế 1H) (60 mg, 0,20 mmol) được bổ sung. Huyền phù tạo thành được khuấy tại 20°C trong 4 ngày và sau đó được cô trong chân không. Cặn được tinh chế sử dụng các điều kiện SFC bất đối xứng (Tech bất đối xứng OD-H 21,2 x 21,2 mm I.D. 5 µm, 45% (0,2% amoniac 7N trong MeOH) trong EtOH, 80 mL/phút). Sự phân tách đồng phân rửa giải thứ nhất thu được 21,6 mg (23%) hợp chất theo tiêu đề và đồng phân rửa giải thứ hai thu được đồng phân đối quang tương ứng (24 mg, 26%). LCMS *m/z* 479,8 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,93 (br s, 1H), 9,18 (br s, 1H), 8,04–8,00 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 5,53 (d, *J* = 10,1, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,20 (br s, 3H), 3,07 (br s, 3H), 2,28 (d, *J* = 11,7, 1H), 2,08 (d, *J* = 11,3, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,73 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 1,66 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 1,35 (s, 3H), 0,45–0,28 (m, 4H). Các điều kiện SFC bất đối xứng (Tech bất đối xứng OD-H 21,2 x 21,2 mm I.D. 5 µm, 45% (0,2% amoniac 7N trong MeOH) trong EtOH, 80 mL/phút) RT = 5,39 phút, 98,8% ee (hợp chất tiêu đề) và RT = 5,98 phút, 96% ee (đồng phân đối quang).

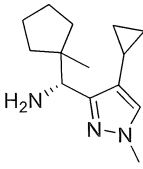
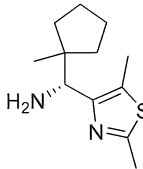
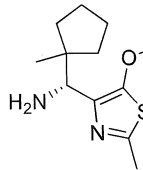
Các ví dụ điều chế từ 1 đến 14

Các hợp chất theo tiêu đề trong Bảng 1 được điều chế theo tương tự với (*R*)-(1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)metanamin (Bước điều chế 1F) từ aldehyt và heteroaryl halogenua thích hợp.

Bảng 1

Ví dụ điều chế số	Cấu trúc	Tên hóa học và Dữ liệu phân tích
1		(<i>R</i>)-(4-Ethyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)metanamin. LCMS m/z 205,4 [M-NH ₂] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,41 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,52–2,42 (m, 2H), 1,85–1,48 (m, 8H), 1,24 (t,
2		(<i>R</i>)-(2,5-Dimethylthiazol-4-yl)(1-methylxycyclopropyl)metanamin. LCMS m/z 180,0 [M-NH ₂] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 4,03 (s, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 0,85–0,77 (m, 1H), 0,66–0,40 (m,
3		(<i>R</i>)-(1,4-Dimethyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)(1-methylxycyclopropyl)metanamin. LCMS m/z 163,2 [M-NH ₂] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,37 (s, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 0,84–0,82 (m, 1H),
4		(<i>R</i>)-(4-Ethyl-1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)(1-methylxycyclopropyl)metanamin. LCMS m/z 177,1 [M-NH ₂] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,42 (s, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,51–2,42 (m, 2H), 1,25–1,15 (m, 3H), 1,10 (s,
5		(<i>R</i>)-1-(1,4-Dimethyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)-2,2-dimethylpropan-1-amin. LCMS m/z 165,2 [M-NH ₂] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,38 (s, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,08 (s, 9H)

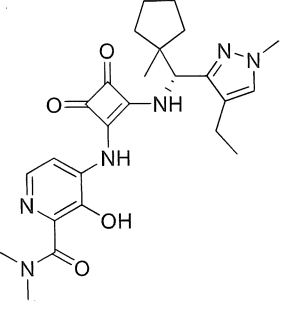
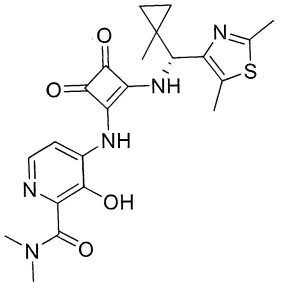
Ví dụ điều chế số	Cấu trúc	Tên hóa học và Dữ liệu phân tích
6		(<i>R</i>)-(1,4-Dimethyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)(1-methylxyclobutyl)metanamin. LCMS m/z 177,2 $[M-NH_2]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,38 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,30–2,15 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,05–1,95 (m,
7		(<i>R</i>)-(2,5-Dimethylthiazol-4-yl)(1-methylxyclobutyl)metanamin. LCMS m/z 193,9 $[M-NH_2]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,15 (s, 2H), 8,39 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,65–2,55 (m, 1H),
8		(<i>R</i>)-1-(2,5-Dimethylthiazol-4-yl)-2,2-dimethylpropan-1-amin. LCMS m/z 181,9 $[M-NH_2]^+$
9		(<i>R</i>)-(4-Ethyl-1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)(1-methylxyclobutyl)metanamin. LCMS m/z 191,0 $[M-NH_2]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,43 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,58–2,47 (m, 2H), 2,21–2,16 (m, 2H), 2,05–
10		(<i>R</i>)-1-(4-Ethyl-1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)-2,2-dimethylpropan-1-amin. LCMS m/z 179,1 $[M-NH_2]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44 (s, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,52–2,42 (m, 2H), 1,26–1,20 (m, 3H), 1,08 (s, 9H)
11		(<i>R</i>)-(4-(amino(1-methylxyclopentyl)methyl)-5-methylthiazol-2-yl)metanol. LCMS m/z 224,3 $[M-NH_2]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4,79 (s, 2H), 4,35 (s, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,85–1,65 (m, 6H), 1,56–1,51 (m, 1H), 1,32–1,25 (m, 1H),

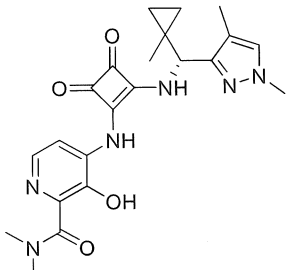
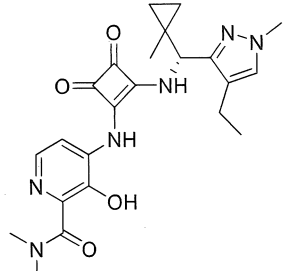
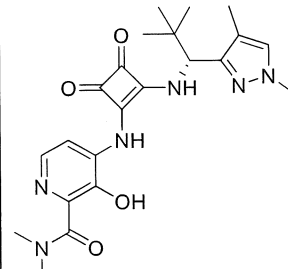
Ví dụ điều chế số	Cấu trúc	Tên hóa học và Dữ liệu phân tích
12		(<i>R</i>)-(4-xyclopropyl-1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)(1-metylxclopentyl)metanamin. LCMS <i>m/z</i> 217,3 [M-NH ₂] ⁺
13		(<i>R</i>)-(2,5-Dimetylthiazol-4-yl)(1-metylxclopentyl)metanamin. LCMS <i>m/z</i> 225,3 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 4,27 (s, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,76–1,41 (m, 7H), 1,25–1,15 (s, 1H), 1,05 (s, 3H)
14		(<i>R</i>)-(5-Metoxy-2-metylthiazol-4-yl)(1-metylxclopentyl)metanamin. LCMS <i>m/z</i> 223,8 [M-NH ₂] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 4,27 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,85–1,61 (m, 6H), 1,54–1,45 (m, 1H), 1,30–

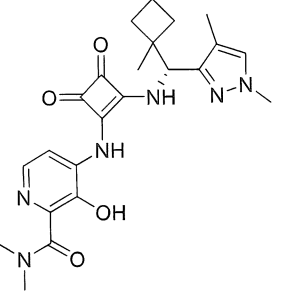
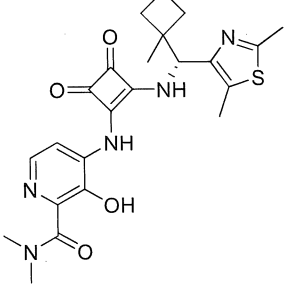
Các ví dụ từ 18 đến 33

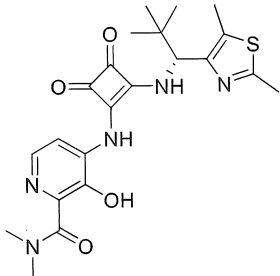
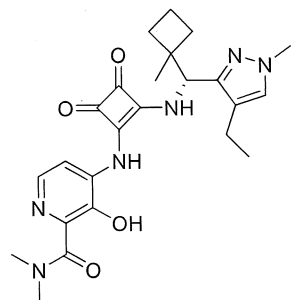
Các hợp chất theo tiêu đề trong Bảng 2 được điều chế theo cách tương tự với (*R*)-4-((2-(((1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit (Bước điều chế 1I) từ amin thích hợp và 4-((2-etoxy-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dialkylylpicolinamit.

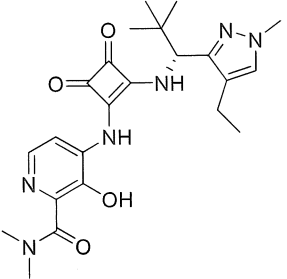
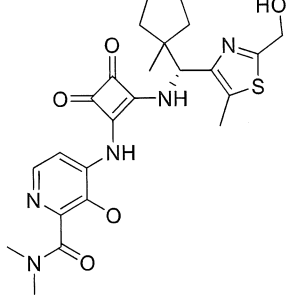
Bảng 2

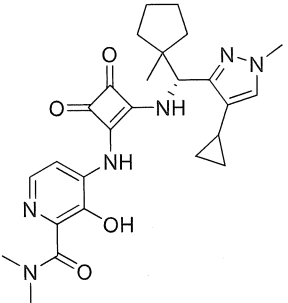
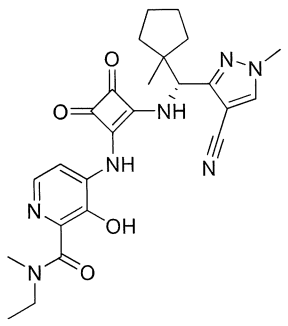
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học và Dữ liệu phân tích
18		(<i>R</i>)-4-((2-(((4-Ethyl-1-methyl-1<i>H</i>-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-<i>N,N</i>-dimethylpicolinamid. Chất rắn màu vàng, 42,8 mg (34%). LCMS m/z 481,4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25–8,22 (m, 1H), 7,95–7,85 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,44 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,23 (br s, 3H), 3,16 (br s, 3H), 2,65–2,45 (m, 2H), 1,90–1,60 (m, 6H), 1,50–1,40 (m, 1H), 1,40–1,30 (m, 1H), 1,20 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,17 (s, 3H). $[\alpha]^{24}_D = -28,65$ (c 1,00, MeOH). RT = 1,56 phút, 99,2% ee (phương pháp SFC B)
19		(<i>R</i>)-4-(((2-(((2,5-Dimethylthiazol-4-yl)(1-methylxyclopropyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-<i>N,N</i>-dimethylpicolinamid. Chất rắn màu vàng, 75,7 mg (41%). LCMS m/z 456,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,90 (br s, 1H), 5,32 (s, 1H), 3,21 (br s, 3H), 3,15 (br s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 0,80–0,75 (m, 1H), 0,50–0,45 (m, 1H), 0,43–0,3 (m, 2H). RT = 4,44 phút, 100% ee (phương pháp SFC D)

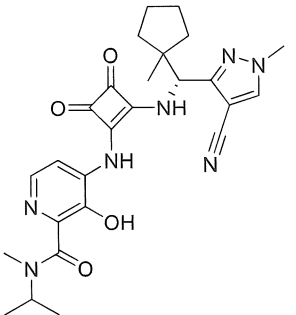
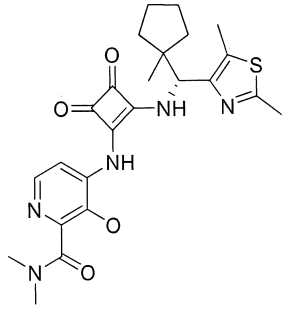
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học và Dữ liệu phân tích
20		(<i>R</i>)-4-((2-(((1,4-Dimethyl-1<i>H</i>-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopropyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-<i>N,N</i>-dimethylpicolinamid. Chất rắn màu vàng, 193 mg (45%). LCMS m/z 439,3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,22 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,92 (br s, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,23 (br s, 3H), 3,15 (br s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 0,82–0,74 (m, 1H), 0,48–0,38 (m, 3H). RT = 3,45 phút, 100% ee (phương pháp SFC E)
21		(<i>R</i>)-4-((2-(((4-Ethyl-1-methyl-1<i>H</i>-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopropyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-<i>N,N</i>-dimethylpicolinamid. Chất rắn màu vàng, 59 mg, (50%). LCMS m/z 453,3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,22 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,91 (br s, 1H), 7,31 (s, 1H), 5,27 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,23 (br s, 3H), 3,15 (br s, 3H), 2,55–2,40 (m, 2H), 1,21 (s, 3H), 1,20 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 0,82–0,77 (m, 1H), 0,45–0,37 (m, 3H). RT = 4,49 phút, 94,1% ee (phương pháp SFC D)
22		(<i>R</i>)-4-((2-((1-(1,4-Dimethyl-1<i>H</i>-pyrazol-3-yl)-2,2-dimethylpropyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-<i>N,N</i>-dimethylpicolinamid. Chất rắn màu vàng, 57 mg (44%). LCMS m/z 441,3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,20 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,21 (br s, 3H), 3,14 (br s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,05 (s, 9H). RT = 4,13 phút, 99,1% ee (phương pháp SFC F)

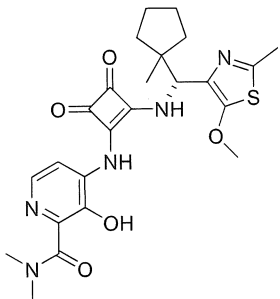
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học và Dữ liệu phân tích
23		(<i>R</i>)-4-((2-(((1,4-Dimethyl-1<i>H</i>-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclobutyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-<i>N,N</i>-dimethylpicolinamid. Chất rắn màu vàng, 35 mg (34%). LCMS m/z 453,3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,22 (d, 5,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,22 (br s, 3H), 3,14 (br s, 3H), 2,28–2,17 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,02–1,88 (m, 1H), 1,85–1,59 (m, 3H), 1,32 (s, 3H). RT = 4,52 phút, 99,7% ee (phương pháp SFC D)
24		(<i>R</i>)-4-((2-(((2,5-Dimethylthiazol-4-yl)(1-methylxyclobutyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-<i>N,N</i>-dimethylpicolinamid. Chất rắn màu vàng, 140 mg (34%). LCMS m/z 470,3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,69 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 9,21 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 8,01 (s, 2H), 5,46 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,20 (br s, 3H), 3,06 (br s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,19 (q, J = 9,8 Hz, 1H), 2,04 (q, J = 9,6 Hz, 1H), 1,96–1,83 (m, 1H), 1,80–1,69 (m, 1H), 1,65–1,51 (m, 2H), 1,19 (s, 3H). RT = 3,53 phút, 97,2% ee (phương pháp SFC F)

Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học và Dữ liệu phân tích
25		(<i>R</i>)-4-((2-((1-(2,5-Dimethylthiazol-4-yl)-2,2-dimethylpropyl)amino)-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-<i>N,N</i>-dimethylpicolinamid. Chất rắn màu vàng, 71 mg (18%). LCMS m/z 458,3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,74 (br s, 1H), 10,03 (br s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,10–7,88 (m, 2H), 5,30 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 0,97 (s, 9H). RT = 3,23 phút, 96,9 % ee (phương pháp SFC F)
26		(<i>R</i>)-4-(((4-Ethyl-1-methyl-1<i>H</i>-pyrazol-3-yl)(1-methylcyclobutyl)methyl)amino)-3-hydroxy-<i>N,N</i>-dimethylpicolinamid. Chất rắn màu vàng, 23,5 mg (44%). LCMS m/z 467,4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,22 (d, J 5,6 Hz, 1H), 7,90 (br s, 1H), 7,32 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,22 (br s, 3H), 3,15 (br s, 3H), 2,58–2,42 (m, 2H), 2,30–2,15 (m, 2H), 2,01–1,92 (m, 1H), 1,81–1,60 (m, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,19 (t, J = 7,5 Hz, 3H). RT = 4,61 phút, 100% ee (phương pháp SFC F)

Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học và Dữ liệu phân tích
27		(<i>R</i>)-4-((2-((1-(4-Ethyl-1-methyl-1<i>H</i>-pyrazol-3-yl)-2,2-dimethylpropyl)amino)-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-<i>N,N</i>-dimethylpicolinamid. Chất rắn màu vàng, 41,4 mg (35%). LCMS m/z 455,4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,91 (br s, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,22 (br s, 3H), 3,14 (br s, 3H), 2,60–2,42 (m, 2H), 1,18 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,07 (s, 9H). RT = 4,17 phút, 95,7% ee (phương pháp SFC G)
28		(<i>R</i>)-3-Hydroxy-4-(((2-(((2-(hydroxymethyl)-5-methylthiazol-4-yl)(1-methylcyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino)-<i>N,N</i>-dimethylpicolinamid. Chất rắn màu vàng, 45,1 mg (46%) LCMS m/z 500,4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,95–7,85 (m, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,21 (br s, 3H), 3,14 (br s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,90–1,76 (m, 2H), 1,75–1,60 (m, 4H), 1,47–1,40 (m, 1H), 1,33–1,25 (m, 1H), 1,14 (s, 3H). RT = 5,15 phút, 98,7% ee (phương pháp SFC G)

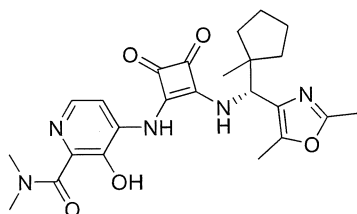
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học và Dữ liệu phân tích
29		(<i>R</i>)-4-((2-(((4-cyclopropyl-1-methyl-1<i>H</i>-pyrazol-3-yl)(1-methylcyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-<i>N,N</i>-dimethylpicolinamid. Chất rắn màu vàng, 15,9 mg (33%). LCMS m/z 493,4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,22 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,95–7,85 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,63 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,32–3,11 (m, 6H), 1,98–1,75 (m, 2H), 1,75–1,60 (m, 5H), 1,53–1,42 (m, 1H), 1,39–1,30 (m, 1H), 1,20 (s, 3H), 0,89–0,86 (m, 2H), 0,54–0,52 (m, 1H), 0,44–0,41 (m, 1H). RT = 4,86 phút, 100% ee (phương pháp SFC F)
30		(<i>R</i>)-4-((2-(((4-cyano-1-methyl-1<i>H</i>-pyrazol-3-yl)(1-methylcyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino)-<i>N</i>-ethyl-3-hydroxy-<i>N</i>-methylpicolinamid. Chất rắn màu vàng, 14,3 mg (23%). LCMS m/z 492,5 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,22 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,98–7,90 (m, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,71–3,60 (m, 2H), 3,23–3,12 (m, 3H), 1,95–1,64 (m, 6H), 1,57–1,49 (m, 1H), 1,42–1,22 (m, 4H), 1,16 (s, 3H). RT = 5,03 phút, 98,5% ee (phương pháp SFC H)

Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học và Dữ liệu phân tích
31		(<i>R</i>)-4-((2-(((4-cyano-1-methyl-1<i>H</i>-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-<i>N</i>-isopropyl-<i>N</i>-methylpicolinamid. Chất rắn màu vàng, 14,8 mg (24%). LCMS m/z 506,4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24–8,20 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,93 (br s, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,35–4,25 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 1,95–1,65 (m, 6H), 1,60–1,45 (m, 1H), 1,40–1,15 (m, 7H), 1,16 (s, 3H). RT = 4,49phút, 97,6% ee (phương pháp SFC J)
32		(<i>R</i>)-4-((2-(((2,5-Dimethylthiazol-4-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-<i>N,N</i>-dimethylpicolinamid. Chất rắn màu vàng, 63 mg (30%). LCMS m/z 484,4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,22 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,92 (br s, 1H), 5,48 (s, 1H), 3,24 (br s, 3H), 3,16 (br s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,90–1,75 (m, 2H), 1,75–1,55 (m, 4H), 1,50–1,40 (m, 1H), 1,40–1,30 (m, 1H), 1,14 (s, 3H). RT = 3,44phút, 98,6% ee (phương pháp SFC F)

Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học và Dữ liệu phân tích
33		(<i>R</i>)-3-Hydroxy-4-((2-(((5-methoxy-2-methylthiazol-4-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino)-<i>N,N</i>-dimethylpicolinamid. Chất rắn màu vàng, 34,4 mg (42%). LCMS m/z 500,4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,22 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,92 (br s, 1H), 5,46 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,22 (br s, 3H), 3,14 (br s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,88–1,76 (m, 2H), 1,70–1,60 (m, 4H), 1,43–1,38 (m, 1H), 1,32–1,25 (m, 1H), 1,12 (s, 3H). RT = 1,46 phút, 100% ee (phương pháp SFC B)

Ví dụ 34

(*R*)-4-((2-(((2,5-Dimethyloxazol-4-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamid.



Bước 34A. (2,5-Dimethyloxazol-4-yl)(1-methylxyclopentyl)metanamin

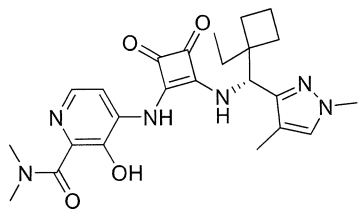
Hợp chất theo tiêu đề được điều chế theo cách tương tự với (1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(5-methylspiro[2.3]hexan-5-yl)metanamin (Bước điều chế 17D) sử dụng axit 2,5-dimethyloxazol-4-carboxylic và xyclopentylmagie bromua. LCMS m/z 192,2 $[M-NH_2]^+$.

Bước 34B. (*R*)-4-((2-(((2,5-Dimethyloxazol-4-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamid.

Dung dịch của (2,5-dimetyloxazol-4-yl)(1-metylxyclopentyl)metanamin (45 mg, 0,22 mmol) trong EtOH (1,6 mL) được bổ sung 4-((2-etoxy-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit (Bước điều chế 1H) (50 mg, 0,16 mmol) và DIEA (318 mg, 2,46 mmol). Dung dịch thu được được khuấy tại 40°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Cặn được cho qua sự tách đồng phân đối quang sử dụng các điều kiện SFC bất đối xứng (Chiralcel OD, 250 mm x 21 mm x 5 μ m, 5 đến 60% NH_4^+ 0,2% (7 N trong MeOH) trong MeOH, 80 mL/phút). Sự tách đồng phân rửa giải thứ nhất thu được 16 mg (21%) hợp chất theo tiêu đề và đồng phân rửa giải thứ hai thu được 23 mg (30%) đồng phân quang học tương ứng. LCMS m/z 468,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,23–9,10 (m, 1H), 7,98–7,97 (m, 1H), 7,91 (br s, 1H), 5,17–5,15 (s, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,78–1,47 (m, 7H), 1,37–1,10 (m, 3H), 1,05 (s, 3H). RT = 5,58 phút, 100% ee (phương pháp SFC C)

Ví dụ 35

(*R*)-4-((2-(((1,4-Dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-etylxclobutyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit



Bước 35A. (1,4-Dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-etylxclobutyl)metanamin

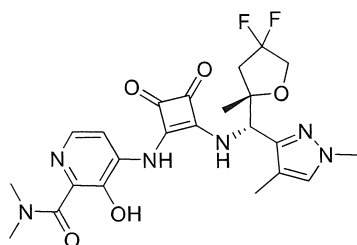
Hợp chất theo tiêu đề được điều chế theo cách tương tự với (1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(5-metylspro[2.3]hexan-5-yl)metanamin (Bước điều chế 17D) sử dụng axit 1-etylxclobutan-1-carboxylic và 3-iodo-1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol. LCMS m/z 190,8 $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$

Bước 35B. (*R*)-4-((2-(((1,4-Dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-etylxclobutyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit

Dung dịch (1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-etylxcyclobutyl)metanamin (800 mg, 3,28 mmol) trong EtOH (15 mL) được bổ sung 4-((2-etoxy-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit (Bước điều chế 1H) (120 mg, 0,39 mmol) và DIEA (152 mg, 1,18 mmol). Dung dịch thu được được khuấy tại 30 °C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Cặn được tinh chế sử dụng HPLC điều chế (Agela Durashell C18 150 mm x 25 mm x 5 µm 13 đến 53% CH₃CN trong 0,05% NH₄OH trong nước, 25 mL/phút, 11 phút) để thu được 100 mg của sản phẩm triệt quang. Hỗn hợp triệt quang được cho qua sự tách đồng phân đối quang sử dụng các điều kiện SFC bất đối xứng (REGIS (s,s) WHELK-O1 250 mm x 30 mm x 5 µm 45% NH₄OH 0,1% trong EtOH, 60 mL/phút). Sự tách đồng phân rửa giải thứ nhất thu được 33 mg (18%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng chất rắn màu vàng và đồng phân rửa giải thứ hai thu được 34 mg (19%) đồng phân đối quang tương ứng ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS *m/z* 467,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,27 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,30–3,10 (m, 6H), 2,46–2,38 (m, 1H), 2,15–2,05 (m, 4H), 1,95–1,60 (m, 6H), 1,00 (t, *J* = 7,4, 3H). SFC bất đối xứng (phương pháp SFC I) RT = 10,44 phút, 97,2% ee (hợp chất tiêu đề) và RT = 14,45 phút, 91,9% ee (đồng phân đối quang).

Ví dụ 36

4-((2-(((*S*)-((*S*)-4,4-Diflo-2-metyltetrahydrofuran-2-yl)(1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit



Bước 36A. Etyl 2-hydroxy-2-metylpent-4-enoat

Dung dịch etyl 2-oxopropanoat (76 g, 654,5 mmol) trong DCM (380 mL) tại -78°C được bổ sung titan (IV) clorua (124 g, 655 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy

tại cùng nhiệt độ trong 30 phút vì nó chuyển thành huyền phù màu vàng. Allyltrimethylsilan (97,2 g, 851 mmol) sau đó được bổ sung và phản ứng được khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được làm ấm đến 0°C và được dừng bằng dung dịch Na₂CO₃ nước bão hòa (1,5 L) và được chiết bằng DCM (3,0 L x 2). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (5 đến 10% EtOAc trong ete dầu mỏ) để thu được 134 g (63%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS *m/z* 158,8 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,80–5,70 (m, 1H), 5,12 (s, 1H), 5,10–5,07 (m, 1H), 4,25–4,15 (m, 2H), 3,19 (s, 1H), 2,53–2,45 (m, 1H), 2,41–2,38 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,32–1,25 (m, 3H).

Bước 36B. Ethyl 2-hydroxy-2-methyl-3-(oxiran-2-yl)propanoat

Dung dịch ethyl 2-hydroxy-2-methylpent-4-enoat (46 g, 290,8 mmol) trong DCM (1,45 L) tại 0°C được bổ sung m-CPBA (81,5 g, 378 mmol, độ tinh khiết 80%) theo các phần qua 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 10°C trong 1 giờ, và sau đó được làm ấm đến 35°C và được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp được làm nguội xuống đến 0°C và được dừng bằng dung dịch Na₂S₂O₃ nước bão hòa. Lớp hữu cơ được tách và được rửa bằng dung dịch Na₂CO₃ nước bão hòa, được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được 81 g (80%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng dầu màu vàng nhạt gồm hỗn hợp đồng phân không đối quang. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,35–4,20 (m, 2H), 3,50 (s, 0,5H), 3,35 (s, 0,5H), 3,15–3,05 (m, 1H), 2,80–2,70 (m, 1H), 2,50–2,42 (m, 1H), 2,01–1,85 (m, 2H), 1,48 (s, 1,5H), 1,45 (s, 1,5H), 1,35–1,30 (m, 3H).

Bước 36C. Ethyl 2-methyl-4-oxotetrahydrofuran-2-carboxylat

Magie bromua (12 g, 65,4 mmol) được bổ sung vào dung dịch ethyl 2-hydroxy-2-methyl-3-(oxiran-2-yl)propanoat (76 g, 436 mmol) trong THF (957 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt tại 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô trong chân không. Cặn được hấp thụ trong nước (100 mL) và được chiết bằng DCM (500 mL x 2). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được cô trong chân không. Cặn được hòa tan trong DCM (2080 mL) và được làm nguội đến 0°C. Silica gel (78,6 g, 1310 mmol) và PCC (122 g, 567 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy tại 10°C trong 16 giờ. PCC bổ sung

(18,8 g, 87,3 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy tại 30°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và các chất rắn được rửa bằng DCM (500 mL x 2). Chất lọc hữu cơ được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (10 đến 15% EtOAc trong ete dầu mỏ) để thu được 24,3 g (32%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng dầu màu vàng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,26–4,20 (m, 2H), 4,14 (s, 2H), 2,90–2,85 (m, 1H), 2,47–2,41 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,32–1,28 (m, 3H).

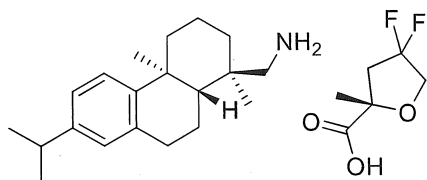
Bước 36D. Ethyl 4,4-difluoro-2-metyltetrahydrofuran-2-carboxylat

DAST (37,4 g, 232 mmol) được bổ sung theo giọt vào mẫu nguyên chất của ethyl 2-methyl-4-oxotetrahydrofuran-2-carboxylat (20,0 g, 116,2 mmol) tại 10°C. Hỗn hợp thu được được khuấy tại cùng nhiệt độ trong 15 giờ. Hỗn hợp sau đó được pha loãng với DCM (50 mL), và được rót vào trong dung dịch NaHCO₃ nước bão hòa (500 mL) tại 0°C. Hỗn hợp được chiết bằng DCM (500 mL x 2), và các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100 mL), được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô trong chân không để thu được hợp chất theo tiêu đề ở dạng dầu màu vàng. Chất thô được sử dụng trực tiếp mà không tinh chế thêm giả định rằng hiệu suất định lượng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,30–4,20 (m, 2H), 4,20–4,05 (m, 2H), 2,95–2,85 (m, 1H), 2,40–2,25 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,35–1,25 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ -101, -98,0.

Bước 36E. Benzyl (S)-4,4-difluoro-2-metyltetrahydrofuran-2-carboxylat

Dung dịch ethyl 4,4-difluoro-2-metyltetrahydrofuran-2-carboxylat (36,5 g, 140 mmol) trong THF (1,5 L) tại 15°C được bổ sung dung dịch nước 1,0 M của LiOH (214 mL, 214 mmol). Hỗn hợp được khuấy tại 15°C trong 2 giờ, và sau đó được cô trong chân không. Cặn được axit hóa với dung dịch HCl có nước 1,0 Trung bình tới khi độ pH của dung dịch đạt đến 3, và sau đó được chiết bằng DCM (600 mL x 3) và DCM/MeOH (10/1, 600 mL x 2). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô trong chân không. Cặn được hòa tan trong axetonitril (500 mL) và K₂CO₃ (25 g, 181 mmol) được bổ sung theo phần. Benzyl bromua (25 g, 146 mmol) sau đó được bổ sung theo giọt. Huyền phù thu được được khuấy tại 60°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng nước (500 mL) và được chiết bằng EtOAc

(500 mL x 3). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (0 đến 25% EtOAc trong ete dầu mỏ) để thu được sản phẩm triệt quang ở dạng dầu màu vàng (24,7 g, 80%). Một phần của sản phẩm triệt quang (5,0 g) được cho qua sự phân tích bất đối xứng sử dụng các điều kiện sắc ký bất đối xứng pha bình thường (Phenomenex Lux 10 μ m xenluloza-3 45% EtOH trong các hexan, 20 mL/phút, 12 phút). Sự phân tách đỉnh rửa giải thứ hai thu được 2,56 g hợp chất theo tiêu đề ở dạng dầu không màu. LCMS m/z 274,2 [M+nước]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,39–7,34 (m, 5H), 5,21 (s, 2H), 4,15–4,04 (m, 2H), 2,96–2,84 (m, 1H), 2,40–2,24 (m, 1H), 1,59 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -101, -98,0.



Bước 36F. Muối ((1R,4aS,10aR)-7-isopropyl-1,4a-dimethyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenanthren-1-yl)metanamin của axit (S)-4,4-diflo-2-metyltetrahydrofuran-2-carboxylic

Hóa học lập thể tuyệt đối của hợp chất theo tiêu đề được xác định bằng tinh thể học tia X đơn tinh thể (Fig. 3). Benzyl (S)-4,4-diflo-2-metyltetrahydrofuran-2-carboxylat được thủy phân thành axit tương ứng và được tinh thể hóa với ((1R,4aS,10aR)-7-isopropyl-1,4a-dimethyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenanthren-1-yl)metanamin từ etanol.

Bước 36G. (S)-(4,4-Diflo-2-metyltetrahydrofuran-2-yl)(1,4-dimethyl-1H-pyrazol-3-yl)metanon

Dung dịch 3-iodo-1,4-dimethyl-1H-pyrazol (Bước điều chế 1D) (394 mg, 1,77 mmol) trong THF (3,23 mL) tại 0°C được bổ sung theo giọt i-PrMgCl·LiCl (1,37 mL, 1,77 mmol, dung dịch 1,3 M trong THF). Dung dịch màu vàng thu được được khuấy tại cùng nhiệt độ trong 2 giờ, và sau đó được làm ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh và được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp được làm nguội đến 0°C, và benzyl (S)-4,4-diflo-2-metyltetrahydrofuran-2-carboxylat (413 mg, 1,61 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy tại 0°C trong 30 phút, và sau đó được làm ấm đến nhiệt độ môi trường

xung quanh và được khuấy trong >12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng dung dịch NH₄Cl nước bão hòa và hỗn hợp được chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (0 đến 100% EtOAc trong DCM) để thu được 351 mg (89%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng dầu. LCMS *m/z* 245,3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,16 (s, 1H), 4,20–4,05 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,34–3,23 (m, 1H), 2,62–2,51 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,78 (s, 3H).

Bước 36H. (*S,R*)-((*S*)-4,4-Diflo-2-metyltetrahydrofuran-2-yl)(1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)metanamin

Dung dịch (*S*)-(4,4-diflo-2-metyltetrahydrofuran-2-yl)(1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)metanon (352 mg, 1,44 mmol) trong metanolic amoniac (1,23 g, 10,3 mL, 72,1 mmol, 7,0 M trong MeOH) được bổ sung titan (IV) ethoxit (1,97 g, 1,81 mL, 8,65 mmol). Huyền phù thu được được bật kín và được khuấy tại 60°C qua đêm. Phản ứng được làm nguội đến 0°C, và NaBH₄ (224 mg, 5,91 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy tại 0°C trong 30 phút, và sau đó tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. HCl (dung dịch nước 1,0 N) được bổ sung vào cặn tới khi hỗn hợp có tính axit, và sau đó được chiết bằng Et₂O. Lớp nước được trung hòa bằng NaOH (dung dịch nước 1,0 N), và sau đó được chiết bằng DCM (x 2). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô trong chân không. Cặn được hòa tan trong DCM (2 mL) và HCl (4 mL, 4,0 M trong MeOH) được bổ sung. Dung dịch được khuấy trong 10 phút và sau đó được cô trong chân không để thu được hợp chất theo tiêu đề ở dạng chất rắn màu trắng ở dạng muối HCl đơn. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp của hai đồng phân không đối quang và được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm.

Bước 36I. 4-((2-(((*S*)-((*S*)-4,4-diflo-2-metyltetrahydrofuran-2-yl)(1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit

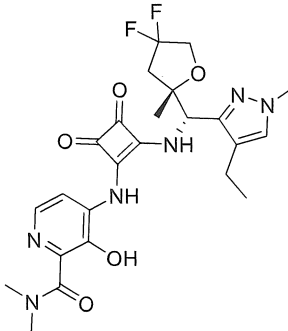
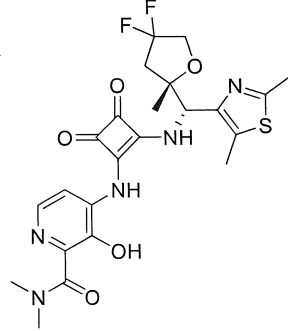
DIEA (131 mg, 1,02 mmol) và (*S,R*)-((*S*)-4,4-diflo-2-metyltetrahydrofuran-2-yl)(1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)metanamin (292 mg, 1,19 mmol) được bổ sung vào 4-((2-etoxy-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit

(Bước điều chế 1G) (330 mg, 1,08 mmol) trong EtOH (1,9 mL). Hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 18 giờ và sau đó được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (0 đến 10% MeOH trong DCM). Hỗn hợp đồng phân không đối quang tạo thành được tách bằng sắc ký SFC bất đối xứng (Tech bất đối xứng OD-H, 250 mm x 30 mm, 5 μ m, etanol 25% chứa 0,2% amoniac 7N trong metanol, 80 mL/phút). Sự tách đỉnh rửa giải thứ nhất thu được 299 mg (55%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS m/z 505,4 $[M+H]^+$. 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10,48 (br s, 2 H), 9,23 (br s, 1H), 7,99 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 7,91 (br. s., 1H), 7,49 (s, 1H), 5,56 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,10–3,96 (m, 1H), 3,93–3,82 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,14 (br s, 3H), 3,03 (br s, 3H), 2,55–2,45 (m, 1H), 2,34–2,22 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,49 (s, 3H). SFC bất đối xứng (phương pháp SFC A) RT = 5,26 phút, 100% ee.

Các ví dụ từ 37 đến 38

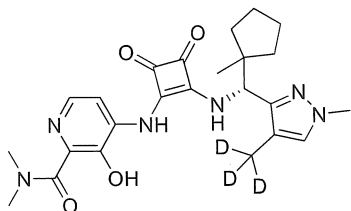
Các hợp chất theo tiêu đề trong Bảng 3 được điều chế theo cách tương tự với 4-((2-(((*S*)-((*S*)-4,4-diflo-2-metyltetrahydrofuran-2-yl)(1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)metyl)amino)-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit (Ví dụ 36) sử dụng heteroaryl halogenua thích hợp.

Bảng 3

Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học và Dữ liệu phân tích
37		4-((2-(((<i>S</i>)-((<i>S</i>)-4,4-Difluoro-2-methyltetrahydrofuran-2-yl)(4-ethyl-1-methyl-1<i>H</i>-pyrazol-3-yl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-<i>N,N</i>-dimethylpicolinamid. Chất rắn màu vàng, 21,5 mg (15%). LCMS m/z 519,3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,95–7,90 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,10–3,88 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,23 (br s, 3H), 3,16 (br s, 3H), 2,75–2,65 (m, 1H), 2,60–2,45 (m, 2H), 2,35–2,20 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,20 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -104, -98,0. RT = 3,86 phút, 100% ee (phương pháp SFC D)
38		4-((2-(((<i>S</i>)-((<i>S</i>)-4,4-Difluoro-2-methyltetrahydrofuran-2-yl)(2,5-dimethylthiazol-4-yl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-<i>N,N</i>-dimethylpicolinamid. Chất rắn màu vàng, 22,9 mg (9%). LCMS m/z 522,3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,02 (q, $J = 10,9$ Hz, 1H), 3,86 (dt, $J = 18,6, 10,3$ Hz, 1H), 3,23 (br s, 3H), 3,16 (br s, 3H), 2,85–2,70 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,26 (ddd, $J = 17,7, 14,4, 8,0$ Hz, 1H), 1,54 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -104, -98. RT = 4,14 phút, 100,0% ee (phương pháp SFC H)

Ví dụ 39

(*R*)-3-hydroxy-*N,N*-dimethyl-4-((2-(((1-methyl-4-(methyl-*d*₃)-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)picolinamit



Bước 39A. 4,4,5,5-Tetramethyl-2-(methyl-*d*₃)-1,3,2-dioxaborolan

Bình được nạp đầy khí nitơ và được làm khô được trang bị bộ ngưng tụ và phễu bổ sung được bổ sung kim loại Mg (1,26 g, 51,7 mmol) và dạng bông tuyết của iốt. Đáy của bình được gia nhiệt bằng súng nhiệt tới khi khí màu tím được lan trên bề mặt Mg. Et₂O (5 mL) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy tới khi màu iốt biến mất. Khi dung dịch chuyển thành không màu, dung dịch iodometan-*d*₃ (5,0 g, 34,49 mmol) trong Et₂O (45 mL) được bổ sung từ từ. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, phản ứng được gia nhiệt đến hồi lưu trong 20 phút. Chất phản ứng Grignard được tạo thành được bổ sung theo giọt vào dung dịch 2-methoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (5,45 g, 5,65 mL, 34,5 mmol) trong Et₂O (20 mL) tại -60°C. Phản ứng sau đó cho phép làm ấm đến 20°C và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng NH₄Cl bão hòa và các lớp được tách. Lớp hữu cơ được làm khô (Na₂SO₄) và được lọc. Chất lọc được cô để thu được hợp chất theo tiêu đề, mà được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 39B. *N*-Methoxy-*N*,1-dimethylxyclopentan-1-carboxamit

Dung dịch của axit 1-methylxyclopentan-1-carboxylic (60 g, 470 mmol) trong DCM (1,5 L) được bổ sung HN(Me)(OMe)·HCl (50,2 g, 515 mmol), TEA (194 g, 1,92 mol) và HATU (267 g, 702 mmol) tại 0°C. Hỗn hợp được khuấy tại 25°C trong 15 giờ và sau đó được cô. Cặn được bổ sung vào Na₂CO₃ nước bão hòa (1 L) và được chiết bằng EtOAc (2 x 1 L). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (Na₂SO₄) và được lọc. Chất lọc được cô và cặn được tinh chế bằng sự chưng cất để thu được 62,1 g (77%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng dầu không màu. LCMS 193,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 3,69 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,15–2,01 (m, 2H), 1,73–1,54 (m, 6H), 1,26 (s, 3H).

Bước 39C. (1-Metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxyclopentyl)metanon

3-Iodo-1-metyl-1*H*-pyrazol (2,19 g, 10,5 mmol) được bổ sung theo giọt vào iPrMgCl·LiCl (10,8 mL, 14,0 mmol, dung dịch 1,3 M THF) và THF (14 mL) được làm nguội đến 0°C trong khí quyển nito. Hỗn hợp được phép khuấy tại nhiệt độ phòng trong 1 giờ. *N*-Metoxy-*N*,1-dimetylxyclopentan-1-carboxamit (1,2 g, 7,0 mmol) sau đó được bổ sung theo giọt. Hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 18 giờ và sau đó được dừng bằng NH₄Cl nước bão hòa. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ được làm khô (Na₂SO₄) và được lọc. Chất lọc được cô và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (10-50% EtOAc/heptan) để thu được 992 mg (74%) hợp chất theo tiêu đề. LCMS 172,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,34 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,46–2,33 (m, 2H), 1,79–1,63 (m, 6H), 1,49 (s, 3H).

Bước 39D. (4-Iodo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxyclopentyl)metanon

NIS (702 mg, 3,12 mmol) được bổ sung vào dung dịch của (1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxyclopentyl)metanon (400 mg, 2,08 mmol) trong axit axetic (4,2 mL) và hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (0-20% EtOAc/heptan) để thu được 595 mg (90%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,43–2,32 (m, 2H), 1,80–1,60 (m, 6H), 1,47 (s, 3H).

Bước 39E. (1-Metyl-4-(metyl-*d*₃)-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxyclopentyl)metanon

Lọ chứa (4-iodo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxyclopentyl)metanon (532 mg, 1,67 mmol), 4,4,5,5-tetrametyl-2-(metyl-*d*₃)-1,3,2-dioxaborolan (1,7 g, 11,7 mmol), dioxan (8 mL) và K₃PO₄ nước (3,55 g, 16,7 mmol, 8,36 mL, 2,0M) được súc rửa bằng khí argon trong 5 phút. P(tBu)₃ Pd-G2 (177 mg, 0,33 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được gia nhiệt đến 100°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tách phần với EtOAc. Lốp hữu cơ được làm khô (Na₂SO₄) và được lọc. Chất lọc được cô và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (50% DCM/heptan) để thu được 185 mg (53%) hợp

chất theo tiêu đề. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,14 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,43-2,32 (m, 2H), 1,78-1,61, (m, 6H), 1,49 (s, 3H).

Bước 39F. (1-Metyl-4-(metyl- d_3)-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metanon oxim

Bình chứa NaOAc (129 mg, 1,58 mmol), hydroxylamin hydroclorua (219 mg, 3,15 mmol), (1-metyl-4-(metyl- d_3)-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metanon (165 mg, 0,788 mmol), và EtOH (3,94 mL) được gia nhiệt tại 95°C trong 2 giờ và sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ và cặn được tách phần giữa DCM và NaCl nước bão hòa. Tách các lớp và lớp nước được chiết bằng DCM (2 x 20 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được lọc. Chất lọc được cô để thu được 212 mg hợp chất theo tiêu đề ở dạng chất rắn. LCMS m/z 225,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,21 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,11–1,99 (m, 2H), 1,77–1,60 (m, 4H), 1,53–1,40 (m, 2H), 1,25 (s, 3H).

Bước 39G. (1-Metyl-4-(metyl- d_3)-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metanamin

HOAc (3 mL), sau đó là Zn (311 mg, 4,76 mmol) được bổ sung vào bình chứa (1-metyl-4-(metyl- d_3)-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metanon oxim (178 mg, 0,79 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt tại 60°C qua đêm. Sau khi làm mát đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite và được rửa bằng HOAc. Chất lọc được cô và được đồng sôi với toluen (3 lần). Cặn được pha loãng với DCM và Et_2O và pH được điều chỉnh đến độ pH~14 với 50% NaOH nước. Các lớp được tách và lớp nước được chiết hai lần với DCM/ Et_2O (2:8). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được lọc. Chất lọc được cô để thu được 145 mg (87%) hợp chất theo tiêu đề. LCMS m/z 194,2 $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,05 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,55-3,47 (m, 1H), 1,81-1,14 (m, 8H), 1,05 (s, 3H).

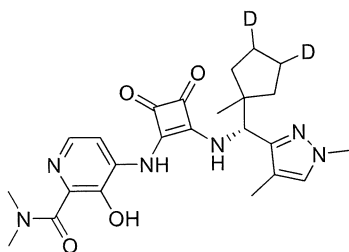
Bước 39H. (*R*)-3-Hydroxy-*N,N*-dimetyl-4-((2-(((1-metyl-4-(metyl- d_3)-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)picolinamit

EtOH (3,0 mL), 4-((2-etoxy-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit (Bước điều chế 1H) (842 mg, 0,7 mmol) và DIEA (267 mg, 0,36 mL, 2,07 mmol) được bổ sung vào bình chứa (1-metyl-4-(metyl- d_3)-1*H*-pyrazol-

3-yl)(1-metylxyclopentyl)metanamin (145 mg, 0,69 mmol). Hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc và chất lọc được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (6% MeOH/DCM) để thu được sản phẩm triệt quang. Chất triệt quang được phân tích bằng sắc ký SFC bất đối xứng (Chiralcel OD, 250 mm x 30 mm, 5 μ m, 80 mL/phút, MeOH 25% chứa 0,2% amoniac 7N/MeOH). Sự tách chất đồng phân đối quang rửa giải thứ nhất thu được 70 mg hợp chất theo tiêu đề. LCMS m/z 470,5 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,70 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 9,13 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 8,02 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 5,35 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,22–3,07 (m, 6H), 1,72–1,60 (m, 6H), 1,39–1,12 (m, 2H), 1,10 (s, 3H). Chất đồng phân đối quang rửa giải thứ hai được phân tách để thu được 70 mg chất đồng phân đối quang (S) tương ứng.

Ví dụ 40

4-((2-(((1R)-(1,4-dimetyl-1H-pyrazol-3-yl)(1-metylxyclopentyl-3,4- d_2)metyl)amino)-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit



Bước 40A. Axit xyclopent-3-en-1-carboxylic

Dung dịch của methyl 1-metylxyclopent-3-en-1-carboxylat (50 g, 396 mmol) trong THF:H₂O (500 mL:125 mL) tại 25°C được bổ sung LiOH (19 g, 793 mmol). Sau 15 giờ, hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc. Lớp nước sau đó được axit hóa đến độ pH = 3 bằng HCl 1N và được chiết bằng EtOAc (3 x 1L). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được kết hợp, được làm khô (Na₂SO₄) và được lọc. Chất lọc được cô để thu được 40 g (90%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng dầu màu vàng. 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,68 (s, 2H), 3,29–3,03 (m, 1H), 2,82–2,53 (m, 4H).

Bước 40B. Axit 1-metylxyclopent-3-en-1-carboxylic

Dung dịch LDA (2M trong THF/heptan/etyl benzen, 446 mL) trong THF (800 mL) được bổ sung theo giọt dung dịch dung dịch xyclopent-3-en-1-carboxylic (40 g, 357 mmol) trong THF (200 mL) giữ nhiệt độ là -30°C. Hỗn hợp được làm ấm đến 25°C và được khuấy trong 15 giờ. Hỗn hợp sau đó được làm nguội đến -30°C và iodometan (50,6 g, 22,2 mL, 357 mmol) được bổ sung. Sau 2 giờ tại 25°C, hỗn hợp được dừng bằng HCl 3M và được chiết bằng EtOAc (3 x 1L). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (Na₂SO₄) và được lọc. Chất lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (EtOAc) để thu được 45 g (100%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng dầu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,64 (s, 2H), 2,98 (d, J = 14, 7 Hz, 2H), 2,28 (d, J = 14,7 Hz, 2H), 1,36 (s, 3H).

Bước 40C. N-Metoxy-N,1-dimetylxyclopent-3-en-1-carboxamit

Dung dịch của axit 1-metylxyclopent-3-en-1-carboxylic (45 g, 357 mmol) trong DCM (1 L) tại 0°C được bổ sung HN(Me)(OMe)·HCl (38,3 g, 392 mmol), TEA (148 g, 1,46 mol) và HATU (203 g, 535 mmol). Sau khi khuấy tại nhiệt độ phòng trong 24 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được pha loãng với EtOAc (1 L) và được rửa bằng Na₂CO₃ nước bão hòa. Lớp nước còn được chiết thêm bằng EtOAc (1 L). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (Na₂SO₄) và được lọc. Chất lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (PE:EtOAc, 20:1 đến 5:1) để thu được 23,4 g (39 %) hợp chất theo tiêu đề ở dạng dầu màu vàng nhạt. LC/MS m/z 170,3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,59 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,88 (d, J = 15,1 Hz, 2H), 2,23 (d, J = 15,1 Hz, 2H), 1,27 (s, 3H).

Bước 40D. (1,4-Dimetyl-1H-pyrazol-3-yl)(1-metylxyclopent-3-en-1-yl)metanon

Bình đáy tròn 125 mL với thanh khuấy và được làm khít với vách ngăn được nạp đầy khí nitơ ba lần, sau đó THF (7,0 mL) được bổ sung sau đó là 3-iodo-1,4-dimetyl-1H-pyrazol (Bước điều chế 1D) (917 mg, 4,13 mmol). Dung dịch này được bổ sung theo giọt dung dịch 1,3 M của iPrMgCl·LiCl trong THF (5,45 mL) và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ tại nhiệt độ phòng. N-Metoxy-N,1-dimetylxyclopent-3-en-1-carboxamit (600 mg, 3,55 mmol) trong THF (5 mL) được bổ sung theo giọt. Sau khi

khuấy trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được dừng bằng NH_4Cl nước bão hòa (20 mL) và được chiết bằng DCM (3 x 25 mL). Các chất chiết kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được lọc. Chất lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (EtOAc trong heptan, 0-100%) để thu được 500 mg (69%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng dầu không màu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,14 (s, 1H), 5,70–5,64 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,20–3,12 (m, 2H), 2,44–2,36 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,52 (s, 3H).

Bước 40E. *N*-((1,4-Dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopent-3-en-1-yl)methyl)formamit

Formamit (10,5 mL) và axit formic (6 mL) được bổ sung vào bình chứa (1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopent-3-en-1-yl)metanon (1,1 g, 5,4 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt tại 135°C trong 20 giờ và sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Nước (60 mL) được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng MTBE (3 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được lọc. Chất lọc được cô để thu được hợp chất theo tiêu đề, mà được sử dụng ở bước tiếp theo mà không tinh chế. LC/MS $m/z = 234,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 40F. (1,4-Dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopent-3-en-1-yl)metanamin

HCl 1N nước (24 mL) được bổ sung vào bình chứa *N*-((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopent-3-en-1-yl)methyl)formamit (1,26 g, 5,4 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt tại 100 °C trong 2 giờ và sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Độ pH của dung dịch được điều chỉnh đến độ pH ~11 với NaOH rắn. Hỗn hợp được chiết bằng MTBE (3 x 30 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được lọc. Chất lọc được cô để thu được 1,1 g (100%) hợp chất theo tiêu đề. LCMS m/z 189,1 $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,27 (s, 1H), 5,66–5,58 (m, 2H), 3,86 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,67–2,51 (m, 2H), 2,09–1,97 (m, 4H), 1,93–1,83 (m, 1H), 1,10 (s, 3H).

Bước 40G. 4-((2-(((*R*)-(1,4-Dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopent-3-en-1-yl)methyl)amino)-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit

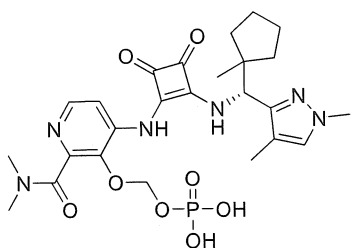
Hỗn hợp của 4-((2-etoxy-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit (Bước điều chế 1H) (300 mg, 0,983 mmol), (1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopent-3-en-1-yl)metanamin (242 mg, 1,18 mmol), etanol (9,83 mL) và diisopropyletylamin (2,65 mL, 14,7 mmol) được khuấy tại 40°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (0–20% MeOH trong DCM) để thu được 450 mg hỗn hợp triệt quang. Các chất đồng phân đối quang được phân tích bằng SFC bất đối xứng (Tech bất đối xứng OD-H, 250 mm x 21,2 mm, 5 μ m, metanol 22,5% chứa 0,2% amonic 7N/MeOH, 80 mL/phút). Sự tách chất đồng phân đối quang rửa giải thứ nhất thu được 80 mg hợp chất theo tiêu đề. LCMS m/z 465,4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12,84 (br. s., 1H), 8,27 (br. s., 1H), 8,02 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,97 (br. s., 1H), 7,22 (br. s., 1H), 7,11 (br. s., 1H), 5,63 (br. s., 2H), 5,50 (br. s., 1H), 3,81 (s, 3H), 3,61 (br. s., 3H), 3,19 (br. s., 3H), 2,78–2,64 (m, 2H), 2,15–2,02 (m, 5H), 1,21 (s, 3H). Chất đồng phân đối quang rửa giải thứ hai được phân tách để thu được 100 mg chất đồng phân đối quang (S) tương ứng.

Bước 40H. 4-((2-(((1*R*)-(1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl-3,4-*d*₂)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit

Bình phản ứng Parr có thanh khuấy được bổ sung 4-((2-(((*R*)-(1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopent-3-en-1-yl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit (20 mg, 0,043 mmol), 10% Pd/C (6,05 mg) và MeOH (10 mL). Bình phản ứng này được khử khí với nitơ và sau đó được nạp khí D_2 đến 10 psi. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ và sau đó được lọc qua celite. Chất lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (0-20% MeOH/DCM) để thu được 16 mg (80%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS m/z 469,4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,75 (br. s., 1H), 9,96 (br. s., 1H), 9,17 (br. s., 1H), 8,05–7,89 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 5,35 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,20 (br. s., 3H), 3,07 (br. s., 3H), 2,00 (s, 3H), 1,72–1,55 (m, 4H), 1,37–1,31 (m, 1H), 1,25–1,19 (m, 1H), 1,10 (s, 3H).

Ví dụ 41

(*R*)-((4-((2-(((1,4-Dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-2-(dimethylcarbamoyl)pyridin-3-yl)oxy)methyl dihydro phosphat



Bước 41A. (*R*)-Di-*tert*-butyl(((4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-2-(dimethylcarbamoyl)pyridin-3-yl)oxy)methyl) phosphat

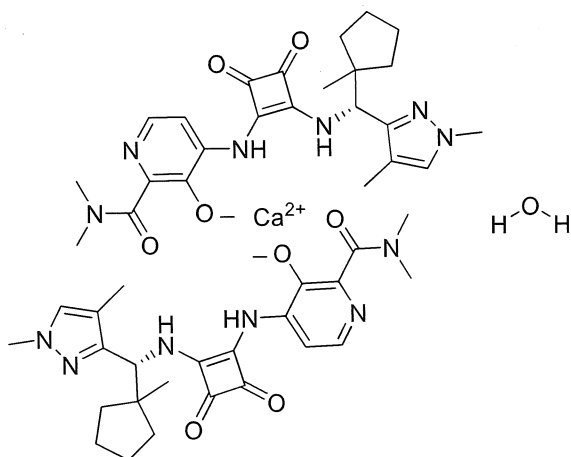
K₂CO₃ (89mg, 0,643 mmol), TBAI (119 mg, 0,322 mmol) và di-*tert*-butyl (clometyl) phosphat (0,65 mL, 0,75 mmol) được bổ sung vào dung dịch tại nhiệt độ phòng của (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit (Ví dụ 1) (250 mg, 0,536 mmol)) trong DMF. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 2 ngày và sau đó toluen:H₂O (4 mL:2 mL) được bổ sung. Các lớp được tách và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, H₃PO₄ (dung dịch 1 M) và Na₂CO₃ 10%. Lớp hữu cơ được cô. Cặn được hấp thụ trong toluen:MTBE (1 mL:20 mL) và được đặt trong tủ lạnh. Chất kết tủa dạng rắn được thu thập và chất lọc được cô. Heptan được bổ sung vào chất lọc để tác động vào sự kết tủa chất rắn, mà được lọc, được thu thập và được làm khô trong chân không cao để thu được 140 mg (38%) hợp chất theo tiêu đề. LCMS 689,3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,08 (s, 1H), 8,43–8,08 (m, 3H), 6,95 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 5,39 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,82–1,53 (m, 6H), 1,45 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 1,41–1,18 (m, 2H), 1,09 (s, 3H).

Bước 41B. (*R*)-((4-((2-(((1,4-Dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-2-(dimethylcarbamoyl)pyridin-3-yl)oxy)methyl dihydro phosphat

Dung dịch (*R*)-di-tert-butyl(((4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-2-(dimethylcarbamoyl)pyridin-3-yl)oxy)methyl) phosphat (80 mg, 0,12 mmol) trong dioxan (1 mL) được bổ sung 4N HCl trong dioxan (3 mL). Sau khi khuấy trong 45 giờ, dung môi được loại bỏ để thu được 73 mg (100%) hợp chất theo tiêu đề ở dạng muối HCl. LCMS 577,5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,86 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 5,75–5,63 (m, 1H), 5,52–5,40 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,84–1,74 (m, 6H), 1,66–1,60 (m, 1H), 1,50–1,41 (m, 1H), 1,22 (s, 3H).

Ví dụ 42

(*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, 0,5 muối canxi, monohydrat



Phương pháp A. Canxi hydroxit (7,94 mg, 0,107 mmol) được bổ sung vào bình 7 mL có thanh khuấy chứa (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit (Ví dụ 1) (100 mg, 0,214 mmol) và MeOH (0,75 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt tại 55°C trong 2 giờ và sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 72 giờ. Huyền phù thu được được lọc để thu được hợp chất theo tiêu đề ở dạng tinh thể màu vàng có mô hình PXRD thống nhất với mô hình được mô tả trong Fig. 12. Khi không thu được mô hình PXRD mong muốn, muối thu được được hấp thụ trong MeOH (1 g nguyên liệu/10 mL MeOH) và được tạo huyền phù đặc tới

khi mô hình PXRD thống nhất với mô hình được mô tả trong Fig. 12 được quan sát thấy.

Phương pháp B. (*R*)-4-((2-(((1,4-Dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit (Ví dụ 1) (6,0 g, 12,86 mmol), MeOH (45 mL), và nước (3,6 mL) sau đó là canxi hydroxit (476 mg, 6,43 mmol) được bổ sung vào bình đáy tròn 250 mL có thanh khuấy. Huyền phù được khuấy tại 45°C trong 4 giờ và sau đó tại nhiệt độ phòng trong 4 ngày. Huyền phù được lọc. Các chất rắn sau đó được bổ sung vào bình đáy tròn 125 mL có thanh khuấy và được tạo huyền phù trong MeOH (50 mL). Hỗn hợp được tạo mầm với ~1 mg hợp chất theo tiêu đề có mô hình PXRD thống nhất với mô hình được mô tả trong Fig. 12. Hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 20 giờ và sau đó được lọc để thu được 4,21 g hợp chất theo tiêu đề ở dạng chất rắn màu vàng nhạt mà được xác định là có mô hình PXRD trong Fig. 12. LCMS m/z 467,5 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,19 (br. d., $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 5,37 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,72–1,59 (m, 6H), 1,22–1,20 (m, 1H), 1,19–1,18 (m, 1H), 1,09 (s, 3H).

Phân tích tia X tinh thể đơn của (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh

Tinh thể thích hợp cho phân tích tia X được điều chế bằng sự tái kết tinh từ ethanol.

Thu thập số liệu được thực hiện trên nhiễu xạ kế Bruker D8 Venture tại nhiệt độ phòng. Thu thập số liệu gồm các bản quét omega và phi. Cấu trúc được phân tích bằng sự định pha bên trong sử dụng gói phần mềm SHELX trong nhóm không gian lớp Tứ giác P4(3). Cấu trúc sau đó được tinh chỉnh bằng phương pháp bình phương nhỏ nhất ma trận đầy đủ. Tất cả các nguyên tử không phải hydro được phát hiện và được tinh chỉnh sử dụng các thông số dịch chuyển không đẳng hướng. Nguyên tử hydro được định vị trên nitơ và oxy được phát hiện từ bản đồ sự sai khác Fourier và được tinh chỉnh với các khoảng cách được giới hạn. Các nguyên tử hydro còn lại được đặt trong các vị trí

được tính toán và được cho phép cuối trên các nguyên tử mang của chúng. Sự tinh chỉnh cuối cùng bao gồm các thông số dịch chuyển đẳng hướng đối với tất cả các nguyên tử hydro.

Sự phân tích cấu trúc tuyệt đối sử dụng phương pháp xác suất (likelihood) (Hooft 2008) được thực hiện bằng cách sử dụng PLATON (Spek 2010). Giả định rằng mẫu được gửi là tinh khiết đối quang, các kết quả chỉ ra rằng cấu trúc tuyệt đối đã được ấn định đúng. Chỉ số R cuối cùng là 4,3%. Độ lệch Fourier cuối cùng bộc lộ là không có sự khuyết hoặc mật độ điện tử bị nhầm chỗ.

Fig. 1 là cấu trúc tia X thu được (hình vẽ ORTEP) của (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylcyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat tinh thể. Số liệu cấu trúc tinh thể được tổng hợp trong Bảng 4.

Bảng 4. Số liệu tinh thể và sự tinh chỉnh cấu trúc.

Công thức thực nghiệm	C ₂₄ H ₃₂ N ₆ O ₅
Khối lượng công thức	484,55
Nhiệt độ	296(2) K
Bước sóng	1,54178 Å
Hệ tinh thể	Tứ giác
Nhóm không gian	P43
Kích thước ô đơn vị	a = 10,6580(2) Å α = 90°. b = 10,6580(2) Å β = 90°. c = 22,9487(6) Å γ = 90°.
Thể tích	2606,81(12) Å ³
Z	4
Mật độ (được tính)	1,235 Mg/m ³
Hệ số hấp thụ	0,727 mm ⁻¹

F(000)	1032
Kích thước tinh thể	0,140 x 0,080 x 0,040 mm ³
Khoảng theta cho sự thu thập số liệu	5,871 đến 70,212°.
Các khoảng chỉ số	-12 ≤ h ≤ 12, -12 ≤ k ≤ 12, -28 ≤ l ≤ 25
Sự phản xạ được thu thập	72157
Sự phản xạ độc lập	4856 [R(int) = 0,0500]
Tính đầy đủ với theta = 67,679°	99,3 %
Sự hiệu chỉnh sự hấp thụ	Thực nghiệm
Phương pháp tinh chỉnh	Bình phương nhỏ nhất ma trận đầy đủ trên F ²
Số liệu / sự giới hạn / các thông số	4856 / 6 / 336
Mức độ phù hợp trên F2	1,200
Các chỉ số R cuối cùng [I > 2σ(I)]	R1 = 0,0426, wR2 = 0,1240
Các chỉ số R (tất cả các số liệu)	R1 = 0,0445, wR2 = 0,1259
Hệ số tắt	n/a
Đỉnh và lỗ sai khác lớn nhất	0,254 và -0,280 e.Å ⁻³

Phân tích tia X tinh thể đơn của (R)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)(1-metylxyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-N,N-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh

Tinh thể phù hợp đối với phân tích tia X được tạo ra từ hỗn hợp của heptan, etyl axetat, axeton và DCM qua sự bay hơi chậm trong 48 giờ.

Thu thập số liệu được thực hiện trên nhiễu xạ kế Bruker D8 Venture tại nhiệt độ phòng. Thu thập số liệu gồm các bản quét omega và phi. Cấu trúc được phân tích bằng sự định pha bên trong sử dụng gói phần mềm SHELX trong nhóm không gian lớp Tứ giác P43. Cấu trúc sau đó được tinh chỉnh bằng phương pháp bình phương nhỏ nhất ma

trận đầy đủ. Tất cả các nguyên tử không phải hydro được phát hiện và được tinh chỉnh sử dụng các thông số dịch chuyển không đẳng hướng. Nước được phát hiện từ bản đồ sự sai khác trong quá trình tinh chỉnh, được lập mô hình với sự chiếm giữ 0,33. Các nguyên tử hydro được liên kết với nước không được bao gồm trong sự tinh chỉnh. Nguyên tử hydro được định vị trên nitơ và oxy được phát hiện từ bản đồ sự sai khác Fourier và được tinh chỉnh với các khoảng cách được giới hạn. Các nguyên tử hydro còn lại được đặt trong các vị trí được tính toán và được cho phép cưỡi trên các nguyên tử mang của chúng. Sự tinh chỉnh cuối cùng bao gồm các thông số dịch chuyển đẳng hướng đối với tất cả các nguyên tử hydro.

Sự phân tích cấu trúc tuyệt đối sử dụng phương pháp xác suất (likelihood) (Hoofit 2008) được thực hiện bằng cách sử dụng PLATON (Spek 2010). Giả định rằng mẫu được gửi là tinh khiết đối quang, các kết quả chỉ ra rằng cấu trúc tuyệt đối đã được ấn định đúng. Chỉ số R cuối cùng là 6,4%. Độ lệch Fourier cuối cùng bộc lộ là không có sự khuyết hoặc mật độ điện tử bị nhầm chỗ.

Fig. 2 là cấu trúc tia X thu được (hình vẽ ORTEP) của (*R*)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit monohydrat kết tinh. Số liệu cấu trúc tinh thể được tổng hợp trong Bảng 5.

Bảng 5. Số liệu tinh thể và sự tinh chỉnh cấu trúc.

Công thức thực nghiệm	C ₂₃ H _{26,67} Cl N ₆ O	
Khối lượng công thức	438,62	
Nhiệt độ	296(2) K	
Bước sóng	1,54178 Å	
Hệ tinh thể	Tứ giác	
Nhóm không gian	P43	
Kích thước ô đơn vị	a = 10,5851(2) Å	$\alpha = 90^\circ$.
	b = 10,5851(2) Å	$\beta = 90^\circ$.
	c = 22,9584(5) Å	$\gamma = 90^\circ$.

Thể tích	2572,36(11) Å ³
Z	4
Mật độ (được tính)	1,133 Mg/m ³
Hệ số hấp thụ	1,503 mm ⁻¹
F(000)	927
Kích thước tinh thể	0,140 x 0,040 x 0,020 mm ³
Khoảng theta cho sự thu thập số liệu	4,600 đến 65,219°.
Các khoảng chỉ số	-12 ≤ h ≤ 12, -12 ≤ k ≤ 10, -24 ≤ l ≤ 27
Sự phản xạ được thu thập	20312
Sự phản xạ độc lập	4250 [R(int) = 0,0845]
Tính đầy đủ với theta = 65,219°	99,2 %
Sự hiệu chỉnh sự hấp thụ	Không
Phương pháp tinh chỉnh	Bình phương nhỏ nhất ma trận đầy đủ trên
F ²	Số liệu / sự giới hạn / các thông số 4250 / 214 / 329
	Mức độ phù hợp trên F2 1,045
	Các chỉ số R cuối cùng [I > 2σ(I)] R1 = 0,0637, wR2 = 0,1550
	Các chỉ số R (tất cả các số liệu) R1 = 0,0872, wR2 = 0,1686
	Hệ số tắt n/a
	Đỉnh và lỗ sai khác lớn nhất 0,238 và -0,261 e.Å ⁻³

Phân tích tia X tinh thể đơn của muối ((1R,4aS,10aR)-7-isopropyl-1,4a-dimethyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenanthren-1-yl)metanamin của axit (*S*)-4,4-diflo-2-metyltetrahydrofuran-2-carboxylic kết tinh (Ví dụ 36F)

Tinh thể thích hợp cho phân tích tia X được điều chế bằng sự tái kết tinh từ etanol.

Thu thập số liệu được thực hiện trên nhiễu xạ kế Bruker D8 Venture tại nhiệt độ phòng. Thu thập số liệu gồm các bản quét omega và phi. Cấu trúc được phân tích bằng sự định pha bên trong sử dụng gói phần mềm SHELX trong nhóm không gian lớp Đơn nghiêng P21. Cấu trúc sau đó được tinh chỉnh bằng phương pháp bình phương nhỏ nhất ma trận đầy đủ. Tất cả các nguyên tử không phải hydro được phát hiện và được tinh chỉnh sử dụng các thông số dịch chuyển không đẳng hướng. Các nguyên tử hydro được định vị trên nitơ được phát hiện từ bản đồ sự sai khác Fourier và sự tinh chỉnh với các khoảng cách được giới hạn. Các nguyên tử hydro còn lại được đặt trong các vị trí được tính toán và được cho phép cưỡi trên các nguyên tử mang của chúng. Sự tinh chỉnh cuối cùng bao gồm các thông số dịch chuyển đẳng hướng đối với tất cả các nguyên tử hydro.

Hóa học lập thể được dựa trên các cấu hình bất đối xứng đã biết từ các tâm C4(-R), C7(-R), và C8(-S) của nền. Chỉ số R cuối cùng là 7,6%. Độ lệch Fourier cuối cùng bộc lộ là không có sự khuyết hoặc mật độ điện tử bị nhầm chỗ.

Fig. 3 là cấu trúc tia X thu được (hình vẽ ORTEP) của muối ((1R,4aS,10aR)-7-isopropyl-1,4a-dimethyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenanthren-1-yl)metanamin của axit (*S*)-4,4-diflo-2-metyltetrahydrofuran-2-carboxylic kết tinh. Số liệu cấu trúc tinh thể được tổng hợp trong Bảng 6.

Bảng 6. Số liệu tinh thể và sự tinh chỉnh cấu trúc.

Công thức thực nghiệm	C ₅₂ H ₇₈ F ₄ N ₂ O ₆
Khối lượng công thức	903,16
Nhiệt độ	296(2) K
Bước sóng	1,54178 Å
Hệ tinh thể	Đơn nghiêng

Nhóm không gian	P21
Kích thước ô đơn vị	$a = 10,8650(6) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$.
	$b = 6,0384(4) \text{ \AA}$ $\beta = 91,899(5)^\circ$.
	$c = 37,758(3) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$.
Thể tích	$2475,8(3) \text{ \AA}^3$
Z	2
Mật độ (được tính)	$1,211 \text{ Mg/m}^3$
Hệ số hấp thụ	$0,718 \text{ mm}^{-1}$
F(000)	976
Kích thước tinh thể	$0,280 \times 0,060 \times 0,020 \text{ mm}^3$
Khoảng theta cho sự thu thập số liệu	3,513 đến $70,682^\circ$.
Các khoảng chỉ số	$-11 \leq h \leq 13$, $-6 \leq k \leq 6$, $-46 \leq l \leq 39$
Sự phản xạ được thu thập	22232
Sự phản xạ độc lập	7301 [$R(\text{int}) = 0,0683$]
Tính đầy đủ với $\theta = 67,679^\circ$	88,6 %
Sự hiệu chỉnh sự hấp thụ	Thực nghiệm
Phương pháp tinh chỉnh	Bình phương nhỏ nhất ma trận đầy đủ trên F^2
Số liệu / sự giới hạn / các thông số	7301 / 7 / 607
Mức độ phù hợp trên F^2	1,038
Các chỉ số R cuối cùng [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0,0762$, $wR_2 = 0,1915$
Các chỉ số R (tất cả các số liệu)	$R_1 = 0,1089$, $wR_2 = 0,2102$
Thông số cấu trúc tuyệt đối	0,04(15)
Hệ số tắt	0,0032(8)
Đỉnh và lỗ sai khác lớn nhất	0,253 và $-0,209 \text{ e.\AA}^{-3}$

Phân tích nhiễu xạ bột tia X của (*R*)-4-((2-(((1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh

Phân tích nhiễu xạ bột tia X được thực hiện bằng cách sử dụng nhiễu xạ kế Bruker AXS D8 Advance được trang bị nguồn phát xạ Cu. Sự bức xạ nhiễu xạ được phát hiện bởi máy phát hiện LYNXEYE_EX với các khe được cơ giới hóa. Cả thiết bị phát hiện sơ cấp và thứ cấp đều được trang bị các khe soller 2.5. Điện thế và cường độ dòng điện của ống tia X lần lượt được đặt là 40kV và 40 mA. Số liệu được thu thập ở dụng cụ đo góc Theta-Theta trong sự quét đôi được khóa tại bước sóng Cu K-alpha từ 3,0 đến 40,0 độ 2-Theta với sự gia lượng là 0,01 độ, sử dụng tốc độ quét là 1,0 giây trên bước. Các mẫu được chuẩn bị bằng cách đặt trong vật giữ mẫu nền thấp silicon (số phần Bruker: C79298A3244B261). Số liệu được thu thập và được phân tích bằng cách sử dụng phần mềm Bruker DIFFRAC Plus và phân tích được thực hiện bằng phần mềm EVA Diffrac Plus (v4.2.1.10). Nói chung, giá trị ngưỡng là 1 và giá trị Độ rộng là 0,3 được sử dụng để tiến hành các sự ấn định đỉnh sơ bộ. Để đảm bảo tính hiệu lực, sự điều chỉnh được thực hiện thủ công; kết quả của việc ấn định tự động được kiểm tra bằng mắt thường và các vị trí đỉnh được điều chỉnh đến tối đa của đỉnh. Các đỉnh với cường độ tương đối là $\geq 3\%$ thường được chọn. Các đỉnh mà không được phân giải hoặc thống nhất với độ nhiễu không được chọn. Sai số điển hình liên quan đến vị trí đỉnh cả nguyên liệu kết tinh, từ PXRD, được nêu trong USP, là lên đến $\pm 0,2^\circ$ 2-Theta (USP-941).

Fig. 4 là mô hình nhiễu xạ bột tia X thu được đối với (*R*)-4-((2-(((1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh và Bảng 7 liệt kê các đỉnh nhiễu xạ tính theo các giá trị 2-theta.

Bảng 7

Góc 2-Theta (độ)	Cường độ tương đối (%)
8,3	7,8

Góc 2-Theta (độ)	Cường độ tương đối (%)
8,4	9,4
9,3	6,8
11,4	19,9
12,4	31,2
15,5	23,3
16,7	12,9
17,1	6,5
17,6	25,4
18,4	46,7
18,7	82,4
19,1	78,3
19,5	5,2
20,2	100,0
21,1	7,3
22,0	10,2
22,8	6,5
23,7	16,9
24,0	7,4
24,3	32,4
24,9	13,2
26,4	21,9
26,8	20,2
27,0	17,4

Góc 2-Theta (độ)	Cường độ tương đối (%)
27,6	7,5
28,5	9,4
28,8	7,7
29,0	3,2
29,7	13,2
30,0	10,5
30,3	10,8
30,5	26,8
30,8	6,0
31,3	4,8
32,5	10,5
33,0	5,0
33,2	3,9
33,7	4,7
34,2	5,6
34,5	6,0
34,8	7,5
34,9	8,4
35,6	13,1
36,2	8,7
36,6	7,0
37,2	3,5
38,0	11,9

Góc 2-Theta (độ)	Cường độ tương đối (%)
38,3	7,0
38,6	9,9

Phân tích đo nhiệt lượng quét vi sai của (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh

Các phép đo từ máy đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) được thực hiện với Discovery DSC (TA instruments) được trang bị phụ kiện làm mát được làm lạnh. Tất cả các thí nghiệm được thực hiện ở các chảo tiêu chuẩn/chảo nhôm Tzero. Hằng số ô được xác định bằng cách sử dụng indi và sự hiệu chuẩn nhiệt độ được thực hiện bằng cách sử dụng indi và thiếc làm chuẩn. Tất cả các phép đo được thực hiện trong sự sạch rửa nitơ khô liên tục (50 mL/phút). Khoảng 1-5 mg mẫu chất rắn được cân vào trong các chảo nhôm Tzero, được bịt kín nhưng không kín mít và được gia nhiệt từ 25°C đến ít nhất 250°C tại tốc độ gia nhiệt 10°C/phút. Số liệu thí nghiệm được phân tích bằng các sử dụng phần mềm sẵn có (phần mềm TA Universal Analysis 2000/Trios, TA Instruments).

Fig. 5 là phân tích đo nhiệt lượng quét vi sai cho (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh.

Phân tích nhiệt trọng của (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh

phân tích nhiệt trọng được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị phân tích nhiệt trọng Discovery TGA (TA instruments). Các mẫu gồm khoảng 10 mg được cân vào các chảo nhôm và được gia nhiệt từ nhiệt độ môi trường xung quanh đến ít nhất 250°C tại

tốc độ gia nhiệt 10°C/phút trong điều kiện sục rửa nitơ (10 mL/phút trong cả buồng mẫu và cân mẫu).

Fig. 6 là phân tích nhiệt trọng thu được đối với (R)-4-((2-(((1,4-dimetyl-1H-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh.

Phân tích nhiễu xạ bột tia X của (R)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh

Phân tích nhiễu xạ bột tia X được thực hiện bằng cách được thực hiện như được mô tả trên đây. Fig. 7 là mô hình nhiễu xạ bột tia X thu được đối với (R)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh và Bảng 8 liệt kê các đỉnh nhiễu xạ tính theo các giá trị 2-theta.

Bảng 8

Góc 2-Theta (độ)	Cường độ tương đối (%)
8,4	71,2
9,3	24,1
11,5	52,0
12,5	36,7
15,5	7,9
16,8	11,1
17,6	13,6
18,5	39,8
18,8	100,0
19,2	65,3
20,4	68,8

Góc 2-Theta (độ)	Cường độ tương đối (%)
21,1	5,3
22,2	7,4
23,9	9,7
24,2	6,8
24,5	16,8
25,1	16,0
26,6	13,5
26,7	17,8
27,0	14,0
27,9	4,9
29,8	3,3
30,6	3,2
30,8	12,4
31,0	3,0
32,8	7,7
35,1	3,1
36,0	3,1
36,4	3,3

Phân tích đo nhiệt lượng quét vi sai của (*R*)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit monohydrat kết tinh

Các phép đo DSC được thực hiện như được mô tả trên đây.

Fig. 8 là phân tích đo nhiệt lượng quét vi sai cho (*R*)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh.

Phân tích nhiệt trọng của (*R*)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh

Phân tích nhiệt trọng được thực hiện như được mô tả trên đây.

Fig. 9 là phân tích nhiệt trọng thu được đối với (*R*)-4-((2-(((4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh.

Phân tích tia X tinh thể đơn của (*R*)-4-((2-(((1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, 0,5 muối canxi, monohydrat kết tinh

Canxi hydroxit rắn (0,978 mg, 0,0132 mmol, 0,50 eq) được bổ sung vào lọ HPLC bằng thanh khuấy. Dung dịch (*R*)-4-((2-(((1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit (Ví dụ 1) (0,504 mL, 0,0265 mmol, 1,00 eq, 25,4 mg/mL) trong metanol được hút bằng pipet vào trong lọ. Hỗn hợp được khuấy tại 60°C trong 3 giờ. Trong thời gian này, chất rắn màu vàng được tạo thành. Việc khuấy được dừng và hỗn hợp được làm nguội từ từ đến 21°C tại tốc độ là -0,1°C/phút. Chất rắn màu vàng (dạng bột) vẫn có mặt sau khi làm mát đến 21°C. Chất rắn được cho phép đứng trong chất lỏng gốc trong vài tuần tại nhiệt độ phòng tới khi các tinh thể thích hợp được tạo thành.

Thu thập số liệu được thực hiện trên nhiễu xạ kế Bruker APEX tại nhiệt độ phòng. Thu thập số liệu gồm các bản quét omega và phi. Cấu trúc được phân tích bằng việc định pha bên trong sử dụng gói phần mềm SHELX trong nhóm không gian P21212. Cấu trúc sau đó được tinh chỉnh bằng phương pháp bình phương nhỏ nhất ma trận đầy đủ. Tất cả các nguyên tử không phải hydro được phát hiện và được tinh chỉnh sử dụng các thông số dịch chuyển không đẳng hướng. Nguyên tử hydro được định vị trên nito

và oxy được phát hiện từ bản đồ sai khác Fourier và được tinh chỉnh với các khoảng cách được giới hạn. Các nguyên tử hydro còn lại được đặt trong các vị trí được tính toán và được cho phép cưỡi trên các nguyên tử mang của chúng. Sự tinh chỉnh cuối cùng bao gồm việc mang các thông số dịch chuyển đẳng hướng.

Sự phân tích cấu trúc tuyệt đối sử dụng phương pháp xác suất (likelihood) (Hoofit 2008) được thực hiện bằng cách sử dụng PLATON (Spek 2010). Giả định rằng mẫu được gửi là tinh khiết đối quang, các kết quả chỉ ra rằng cấu trúc tuyệt đối đã được ấn định đúng. Chỉ số R cuối cùng là 6,92%. Độ lệch Fourier cuối cùng bộc lộ là không có sự khuyết hoặc mật độ điện tử bị nhầm chỗ.

Fig. 10 là cấu trúc tia X thu được (hình vẽ ORTEP) của (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylcyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, 0,5 muối canxi, monohydrat kết tinh. Fig. 11 là cấu trúc tia X (hình vẽ ORTEP) của ô đơn vị tương ứng. Số liệu cấu trúc tinh thể được tổng hợp trong Bảng 9.

Bảng 9. Số liệu tinh thể và sự tinh chỉnh cấu trúc.

Công thức thực nghiệm	C ₄₈ H ₆₂ Ca N ₁₂ O ₁₀
Khối lượng công thức	1007,17
Nhiệt độ	296(2) K
Bước sóng	1,54178 Å
Hệ tinh thể	Trực giao
Nhóm không gian	P21212
Kích thước ô đơn vị	$a = 13,2412(15) \text{ Å}$ $\alpha = 90^\circ$. $b = 22,094(3) \text{ Å}$ $\beta = 90^\circ$. $c = 8,7809(9) \text{ Å}$ $\gamma = 90^\circ$.
Thể tích	2568,8(5) Å ³
Z	2
Mật độ (được tính)	1,302 Mg/m ³

Hệ số hấp thụ	1,617 mm ⁻¹
F(000)	1068
Kích thước tinh thể	0,205 x 0,127 x 0,046 mm ³
Khoảng theta cho sự thu thập số liệu	3,892 đến 51,384°.
Các khoảng chỉ số	-9<= <i>h</i> <=13, -21<= <i>k</i> <=22, -8<= <i>l</i> <=8
Sự phản xạ được thu thập	10761
Sự phản xạ độc lập	2654 [R(int) = 0,0553]
Tính đầy đủ với theta = 51,384°	95,3 %
Sự hiệu chỉnh sự hấp thụ	đa quét
Sự truyền tối đa và tối thiểu	0,7533 và 0,5516
Phương pháp tinh chỉnh	Bình phương nhỏ nhất ma trận đầy đủ trên F ₂
Số liệu / sự giới hạn / các thông số	2654 / 299 / 338
Mức độ phù hợp trên F ₂	1,218
Các chỉ số R cuối cùng [<i>I</i> >2σ(<i>I</i>)]	R ₁ = 0,0697, wR ₂ = 0,1588
Các chỉ số R (tất cả các số liệu)	R ₁ = 0,0828, wR ₂ = 0,1644
Thông số cấu trúc tuyệt đối	0,183(12)
Đỉnh và lỗ sai khác lớn nhất	0,330 và -0,254 e.Å ⁻³

Phân tích nhiễu xạ bột tia X của (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit, 0,5 muối canxi,monohydrat kết tinh

Phân tích nhiễu xạ bột tia X được thực hiện bằng cách sử dụng nhiễu xạ kế Endeavor AXS D4 Advance được trang bị nguồn phát xạ Cu. Khe phân kỳ được đặt tại 0,6 mm trong khi các quang học thứ cấp sử dụng các khe biến thiên. Sự bức xạ nhiễu xạ được phát hiện bởi máy phát hiện PSD-Lynx Eye. Điện thế và cường độ dòng điện

của ống tia X lần lượt được đặt đến 40 kV và 40 mA. Số liệu được thu thập trong thiết bị đo góc Theta-2Theta tại Cu (trung bình k-alpha) từ 3,0 đến 40,0 độ 2-Theta sử dụng kích thước bước là 0,01 độ và thời gian mỗi bước là 1,0 giây. Các mẫu được điều chế bằng cách đặt chúng trong vật giữ mẫu nền thấp silicon và được quay trong quá trình thu thập. Số liệu được thu thập bằng cách sử dụng Bruker DIFFRAC Plus XRD Commander (phiên bản 2.6.1) và phân tích được thực hiện bằng phần mềm EVA diffract plus (phiên bản 3.1). Tập dữ liệu PXRD không được xử lý trước khi tìm kiếm đỉnh. Sử dụng thuật toán tra cứu đỉnh trong phần mềm EVA, các đỉnh được chọn từ các giá trị ngưỡng là 1 được sử dụng để tạo ra các ấn định đỉnh sơ cấp. Để đảm bảo tính hiệu lực, sự ấn định này được thực hiện thủ công. Kết quả của sự ấn định tự động được kiểm tra bằng mắt thường và các vị trí đỉnh được điều chỉnh đến tối đa của đỉnh. Các đỉnh với cường độ tương đối là $\geq 3\%$ thường được chọn. Các đỉnh mà không được phân giải hoặc thống nhất với độ nhiễu không được chọn. Sai số điển hình liên quan đến vị trí đỉnh cả nguyên liệu kết tinh, từ PXRD, được nêu trong USP, là lên đến $\pm 0,2^\circ$ 2-Theta (USP-941).

Fig. 12 là mô hình nhiễu xạ bột tia X thu được đối với (R)-4-(((1,4-dimethyl-1H-pyrazol-3-yl)(1-methylcyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-N,N-dimethylpicolinamit, 0,5 muối canxi, monohydrat kết tinh và Bảng 10 liệt kê các đỉnh nhiễu xạ tính theo các giá trị 2-theta.

Bảng 10

Góc 2-Theta (độ)	Cường độ tương đối (%)
7,7	43,0
7,8	100,0
10,3	35,3
10,7	22,2
11,9	18,6
12,6	8,6

Góc 2-Theta (độ)	Cường độ tương đối (%)
13,2	11,0
13,6	26,0
14,4	11,8
15,5	24,2
16,6	25,3
17,0	52,5
18,4	15,1
20,0	11,2
20,5	25,7
20,8	43,1
21,0	47,9
21,5	3,8
22,3	43,4
22,6	9,3
23,3	15,9
24,0	61,2
24,5	10,2
24,9	21,7
25,6	34,4
26,1	24,6
27,0	10,4
27,6	13,3
28,4	15,5

Góc 2-Theta (độ)	Cường độ tương đối (%)
28,9	13,5
29,3	14,6
29,6	6,5
30,2	8,1
31,3	22,6
31,4	22,2
32,2	5,5
32,9	12,0
34,3	14,3
35,0	13,8
35,5	5,6
35,9	3,6
36,3	7,2
37,6	5,1
38,9	2,7
39,6	5,7

Số lượng sinh học

Thử nghiệm tính hóa ứng động tế bào CCR6+ T.

Các tế bào CD4+CCR6+CXCR3-T người được phân lập từ leukopak từ các đối tượng cho khỏe mạnh sử dụng kit làm giàu tế bào EasySep™ Human Th17. (StemCell Technologies, 18162). Để thu được các định lượng lớn tế bào, các tế bào CCR6+ T được kích hoạt với chất kích hoạt T người Dynabeads (số lô 11132D, Gibco) tại mật độ là 1×10^6 tế bào/mL trong môi trường sinh trưởng (môi trường RPMI1640 với huyết

thanh 10%, 4 ng/mL IL-2) với tỉ lệ tế bào so với hạt 1:1,5. Ngày 4 sau khi kích hoạt, Dynabeads được loại bỏ khỏi dịch nuôi cấy. Các tế bào T được hoạt hóa được duy trì tại $1-2 \times 10^6$ tế bào/mL trong 15 ngày bằng cách cấp môi trường sinh trưởng mới khi cần.

Thử nghiệm sự hướng hóa học tế bào CCR6+ T được thực hiện vào ngày 12 đến 15 sau khi kích hoạt tế bào T sử dụng hệ thống tính hóa ứng động sẵn có ChemoTx® 96 giếng (Neuroprobe 101-5) theo quy trình của nhà sản xuất. Sau một lần rửa với đệm phân tích (1X HBSS chứa 20mM HEPES và 0,25%BSA), các tế bào được ủ với hợp chất thử nghiệm trong 30 phút tại nhiệt độ phòng trước khi bắt đầu tính hóa ứng động. Đối với sự xác định IC_{50} , đỉnh và đáy của buồng hóa ứng động chứa cùng nồng độ hợp chất. DMSO được giữ không đổi tại 0,1% (v/v) trong tất cả các giếng. Nồng độ cuối của CCL20 (Peprotech 300-29A) trong buồng đáy là 0,5 nM. Đĩa hóa ứng động được lắp ráp đầy đủ được đặt trong tủ ủ nuôi cấy tế bào tại 37°C, 5% CO₂ trong 1 giờ. Sau khi ủ, thiết bị lọc trên cùng được loại bỏ, sau đó là làm đông lạnh nhanh buồng đáy tại -80°C trong 1 giờ. Các tế bào được di trú trong buồng đáy được nhuộm bằng thuốc nhuộm CyQUANT (Life Technologies, C7026) để xác định số lượng tế bào.

Các giá trị IC_{50} trong các hợp chất theo sáng chế (Bảng 11) được xác định bằng phân tích hồi quy không tuyến tính của đường cong đáp ứng liều.

Bảng 11

Ví dụ	IC_{50} (nM)	Ví dụ	IC_{50} (nM)
1	5,8	21	102
2	186	22	7,4
3	2,3	23	16,5
4	6,3	24	3,1
5	922	25	1,2
6	11,6	26	3,3
7	29,8	27	13,2
8	3,0	28	36,7

Ví dụ	IC ₅₀ (nM)	Ví dụ	IC ₅₀ (nM)
9	59,7	29	12,0
10	8,7	30	96,1
11	1,9	31	45,4
12	1,7	32	2,7
13	5,4	33	4,4
14	12,5	34	24,0
15	10,6	35	30,0
16	41,7	36	32,3
17	5,9	37	5,2
18	3,3	38	12,6
19	70,6	39	6,5
20	271	40	ND*

*Không có số liệu

Thử nghiệm tính hóa ứng động bạch cầu trung tính người.

Bạch cầu trung tính người được tinh chế máu toàn phần người được lấy mới bằng sự chọn lọc âm tính miễn dịch từ tính sử dụng kit phân lập tế bào bạch cầu trung tính người EasySep™ Direct (StemCell Technologies, #19666) theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Phân tích tính hóa ứng động bạch cầu trung tính người được thực hiện với hệ thống chèn tế bào 96 giếng Corning FluoroBlok (Corning #351164). Các bạch cầu trung tính được tinh chế được tái huyền phù trong đệm hóa ứng động (1X HBSS chứa 25mM HEPES, pH 7,4 và 0,25% BSA) vào nồng độ làm việc là 2×10^6 tế bào/mL và được ủ trong 30 phút tại 37°C với calcein-AM để nhuộm tế bào. Sau 30 phút, các bạch cầu trung tính được đánh dấu được rửa hai lần trong đệm hóa ứng động, được tái huyền phù như trước và ngay khi sử dụng. Đối với phân tích, các hợp chất thử nghiệm được thử nghiệm trong định dạng đáp ứng liều để xác định IC₅₀. Các bạch cầu trung tính được

đánh dấu (50 μ L) được ủ trước với hợp chất thử nghiệm được pha loãng (50 μ L) trong 30 phút trong đĩa 96 giếng (Greiner). Tiếp theo, 100 μ L hợp chất được pha loãng được trộn với 100 μ L GRO α (Peprotech #300-11, 2 nM) trong phần đáy của buồng hóa ứng động. Phần trên cùng (bộ phận lồng vào) của hệ thống tính hóa ứng động chứa màng xốp FluoroBlok sau đó được lắp ráp cùng nhau. 50 μ L bạch cầu trung tính được ủ trước được bổ sung vào bộ phận lồng vào FluoroBlok (phần trên cùng) và tính hóa ứng động được đo bằng khả năng các bạch cầu trung tính di trú qua màng hướng đến phối tử CXCR2 cụ thể, GRO α . Máy đọc nhiều nhãn Envision (Perkin Elmer) và/hoặc máy chụp hình huỳnh quang Typhoon (GE) được sử dụng để đánh giá các thay đổi trong tín hiệu huỳnh quang (calcein-AM flophore) tại 485/535 nm được tạo ra bằng các bạch cầu trung tính được đánh dấu mà đã đi qua màng xốp này.

Các giá trị IC₅₀ trong các hợp chất theo sáng chế (Bảng 12) được xác định bằng phân tích hồi quy không tuyến tính của đường cong đáp ứng liều. Navarixin ((*R*)-2-hydroxy-*N,N*-dimethyl-3-((2-((1-(5-methylfuran-2-yl)propyl)amino)-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino)benzamid) được sử dụng làm đối chứng tham chiếu trong thử nghiệm (IC₅₀ = 16,8, n = 52).

Bảng 12

Ví dụ	IC ₅₀ (nM)	Ví dụ	IC ₅₀ (nM)
1	524	21	293
2	7.310	22	141
3	1.530	23	248
4	886	24	1.010
5	ND*	25	355
6	586	26	142
7	2.160	27	52,6
8	103	28	2.190
9	2.750	29	4.410

Ví dụ	IC ₅₀ (nM)	Ví dụ	IC ₅₀ (nM)
10	175	30	4.030
11	210	31	2.750
12	107	32	332
13	328	33	69,9
14	272	34	2.510
15	735	35	255
16	4.350	36	7.130
17	3.160	37	3.630
18	1.010	38	3.460
19	197	39	502
20	167	40	ND*

*Không có số liệu

Mô hình chuột nhắt in vivo của bệnh viêm da giống bệnh vẩy nến được cảm ứng bởi IL-23.

Hiệu quả của chất đối kháng CCR6 theo sáng chế được đánh giá ở mô hình chuột nhắt in vivo của chứng viêm da giống bệnh vẩy nến. IL-23 chuột tái tổ hợp được sử dụng qua tiêm qua da vào trong tai trái của chuột nhắt C57BL/6 cái 8-10 tuần tuổi. Điều này dẫn đến các triệu chứng bệnh giống bệnh vẩy nến tăng bao gồm dày lên và ban đỏ ở da của tai trái. Chuột nhắt được cho IL-23 được điều trị từ Ngày 0 đến Ngày 11 với các liều uống dùng hàng ngày (QD) của chất đối kháng CCR6 hoặc các liều hai lần một ngày (BID) của chất đối kháng CCR6. Ngoài ra, nhóm chuột nhắt được điều trị bằng Ab kháng IL-17 ở dạng đối chứng có hiệu quả tích cực. Các nhóm dùng liều đại diện cho nghiên cứu gồm như sau:

nhóm được dùng liều hai lần một ngày (BID) với tá dược lỏng, nhóm đối chứng âm,

nhóm được dùng liều bằng tiêm trong màng bụng hai lần một tuần với Ab kháng IL-17 (5 mg/kg), nhóm đối chứng dương,

nhóm được dùng liều qua đường uống với Hợp chất A tại 3-100 mg/kg một lần một ngày (QD) hoặc hai lần một ngày (BID),

không được điều trị, nhóm đối chứng không qua điều trị.

Mười con chuột nhất được tham gia vào mỗi nhóm điều trị với sự loại trừ nhóm đối chứng không qua điều trị, mà có năm con chuột. Ngày nghiên cứu 0 được gọi là ngày điều trị thứ nhất, và các phép đo độ dày tai được thực hiện hàng ngày bằng thước trắc vi của kỹ sư (Mitutoyo, Aurora, IL, USA). Các phép đo độ sưng tấy của tai đối với mỗi con chuột nhất được so sánh với đường cơ sở và được biểu diễn bằng micron.

Các hợp chất theo sáng chế ức chế một cách có chọn lọc tính hóa ứng động tế bào T so với tính hóa ứng động bạch cầu trung tính (xem Bảng 13). Tính chọn lọc này tạo cho các hợp chất theo sáng chế là chất trị liệu tồn tại được trong điều trị các bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn viêm, miễn dịch, tự miễn, thoái hóa thần kinh và viêm thần kinh ở người với nguy cơ giảm bạch cầu trung tính giảm.

Bảng 13

Ví dụ	Tế bào T Tính hóa ứng động Tính chọn lọc	Ví dụ	Tế bào T Tính hóa ứng động Tính chọn lọc
1	90	21	3
2	39	22	19
3	665	23	15
4	140	24	325
5	ND*	25	296
6	51	26	43
7	72	27	4

Ví dụ	Tế bào T Tính hóa ứng động Tính chọn lọc	Ví dụ	Tế bào T Tính hóa ứng động Tính chọn lọc
8	34	28	60
9	46	29	367
10	20	30	42
11	110	31	60
12	63	32	123
13	60	33	16
14	22	34	104
15	69	35	8
16	104	36	220
17	535	37	698
18	306	38	274
19	3	39	77
20	NS**	40	ND*

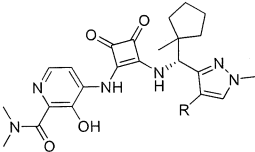
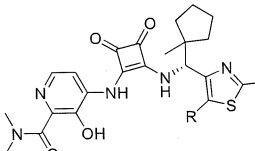
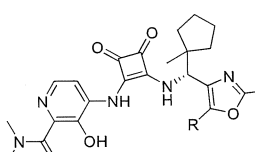
*Không có số liệu

** Không chọn lọc đối với tính hóa ứng động tế bào T so với tính hóa ứng động bạch cầu trung tính

Chủ đơn bất ngờ khám phá ra rằng sự ức chế tính hóa ứng động tế bào T so với sự ức chế tính hóa ứng động bạch cầu trung tính được tăng cường bằng cách thay thế hydro bằng alpha nhóm methyl vào điểm dẫn của vòng "A" heteroaryl (xem Bảng 14).

Bảng 14

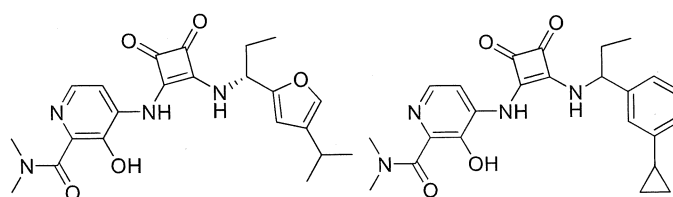
	R = H, IC ₅₀ (nM)	R = CH ₃ , IC ₅₀ (nM)
--	------------------------------	---

Hợp chất theo sáng chế	CCR6 Tế bào T, CCL20 Tính hóa ứng động	CXCR2 Bạch cầu trung tính, GRO α Tính hóa ứng động	Tế bào T Tính hóa ứng động Tính chọn lọc	CCR6 Tế bào T, CCL20 Tính hóa ứng động	CXCR2 Bạch cầu trung tính, GRO α Tính hóa ứng động	Tế bào T Tính hóa ứng động Tính chọn lọc
	19,2	42,1	2,2	5,8	524	90,3
	32,1	346	10,8	2,7	332	123
	64,5	12,2	NS*	24,0	2510	104

* Không chọn lọc đối với tính hóa ứng động tế bào T so với tính hóa ứng động bạch cầu trung tính

Số liệu bộ so sánh

WO 2010/131145 bộc lộ các Ví dụ 112 và 120.



Ví dụ 112

Ví dụ 120

Chủ đơn đưa ra dữ liệu tính hóa ứng động so sánh được trong Bảng 15 trong các hợp chất của tài liệu WO 2010/131145. Dữ liệu ở Bảng 15 chứng tỏ rằng các Ví dụ 112 và 120 có tiềm năng hơn để ức chế sự di trú của bạch cầu trung tính so với các hợp chất theo sáng chế và ít tiềm năng hơn trong việc ức chế sự di trú của tế bào T so với các

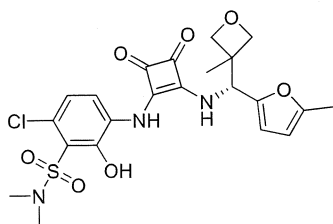
hợp chất theo sáng chế. Các hợp chất của tài liệu WO 2010/131145 có tính chọn lọc chức năng đối với CXCR2 so với CCR6 đối lập với các hợp chất theo sáng chế. Dữ liệu này gợi ý rằng các hợp chất theo tài liệu WO 2010/131145 ít hấp dẫn hơn trong việc làm các chất để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được cải thiện bằng cách làm giảm tính hóa ứng động tế bào T qua sự ức chế CCR6 và các hợp chất theo tài liệu WO 2010/131145 cũng có nguy cơ giảm bạch cầu trung tính cao hơn cho bệnh nhân khi so sánh với các hợp chất theo sáng chế.

Bảng 15

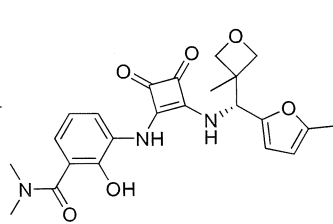
	IC ₅₀ (nM)		
Ví dụ	CCR6 Tế bào T, CCL20 Tính hóa ứng động	CXCR2 Bạch cầu trung tính, GRO α Tính hóa ứng động	Tế bào T Tính hóa ứng động Tính chọn lọc
112	267	23,2	NS*
120	388	5,7	NS*

*Không chọn lọc đối với tính hóa ứng động tế bào T so với tính hóa ứng động bạch cầu trung tính

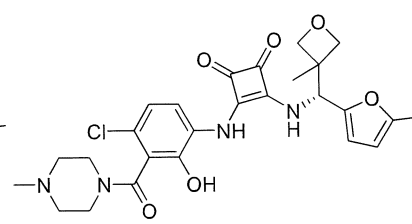
WO 2013/061005 bộc lộ các Ví dụ 22, 50 và 53 và đưa ra các dữ liệu chức năng CXCR2 và CCR6 cho mỗi hợp chất mà được tái sinh từ WO 2013/061005 trong Bảng 16 dưới đây. Hoạt tính đối kháng CXCR2 được xác định qua sự ức chế sự huy động β -arrestin sau khi hoạt hóa bằng CXCL8 ở các tế bào Path-Hunter HEK293. Hoạt tính đối kháng CCR6 được xác định qua sự ức chế luồng Ca²⁺ ở các tế bào sau khi hoạt hóa CCR6 ở nền tảng FLIPR TETRA[®]. Chất hoạt hóa CCR6 không được báo cáo.



Ví dụ 22



Ví dụ 50



Ví dụ 53

Bảng 16*

Hợp chất	CXCR2 IC ₅₀ (nM)	CCR6 IC ₅₀ (nM)
22	31	3,4
50	72	1,4
53	30	1,9

*Số liệu được bộc lộ trong WO 2013/061005

Chủ đơn đưa ra số liệu tính hóa ứng động so sánh được sau đây trong Bảng 17 ở các hợp chất theo tài liệu WO 2013/061005. Số liệu ở Bảng 17 chứng tỏ rằng Ví dụ 22 có hiệu lực ở cả sự ức chế tính hóa ứng động của tế bào T và bạch cầu trung với hoạt lực lớn hơn một chút (1,5X) đối với việc ức chế CCR6. Ái lực cao đối với cả hai thụ thể kết hợp với tính chọn lọc trong CCR6 kém khiến cho hợp chất này ít hấp dẫn trong việc làm chất kháng viêm với hoạt lực giảm đối với sự giảm bạch cầu trung tính hơn so với các hợp chất theo sáng chế. Ví dụ 50 có ái lực thấp đối với CCR6 và ức chế tính hóa ứng động bạch cầu trung tính tốt hơn so với tính hóa ứng động tế bào T. Đặc điểm tính hóa ứng động của Ví dụ 50 ít hấp dẫn hơn để phát triển ở dạng chất kháng viêm so với các hợp chất theo sáng chế. Ví dụ 53 không phải là chất ức chế có tiềm năng của tính hóa ứng động tế bào T hay tính hóa ứng động bạch cầu trung tính. Thiếu hoạt lực chức năng tại CCR6 khiến cho Ví dụ 53 ít hấp dẫn hơn để điều trị bệnh viêm so với các hợp chất theo sáng chế.

Bảng 17

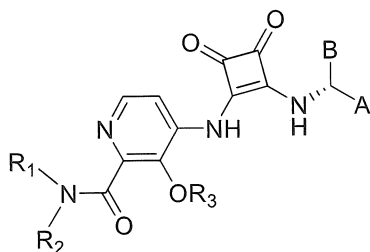
	IC ₅₀ (nM)		
Ví dụ	CCR6 Tế bào T, CCL20 Tính hóa ứng động	CXCR2 Bạch cầu trung tính, GRO α Tính hóa ứng động	Tế bào T Tính hóa ứng động Tính chọn lọc
22	22,6	35,2	1,5

50	330	121	NS*
53	390	1143	3

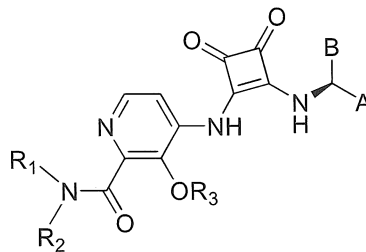
* Không chọn lọc đối với tính hóa ứng động tế bào T so với tính hóa ứng động bạch cầu trung tính

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có Công thức (IA) hoặc (IB)



Công thức (IA)



Công thức (IB)

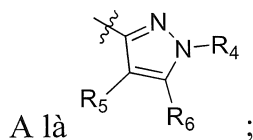
hoặc muối được dụng của chúng, trong đó

R_1 là methyl;

R_2 là methyl, ethyl, hoặc isopropyl;

hoặc R_1 và R_2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có 4, 5, hoặc 6 cạnh chứa một nguyên tử khác loại là N và tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm O, N, và S, trong đó dị vòng này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm (C1-C4)alkyl;

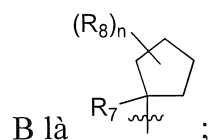
R_3 là H;



R_4 là methyl;

R_5 là methyl, ethyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, hoặc xyclopropyl;

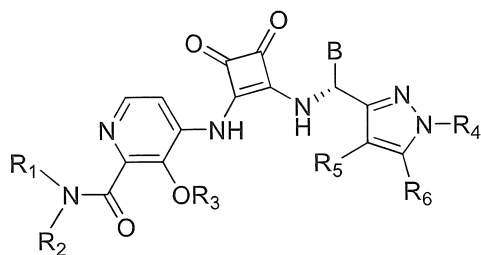
R_6 là H;



R_7 là methyl; và

n là 0.

2. Hợp chất theo điểm 1 có Công thức (IIA)



Công thức (IIA)

hoặc muối được dụng của nó, trong đó

R₁ là methyl;

R₂ là methyl, ethyl, hoặc isopropyl;

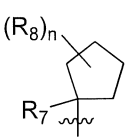
hoặc R₁ và R₂ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có 4, 5, hoặc 6 cạnh chứa một nguyên tử khác loại là N và tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm O, N, và S, trong đó dị vòng này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm (C1-C4)alkyl;

R₃ là H;

R₄ là methyl;

R₅ là methyl, ethyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, hoặc xyclopropyl;

R₆ là H;

B là  ;

R₇ là methyl; và

n là 0.

3. Hợp chất theo điểm 2, hoặc muối được dụng của nó, trong đó

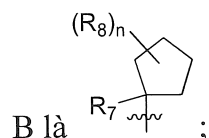
R₁ và R₂ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành morpholin hoặc 4-methylpiperazin;

R₃ là H;

R₄ là methyl;

R₅ là methyl, ethyl, metoxy, Cl, diflometoxy, xyano, hoặc xyclopropyl;

R₆ là H;



R₇ là methyl; và

n là 0.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm gồm

(R)-4-((2-(((4-Cl-1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit;

(R)-4-((2-(((1,4-Dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N*-isopropyl-*N*-methylpicolinamit;

(R)-4-((2-(((1,4-Dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(5-methylspiro[2.3]hexan-5-yl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit;

4-((2-(((*S*)-((*S*)-4,4-Diflo-2-methyltetrahydrofuran-2-yl)(4-ethyl-1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit;

(R)-4-((2-(((2,5-Dimethylthiazol-4-yl)(1-methylxyclobutyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit;

(*S*)-4-((2-(((1,4-Dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit;

(R)-4-((2-(((1,4-Dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-*N*-ethyl-3-hydroxy-*N*-methylpicolinamit;

(*S*)-4-((2-(((1,4-Dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-*N*-ethyl-3-hydroxy-*N*-methylpicolinamit;

(*R*)-3-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-4-((3-hydroxy-2-(morpholin-4-carbonyl)pyridin-4-yl)amino)xyclobut-3-en-1,2-dion;

(*R*)-3-(((1,4-Dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-4-((3-hydroxy-2-(4-methylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-4-yl)amino)xyclobut-3-en-1,2-dion;

(*S*)-4-((2-(((4-Clo-1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit;

(*R*)-4-((2-(((4-Clo-1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N*-isopropyl-*N*-methylpicolinamit;

(*R*)-3-Hydroxy-*N*-isopropyl-4-((2-(((4-metoxo-1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-*N*-methylpicolinamit;

(*R*)-3-Hydroxy-4-((2-(((4-metoxo-1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-*N,N*-dimethylpicolinamit;

(*R*)-3-Hydroxy-4-((2-((1-(4-metoxo-1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2,2-dimethylpropyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-*N,N*-dimethylpicolinamit;

(*R*)-3-Hydroxy-*N*-isopropyl-4-((2-((1-(4-metoxo-1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2,2-dimethylpropyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-*N*-methylpicolinamit;

(*R*)-4-((2-(((4-(Difometoxy)-1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit;

(R)-4-((2-(((4-Xyano-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit;

(R)-4-((2-(((2,5-Dimetylthiazol-4-yl)(1-metylxcyclopropyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit;

(R)-4-((2-(((1,4-Dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopropyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit;

(R)-4-((2-(((4-Etyl-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopropyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit;

(R)-4-((2-((1-(1,4-Dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2,2-dimetylpropyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit;

(R)-4-((2-(((1,4-Dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclobutyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit;

(R)-4-((2-((1-(2,5-Dimetylthiazol-4-yl)-2,2-dimetylpropyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit;

(R)-4-((2-(((4-Etyl-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclobutyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit;

(R)-4-((2-((1-(4-Etyl-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2,2-dimetylpropyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit;

(R)-3-Hydroxy-4-((2-(((2-(hydroxymetyl)-5-metylthiazol-4-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-*N,N*-dimetylpicolinamit;

(R)-4-((2-(((4-Xyclopropyl-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit;

(R)-4-((2-(((4-Xyano-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-*N*-etyl-3-hydroxy-*N*-metylpicolinamit;

(R)-4-((2-(((4-xyano-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N*-isopropyl-*N*-metylpicolinamit;

(R)-4-((2-(((2,5-Dimetylthiazol-4-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit;

(R)-3-Hydroxy-4-((2-(((5-metoxy-2-metylthiazol-4-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-*N,N*-dimetylpicolinamit;

(R)-4-((2-(((2,5-Dimetyloxazol-4-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit;

(R)-4-((2-(((1,4-Dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-etylxclobutyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit;

4-((2-(((*S*)-((*S*)-4,4-Diflo-2-metyltetrahydrofuran-2-yl)(1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit;

(R)-3-hydroxy-*N,N*-dimetyl-4-((2-(((1-metyl-4-(metyl-d3)-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)picolinamit;

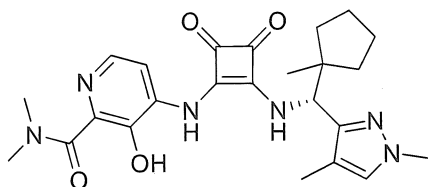
4-((2-(((1*R*)-(1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-metylxcyclopentyl-3,4-d2)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit; và

4-((2-(((*S*)-((*S*)-4,4-Diflo-2-metyltetrahydrofuran-2-yl)(2,5-dimetylthiazol-4-yl)metyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimetylpicolinamit;

hoặc muối được dụng của nó.

5. Hợp chất theo điểm 1 mà là (*R*)-4-((2-(((1,4-Dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit hoặc muối được dụng của nó.

6. Hợp chất theo điểm 1 có cấu trúc



7. Hợp chất theo điểm 1 mà là (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit kết tinh.

8. Hợp chất mà là (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh.

9. Hợp chất theo điểm 8 mà là (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh có mô hình nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh nhiễu xạ $18,8 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, và $20,4 \pm 0,2$ độ hai theta.

10. Hợp chất theo điểm 8 mà là (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh có mô hình nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh nhiễu xạ $17,6 \pm 0,2$, $18,5 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, và $20,4 \pm 0,2$ độ hai theta.

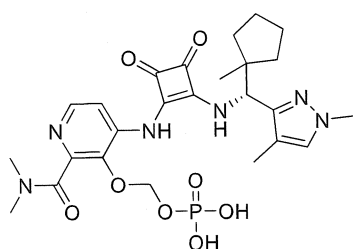
11. Hợp chất theo điểm 8 mà là (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh có mô hình nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh nhiễu xạ $11,5 \pm 0,2$, $15,5 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$, $18,5 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $20,4 \pm 0,2$, và $24,5 \pm 0,2$ độ hai theta.

12. Hợp chất theo điểm 8 mà là (*R*)-4-((2-(((1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-3-hydroxy-*N,N*-

dimethylpicolinamit monohydrat kết tinh có mô hình nhiễu xạ bột tia X như được mô tả trên Fig. 4.

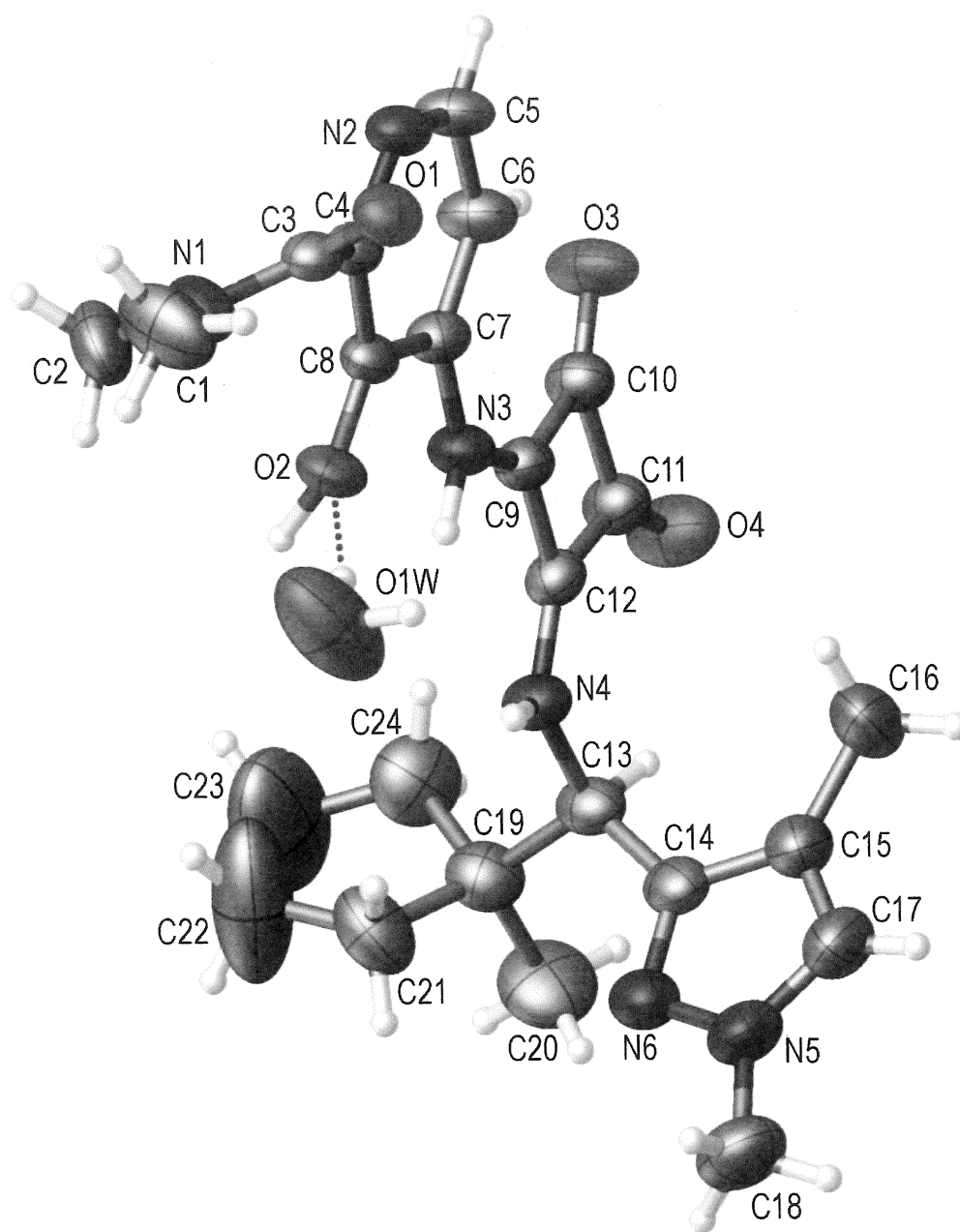
13. Hợp chất mà là (*R*)-((4-((2-(((1,4-Dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(1-methylxyclopentyl)methyl)amino)-3,4-dioxoxyclobut-1-en-1-yl)amino)-2-(dimethylcarbamoyl)pyridin-3-yl)oxy)methyl dihydro phosphat hoặc muối được dụng của nó.

14. Hợp chất theo điểm 13 có cấu trúc

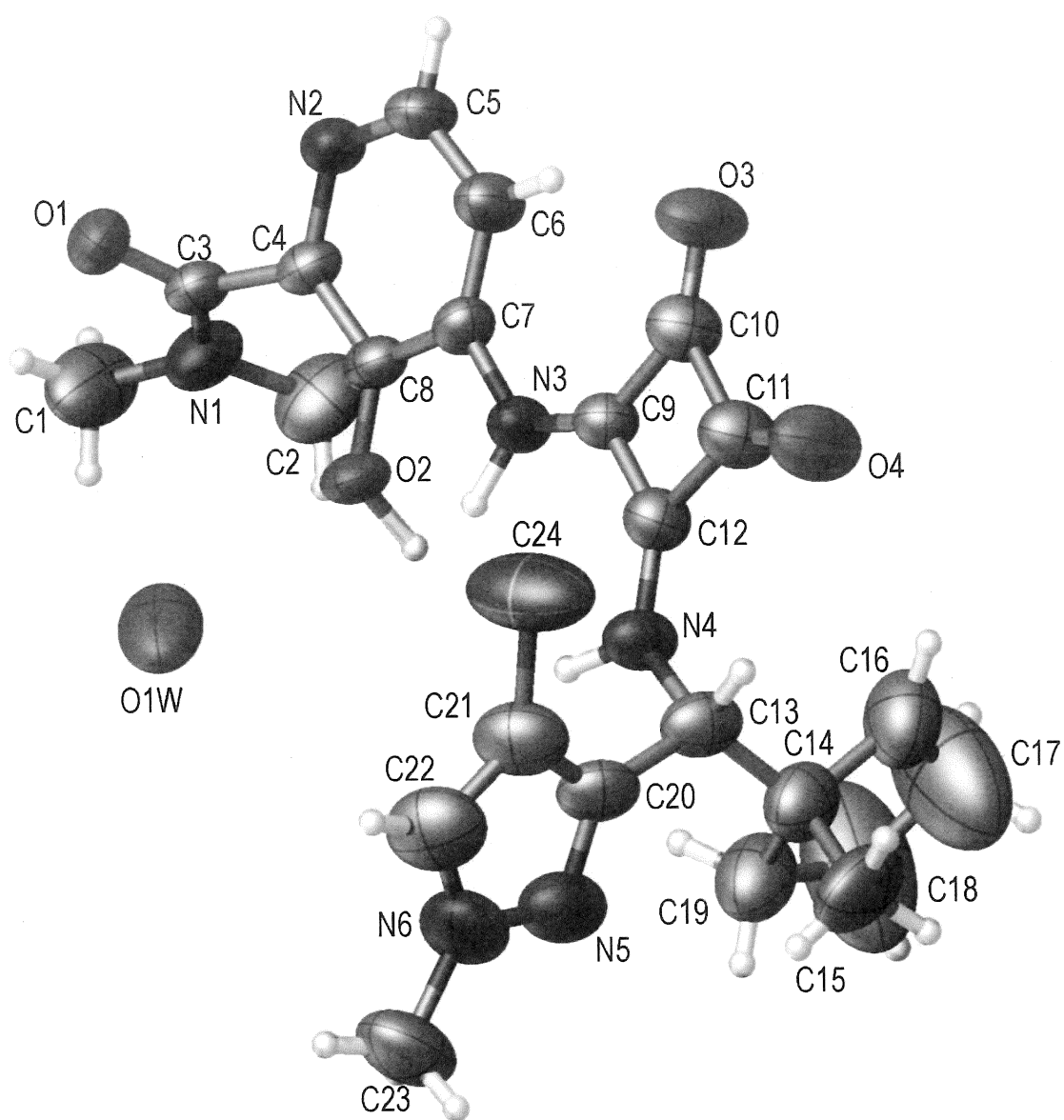


15. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, và tá dược, chất pha loãng, hoặc chất mang được dụng.

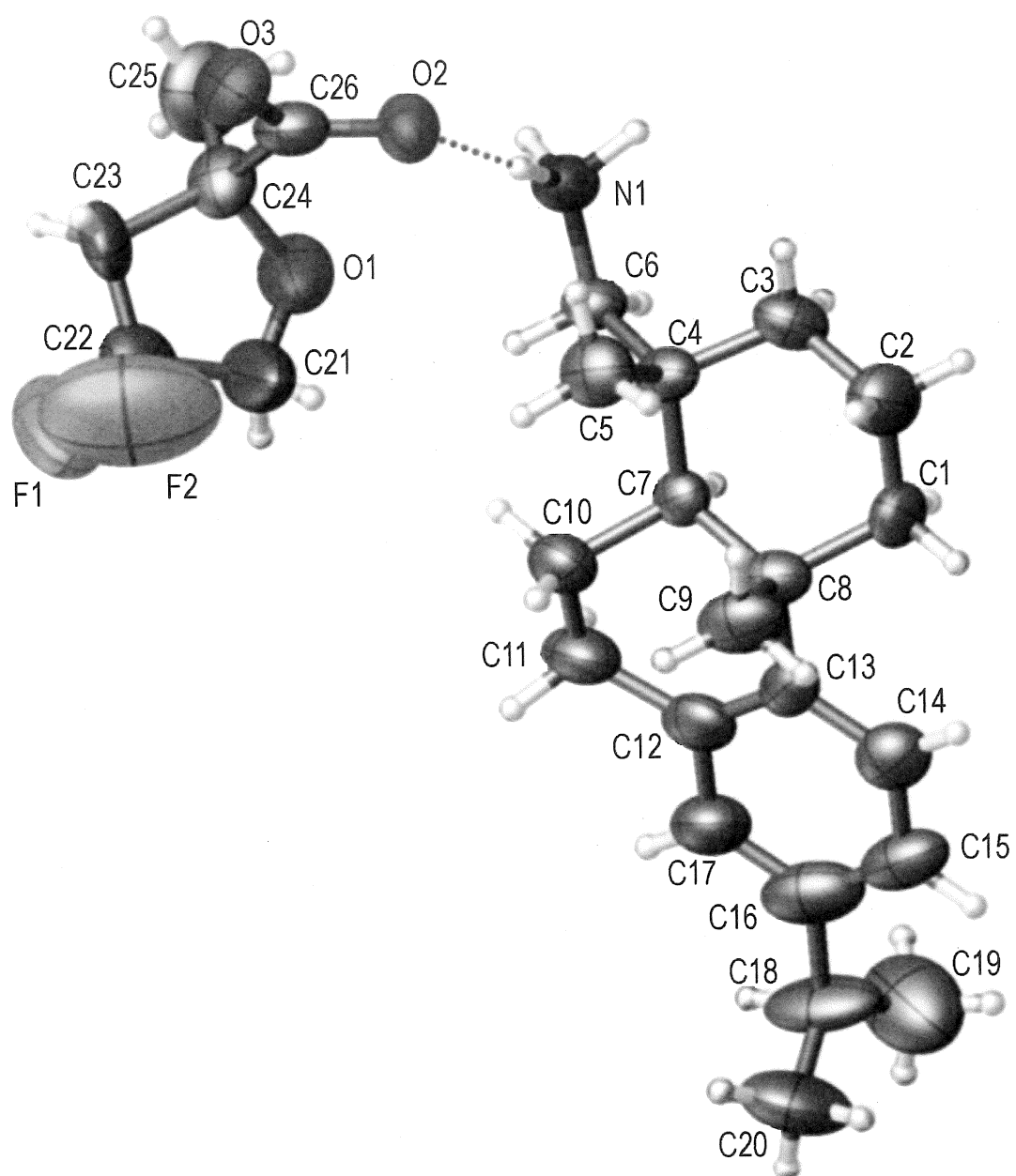
1/12

FIG. 1

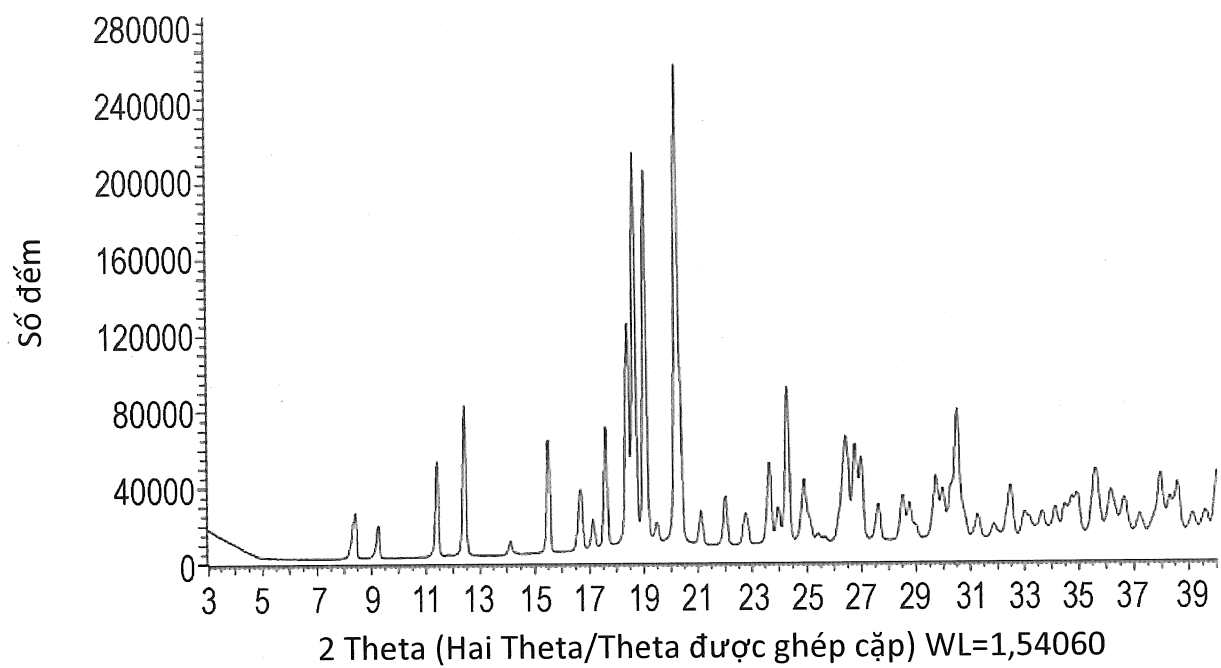
2/12

FIG. 2

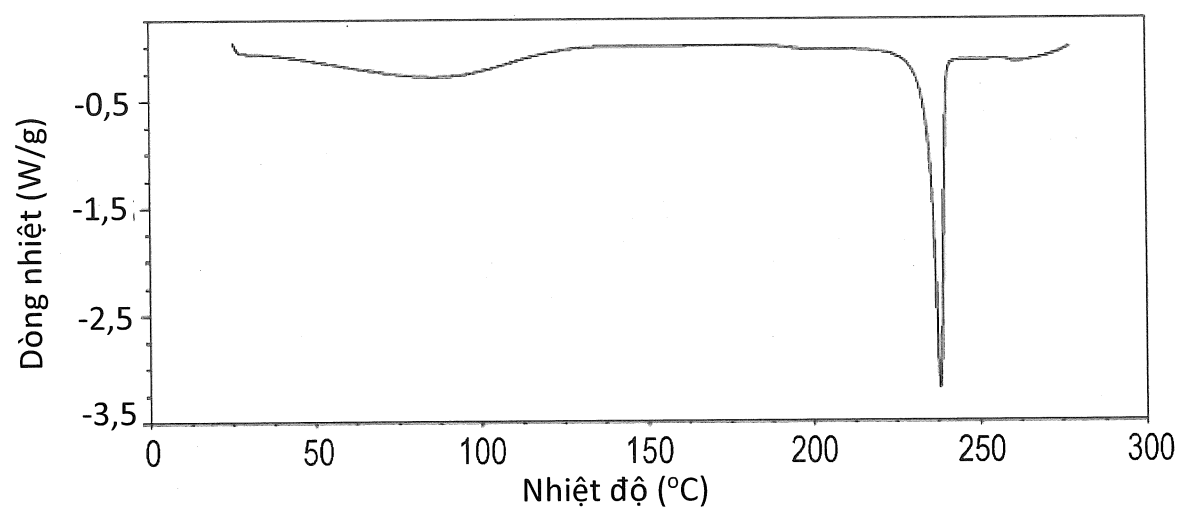
3/12

FIG. 3

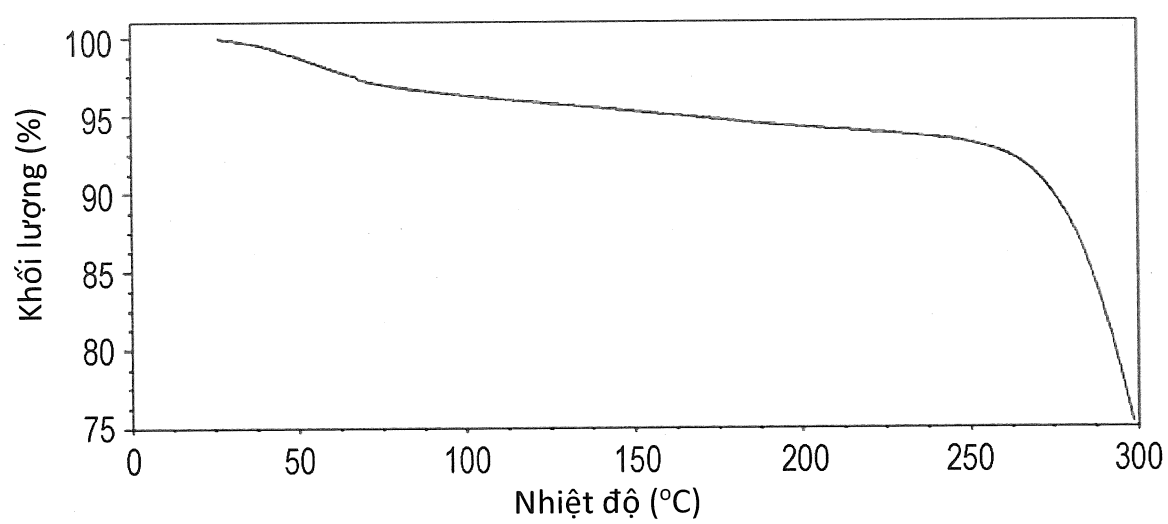
4/12

FIG. 4

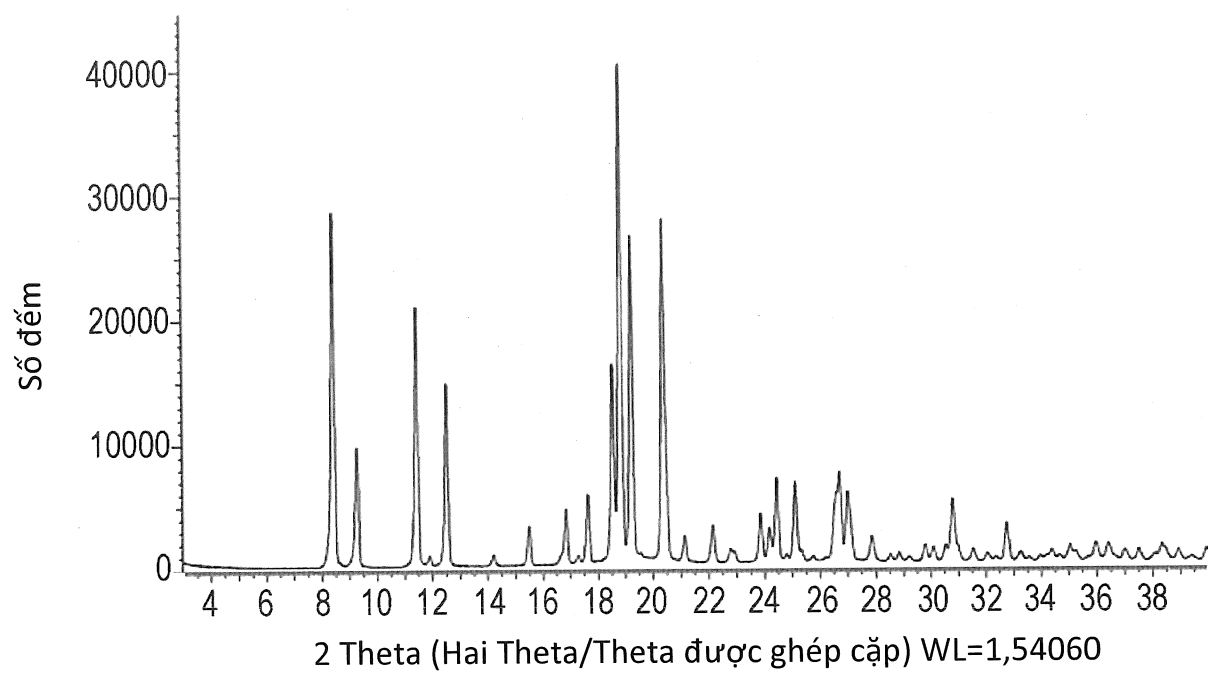
5/12

FIG. 5

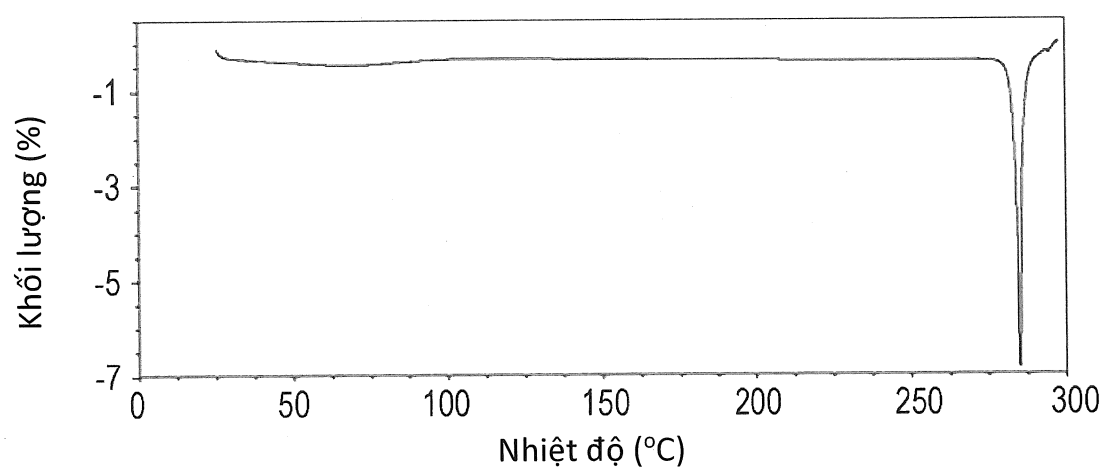
6/12

FIG. 6

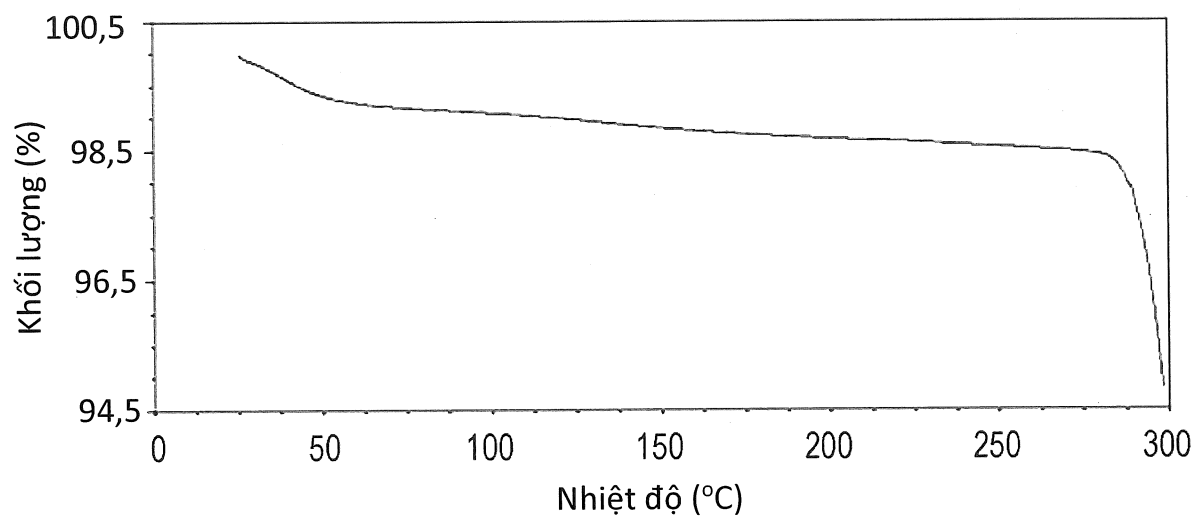
7/12

FIG. 7

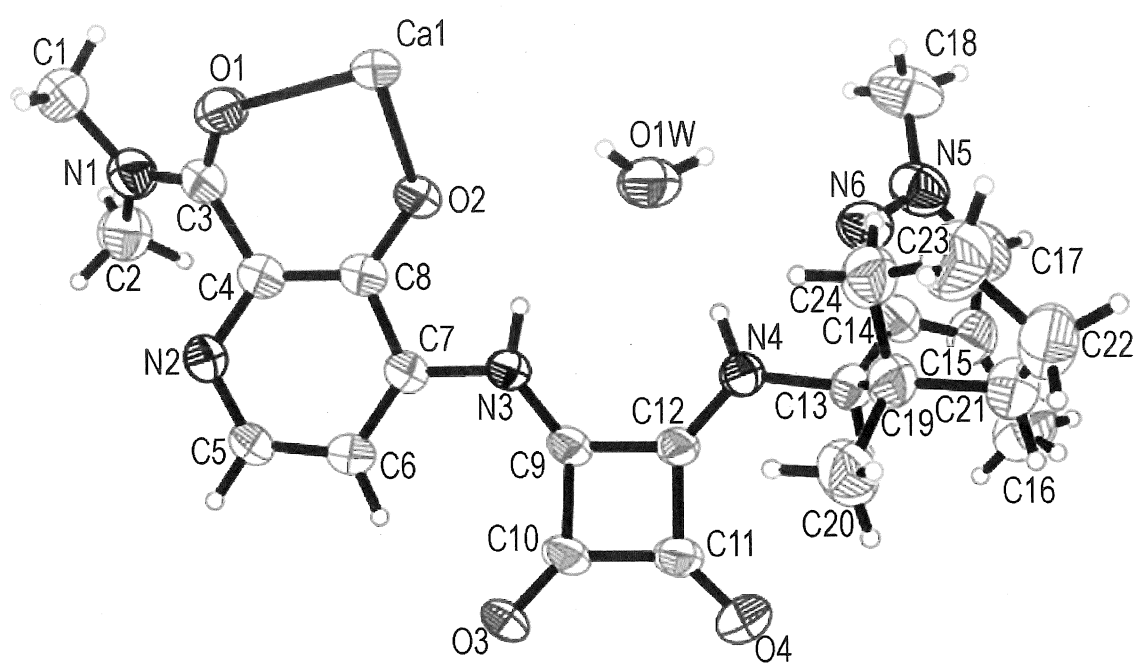
8/12

FIG. 8

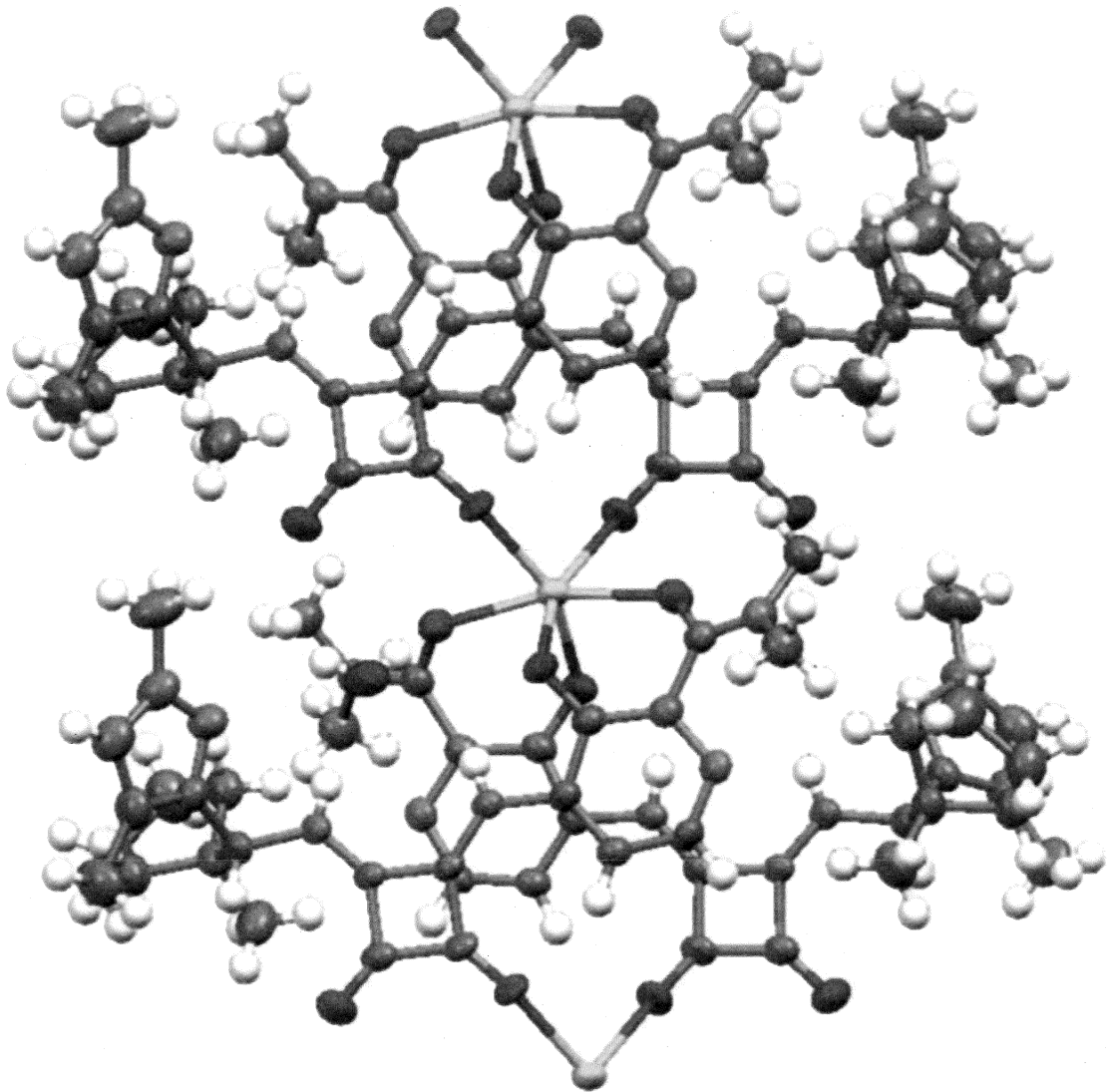
9/12

FIG. 9

10/12

FIG. 10

11/12

FIG. 11

12/12

FIG. 12