



(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)



1-0023851

(51)⁷ A61K 31/519; C07D 487/04; A61P 29/00; A61P 35/00; A61P 17/00; A61P 27/02 (13) B

(21) 1-2011-03166 (22) 21/05/2010
(86) PCT/US2010/035728 21/05/2010 (87) WO2010/135621 25/11/2010
(30) 61/180,582 22/05/2009 US
(45) 25/05/2020 386 (43) 26/11/2012 296A
(73) INCYTE HOLDINGS CORPORATION (US)
1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, DE 19803, United States of America
(72) LI, Yun-Long (US); RODGERS, James D. (US)
(74) Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT 3-[4-(7H-PYROLO [2,3-D]PYRIMIDIN-4-YL)-1H-PYRAZOL-1-YL]OCTAN HOẶC HEPTAN-NITRIL DÙNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ JANUS KINAZA (JAK) VÀ CHẾ PHẨM CHỨA CHÚNG

(57) Sáng chế đề cập đến các chất ức chế Kinaza Janus (JAK) 3-[4-(7H- pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]octannitrit hoặc 3-[4-(7H-pyrolo[2,3- d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]heptannitrit, cũng như các dược phẩm chứa nó và các phương pháp sử dụng nó, mà hữu ích trong điều trị các bệnh liên quan đến JAK bao gồm, ví dụ, các rối loạn viêm và tự miễn, các rối loạn da, ung thư, và các bệnh khác.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các chất ức chế Janus kinaza (JAK) 3-[4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]octannitril hoặc 3-[4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]heptannitril, cũng như các dược phẩm chứa nó để sử dụng trong việc điều trị các bệnh liên quan đến JAK bao gồm, ví dụ, các rối loạn viêm và tự miễn, các rối loạn da, ung thư, và các bệnh khác.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các protein kinaza (các PK) điều hòa các quá trình sinh học đa dạng bao gồm quá trình phát triển, tồn tại, biệt hóa tế bào, hình thành cơ quan, phát sinh hình thái, sự tạo mạch mới, sửa chữa mô, tái sinh, và các quá trình khác liên quan. Các protein kinaza cũng đóng nhiều vai trò chuyên môn hóa trong nhiều bệnh ở người bao gồm ung thư. Các xytokin, các polypeptit hoặc glycoprotein có khối lượng phân tử thấp, điều hòa nhiều quá trình liên quan đến đáp ứng viêm của sinh vật chủ đối với nhiễm khuẩn huyết. Các xytokin ảnh hưởng tới quá trình biệt hóa, tăng sinh và hoạt hóa tế bào, và có thể điều hòa cả những đáp ứng tiền viêm và kháng viêm cho phép sinh vật chủ phản ứng thích hợp với các mầm bệnh. Quá trình dẫn truyền tín hiệu của nhiều xytokin bao gồm họ Janus kinaza (JAK) của các protein tyrosin kinaza và các chất dẫn truyền tín hiệu và các chất hoạt hóa quá trình phiên mã (các STAT). Có bốn loại JAK đã biết ở động vật có vú: JAK1 (Janus kinaza-1), JAK2, JAK3 (còn được gọi là Janus kinaza, bạch cầu; JAKL; và L-JAK), và TYK2 (kinaza protein-tyrosin 2).

Những đáp ứng viêm và miễn dịch được kích thích bởi xytokin góp phần vào quá trình phát sinh bệnh của các bệnh: các bệnh lý như suy giảm miễn dịch kết hợp trầm trọng (SCID) phát sinh do sự ức chế hệ miễn dịch, trong khi đáp ứng miễn dịch/viêm quá mức hoặc không phù hợp góp phần phát sinh các bệnh tự miễn (ví dụ, bệnh hen suyễn, lupus ban đỏ hệ thống, viêm tuyến giáp, viêm cơ tim), và các chứng bệnh như bệnh xơ cứng bì và bệnh viêm khớp xương (Ortmann, R. A., T. Cheng, *et al.* (2000) *Arthritis Res* 2(1): 16-32).

Các khiếm khuyết trong việc biểu hiện các JAK liên quan đến nhiều tình trạng bệnh. Ví dụ, chuột Jak1-/- bị còi khi sinh, không bú được, và chết non (Rodig, S. J., M. A. Meraz, *et al.* (1998) *Cell* 93(3): 373-83). Các phôi chuột Jak2-/- bị thiếu máu và chết trong khoảng 12,5 ngày sau khi thụ thai vì không có sự tạo hồng cầu rõ ràng.

Quá trình JAK/STAT, và đặc biệt là cả bốn JAK, được cho là có vai trò trong sự phát sinh bệnh của phản ứng hen, bệnh tắc nghẽn phổi mãn tính, viêm phế quản, và các bệnh viêm đường hô hấp dưới có liên quan khác. Nhiều xytokin truyền tín hiệu qua các JAK có liên quan đến các bệnh/rối loạn viêm của đường hô hấp trên, như các bệnh ảnh hưởng tới mũi và xoang (*ví dụ*, viêm mũi và viêm xoang) dù là các phản ứng dị ứng cổ điển hoặc không. Quá trình JAK/STAT cũng có liên quan đến các bệnh/ tình trạng viêm ở mắt và các phản ứng dị ứng mãn tính.

Sự hoạt hóa JAK/STAT trong các bệnh ung thư có thể xảy ra bởi sự kích thích xytokin (ví dụ, IL-6 hoặc GM-CSF) hoặc bởi sự giảm các chất ức chế nội sinh quá trình truyền tín hiệu JAK như SOCS (chất ức chế sự truyền tín hiệu xytokin) hoặc PIAS (protein ức chế STAT hoạt hóa) (Boudny, V., và Kovarik, J., *Neoplasms*. 49:349-355, 2002). Tác dụng hoạt hóa sự truyền tín hiệu STAT, cũng như các quá trình khác sau đó của JAK (ví dụ, Akt), có tương quan với tiên lượng xấu của nhiều loại bệnh ung thư (Bowman, T., *et al. Oncogene* 19:2474-2488, 2000). Các mức xytokin tuần hoàn tăng cao mà truyền tín hiệu qua JAK/STAT đóng vai trò là nguyên nhân trong chứng suy mòn và/hoặc mệt mỏi mãn tính.

Như vậy, sự ức chế JAK có thể có lợi đối với các bệnh nhân ung thư vì các lý do ngoài hoạt tính chống ung thư tiềm năng.

JAK2 tyrosin kinaza có thể có lợi cho các bệnh nhân bị các rối loạn tăng sinh tủy xương, ví dụ, bệnh đa hồng cầu nguyên phát (PV), tăng tiểu cầu nguyên phát (ET), dị sản tủy xương kết hợp xơ hóa tủy xương nguyên phát (MMM) (Levin, *et al., Cancer Cell*, vol. 7, 2005: 387-397). Sự ức chế kinaza JAK2V617F làm giảm tăng sinh các tế bào tạo huyết, chỉ ra rằng JAK2 là một mục tiêu tiềm năng cho sự ức chế được lý ở các bệnh nhân mắc bệnh PV, ET, và MMM.

Tác dụng ức chế JAK có thể có lợi cho các bệnh nhân mắc các rối loạn miễn dịch da như bệnh vẩy nến, và mẩn cảm da. Sự duy trì bệnh vẩy nến được cho là phụ thuộc vào nhiều xytokin viêm ngoài các chemokin khác nhau và các yếu tố tăng

trường (JCI, 113:1664-1675), nhiều loại trong số đó truyền tín hiệu qua các JAK (*Adv Pharmacol.* 2000;47:113-74).

Do đó, các chất ức chế Janus kinaza hoặc các kinaza có liên quan đang được tìm kiếm rộng rãi. Ví dụ, các chất ức chế JAK nhất định, bao gồm pyrolopyridin và các pyrolopyrimidin, đã được báo cáo trong U.S. Ser. No. 11/637,545, nộp ngày 12 tháng 12 năm 2006.

Vì thế, các tác nhân mới hoặc các tác nhân cải tiến mà ức chế các kinaza như JAK luôn là cần thiết để phát triển các dược phẩm mới và hiệu quả hơn nhằm tăng cường hoặc ức chế các quá trình miễn dịch và viêm (như các tác nhân ức chế miễn dịch cho các cơ quan cấy ghép), cũng như các tác nhân ngăn ngừa và điều trị các bệnh tự miễn, các bệnh liên quan đến phản ứng viêm quá mức (*ví dụ*, eczema), các bệnh dị ứng, ung thư (*ví dụ*, tuyến tiền liệt, bạch cầu, đa u tủy), và một số phản ứng miễn dịch (*ví dụ*, phát ban hoặc viêm da tiếp xúc hoặc bệnh tiêu chảy) do các phương pháp trị liệu khác gây ra. Các hợp chất theo sáng chế, cũng như các dược phẩm được mô tả ở đây hướng trực tiếp tới các nhu cầu này và các mục đích khác nữa.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất, không kể những đối tượng khác, chất ức chế JAK 3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]octannitril, hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế còn đề xuất 3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]heptannitril, hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế còn đề xuất các dược phẩm chứa 3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]octannitril hoặc 3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]heptannitril, hoặc muối được dụng của chúng, và ít nhất một chất mang được dụng.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất lượng hữu hiệu điều trị 3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]octannitril hoặc 3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]heptannitril, hoặc muối được dụng của các hợp chất này để sử dụng trong việc điều trị bất kỳ trong số nhiều bệnh và rối loạn liên quan đến JAK khác nhau được gọi tên ở đây.

Sáng chế còn đề xuất 3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]octannitril hoặc 3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]heptannitril, hoặc muối dược dụng của chúng, để dùng trong điều trị.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất 3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]octannitril hoặc 3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]heptannitril, hoặc muối dược dụng của chúng, để sản xuất dược phẩm dùng trong điều trị.

Sáng chế còn đề xuất các chế phẩm để sử dụng tại chỗ hoặc thấm qua da, trong đó các chế phẩm này chứa 3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]octannitril hoặc 3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]heptannitril, hoặc muối dược dụng của chúng, và ít nhất một chất mang dược dụng.

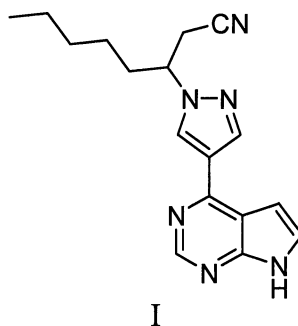
Sáng chế còn đề xuất lượng hữu hiệu điều trị hợp chất 3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]octannitril hoặc 3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]heptannitril, hoặc muối dược dụng của chúng.

Sáng chế còn đề xuất các quy trình để điều chế muối của axit phosphoric với 3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]octannitril hoặc muối của axit phosphoric với 3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]heptannitril để sử dụng tại chỗ để điều trị bệnh tự miễn, bệnh ung thư, các rối loạn tăng sinh tủy, bệnh viêm, bệnh virus, và các rối loạn da.

Sáng chế còn đề xuất các hợp chất trung gian, các quy trình để điều chế các hợp chất này, và các chế phẩm có chứa các hợp chất này, mà hữu ích trong việc điều chế hợp chất 3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]octannitril hoặc 3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]heptannitril, hoặc muối dược dụng của chúng.

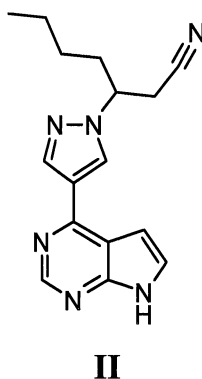
Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất, không kể các đối tượng khác, chất ức chế JAK 3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]octannitril (Công thức I):



hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế đề xuất, không kể các đối tượng khác, chất ức chế JAK 3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]heptannitril (Công thức II):



hoặc muối được dụng của nó.

Các hợp chất được mô tả ở đây có thể bất đối xứng (nghĩa là, có một hoặc nhiều tâm bất đối). Cả hai chất đồng phân đối ảnh R/S đều được dự định trừ khi được chỉ ra rõ ràng khác. Các hợp chất theo sáng chế có thể được tách dưới dạng hoạt quang hoặc triệt quang (raxemic). Các phương pháp điều chế các dạng hoạt quang từ các nguyên liệu ban đầu không hoạt quang là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, như bằng cách tách hỗn hợp raxemic hoặc bằng cách tổng hợp chọn lọc lập thể. Theo một số phương án, hợp chất của Công thức I hoặc II là chất đồng phân đối ảnh R, tùy ý gần như là được tách khỏi chất đồng phân đối ảnh S. Theo một số phương án, hợp chất có Công thức I hoặc II là chất đồng phân đối ảnh S, tùy ý gần như được tách khỏi chất đồng phân đối ảnh R.

Việc tách hỗn hợp raxemic của các hợp chất này có thể được tiến hành theo bất kỳ một trong nhiều phương pháp được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này. Phương pháp thực hiện ví dụ bao gồm phương pháp tái kết tinh phân đoạn sử dụng axit phân tách bất đối, là axit hữu cơ tạo muối, hoạt quang. Các chất phân tách thích hợp cho các phương pháp tái kết tinh phân đoạn là, ví dụ, các axit hoạt quang, như các dạng D và L của axit tartric, axit diaxetyltartric, axit dibenzoyltartric, axit mandelic, axit malic, axit

lactic hoặc các axit camphorsulfonic hoạt quang khác nhau như axit β -camphorsulfonic.

Sự phân tách hỗn hợp raxemic cũng có thể được tiến hành bằng cách rửa giải trên một cột có độn với chất phân tách hoạt quang (*như*, dinitrobenzoylphenylglyxin). Chế phẩm dung môi rửa giải thích hợp có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Thuật ngữ, “hợp chất”, như được sử dụng ở đây có nghĩa là bao gồm, trừ khi có chỉ dẫn khác, tất cả các chất đồng phân lập thể và các đồng vị của các cấu trúc đã mô tả.

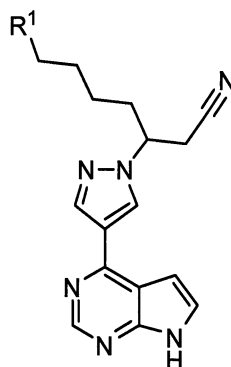
Tất cả các hợp chất, và muối được dụng của chúng, có thể được tìm thấy cùng với các chất khác như nước và dung môi (như các hydrat và solvat) hoặc có thể được tách.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế, hoặc muối của chúng, gần như là được phân lập. Thuật ngữ “gần như được phân lập” có nghĩa là hợp chất này được phân tách ít nhất một phần hoặc gần như hoàn toàn từ môi trường mà trong đó nó được tạo thành hoặc phát hiện. Phân tách một phần có thể bao gồm, ví dụ, chế phẩm được làm giàu hợp chất theo sáng chế. Phân tách gần như hoàn toàn có thể bao gồm các chế phẩm có chứa ít nhất khoảng 50%, ít nhất khoảng 60%, ít nhất khoảng 70%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 97%, hoặc ít nhất khoảng 99% theo khối lượng của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối của nó. Các phương pháp tách các hợp chất và muối của chúng là các phương pháp thường quy được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Thuật ngữ "được dụng" được dùng trong đây để chỉ các hợp chất, nguyên liệu, chế phẩm, và/hoặc các dạng liều mà, trong phạm vi đánh giá hợp lý của chuyên gia y tế, thích hợp để sử dụng tiếp xúc với mô của người và động vật mà không có độc tính quá mức, kích ứng, phản ứng dị ứng, hoặc vấn đề hoặc biến chứng khác, tương xứng với tỷ lệ lợi ích/rủi ro hợp lý.

Thuật ngữ, “nhiệt độ môi trường” và “nhiệt độ phòng,” như được sử dụng ở đây và được hiểu trong lĩnh vực kỹ thuật này thường chỉ nhiệt độ, ví dụ, nhiệt độ phản ứng, xấp xỉ bằng nhiệt độ phòng và trong đó phản ứng được thực hiện, ví dụ, nhiệt độ khoảng từ 20°C đến 30°C.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo quy trình tổng hợp được mô tả dưới đây trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế. Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế muối axit phosphoric của hợp chất có Công thức III:



III

trong đó gốc R^1 là H hoặc metyl, bao gồm bước kết hợp hợp chất có Công thức III với axit phosphoric. Theo một số phương án, bước kết hợp này được thực hiện với sự có mặt của dung môi hữu cơ (như rượu) ở nhiệt độ lớn hơn 20°C (ví dụ, lớn hơn 40°C , lớn hơn 60°C , lớn hơn 80°C , hoặc lớn hơn 100°C). Theo một số phương án, bước kết hợp có thể được thực hiện ở khoảng 60°C . Theo một số phương án, rượu đó có thể là metanol, etanol, isopropanol, hoặc butanol. Theo một số phương án, rượu là isopropanol.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất quy trình điều chế muối của axit phosphoric với 3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]octannitril phosphoric mà bao gồm bước kết hợp 3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]octannitril với axit phosphoric, tùy ý với sự có mặt của một dung môi hữu cơ (như rượu) ở nhiệt độ lớn hơn 20°C (ví dụ, lớn hơn 40°C , lớn hơn 60°C , lớn hơn 80°C , hoặc lớn hơn 100°C). Theo một số phương án, bước kết hợp có thể được thực hiện ở khoảng 60°C . Theo một số phương án, rượu đó có thể là metanol, etanol, isopropanol, hoặc butanol.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất quy trình điều chế muối của axit phosphoric với 3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]heptannitril bao gồm bước kết hợp 3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]heptannitril với axit phosphoric, tùy ý với sự có mặt của dung môi hữu cơ (như rượu) ở nhiệt độ lớn hơn 20°C (ví dụ, lớn hơn 40°C , lớn hơn 60°C , lớn hơn 80°C , hoặc lớn hơn 100°C). Theo một số phương án, bước kết hợp có thể được thực hiện ở khoảng

60°C. Theo một số phương án, rượu đó có thể là metanol, etanol, isopropanol, hoặc butanol.

Sáng chế cũng bao gồm các muối được dụng của các hợp chất được mô tả ở đây. Như được sử dụng ở đây, "các muối được dụng" chỉ các dẫn xuất của các hợp chất được nêu, trong đó hợp chất gốc được biến đổi bằng cách chuyển hóa gốc axit hoặc bazơ đã có sang dạng muối của nó. Ví dụ về các muối được dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối axit hữu cơ hoặc vô cơ của các gốc bazơ như các amin; các muối hữu cơ hoặc kiềm của các gốc axit như các axit cacboxylic; và muối tương tự. Các muối được dụng theo sáng chế bao gồm các muối không độc thông thường của hợp chất gốc đã tạo thành, ví dụ, từ các axit hữu cơ hoặc vô cơ không độc. Các muối được dụng theo sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc mà có chứa gốc axit hoặc bazơ theo các phương pháp hóa học thông thường. Nhìn chung, các muối này có thể được điều chế bằng cách cho nhóm axit hoặc bazơ tự do của các hợp chất đó phản ứng với một lượng theo hệ số tỷ lệ của bazơ hoặc axit thích hợp trong nước hoặc dung môi hữu cơ, hoặc trong hỗn hợp của cả hai; nhìn chung, các môi trường không có nước như ete, etyl axetat, các rượu (như, metanol, etanol, isopropanol, hoặc butanol) hoặc axetonitril (ACN) được ưu tiên hơn. Danh sách các muối thích hợp được tìm thấy trong tài liệu *Remington's Pharmaceutical Sciences*, xuất bản lần thứ 17, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 và *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), các tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Các phương pháp

Các hợp chất theo sáng chế có thể điều hòa hoạt tính của một hoặc nhiều Janus kinaza (JAK). Thuật ngữ "điều hòa" chỉ khả năng làm tăng hoặc giảm hoạt tính của một hoặc nhiều thành viên thuộc họ JAK của kinaza. Do đó, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng trong các phương pháp điều hòa JAK bằng cách cho JAK tiếp xúc với một hoặc nhiều hợp chất hoặc chế phẩm được mô tả ở đây. Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có thể hoạt động như các chất ức chế của một hoặc nhiều JAK. Theo các phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng để điều hòa hoạt tính JAK ở cá thể cần có sự điều hòa thụ thể này bằng cách sử

dụng lượng có tác dụng điều hòa của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó.

Khía cạnh khác theo sáng chế đề cập đến các phương pháp điều trị rối loạn hoặc bệnh liên quan đến JAK ở cá thể (ví dụ, bệnh nhân) bằng cách sử dụng cho cá thể cần điều trị liều hoặc lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo sáng chế hoặc được phẩm chứa chúng. Bệnh liên quan đến JAK có thể bao gồm bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bất kỳ mà có liên quan trực tiếp hoặc gián tiếp với sự biểu hiện hoặc hoạt tính của JAK, bao gồm sự biểu hiện quá mức và/hoặc mức hoạt tính bất thường. Bệnh liên quan đến JAK cũng có thể bao gồm bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bất kỳ mà có thể được ngăn ngừa, cải thiện hoặc chữa khỏi bằng cách điều hòa hoạt tính JAK.

Ví dụ về các bệnh liên quan đến JAK bao gồm các bệnh liên quan đến hệ miễn dịch, ví dụ, sự đào thải mô ghép (ví dụ, sự đào thải mô ghép cùng loài và bệnh mô ghép chống lại vật chủ).

Các ví dụ khác về các bệnh liên quan đến JAK bao gồm các bệnh tự miễn như bệnh đa xơ cứng, viêm khớp dạng thấp, viêm khớp tuổi vị thành niên, viêm khớp vẩy nến, đái tháo đường typ I, luput, bệnh vẩy nến, chứng viêm ruột, viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh nhược cơ, bệnh thận globulin miễn dịch, các rối loạn tuyến giáp tự miễn, và các bệnh tương tự. Theo một số phương án, bệnh tự miễn này là rối loạn da có bong nước tự miễn như bệnh pemphigut thông thường (pemphigus vulgaris, PV) hoặc dạng pemphigut bong nước (bullous pemphigoid, BP).

Các ví dụ khác về các bệnh liên quan đến JAK bao gồm các tình trạng dị ứng như bệnh hen, dị ứng thực phẩm, chứng viêm da cơ địa và viêm mũi. Các ví dụ khác về các bệnh liên quan đến JAK bao gồm các bệnh virus như Virus Epstein Barr (EBV), virus Viêm gan B, Viêm gan C, HIV, HTLV 1, Virus Varicella-Zoster (VZV) và Virus Papilloma ở Người (HPV).

Các ví dụ khác về bệnh hoặc tình trạng bệnh liên quan đến JAK bao gồm các rối loạn da như bệnh vẩy nến (ví dụ, bệnh vẩy nến thông thường), bệnh viêm da cơ địa, phát ban, kích ứng da, mẫn cảm da (ví dụ, viêm da tiếp xúc hoặc viêm da tiếp xúc dị ứng). Ví dụ, một số hợp chất nhất định bao gồm một số thuốc mà khi được sử dụng khu trú có thể gây mẫn cảm da. Theo một số phương án, việc sử dụng đồng thời hoặc sử dụng lần lượt ít nhất một chất ức chế JAK theo sáng chế với chất gây mẫn cảm da không mong muốn có thể có ích trong điều trị các chứng viêm da hoặc mẫn cảm

không mong muốn này. Theo một số phương án, rối loạn da này được điều trị bằng cách sử dụng khu trú ít nhất một chất ức chế JAK theo sáng chế.

Theo các phương án khác, bệnh liên quan đến JAK là bệnh ung thư bao gồm các bệnh ung thư đặc trưng bởi khối u rắn (*ví dụ*, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư thận, ung thư gan, ung thư tuyến tụy, ung thư dạ dày, ung thư vú, ung thư phổi, các bệnh ung thư ở đầu và cổ, ung thư tuyến giáp, u nguyên bào đệm, sacôm Kaposi (Kaposi's sarcoma), bệnh Castleman, ung thư hắc tố ác tính v.v), các bệnh ung thư máu (*ví dụ*, ung thư hệ bạch huyết, bệnh bạch cầu như bệnh bạch cầu tăng lympho bào cấp tính, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (AML) hoặc bệnh đa u tủy), và ung thư da như u bạch huyết tế bào T ở da (CTCL) và u lympho tế bào B ở da. Các CTCL ví dụ bao gồm hội chứng Sezary và u sùi dạng nấm.

Theo một số phương án, chất ức chế JAK được mô tả ở đây, cũng như các chất ức chế JAK khác, như đã báo cáo trong U.S. Ser. No. 11/637,545, có thể được dùng để điều trị các bệnh ung thư liên quan đến viêm. Theo một số phương án, bệnh ung thư này liên quan đến bệnh viêm ruột. Theo một số phương án, bệnh viêm ruột này là viêm loét đại tràng. Theo một số phương án, bệnh viêm ruột này là bệnh Crohn. Theo một số phương án, bệnh ung thư liên quan đến viêm này là ung thư liên quan đến viêm đại tràng. Theo một số phương án, bệnh ung thư liên quan đến viêm này là ung thư đại tràng hoặc ung thư đại trực tràng. Theo một số phương án, bệnh ung thư này là ung thư dạ dày, khối u carcinoid đường tiêu hóa, u mô đệm đường tiêu hóa (GIST), ung thư tuyến, ung thư ruột non, hoặc ung thư trực tràng.

Các bệnh liên quan đến JAK còn có thể bao gồm các bệnh đặc trưng bởi sự biểu hiện của JAK2 đột biến như các bệnh có ít nhất một đột biến trong miền giả kinaza (*ví dụ*, JAK2V617F).

Các bệnh liên quan đến JAK còn có thể bao gồm các rối loạn tăng sinh tế bào tủy xương (MPD) như bệnh đa hồng cầu nguyên phát (PV),), tăng tiểu cầu nguyên phát (ET), dị sản tủy xương kết hợp xơ hóa tủy xương nguyên phát (MMM), xơ hóa tủy nguyên phát (PMF), bệnh bạch cầu tủy bào mãn tính (CML), bệnh bạch cầu mãn tính dòng tủy và dòng mono (CMML), hội chứng gia tăng bạch cầu ưa eosin (HES), bệnh tế bào mast toàn thân (SMCD), và các bệnh tương tự. Theo một số phương án, rối loạn tăng sinh tủy xương là bệnh xơ hóa tủy nguyên phát (PMF) hoặc xơ hóa tủy xương sau bệnh đa hồng cầu nguyên phát/tăng tiểu cầu nguyên phát (Post-PV/ET MF).

Sáng chế còn mô tả các phương pháp điều trị bệnh vẩy nến hoặc các rối loạn da khác bằng cách sử dụng chế phẩm khu trú chứa hợp chất theo sáng chế.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị các tác dụng phụ trên da của các thuốc khác bằng cách sử dụng hợp chất theo sáng chế. Ví dụ, nhiều dược chất gây ra các phản ứng dị ứng không mong muốn mà có thể biểu hiện là phát ban dạng mụn trứng cá hoặc chứng viêm da liên quan. Các dược chất ví dụ mà có các tác dụng phụ không mong muốn như vậy bao gồm các thuốc kháng ung thư như gefitinib, cetuximab, erlotinib, và các chất tương tự. Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng toàn thân hoặc khu trú (ví dụ, được khu trú ở gần vùng viêm da) kết hợp với (ví dụ, đồng thời hoặc lần lượt) dược chất có tác dụng phụ trên da không mong muốn. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng khu trú cùng với một hoặc nhiều thuốc khác, trong đó các thuốc khác này khi được dùng khu trú mà không có hợp chất theo sáng chế gây viêm da tiếp xúc, mẫn cảm dị ứng do tiếp xúc, hoặc rối loạn da tương tự. Do đó, các chế phẩm theo sáng chế bao gồm các chế phẩm khu trú có chứa hợp chất theo sáng chế và dược chất khác mà có thể gây viêm da, các rối loạn da, hoặc các tác dụng phụ liên quan.

Các bệnh khác liên quan đến JAK bao gồm chứng viêm và các bệnh viêm. Các bệnh viêm ví dụ bao gồm các bệnh viêm mắt (ví dụ, viêm màng mắt, viêm màng mạch nho trước, viêm củng mạc, viêm kết mạc, hoặc bệnh liên quan), các bệnh viêm của hệ hô hấp (ví dụ, đường hô hấp trên bao gồm mũi và xoang như viêm mũi hoặc viêm xoang hoặc đường hô hấp dưới bao gồm viêm phế quản, bệnh tắc nghẽn phổi mãn tính, và các bệnh tương tự), viêm cơ như viêm cơ tim, và các bệnh viêm khác.

Chất ức chế JAK được mô tả ở đây còn có thể được sử dụng để điều trị tổn thương tái đầy máu do thiếu máu cục bộ hoặc bệnh hoặc tình trạng liên quan đến hiện tượng thiếu máu cục bộ viêm như đột quỵ hoặc tim ngừng đập. Các chất ức chế JAK được mô tả ở đây còn có thể được sử dụng để điều trị chứng biếng ăn, chứng suy mòn, hoặc các bệnh mệt mỏi do hoặc liên quan đến ung thư. Các chất ức chế JAK được mô tả ở đây còn có thể được sử dụng để điều trị sự phát phát hẹp van tim, viêm da xơ cứng, hoặc chứng xơ hóa. Các chất ức chế JAK được mô tả ở đây còn có thể được sử dụng để điều trị các tình trạng có liên quan đến sự giảm oxi huyết hoặc bệnh gia tăng bất thường tế bào hình sao, như, ví dụ, bệnh vẩy nến do đái tháo đường, ung thư, hoặc thoái hóa thần kinh. Ví dụ, xem Dudley, A.C. *et al. Biochem. J.* 2005, 390(Pt 2):427-

36 và Sriram, K. *et al. J. Biol. Chem.* 2004, 279(19):19936-47. Epub 2004 Mar 2. Các chất ức chế JAK được mô tả ở đây có thể được dùng để điều trị bệnh Alzheimer.

Chất ức chế JAK được mô tả ở đây còn có thể được sử dụng để điều trị các bệnh viêm khác như hội chứng đáp ứng viêm toàn thân (SIRS) và sốc nhiễm trùng.

Các chất ức chế JAK được mô tả ở đây còn có thể được sử dụng để điều trị bệnh gút và chứng tăng kích thích tuyến tiền liệt do, ví dụ, phì đại tuyến tiền liệt lành tính hoặc tăng sản tuyến tiền liệt lành tính.

Theo một số phương án, các chất ức chế JAK được mô tả ở đây còn có thể được sử dụng để điều trị rối loạn khô mắt. Như được sử dụng ở đây, “rối loạn khô mắt” được dự định bao gồm các tình trạng bệnh được tóm tắt trong một báo cáo chính thức gần đây của Hội thảo về chứng Khô Mắt (DEWS), định nghĩa chứng khô mắt là “một căn bệnh đa yếu tố của nước mắt và bề mặt mắt dẫn đến các triệu chứng khó chịu, rối loạn thị giác và màng nước mắt không ổn định với tổn thương tiềm tàng cho bề mặt mắt. Nó đi kèm với sự tăng áp lực thẩm thấu của màng nước mắt và sự viêm bề mặt mắt.” Lemp, “The Definition and Classification of Dry Eye Disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop”, *The Ocular Surface*, 5(2), 75-92 Tháng 4, 2007. Theo một số phương án, rối loạn khô mắt được chọn từ khô mắt không sản sinh đủ nước mắt (ADDE) hoặc rối loạn khô mắt do bay hơi, hoặc sự kết hợp thích hợp của chúng.

Trong một khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị viêm kết mạc, viêm màng mạch nhỏ (bao gồm viêm màng mạch nhỏ mãn tính), viêm màng mạch, viêm võng mạc, viêm thể mi, viêm củng mạc, viêm thượng củng mạc, hoặc viêm mống mắt; điều trị đau hoặc viêm liên quan đến cấy ghép giác mạc, LASIK (bào mòn giác mạc bằng la-de), phẫu thuật chiết quang loại bỏ một phần giác mạc, hoặc LASEK (phẫu thuật bào mòn giác mạc dưới lớp biểu mô bằng la-de); ngăn chặn sự mất thị lực liên quan đến cấy ghép giác mạc, LASIK, phẫu thuật chiết quang loại bỏ một phần giác mạc, hoặc LASEK; hoặc ngăn chặn sự thải ghép ở những bệnh nhân cần điều trị, bao gồm sử dụng cho bệnh nhân này lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế, cũng như các chất ức chế JAK khác như những các chất đã báo cáo trong U.S. Ser. No. 11/637,545, có thể được dùng để điều trị rối loạn chức năng hô hấp hoặc suy hô hấp do nhiễm virus, như virus cúm và SARS.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất hoặc muối theo sáng chế để dùng trong một phương pháp trong số các phương pháp điều trị như được mô tả ở đây. Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất sử dụng hợp chất hoặc muối theo sáng chế để bào chế thuốc dùng trong một phương pháp trong số các phương pháp điều trị như được mô tả ở đây.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “tiếp xúc” chỉ việc mang các gốc đã chỉ định lại gần nhau trong hệ *in vitro* hoặc hệ *in vivo*. Ví dụ, “cho” một JAK “tiếp xúc” với hợp chất theo sáng chế bao gồm sử dụng hợp chất theo sáng chế cho cá thể hoặc bệnh nhân, như người, có JAK, cũng như, ví dụ như, đưa hợp chất theo sáng chế vào trong mẫu có chứa chế phẩm tế bào hoặc chế phẩm được tinh sạch có chứa JAK.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “cá thể” hoặc “bệnh nhân”, có thể được sử dụng thay thế cho nhau, chỉ động vật bất kỳ, bao gồm các động vật có vú, ưu tiên là chuột nhắt, chuột cống, các loài gặm nhấm khác, thỏ, chó, mèo, lợn, gia súc, cừu, ngựa, hoặc linh trưởng, và ưu tiên nhất là người.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “lượng hữu hiệu điều trị” chỉ lượng hoạt chất hoặc dược chất gây ra đáp ứng sinh học hoặc y học mà đang được tìm kiếm trong mô, toàn thân, động vật, cá thể hoặc người bởi nhà nghiên cứu, bác sĩ thú y, bác sĩ hoặc bác sĩ lâm sàng khác.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “quá trình điều trị” hoặc “việc điều trị” chỉ một hoặc nhiều trong số (1) ngăn ngừa bệnh; ví dụ, ngăn ngừa bệnh, tình trạng hoặc rối loạn ở cá thể mà có thể dễ mắc bệnh, tình trạng hoặc rối loạn nhưng vẫn chưa trải qua hoặc biểu hiện bệnh lý hoặc triệu chứng bệnh; (2) ức chế bệnh; ví dụ, ức chế bệnh, tình trạng hoặc rối loạn ở cá thể mà đang trải qua hoặc đang biểu hiện bệnh lý hoặc triệu chứng của bệnh, tình trạng hoặc rối loạn (ví dụ, ngăn chặn bệnh lý và/hoặc triệu chứng phát triển thêm); và (3) cải thiện bệnh; ví dụ, cải thiện bệnh, tình trạng hoặc rối loạn ở cá thể mà đang trải qua hoặc biểu hiện bệnh lý hoặc triệu chứng của bệnh, tình trạng hoặc rối loạn (nghĩa là, đảo ngược bệnh lý và/hoặc triệu chứng) như làm giảm mức độ nghiêm trọng của bệnh.

Các liệu pháp kết hợp

Một hoặc nhiều dược chất bổ sung ví dụ như, chất hóa trị liệu, các chất kháng viêm, các steroid, các chất ức chế miễn dịch, cũng như các chất ức chế kinaza Bcr-Abl,

Flt-3, RAF và FAK ví dụ như, đã được mô tả trong WO 2006/056399, hoặc các chất khác có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế để điều trị các bệnh, tình trạng hoặc rối loạn liên quan đến JAK. Một hoặc nhiều dược chất bổ sung có thể được sử dụng cho bệnh nhân một cách đồng thời hoặc lần lượt.

Chất hóa trị liệu ví dụ bao gồm các chất ức chế proteosome (ví dụ, bortezomib), thalidomit, revlimid, và các chất gây tổn thương ADN như melphalan, doxorubixin, xyclophosphamit, vincristin, etoposit, carmustin, và các chất tương tự.

Các steroid ví dụ bao gồm các corticosteroid như dexametason hoặc prednison.

Các chất ức chế Bcr-Abl ví dụ bao gồm các hợp chất, và muối được dùng của chúng, của thể hệ và loại chất ức chế được nêu trong Patent Mỹ số 5,521,184, WO 04/005281, EP2005/009967, EP2005/010408, và U.S. Ser. No. 60/578,491.

Các chất ức chế Flt-3 thích hợp ví dụ bao gồm các hợp chất, và các muối được dùng của chúng, như được bộc lộ trong công bố đơn quốc tế số WO 03/037347, WO 03/099771, và WO 04/046120,

Các chất ức chế RAF thích hợp ví dụ bao gồm các hợp chất, và các muối được dùng của chúng, như được bộc lộ trong công bố đơn quốc tế số WO 00/09495 và WO 05/028444.

Các chất ức chế FAK thích hợp ví dụ bao gồm các hợp chất, và các muối được dùng của chúng, như được bộc lộ trong công bố đơn quốc tế số WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595, và WO 01/014402.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế kinaza khác bao gồm imatinib, đặc hiệu để điều trị cho bệnh nhân kháng imatinib hoặc các chất ức chế kinaza khác.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với chất hóa trị liệu trong điều trị ung thư, như bệnh đa u tủy, và có thể cải thiện đáp ứng điều trị so với đáp ứng với một mình chất hóa trị liệu, mà không làm tăng thêm các tác dụng gây độc của nó. Ví dụ về dược chất bổ sung được dùng để điều trị bệnh đa u tủy, ví dụ, có thể bao gồm, mà không giới hạn ở, melphalan, melphalan kết hợp với prednison [MP], doxorubixin, dexametason, và Velcade (bortezomib). Các hợp chất bổ sung khác được dùng để điều trị bệnh đa u tủy bao gồm các chất ức chế kinaza Bcr-Abl, Flt-3, RAF và FAK. Các tác dụng cộng hợp hoặc hiệp đồng là các kết quả mong muốn của việc kết hợp chất ức chế JAK theo sáng chế với chất bổ sung. Hơn nữa, tính

kháng của các tế bào đa u tủy với các chất như dexametason có thể được đảo ngược khi điều trị bằng chất ức chế JAK theo sáng chế. Các chất này có thể được kết hợp với hợp chất có mặt trong dạng liều đơn hoặc liên tục, hoặc các chất này có thể được sử dụng đồng thời hoặc lần lượt như các dạng liều riêng biệt.

Theo một số phương án, một corticosteroid như dexametason được sử dụng cho bệnh nhân kết hợp với hợp chất theo sáng chế, trong đó dexametason được sử dụng gián đoạn trái ngược với việc sử dụng liên tục.

Theo vài phương án khác, các hỗn hợp của hợp chất theo sáng chế với các dược chất khác có thể được sử dụng cho bệnh nhân trước, trong, và/hoặc sau khi cấy ghép tủy xương hoặc cấy ghép tế bào gốc.

Các dược phẩm và các dạng liều

Khi được dùng làm dược phẩm, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng dưới dạng các dược phẩm. Các dược phẩm này có thể được bào chế theo cách được biết rộng rãi trong ngành dược, và có thể được sử dụng theo nhiều đường khác nhau, phụ thuộc vào mong muốn điều trị toàn thân hay khu trú và vào vùng được điều trị. Việc sử dụng có thể là khu trú (bao gồm phân phối qua da, qua biểu bì, qua mắt và tới các niêm mạc bao gồm phân phối trong mũi, trong âm đạo và trực tràng), tới phổi (ví dụ, bằng cách hít hoặc thổi bột hoặc sol khí, bao gồm bằng máy xông mũi họng; trong khí quản hoặc trong mũi), qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Việc sử dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm trong tĩnh mạch, trong động mạch, dưới da, trong màng bụng, trong cơ hoặc tiêm hoặc truyền; hoặc trong sọ, ví dụ, sử dụng nội tủy mạc hoặc trong tâm thất. Việc sử dụng ngoài đường tiêu hóa có thể ở dạng liều đơn lớn truyền tĩnh mạch nhanh, hoặc có thể là ví dụ, bằng bơm truyền liên tục. Các dược phẩm và chế phẩm để sử dụng khu trú có thể bao gồm miếng dán qua da, thuốc mỡ, thuốc xoa dạng lỏng, kem, gel, thuốc nhỏ, thuốc đạn, thuốc xịt, các chất lỏng và bột. Các chất mang dược dụng thông thường, nền nước, bột hoặc dầu, các chất làm đặc và các chất tương tự có thể là cần thiết hoặc mong muốn. Bao cao su dược phủ, găng tay và những đồ tương tự có thể cũng hữu ích.

Sáng chế này cũng bao gồm các dược phẩm mà chứa, làm thành phần hoạt chất, hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với một hoặc nhiều chất mang dược dụng (tá dược). Theo một số phương án, chế phẩm này thích hợp để sử dụng khu trú. Trong quy trình bào chế các chế phẩm theo sáng chế, thành phần hoạt

chất thường được phối trộn với tá dược, pha loãng với tá dược hoặc được bao trong chất mang này dưới dạng, ví dụ, viên nang, gói nhỏ, giấy, hoặc vật chứa khác. Khi tá dược đóng vai trò như chất pha loãng, nó có thể là nguyên liệu rắn, bán rắn hoặc lỏng, có tác dụng làm tá dược lỏng, chất mang hoặc môi trường cho thành phần hoạt chất này. Vì thế, các chế phẩm này có thể là dạng viên nén, viên tròn, bột, thuốc hình thoi, gói nhỏ, viên nhộng, cốm ngọt, hỗn dịch, nhũ dịch, dung dịch, si-rô, sol khí (dưới dạng chất rắn hoặc trong môi trường lỏng), các thuốc mỡ có chứa, ví dụ, tối đa đến 10% theo khối lượng hoạt chất, viên nang gelatin cứng hoặc mềm, thuốc đạn, dung dịch tiêm vô trùng, và bột đóng gói vô trùng.

Trong bào chế chế phẩm, hoạt chất có thể được nghiền để tạo ra kích thước hạt thích hợp trước khi kết hợp với các thành phần còn lại. Nếu hoạt chất này gần như không tan, nó có thể được nghiền tới cỡ hạt nhỏ hơn cỡ rây số 200. Nếu hoạt chất này gần như là tan trong nước, cỡ hạt có thể được điều chỉnh bằng cách nghiền để phân phối gần như đồng đều trong chế phẩm, ví dụ, khoảng cỡ rây số 40.

Hợp chất theo sáng chế có thể được nghiền bằng cách sử dụng các phương pháp nghiền đã biết như nghiền ướt để thu được cỡ hạt thích hợp để tạo thành viên nén và cho các dạng chế phẩm khác. Các chế phẩm được chia mịn (hạt cỡ nano) của hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế theo các quy trình được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, tham khảo Công bố đơn quốc tế số WO 2002/000196.

Một số ví dụ về tá dược thích hợp bao gồm lactoza, dextroza, sucroza, sorbitol, mannitol, tinh bột, gôm acacia, canxi phosphat, alginat, nhựa tragacanth, gelatin, canxi silicat, xenlulo vi tinh thể, polyvinylpyrrolidon, xenluloza, nước, si-rô, và metyl xenluloza. Các chế phẩm này có thể còn bao gồm: các chất bôi trơn như bột talc, magie stearat, và dầu khoáng; các chất làm ướt; các chất nhũ hóa và chất tạo hỗn dịch; các chất bảo quản như metyl- và propylhydroxy-benzoat; các chất làm ngọt; và các chất tạo hương. Các chế phẩm theo sáng chế này có thể được bào chế để tạo ra sự giải phóng nhanh, duy trì hay chậm thành phần hoạt chất sau khi được sử dụng cho bệnh nhân bằng cách dùng các kỹ thuật được biết đến trong lĩnh vực này.

Các chế phẩm này có thể được bào chế dưới dạng liều đơn vị, mỗi liều có chứa khoảng từ 5 đến 1000 mg (1 g), phổ biến hơn khoảng từ 100 đến 500 mg, thành phần hoạt chất. Thuật ngữ "các dạng liều đơn vị" chỉ các đơn vị rời về mặt vật lý thích hợp làm các liều đơn vị cho đối tượng người và động vật có vú khác, mỗi đơn vị có chứa

một lượng xác định trước hoạt chất đã được tính toán để tạo ra hiệu quả điều trị mong muốn, kết hợp với tá dược thích hợp.

Hoạt chất này có thể có hiệu quả trên một khoảng liều rộng và nhìn chung là được sử dụng với lượng hữu hiệu điều trị. Tuy nhiên, cần hiểu rằng, lượng hợp chất thực tế được sử dụng sẽ thường được quyết định bởi bác sĩ, tùy theo các trường hợp liên quan, bao gồm tình trạng cần điều trị, đường sử dụng được chọn, hợp chất thực tế được sử dụng, độ tuổi, cân nặng, và đáp ứng của từng bệnh nhân, mức độ nghiêm trọng của triệu chứng của người bệnh, và những yếu tố tương tự.

Để bào chế các chế phẩm rắn như viên nén, thành phần hoạt chất chính được trộn với tá dược để tạo thành chế phẩm rắn đã được bào chế sơ bộ chứa hỗn hợp đồng nhất của hợp chất theo sáng chế. Khi nói rằng các chế phẩm được bào chế sơ bộ là đồng nhất, nghĩa là thành phần hoạt chất thường được phân tán đều trong toàn bộ chế phẩm nhờ đó chế phẩm này có thể dễ dàng được phân chia thành các dạng liều đơn vị có hiệu quả ngang nhau như viên nén, viên tròn và viên nang. Sau đó chế phẩm rắn đã được bào chế sơ bộ này được phân chia thành các dạng liều đơn vị có dạng đã mô tả ở trên có chứa, ví dụ, khoảng từ 0,1 đến 1000 mg thành phần hoạt chất theo sáng chế.

Viên nén hoặc viên tròn theo sáng chế có thể được bao hoặc theo cách khác, được trộn để tạo ra dạng liều có ưu điểm là tác dụng kéo dài. Ví dụ, viên nén hoặc viên tròn có thể chứa thành phần liều bên trong và bên ngoài, liều bên ngoài ở dạng lớp vỏ bọc liều bên trong. Hai thành phần này có thể được phân tách bằng một lớp tan trong ruột có tác dụng chống lại sự phân rã trong dạ dày và cho phép thành phần bên trong được đi qua nguyên vẹn vào tá tràng hoặc được giải phóng chậm. Nhiều nguyên liệu khác nhau có thể được dùng làm lớp tan trong ruột hoặc các lớp bao này, các nguyên liệu này bao gồm nhiều axit polyme và hỗn hợp của các axit polyme này với các nguyên liệu như sen-lắc, rượu xetylic, và xenluloza axetat.

Các dạng lỏng mà hợp chất và các chế phẩm theo sáng chế có thể được kết hợp vào để sử dụng qua đường miệng hoặc bằng cách tiêm bao gồm dung dịch nước, xi-rô có mùi vị thích hợp, hỗn dịch nước hoặc dầu, và nhũ tương có mùi vị thơm với các loại dầu tiêu hóa được như dầu hạt bông, dầu vừng, dầu dừa, hoặc dầu lạc, cũng như các loại cồn ngọt và các tá dược tương tự.

Các chế phẩm để xông hít hoặc bơm thổi bao gồm các dung dịch và hỗn dịch trong dung môi nước hoặc hữu cơ, được dụng hoặc hỗn hợp của chúng, và các bột.

Các chế phẩm rắn hoặc lỏng này có thể chứa tá dược được dụng thích hợp như đã mô tả trên đây. Theo một số phương án, các chế phẩm này được sử dụng qua đường miệng hoặc đường hô hấp mũi để tác động khu trú hoặc toàn thân. Các chế phẩm có thể được xông khí dung bằng cách dùng các khí trơ. Dung dịch xông khí dung có thể được hít trực tiếp từ thiết bị xông khí dung hoặc thiết bị xông khí dung này có thể được gắn vào nút gạc trên mặt nạ, hoặc máy thở áp lực dương không liên tục. Các chế phẩm bột, dung dịch hay hỗn dịch có thể được sử dụng qua miệng hoặc mũi từ các thiết bị mà phân phối chế phẩm theo cách thức thích hợp.

Các chế phẩm khu trú có thể chứa một hoặc nhiều chất mang thông thường. Theo một số phương án, các thuốc mỡ có thể chứa nước và một hoặc nhiều chất mang kị nước được chọn từ, ví dụ, paraffin lỏng, polyoxyetylen alkyl ete, propylen glycol, vazolin trắng, và các chất tương tự. Các chế phẩm mang dạng kem có thể được dựa trên nước kết hợp với glyxerol và một hoặc nhiều thành phần khác, như glyxerinmonostearat, PEG-glyxerinmonostearat và rượu xetylstearyllic. Các loại gel có thể được bào chế bằng cách sử dụng rượu isopropylic và nước, thích hợp là, kết hợp thích với thành phần khác ví dụ như, glyxerol, hydroxyetyl xenluloza, và các chất tương tự. Theo một số phương án, các chế phẩm khu trú chứa ít nhất khoảng 0,1, ít nhất khoảng 0,25, ít nhất khoảng 0,5, ít nhất khoảng 1, ít nhất khoảng 2, hoặc ít nhất khoảng 5% theo khối lượng của hợp chất theo sáng chế. Các chế phẩm khu trú có thể được đóng gói thích hợp trong tuýp, ví dụ, 100 g, tùy ý có thể kết hợp với các hướng dẫn sử dụng để điều trị cho chỉ định được chọn, ví dụ, bệnh vẩy nến hoặc rối loạn da khác.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm để dùng khu trú ngoài da, chứa lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó.

Theo một số phương án, dược phẩm này bao gồm:

nhũ tương dầu-trong-nước; và

lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó.

Theo một số phương án, nhũ tương này bao gồm nước, thành phần dầu, và thành phần nhũ hóa.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “thành phần nhũ hóa” chỉ, theo một khía cạnh, chất, hoặc hỗn hợp của nhiều hợp chất mà duy trì trạng thái lơ lửng của phần tử

hoặc hạt trong môi trường lỏng. Theo một số phương án, thành phần nhũ hóa này cho phép pha dầu tạo thành nhũ tương khi trộn với nước. Theo một số phương án, thành phần nhũ hóa này chỉ một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt không ion.

Theo một số phương án, thành phần dầu có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 40% theo khối lượng của chế phẩm.

Theo một số phương án, thành phần dầu bao gồm một hoặc nhiều chất độc lập được chọn từ vazolin vàng, rượu béo, dầu khoáng, triglyxerit, và dầu silicon.

Theo một số phương án, thành phần dầu bao gồm một hoặc nhiều chất độc lập được chọn từ vazolin trắng, rượu xetylic, rượu stearylic, dầu khoáng nhẹ, triglyxerit mạch trung bình, và dimethicon.

Theo một số phương án, thành phần dầu bao gồm thành phần chất giữ ẩm.

Theo một số phương án, thành phần chất giữ ẩm có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 2% đến 15% theo khối lượng của chế phẩm.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “thành phần chất giữ ẩm” chỉ chất kị nước hoặc hỗn hợp của các chất kị nước tạo ra màng giữ ẩm trên da, làm giảm sự mất nước qua biểu bì (TEWL) bằng cách ngăn chặn sự bay hơi nước từ lớp sừng.

Theo một số phương án, thành phần chất giữ ẩm bao gồm một hoặc nhiều chất được chọn từ axit béo (như, axit lanolin), rượu béo (như, rượu lanolin), dầu và sáp hydrocacbon (như, vazolin vàng), rượu đa chức (như, propylen glycol), các silicon (như, dimethicon), các sterol (như, cholesterol), chất béo thực vật hoặc mỡ động vật (như, bơ ca-cao), sáp thực vật (như, sáp cọ), và sáp este (như, sáp ong).

Theo một số phương án, thành phần chất giữ ẩm bao gồm một hoặc nhiều chất được chọn từ axit lanolin rượu béo, rượu lanolin, vazolin vàng, propylen glycol, dimethicon, cholesterol, bơ ca-cao, sáp cọ, và sáp ong.

Theo một số phương án, thành phần chất giữ ẩm bao gồm vazolin vàng.

Theo một số phương án, thành phần chất giữ ẩm bao gồm vazolin trắng.

Theo một số phương án, thành phần dầu bao gồm thành phần chất làm cứng.

Theo một số phương án, thành phần chất làm cứng này có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 2% đến 8% theo khối lượng của chế phẩm.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “thành phần chất làm cứng” chỉ chất hoặc hỗn hợp nhiều chất mà làm tăng độ nhót và/hoặc độ đặc của chế phẩm hoặc cải thiện tính chất lưu biến của chế phẩm.

Theo một số phương án, thành phần chất làm cứng bao gồm một hoặc nhiều chất độc lập được chọn từ rượu béo.

Theo một số phương án, thành phần chất làm cứng bao gồm một hoặc nhiều chất độc lập được chọn từ rượu béo C₁₂₋₂₀.

Theo một số phương án, thành phần chất làm cứng bao gồm một hoặc nhiều chất độc lập được chọn từ rượu béo C₁₆₋₁₈.

Theo một số phương án, thành phần chất làm cứng bao gồm một hoặc nhiều chất độc lập được chọn từ rượu xetylic và rượu stearyllic.

Theo một số phương án, thành phần dầu bao gồm thành phần làm mềm.

Theo một số phương án, thành phần làm mềm này có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 15% theo khối lượng của chế phẩm.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “thành phần làm mềm” chỉ chất làm mềm hoặc dịu da hoặc làm dịu bề mặt bên trong bị kích thích.

Theo một số phương án, thành phần làm mềm bao gồm một hoặc nhiều chất độc lập được chọn từ dầu khoáng và triglyxerit.

Theo một số phương án, thành phần làm mềm bao gồm một hoặc nhiều chất độc lập được chọn từ dầu khoáng nhẹ và triglyxerit mạch trung bình.

Theo một số phương án, thành phần làm mềm bao gồm một hoặc nhiều chất độc lập được chọn từ dầu khoáng nhẹ, triglyxerit mạch trung bình, và dimethicon.

Theo một số phương án, nước có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 35% đến 65% theo khối lượng của chế phẩm.

Theo một số phương án, thành phần nhũ hóa này có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 9% theo khối lượng của chế phẩm.

Theo một số phương án, thành phần nhũ hóa này bao gồm một hoặc nhiều chất độc lập được chọn từ các este béo của glyxeryl và este béo của sorbitan.

Theo một số phương án, thành phần nhũ hóa này bao gồm một hoặc nhiều chất độc lập được chọn từ glyxeryl stearat, và polysorbat 20.

Theo một số phương án, dược phẩm này còn bao gồm thành phần chất làm ổn định.

Theo một số phương án, thành phần chất làm ổn định này có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,05% đến 5% theo khối lượng của chế phẩm.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “thành phần chất làm ổn định” chỉ chất hoặc hỗn hợp nhiều chất mà cải thiện độ ổn định của dược phẩm và/hoặc sự tương thích của các thành phần trong chế phẩm. Theo một số phương án, thành phần chất làm ổn định này ngăn ngừa sự kết tụ của nhũ tương và làm ổn định các giọt trong nhũ tương dầu-trong-nước.

Theo một số phương án, thành phần chất làm ổn định bao gồm một hoặc nhiều chất độc lập được chọn từ polysaccharit.

Theo một số phương án, thành phần chất làm ổn định bao gồm xanthan.

Theo một số phương án, dược phẩm còn bao gồm thành phần dung môi.

Theo một số phương án, thành phần dung môi này có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 35% theo khối lượng của chế phẩm.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “thành phần dung môi” là chất lỏng hoặc hỗn hợp nhiều chất lỏng có khả năng hòa tan hợp chất theo sáng chế hoặc các chất khác trong chế phẩm. Theo một số phương án, thành phần dung môi này là chất lỏng hoặc hỗn hợp nhiều chất lỏng mà trong đó hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dùng của nó, có độ tan hợp lý.

Theo một số phương án, thành phần dung môi bao gồm một hoặc nhiều chất độc lập được chọn từ các alkylen glycol và các polyalkylen glycol.

Theo một số phương án, thành phần dung môi bao gồm một hoặc nhiều chất độc lập được chọn từ propylen glycol và polyetylen glycol.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 2,0% theo khối lượng của chế phẩm trên cơ sở bazơ tự do.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có mặt với lượng là khoảng 0,5% theo khối lượng của chế phẩm trên cơ sở bazơ tự do.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có mặt với lượng là khoảng 1% theo khối lượng của chế phẩm trên cơ sở bazơ tự do.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có mặt với lượng là khoảng 1,5% theo khối lượng của chế phẩm trên cơ sở bazơ tự do.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có mặt với lượng được chọn từ khoảng 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, và 2,0% theo khối lượng của chế phẩm trên cơ sở bazơ tự do.

Theo một số phương án, dược phẩm này bao gồm: nước; thành phần dầu; thành phần nhũ hóa; thành phần dung môi; thành phần chất làm ổn định; và khoảng từ 0,5% đến 2,0% hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, theo khối lượng của chế phẩm trên cơ sở bazơ tự do.

Theo một số phương án, dược phẩm này bao gồm:

khoảng từ 35% đến 65% là nước theo khối lượng của chế phẩm;

khoảng từ 10% đến 40% là thành phần dầu theo khối lượng của chế phẩm;

khoảng từ 1% đến 9% là thành phần nhũ hóa theo khối lượng của chế phẩm;

khoảng từ 10% đến 35% là thành phần dung môi theo khối lượng của chế phẩm;

khoảng từ 0,05% đến 5% là một thành phần chất làm ổn định theo khối lượng của chế phẩm; và

khoảng từ 0,5% đến 2,0% là hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, theo khối lượng của chế phẩm trên cơ sở bazơ tự do.

Theo một số phương án:

thành phần dầu bao gồm một hoặc nhiều chất độc lập được chọn từ vazolin vàng, rượu béo, dầu khoáng, triglyxerit, và dimethicons;

thành phần nhũ hóa này bao gồm một hoặc nhiều chất độc lập được chọn từ các este béo của glyxeryl và este béo của sorbitan;

thành phần dung môi bao gồm một hoặc nhiều chất độc lập được chọn từ các alkylen glycol và các polyalkylen glycol; và

thành phần chất làm ổn định bao gồm một hoặc nhiều chất độc lập được chọn từ polysaccarit.

Theo một số phương án:

thành phần dầu bao gồm một hoặc nhiều chất độc lập được chọn từ vazolin trắng, rượu xetylic, rượu stearylic, dầu khoáng nhẹ, triglyxerit mạch trung bình, và dimethicon;

thành phần nhũ hóa này bao gồm một hoặc nhiều chất độc lập được chọn từ glyxeryl stearat và polysorbat 20;

thành phần dung môi bao gồm một hoặc nhiều chất độc lập được chọn từ propylen glycol và polyetylen glycol; và

thành phần chất làm ổn định bao gồm xanthan.

Theo một số phương án, dược phẩm này bao gồm:

khoảng từ 35% đến 65% là nước theo khối lượng của chế phẩm;

khoảng từ 2% đến 15% là thành phần chất giữ ẩm theo khối lượng của chế phẩm;

khoảng từ 2% đến 8% là thành phần chất làm cứng theo khối lượng của chế phẩm;

khoảng từ 5% đến 15% là thành phần làm mềm theo khối lượng của chế phẩm;

khoảng từ 1% đến 9% là thành phần nhũ hóa theo khối lượng của chế phẩm;

khoảng từ 0,05% đến 5% là thành phần chất làm ổn định theo khối lượng của chế phẩm;

khoảng từ 10% đến 35% là thành phần dung môi theo khối lượng của chế phẩm; và

khoảng từ 0,5% đến 2,0% là hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, theo khối lượng của chế phẩm trên cơ sở bazơ tự do.

Theo một số phương án:

thành phần chất giữ ẩm bao gồm vazolin vàng;

thành phần chất làm cứng bao gồm một hoặc nhiều chất độc lập được chọn từ một hoặc nhiều rượu béo;

thành phần làm mềm bao gồm một hoặc nhiều chất độc lập được chọn từ dầu khoáng và triglycerit;

thành phần nhũ hóa này bao gồm một hoặc nhiều chất độc lập được chọn từ các este béo của glyxeryl và este béo của sorbitan;

thành phần chất làm ổn định bao gồm một hoặc nhiều chất độc lập được chọn từ polysaccarit; và

thành phần dung môi bao gồm một hoặc nhiều chất độc lập được chọn từ các alkylen glycol và các polyalkylen glycol.

Theo một số phương án:

thành phần chất giữ ẩm bao gồm vazolin trắng;

thành phần chất làm cứng bao gồm một hoặc nhiều chất độc lập được chọn từ rượu xetylic và rượu stearyl;

thành phần làm mềm bao gồm một hoặc nhiều chất độc lập được chọn từ dầu khoáng nhẹ, triglycerit mạch trung bình, và dimethicon;

thành phần nhũ hóa này bao gồm một hoặc nhiều chất độc lập được chọn từ glyxeryl stearat và polysorbat 20;

thành phần chất làm ổn định bao gồm gồm xanthan; và

thành phần dung môi bao gồm một hoặc nhiều chất độc lập được chọn từ propylen glycol và polyetylen glycol.

Theo một số phương án, dược phẩm còn bao gồm thành phần bảo quản kháng khuẩn.

Theo một số phương án, thành phần bảo quản kháng khuẩn này có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,05% đến 3% theo khối lượng của chế phẩm.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “thành phần bảo quản kháng khuẩn” là chất hoặc hỗn hợp gồm nhiều chất ức chế sự sinh trưởng của vi khuẩn trong chế phẩm.

Theo một số phương án, thành phần bảo quản kháng khuẩn bao gồm một hoặc nhiều chất độc lập được chọn từ các alkyl paraben và phenoxyetanol.

Theo một số phương án, thành phần bảo quản kháng khuẩn bao gồm một hoặc nhiều chất độc lập được chọn từ metyl paraben, propyl paraben, và phenoxyetanol.

Theo một số phương án, dược phẩm này còn bao gồm thành phần chất tạo chelat.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “thành phần chất tạo chelat” chỉ hợp chất hoặc hỗn hợp của các hợp chất mà có khả năng liên kết chặt với các ion kim loại.

Theo một số phương án, thành phần chất tạo chelat bao gồm edetat dinatri.

Như được sử dụng ở đây, “% theo khối lượng của chế phẩm” có nghĩa là nồng độ phần trăm của thành phần này trong chế phẩm là trên cơ sở khối lượng/khối lượng. Ví dụ, 1% w/w của thành phần A = [(khối lượng của thành phần A) / (tổng khối lượng của chế phẩm)] x 100.

Như được sử dụng ở đây, “% theo khối lượng của chế phẩm trên cơ sở bazơ tự do” của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó” có nghĩa là nồng độ % khối lượng/khối lượng được tính toán dựa trên khối lượng của bazơ tự do của hợp chất theo sáng chế trong toàn bộ chế phẩm.

Theo một số phương án, các thành phần có mặt trong các khoảng đã được xác định chính xác (ví dụ, thuật ngữ “khoảng” không xuất hiện). Theo một số phương án, “khoảng” có nghĩa là cộng hoặc trừ 10% của giá trị này.

Cần hiểu rằng, một số thành phần của các dược phẩm được mô tả ở đây có thể có nhiều chức năng. Ví dụ, chất cho trước có thể có tác dụng vừa làm thành phần chất nhũ hóa vừa làm chất ổn định. Trong một số trường hợp như thế, chức năng của thành phần cho trước có thể được xem là đơn nhất, mặc dù các tính chất của nó có thể cho phép nó có nhiều chức năng. Theo một số phương án, mỗi thành phần của chế phẩm bao gồm nhiều chất khác nhau hoặc hỗn hợp của nhiều chất.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “thành phần” có thể chỉ một chất hoặc hỗn hợp nhiều chất.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “axit béo” chỉ axit béo no hoặc chưa no. Theo một số phương án, axit béo này là hỗn hợp của các axit béo khác nhau. Theo một số phương án, axit béo này có trung bình khoảng từ tám tới ba mươi cacbon. Theo một số phương án, axit béo này có trung bình khoảng từ 12 tới 20, 14-20, hoặc 16-18 cacbon. Các axit béo thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit xetyl, axit stearic, axit lauric, axit myristic, axit erucic, axit palmitic, axit palmitoleic, axit capric, axit caprylic, axit oleic, axit linoleic, axit linolenic, axit hydroxystearic, axit 12-hydroxystearic, axit xetostearic, axit isostearic, axit sesquioleic, axit sesqui-9-octadecanoic, axit sesquiisooctadecanoic, axit behenic, axit isobehenic, và axit arachidonic, hoặc hỗn hợp của chúng.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “rượu béo” chỉ rượu béo no hoặc chưa no. Theo một số phương án, rượu béo này nằm trong hỗn hợp của nhiều rượu béo khác nhau. Theo một số phương án, rượu béo này có trung bình khoảng từ 12 đến 20, khoảng 14 đến 20, hoặc khoảng 16 đến 18 cacbon. Các rượu béo thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, rượu stearyl, rượu lauryl, rượu palmityl, rượu xetyl, rượu capryl, rượu caprylyl, rượu oleyl, rượu linolenyl, rượu arachidonic, rượu behenyl, rượu isobehenyl, rượu selachyl, rượu chimyl, và rượu linoleyl, hoặc hỗn hợp của chúng.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “polyalkylen glycol”, được dùng độc lập hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ polyme có chứa các đơn vị monome oxyalkylen, hoặc copolyme của các đơn vị monome oxyalkylen khác nhau, trong đó nhóm alkylen có từ 2 tới 6, 2 tới 4, hoặc 2 tới 3 nguyên tử cacbon. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “oxyalkylen”, được dùng độc lập hoặc kết hợp với các thuật ngữ

khác, chỉ nhóm có công thức –O-alkylen-. Theo một số phương án, polyalkylen glycol này là polyetylen glycol.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ, “este béo của sorbitan” bao gồm các sản phẩm được tạo dẫn xuất từ sorbitan hoặc sorbitol và axit béo và, tùy ý, các đơn vị poly(etylen glycol), bao gồm các este của sorbitan và các este của sorbitan được polyetoxy hóa. Theo một số phương án, este béo của sorbitan này là một este của sorbitan được polyetoxy hóa.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “este của sorbitan” chỉ hợp chất, hoặc hỗn hợp của nhiều hợp chất, thu được từ phản ứng este hóa sorbitol và ít nhất một axit béo. Axit béo hữu ích để thu được các este sorbitan này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất được mô tả ở đây. Các este sorbitan thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, seri Span™ (có sẵn từ Uniqema), bao gồm Span 20 (sorbitan monolaurat), 40 (sorbitan monopalmitat), 60 (sorbitan monostearat), 65 (sorbitan tristearat), 80 (sorbitan monooleat), và 85 (sorbitan trioleat). Các este sorbitan thích hợp khác bao gồm các chất liệt kê trong R. C. Rowe và P. J. Shesky, Handbook of pharmaceutical excipients, (2006), 5th ed., được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “este sorbitan được polyetoxy hóa” chỉ hợp chất, hoặc hỗn hợp của chúng, thu được từ phản ứng polyetoxy hóa este sorbitan. Thành phần polyoxyetylen của hợp chất đó có thể nằm giữa este của axit béo và gốc sorbitan. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “este sorbitan” chỉ hợp chất, hoặc hỗn hợp của các hợp chất, thu được từ phản ứng este hóa của sorbitol và ít nhất một axit béo. Axit béo hữu ích để thu được este sorbitan được polyetoxy hóa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất được mô tả ở đây. Theo một số phương án, phần polyoxyetylen của hợp chất hoặc hỗn hợp đó có khoảng từ 2 đến 200 đơn vị oxyetylen. Theo một số phương án, phần polyoxyetylen của hợp chất hoặc hỗn hợp đó có khoảng từ 2 đến 100 đơn vị oxyetylen. Theo một số phương án, phần polyoxyetylen của hợp chất hoặc hỗn hợp đó có khoảng từ 4 đến 80 đơn vị oxyetylen. Theo một số phương án, phần polyoxyetylen của hợp chất hoặc hỗn hợp đó có khoảng từ 4 đến 40 đơn vị oxyetylen. Theo một số phương án, phần polyoxyetylen của hợp chất hoặc hỗn hợp đó có khoảng từ 4 đến 20 đơn vị oxyetylen. Các este sorbitan được polyetoxy hóa thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, seri Tween™ (do Uniqema cung cấp), bao gồm Tween 20 (POE(20) sorbitan monolaurat), 21 (POE(4) sorbitan monolaurat), 40

(POE(20) sorbitan monopalmitat), 60 (POE(20) sorbitan monostearat), 60K (POE(20) sorbitan monostearat), 61 (POE(4) sorbitan monostearat), 65 (POE(20) sorbitan tristearat), 80 (POE(20) sorbitan monooleat), 80K (POE(20) sorbitan monooleat), 81 (POE(5) sorbitan monooleat), và 85 (POE(20) sorbitan trioleat). Như được sử dụng ở đây, chữ viết tắt “POE” chỉ polyoxyetylen. Số theo sau chữ viết tắt POE chỉ số lượng của các đơn vị oxyetylen lặp lại trong hợp chất. Các este sorbitan được polyetoxy hóa thích hợp khác bao gồm các este của polyoxyetylen sorbitan và axit béo liệt kê trong sổ tay của R. C. Rowe và P. J. Shesky, Handbook of pharmaceutical excipients, (2006), 5th ed., được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Theo một số phương án, este sorbitan được polyetoxy hóa này là polysorbat. Theo một số phương án, este sorbitan được polyetoxy hóa này là polysorbat 20.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “các este béo của glyxeryl” chỉ mono-, di- hoặc triglyxerit của axit béo. Các este béo của glyxeryl này có thể được thể tùy ý với các nhóm axit sulfonic, hoặc muối được dụng của chúng. Các axit béo thích hợp để thu được glyxerit của axit béo bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất được mô tả ở đây. Theo một số phương án, este béo của glyxeryl là mono-glyxerit của axit béo có 12 tới 18 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, este béo của glyxeryl là glyxeryl stearat.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “triglyxerit” chỉ triglyxerit của axit béo. Theo một số phương án, triglyxerit này là triglyxerit mạch trung bình.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “alkylen glycol” chỉ nhóm có công thức –O-alkylen-, trong đó nhóm alkylen có từ 2 tới 6, 2 tới 4, hoặc 2 tới 3 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, alkylen glycol này là propylen glycol (1,2-propandiols).

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “polyetylen glycol” chỉ polyme có chứa các đơn vị monome etylen glycol có công thức $-O-CH_2-CH_2-$. Các polyetylen glycol thích hợp có thể có nhóm hydroxyl ($-OH$) tự do ở mỗi đầu của phân tử polyme, hoặc có thể có một hoặc nhiều nhóm hydroxyl được ete hóa với một alkyl thấp, như, nhóm metyl. Cũng thích hợp là các dẫn xuất của polyetylen glycol mà có nhóm carboxy có thể được este hóa. Các polyetylen glycol hữu ích theo sáng chế có thể là các polyme có chiều dài mạch hoặc khối lượng phân tử bất kỳ, và có thể bao gồm mạch nhánh. Theo một số phương án, khối lượng phân tử trung bình của polyetylen glycol này là từ khoảng 200

đến 9000. Theo một số phương án, khối lượng phân tử trung bình của polyetylen glycol này là khoảng từ 200 đến 5000. Theo một số phương án, khối lượng phân tử trung bình của polyetylen glycol này là khoảng từ 200 đến 900. Theo một số phương án, khối lượng phân tử trung bình của polyetylen glycol là khoảng 400. Các polyetylen glycol thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, polyetylen glycol-200, polyetylen glycol-300, polyetylen glycol-400, polyetylen glycol-600, và polyetylen glycol-900. Số đứng sau dấu gạch ngang trong tên chỉ khối lượng phân tử trung bình của polyme này.

Các chế phẩm kem dầu-trong-nước có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng máy khuấy đĩa (overhead mixer) với các lưỡi trộn có lực cắt cao và thấp. Ví dụ, theo một số phương án, chế phẩm này có thể được tổng hợp theo quy trình dưới đây.

1. Pha bảo quản kháng khuẩn có thể được điều chế bằng cách phối trộn ít nhất một phần của thành phần bảo quản kháng khuẩn với một phần thành phần dung môi.
2. Tiếp theo, pha chất làm ổn định được điều chế bằng cách phối trộn thành phần chất làm ổn định với một phần thành phần dung môi.
3. Sau đó, pha dầu được điều chế bằng cách phối trộn thành phần làm mềm, thành phần nhũ hóa, thành phần chất giữ ẩm, và thành phần chất làm cứng. Pha dầu này được làm nóng tới 70-80°C để nóng chảy và tạo nên hỗn hợp đồng nhất.
4. Tiếp theo, pha nước được điều chế bằng cách phối trộn nước tinh khiết, phần còn lại của thành phần dung môi, và thành phần chất tạo chelat. Pha này được làm nóng tới 70-80°C.
5. Pha nước của bước 4, pha bảo quản kháng khuẩn của bước 1, và hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, được trộn với nhau để tạo thành hỗn hợp.
6. Sau đó, pha chất làm ổn định từ bước 2 được thêm vào hỗn hợp thu được ở bước 5.
7. Sau đó, pha dầu thu được ở bước 3 được kết hợp bằng cách trộn với lực cắt cao với hỗn hợp thu được ở bước 6 để tạo thành nhũ tương.
8. Cuối cùng, thành phần bảo quản kháng khuẩn bổ sung có thể được thêm vào nhũ tương thu được ở bước 7. Tiếp tục trộn, và sau đó sản phẩm được làm nguội trong khi trộn với lực cắt thấp.

Lượng hợp chất hoặc chế phẩm được sử dụng cho bệnh nhân sẽ thay đổi phụ thuộc vào loại đang được sử dụng, mục đích sử dụng, như để điều trị dự phòng hoặc điều trị bệnh, tình trạng bệnh nhân, cách thức sử dụng, và các yếu tố tương tự. Trong các ứng dụng điều trị, các chế phẩm có thể được sử dụng cho bệnh nhân đã mắc bệnh với lượng đủ để chữa khỏi bệnh hoặc ít nhất là ngăn chặn một phần các triệu chứng bệnh và biến chứng của nó. Các liệu hữu hiệu sẽ phụ thuộc vào tình trạng bệnh đang được điều trị cũng như đánh giá của bác sĩ chăm sóc dựa theo các yếu tố như mức độ trầm trọng của bệnh, độ tuổi, thể trọng và tình trạng sức khỏe nói chung của bệnh nhân, và những yếu tố tương tự.

Các chế phẩm được sử dụng cho bệnh nhân có thể ở dạng dược phẩm đã mô tả ở trên. Các chế phẩm này có thể được làm vô trùng bằng các kỹ thuật tiệt trùng thông thường, hoặc có thể được lọc vô trùng. Dung dịch nước có thể được đóng gói để sử dụng luôn, hoặc làm đông khô, chế phẩm đã đông khô này sẽ được trộn với chất mang nước vô trùng trước khi sử dụng. Độ pH của các chế phẩm chứa hợp chất này thường nằm trong khoảng từ 3 đến 11, tốt hơn nữa là từ 5 tới 9 và tốt nhất là từ 7 tới 8. Cần hiểu rằng việc sử dụng các tá dược, chất mang hoặc chất ổn định đề cập ở trên sẽ dẫn tới sự tạo thành các muối dược dụng.

Liều điều trị của hợp chất theo sáng chế có thể thay đổi tùy vào, ví dụ, mục đích điều trị cụ thể, cách thức sử dụng hợp chất đó, sức khỏe và tình trạng bệnh của bệnh nhân, và đánh giá của bác sĩ kê đơn. Thành phần hoặc nồng độ của hợp chất theo sáng chế trong dược phẩm có thể thay đổi phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm liều, các tính chất hóa học (*như*, tính kỵ nước), và đường sử dụng. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được cung cấp trong dung dịch đệm sinh lý dạng nước có chứa khoảng từ 0,1 đến 10% w/v (trọng lượng/thể tích) của hợp chất để sử dụng ngoài đường tiêu hóa. Một số khoảng liều thông thường là từ khoảng 1 $\mu\text{g/kg}$ đến 1 g/kg khối lượng cơ thể một ngày. Theo một số phương án, khoảng liều này là từ khoảng 0,01 mg/kg đến 100 mg/kg khối lượng cơ thể một ngày. Liều này có thể phụ thuộc vào các biến số như kiểu và mức độ diễn tiến của bệnh hoặc rối loạn, trạng thái sức khỏe tổng quát của bệnh nhân cụ thể, hiệu quả sinh học tương đối của hợp chất được chọn, thành phần của tá dược, và đường sử dụng của nó. Các liệu hữu hiệu có thể được ngoại suy từ đường cong đáp ứng-liều thu được từ các hệ thử nghiệm in vitro hoặc trên mô hình động vật.

Các chế phẩm theo sáng chế có thể còn bao gồm một hoặc nhiều dược chất bổ sung như chất hóa trị liệu, steroid, hợp chất kháng viêm, hoặc chất ức chế miễn dịch, ví dụ như các chất đã được liệt kê ở trên.

Các hợp chất được đánh dấu và các phương pháp phân tích

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến các hợp chất được đánh dấu theo sáng chế (đánh dấu bằng phóng xạ, đánh dấu bằng huỳnh quang, v.v.) mà sẽ hữu ích không chỉ trong các kỹ thuật chụp ảnh mà còn trong các phân tích, cả *in vitro* và *in vivo*, để định vị và định lượng JAK trong mẫu mô, bao gồm người, và để xác định các phối tử JAK nhờ tác dụng ức chế sự liên kết của hợp chất được đánh dấu. Do đó, sáng chế này bao gồm các thử nghiệm JAK mà có chứa các hợp chất được đánh dấu như vậy. Sáng chế còn bao gồm các hợp chất được đánh dấu đồng vị theo sáng chế. Hợp chất được đánh dấu “đồng vị” hoặc “phóng xạ” là hợp chất theo sáng chế, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế hoặc được thế bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối thường thấy trong tự nhiên (*tức là*, có trong tự nhiên). Các nuclit phóng xạ thích hợp mà có thể được kết hợp vào các hợp chất theo sáng chế bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở ^2H (còn được viết là D cho đơteri), ^3H (còn viết là T cho triti), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I và ^{131}I . Nuclit phóng xạ mà được kết hợp vào các hợp chất được đánh dấu phóng xạ tức thời sẽ phụ thuộc vào ứng dụng cụ thể của hợp chất đánh dấu phóng xạ đó. Ví dụ, đối với các thử nghiệm cạnh tranh và đánh dấu JAK *in vitro*, các hợp chất kết hợp với ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S hoặc ^{77}Br thường sẽ hữu dụng nhất. Với các ứng dụng chụp ảnh phóng xạ ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br hoặc ^{77}Br thường sẽ hữu dụng nhất.

Cần hiểu rằng “được đánh dấu phóng xạ” hoặc “hợp chất được đánh dấu” là hợp chất mà kết hợp với ít nhất một nuclit phóng xạ. Theo một số phương án nuclit phóng xạ được chọn từ nhóm bao gồm ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S và ^{82}Br .

Sáng chế này còn có thể bao gồm các phương pháp tổng hợp để kết hợp các chất đồng vị phóng xạ vào các hợp chất theo sáng chế. Các phương pháp tổng hợp để kết hợp các chất đồng vị phóng xạ vào các hợp chất hữu cơ được biết đến rộng rãi trong lĩnh vực kỹ thuật này, và người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ dễ dàng nhận biết các phương pháp có thể áp dụng được cho các hợp chất theo sáng chế.

Hợp chất được đánh dấu theo sáng chế có thể được dùng trong phân tích sàng lọc để nhận biết/đánh giá các hợp chất. Ví dụ, hợp chất mới được nhận biết hoặc tổng hợp (*tức là*, hợp chất thử nghiệm) mà đã được đánh dấu có thể được đánh giá về khả năng liên kết với JAK của nó bằng cách theo dõi sự thay đổi nồng độ của nó khi cho nó tiếp xúc với JAK, thông qua theo dõi chất đánh dấu. Ví dụ, hợp chất thử nghiệm (đã được đánh dấu) có thể được đánh giá về khả năng của nó trong việc làm giảm sự liên kết của hợp chất khác mà đã biết là liên kết với JAK (*tức là*, hợp chất chuẩn). Do đó, khả năng của hợp chất thử nghiệm để cạnh tranh với hợp chất chuẩn để liên kết với JAK tương quan trực tiếp với ái lực liên kết của nó. Ngược lại, trong một số thử nghiệm sàng lọc khác, hợp chất chuẩn được đánh dấu và hợp chất thử nghiệm không được đánh dấu. Do đó, nồng độ của hợp chất chuẩn đã đánh dấu được theo dõi để đánh giá sự cạnh tranh giữa hợp chất chuẩn và hợp chất thử nghiệm, và ái lực liên kết tương đối của hợp chất thử nghiệm vì thế mà được xác định.

Các kit

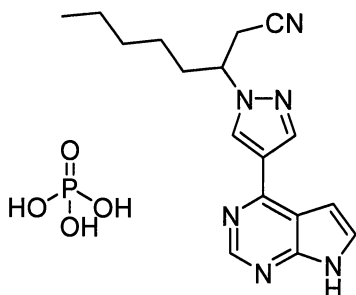
Sáng chế cũng bao gồm các kit được phẩm hữu ích, ví dụ, trong điều trị hoặc ngăn ngừa các bệnh hoặc rối loạn liên quan đến JAK, như ung thư, bao gồm một hoặc nhiều vật chứa có mang dược phẩm mà chứa lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo sáng chế. Các kit này còn có thể bao gồm, nếu cần thiết, một hoặc nhiều thành phần kit được phẩm thông thường khác nhau, ví dụ như, vật chứa cùng với một hoặc nhiều chất mang dược dụng, các vật chứa bổ sung, v.v, như sẽ được biết rõ đối với người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Hướng dẫn sử dụng, dưới dạng tờ rời hoặc nhãn, cho biết lượng của các thành phần được sử dụng, hướng dẫn sử dụng, và/hoặc hướng dẫn phối trộn các thành phần, cũng có thể được bao gồm trong bộ kit.

Sáng chế này sẽ được mô tả chi tiết hơn bằng các ví dụ cụ thể. Các ví dụ sau được đưa ra nhằm mục đích minh họa, và mà không dự định giới hạn sáng chế này theo bất kỳ cách nào. Người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ dễ dàng nhận ra sự đa dạng của các thông số không quan trọng mà có thể được thay đổi hoặc chỉnh sửa để thu được các kết quả gần như là tương tự.

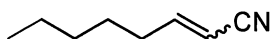
Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1. Muối của axit phosphoric với 3-[4-(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-

1H-pyrazol-1-yl]octannitril

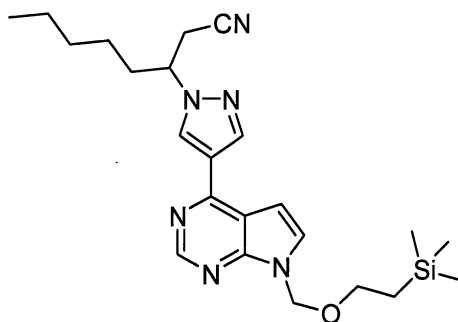


Bước 1: Oct-2-enenitril



Cho từng giọt dung dịch diethyl xyanometylphosphonat (27 ml, 0,17 mol) trong tetrahydrofuran (100 ml) vào dung dịch kali tert butoxit 1,0 M trong tetrahydrofuran (165 ml, 0,165 mol) ở 0°C. Làm ấm phản ứng đến nhiệt độ phòng và sau khi khuấy trong 30 phút thì làm lạnh lại đến 0°C. Cho dung dịch hexanal (18 ml, 0,15 mol) trong tetrahydrofuran (150 ml) vào hỗn hợp phản ứng này. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm và làm ấm đến nhiệt độ phòng. Phản ứng được dập tắt bằng nước và chiết bằng ethyl axetat (EtOAc). Rửa các lớp hữu cơ đã được gom lại bằng nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , cô đặc, và tinh chế trên silica gel (rửa giải với EtOAc 0 đến 15% trong hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn (~17 g, 92%) ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân cis và trans. MS tính được cho $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 124,113$; thực tế thu được: 124,3.

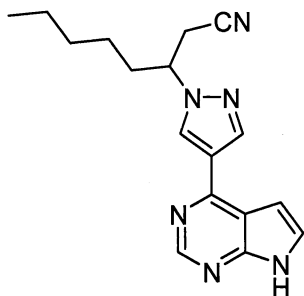
Bước 2: 3-[4-(7-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]octannitril



Khuấy hỗn hợp của 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin (về cơ bản được điều chế như được mô tả ở Ví dụ 65 của Công bố đơn patent Mỹ số 2007/0135461 hoặc Công bố đơn quốc tế số PCT/US2006/047369 (được công bố theo số WO 2007/070514); 12 g, 0,038 mol), oct-2-enenitril (6,0 g, 0,049 mol) và 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU, 4,6 ml,

0,030 mol) trong axetonitril (120 ml, 2,3 mol) ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau khi cô đặc hỗn hợp phản ứng thu được trong môi trường chân không, tinh chế phần cặn thu được trên silica gel (rửa giải với EtOAc 0 đến 40% trong hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn (15 g, 89,89%). Tách chất đồng phân đối ảnh (thời gian lưu của pic thứ nhất là 11,02 phút, thời gian lưu của pic thứ hai là 14,10 phút) trên cột ChiralCel OD-H (30×250 mm, 5 μ M), rửa giải với pha động chứa etanol 15% và hexan 85% với tốc độ 25 ml/phút. Phân tích MS tính được cho C₂₃H₃₅N₆OSi(M+H)⁺: m/z = 439,264; thực tế thu được: 439,4. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,91 (1H, s), 8,38 (1H, s), 8,37 (1H, s), 7,46 (1H, d, J = 3,8 Hz), 6,86 (1H, d, J = 3,8 Hz), 5,73 (2H, s), 4,59 (1H, m), 3,60 (2H, t, J = 8,3 Hz), 3,06 (2H, td, J = 16,8 và 7,5 Hz), 2,21 (1H, m), 2,01 (1H, m), 1,40-1,21 (6H, m), 0,98 (2H, t, J = 8,3 Hz), 0,91 (3H, t, J = 6,3 Hz), 0,00 (9H, s) ppm.

Bước 3: 3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]octannitril

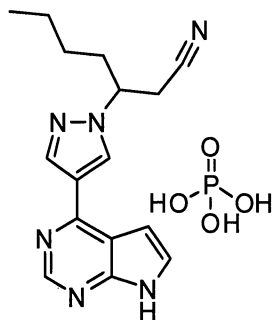


Cho lithi tetrafloroborat (28,4 g, 0,297 mol) vào dung dịch 3-[4-(7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]octannitril (13 g, 0,030 mol) (pic 2 thu được bằng cách tách đồng phân đối ảnh trong bước 2) trong axetonitril (200,0 ml, 3,829 mol) và nước (16,0 ml, 0,888 mol, ~8% axetonitril/nước). Hồi lưu hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 100°C. Làm nguội hỗn hợp phản ứng và cho thêm từng phần amoni hydroxit 7,2 M trong nước (17 ml, 0,12 mol) vào trong thời gian 5 phút ở nhiệt độ phòng, điều chỉnh độ pH đến 9-10 bằng cách khuấy trong 2 giờ. Loại bỏ chất rắn bằng cách lọc và pha loãng phần dịch lọc với axetonitril, nước và MeOH để tinh chế bằng sắc ký LCMS điều chế (Cột XBridge C18, rửa giải với gradien axetonitril/nước chứa NH₄OH 0,15%) để tạo ra sản phẩm mong muốn (5,9 g, 64%). Phân tích MS tính được cho C₁₇H₂₁N₆(M+H)⁺: m/z = 309,183; thực tế thu được: 309,3. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ 12,10 (1H, s), 8,78 (1H, s), 8,66 (1H, s), 8,36 (1H, s), 7,58 (1H, m), 6,97 (1H, m), 4,71 (1H, m), 3,18 (1H, m), 3,16 (1H, br s), 1,93 (1H, m), 1,81 (1H, m), 1,19 (5H, m), 0,97 (1H, m), 0,78 (3H, t, J = 6,3 Hz) ppm.

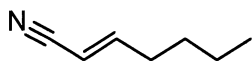
Bước 4. Muối của axit phosphoric với 3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]octannitril

Cho hỗn hợp của axit phosphoric (1,43 g, 0,0146 mol) trong isopropanol (5,0 ml) vào dung dịch chứa 3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]octannitril (thu được ở bước 3, 4,50 g, 0,0146 mol) trong rượu isopropylic (80 ml, 1 mol) trong khi duy trì dung dịch này ở nhiệt độ 60°C. Muối của axit phosphoric kết tủa. Tiếp tục gia nhiệt nhưng không ảnh hưởng đến sự hòa tan. Sau khi làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ phòng, lọc bỏ muối của axit phosphoric, làm khô bằng không khí, sau đó rửa bằng một ít diethyl ete, và làm khô bằng không khí. Phân tích MS tính được cho bazơ, $C_{17}H_{21}N_6(M+H)^+$: $m/z = 309,183$; thực tế thu được : 309,3. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,10 (1H, s), 8,79 (1H, s), 8,66 (1H, s), 8,36 (1H, s), 7,58 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 6,97 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 4,71 (1H, m), 3,17 (2H, m), 1,94 (1H, m), 1,81 (1H, m), 1,18 (5H, m), 0,97 (1H, m), 0,78 (3H, t, $J = 6,8$ Hz). Sản phẩm này được xác định là đạt độ tinh khiết 99,9% bằng cách chạy ba lần khác nhau trên cột HPLC pha đảo, và có lượng dư đồng phân đối ảnh là 99,7% bằng cách chạy 6 lần khác nhau trên cột HPLC bất đối.

Ví dụ 2. Muối của axit phosphoric với 3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]heptannitril



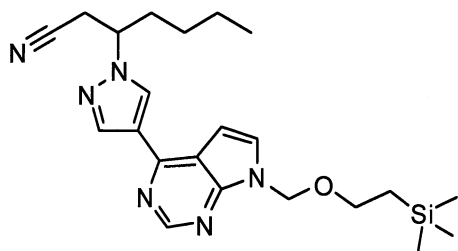
Bước 1. Hept-2-enenitril



Cho từng giọt dung dịch diethyl xyanometylphosphonat (8,37 ml, 51,7 mmol) trong tetrahydrofuran (63 ml) vào dung dịch chứa kali *tert* butoxit 1,00 M trong tetrahydrofuran (49,3 ml, 49,3 mmol) ở 0°C. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng và sau đó làm lạnh lại đến 0°C. Cho dung dịch chứa pentanal (5,0 ml, 47 mmol) trong tetrahydrofuran (12,6 ml) vào hỗn hợp phản ứng này. Làm ấm phản ứng đến nhiệt độ phòng và khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm. Sau khi dập tắt hỗn hợp phản

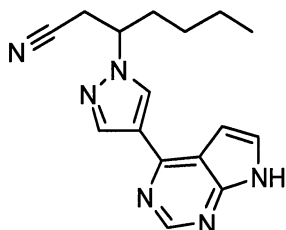
ứng bằng nước, chiết hỗn hợp bằng ete. Rửa các lớp hữu cơ đã được gom lại bằng nước muối, làm khô, và làm bay hơi đến khô. Hỗn hợp thô này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. Phân tích LCMS tính được cho $C_7H_{12}N(M+H)^+$: $m/z = 110,1$; thực tế thu được : 110,3.

Bước 2. 3-[4-(7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]heptannitril



Cho hợp chất thô hept-2-enenitril (2,6 g, 23 mmol), tiếp đó là 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (3,49 ml, 23,4 mmol) vào dung dịch chứa 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (6,1 g, 19 mmol) trong axetonitril (58 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ phòng qua cuối tuần và sau đó làm bay hơi đến khô. Tinh chế phân cận trên silica gel, rửa giải với etyl axetat 0 đến 50% trong hexan, để tạo ra sản phẩm mong muốn (6,90 g, 84%). Phân tích LCMS tính được cho $C_{22}H_{33}N_6OSi(M+H)^+$: $m/z = 425,2$; thực tế thu được: 425,4. Hỗn hợp racemic được đưa lên cột OD-H (3x25cm, 5 μ M), rửa giải với hỗn hợp ethanol 15% và hexan 85% với tốc độ dòng 28 ml/phút để thu được hai chất đồng phân đối ảnh mong muốn. Thời gian lưu pic thứ nhất là 9,46 phút; thời gian lưu pic thứ hai (3,45 g) là 12,35 phút.

Bước 3. 3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]heptannitril



Nạp axetonitril (58 ml), nước (5,0 ml), 3-[4-(7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]heptannitril (pic thứ 2 thu được từ việc tách đồng phân đối ảnh trong Bước 2, 3,50 g, 8,24 mmol), và lithi tetrafloroborat (7,88 g, 82,4 mmol) vào bình đáy tròn dung tích 500 ml được lắp thanh khuấy, bình ngưng và cửa nạp khí nitơ. Đun hồi lưu nhẹ hỗn hợp phản ứng qua đêm. Nạp amoni hydroxit 7,2 M trong nước (4,3 ml, 31 mmol) chia làm nhiều phần vào hỗn hợp phản

ứng này trong thời gian 5 phút ở nhiệt độ phòng, điều chỉnh độ pH đến 9-10. Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Loại bỏ chất rắn bằng cách lọc và tinh chế phần dịch lọc trên thiết bị RP-HPLC (cột XBridge C18, 30 x 100 mm 5 μ M; với thể tích phun 5 ml và tốc độ dòng 60 ml/phút; với gradien của nước và axetonitril và NH_4OH 0,15%) để thu sản phẩm mong muốn (1,79 g, 74%). Phân tích LCMS tính được cho $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_6(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 295,2$; thực tế thu được: 295,2.

Bước 4. 3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]heptannitril phosphat

Cho axit phosphoric (0,133 g, 1,36 mmol) trong 1,0 ml rượu isopropylic vào dung dịch 3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]heptannitril (0,363 g, 1,23 mmol) trong rượu isopropylic (8,0 ml) ở 60°C. Đun hỗn hợp này ở 60°C trong 1 giờ, sau đó làm nguội đến nhiệt độ phòng. Lọc hết phần kết tủa và làm khô bằng không khí, rửa với etyl ete, và sau đó tiếp tục làm khô bằng không khí để tạo ra muối axit phosphoric mong muốn (418 mg, 86,5%). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 12,10 (1H, s), 8,78 (1H, s), 8,66 (1H, s), 8,36 (1H, s), 7,58 (1H, m), 6,97 (1H, m), 4,71 (1H, m), 3,18 (1H, m), 3,17 (1H, m), 1,93 (1H, m), 1,82 (1H, m), 1,21 (3H, m), 0,95 (1H, m), 0,78 (3H, t, $J = 7,2$ Hz) ppm.

Ví dụ A: Thử nghiệm Kinaza JAK in vitro

Thử nghiệm hoạt tính ức chế các đích JAK của các hợp chất theo sáng chế theo thử nghiệm *in vitro* sau đây được mô tả trong Park *et al.*, *Analytical Biochemistry* **1999**, 269, 94-104. Biểu hiện các miền xúc tác của JAK1 (a.a. 837-1142), JAK2 (a.a. 828-1132) và JAK3 (a.a. 781-1124) của người với đuôi His ở đầu N bằng cách dùng baculovirut trong tế bào côn trùng và tinh sạch. Phân tích hoạt tính xúc tác của JAK1, JAK2 hoặc JAK3 bằng cách đo sự phosphoryl hóa của peptit được biotin hóa. Peptit được phosphoryl hóa này được phát hiện bởi sự phát huỳnh quang phân giải theo thời gian đồng nhất (HTRF). Đo IC_{50} của mỗi kinaza trong các thể tích 40 μL phản ứng có chứa enzym, ATP và 500nM peptit trong đệm Tris 50mM (độ pH 7,8) với NaCl 100mM, DTT 5mM, và BSA 0,1mg/mL (0,01%). Nồng độ ATP trong các phản ứng là 90 μM cho Jak1, 30 μM cho Jak2 và 3 μM cho Jak3. Tiến hành các phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và sau đó dừng lại bằng 20 μL EDTA 45mM, SA-APC 300nM, Eu-Py20 6nM trong đệm phân tích (Perkin Elmer, Boston, MA). Sự liên kết với kháng thể

được đánh dấu Europium xảy ra trong 40 phút và đo tín hiệu HTRF trên máy đọc đĩa Fusion (Fusion plate reader) (Perkin Elmer, Boston, MA).

Các hợp chất theo sáng chế được phát hiện là các chất ức chế JAK mạnh. Đối với Ví dụ 1, chất đồng phân đối ảnh thu nhận từ pic 2 của bước phân tách bất đối được phát hiện ra là có giá trị IC_{50} nhỏ hơn 10nM cho Jak2. Dạng muối phosphoric của cùng chất đồng phân đối ảnh có hoạt tính tương tự. Cũng đối với Ví dụ 1, chất đồng phân đối ảnh thu nhận từ pic 1 của bước phân tách bất đối cũng được phát hiện ra là có giá trị IC_{50} nhỏ hơn 10nM cho Jak2, mặc dù nó không mạnh như chất đồng phân đối ảnh còn lại.

Bảng 1

Ví dụ	JAK1 IC_{50} (nM) tại Km ATP	JAK2 IC_{50} (nM) tại Km ATP
1, pic thứ nhất (bazơ tự do)	3,9	2,2
1, pic thứ 2 (bazơ tự do)	0,34	0,26
1, pic thứ 2 (muối phosphat)	0,63	0,29
2, pic thứ nhất (bazơ tự do)	1,8	1,4
2, pic thứ 2 (bazơ tự do)	0,57	0,3
2, pic thứ 2 (muối phosphat)	2	0,65

Ví dụ B: Các thử nghiệm tế bào

Các dòng tế bào ung thư phụ thuộc vào các xytokin và do đó phụ thuộc vào sự truyền tín hiệu JAK/STAT, để sinh trưởng (ví dụ, INA-6), được đặt lên đĩa, với 6000 tế bào mỗi giếng (dạng đĩa 96 giếng), trong RPMI 1640, FBS 10%, và xytokin thích hợp 1ng/mL. Bổ sung các hợp chất vào các tế bào trong DMSO/môi trường (nồng độ DMSO cuối cùng là 0,2%) và ủ trong 72 giờ ở 37°C, CO₂ 5%. Đánh giá tác dụng của hợp chất đối với khả năng sống sót của tế bào bằng cách dùng Thử nghiệm khả năng sống sót của tế bào phát quang CellTiter-Glo (Promega), tiếp theo là định lượng TopCount (Perkin Elmer, Boston, MA). Đánh giá song song các tác dụng tiềm năng ngoài đích của các hợp chất bằng cách dùng dòng tế bào không được điều khiển bởi JAK với cùng chỉ thị thử nghiệm. Tất cả các thử nghiệm thường được thực hiện lặp lại hai lần.

Dùng các dòng tế bào trên đây để khảo sát tác dụng của các hợp chất đối với sự phosphoryl hóa các kinaza JAK hoặc các cơ chất tiềm năng sau đó như các protein STAT, Akt, Shp2, hoặc Erk. Tiến hành các thử nghiệm này sau một đêm thiếu xytokin, sau đó ủ sơ bộ nhanh với hợp chất (2 tiếng hoặc nhanh hơn) và kích thích

xytokin trong xấp xỉ 1 giờ hoặc nhanh hơn. Sau đó chiết tách các protein từ tế bào và phân tích bằng các kỹ thuật quen thuộc với người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này bao gồm phép thẩm tách Western hoặc các ELISA bằng cách sử dụng các kháng thể mà có thể phân biệt giữa protein được phosphoryl hóa và protein toàn phần. Các thử nghiệm này sử dụng các tế bào bình thường hoặc các tế bào ung thư để điều tra hoạt tính của các hợp chất trên sinh học sống còn của tế bào khối u hoặc trên các chất trung gian gây ra bệnh viêm. Ví dụ, liên quan tới thử nghiệm sau, sử dụng các xytokin như IL-6, IL-12, IL-23, hoặc IFN để kích thích sự hoạt hóa JAK dẫn đến sự phosphoryl hóa của (các) protein STAT và có thể là các protein phiên mã (được đánh giá bằng công nghệ dây biểu hiện hoặc kỹ thuật qPCR) hoặc sự sản sinh và/hoặc tiết các protein, như IL-17. Đo khả năng ức chế của các hợp chất đối với các tác dụng gây ra bởi xytokin bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Có thể thử nghiệm các hợp chất theo sáng chế trong các mô hình tế bào được thiết kế để đánh giá hiệu lực và hoạt tính của chúng chống lại các JAK đột biến, ví dụ, đột biến JAK2V617F được tìm thấy trong các rối loạn tăng sinh tủy. Các thí nghiệm này thường sử dụng các tế bào phụ thuộc xytokin của dòng tế bào máu (ví dụ BaF/3) mà các kinaza JAK kiểu hoang hoặc đột biến được biểu hiện sai vị trí vào đó (James, C., *et al. Nature* 434:1144-1148; Staerk, J., *et al. JBC* 280:41893-41899). Các kết quả bao gồm tác dụng của các hợp chất đối với sự sống sót, tăng sinh tế bào, và JAK phosphoryl hóa, STAT, Akt, hoặc các protein Erk.

Có thể đánh giá hoạt tính ức chế sự tăng sinh tế bào T của các hợp chất theo sáng chế. Thử nghiệm như vậy có thể được coi là thử nghiệm tăng sinh do xytokin (ví dụ JAK) thứ hai và cũng là thử nghiệm đơn giản về tác dụng ức chế miễn dịch hoặc tác dụng ức chế sự hoạt hóa miễn dịch. Tiếp theo đây là nét chính ngắn gọn về cách tiến hành những thử nghiệm đó. Chuẩn bị các tế bào đơn nhân máu ngoại vi (các PBMC) từ các mẫu máu toàn phần của người bằng cách dùng phương pháp phân tách Ficoll Hypaque và thu được các tế bào T (phân đoạn 2000) từ các PBMC bằng phương pháp gạn lắng. Duy trì các tế bào T mới được phân lập của người trong môi trường nuôi cấy (RPMI 1640 được bổ sung 10% huyết thanh thai bò, penixilin 100U/ml, streptomycin 100µg/ml) ở mật độ 2×10^6 tế bào/ml ở 37°C trong tối đa 2 ngày. Đối với phân tích tăng sinh tế bào được kích thích bởi IL-2, đầu tiên xử lý các tế bào T với

Phytohemagglutinin (PHA) ở nồng độ cuối cùng là 10µg/mL trong 72h. Sau khi rửa một lần với PBS, đặt 6000 tế bào/giếng lên đĩa trên đĩa 96 giếng và xử lý với các hợp chất ở các nồng độ khác nhau trong môi trường nuôi cấy với sự có mặt của IL-2 người 100U/mL (ProSpec-Tany TechnoGene; Rehovot, Israel). Ủ các đĩa ở 37°C trong 72h và đánh giá chỉ số tăng sinh bằng cách dùng các thuốc thử phát quang CellTiter-Glo theo quy trình được đề nghị của nhà sản xuất (Promega; Madison, WI).

Ví dụ C: Hiệu lực kháng khối u *in-vivo*

Có thể đánh giá các hợp chất theo sáng chế trong các mô hình ghép khối u ngoại lai của người vào chuột bị tổn thương miễn dịch. Ví dụ, có thể dùng biến thể sinh khối u của dòng tế bào u tương bào INA-6 để chủng vào dưới da chuột SCID (Burger, R., *et al. Hematol J.* 2:42-53, 2001). Chia ngẫu nhiên động vật mang khối u vào nhóm điều trị bằng thuốc hoặc nhóm điều trị bằng tá dược lỏng và có thể sử dụng các liều khác nhau của các hợp chất bằng các đường dùng thông thường bất kỳ bao gồm đường miệng, trong màng bụng, hoặc truyền liên tục sử dụng các bơm cấy được. Có thể theo dõi sự sinh trưởng của khối u theo thời gian bằng cách dùng thước đo. Hơn nữa, có thể thu các mẫu khối u ở thời điểm bất kỳ sau khi bắt đầu điều trị để phân tích như đã mô tả trên đây (Ví dụ B) để đánh giá tác dụng của hợp chất đối với hoạt tính của JAK và các quá trình truyền tín hiệu xuôi dòng. Ngoài ra, có thể đánh giá tính chọn lọc của hợp chất này bằng cách dùng mô hình ghép khối u ngoại lai mà bị gây ra bởi các kinaza đã biết khác (ví dụ Bcr-Abl) như mô hình khối u K562.

Ví dụ D: Thử nghiệm đáp ứng quá mẫn muộn của da tiếp xúc ở chuột

Cũng có thể thử nghiệm hiệu lực của các hợp chất theo sáng chế (hiệu lực ức chế các đích JAK) trong mô hình thử nghiệm quá mẫn muộn ở chuột do tế bào T gây ra. Đáp ứng quá mẫn dạng muộn của da tiếp xúc ở chuột (DTH) được xem là một mô hình lâm sàng có hiệu lực của bệnh viêm da tiếp xúc, và các rối loạn miễn dịch qua trung gian lympho bào T khác của da, như bệnh vẩy nến (*Immunol Today.* 1998 Jan;19(1):37-44). DTH ở chuột có chung nhiều đặc điểm với bệnh vẩy nến, bao gồm sự thâm nhập miễn dịch, kèm theo sự gia tăng cytokin viêm, và sự tăng sinh quá mức tế bào keratin. Hơn nữa, nhiều nhóm hợp chất mà có hiệu quả để điều trị bệnh vẩy nến trong lâm sàng cũng là các chất ức chế hiệu quả đáp ứng DTH ở chuột (*Agents Actions.* 1993 Jan;38(1-2):116-21).

Trong Ngày 0 và 1, chuột Balb/c được gây mẫn cảm bằng cách bôi khu trú, ở phần bụng bị cạo lông của chúng với kháng nguyên 2,4,dinitro-florobenzen (DNFB). Trong ngày 5, đo độ dày tai bằng cách dùng thước đo micrômét kỹ thuật. Ghi lại kết quả này và dùng làm đường cơ sở. Sau đó kích thích cả hai tai của con vật bằng cách bôi khu trú DNFB với tổng lượng 20 μ L (10 μ L ở vành tai trong và 10 μ L ở vành tai ngoài) ở nồng độ 0,2%. 24 đến 72 giờ sau kích thích, lại đo tai lần nữa. Việc điều trị bằng hợp chất thử nghiệm đã được thực hiện trong suốt các giai đoạn gây mẫn cảm và kích thích (ngày 1 đến ngày 7) hoặc trước và trong suốt giai đoạn kích thích (thường là chiều của ngày 4 đến ngày 7). Việc điều trị bằng hợp chất thử nghiệm (ở nồng độ khác) được sử dụng toàn thân hoặc khu trú (bôi khu trú trong điều trị tai). Hiệu quả của hợp chất thử nghiệm được chỉ ra bằng sự giảm độ sưng của tai so với tình trạng không điều trị. Nếu hợp chất này gây ra mức độ giảm là 20% hoặc nhiều hơn thì nó được xem là có hiệu quả. Trong một vài thử nghiệm, những con chuột được kích thích nhưng không được gây mẫn cảm (đối chứng âm).

Tác dụng ức chế (ức chế hoạt hóa các quá trình JAK-STAT) của các hợp chất thử nghiệm có thể được khẳng định bằng phân tích hóa mô miễn dịch. Sự hoạt hóa (các) quá trình JAK-STAT dẫn tới sự hình thành và hoán vị các yếu tố phiên mã chức năng. Hơn nữa, dòng vào của tế bào miễn dịch và sự tăng sinh tăng của các tế bào keratin cũng tạo ra những thay đổi profin biểu hiện duy nhất trong tai mà có thể được kiểm tra và định lượng. Các phần tai được cố định formalin và gắn parafin (được thu sau giai đoạn kích thích trong mô hình DTH) được phân tích hóa mô miễn dịch bằng cách sử dụng kháng thể mà tương tác đặc hiệu với STAT3 được phosphoryl hóa (dòng 58E12, Cell Signaling Technologies). Tai chuột được điều trị bằng hợp chất thử nghiệm, tá dược lỏng, hoặc dexametason (phương pháp điều trị hữu hiệu trong lâm sàng cho bệnh vẩy nến), hoặc không điều trị bất kỳ, trong mô hình DTH để so sánh. Hợp chất thử nghiệm và dexametason có thể tạo ra những biến đổi dịch mã tương tự cả về mặt số lượng và chất lượng, và cả hợp chất thử nghiệm và dexametason đều có thể làm giảm số lượng của các tế bào thâm nhiễm. Việc sử dụng hợp chất thử nghiệm khu trú và toàn thân đều có thể gây ra các tác dụng ức chế, nghĩa là, tác dụng làm giảm số lượng các tế bào thâm nhiễm và tác dụng ức chế các biến đổi dịch mã.

Ví dụ E: Hoạt tính kháng viêm *in-vivo*

Có thể đánh giá các hợp chất theo sáng chế trên các mô hình loài gặm nhấm hoặc không phải loài gặm nhấm được thiết kế để lặp lại đáp ứng viêm đơn hoặc phức. Ví dụ, có thể dùng các mô hình loài gặm nhấm bị bệnh viêm khớp để đánh giá khả năng điều trị của các hợp chất được sử dụng ở liều để phòng hoặc chữa bệnh. Các mô hình này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh viêm khớp do collagen ở chuột nhắt hoặc chuột cống viêm khớp, bệnh viêm khớp do tá được ở chuột cống, và bệnh viêm khớp do kháng thể collagen. Các bệnh tự miễn bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh đa xơ cứng, đái tháo đường typ I, viêm màng giữa và đáy mắt, viêm tuyến giáp, chứng nhược cơ, bệnh thận globulin miễn dịch, viêm cơ tim, mẫn cảm đường hô hấp (bệnh hen), luput, hoặc viêm kết tràng có thể cũng được dùng để đánh giá tiềm năng điều trị của các hợp chất ở đây. Các mô hình này được thiết lập tốt trong cộng đồng nghiên cứu và quen thuộc với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này (*Current Protocols in Immunology*, Vol 3., Coligan, J.E. *et al*, Wiley Press.; *Methods in Molecular Biology*: Vol. 225, Inflammation Protocols., Winyard, P.G. và Willoughby, D.A., Humana Press, 2003.).

Ví dụ F: Các mô hình động vật điều trị bệnh khô mắt, viêm màng mạch nhỏ, và viêm kết mạc

Cũng có thể đánh giá các chất trong một hoặc nhiều mô hình tiền lâm sàng của bệnh khô mắt đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, mô hình tuyến nước mắt concanavalin A (ConA) ở thỏ, mô hình scopolamine ở chuột (dùng dưới da hoặc qua da), mô hình tuyến nước mắt Botulinum ở chuột, hoặc mô hình bất kỳ trong số các mô hình tự miễn tự phát ở động vật gặm nhấm mà dẫn tới sự hoạt động bất thường của tuyến mắt (ví dụ, NOD-SCID, MRL/lpr, hoặc NZB/NZW) (Barabino *et al.*, *Experimental Eye Research* 2004, 79, 613-621 và Schrader *et al.*, *Developmental Ophthalmology*, Karger 2008, 41, 298-312). Các kết quả trong các mô hình này có thể bao gồm mô bệnh học của các tuyến mắt và mắt (giác mạc, v.v.) và có thể là xét nghiệm kinh điển Schirmer hoặc các phiên bản sửa đổi của chúng (Barabino *et al.*) để đánh giá sự tiết nước mắt. Có thể đánh giá hoạt tính bằng cách sử dụng liều qua nhiều đường sử dụng (như toàn thân hoặc khu trú) mà có thể bắt đầu trước hoặc sau khi bệnh có thể đánh giá được tồn tại.

Có thể đánh giá các chất trong một hoặc nhiều mô hình tiền lâm sàng của bệnh viêm màng mạch nho đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Chúng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các mô hình viêm màng mạch nho tự miễn thử nghiệm (EAU) và viêm màng mạch nho do nội độc tố (EIU). Có thể tiến hành các thử nghiệm EAU trên thỏ, chuột cống hoặc chuột nhắt và có thể bao gồm sự gây miễn dịch chủ động hoặc bị động. Ví dụ, có thể dùng kháng nguyên bất kỳ trong số các kháng nguyên vồng mạc để làm cho các động vật miễn cảm với chất kháng nguyên liên quan sau đó các động vật đó có thể đã được kích thích ở mắt với cùng một kháng nguyên. Mô hình EIU là cấp tính hơn và bao gồm việc sử dụng lipopolysaccharit khu trú hoặc toàn thân ở các liều dưới liều gây chết. Các kết quả cho cả mô hình EIU và EAU có thể bao gồm kiểm tra đáy mắt, mô bệnh học và những xét nghiệm khác. Các mô hình này được đánh giá bởi Smith *et al.* (*Immunology và Cell Biology* 1998, 76, 497-512). Hoạt tính được đánh giá bằng cách sử dụng liều bằng nhiều đường sử dụng (như toàn thân hoặc khu trú) mà có thể bắt đầu trước hoặc sau khi bệnh có thể đánh giá được tồn tại. Một số mô hình liệt kê trên đây cũng có thể phát triển bệnh viêm củng mạc/viêm thượng củng mạc, viêm màng mạch, viêm thể mi, hoặc viêm móng mắt và vì thế hữu ích để kiểm tra hoạt tính tiềm năng của các hợp chất để điều trị các bệnh này.

Cũng có thể đánh giá các chất trong một hoặc nhiều mô hình viêm kết mạc tiền lâm sàng đã biết đối với người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Chúng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các mô hình động vật gặm nhấm sử dụng chuột lang, chuột cống hoặc chuột nhắt. Các mô hình chuột lang bao gồm các mô hình sử dụng kỹ thuật gây miễn dịch bị động hoặc chủ động và/hoặc các quy trình kích thích miễn dịch với các kháng nguyên như ovalbumin hoặc cỏ phấn hương (được đánh giá trong Groneberg, D.A., *et al.*, *Allergy* 2003, 58, 1101-1113). Mô hình chuột nhắt và chuột cống là tương tự về thiết kế chung với các mô hình chuột lang (cũng được đánh giá bởi Groneberg). Có thể đánh giá hoạt tính bằng cách sử dụng liều qua nhiều đường sử dụng (như, toàn thân hoặc khu trú) mà có thể bắt đầu trước hoặc sau khi bệnh có thể đánh giá được tồn tại. Các kết quả cho những nghiên cứu này có thể bao gồm, ví dụ, các phân tích mô học, miễn dịch học, hóa sinh hoặc phân tử của các mô mắt như kết mạc.

Nhiều thay đổi theo sáng chế, ngoài những thay đổi được mô tả ở đây, sẽ là rõ ràng đối với các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này từ phần mô tả ở trên. Các thay đổi như thế cũng được dự định nằm trong phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo. Mỗi tài liệu tham khảo, bao gồm tất cả bằng sáng chế, các đơn sáng chế, và các công bố, được trích dẫn trong đơn này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất, được chọn từ các hợp chất sau:

3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]octannitril; và 3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]heptannitril; hoặc muối được dụng của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, là 3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]octannitril, hoặc muối được dụng của nó.

3. Hợp chất theo điểm 1, là (3R)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]octannitril, hoặc muối được dụng của nó.

4. Hợp chất theo điểm 1, là (3S)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]octannitril, hoặc muối được dụng của nó.

5. Hợp chất theo điểm 1, là muối của axit phosphoric với 3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]octannitril.

6. Hợp chất theo điểm 1, là muối của axit phosphoric với (3R)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]octannitril.

7. Hợp chất theo điểm 1, là muối của axit phosphoric với (3S)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]octannitril.

8. Hợp chất theo điểm 1, là 3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]heptannitril, hoặc muối được dụng của nó.

9. Hợp chất theo điểm 1, là (3R)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]heptannitril, hoặc muối được dụng của nó.

10. Hợp chất theo điểm 1, là (3S)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]heptannitril, hoặc muối được dụng của nó.

11. Hợp chất theo điểm 1, là muối của axit phosphoric với 3-[4-(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]heptannitril.

12. Hợp chất theo điểm 1, là muối của axit phosphoric với (3R)-3-[4-(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]heptannitril.

13. Hợp chất theo điểm 1, là muối của axit phosphoric với (3S)-3-[4-(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]heptannitril.

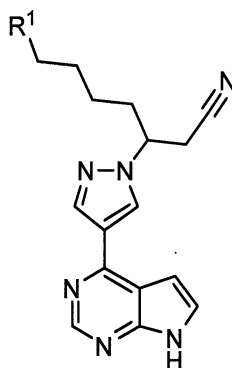
14. Chế phẩm chứa hợp chất hoặc muối theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 và 8 đến 10, hoặc muối theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 5 đến 7 và 11 đến 13, và ít nhất một chất mang dược dụng.

15. Chế phẩm theo điểm 14, trong đó chế phẩm này là thích hợp để sử dụng khu trú.

16. Chế phẩm theo điểm 14, trong đó chế phẩm này là thích hợp để sử dụng qua da.

17. Chế phẩm theo điểm 16, trong đó chế phẩm này là ở dưới dạng miếng dán qua da, mỡ, thuốc lỏng, kem hoặc gel.

18. Quy trình điều chế muối axit phosphoric của hợp chất có Công thức III:



III

trong đó R¹ là H hoặc metyl, bao gồm bước kết hợp hợp chất có Công thức III với axit phosphoric.

19. Quy trình theo điểm 18, trong đó quy trình này là quy trình điều chế muối của axit phosphoric với 3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]octannitril.
20. Quy trình theo điểm 18, trong đó quy trình này là quy trình điều chế muối của axit phosphoric với 3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]heptannitril.
21. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 18 đến 20, trong đó bước kết hợp này được tiến hành với sự có mặt của dung môi hữu cơ.
22. Quy trình theo điểm 21, trong đó dung môi hữu cơ là rượu.
23. Quy trình theo điểm 22, trong đó rượu được chọn từ nhóm bao gồm metanol, etanol, isopropanol, và butanol.
24. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 18 đến 20, trong đó bước liên kết được thực hiện ở nhiệt độ lớn hơn khoảng 20°C.
25. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 18 đến 20, trong đó bước liên kết được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 60°C.