(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) **1-0024964**

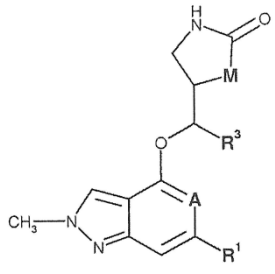
(51)[7] **C07D 413/12**; A61P 11/06; C07D 513/04; C07D 417/12; C07D 498/04; A61K 31/505

(13) **B**

(21) 1-2016-03281
(22) 12/03/2015
(86) PCT/EP2015/055228 12/03/2015
(87) WO2015/140051 24/09/2015
(30) 61/955,487 19/03/2014 US
(45) 25/08/2020 389
(43) 26/12/2016 345A
(73) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (DE)
Binger Strasse 173, D-55216 Ingelheim Am Rhein, Germany
(72) DAHMANN, Georg (DE); HOFFMANN, Matthias (DE); KLICIC, Jasna (HR); LAMB, David James (GB); MCCARTHY, Clive (GB); NAPIER, Spencer (GB); PARRISH, Karen (GB); SCOTT, John (GB); SWANTEK FITZGERALD, Jennifer L. (US); WALKER, Edward (GB).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

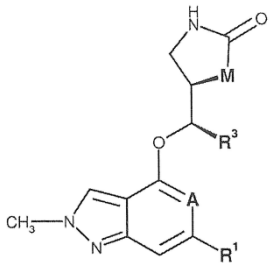
(54) HỢP CHẤT HETEROARYL ĐƯỢC THẾ, HỢP CHẤT TRUNG GIAN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT HETEROARYL ĐƯỢC THẾ NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất heteroaryl được thế có công thức 1:



1,

hoặc có công thức 1':

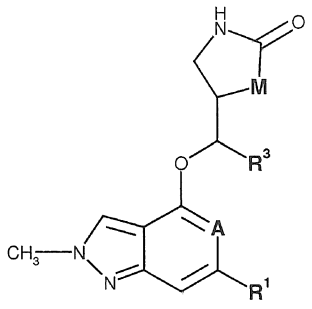


1',

trong đó:
A được chọn từ nhóm bao gồm N và CH,
và trong đó:
R^1, M và R^3 được xác định theo điểm 1 yêu cầu bảo hộ. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến các hợp chất nêu trên để điều trị bệnh được chọn từ nhóm bao gồm bệnh hen, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (Chronic Obstructive Pulmonary Disease-COPD), bệnh viêm mũi dị ứng, bệnh viêm da dị ứng, bệnh lupus ban đỏ, bệnh viêm thận lupus và bệnh viêm khớp dạng thấp.

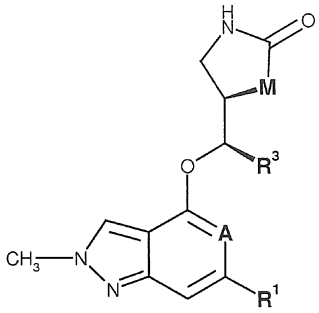
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề xuất các hợp chất heteroaryl được thế có công thức 1:



1,

hoặc có công thức 1':



1',

trong đó:

A được chọn từ nhóm bao gồm N và CH;

và trong đó:

R^1, M và R^3 là như được xác định sau đây. Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất các hợp chất có công thức 1 hoặc 1' để điều trị bệnh được chọn từ nhóm bao gồm bệnh hen, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (Chronic Obstructive Pulmonary Disease-COPD), bệnh viêm mũi dị ứng, bệnh viêm da dị ứng, bệnh lupus ban đỏ, bệnh viêm thận lupus và bệnh viêm khớp dạng thấp.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các chất ức chế SYK

Sáng chế liên quan đến hợp chất mà ức chế protein kinaza Syk (spleen tyrosine

kinase - Syk), quy trình điều chế, dược phẩm chứa hợp chất này và mô tả việc sử dụng chúng trong bào chế thuốc.

Syk là một tyrosin kinaza nội bào, nó có chức năng trung gian quan trọng trong sự truyền tín hiệu của các thụ thể khác nhau trong tế bào B, dưỡng bào, bạch cầu đơn nhân to, đại thực bào, bạch cầu trung tính, tế bào T, tế bào tua và tế bào biểu mô. Các thụ thể mà ở đó, Syk thực hiện chức năng quan trọng trong sự truyền tín hiệu bao gồm, ví dụ các thụ thể của IgE (FcRI) và IgG (FcγR1) trên dưỡng bào và tế bào B, thụ thể tế bào B (BCR) và thụ thể tế bào T (TCR) trên các tế bào B và tế bào T, thụ thể ICAM1 (ICAM1R) trên tế bào biểu mô của đường hô hấp, thụ thể DAP12 trên tế bào diệt tự nhiên, tế bào tua và hủy cốt bào, thụ thể dectin 1- trên tiểu quần thể tế bào T hỗ trợ (tế bào Th-17, cũng như các thụ thể integrin của các integrin ß1, ß2 và ß3 trên bạch cầu trung tính, bạch cầu đơn nhân to và đại thực bào (Wong et al.; Expert Opin. Investig. Drugs (2004) 13(7), 743-762; Ulanova et al.; Expert Opion. Ther. Target (2005) 9(5); 901-921; Wang et al.; J. Immunol. (2006) 177, 6859-6870; Leib und Gut-Landmann et al.; Nature Immunology (2007) 8, 630-638; Slack et al., European J. Immunol. (2007) 37, 1600-1612). Các quá trình phân tử được mô tả rõ nhất trong sự truyền tín hiệu của FcI. Trong dưỡng bào, sự gắn kết của IgE với FcI dẫn tới sự liên kết chéo của các thụ thể IgE và sự tuyển chọn và kích hoạt Lyn (một tyrosin kinaza thuộc họ Src). Lyn hoạt tính sẽ phoshoryl hóa các đoạn được gọi là đoạn ITAM, các đoạn này có mặt trong nhiều thụ thể đã liệt kê ở trên và bằng cách đó sinh ra các vị trí liên kết đối với vùng SH2 của Syk. Kết quả của sự liên kết với đoạn ITAM, Syk được kích hoạt và sau đó, phosphoryl hóa các chất nền khác nhau mà chúng cần thiết cho việc giải phóng các chất trung gian dị ứng và viêm, ví dụ như histamin và ß-hexosamidaza (ßHA), cũng như trong tổng hợp các chất trung gian lipit, ví dụ như prostaglandin và leukotrien.

Theo quan điểm về chức năng chính của nó trong các đường truyền tín hiệu khác nhau, Syk đã được xem là một đích trị liệu của các bệnh khác nhau, ví dụ như bệnh viêm mũi dị ứng, bệnh hen, bệnh tự miễn, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh thiếu xương, bệnh loãng xương, COPD và các bệnh ung thư bạch cầu và bệnh u lymphô khác nhau (Wong et al.; Expert Opin. Investig. Drugs (2004) 13(7), 743-762; Ulanova et al.; Expert Opion. Ther. Target (2005) 9(5); 901-921; Sigh and Masuda. Annual Reports in Medicinal Chemistry (2007) Vol 42; 379-391; Bajpai et al.; Expert Opin. Investig. Drugs (2008)

Vol 15 (5); 641-659; Masuda and Schmitz; PPT (2008) Vol 21; 461-467; Riccaboni et al., Drug Discovery Today (2010) Vol 00 (0); 517-530; Efremov and Luarenti, Expert Opin Investig Drugs. (2011) 20(5):623-36).

Bệnh viêm mũi dị ứng và bệnh hen là các bệnh có liên quan đến các phản ứng dị ứng và các quá trình viêm và liên quan đến nhiều loại tế bào khác nhau, ví dụ như dưỡng bào, bạch cầu ái toan, tế bào T và tế bào tua. Sau khi xảy ra sự tiếp xúc với dị ứng nguyên, các thụ thể globulin miễn dịch ái lực cao của IgE (FcI) và IgG (FcγR1) được kích hoạt và kích thích sự giải phóng các chất trung gian tiền viêm và các chất làm co phế quản. Do đó, chất ức chế hoạt tính Syk kinaza cần phải có khả năng ức chế các bước này.

Bệnh viêm khớp dạng thấp (RA) là một bệnh tự miễn, trong đó các cấu trúc xương và dây chằng bao quanh khớp bị phá hủy theo kiểu lũy tiến. Về sinh lý bệnh học của bệnh viêm khớp dạng thấp, các tế bào B đóng vai trò quan trọng, như đã được chứng minh, ví dụ bằng việc sử dụng rituximab trị liệu, một kháng thể tiêu diệt tế bào B. Ngoài chức năng của Syk trong sự truyền tín hiệu của BCR (thụ thể này sau khi bị kích thích cũng gây ra sự giải phóng các chất trung gian tiền viêm), Syk cũng đóng vai trò quan trọng trong sự trưởng thành và sự tăng sinh của tế bào B (Cheng et al. Nature (1995) 378, 303-306, Cornall et al., PNAS (2000) 97(4), 1713-1718). Do đó, chất ức chế hoạt tính Syk kinaza có thể là một lựa chọn trị liệu trong điều trị bệnh tự miễn như bệnh viêm khớp dạng thấp và các bệnh có sự tăng sinh cao của tế bào B, ví dụ như bệnh u lymphô tế bào B.

Bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD) được đặc trưng bởi sự tổn hại suy giảm liên tục về chức năng phổi và tổn thương viêm mãn tính đường khí, sự tổn thương này được khởi phát và gây ra bởi các chất độc hại thuộc tất cả các loại và góp phần vào sự duy trì tiến trình bệnh. Ở mức độ tế bào, trong bệnh COPD đặc biệt có sự nhân lên của tế bào lymphô T, bạch cầu trung tính, bạch cầu hạt và đại thực bào. Cụ thể, có sự gia tăng về số lượng tế bào lymphô dương tính với CD8, chúng có liên quan trực tiếp với sự suy giảm chức năng phổi. Đặc trưng khác của bệnh COPD đó là sự hư tổn cấp tính chức năng phổi (trầm trọng), đặc trưng bởi các nhiễm trùng do virut (ví dụ, virut Rhino), hoặc do vi khuẩn (ví dụ, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae và

Moraxella catarrhalis).

Xét về chức năng tiền viêm của Syk trong các đại thực bào, tế bào T và bạch cầu trung tính như mô tả ở trên (xem tài liệu: Wong et al.; Expert Opin. Investig. Drugs (2004) 13(7), 743-762; và các tài liệu viện dẫn trong đó), chất ức chế hoạt tính Syk kinaza có thể là một phương thức trị liệu mới để điều trị các quá trình viêm nằm dưới của bệnh COPD. Cũng đã được chứng minh rằng, Syk trong tế bào biểu mô của đường hô hấp có liên quan đến sự hấp thu qua trung gian ICAM1R và sự sao chép tiếp sau của virut Rhino và cũng đã được chứng minh rằng, si-ARN kháng Syk phong bế các bước này (Wang et al.; J. Immunol. (2006) 177, 6859-6870; Lau et al.; J. Immunol. (2008) 180, 870-880). Do đó, chất ức chế hoạt tính Syk kinaza cũng có thể được sử dụng theo cách trị liệu trong các đợt trầm trọng gây ra bởi virut Rhino.

Các nghiên cứu khác nhau cho thấy rằng, Syk có liên quan đến sự chuyển dạng ác tính của các lymphô bào (được tóm tắt trong tài liệu của Sigh and Masuda, Annual Reports in Medicinal Chemistry (2007) Vol 42; 379-391). Protein dung hợp TEL-Syk với hoạt tính Syk cơ bản chuyển dạng tế bào B của bệnh nhân bị hội chứng rối loạn sinh tủy, protein dung hợp ITK-Syk có hoạt tính cơ bản được phân lập từ bệnh nhân bị bệnh u lymphô tế bào T ngoại vi (PTCL). Ngoài ra, Syk có hoạt tính cơ bản được phát hiện trong các tế bào u lymphô tế bào B của bệnh nhân, nhất là trong bệnh bạch cầu tăng lymphô bào cấp tính dòng B (B-ALL), bệnh u lymphô nang (FL), bệnh u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), bệnh u lymphô tế bào vỏ và bệnh u lymphô không Hodgkin tế bào B (NHLs) cũng như trong bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML). Trên cơ sở những dữ liệu này, có vẻ như Syk là một tiền gen sinh ung thư trong tế bào tạo máu và là đích tiềm năng trong điều trị các bệnh ung thư bạch cầu và bệnh u lymphô xác định.

Bệnh ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát (Idiopathic thrombocytopenic purpura - ITP) là một bệnh tự miễn, trong đó các tự kháng thể IgG kháng lại kháng nguyên có mặt trên tiểu cầu liên kết và phá hủy tiểu cầu. Bệnh nhân bị ITP có độ thanh thải tiểu cầu phủ IgG tuần hoàn tăng cao thông qua đại thực bào ở lách và ở gan. Xét về chức năng thông qua trung gian FcγR tiền viêm của Syk trong các đại thực bào, chất ức chế Syk được xem là có lợi ích trị liệu trong các bệnh giảm tế bào máu được trung gian bởi FcγR như bệnh ITP. Thực vậy, chất ức chế Syk R788 (R406) giúp cải thiện số lượng

tiểu cầu trong một nghiên cứu nhãn mở tại một trung tâm trên bệnh nhân bị ITP (Podolanczuk et al; Blood (2009) 113, 3154-3169).

Bệnh bọng nước dạng pemphigus (Ujiie et al. Journal of Dermatology 2010; 37: 194–204) là một bệnh da tự miễn, phồng giộp dưới biểu bì, mãn tính rất hiếm khi bao gồm niêm mạc. Bệnh bọng nước dạng pemphigus được đặc trưng bởi sự có mặt của các tự kháng thể globulin miễn dịch G (IgG) đặc hiệu đối với các kháng nguyên của bệnh ly thượng bì bọng nước dạng pemphigus BP230 (BPAg1) và BP180 (BPAg2). Pemphigus vulgaris (Venugopal et al. Dermatol. Clin. 2011;29:373-80) là một bệnh da phồng giộp mãn tính với các tổn thương trên da hiếm khi gây ngứa, nhưng thường gây đau. Bệnh pemphigus thể thông thường là một bệnh tự miễn gây ra bởi các tự kháng thể IgG kháng lại cả desmoglein 1 và desmoglein 3 dẫn đến sự mất lực cố kết giữa các tế bào sừng trong biểu bì. Bệnh này được đặc trưng bởi các mụn phồng giộp lớn mềm nhũn và các vết trợt da niêm mạc. Trong cả hai bệnh, các tự kháng thể IgG liên kết với thụ thể Fc gama (FcR và kích hoạt FcRvà sự truyền tín hiệu xuôi dòng thông qua Syk kinaza. Do đó, chất ức chế hoạt tính Syk kinaza mà chất này phong bế sự truyền tín hiệu xuôi dòng của FcRg có thể được sử dụng theo cách trị liệu để điều trị cho bệnh nhân bị bệnh bọng nước dạng pemphigus và bệnh pemphigus thể thông thường.

Bệnh lupus ban đỏ hệ thống (Systemic lupus erythematosus - SLE) là một bệnh tự miễn mãn tính mà nó có thể tác động một cách cơ bản đến bất kỳ cơ quan nào của cơ thể. Bệnh này được đặc trưng bởi tình trạng viêm vi mạch đa hệ thống và sự có mặt của các tự kháng thể. Chuột thiếu hụt FcγR được bảo vệ tránh khỏi một số dạng SLE trong các mẫu tiền lâm sàng liên quan đến bệnh, cho thấy rằng, chất ức chế Syk có thể có lợi ích trị liệu trong bệnh SLE xét theo quan điểm về chức năng qua trung gian FcγR tiền viêm của Syk trong các tế bào khác nhau.

Các hợp chất 1,6-naphtyridin đã được biết là chất ức chế SYK. Ví dụ, các tài liệu patent Mỹ số US 3,928,367, US 4,017,500, US 4,115,395 và US 4,260,759 mô tả các hợp chất 5-amino-1,6-naphtyridin có hoạt tính chống nấm và kháng khuẩn. Ngoài ra, tài liệu WO 9918077 mô tả các hợp chất 5-piperazinyl-1,6-naphtyridin làm chất đối kháng serotonin. Ngoài ra, tài liệu patent Mỹ số US 7,321,041 mô tả các hợp chất 1,6-naphtyridin được thế làm chất ức chế SYK, tuy nhiên các hợp chất 1,6-naphtyridin này

có kiểu thế hoàn toàn khác so với các hợp chất theo sáng chế. Tương tự, tài liệu WO 2011092128 bộc lộ về các hợp chất 1,6-naphtyridin được thế tại vị trí 5 và vị trí 7.

Trong tài liệu WO 2012/167733, WO 2012/167423 và tài liệu WO 2012/123312, các dẫn xuất naphtryidin khác như pyrido[3,4-b]pyrazin cũng được thế tại vị trí 5 và tại vị trí 7 đã được bộc lộ làm chất ức chế SYK.

Ngoài ra, tài liệu WO 01/83485 bộc lộ các hợp chất imidazopyrimidin và triazolopyrimidin được thế làm chất ức chế SYK, trong khi tài liệu WO 2008/113469 bộc lộ các hợp chất imidazo- và triazolopyrimidin được thế làm chất ức chế GSK 3β.

Tương tự, các hợp chất quinolon đã được biết làm chất ức chế SYK. Ví dụ, tài liệu WO 2006038041 và WO 2013014060 cả hai đều bộc lộ về các hợp chất quinolin được thế tại vị trí 5 và vị trí 7, tuy nhiên kiểu thế – nhất là tại vị trí 7 – hoàn toàn khác so với kiểu thế của các hợp chất có công thức 1 của sáng chế.

Ngoài ra, WO 2015/017610A1 (công bố ngày 5 tháng 2 năm 2015) bộc lộ chất ức chế SYK tương tự về mặt cấu tạo, trong đó nguyên tử nhân ở vị trí 2 là C bắt buộc được thế bằng R^2 (tuy nhiên, trong các hợp chất của sáng chế nguyên tử nhân ở vị trí 2 là N bắt buộc được thế bằng metyl). Do vậy, hợp chất của WO 2015/017610A1 là tương tự về mặt cấu tạo nhưng không trùng với hợp chất của sáng chế. Về mặt chức năng, hợp chất theo sáng chế có độ chọn lọc SYK cao.

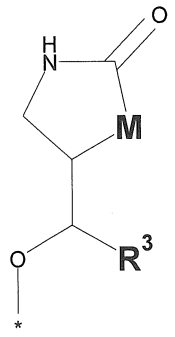
Các tác giả sáng chế đã bất ngờ phát hiện ra rằng, các hợp chất có công thức 1 và 1' và đặc biệt là các hợp chất có công thức 1a, 1a', 1c, 1c', mà được mô tả sau đây, là đặc biệt thích hợp trong điều trị các bệnh về hô hấp, bệnh dị ứng, bệnh loãng xương, bệnh dạ dày - ruột, bệnh tự miễn, bệnh viêm và các bệnh thuộc hệ thống thần kinh trung ương hoặc ngoại biên, đặc biệt là trong điều trị bệnh hen, bệnh viêm mũi dị ứng, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm da dị ứng, bệnh lupus ban đỏ (SLE) và COPD, đặc biệt vì tất cả các hợp chất theo sáng chế đều thể hiện các khả năng mong muốn sau:

- khả năng ức chế SYK cao (được phản ánh bằng các giá trị IC_{50} "thấp" đối với việc ức chế SYK)
- khả năng ức chế kinaza Aurora B rất thấp (được phản ánh bằng các giá trị IC_{50} "cao" đối với việc ức chế AURB)

- khả năng ức chế kinaza FLT-3 thấp (được phản ánh bằng các giá trị IC_{50} "cao" đối với việc ức chế FLT-3)
- khả năng ức chế kinaza GSK3β thấp (được phản ánh bằng các giá trị IC_{50} "cao" đối với việc ức chế GSK3β)

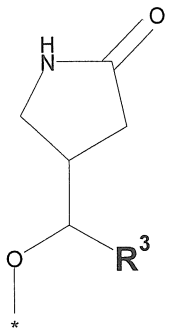
Dấu hiệu này hoàn toàn bất ngờ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, vì các hợp chất có công thức 1 và 1' theo sáng chế có một số khác biệt về mặt cấu trúc quan trọng so với hợp chất đã biết trước đây trong lĩnh vực. Ví dụ, các hợp chất có công thức 1 và 1' theo sáng chế khác với các hợp chất 1,6-naphtyridin, quinolon, pyrido[3,4-b]pyrazin, imidazopyrimidin và triazolopyrimidin đã biết trước đây ở chỗ, chúng kết hợp các dấu hiệu sau:

- tất cả các hợp chất này đều có những thay đổi cơ bản khác nhau ở hệ vòng dị vòng thơm hai vòng trung tâm (ví dụ, những thay đổi cơ bản dẫn đến hợp chất benzopyrazol, v.v.)
- tất cả các hợp chất này đều có sự thế nhóm metyl gắn với vị trí E trong công thức 1 và /hoặc 1' và
- tất cả các hợp chất này đều có gốc có công thức T:



T,

tốt hơn là gốc có công thức T':

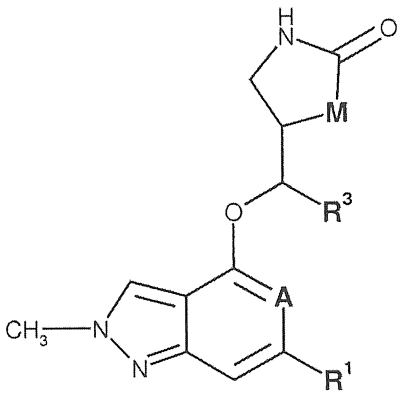


T'.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất heteroaryl được thế và dược phẩm chứa hợp chất này.

Cụ thể hơn, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1:



1,

trong đó:

A được chọn từ nhóm bao gồm N và CH;

và trong đó:

M được chọn từ nhóm bao gồm $-CH_2-$, -O-, -NH- và $-N(C_{1-4}\text{-alkyl})-$;

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm metyl và etyl;

và trong đó:

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm:

C_{6-10}-aryl, Het và Hetaryl;

gốc này tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế Z,

trong đó mỗi một Z là một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

-OH, oxo, -CN, halogen, -C_{1-6}-alkyl, -O-C_{1-6}-alkyl, -C_{1-6}-haloalkyl, xycloalkyl 3 đến 7 cạnh, Het, Hetaryl, -CO-N(CH_3)$_2$, -CO-NHCH_3, -CO-NH_2, -(C_{1-3}-alkylen)-O-(C_{1-3}-alkyl), -O-Het,

gốc này tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế X,

trong đó mỗi một X được chọn từ nhóm bao gồm halogen, -OH, oxo, -C_{1-4}-alkyl, -O-C_{1-4}-alkyl, -C_{1-4}-haloalkyl, -O-(C_{1-4}-alkylen)-Het, Het, Hetaryl, -NH_2, -NH(CH_3), -N(CH_3)$_2$,

trong đó phần tử thế X tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế của nhóm được chọn từ oxo, -OH, halogen và C_{1-3}-alkyl,

và trong đó:

Het được chọn từ nhóm bao gồm:

dị vòng một vòng 5 đến 6 cạnh có 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại mà mỗi nguyên tử độc lập với nhau được chọn từ N, S và O,

và dị vòng hai vòng 9 đến 11 có 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại mà mỗi nguyên tử độc lập với nhau được chọn từ N, S và O;

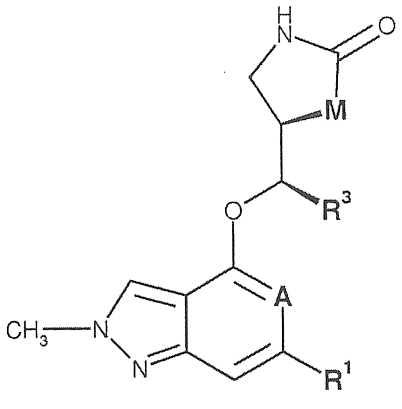
Hetaryl được chọn từ nhóm bao gồm:

dị vòng thơm một vòng 5 đến 6 cạnh có 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại mà mỗi nguyên tử độc lập với nhau được chọn từ N, S và O;

và dị vòng thơm hai vòng 9 đến 11 cạnh có 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại mà mỗi nguyên tử độc lập với nhau được chọn từ N, S và O;

và muối dược dụng của các hợp chất nêu trên.

Theo một phương án ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1' nêu trên:



1',

trong đó các gốc A, Het, Hetaryl, R^1 và R^3 được xác định như ở trên,

và muối dược dụng của các hợp chất nêu trên.

Theo một phương án ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1 hoặc có công thức 1' nêu trên, trong đó:

M là $-CH_2-$;

và trong đó:

R^3 là metyl;

và trong đó:

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm:

phenyl, Het và Hetaryl;

gốc này tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế Z,

trong đó mỗi một Z là một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

-OH, oxo, -CN, halogen, $-C_{1-6}$-alkyl, $-O-C_{1-6}$-alkyl, $-C_{1-6}$-haloalkyl, xycloalkyl 3 đến 7 cạnh, Het, Hetaryl, $-CO-N(CH_3)_2$, $-CO-NHCH_3$, $-CO-NH_2$, $-(C_{1-3}$-alkylen$)-O-(C_{1-3}$-alkyl), -O-Het,

gốc này tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế X,

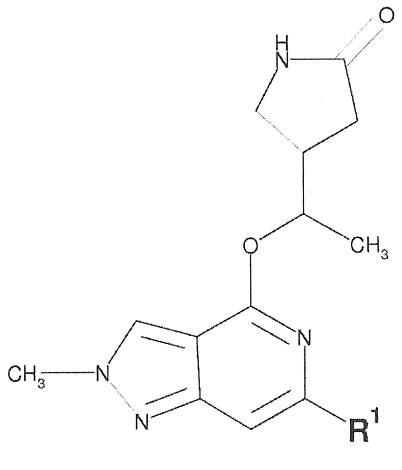
trong đó mỗi một X được chọn từ nhóm bao gồm halogen, oxo, $-C_{1-4}$-alkyl, $-O-C_{1-4}$-alkyl, $-C_{1-4}$-haloalkyl, $-O-(C_{1-4}$-alkylen$)$-Het, Het, Hetaryl, $-NH_2$,

trong đó phần tử thế X tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế của nhóm

được chọn từ oxo, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl và tert-butyl,

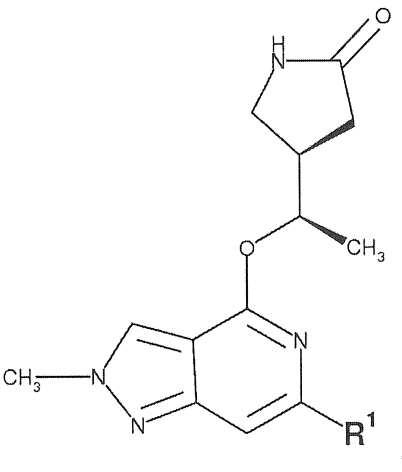
và muối dược dụng của các hợp chất nêu trên.

Theo một phương án ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1a nêu trên:



1a,

hoặc có công thức 1a',



1a',

trong đó:

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm:

phenyl, Het và Hetaryl;

gốc này tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế Z,

trong đó mỗi một Z là một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

-OH, oxo, -CN, halogen, -C_{1-6}-alkyl, -O-C_{1-6}-alkyl, -C_{1-6}-haloalkyl, xycloalkyl 3 đến 7 cạnh, Het, Hetaryl, -CO-$N(CH_3)_2$, -CO-$NHCH_3$, -CO-NH_2, -(C_{1-3}-alkylen)-O-(C_{1-3}-

alkyl), -O-Het,

gốc này tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế X,

trong đó mỗi một X được chọn từ nhóm bao gồm halogen, oxo, -C_{1-4}-alkyl, -O-C_{1-4}-alkyl, -C_{1-4}-haloalkyl, -O-(C_{1-4}-alkylen)-Het, Het, Hetaryl, -NH_2,

trong đó phần tử thế X tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế của nhóm được chọn từ oxo, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl và tert-butyl,

và muối dược dụng của các hợp chất nêu trên.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1a hoặc có công thức 1a' nêu trên, trong đó R^1 là:

a) được chọn từ nhóm bao gồm Het và Hetaryl;

gốc này tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế Z,

trong đó mỗi một Z là một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm -OH, oxo, -CN, halogen, -C_{1-6}-alkyl, -O-C_{1-6}-alkyl, -C_{1-6}-haloalkyl, xycloalkyl 3 đến 7 cạnh, Het, Hetaryl, -CO-$N(CH_3)_2$, -CO-$NHCH_3$, -CO-NH_2, -(C_{1-3}-alkylen)-O-(C_{1-3}-alkyl), -O-Het,

gốc này tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế X,

trong đó mỗi một X được chọn từ nhóm bao gồm halogen, oxo, -C_{1-4}-alkyl,

-O-C_{1-4}-alkyl, -C_{1-4}-haloalkyl, -O-(C_{1-4}-alkylen)-Het, Het, Hetaryl, -NH_2,

trong đó phần tử thế X tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế của nhóm được chọn từ oxo, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl và tert-butyl,

hoặc trong đó R^1 là:

b) phenyl,

gốc này tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế Z,

trong đó mỗi một Z là một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm, -CN, halogen, -C_{1-6}-alkyl, -(C_{1-3}-alkylen)-Hetaryl, -(C_{1-3}-alkylen)-Het, -C_{1-6}-haloalkyl, xycloalkyl 3 đến 7 cạnh, Het, Hetaryl,

gốc này tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế X,

trong đó mỗi một X được chọn từ nhóm bao gồm halogen, oxo và -C_{1-4}-alkyl,

và muối dược dụng của các hợp chất nêu trên.

Theo một phương án ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1a hoặc có công thức 1a' nêu trên, trong đó:

R^1 là:

dị vòng thơm một vòng 5 đến 6 cạnh có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại mà mỗi nguyên tử độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S,

hoặc dị vòng thơm hai vòng 9 đến 11 cạnh có 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại mà mỗi nguyên tử độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S,

trong đó gốc R^1 này được gắn với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử C hoặc thông qua nguyên tử N và tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế Z,

trong đó mỗi một Z là một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

-OH, oxo, -CN, halogen, -metyl, -etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, -O-C_{1-6}-alkyl, -C_{1-6}-haloalkyl, xycloalkyl 3 đến 7 cạnh, Het, Hetaryl, -CO-N(CH_3)$_2$, -CO-NHCH_3, -CO-NH_2, -(C_{1-3}-alkylen)-O-(C_{1-3}-alkyl), -O-Het,

gốc này tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế X,

trong đó mỗi một X được chọn từ nhóm bao gồm halogen, oxo, -C_{1-4}-alkyl, -O-C_{1-4}-alkyl, -C_{1-4}-haloalkyl, -O-(C_{1-4}-alkylen)-Het, Het, Hetaryl, -NH_2,

trong đó phần tử thế X tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế của nhóm được chọn từ oxo, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl và tert-butyl,

và muối dược dụng của các hợp chất nêu trên.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1a hoặc công thức 1a' nêu trên, trong đó:

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiophenyl, furanyl, pyrazolopyridinyl, indazolyl, thiazolyl, imidazo-pyridinyl và indolyl,

trong đó gốc R^1 này được gắn với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử C hoặc

thông qua nguyên tử N và tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế Z,

trong đó mỗi một Z là một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

-OH, oxo, -CN, halogen, -metyl, -etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, -O-metyl, -O-etyl, O-propyl, O-butyl, -C_{1-3}-haloalkyl, xycloalkyl 3, 4, 5 hoặc 6 cạnh, Het, Hetaryl, -CO-N(CH_3)$_2$, -CO-NHCH$_3$, -CO-NH$_2$, -(C_{1-3}-alkylen)-O-(C_{1-3}-alkyl), -O-Het,

gốc này tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế X,

trong đó mỗi một X được chọn từ nhóm bao gồm halogen, oxo, -C_{1-4}-alkyl, -O-C_{1-4}-alkyl, -C_{1-4}-haloalkyl, -O-(C_{1-4}-alkylen)-Het, Het, Hetaryl, -NH$_2$,

trong đó phần tử thế X tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế của nhóm được chọn từ oxo, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl và tert-butyl,

và muối dược dụng của các hợp chất nêu trên.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thưc 1a hoặc có công thức 1a' nêu trên, trong đó:

R^1 là phenyl,

gốc này tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế Z,

trong đó mỗi một Z là một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm

-OH, oxo, -CN, halogen, -C_{1-6}-alkyl, -O-C_{1-6}-alkyl, -C_{1-6}-haloalkyl, xycloalkyl 3 đến 7 cạnh, Het, Hetaryl, -CO-N(CH_3)$_2$, -CO-NHCH$_3$, -CO-NH$_2$, -(C_{1-3}-alkylen)-O-(C_{1-3}-alkyl), -O-Het,

gốc này tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế X,

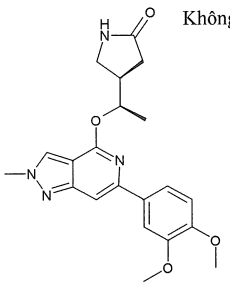
trong đó mỗi một X được chọn từ nhóm bao gồm halogen, oxo, -C_{1-4}-alkyl, -O-C_{1-4}-alkyl, -C_{1-4}-haloalkyl, -O-(C_{1-4}-alkylen)-Het, Het, Hetaryl, -NH$_2$,

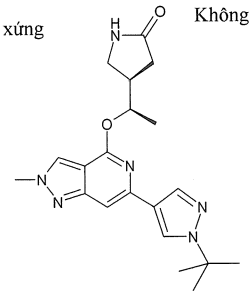
trong đó phần tử thế X tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế của nhóm được chọn từ oxo, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl và tert-butyl,

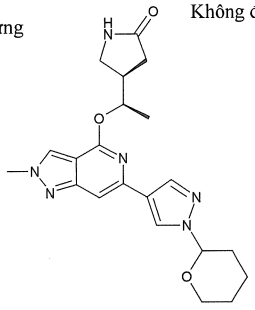
và muối dược dụng của các hợp chất nêu trên.

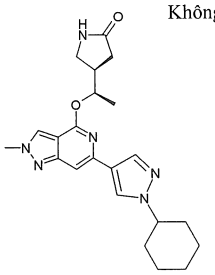
Theo phương án đặc biệt ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1a hoặc

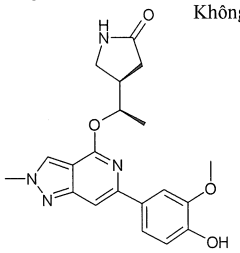
công thức 1a’ nêu trên, các hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

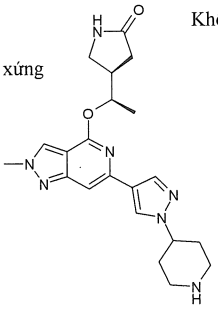
Không đối xứng  ,

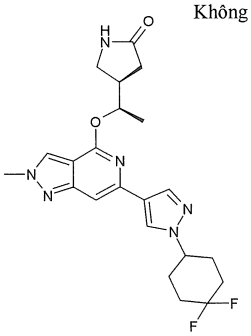
Không đối xứng  ,

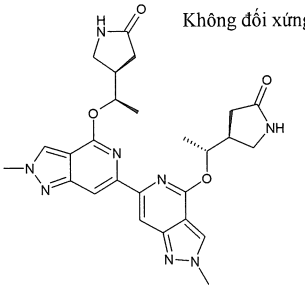
Không đối xứng 

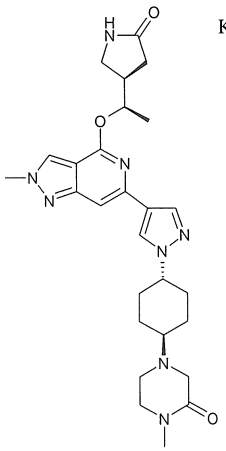
Không đối xứng  ,

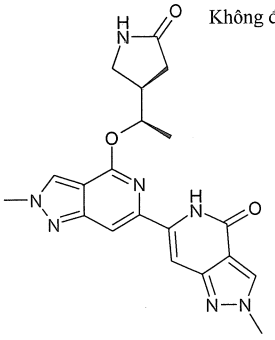
Không đối xứng  ,

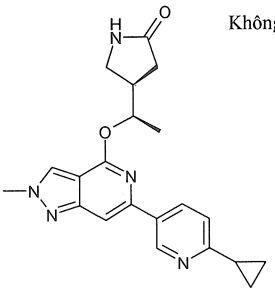
Không đối xứng  ,

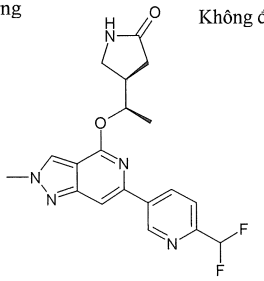
Không đối xứng  ,

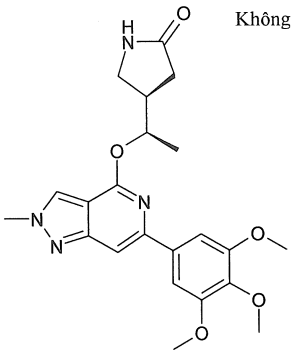
Không đối xứng  ,

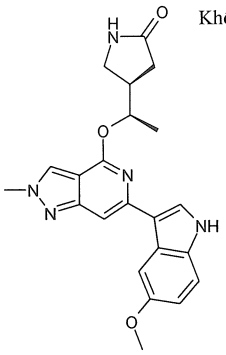
Không đối xứng  ,

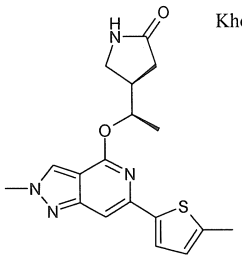
Không đối xứng  ,

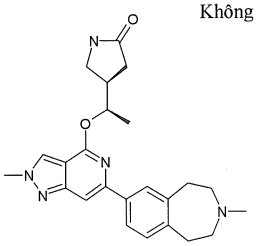
Không đối xứng  ,

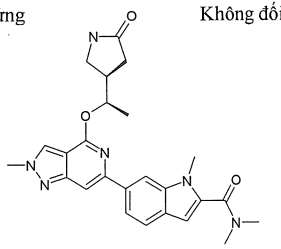
Không đối xứng  ,

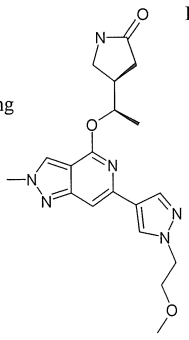
Không đối xứng  ,

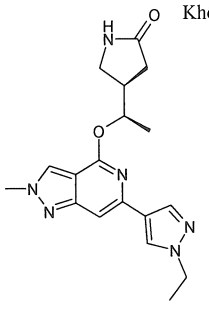
Không đối xứng  ,

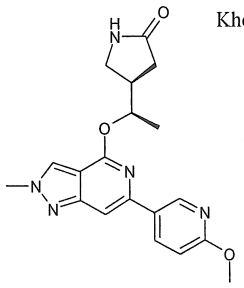
Không đối xứng  ,

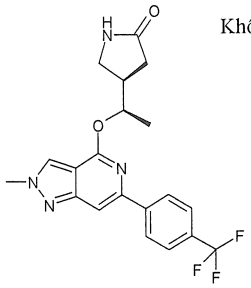
Không đối xứng  ,

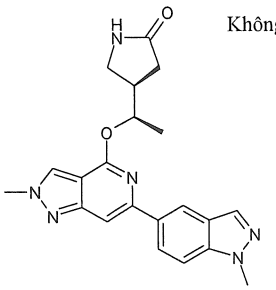
Không đối xứng  ,

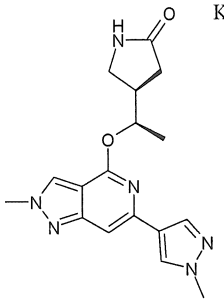
Không đối xứng  ,

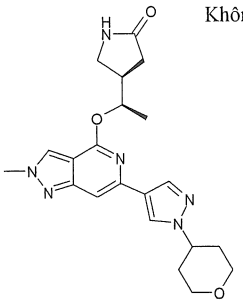
Không đối xứng  ,

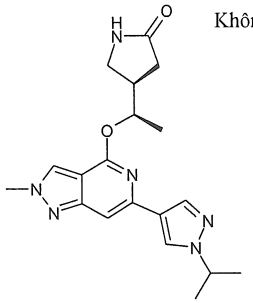
Không đối xứng  ,

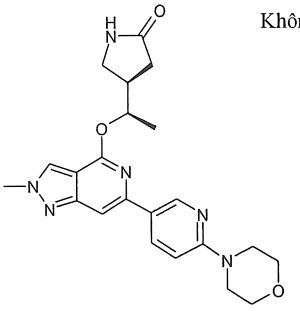
Không đối xứng  ,

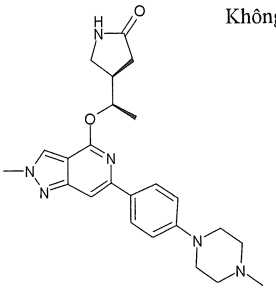
Không đối xứng  ,

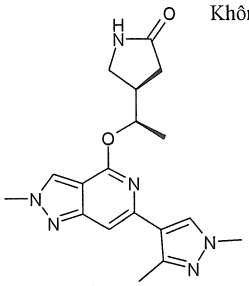
Không đối xứng  ,

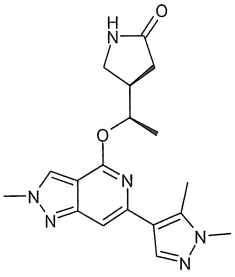
Không đối xứng  ,

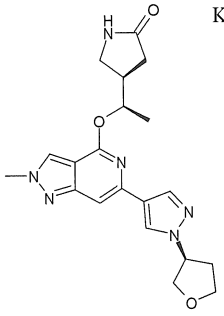
Không đối xứng  ,

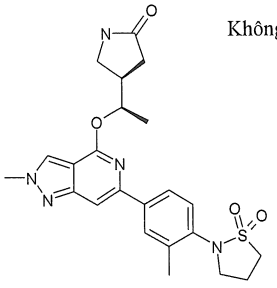
Không đối xứng  ,

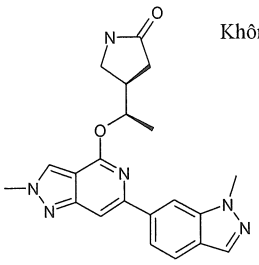
Không đối xứng  ,

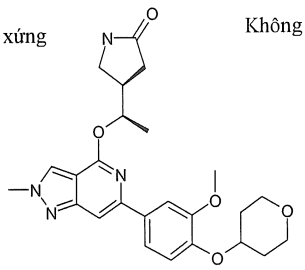
Không đối xứng  ,

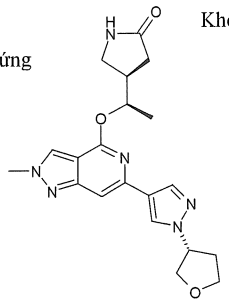
Không đối xứng  ,

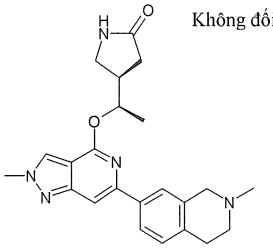
Không đối xứng  ,

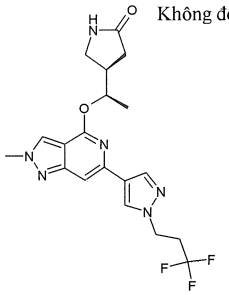
Không đối xứng  ,

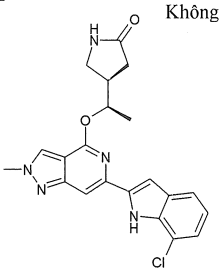
Không đối xứng  ,

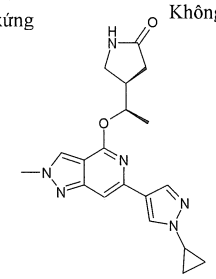
Không đối xứng  ,

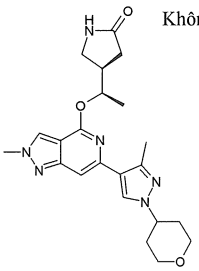
Không đối xứng  ,

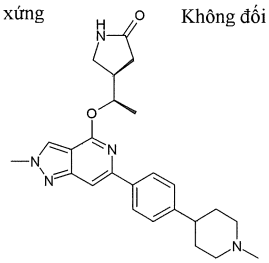

Không đối xứng ,

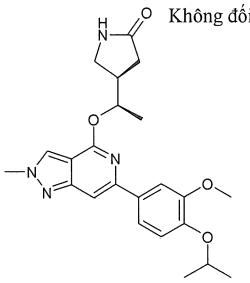

Không đối xứng ,

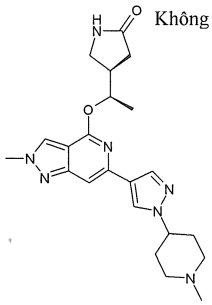

Không đối xứng ,

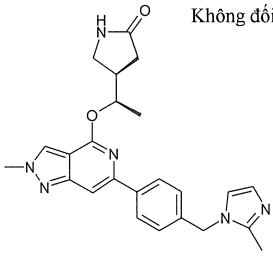

Không đối xứng ,

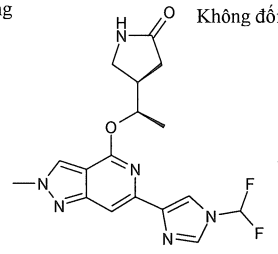

Không đối xứng ,


Không đối xứng ,


Không đối xứng ,

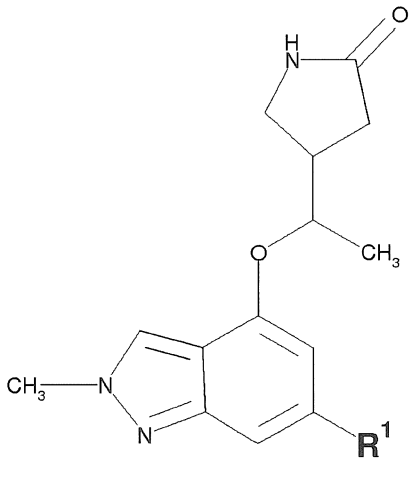

Không đối xứng ,


Không đối xứng và

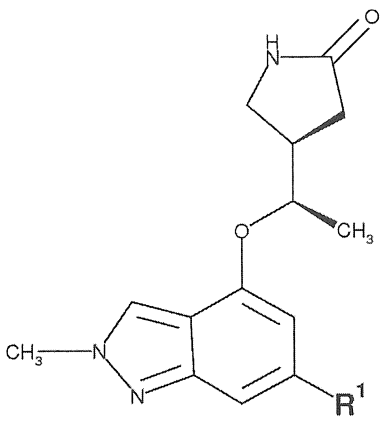

Không đối xứng ,

và muối dược dụng của các hợp chất nêu trên.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1c:


1c ,

hoặc có công thức 1c':



1c',

trong đó:

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm:

phenyl, Het và Hetaryl;

gốc này tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế Z,

trong đó mỗi một Z là một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

-OH, oxo, -CN, halogen, -C_{1-6}-alkyl, -O-C_{1-6}-alkyl, -C_{1-6}-haloalkyl, xycloalkyl 3 đến 7 cạnh, Het, Hetaryl, -CO-N(CH_3)$_2$, -CO-NHCH$_3$, -CO-NH$_2$, -(C_{1-3}-alkylen)-O-(C_{1-3}-alkyl), -O-Het,

gốc này tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế X,

trong đó mỗi một X được chọn từ nhóm bao gồm halogen, oxo, -C_{1-4}-alkyl, -O-C_{1-4}-alkyl, -C_{1-4}-haloalkyl, -O-(C_{1-4}-alkylen)-Het, Het, -NH$_2$,

trong đó phần tử thế X tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế của nhóm được chọn từ oxo, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl và tert-butyl,

và muối dược dụng của các hợp chất nêu trên.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức 1c hoặc công thức 1c' nêu trên, trong đó R^1 là

a) được chọn từ nhóm bao gồm Het và Hetaryl;

gốc này tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế Z,

trong đó mỗi một Z là một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm -OH, oxo, -CN, halogen, -C_{1-6}-alkyl, -O-C_{1-6}-alkyl, -C_{1-6}-haloalkyl, xycloalkyl 3 đến 7 cạnh,

Het, Hetaryl, -CO-N(CH_3)$_2$, -CO-NHCH$_3$, -CO-NH$_2$, -(C_{1-3}-alkylen)-O-(C_{1-3}-alkyl), -O-Het,

gốc này tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế X,

trong đó mỗi một X được chọn từ nhóm bao gồm halogen, oxo, -C_{1-4}-alkyl,

-O-C_{1-4}-alkyl, -C_{1-4}-haloalkyl, -O-(C_{1-4}-alkylen)-Het, Het, Hetaryl, -NH$_2$,

trong đó phần tử thế X tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế của nhóm được chọn từ oxo, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl và tert-butyl,

hoặc trong đó R^1 là:

b) phenyl,

gốc này tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế Z,

trong đó mỗi một Z là một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm, -CN, halogen, -C_{1-6}-alkyl, -(C_{1-3}-alkylen)-Hetaryl, -(C_{1-3}-alkylen)-Het, -C_{1-6}-haloalkyl, xycloalkyl 3 đến 7 cạnh, Het, Hetaryl,

gốc này tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế X,

trong đó mỗi một X được chọn từ nhóm bao gồm halogen, oxo và -C_{1-4}-alkyl,

và muối dược dụng của các hợp chất nêu trên.

Theo một phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất công thức 1c hoặc công thức 1c', trong đó:

R^1 là:

dị vòng thơm một vòng 5 đến 6 cạnh có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại mà mỗi nguyên tử độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S,

hoặc dị vòng thơm hai vòng 9 đến 11 cạnh có 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại mà mỗi nguyên tử độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S,

trong đó gốc R^1 này được gắn với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử C hoặc thông qua nguyên tử N và tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế Z,

trong đó mỗi một Z là một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

-OH, oxo, -CN, halogen, -metyl, -etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, -O-C_{1-6}-alkyl, -C_{1-6}-haloalkyl, xycloalkyl 3 đến 7 cạnh, Het, Hetaryl, -CO-N$(CH_3)_2$, -CO-NHCH_3, -CO-NH_2, -(C_{1-3}-alkylen)-O-(C_{1-3}-alkyl), -O-Het,

gốc này tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế X,

trong đó mỗi một X được chọn từ nhóm bao gồm halogen, oxo, -C_{1-4}-alkyl, -O-C_{1-4}-alkyl, -C_{1-4}-haloalkyl, -O-(C_{1-4}-alkylen)-Het, Het, -NH_2,

trong đó phần tử thế X tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế của nhóm được chọn từ oxo, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl và tert-butyl,

và muối dược dụng của các hợp chất nêu trên.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức 1c hoặc công thức 1c' nêu trên, trong đó:

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiophenyl, furanyl, pyrazolopyridinyl, indazolyl, thiazolyl, imidazo-pyridinyl và indolyl,

trong đó gốc R^1 này được gắn với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử C hoặc thông qua nguyên tử N và tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế Z,

trong đó mỗi một Z là một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

-OH, oxo, -CN, halogen, -metyl, -etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, -O-metyl, -O-etyl, O-propyl, O-butyl, -C_{1-3}-haloalkyl,xycloalkyl 3, 4, 5 hoặc 6 cạnh, Het, Hetaryl, -CO-N$(CH_3)_2$, -CO-NHCH_3, -CO-NH_2, -(C_{1-3}-alkylen)-O-(C_{1-3}-alkyl), -O-Het,

gốc này tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế X,

trong đó mỗi một X được chọn từ nhóm bao gồm halogen, oxo, -C_{1-4}-alkyl, -O-C_{1-4}-alkyl, -C_{1-4}-haloalkyl, -O-(C_{1-4}-alkylen)-Het, Het, -NH_2,

trong đó phần tử thế X tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế của nhóm được chọn từ oxo, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl và tert-butyl,

và muối dược dụng của các hợp chất nêu trên.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức 1c hoặc công thức 1c' nêu trên, trong đó:

R^1 là phenyl,

gốc này tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế Z,

trong đó mỗi một Z là một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

-OH, oxo, -CN, halogen, -C_{1-6}-alkyl, -O-C_{1-6}-alkyl, -C_{1-6}-haloalkyl, xycloalkyl 3 đến 7 cạnh, Het, Hetaryl, -CO-N(CH_3)$_2$, -CO-NHCH_3, -CO-NH_2, -(C_{1-3}-alkylen)-O-(C_{1-3}-alkyl), -O-Het,

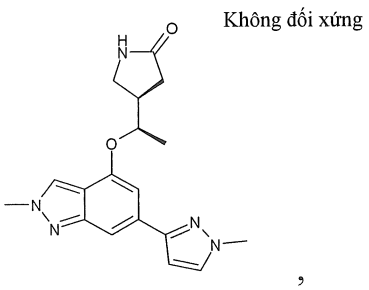
gốc này tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế X,

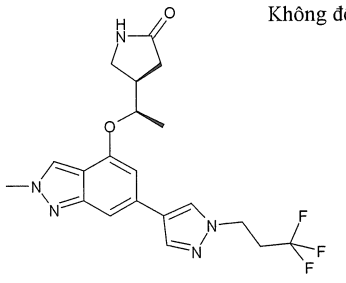
trong đó mỗi một X được chọn từ nhóm bao gồm halogen, oxo, -C_{1-4}-alkyl, -O-C_{1-4}-alkyl, -C_{1-4}-haloalkyl, -O-(C_{1-4}-alkylen)-Het, Het, -NH_2,

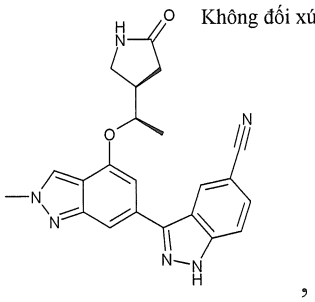
trong đó phần tử thế X tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế của nhóm được chọn từ oxo, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl và tert-butyl,

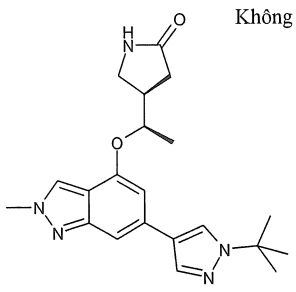
và muối dược dụng của các hợp chất nêu trên.

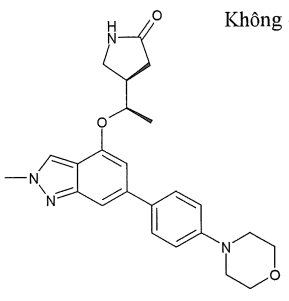
Theo phương án đặc biệt ưu tiên, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức 1c hoặc công thức 1c' nêu trên, các công thức này được chọn từ nhóm bao gồm:

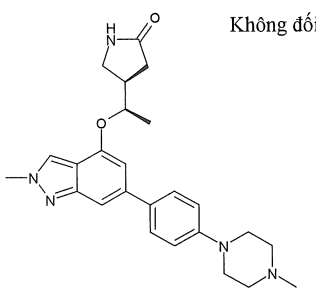

Không đối xứng ,


Không đối xứng ,


Không đối xứng ,


Không đối xứng ,

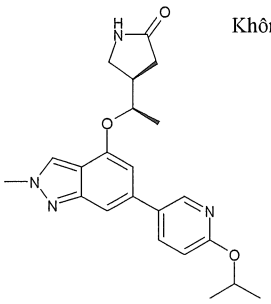

Không đối xứng ,

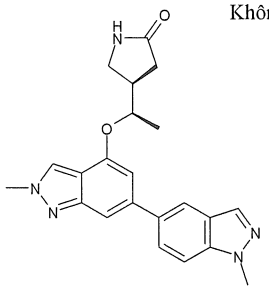

Không đối xứng ,

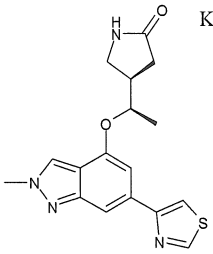
Không đối xứng

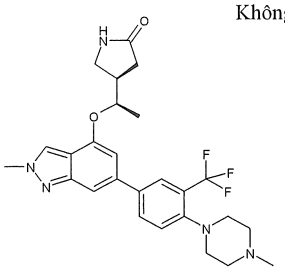
Không đối xứng

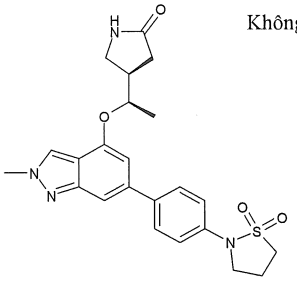
Không đối xứng

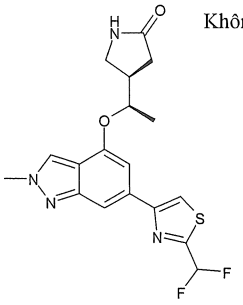
Không đối xứng  ,

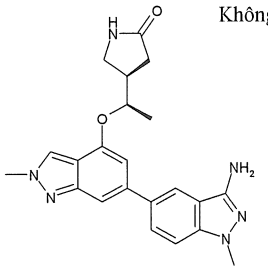
Không đối xứng  ,

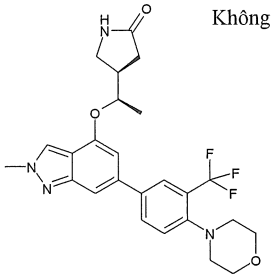
Không đối xứng  ,

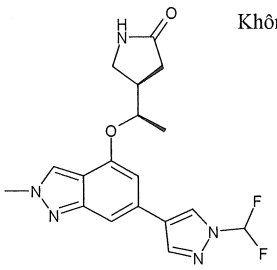
Không đối xứng  ,

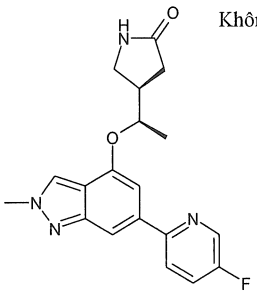
Không đối xứng  ,

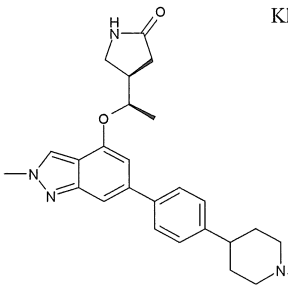
Không đối xứng  ,

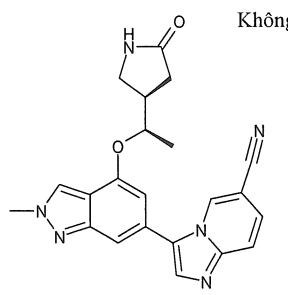
Không đối xứng  ,

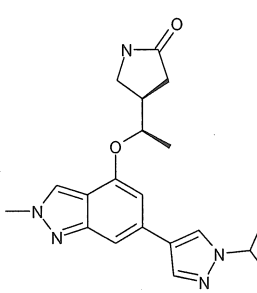
Không đối xứng  ,

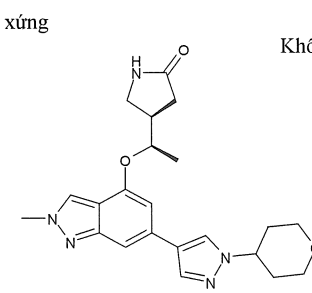
Không đối xứng  ,

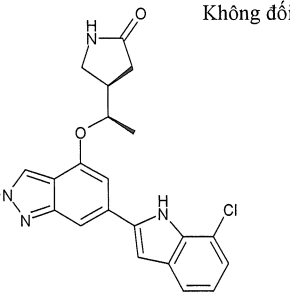
Không đối xứng  ,

Không đối xứng  ,

Không đối xứng  ,

Không đối xứng  ,

Không đối xứng  ,

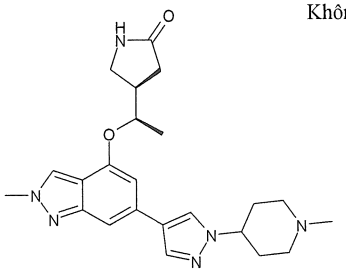
Không đối xứng  ,

Không đối xứng ,

Không đối xứng ,

Không đối xứng , và

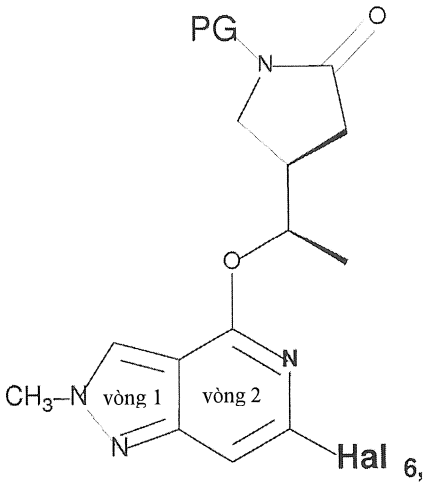
Không đối xứng



,

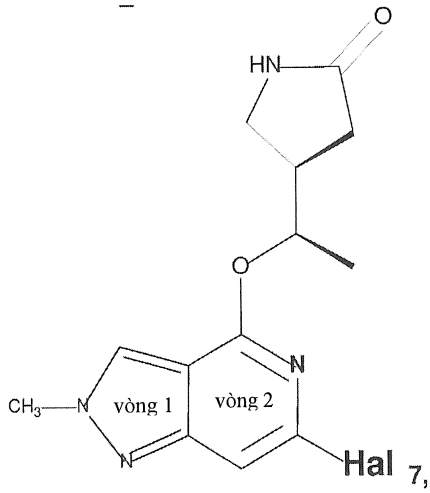
và muối dược dụng của các hợp chất nêu trên.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất trung gian được chọn từ nhóm bao gồm công thức 6:



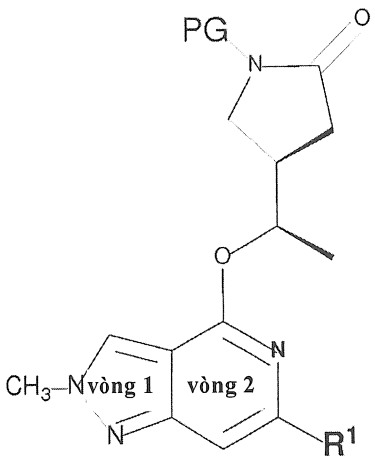
6,

hợp chất có công thức 7:



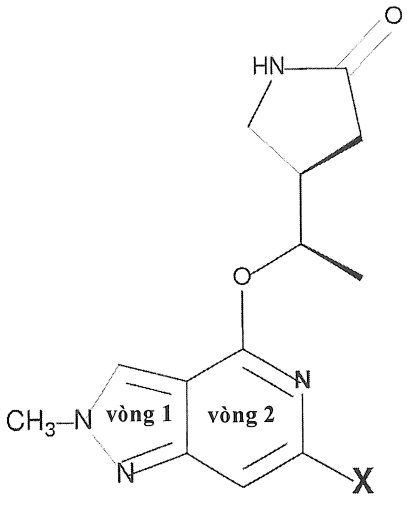
7,

hợp chất có công thức 8:



8,

và hợp chất có công thức 11:

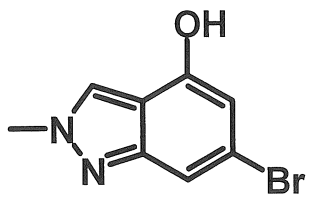


11

trong đó R^1 như được xác định ở trên hoặc như được xác định trong điểm yêu cầu bảo hộ 1 và trong đó Hal là Cl hoặc Br

và trong đó PG là nhóm bảo vệ được chọn từ nhóm bao gồm benzyl, 1-phenyletyl, 1-(4-metoxyphenyl)etyl.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất trung gian được chọn từ hợp chất có công thức 10.2:



10.2.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất một trong số các hợp chất có công thức 1

hoặc 1' nêu trên (hoặc công thức phụ bất kỳ trong số các công thức phụ 1a, 1a', 1c, 1c') để điều trị bệnh mà bệnh này có thể được điều trị bằng cách ức chế enzym SYK.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất một trong số các hợp chất có công thức 1 hoặc 1' nêu trên (hoặc công thức phụ bất kỳ trong số các công thức phụ 1a, 1a', 1c, 1c') để điều trị bệnh được chọn từ nhóm bao gồm bệnh viêm mũi dị ứng, bệnh hen, COPD, hội chứng suy hô hấp cấp ở người lớn, viêm phế quản, bệnh u lymphô tế bào B, viêm da và viêm da tiếp xúc, bệnh viêm da dị ứng, viêm mũi - kết mạc dị ứng, bệnh viêm khớp dạng thấp, hội chứng kháng phospholipit, bệnh Berger, hội chứng Evans, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh viêm cầu thận dựa vào kháng thể dị ứng, bệnh giảm bạch cầu hạt, hội chứng Goodpasture, bệnh viêm gan, ban dị ứng Henoch-Schönlein, bệnh viêm mạch máu quá mẫn, bệnh thiếu máu tan máu miễn dịch, bệnh thiếu máu tan máu tự miễn, ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự miễn, hội chứng Kawasaki, bệnh viêm kết mạc dị ứng, bệnh lupus ban đỏ, bệnh viêm thận lupus, bệnh u lymphô tế bào vỏ, bệnh giảm bạch cầu trung tính, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ không mang tính gia đình, bệnh xơ cứng động mạch, bệnh Crohn, bệnh đa xơ cứng, bệnh nhược cơ nặng, bệnh loãng xương, các bệnh tiêu xương, bệnh thiếu xương, bệnh vẩy nến, hội chứng Sjögren, bệnh xơ cứng bì, bệnh u lymphô tế bào T, bệnh mày đay / phù mạch, bệnh u hạt của Wegener và bệnh tiêu chảy mỡ.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức 1 hoặc 1' nêu trên (hoặc có công thức phụ bất kỳ trong số các công thức phụ 1a, 1a', 1c, 1c') để điều trị bệnh được chọn từ nhóm bao gồm bệnh hen, COPD, bệnh viêm mũi dị ứng, hội chứng suy hô hấp cấp ở người lớn, viêm phế quản, bệnh viêm da dị ứng, viêm da tiếp xúc, ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự miễn, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh lupus ban đỏ, bệnh viêm thận lupus và viêm mũi - kết mạc dị ứng.

Theo khía cạnh đặc biệt ưu tiên khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức 1 hoặc 1' nêu trên (hoặc có công thức phụ bất kỳ trong số các công thức phụ 1a, 1a', 1c, 1c') để điều trị bệnh được chọn từ nhóm bao gồm bệnh hen, COPD, bệnh viêm mũi dị ứng, bệnh viêm da dị ứng, bệnh lupus ban đỏ, bệnh viêm thận lupus và bệnh viêm khớp dạng thấp.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất

có công thức 1 hoặc 1' nêu trên (hoặc có công thức phụ bất kỳ trong số các công thức phụ 1a, 1a', 1c, 1c') và tá dược dược dụng.

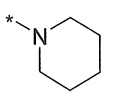
Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất có công thức 1 hoặc 1' nêu trên (hoặc có công thức phụ bất kỳ trong số các công thức phụ 1a, 1a', 1c, 1c') kết hợp với một hoạt chất được chọn từ nhóm bao gồm các chất kháng cholin, chất hướng giao cảm betamimetic, corticosteroit, chất ức chế PDE4, chất ức chế EGFR, chất đối kháng LTD4, chất ức chế CCR3, chất ức chế iNOS, chất đối kháng CRTH2, chất ức chế enzym HMG-CoA reductaza và NSAID.

Mô tả chi tiết sáng chế

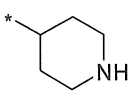
Thuật ngữ và các định nghĩa được sử dụng

Trừ khi được quy định theo cách khác, tất cả các phần tử thế là độc lập với nhau. Ví dụ, nếu như nhiều nhóm C_{1-6}-alkyl là các phần tử thế có thể tại một nhóm, ví dụ trong trường hợp ba phần tử thế, thì C_{1-6}-alkyl độc lập với nhau có thể là metyl, *n*-propyl và *tert*-butyl.

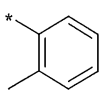
Trong phạm vi của đơn sáng chế, theo định nghĩa về các phần tử thế có thể, các phần tử thế này cũng có thể được trình bày ở dạng một cấu trúc. Ký hiệu (*) trong cấu trúc của phần tử thế cần được hiểu có nghĩa là điểm liên kết với phần còn lại của phân tử. Ngoài ra, nguyên tử của phần tử thế tiếp sau điểm liên kết được hiểu có nghĩa là nguyên tử ở vị trí số 1. Do đó, ví dụ các nhóm N-piperidinyl (I), 4-piperidinyl (II), 2-tolyl (III), 3-tolyl (IV) và 4-tolyl (V) được trình bày như sau:



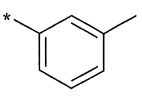
I



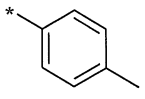
II



III

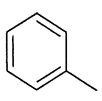


IV



V

Nếu như không có ký hiệu (*) trong cấu trúc của phần tử thế, thì mỗi một nguyên tử hydro có thể được loại ra tại phần tử thế và do đó, hóa trị giải phóng ra có thể dùng làm vị trí gắn kết với phần còn lại của phân tử. Do đó, ví dụ, nhóm VI


VI

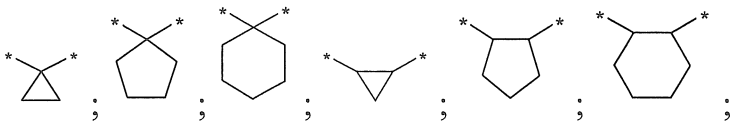
có thể là 2-tolyl, 3-tolyl, 4-tolyl và benzyl.

Khác với ký hiệu * trong phạm vi của đơn sáng chế, ký hiệu X_1 cũng được hiểu là điểm liên kết của nhóm R^1 với cấu trúc có công thức 1 và X_2 là điểm liên kết của nhóm R^2 với cấu trúc có công thức 1.

Thuật ngữ "C_{1-6}-alkyl" (bao gồm cả nhóm mà nó là một phần của các nhóm khác) có nghĩa là nhóm alkyl phân nhánh và không phân nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon và thuật ngữ "C_{1-3}-alkyl" có nghĩa là nhóm alkyl phân nhánh và không phân nhánh có 1 đến 3 nguyên tử cacbon. Do đó, "C_{1-4}-alkyl" biểu thị nhóm alkyl phân nhánh và không phân nhánh có 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Nhóm alkyl có 1 đến 4 nguyên tử cacbon là được ưu tiên. Ví dụ về nhóm này bao gồm: metyl, etyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, *n*-pentyl, *iso*-pentyl, *neo*-pentyl hoặc hexyl. Những chữ viết tắt Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, *i*-Bu, *t*-Bu, v.v., tùy ý cũng có thể được sử dụng cho các nhóm nêu trên. Trừ khi được quy định theo cách khác, các định nghĩa propyl, butyl, pentyl và hexyl bao gồm tất cả dạng đồng phân có thể của các nhóm mong muốn. Do đó, ví dụ, propyl bao gồm *n*-propyl và *iso*-propyl, butyl bao gồm *iso*-butyl, *sec*-butyl và *tert*-butyl, v.v.

Thuật ngữ "C_{1-6}-alkylen" (bao gồm cả nhóm mà nó là một phần của các nhóm khác) có nghĩa là nhóm alkylen phân nhánh và không phân nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon và thuật ngữ "C_{1-4}-alkylen" có nghĩa là nhóm alkylen phân nhánh và không phân nhánh có 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Nhóm alkylen có 1 đến 4 nguyên tử cacbon là được ưu tiên. Ví dụ về nhóm này bao gồm: metylen, etylen, propylen, 1-metyletylen, butylen, 1-metylpropylen, 1,1-dimetyletylen, 1,2-dimetyletylen, pentylen, 1,1-dimetylpropylen, 2,2 -dimetylpropylen, 1,2-dimetylpropylen, 1, 3-dimetylpropylen hoặc hexylen. Trừ khi được quy định theo cách khác, các định nghĩa propylen, butylen, pentylen và hexylen bao gồm tất cả dạng đồng phân có thể của các nhóm mong muốn có số lượng cacbon như nhau. Do đó, ví dụ, propyl cũng bao gồm 1-metyletylen và butylen bao gồm 1-metylpropylen, 1,1-dimetyletylen, 1,2-dimetyletylen.

Nếu như mạch cacbon được thế bởi một nhóm mà nhóm này cùng với một hoặc hai nguyên tử cacbon của mạch alkylen tạo thành vòng cacbon vòng có 3, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon, vòng này bao gồm, không kể các vòng khác, các vòng minh họa sau:



Thuật ngữ "C_{2-6}-alkenyl" (bao gồm cả nhóm mà nó là một phần của các nhóm khác) có nghĩa là nhóm alkenyl phân nhánh và không phân nhánh có 2 đến 6 nguyên tử cacbon và thuật ngữ "C_{2-4}-alkenyl" có nghĩa là nhóm alkenyl phân nhánh và không phân nhánh có 2 đến 4 nguyên tử cacbon, với điều kiện các nhóm này có ít nhất một liên kết đôi. Nhóm alkenyl có 2 đến 4 nguyên tử cacbon là được ưu tiên. Các ví dụ bao gồm: etenyl hoặc vinyl, propenyl, butenyl, pentenyl hoặc hexenyl. Trừ khi được quy định theo cách khác, các định nghĩa propenyl, butenyl, pentenyl và hexenyl bao gồm tất cả dạng đồng phân có thể của các nhóm mong muốn. Do đó, ví dụ, propenyl bao gồm 1-propenyl và 2-propenyl, butenyl bao gồm 1-, 2- và 3-butenyl, 1-metyl-1-propenyl, 1-metyl-2-propenyl v.v.

Thuật ngữ "C_{2-6}-alkenylen" (bao gồm cả nhóm mà nó là một phần của các nhóm khác) có nghĩa là nhóm alkenylen phân nhánh và không phân nhánh có 2 đến 6 nguyên tử cacbon và thuật ngữ "C_{2-4}-alkenylen" có nghĩa là nhóm alkylen phân nhánh và không phân nhánh có 2 đến 4 nguyên tử cacbon. Nhóm alkenylen có 2 đến 4 nguyên tử cacbon là được ưu tiên. Ví dụ về nhóm này bao gồm: etenylen, propenylen, 1-metyletenylen, butenylen, 1-metylpropenylen, 1,1-dimetyletenylen, 1, 2-dimetyletenylen, pentenylen, 1,1-dimetylpropenylen, 2,2-dimetylpropenylen, 1, 2-dimetylpropenylen, 1, 3-dimetylpropenylen hoặc hexenylen. Trừ khi được quy định theo cách khác, các định nghĩa propenylen, butenylen, pentenylen và hexenylen bao gồm tất cả dạng đồng phân có thể của các nhóm mong muốn có số lượng cacbon như nhau. Do đó, ví dụ, propenyl cũng bao gồm 1-metyletenylen và butenylen bao gồm 1-metylpropenylen, 1, 1-dimetyletenylen, 1, 2-dimetyletenylen.

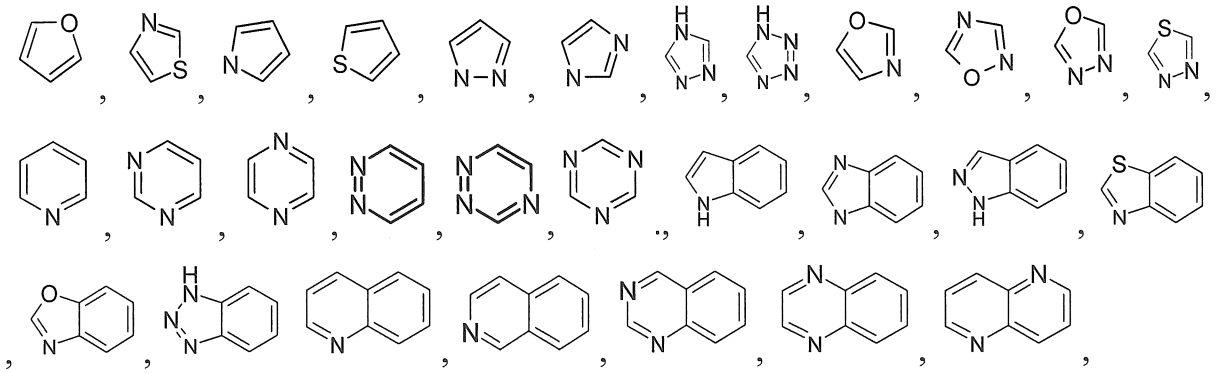
Thuật ngữ "aryl" (bao gồm cả các nhóm mà là một phần của các nhóm khác) có nghĩa là các hệ vòng thơm có 6 hoặc 10 nguyên tử cacbon. Các ví dụ bao gồm: phenyl hoặc naphtyl, nhóm aryl được ưu tiên là phenyl. Trừ khi được quy định theo cách khác, các nhóm thơm có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ trong số metyl, etyl, *iso*-propyl, *tert*-butyl, hydroxy, flo, clo, brom và iot.

Thuật ngữ "aryl-C_{1-6}-alkylen" (bao gồm cả các nhóm mà là một phần của các

nhóm khác) có nghĩa là nhóm alkylen phân nhánh và không phân nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, nhóm này được thế bằng hệ vòng thơm có 6 hoặc 10 nguyên tử cacbon. Các ví dụ bao gồm: benzyl, 1- hoặc 2-phenyletyl hoặc 1- hoặc 2-naphtyletyl. Trừ khi được quy định theo cách khác, các nhóm thơm có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ trong số metyl, etyl, *iso*-propyl, *tert*-butyl, hydroxy, flo, clo, brom và iot.

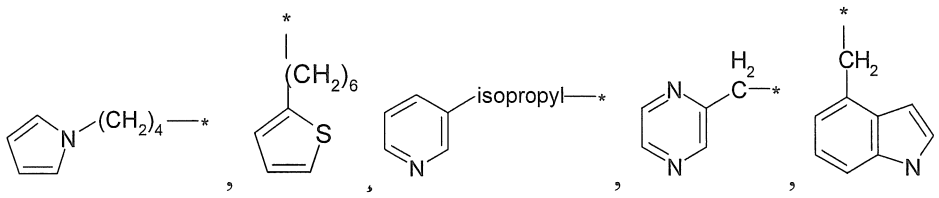
Thuật ngữ "heteroaryl-C_{1-6}-alkylen" (bao gồm cả các nhóm mà là một phần của các nhóm khác) có nghĩa là - thậm chí ngay cả các nhóm này đã được bao gồm trong "aryl-C_{1-6}-alkylen" - các nhóm alkylen phân nhánh và không phân nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, nhóm này được thế bằng heteroaryl.

Nếu không được xác định cụ thể theo cách khác, heteroaryl thuộc loại này bao gồm các nhóm dị vòng thơm 5 hoặc 6 cạnh hoặc các vòng heteroaryl hai vòng 5 đến 10 cạnh mà chúng có thể chứa một, hai, ba hoặc bốn nguyên tử khác loại được chọn từ trong số oxy, lưu huỳnh và nitơ, và chứa nhiều liên kết đôi liên hợp khiến cho hệ thơm được tạo ra. Sau đây là ví dụ về nhóm dị vòng thơm 5 hoặc 6 cạnh hoặc vòng heteroaryl hai vòng:



Trừ khi được quy định theo cách khác, các heteroaryl này có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ trong số metyl, etyl, *iso*-propyl, *tert*-butyl, hydroxy, flo, clo, brom và iot.

Sau đây là các ví dụ về heteroaryl-C_{1-6}-alkylen:

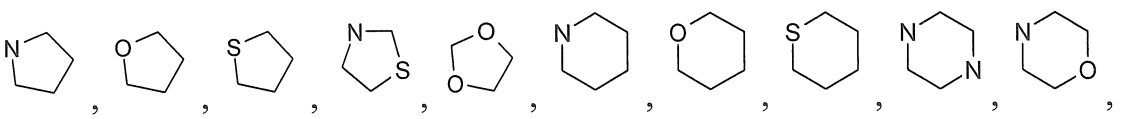


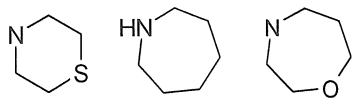
Thuật ngữ "C_{1-6}-haloalkyl" (bao gồm cả các nhóm mà là một phần của các nhóm khác) có nghĩa là nhóm alkyl phân nhánh và không phân nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, nhóm này được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen. Thuật ngữ "C_{1-4}-alkyl" có nghĩa là nhóm alkyl phân nhánh và không phân nhánh có 1 đến 4 nguyên tử cacbon, nhóm này được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen. Nhóm alkyl có 1 đến 4 nguyên tử cacbon là được ưu tiên. Các ví dụ bao gồm: CF_3, CHF_2, CH_2F, CH_2CF_3.

Thuật ngữ "C_{3-7}-xycloalkyl" (bao gồm cả các nhóm mà là một phần của các nhóm khác) có nghĩa là nhóm alkyl vòng có 3 đến 7 nguyên tử cacbon, nếu không được xác định cụ thể theo cách khác. Các ví dụ bao gồm: xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl hoặc xycloheptyl. Trừ khi được quy định theo cách khác, nhóm alkyl vòng có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ trong số metyl, etyl, *iso*-propyl, *tert*-butyl, hydroxy, flo, clo, brom và iot.

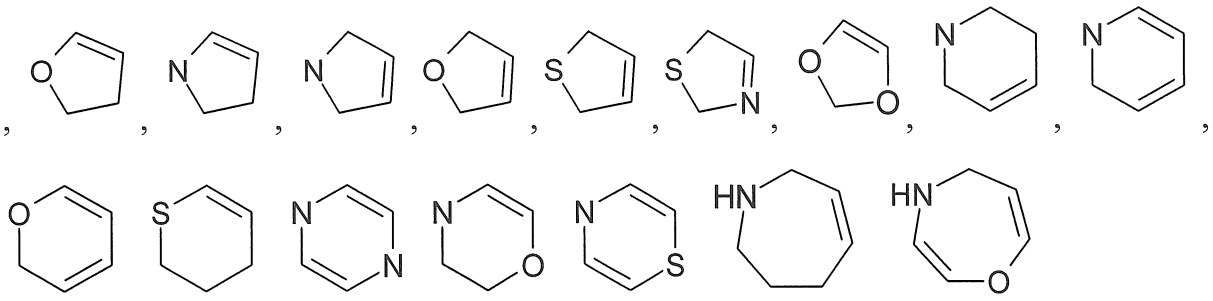
Nếu không được xác định cụ thể theo cách khác, thuật ngữ "C_{3-10}-xycloalkyl" cũng có nghĩa là nhóm alkyl một vòng có 3 đến 7 nguyên tử cacbon và cũng có nghĩa là nhóm alkyl hai vòng có 7 đến 10 nguyên tử cacbon, hoặc nhóm alkyl một vòng mà được tạo cầu bằng ít nhất một cầu C_{1-3}-cacbon.

Trừ khi được quy định theo cách khác, thuật ngữ "vòng dị vòng" hoặc "dị vòng" có nghĩa là vòng dị vòng 5, 6 hoặc 7 cạnh, no, no một phần hoặc không no mà chúng có thể chứa một, hai hoặc ba nguyên tử khác loại, được chọn từ trong số oxy, lưu huỳnh và nitơ, trong khi vòng có thể được liên kết với phân tử thông qua nguyên tử cacbon hoặc thông qua nguyên tử nitơ, nếu như có một nguyên tử này. Mặc dù được bao gồm bởi thuật ngữ "vòng dị vòng" hoặc "dị vòng", nhưng thuật ngữ "vòng dị vòng no" đề cập đến các vòng no 5, 6 hoặc 7 cạnh. Các ví dụ bao gồm:

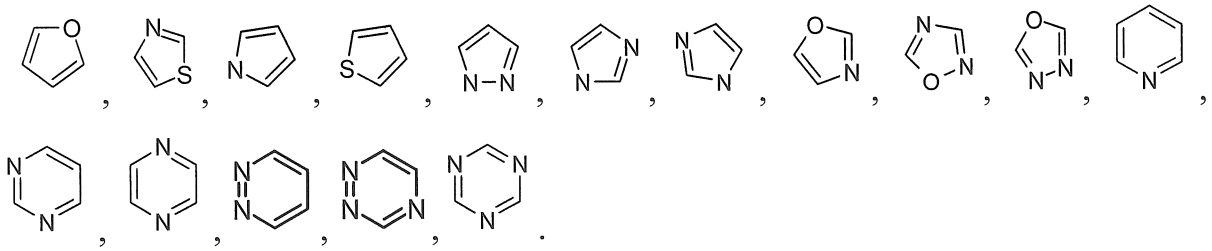




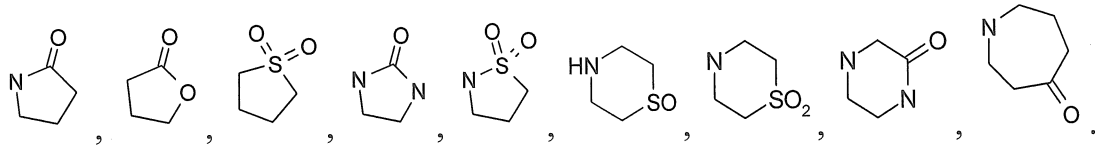
Mặc dù được bao gồm bởi thuật ngữ "vòng dị vòng" hoặc "nhóm dị vòng", nhưng thuật ngữ "nhóm dị vòng no một phần" đề cập đến các vòng 5, 6 hoặc 7 cạnh, no một phần mà có chứa một hoặc hai liên kết đôi, không có nhiều liên kết đôi được tạo ra đến mức hệ thơm được tạo ra, trừ khi được xác định cụ thể theo cách khác. Các ví dụ bao gồm:



Mặc dù được bao gồm bởi thuật ngữ "vòng dị vòng" hoặc "dị vòng", nhưng thuật ngữ "vòng dị vòng thơm", "nhóm dị vòng không no" hoặc "heteroaryl" đề cập đến các nhóm dị vòng thơm 5 hoặc 6 cạnh hoặc các vòng heteroaryl hai vòng 5 đến 10 cạnh mà chúng có thể chứa một, hai, ba hoặc bốn nguyên tử khác loại, được chọn từ trong số oxy, lưu huỳnh và nitơ, và chứa nhiều liên kết đôi liên hợp khiến cho hệ thơm được tạo ra, trừ khi không được xác định cụ thể theo cách khác. Ví dụ về nhóm dị vòng thơm 5 hoặc 6 cạnh bao gồm:

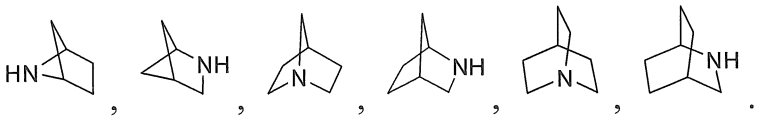


Trừ khi được nêu theo cách khác, vòng dị vòng (hoặc dị vòng) có thể được tạo ra có nhóm keto. Các ví dụ bao gồm:



Mặc dù được bao gồm bởi thuật ngữ "xycloalkyl", nhưng thuật ngữ "xycloalkyl hai vòng" thông thường để chỉ vòng cacbon hai vòng 8, 9 hoặc 10 cạnh. Các ví dụ bao gồm

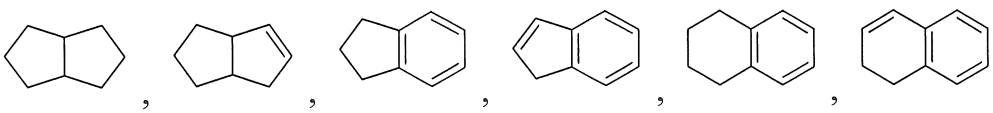
Mặc dù đã được bao gồm bởi thuật ngữ "dị vòng", nhưng thuật ngữ "dị vòng hai vòng" thường để chỉ vòng hai vòng 8, 9 hoặc 10 cạnh mà chúng có thể chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, tốt hơn 1 đến 4, tốt hơn nữa 1 đến 3, thậm chí tốt hơn nữa 1 đến 2, tốt nhất là 1 nguyên tử khác loại, được chọn từ trong số oxy, lưu huỳnh và nitơ, trừ khi không được xác định cụ thể theo cách khác. Vòng có thể được liên kết với phân tử thông qua nguyên tử cacbon của vòng hoặc thông qua nguyên tử nitơ của vòng, nếu có một nguyên tử này. Các ví dụ bao gồm:



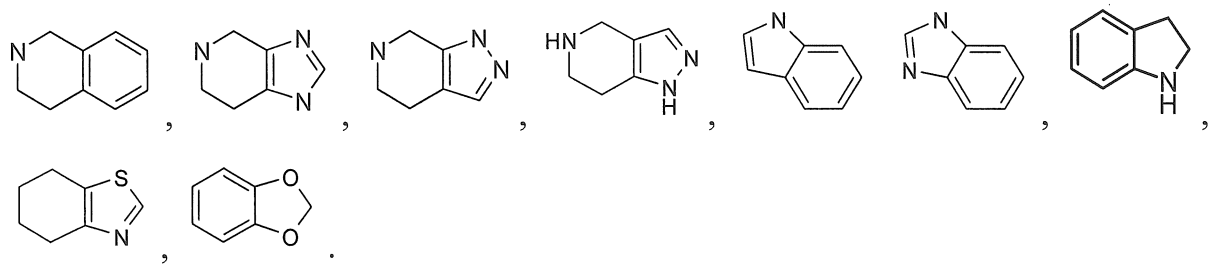
Mặc dù đã được bao gồm bởi thuật ngữ "aryl", nhưng thuật ngữ "aryl hai vòng" để chỉ vòng aryl hai vòng 5 đến 10 cạnh mà có chứa các liên kết đôi liên hợp đủ để tạo ra một hệ thơm. Một ví dụ về aryl hai vòng đó là naphtyl.

Mặc dù đã được bao gồm trong thuật ngữ "heteroaryl", nhưng thuật ngữ "heteroaryl hai vòng" để chỉ vòng heteroaryl hai vòng 5 đến 10 cạnh mà nó có thể chứa một, hai, ba hoặc bốn nguyên tử khác loại, được chọn từ trong số oxy, lưu huỳnh và nitơ, và chứa các liên kết đôi liên hợp đủ để tạo ra một hệ thơm, trừ khi được xác định cụ thể theo cách khác.

Mặc dù được bao gồm bởi thuật ngữ "xycloalkyl hai vòng" hoặc "aryl hai vòng", nhưng thuật ngữ "xycloalkyl ngưng tụ" hoặc "aryl ngưng tụ" để chỉ các vòng hai vòng, trong đó cầu phân tách các vòng để chỉ một liên kết đơn trực tiếp. Sau đây là các ví dụ về xycloalkyl hai vòng ngưng tụ:



Mặc dù được bao gồm bởi thuật ngữ "dị vòng hai vòng" hoặc "heteroaryl hai vòng", nhưng thuật ngữ "dị vòng hai vòng ngưng tụ" của "heteroaryl hai vòng ngưng tụ" để chỉ các dị vòng hai vòng 5 đến 10 cạnh mà có chứa một, hai, ba hoặc bốn nguyên tử khác loại, được chọn từ trong số oxy, lưu huỳnh và nitơ và trong đó cầu phân tách các vòng để chỉ một liên kết đơn trực tiếp. Ngoài ra, "heteroaryl hai vòng ngưng tụ" còn chứa các liên kết đôi liên hợp đủ để tạo ra một hệ thơm. Các ví dụ bao gồm pyrolizin, indol, indolizin, isoindol, indazol, purin, quinolin, isoquinolin, benzimidazol, benzofuran, benzopyran, benzothiazol, benzothiazol, benzoisothiazol, pyridopyrimidin, pteridin, pyrimidopyrimidin,



"Halogen" trong phạm vi bảo hộ của sáng chế để chỉ flo, clo, brom hoặc iot. Trừ khi được thông báo ngược lại, flo, clo và brom được xem là các halogen được ưu tiên.

Hợp chất có công thức chung 1 hoặc 1' có thể có các nhóm axit, chủ yếu là nhóm cacboxyl và/hoặc các nhóm kiềm, ví dụ như nhóm chức amino. Do đó, hợp chất có công thức chung 1 hoặc 1' có thể có mặt ở dạng các muối bên trong, như muối với axit vô cơ dược dụng như axit clohydric, axit sulphuric, axit phosphoric, axit sulphonic hoặc axit hữu cơ (ví dụ như axit maleic, axit fumaric, axit xitric, axit tartaric hoặc axit axetic) hoặc như muối với kiềm dược dụng như các kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ hydroxit hoặc cacbonat, kẽm hoặc amoni hydroxit hoặc các amin hữu cơ ví dụ như dietylamin, trietylamin, trietanolamin, không kể các hợp chất khác.

Như đã nêu ở trên, hợp chất có công thức 1 hoặc 1' có thể được chuyển đổi thành muối của chúng, nhất là việc sử dụng ở dạng dược phẩm làm muối chấp nhận được về mặt sinh lý và muối dược dụng của chúng. Một mặt, các muối này có thể có mặt ở dạng muối cộng axit chấp nhận được về mặt sinh lý và dược dụng của hợp chất có công thức 1 với các axit vô cơ hoặc axit hữu cơ. Mặc khác, hợp chất có công thức 1 hoặc 1' khi R là hydro có thể được chuyển đổi bằng cách phản ứng với các kiềm vô cơ thành muối

chấp nhận được về mặt sinh lý và dược dụng với các cation kim loại kiềm hoặc kiềm thổ làm ion đối. Muối cộng axit có thể được điều chế, ví dụ nhờ sử dụng axit clohydric, axit bromhydric, axit sulphuric, axit phosphoric, axit metansulphonic, axit axetic, axit fumaric, axit suxinic, axit lactic, axit xitric, axit tartaric hoặc axit maleic. Cũng có thể sử dụng các hỗn hợp của các axit nêu trên. Để điều chế các muối kim loại kiềm và kiềm thổ của hợp chất có công thức 1 hoặc 1', trong đó R biểu thị hydro, tốt hơn là sử dụng các hydroxit và hydrit kim loại kiềm và kiềm thổ, trong đó các hydroxit và hydrit của kim loại kiềm, đặc biệt natri và kali, là được ưu tiên, trong khi natri và kali hydroxit là đặc biệt được ưu tiên.

Hợp chất có công thức chung 1 hoặc 1' tùy ý có thể ðýợc chuyển ðổi thành muối của chúng, ðặc biệt là việc sử dụng ở dạng dýợc phẩm làm muối cộng axit dýợc dụng cùng với axit vô cõ hoặc axit hữu cõ. Ví dụ về axit thích hợp cho mục ðích này bao gồm axit suxinic, axit bromhydric, axit axetic, axit fumaric, axit maleic, axit metansulphonic, axit lactic, axit phosphoric, axit clohydric, axit sulphuric, axit tartaric hoặc axit xitric. Cũng có thể sử dụng hỗn hợp của các axit nêu trên.

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức 1 mong muốn, tùy ý ở dạng chất đồng phân quang học riêng biệt, hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh hoặc chất triệt quang riêng biệt, ở dạng chất hỗ biến cũng như ở dạng kiềm tự do hoặc các muối cộng axit tương ứng với axit dược dụng - ví dụ như muối cộng axit với các axit hydrohalogenua - ví dụ axit clohydric hoặc axit bromhydric - hoặc axit hữu cơ – ví dụ như axit oxalic, fumaric, diglycolic hoặc axit metansulphonic.

Hợp chất có công thức 1, 1a và 1c theo sáng chế tùy ý có thể có mặt ở dạng triệt quang, nhưng cũng có thể thu được ở dạng đồng phân đối ảnh tinh khiết, tức là ở dạng (R) hoặc (S). Được ưu tiên là các hợp chất với hóa học lập thể đặc trưng có công thức 1', đặc biệt là hợp chất với hóa học lập thể đặc trưng có một trong số các công thức 1a' và 1c'.

Sáng chế đề cập đến các hợp chất mong muốn, tùy ý ở dạng đồng phân quang học, đồng phân không đối quang riêng biệt, hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang, hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh hoặc chất triệt quang riêng biệt, ở dạng các chất hỗ biến cũng như ở dạng kiềm tự do hoặc các muối cộng axit tương ứng với

các axit dược dụng - ví dụ như muối cộng axit với các axit hydrohalogenua - ví dụ axit clohydric hoặc axit bromhydric - hoặc axit hữu cơ – ví dụ như axit oxalic, fumaric, diglycolic hoặc axit metansulphonic.

Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức 1 hoặc 1'tương ứng ở dạng muối dược dụng của chúng. Các muối dược dụng này của hợp chất có công thức 1 hoặc 1' cũng có thể có mặt ở dạng hydrat tương ứng của chúng (ví dụ, Monohydrat, dihydrat, v.v.) cũng như ở dạng solvat tương ứng của chúng.

Theo mục đích của sáng chế, hydrat của hợp chất theo công thức 1 hoặc 1' có nghĩa là muối kết tinh của hợp chất theo công thức 1 hoặc 1', chứa nước kết tinh.

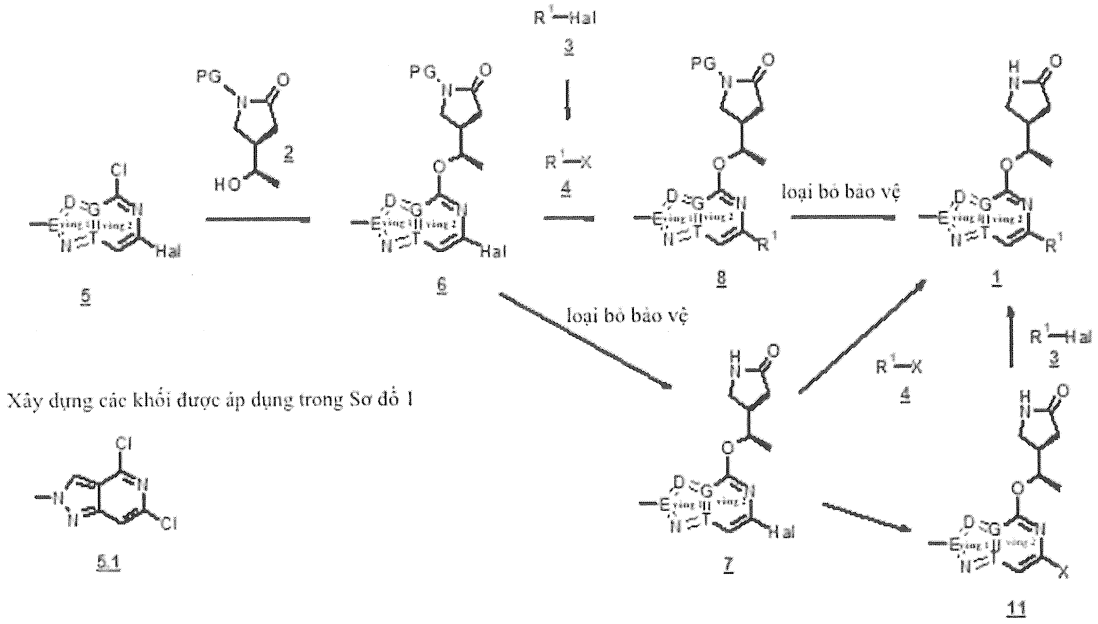
Theo mục đích của sáng chế, solvat của hợp chất theo công thức 1 hoặc 1' có nghĩa là muối kết tinh của hợp chất theo công thức 1 hoặc 1', chứa các phân tử dung môi (ví dụ, Etanol, metanol, v.v.) trong mạng lưới tinh thể.

Người có kỹ năng sẽ biết các phương pháp chuẩn để thu được các hydrat và solvat (ví dụ, tái kết tinh từ dung môi tương ứng hoặc từ nước).

Các phương pháp điều chế

Các ví dụ theo sáng chế được điều chế như được thể hiện trong các sơ đồ 1, 2 hoặc 3.

Sơ đồ 1:



D là CH,

G là C hoặc N

T là C

E là C hoặc N, tốt hơn là N

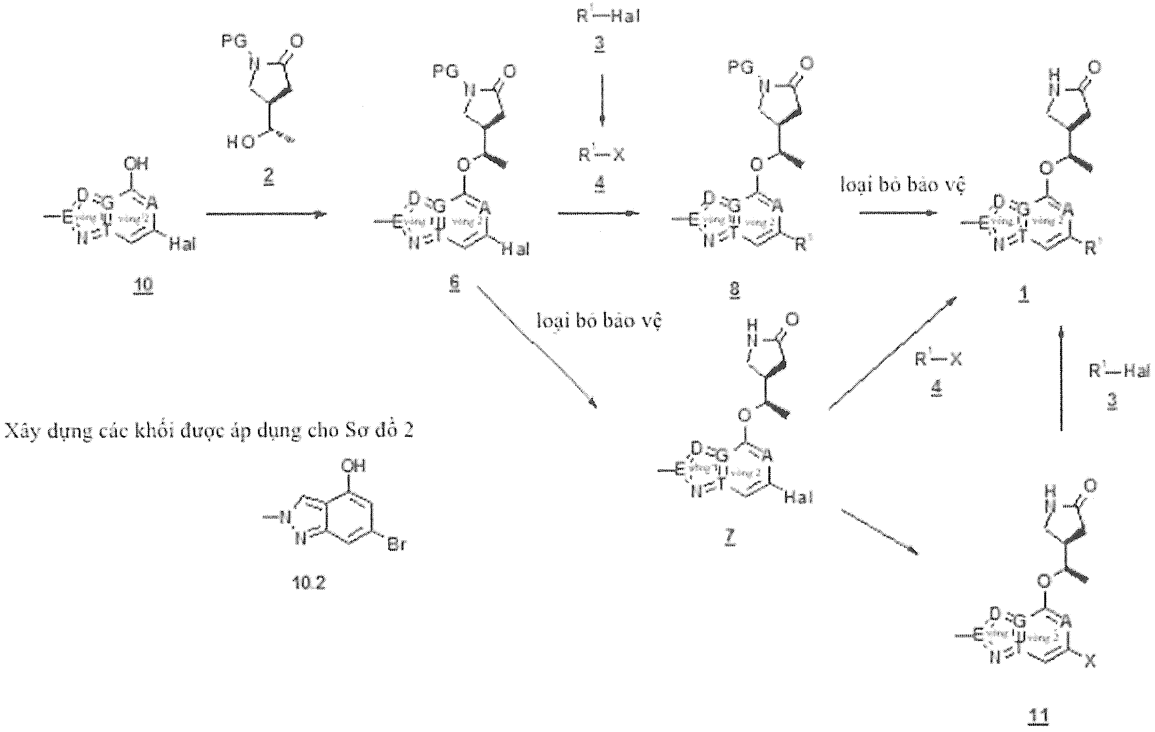
Hal là Br hoặc Cl

với X là $-B(OH)_2$, pinacol este của axit boronic, -trifloborat hoặc $-SnBu_3$

PG là nhóm bảo vệ (ví dụ, benzyl, 1-phenyletyl, 1-(4-metoxyphenyl)etyl)

và R^1 là như được xác định ở trên trong bản mô tả này.

Sơ đồ 2:



D là CH,

G là C hoặc N

T là C

E là C hoặc N, tốt hơn là N

A là CH hoặc N

Hal là Br hoặc Cl

với X là $-B(OH)_2$, pinacol este của axit boronic, -trifloborat hoặc $-SnBu_3$

PG là nhóm bảo vệ (ví dụ, benzyl, 1-phenyletyl, 1-(4-metoxyphenyl)etyl)

và R^1 là như được xác định ở trên trong bản mô tả này.

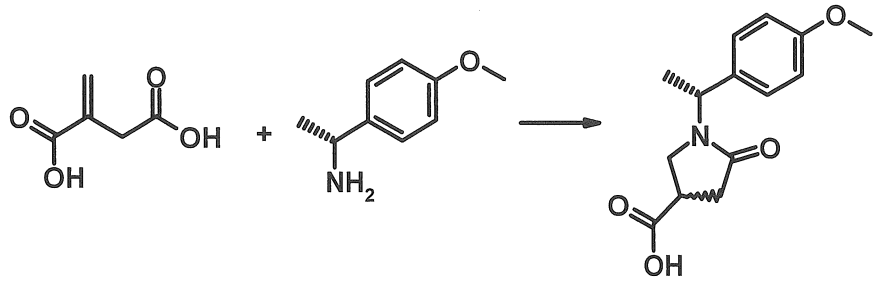
Nguyên liệu ban đầu có công thức 2, 3, 4, 5 và 10

Tổng hợp các Lactam có công thức 2 từ sơ đồ 1 và 2

Tổng hợp (R)-4-[(R)-1-hydroxyetyl]-1-[(S)-1-(4-metoxyphenyl)-etyl]-pyrolidin-2-on có công thức 2.1 trong các ví dụ 1-3, 7- 13, 17, 50- 84 và (R)-4-[(S)-1-hydroxyetyl]-1-[(S)-1-(4-metoxyphenyl)-etyl]-pyrolidin-2-on có công thức 2.2 trong các ví dụ 4-6, 14-

16, 18-49.

Bước 1: Tổng hợp axit (1´R,3R/S)-1-(1´-(4-Metoxyphenyletyl)-5-oxo-3-pyrolidin carboxylic (hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang)

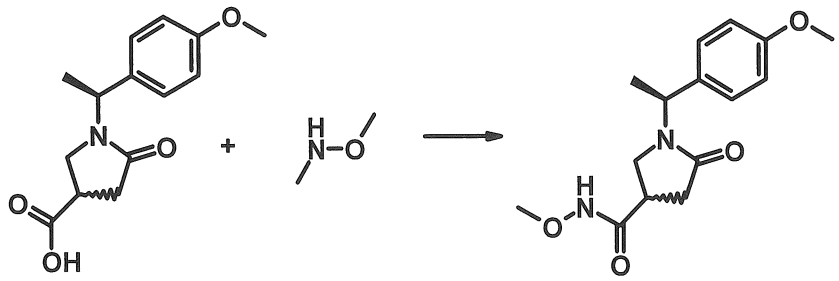


Huyền phù của 100g hợp chất (R)-1-(4-metoxy-phenyl)-etylamin và 95g axit itaconic trong 0,5L 1-metyl-2-pyrolidinon được gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C trong thời gian 1 giờ. Dung dịch được khuấy trong thời gian 4 giờ nữa ở nhiệt độ 120°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ 25°C và được rót vào trong 1,5L nước khử khoáng. Phần kết tủa được lọc ra, được rửa bằng nước khử khoáng và làm khô ở nhiệt độ 50°C.

Hiệu suất: 195g (hiệu suất định lượng) chất rắn ở dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang

Phân tích (phương pháp G): R_t: 2,6 phút và 2,7 phút, $(M+H)^+$: 264

Bước 2: Tổng hợp (R/S)-N-Metoxy-5-oxo-1-[(S)-1-(4-metoxyphenyl)-etyl]-pyrolidin-3-cacboxamit ở dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang



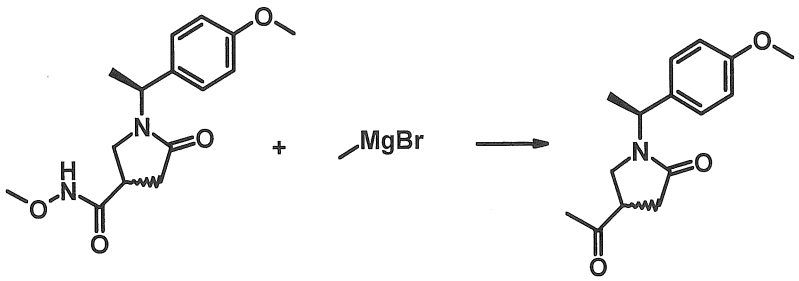
260g hợp chất 1,1'-cacbonyldiimidazol (CDI) được bổ sung vào dung dịch chứa 285g axit (1´R,3R/S)-1-(1´-(4-metoxyphenyletyl)-5-oxo-3-pyrolidin carboxylic (hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang) trong 1,4L 2-metyltetrahydrofuran ở nhiệt độ 20°C. Huyền phù được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong thời gian 80 phút. 235mL etyldiisopropylamin (DIPEA) và 130g N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua được bổ

sung vào đó. Huyền phù được khuấy trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ 20°C. Trong điều kiện làm lạnh, 850mL axit clohydric 4M được bổ sung vào đó. Pha hữu cơ được tách và rửa hai lần bằng 500mL axit clohydric 1N. Pha nước được tái chiết hai lần bằng 500mL etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat. Sau khi lọc, dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm.

Hiệu suất: 271g (82% theo lý thuyết) hợp chất (R/S)-N-Metoxy-5-oxo-1-[(S)-1-(4-metoxyphenyl)-etyl]-pyrolidin-3-cacboxamit (hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang) ở dạng dầu.

Phân tích (phương pháp H): R_t: 11,1 phút (41% diện tích) và 13,8 phút (59% diện tích), $(M+H)^+$: 307

Bước 3: Tổng hợp (R/S)-4-Axetyl-1-[(S)-1-(4-metoxyphenyl)-etyl]-pyrolidin-2-on ở dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang



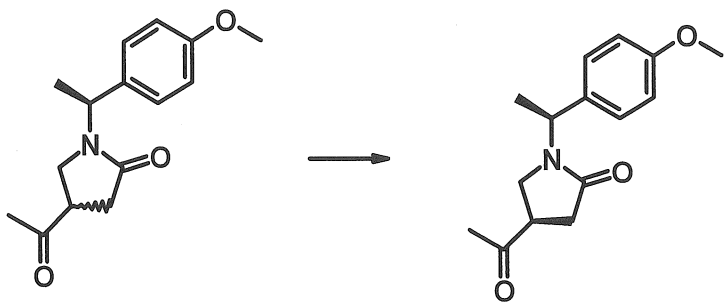
530mL dung dịch 3M chứa metylmagie bromua trong dietylete được bổ sung từ từ vào dung dịch đã làm lạnh chứa 271g (R/S)-N-metoxy-5-oxo-1-[(S)-1-(4-metoxyphenyl)-etyl]-pyrolidin-3-cacboxamit (hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang) trong 1,4L 2-metyltetrahydrofuran sao cho nhiệt độ được duy trì ở dưới 0°C. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, nhiệt độ được duy trì trong thời gian 75 phút ở nhiệt độ 0°C và sau đó, được làm ấm lên nhiệt độ 20°C. Huyền phù được khuấy 16 giờ ở nhiệt độ 20°C. Trong điều kiện làm lạnh, 650mL axit clohydric 4M được bổ sung vào đó. Pha hữu cơ được tách và rửa bằng 500mL dung dịch natri cacbonat bão hòa và bằng 500mL nước muối bão hòa. Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat. Sau khi lọc, dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm.

Hiệu suất: 188g (81% theo lý thuyết) (R/S)-4-Axetyl-1-[(S)-1-(4-metoxy-phenyl)-etyl]-pyrolidin-2-on (hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang) ở dạng

dầu.

Phân tích (phương pháp H): R_t: 7,4 phút và 9,6 phút, $(M+H)^+$: 262

Bước 4: Kết tinh (R)-4-Axetyl-1-[(S)-1-(4-metoxyphenyl)-etyl]-pyrolidin-2-on trong các điều kiện epime hóa cảm ứng bằng kiềm



103g hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang (R/S)-4-axetyl-1-[(S)-1-(4-metoxyphenyl)-etyl]-pyrolidin-2-on được hòa tan trong 155mL 1-butanol ở nhiệt độ 25°C. 18mL benzyltrimetylamoni hydroxit (dung dịch 40% trong metanol) được bổ sung vào đó. Dung dịch được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 25°C. Dung dịch được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C. Sự kết tủa bắt đầu diễn ra. Huyền phù được khuấy trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ 0°C. 100mL n-heptan được bổ sung từ từ vào đó và huyền phù được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 0°C. Việc bổ sung các phần 100mL của n-heptan được lặp lại 4 lần, tiếp theo bằng việc khuấy huyền phù ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút. Phần kết tủa được tách riêng, được rửa bằng n-heptan và làm khô ở nhiệt độ 50°C.

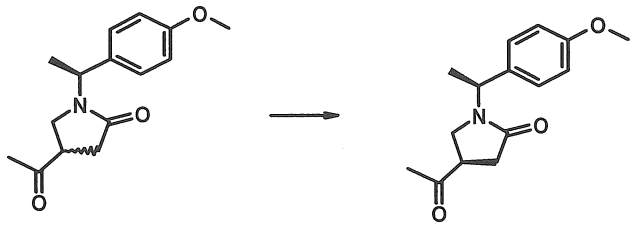
Hiệu suất: 77,1g chất rắn màu be (75% theo lý thuyết) với độ tinh khiết đồng phân không đối quang là ~95 : 5 (phương pháp H).

Để tinh chế thêm, sản phẩm thô được hòa tan trong 310mL 2-metyl-2-butanol ở nhiệt độ 40°C (nhiệt độ < 50°C). Dung dịch được làm lạnh từ từ xuống nhiệt độ 0°C. Sự kết tủa bắt đầu diễn ra. Ở nhiệt độ 0°C, 385mL n-heptan được bổ sung vào đó và huyền phù được khuấy trong thời gian 1 giờ. Phần kết tủa được lọc ra, được rửa bằng n-heptan và làm khô ở nhiệt độ 50°C.

Hiệu suất: 68,7g (67% theo lý thuyết) chất rắn không màu với độ tinh khiết đồng phân không đối quang là > 99 : 1.

Phân tích (phương pháp H): R_t: 6,8 phút, $(M+H)^+$: 262

Bước 4: Kết tinh (R)-4-Axetyl-1-[(S)-1-(4-metoxyphenyl)-etyl]-pyrolidin-2-on trong các điều kiện epime hóa cảm ứng bằng kiềm

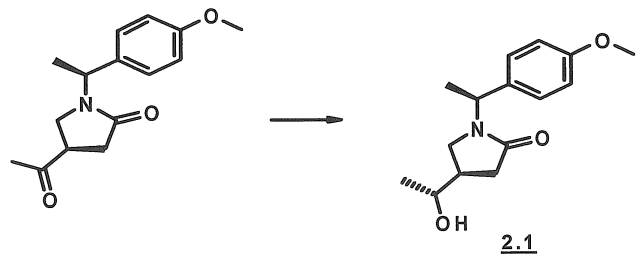


13,2g hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang (R/S)-4-axetyl-1-[(S)-1-(4-metoxyphenyl)-etyl]-pyrolidin-2-on được hòa tan trong 18mL 1-butanol ở nhiệt độ 25°C. Dung dịch được làm lạnh xuống nhiệt độ 3°C và được xử lý bằng 100mg (R)-4-Axetyl-1-[(S)-1-(4-metoxyphenyl)-etyl]-pyrolidin-2-on. Hỗn hợp tạo ra được khuấy trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ 3°C; tại điểm này, 2,3mL benzyltrimetyl-amoni hydroxit (dung dịch 40% trong metanol) được bổ sung vào đó. Dung dịch được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 3°C. 64mL n-heptan được bổ sung từ từ trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 3°C và huyền phù được khuấy trong thời gian 60 phút ở nhiệt độ 0°C. Phần kết tủa được tách riêng, được rửa bằng n-heptan và làm khô ở nhiệt độ 30°C.

Hiệu suất: 10,6 g chất rắn màu be (80% theo lý thuyết) với độ tinh khiết đồng phân không đối quang là ~98 : 2 (phương pháp H).

Phân tích (phương pháp H): R_t: 6,8 phút, $(M+H)^+$: 262

Bước 5: Tổng hợp (R)-4-[(R)-1-hydroxyetyl]-1-[(S)-1-(4-metoxyphenyl)-etyl]-pyrolidin-2-on có công thức 2.1



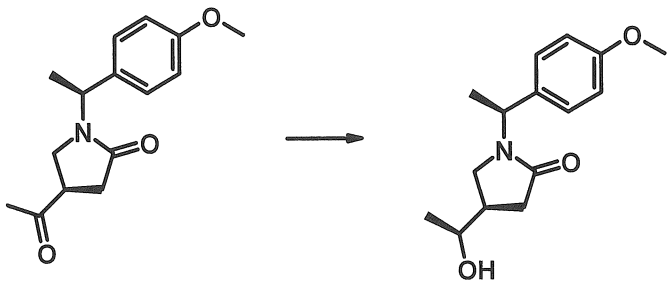
2.1

94,6mg diclo (pentametylxyclopentadienyl)-iriđi(III) đime và 105mg (S,S)-N-(p-toluensulfonyl)-1,2-diphenyletylendiamin [(R,R)-TsDPEN] được hòa tan trong 20mL

axetonitril và sau đó, được nạp vào huyền phù đặc chứa 50g (R)-4-axetyl-1-[(S)-1-(4-metoxyphenyl)-etyl]-pyrolidin-2-on và 65g natri format trong 500mL nước ở nhiệt độ 25°C. Huyền phù đặc được gia nhiệt tới nhiệt độ 60°C và được khuấy ở nhiệt độ này trong khi được sục bằng nitơ trong thời gian 3 giờ. Phản ứng được pha loãng ở nhiệt độ 60°C bằng 500mL isopropyl axetat và sau đó, được làm mát xuống nhiệt độ môi trường. Các lớp được tách, và phần hữu cơ được rửa hai lần bằng 300mL nước. Phần hữu cơ được cô thành dạng dầu rắn. Nguyên liệu còn lại được kết tinh ba lần từ etyl axetat và các hexan, tiếp theo bằng việc làm khô trong một lò chân không bằng dòng nitơ ở nhiệt độ 30°C.

25,4g chất rắn màu be với độ tinh khiết đồng phân không đối quang là >99:1

Bước 6: Tổng hợp (R)-4-[(S)-1-hydroxyetyl]-1-[(S)-1-(4-metoxyphenyl)-etyl]-pyrolidin-2-on có công thức 2.2



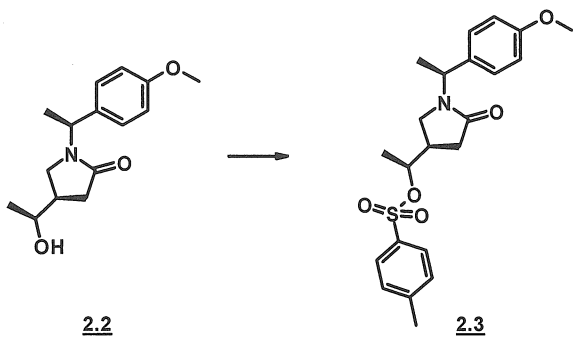
2.2

9,46mg diclo (pentametylxyclopentadienyl)-iriđi(III) đime và 10,52mg (R,R)-N-(p-toluensulfonyl)-1,2-diphenyletylendiamin [(R,R)-TsDPEN] được hòa tan trong 1mL axetonitril và sau đó, được nạp vào huyền phù đặc chứa 5g (R)-4-axetyl-1-[(S)-1-(4-metoxyphenyl)-etyl]-pyrolidin-2-on và 6,5g natri format trong 50mL nước ở nhiệt độ 25°C. Huyền phù đặc được gia nhiệt lên nhiệt độ 60°C và được khuấy ở nhiệt độ này trong khi được sục bằng nitơ trong thời gian 3 giờ. Phản ứng được pha loãng ở nhiệt độ 60°C bằng 50mL isopropyl axetat và sau đó, được làm mát xuống nhiệt độ môi trường. Các lớp được tách, và phần hữu cơ được rửa bằng 20mL nước. Phần hữu cơ được cô thành dầu. Dầu được hòa tan trong 8mL isopropyl axetat ở nhiệt độ hồi lưu. Dung dịch được làm mát xuống nhiệt độ môi trường, ở đó sự kết tinh xuất hiện. Hỗn hợp được pha loãng theo từng giọt bằng 10mL heptan ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 30 phút. Các chất rắn được tập hợp bằng cách lọc, được rửa bằng dung

dịch chứa isopropyl axetat 20% thể tích trong heptan và làm khô trong lò chân không bằng dòng nitơ ở nhiệt độ 55°C. 3,82g chất rắn màu be với độ tinh khiết đồng phân không đối quang là 99:1.

Phân tích (phương pháp I): R_t: 12,9 phút, $(M+H)^+$: 264

Tổng hợp [(1S)-1-[(3R)-1-[(1S)-1-(4-Metoxyphenyl)etyl]-5-oxo-pyrolidin-3-yl]etyl] 4-metylbenzensulfonat có công thức 2.3



2.2 2.3

Bổ sung 42mL pyridin và 42mL diclometan (DCM) vào hỗn hợp của 20,0g (R)-4-[(S)-1-hydroxyetyl]-1-[(S)-1-(4-metoxyphenyl)-etyl]-pyrolidin-2-on có công thức 2.2, 21,67g p-toluensulfonyl clorua và 0,92g N,N-dimetylpyridin-4-amin. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 34°C trong thời gian 18 giờ trong môi trường khí argon. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng isopropyl axetat và được rửa bằng nước và axit clohydric 2M. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được kết hợp trong isopropyl axetat và n-heptan. Phần kết tủa được lọc ra, được rửa bằng n-heptan/isopropyl axetat và được làm khô để tạo ra 19,83g [(1S)-1-[(3R)-1-[(1S)-1-(4-metoxyphenyl)etyl]-5-oxo-pyrolidin-3-yl]etyl] 4-metylbenzensulfonat có công thức 2.3 ở dạng rắn.

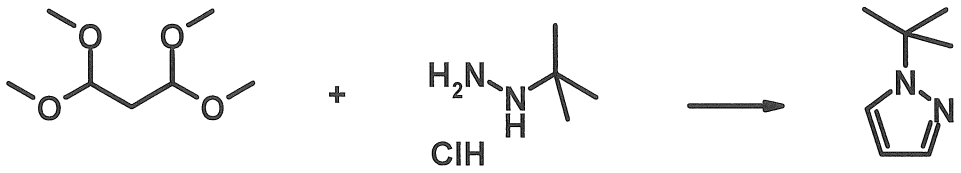
Phân tích: HPLC-MS: R_t = 0,680 phút (phương pháp J), M+H = 418

Tổng hợp các axit boronic, este boronic, BF_3 borat và stanan có công thức 4

Tổng hợp R^1-Hal 3

Tổng hợp 4-Bromo-1-tert-butyl-pyrazol có công thức 3.1 trong các ví dụ 2, 18,

Bước 1: Tổng hợp 1-tert-Butyl-pyrazol



Bổ sung 40,0mL axit clohydric đặc từng giọt ở nhiệt độ dưới 50°C vào hỗn hợp được khuấy của 34,48g 1,1,3,3-tetrametoxy-propan và 26,20g tert.-butylhydrazin hydroclorua trong 230mL etanol, sau đó, hỗn hợp được khuấy trong điều kiện hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước. Dung môi hầu hết được loại bỏ bằng cách chưng cất và phần nước còn lại được chiết bằng dietylete. Các pha nước kết hợp được kiềm hóa bằng dung dịch natri hydroxit 10N và được chiết bằng dietylete. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không để tạo ra 21,90g 1-tert-butyl-pyrazol ở dạng dầu.

Phân tích: HPLC-MS: R_t = 0,412 phút (phương pháp A), M+H = 125

Bước 2: Tổng hợp 4-Bromo-1-tert-butyl-pyrazol

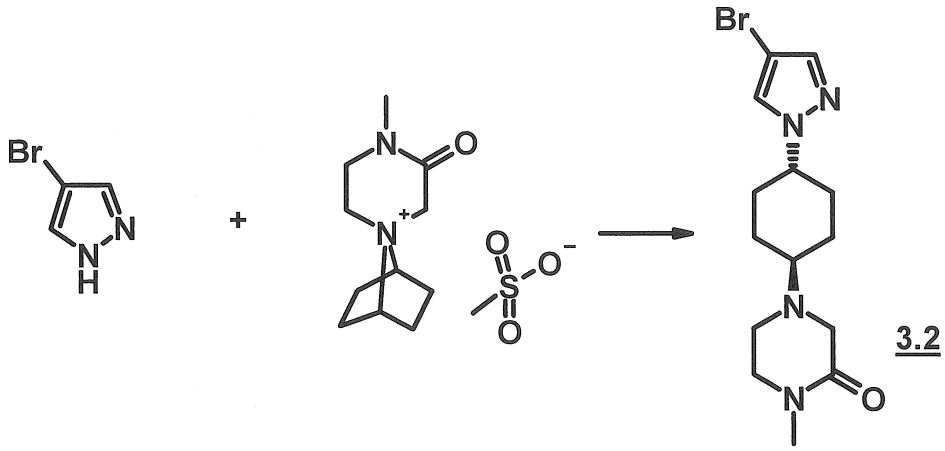
3.1

Bổ sung 31,5g N-bromosuxinimit theo từng phần vào hỗn hợp của 21,9g 1-tert-butyl-pyrazol trong 150mL DCM ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 10°C. Hỗn hợp tạo ra được khuấy trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cho phép đạt tới nhiệt độ môi trường. Phần kết tủa được lọc ra và được rửa bằng DCM. Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô trong chân không để tạo ra 34,0g 4-bromo-1-tert-butyl-pyrazol ở dạng dầu.

Phân tích: HPLC-MS: R_t = 1,35 phút (phương pháp B), M+H = 203 / 205

Tổng hợp trans 4-[4-(4-Bromo-pyrazol-1-yl)-xyclohexyl]-1-metyl-piperazin-2-on có công thức 3.2 trong ví dụ 12

Nguyên liệu ban đầu 1-spiro[7-azoniabixyclo[2,2,1]heptan-7,4'-[1'-metyl-2'-oxo-4'-piperazin]metan-sulphonat] thu được như được mô tả trong tài liệu WO2011092128.

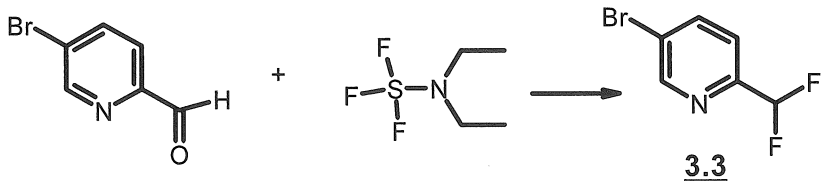


3.2

Bổ sung 91mg natri hydrua (NaH) vào dung dịch chứa 506mg 4-bromopyrazol trong 7,5mL dimetylaxetamit (DMA). Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút, trước khi 1,0g 1-spiro[7-azoniabixyclo[2,2,1]heptan-7,4'-[1'-metyl-2'-oxo-4'-piperazin]metan-sulphonat] được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 40 phút. Bổ sung thêm 70mg NaH vào đó và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 40 phút. Dung môi được loại bỏ bằng cách chưng cất và phần còn lại được kết hợp cùng MeOH và được tinh chế bằng phương pháp rpHPLC (XbridgeC18, axetonitril/nước, amoniac) để sau khi làm đông khô, tạo ra 850mg trans 4-[4-(4-bromo-pyrazol-1-yl)-xyclohexyl]-1-metyl-piperazin-2-on ở dạng chất rắn.

Phân tích: HPLC-MS: R_t = 0,45 phút (phương pháp C), M+H = 341 / 343

Tổng hợp 5-Bromo-2-(diflometyl)pyridin có công thức 3.3 trong ví dụ 51



3.3

Dung dịch chứa 1g 5-bromopyridin-2-cacbaldehyt trong 50mL DCM được làm lạnh xuống nhiệt độ -70°C, sau đó, 1,55mL dietylaminosulfurtriflorua được bổ sung từng giọt vào đó trong thời gian 20 phút. Huyền phù được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, sau đó, 10mL nước được bổ sung ở nhiệt độ 0°C, tiếp theo bằng cách bổ sung từ từ 20mL $NaHCO_3$ bão hòa (hình thành khí). Các pha được tách và 2mL HCl 4M trong dioxan được bổ sung vào pha hữu cơ mà pha này được cô trong chân

không để tạo ra 1,06g sản phẩm là chất rắn màu vàng.

Phân tích: HPLC-MS: R_t = 0,72 phút (phương pháp D), M+H =208 / 210.

Tổng hợp 7-Bromo-3-metyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepin có công thức 3.4 trong ví dụ 55

7-Bromo-3-metyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepin có thể thu được như được mô tả trong tài liệu của các tác giả Shah, Unmesh; Lankin, Claire M.; Boyle, Craig D.; Chackalamannil, Samuel; Greenlee, William J.; Neustadt, Bernard R.; Cohen-Williams, Mary E.; Higgins, Guy A.; Ng, Kwokei; Varty, Geoffrey B.; Zhang, Hongtao; Lachowicz, Jean E. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2008, *18,* 4204 - 4209.

3.4

Tổng hợp 6-Bromo-N,N,1-trimetyl-indol-2-cacboxamit có công thức 3.5 trong ví dụ 56

3.5

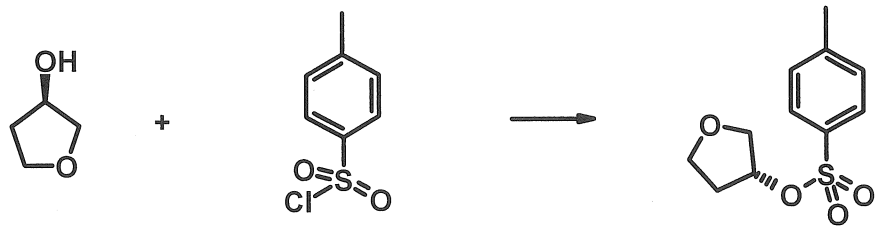
Hỗn hợp của 0,68g axit 6-bromo-1-metyl-indol-2-carboxylic, 1,1g 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluronihexaflophosphat (HATU) và 0,55mL trietylamin trong 2mL N-metyl-2-pyrolidinon (NMP) và 3mL tetrahydrofuran (THF) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, tiếp theo bằng việc bổ sung 4,0mL dung dịch dimetylamin 2M trong THF. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Các pha hữu cơ kết hợp được cô trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (DCM → DCM : metanol 90:10) để tạo ra 0,66g 6-bromo-N,N,1-trimetyl-indol-2-cacboxamit có công thức 3.5 ở dạng dầu.

Phân tích: HPLC-MS: R_t = 0,85 phút (phương pháp E), M+H = 281 / 283

Tổng hợp 4-Bromo-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrazol có công thức 3.6 trong ví dụ

70

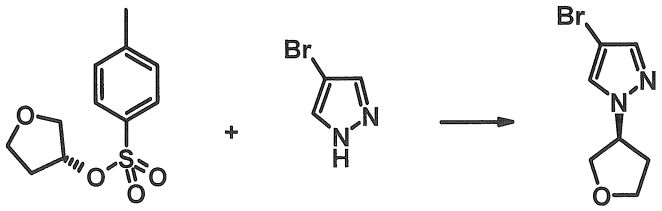
Bước 1: Tổng hợp [(3R)-Tetrahydrofuran-3-yl] 4-metylbenzensulfonat



Bổ sung 73,0g 4-metyl-benzensulfonyl clorua tiếp theo bằng 1,0g N,N-dimetylpyridin-4-amin vào dung dịch chứa 25,43g (R)-tetrahydro-furan-3-ol trong 60mL pyridin và 250mL DCM. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng axit clohydric 2M và nước. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (DCM →DCM : metanol 95:5) để tạo ra 59,46g [(3R)-tetrahydrofuran-3-yl] 4-metylbenzensulfonat ở dạng dầu.

Phân tích: MS: M+H = 243

Bước 2: Tổng hợp 4-Bromo-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrazol có công thức 3.6

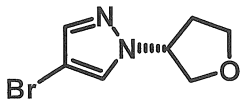


3.6

Hỗn hợp của 650mg [(3R)-tetrahydrofuran-3-yl] 4-metylbenzensulfonat, 400mg 4-bromo-1H-pyrazol và 1,40g xesi cacbonat trong 10mL N,N-dimetylformamit (DMF) được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong thời gian 6 giờ. Bổ sung thêm 20mg 4-bromo-1H-pyrazol vào đó và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 65°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng nước muối. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (xyclohexan/etyl axetat 9:1 →1:1) để tạo ra 476mg 4-bromo-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrazol có công thức 3.6 là chất rắn.

Phân tích: MS: M+H = 217 / 219

Tổng hợp 4-Bromo-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrazol có công thức 3.7 trong ví dụ 74



3.7

Hợp chất trung gian này được điều chế từ (S)-tetrahydro-furan-3-ol trong hai bước theo phương pháp điều chế 4-bromo-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrazol có công thức 3.6.

Phân tích: MS: M+H = 217 / 219

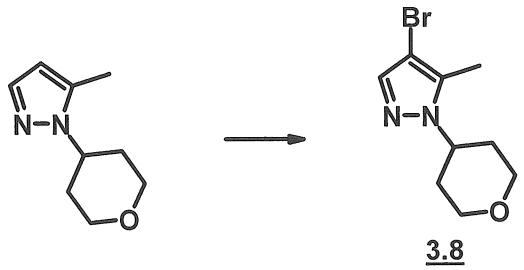
Tổng hợp 4-Bromo-5-metyl-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol có công thức 3.8 trong ví dụ 79

Bước 1: Tổng hợp 5-metyl-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol

Bổ sung 11,14mL dung dịch N-butyllithi 1,6M trong hexan từng giọt vào hỗn hợp được khuấy của 2,26g 1-tetrahydropyran-4-ylpyrazol trong 20mL THF ở nhiệt độ -50°C trong môi trường khí argon. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20° đến -15°C trong thời gian 1,5 giờ, trước khi bổ sung 1,11mL metyl iodua từng giọt vào đó. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20° đến -15°C trong thời gian 1,5 giờ. 10mL nước được bổ sung từng giọt vào đó và hỗn hợp được cho phép đạt tới nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước, tiếp theo bằng cách chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp rpHPLC (cơ bản) để sau khi làm đông khô, tạo ra 1,51g 5-metyl-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol là chất rắn.

Phân tích: HPLC-MS: R_t = 0,61 phút (phương pháp F), M+H = 167

Bước 2: Tổng hợp 4-Bromo-5-metyl-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol có công thức 3.8

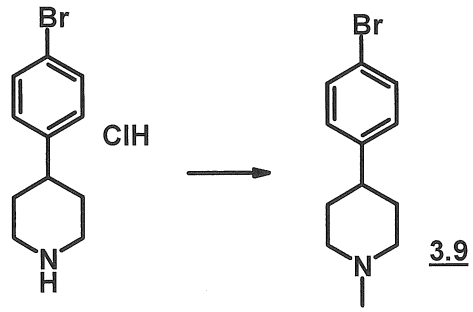


3.8

Bổ sung 1,09g bromosuxinimit theo từng phần vào hỗn hợp của 1,0g 5-metyl-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol trong 20mL THF và 20mL etyl axetat ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10 đến 20°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút và sau đó, được làm dừng bằng dung dịch nước kali cacbonat bão hòa. Dung môi được làm bay hơi và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp rpHPLC (cơ bản) để sau khi làm đông khô, tạo ra 1,20g 4-bromo-5-metyl-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol có công thức 3.8 là chất rắn.

Phân tích: HPLC-MS: R_t = 0,65 phút (phương pháp F), M+H = 245 / 247

Tổng hợp 4-(4-Bromophenyl)-1-metyl-piperidin có công thức 3.9 trong ví dụ 80



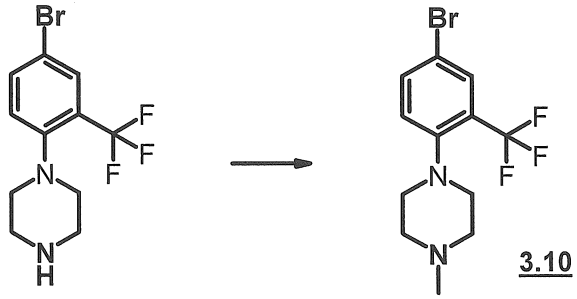
3.9

Bổ sung 50µL formaldehyt (dung dịch nước 37%) vào hỗn hợp của 100mg 4-(4-bromophenyl)-piperidin hydroclorua và 100mg natri axetat trong 3mL DCM và 0,5mL metanol. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút, trước khi bổ sung 155mg natri triaxetoxybohydrua. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 2 giờ và được làm dừng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, tiếp theo bằng cách chiết bằng DCM. Các pha hữu cơ kết hợp được cô trong chân không để tạo ra 88mg 4-(4-bromophenyl)-1-metyl-piperidin có công thức 3.9 là chất rắn.

Phân tích: HPLC-MS: R_t = 0,38 phút (phương pháp J), M+H = 254 / 256

Tổng hợp 4-(4-Bromo-3-triflometyl-phenyl)-1-metyl-piperidin có công thức 3.10 trong

ví dụ 32

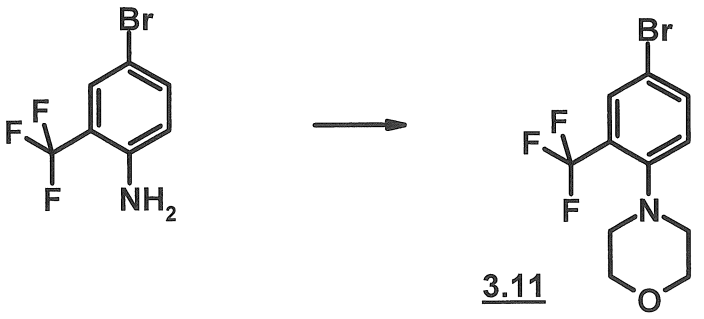


3.10

Bổ sung 6,40mL formaldehyt (dung dịch nước 37%) vào dung dịch chứa 640mg 4-(4-bromo-3-triflometyl-phenyl)-piperidin trong 16,3mL DCM và 2,9mL metanol. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 1 giờ, trước khi được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C và 1,02g natri triaxetoxybohydrua được bổ sung theo từng phần vào đó. Sau đó, phản ứng được cho phép làm ấm lên đến nhiệt độ môi trường và được khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng dung dịch nước kali cacbonat bão hòa, tiếp theo bằng cách chiết bằng DCM. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (heptan/etyl axetat/metanol) để tạo ra 650mg 4-(4-bromo-3-triflometyl-phenyl)-1-metyl-piperidin có công thức 3.10 ở dạng dầu.

Phân tích: HPLC-MS: R_t = 1,37 phút (phương pháp K), M+H = 323 / 325

Tổng hợp 4-(4-Bromo-2-triflometyl-phenyl)-morpholin có công thức 3.11 trong ví dụ 38



3.11

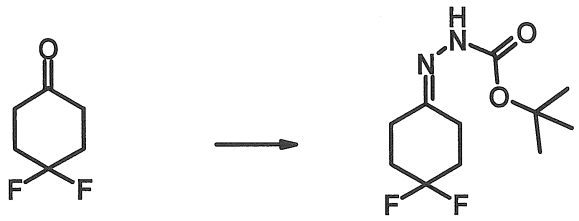
Hỗn hợp của 1,0g 4-bromo-2-(triflometyl)anilin, 786µL bis(2-bromoetyl)ete và 1,45mL diisopropylamin trong 3mL DMA được khuấy trong một ống gắn kín ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước và được chiết bằng TBME. Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không. Nguyên liệu

thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (heptan/etyl axetat/metanol) để tạo ra 833mg (84% mỗi lần HPLC) 4-(4-bromo-2-triflometyl-phenyl)-morpholin có công thức 3.11 ở dạng dầu.

Phân tích: HPLC-MS: R_t = 2,37 phút (phương pháp K), M+H = 310 / 312

Tổng hợp 4-Bromo-1-(4,4-difloxyclohexyl)pyrazol có công thức 3.12 trong ví dụ 10

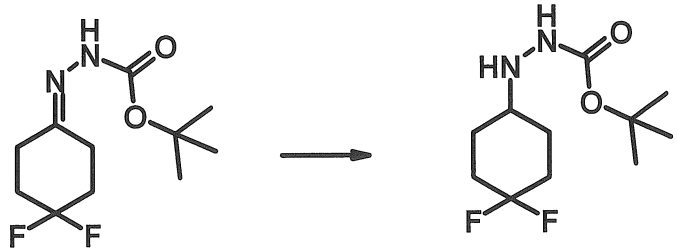
Bước 1: Tổng hợp tert-butyl este của axit N'-(4,4-diflo-xyclohexyliden)-hydrazin-carboxylic



Dung dịch chứa 0,99g tert-butyl este của axit hydrazincarboxylic trong 5mL metanol được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa 1,0g 4,4-diflo-xyclohexanon trong 5mL metanol. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Dung môi được loại bỏ bằng cách chưng cất để tạo ra 1,76g tert-butyl este của axit N'-(4,4-diflo-xyclohexyliden)-hydrazincarboxylic là chất rắn.

Phân tích: MS: M+H = 249

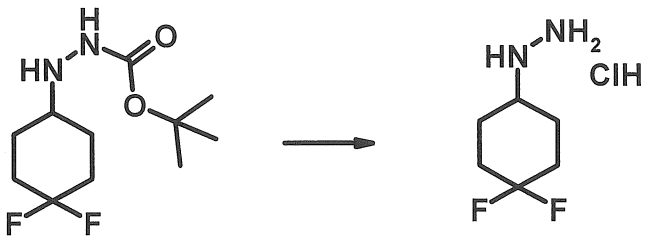
Bước 2: Tổng hợp tert-butyl este của axit N'-(4,4-diflo-xyclohexyl)-hydrazin-carboxylic



Hỗn hợp của 8,0g tert-butyl este của axit N'-(4,4-diflo-xyclohexyliden)-hydrazincarboxylic và 800mg paladi trên cacbon trong 48mL metanol được hydro hóa ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 16 giờ tại áp suất 10bar. Chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc và dung môi được làm bay hơi trong chân không để tạo ra 7,82g tert-butyl este của axit N'-(4,4-diflo-xyclohexyl)-hydrazincarboxylic.

Phân tích: MS: M-H = 249

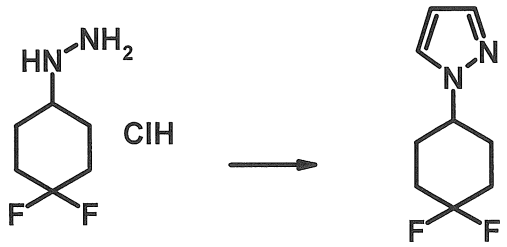
Bước 3: Tổng hợp (4,4-Diflo-xyclohexyl)-hydrazin hydroclorua



Bổ sung 40mL axit clohydric 6M trong isopropanol vào hỗn hợp của 5,0g tert-butyl este của axit N'-(4,4-diflo-xyclohexyl)-hydrazincarboxylic trong 20mL DCM và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Dung môi được làm bay hơi và phần còn lại được nghiền với toluen. Phần kết tủa được lọc ra và được làm khô để tạo ra 3,72g (4,4-diflo-xyclohexyl)-hydrazin hydroclorua là chất rắn.

Phân tích: ESI-MS: M+H = 151

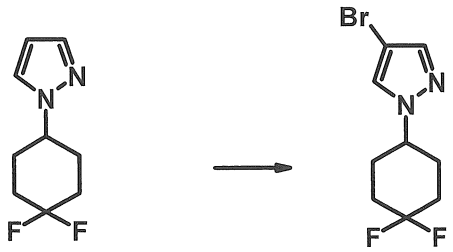
Bước 4: Tổng hợp 1-(4,4-difloxyclohexyl)pyrazol



Bổ sung 3,50mL axit clohydric đặc, tiếp theo bằng 1,80g 1,1,3,3-tetrametoxy-propan vào hỗn hợp của 2,04g (4,4-diflo-xyclohexyl)-hydrazin hydroclorua trong 15mL etanol, sau đó, hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước, etanol được loại bỏ bằng cách chưng cất. Phần còn lại được kiềm hóa bằng dung dịch nước natri hydroxit (30%) và được chiết bằng dietylete. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat, lọc và cô trong chân không để tạo ra 2,02g 1-(4,4-difloxyclohexyl)pyrazol ở dạng dầu.

Phân tích: HPLC-MS: R_t = 0,46 phút (phương pháp C), M+H = 187

Bước 5: Tổng hợp 4-Bromo-1-(4,4-difloxyclohexyl)pyrazol



3.12

Bổ sung 0,55mL brom vào dung dịch chứa 2,0g 1-(4,4-difloxyclohexyl)pyrazol trong 5mL DCM ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút. Dung môi được loại bỏ bằng cách chưng cất và phần còn lại được kết hợp cùng DCM và được rửa bằng nước muối nửa bão hòa. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không để tạo ra 2,81g 4-bromo-1-(4,4-difloxyclohexyl)pyrazol có công thức 3.12 là chất rắn.

Phân tích: HPLC-MS: R_t = 0,60 phút (phương pháp C), M+H = 265 / 267

Tổng hợp 4-Bromo-1-(diflometyl) imidazol có công thức 3.13 trong ví dụ 83

3.13

Đưa 30g clodiflometan vào trong hỗn hợp của 10,0g 4-bromo-1H-imidazol trong 60mL DMF trong điều kiện làm lạnh bằng đá khô, sau đó, 15,0g kali cacbonat được bổ sung vào đó và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 110°C qua đêm trong một ống gắn kín (áp suất 19bar). Bổ sung 30g clodiflometan khác và 5g kali cacbonat vào đó và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 110°C qua đêm (áp suất 9bar). Hỗn hợp phản ứng được cho phép đạt tới nhiệt độ môi trường, sau đó, được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp rpHPLC (SunfireC18, axetonitril/nước axit trifloaxetic) để tạo ra 3,07g 4-bromo-1-(diflometyl) imidazol.

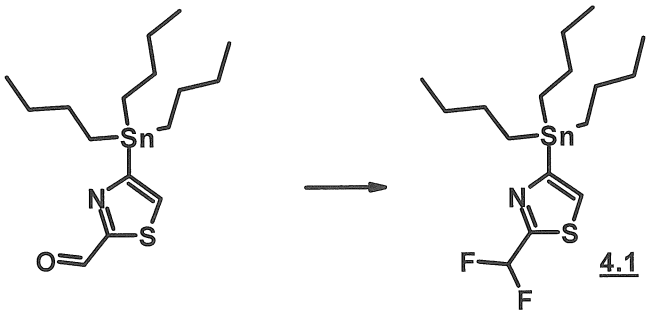
Phân tích: HPLC-MS: R_t = 0,371 phút (phương pháp J), M+H = 197 / 199

Các bromua sau đây có sẵn trên thị trường:

- 3-Bromoimidazo[1,2-a]pyridin-6-cacbonitril có công thức 3.14 trong ví dụ 43,
- 4-Bromo-1-(3,3,3-triflo-propyl)pyrazol có công thức 3.15 trong ví dụ 15, 76
- 3-Bromo-1H-indazol-5-cacbonitril có công thức 3.16 trong ví dụ 16
- 2-Bromo-5-flo-pyridin có công thức 3.17 trong ví dụ 41
- 4-(4-Bromophenyl)-1-metyl-piperidin có công thức 3.18 trong ví dụ 42
- 2-(4-Bromo-2-metyl-phenyl)-1,2-thiazolidin 1,1-dioxit có công thức 3.19 trong ví dụ 71
- 7-Bromo-2-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin có công thức 3.20 trong ví dụ 75
- 4-Bromo-1-isopropoxy-2-metoxy-benzen có công thức 3.22 trong ví dụ 81
- 5-Bromo-1-metyl-indazol-3-amin có công thức 3.23 trong ví dụ 36,
- 2-(4-Bromophenyl)-1,2-thiazolidin 1,1-dioxit có công thức 3.24 trong ví dụ 33
- 4-Bromo-1-(diflometyl)pyrazol có công thức 3.25 trong ví dụ 40
- 4-Bromo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol có công thức 3.26 trong ví dụ 3
- 1-[(4-Bromophenyl)metyl]-2-metyl-1H-imidazol có công thức 3.27 trong ví dụ 17

Tổng hợp hợp chất có công thức 4 (R^1-X) (Sơ đồ 1 và 2)

Tổng hợp Tributyl-[2-(diflometyl)thiazol-4-yl]stanan có công thức 4.1 trong ví dụ 35



Bổ sung từ từ 1,01mL dung dịch [bis(2-metoxyetyl)amino]sulfur triflorua 2,7M

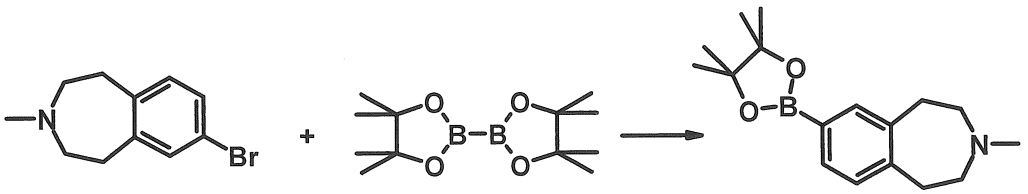
(trong toluen) ở nhiệt độ 0°C vào hỗn hợp của 500mg 4-tributylstannylthiazol-2-cacbaldehyt trong 5mL DCM, sau đó, hỗn hợp được cho phép làm ấm lên đến nhiệt độ môi trường và được khuấy trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng nước. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (heptan/etyl axetat/metanol) để tạo ra 440mg (82% mỗi lần HPLC) tributyl-[2-(diflometyl)thiazol-4-yl]stanan có công thức 4.1 ở dạng dầu.

Phân tích: HPLC-MS: R_t = 2,72 phút (phương pháp M), M+H = 425

Stanan sau đây có sẵn trên thị trường:

- Tributyl(thiazol-4-yl)stanan có công thức 4.2 trong ví dụ 29

Tổng hợp 3-metyl-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepin có công thức 4.3 trong ví dụ 55



3.4 4.3

100mg 7-bromo-3-metyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepin, 127mg bis-(pinacolato)-diboron, 20mg 1,1`-bis(diphenylphospino)feroxendiclopaladi(II) và 123mg kali axetat được tạo huyền phù trong 2mL dioxan và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1,25 giờ. Hỗn hợp được pha loãng sau khi làm lạnh bằng dioxan, được lọc qua Xelit, được rửa bằng dioxan và dung môi được làm bay hơi trong chân không để tạo ra 220mg (92%, hàm lượng 50%) 3-metyl-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepin có công thức 4.3 ở dạng dầu, dầu này được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Phân tích: HPLC-MS: R_t = 0,45 phút (phương pháp N), M+H = 288

Các este boronic sau đây được tổng hợp theo cách tương tự và được sử dụng không cần tinh chế thêm:

- 1-metyl-4-{4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-pyrazol-1-

yl]-xyclohexyl}-piperazin-2-on có công thức 4.4 khởi đầu từ công thức 3.2 (trong ví dụ 12). Các điều kiện phản ứng: 4 giờ, 100°C. Hiệu suất: 81% (hàm lượng 36%). Phân tích: HPLC-MS: R_t = 0,41 phút (phương pháp O), M+H = 389

- 2-Diflometyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-pyridin có công thức 4.5 khởi đầu từ công thức 3.3 (trong ví dụ 51). Các điều kiện phản ứng: 45 phút, 100°C. Hiệu suất: 82% (hàm lượng 40%). Phân tích: HPLC: R_t = 0,25 phút (phương pháp N); MS: M+H = 256

- N,N,1-Trimetyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indol-2-cacboxamit có công thức 4.6 khởi đầu từ công thức 3.5 (trong ví dụ 56). Các điều kiện phản ứng: 3 giờ, 100°C. Hiệu suất: 84% (hàm lượng 50%). Phân tích: HPLC-MS: R_t = 0,69 phút (phương pháp N), M+H = 329

- 1-[(3S)-Tetrahydrofuran-3-yl]-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol có công thức 4.7 khởi đầu từ công thức 3.6 (trong ví dụ 70). Các điều kiện phản ứng: 3 giờ, 100°C. Hiệu suất: 59% (hàm lượng 50%). Phân tích: HPLC-MS: R_t = 0,49 phút (phương pháp N), M+H = 265

- 2-[2-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-1,2-thiazolidin 1,1-dioxit có công thức 4.8 khởi đầu từ công thức 3.19 (trong ví dụ 71). Các điều kiện phản ứng: 3 giờ, 100°C. Hiệu suất: 86% (hàm lượng 50%). Phân tích: HPLC-MS: R_t = 0,64 phút (phương pháp N), M+H = 338

- 1-[(3R)-Tetrahydrofuran-3-yl]-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol có công thức 4.9 khởi đầu từ công thức 3.7 (trong ví dụ 74). Các điều kiện phản ứng: 5 giờ, 100°C. Hiệu suất: 43% (hàm lượng 38%). Phân tích: HPLC-MS: R_t = 0,54 phút (phương pháp J), M+H = 265

- 2-metyl-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1H-isoquinolin có công thức 4.10 khởi đầu từ công thức 3.20 (trong ví dụ 75). Các điều kiện phản ứng: 2 giờ, 100°C. Hiệu suất: 99% (hàm lượng 43%). Phân tích: HPLC-MS: R_t = 0,41 phút (phương pháp J), M+H = 274

- 4-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-(3,3,3-triflopropyl)pyrazol có công thức 4.11 khởi đầu từ công thức 3.15 (trong ví dụ

76). Các điều kiện phản ứng: 4 giờ, 100°C. Hiệu suất: 29% (hàm lượng 25%). Phân tích: HPLC-MS: R_t = 0,61 phút (phương pháp J), M+H = 291

- 1-metyl-4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]piperidin có công thức 4.12 khởi đầu từ công thức 3.9 (trong ví dụ 80). Các điều kiện phản ứng: 4 giờ, 100°C. Hiệu suất: 84% (hàm lượng 50%). Phân tích: HPLC-MS: R_t = 0,47 phút (phương pháp J), M+H = 302

- 2-(4-Isopropoxy-3-metoxy-phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan có công thức 4.13 khởi đầu từ công thức 3.22 (trong ví dụ 81). Các điều kiện phản ứng: 3 giờ, 100°C. Hiệu suất: 87% (hàm lượng 40%). Phân tích: HPLC-MS: R_t = 0,75 phút (phương pháp J), M+H = 293

- 2-[4-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-1,2-thiazolidin 1,1-dioxit có công thức 4.14 khởi đầu từ công thức 3.24 (trong ví dụ 33). Các điều kiện phản ứng: 2,5 giờ, 80°C, trong DMF. Hiệu suất: 68% (hàm lượng 95%). Phân tích: HPLC-MS: R_t = 2,04 phút (phương pháp K), M+H = 324

Các ví dụ sau được tổng hợp theo cách tương tự ví dụ như đã mô tả nhưng sử dụng bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (0,05 đương lượng) thay cho 1,1`-bis(diphenylphospino)feroxendiclopaladi(II) làm chất xúc tác (xem trong phần mô tả ở trên):

- 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indazol-3-amin có công thức 4.15 khởi đầu từ công thức 3.23 (trong ví dụ 36). Các điều kiện phản ứng: 1 giờ, 95°C. Hiệu suất: 89% (hàm lượng 85%). Phân tích: HPLC-MS: R_t = 1,76 phút (phương pháp K), M+H = 274

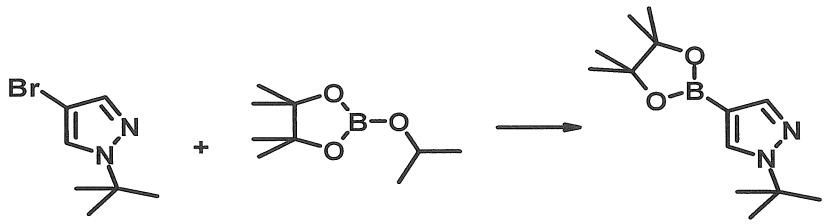
- 1-metyl-4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(triflometyl)phenyl]piperazin có công thức 4.16 khởi đầu từ công thức 3.10 (trong ví dụ 32). Các điều kiện phản ứng: 1,5 giờ, 95 °C. Hiệu suất: 61% (hàm lượng 95%). Phân tích: HPLC-MS: R_t = 1,66 phút (phương pháp K), M+H = 371

- 1-(Diflometyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol có công thức 4.17 khởi đầu từ công thức 3.25 (trong ví dụ 40). Các điều kiện phản ứng: 2,5 giờ, 95 °C. Hiệu suất: 70% (hàm lượng 95%). Phân tích: HPLC-MS: R_t

= 1,97 phút (phương pháp K), M+H = 245

- 4-[4-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(triflometyl)phenyl]morpholin có công thức 4.18 khởi đầu từ công thức 3.11 (trong ví dụ 38). Các điều kiện phản ứng: 1 giờ, 95 °C. Hiệu suất: 99% (hàm lượng 78%). Phân tích: HPLC-MS: R_t = 2,67 phút (phương pháp K), M+H = 358

Tổng hợp 1-tert-Butyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol có công thức 4.19 trong các ví dụ 2,18 ,

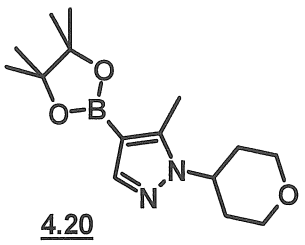


3.1 4.19

Bổ sung từng giọt 100mL dung dịch N-butyllithi 2,5M trong hexan vào hỗn hợp được khuấy của 50g 4-bromo-1-tert-butyl-pyrazol có công thức 3.1 trong 230mL THF trong môi trường khí argon ở nhiệt độ dưới -60°C, sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ này trong thời gian 5 phút, trước khi 52mL 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan được bổ sung từng giọt vào đó ở nhiệt độ dưới -60°C. Hỗn hợp phản ứng được cho phép đạt tới nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp được làm lạnh bằng bể nước đá và được pha loãng bằng dung dịch đệm phosphat nước và nước và được trung hòa bằng dung dịch nước axit clohydric 2M. Dung môi hữu cơ được loại bỏ bằng cách chưng cất và phần còn lại được chiết bằng DCM. Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không để tạo ra 44,26g 1-tert-butyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol là chất rắn.

Phân tích: HPLC-MS: R_t = 0,904 phút (phương pháp F), M+H = 251

Tổng hợp 5-metyl-1-tetrahydropyran-4-yl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol có công thức 4.20 trong ví dụ 79



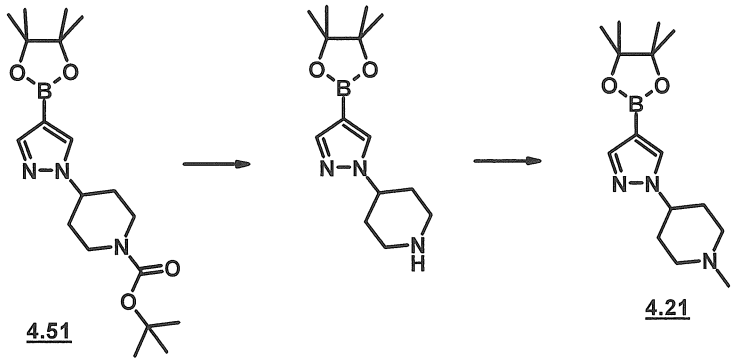
4.20

Hợp chất trung gian này được điều chế từ 4-bromo-5-metyl-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol có công thức 3.8 theo phương pháp điều chế 1-tert-butyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol có công thức 4.19.

Hiệu suất: 94% của 4.20

Phân tích: HPLC-MS: R_t = 0,58 phút (phương pháp J), M+H = 293

Tổng hợp 1-metyl-4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol-1-yl]-piperidin có công thức 4.21 trong ví dụ 49



4.51 4.21

Hỗn hợp của 250mg tert-butyl este của axit 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-pyrazol-1-yl]piperidin-1-carboxylic có công thức 4.51 và 0,5mL axit trifloaxetic trong 2mL DCM được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Dung môi được loại bỏ bằng cách chưng cất và phần còn lại được kết hợp cùng 10mL DCM, tiếp theo bằng việc bổ sung 494µL formaldehyt (dung dịch nước 37%). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, trước khi 421mg natri triaxetoxybohydrua được bổ sung vào đó. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, được pha loãng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng DCM. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không để tạo ra 99mg 1-metyl-4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol-1-yl]piperidin có công thức 4.21 là chất rắn.

Phân tích: HPLC-MS: R_t = 1,25 phút (phương pháp K), M+H = 292

Các axit boronic, este boronic và BF_3 borat sau đây có sẵn trên thị trường:

- Axit (3,4-dimetoxyphenyl)boronic có công thức 4.22 trong ví dụ 1
- 2-xyclopropyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin có công thức 4.23 trong ví dụ 50
- 2-Metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol có công thức 4.24 trong các ví dụ 8, 73
- Axit (3,4,5-trimetoxyphenyl)boronic có công thức 4.25 trong ví dụ 52
- tert-Butyl-5-metoxy-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indol-1-cacboxylat có công thức 4.26 trong ví dụ 53
- 1-(2-Metoxyetyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol có công thức 4.27 trong ví dụ 57
- 1-etyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol có công thức 4.28 trong ví dụ 58
- Axit [6-(triflometyl)-3-pyridyl]boronic có công thức 4.29 trong các ví dụ 4, 61
- Axit (1-metylindazol-5-yl)boronic có công thức 4.30 trong ví dụ 62
- 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol có công thức 4.31 trong ví dụ 63
- 1-Tetrahydropyran-4-yl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol có công thức 4.32 trong các ví dụ 47, 64
- 1-Isopropyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol có công thức 4.33 trong ví dụ 65
- 4-[5-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-pyridyl]morpholin có công thức 4.34 trong ví dụ 66
- 1-metyl-4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]piperazin có công thức 4.35 trong các ví dụ 26, 67

- 1,3-Dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol có công thức 4.36 trong ví dụ 68
- 1,5-Dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol có công thức 4.37 trong ví dụ 69
- Axit (1-metylindazol-6-yl)boronic có công thức 4.38 trong ví dụ 72
- 7-clo-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indol có công thức 4.39 trong các ví dụ 48, 77
- 1-xyclopropyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol có công thức 4.40 trong ví dụ 78
- tert-Butyl 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol-1-yl]piperidin-1-cacboxylat có công thức 4.41 trong các ví dụ 9, 45, 82
- Kali 5-metyl-2-thiophenetrifloborat có công thức 4.42 trong ví dụ 54
- Kali 6-metoxy-3-pyridyltrifloborat có công thức 4.43 trong ví dụ 59
- Kali 4-(triflometyl)phenyltrifloborat có công thức 4.44 trong ví dụ 60
- 5-flo-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin có công thức 4.45
- Axit (4-morpholinophenyl)boronic có công thức 4.46 trong ví dụ 22
- Axit (1-metylindazol-5-yl)boronic có công thức 4.47 trong ví dụ 28
- 2-Isopropoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin có công thức 4.48 trong ví dụ 27
- 1-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol có công thức 4.49 trong ví dụ 14
- 1-xyclohexyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxoborolan-2-yl)-1H-pyrazol có công thức 4.50 trong ví dụ 7
- tert-butyl este của axit 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-pyrazol-1-yl]piperidin-1-carboxylic có công thức 4.51 trong ví dụ 49

Tổng hợp dị vòng có công thức 5 và 10 từ sơ đồ 1 và 2

Tổng hợp 4,6-Diclo-2-metyl-pyrazolo[4,3-c]pyridin (công thức 5.1) trong các ví dụ 1- 3, 7– 13, 17, 50- 83

5.1

Bổ sung 10,0g 4,6-diclo-3aH-pyrazolo[4,3-c]pyridin (có sẵn trên thị trường tại công ty Sphinx Scientific Laboratory Corporation) vào hỗn hợp của 9,5g trimetyloxoni tetrafloborat trong 300mL DCM trong môi trường khí argon. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung 2,7g trimetyl-oxoni tetrafloborat khác và 2,0mL etyldiisopropylamin (DIPEA) vào đó và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước, được lọc và pha hữu cơ được cô trong chân không. Nguyên liệu thô được kết hợp vào trong dung dịch nước natri bicacbonat nửa bão hòa. Phần kết tủa được lọc ra, được rửa bằng nước và được làm khô để tạo ra 8,2g 4,6-diclo-2-metyl-pyrazolo[4,3-c]pyridin có công thức 5.1 là chất rắn.

Phân tích: HPLC-MS: R_t = 0,45 phút (phương pháp C), M+H = 202 / 204

Tổng hợp 6-Bromo-2-metyl-indazol-4-ol có công thức 10.2 trong các ví dụ 14- 16, 18, 22, 26- 29, 32, 33, 35, 36, 38, 40- 43, 45, 47- 49

Bước 1: Tổng hợp 6-Bromo-4-metoxy-2-metyl-indazol

Bổ sung 4,23g trimetyloxoni tetrafloborat vào dung dịch chứa 5,0g 6-bromo-4-metoxy-1H-indazol trong 50mL 1,4-dioxan ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 3 giờ và được để yên qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước. Phần kết tủa được lọc ra, được rửa bằng nước và được làm khô để tạo ra 4,26g 6-bromo-4-metoxy-2-metyl-indazol là chất rắn.

Phân tích: HPLC-MS: R_t = 1,78 phút (phương pháp K), M+H = 241 / 243

Bước 2: Tổng hợp 6-Bromo-2-metyl-indazol-4-ol có công thức 10.2

10.2

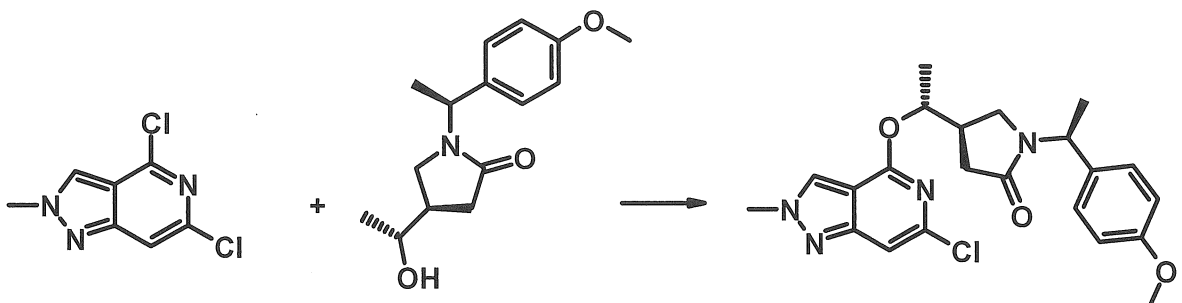
Bổ sung 53,06mL dung dịch bo tribromua (1M trong DCM) vào huyền phù chứa 4,26g 6-bromo-4-metoxy-2-metyl-indazol trong 42,6mL DCM ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được cho phép đạt tới nhiệt độ môi trường và được khuấy trong thời gian 3 ngày. Bổ sung thêm 10mL dung dịch bo tribromua khác (1M trong DCM) vào đó và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 8 giờ. Hỗn hợp được rót vào trong nước. Phần kết tủa được lọc ra và được nghiền với axetonitril để tạo ra 2,8g 6-bromo-2-metyl-indazol-4-ol có công thức 10.2 là chất rắn. Phần dịch lọc axetonitril được kết hợp với lớp DCM và được cô trong chân không. Phần còn lại được nghiền với axetonitril để tạo ra 1,08g 6-bromo-2-metyl-indazol-4-ol có công thức 10.2 là chất rắn. Hai phần rắn được kết hợp để tạo ra 3,88g 6-bromo-2-metyl-indazol-4-ol có công thức 10.2 là chất rắn.

Phân tích: HPLC-MS: R_t = 1,49 phút (phương pháp K), M+H = 227 / 229

Tổng hợp các hợp chất trung gian 6, 7, 8 và 11 từ sơ đồ 1 và 2

Tổng hợp (4R)-4-[(1R)-1-(6-clo-2-metyl-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl)oxyetyl]-pyrolidin-2-on (công thức 7.1) trong các ví dụ 1-3, 7– 13, 17, 50- 83

Bước 1: Tổng hợp (4R)-4-[(1R)-1-(6-clo-2-metyl-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl)-oxyetyl]-1-[(1S)-1-(4-metoxyphenyl)etyl]pyrolidin-2-on



5.1 2.1 6.1

Bổ sung 4,51g NaH trong dầu khoáng (60%) vào hỗn hợp của 20,0g 4,6-diclo-2-metyl-pyrazolo[4,3-c]pyridin có công thức 5.1 và 30,1g (R)-4-[(R)-1-hydroxyetyl]-1-[(S)-1-(4-metoxyphenyl)-etyl]-pyrolidin-2-on có công thức 2.1 trong 1L dioxan. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 15 giờ. Dung môi được loại bỏ bằng cách chưng cất tới 1/3. Phần còn lại được kết hợp trong DCM và được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa và nước. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat, lọc và cô trong chân không để tạo ra 44,8g (88% mỗi lần sắc ký HPLC) (R)-4-[(R)-1-(6-clo-2-metyl-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yloxy)-etyl]-1-[(S)-1-(4-metoxy-phenyl)-etyl]-pyrolidin-2-on là chất rắn.

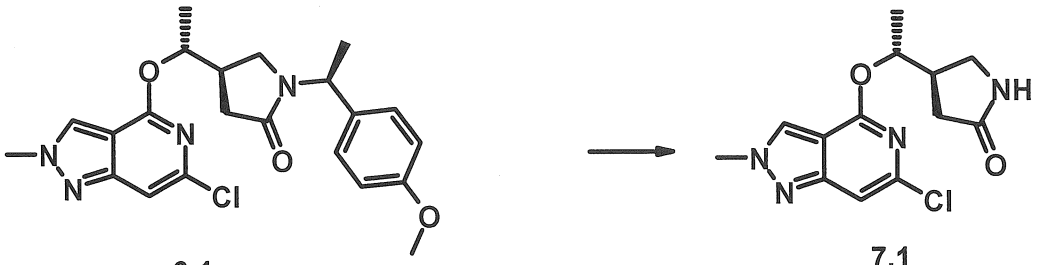
Phân tích: HPLC-MS: R_t = 0,65 phút (phương pháp J), M+H = 429

Theo cách khác, hợp chất có công thức 6.1 có thể được tổng hợp như sau:

Dung dịch chứa 20,0g 4,6-diclo-2-metyl-pyrazolo[4,3-c]pyridin có công thức 5.1 và 25,4g (R)-4-[(R)-1-hydroxyetyl]-1-[(S)-1-(4-metoxyphenyl)-etyl]-pyrolidin-2-on có công thức 2.1 trong 250mL dioxan được bổ sung vào huyền phù đặc chứa 9,6g NaH trong dầu khoáng (60%) trong 50mL dioxan ở nhiệt độ 20°C. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 5,5 giờ. Hỗn hợp được làm mát xuống nhiệt độ môi trường và được làm dừng bằng cách bổ sung từ từ 36mL HCl 4M trong dioxan. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng 200mL isopropyl axetat và nước (100mL). Các lớp được tách, và phần nước được chiết hai lần bằng 100mL isopropyl axetat. Các phần hữu cơ được phân tích để có được 40,78g (4R)-4-[(1R)-1-(6-clo-2-metyl-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl)oxyetyl]-1-[(1S)-1-(4-metoxyphenyl)etyl]pyrolidin-2-on trong khối lượng dung dịch 796,3g cho hiệu suất 99%. Việc tinh chế hợp chất có công thức 6.1 có thể được tiến hành bằng cách cô dung dịch isopropyl axetat thô chứa 50g hợp chất công thức 6.1 trong chân không còn 200mL trong đó các chất rắn được kết tinh. 500mL heptan

được nạp từ từ vào huyền phù đặc ở nhiệt độ 20°C và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 2 giờ. Chất rắn được tập hợp bằng cách lọc, được rửa bằng heptan, và làm khô ở nhiệt độ 30°C, 46,9g hợp chất có công thức 6.1 được tách phân lập ở dạng chất rắn màu be trong 92% thu hồi.

Bước 2: Tổng hợp (4R)-4-[(1R)-1-(6-clo-2-metyl-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl)oxyetyl]pyrolidin-2-on có công thức 7.1



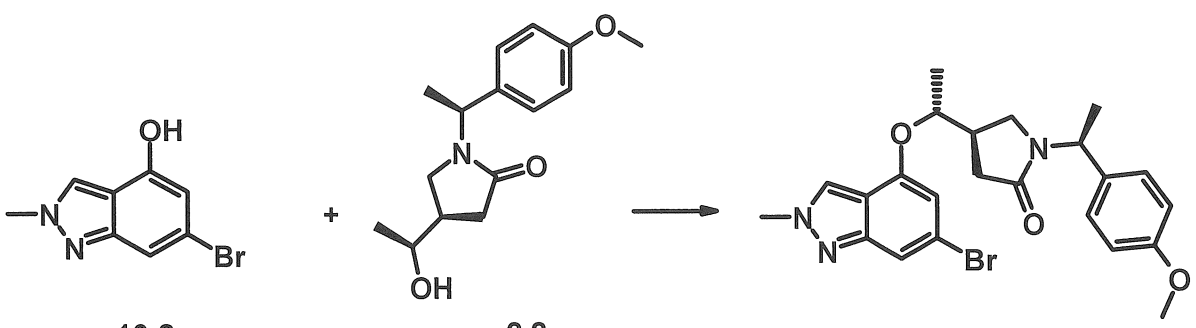
6.1 7.1

Hỗn hợp của 1,0g (R)-4-[(R)-1-(6-clo-2-metyl-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yloxy)-etyl]-1-[(S)-1-(4-metoxy-phenyl)-etyl]-pyrolidin-2-on có công thức 6.1 và 1mL anisol trong 5mL axit trifloaxetic (TFA) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 17 giờ. Dung môi được loại bỏ bằng cách chưng cất. Phần còn lại được kết hợp trong DCM và được rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Các pha hữu cơ kết hợp được cô trong chân không và phần còn lại được nghiền với dietyl ete. Phần kết tủa được lọc ra và được làm khô để tạo ra 0,37g (R)-4-[(R)-1-(6-clo-2-metyl-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yloxy)-etyl]-pyrolidin-2-on có công thức 7.1 là chất rắn.

Phân tích: HPLC-MS: R_t = 0,47 phút (phương pháp J), M+H = 295

Tổng hợp (4R)-4-[(1R)-1-(6-Bromo-2-metyl-indazol-4-yl)oxyetyl]pyrolidin-2-on (công thức 7.5) trong các ví dụ 14- 16, 18, 22, 26- 29, 32, 33, 35, 36, 38, 40- 43, 45, 47- 49

Bước 1: Tổng hợp (4R)-4-[(1R)-1-(6-Bromo-2-metyl-indazol-4-yl)oxyetyl]-1-[(1S)-1-(4-metoxyphenyl)etyl]pyrolidin-2-on

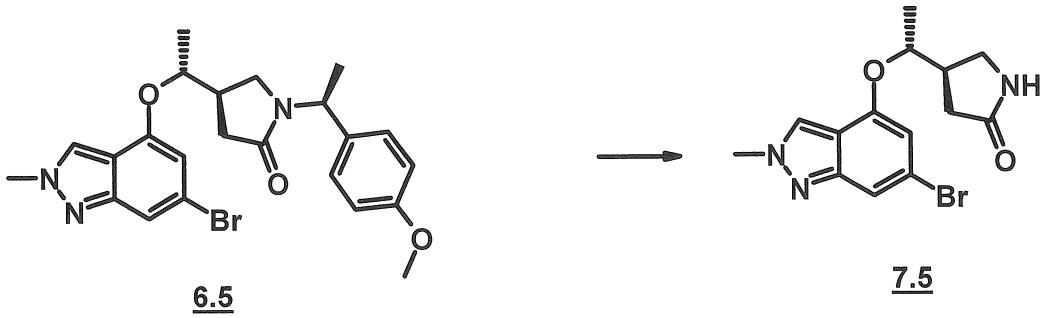


10.2 2.2 6.5

Bổ sung 4,44g di-tert-butyl azodicacboxylat (DBAD) trong thời gian 30 phút vào hỗn hợp của 1,46g 6-bromo-2-metyl-indazol-4-ol có công thức 10.2, 1,86g (R)-4-[(S)-1-hydroxyetyl]-1-[(S)-1-(4-metoxyphenyl)-etyl]-pyrolidin-2-on có công thức 2.2 và 5,06g triphenylphosphin trong 36,5mL THF. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Dung môi được làm bay hơi và phần còn lại được nghiền với TBME. Phần kết tủa được lọc ra và được rửa bằng TBME. Dịch lọc được cô trong chân không và phần cặn tạo ra được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (heptan/etyl axetat/metanol) để tạo ra 2,36g (54% mỗi lần sắc ký HPLC) (4R)-4-[(1R)-1-(6-bromo-2-metyl-indazol-4-yl)oxyetyl]-1-[(1S)-1-(4-metoxyphenyl)etyl]pyrolidin-2-on có công thức 6.5 là chất rắn.

Phân tích: HPLC-MS: R_t = 2,00 phút (phương pháp K), M+H = 472 / 474

Bước 2: Tổng hợp (4R)-4-[(1R)-1-(6-Bromo-2-metyl-indazol-4-yl)oxyetyl]pyrolidin-2-on có công thức 7.5



6.5 7.5

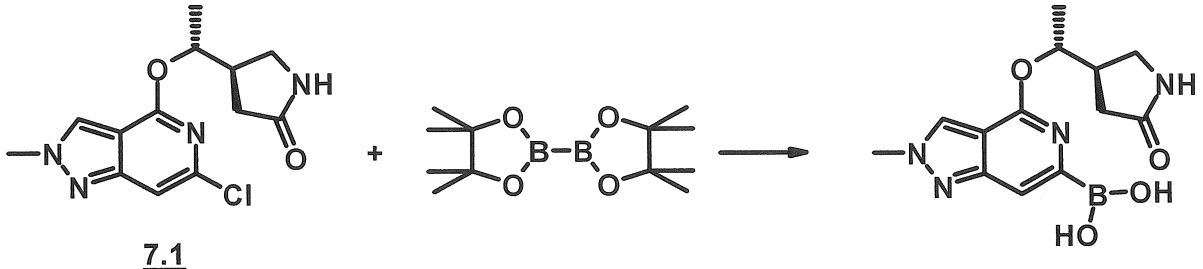
Hỗn hợp của 583mg (63% mỗi lần sắc ký HPLC) (4R)-4-[(1R)-1-(6-bromo-2-metyl-indazol-4-yl) oxyetyl]-1-[(1S)-1-(4-metoxyphenyl) etyl] pyrolidin-2-on có công thức 6.5 trong 10mL TFA được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 18 giờ. Dung môi được loại bỏ bằng cách chưng cất. Phần còn lại được kết hợp trong DCM, được rót vào trong dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết. Các pha hữu cơ kết hợp

được làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (heptan/etyl axetat/metanol) để tạo ra 321mg (84% mỗi lần sắc ký HPLC) (4R)-4-[(1R)-1-(6-bromo-2-metyl-indazol-4-yl) oxyetyl] pyrolidin-2-on có công thức 7.5.

Phân tích: HPLC-MS: R_t = 1,63 phút (phương pháp K), M+H = 338 / 340

Tổng hợp các axit boronic và este boronic có công thức 11 từ sơ đồ 1 và 2

Tổng hợp axit [2-metyl-4-[(1R)-1-[(3R)-5-oxopyrolidin-3-yl]etoxy]pyrazolo[4,3-c]-pyridin-6-yl]boronic có công thức 11.1 trong các ví dụ 3, 10, 13, 17, 83

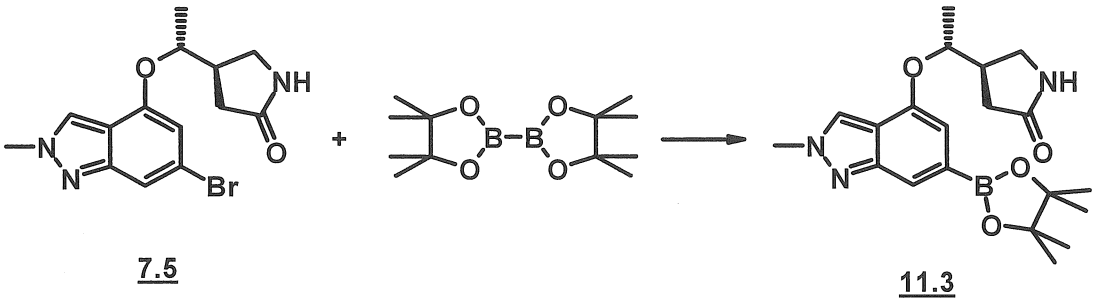


7.1 11.1

400mg (R)-4-[(R)-1-(6-clo-2-metyl-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yloxy)-etyl]-pyrolidin-2-on có công thức 7.1, 620mg bis-(pinacolato)-diboron, 122mg 1,1`-bis(diphenylphospino) feroxendiclopaladi(II) và 360mg kali axetat được tạo huyền phù trong 4mL dioxan và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng dioxan, được lọc qua Xelit, được rửa bằng dioxan và dung môi được làm bay hơi trong chân không để tạo ra 1,09g axit [2-metyl-4-[(1R)-1-[(3R)-5-oxopyrolidin-3-yl]etoxy]pyrazolo[4,3-c] pyridin-6-yl]boronic (thô) có công thức 11.1 ở dạng dầu, dầu này được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Phân tích: HPLC-MS: R_t = 0,26 phút (phương pháp S), M+H = 305

Tổng hợp (4R)-4-[(1R)-1-[2-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-indazol-4-yl]oxyetyl]pyrolidin-2-on có công thức 11.3 trong các ví dụ 15, 16, 41, 42, 43



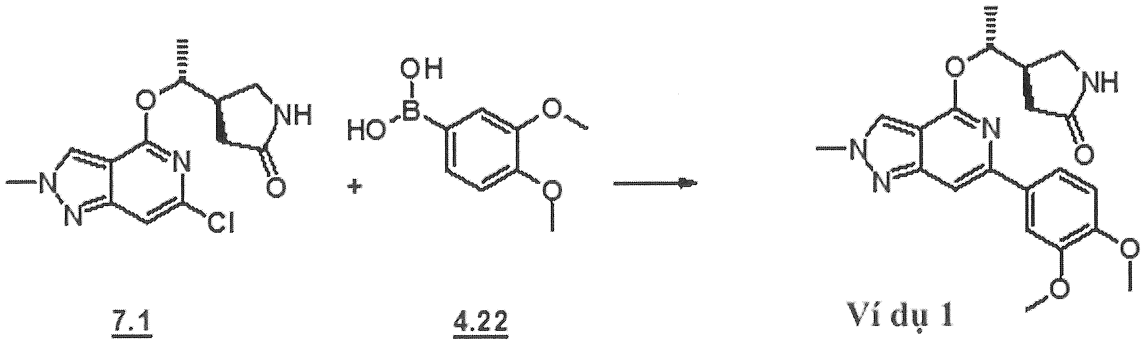
7.5 11.3

500mg (4R)-4-[(1R)-1-(6-bromo-2-metyl-indazol-4-yl)oxyetyl]pyrolidin-2-on có công thức 7.5, 563mg bis-(pinacolato)-diboron, 52mg bis(triphenylphosphin)-paladi(II) clorua và 435mg kali axetat được tạo huyền phù trong 5mL dioxan và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 95°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho phép đạt tới nhiệt độ môi trường, được pha loãng bằng nước và được chiết bằng DCM. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (heptan/etyl axetat/metanol) để tạo ra 505mg (78% mỗi lần sắc ký HPLC) (4R)-4-[(1R)-1-[2-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indazol-4-yl]oxyetyl]pyrolidin-2-on có công thức 11.3.

Phân tích: HPLC-MS: R_t = 1,76 phút (phương pháp K), M+H = 387

Tổng hợp các ví dụ patent có công thức 1

Tổng hợp (4R)-4-[(1R)-1-[6-(3,4-Dimetoxyphenyl)-2-metyl-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl]oxyetyl]pyrolidin-2-on (ví dụ 1)



7.1 4.22 Ví dụ 1

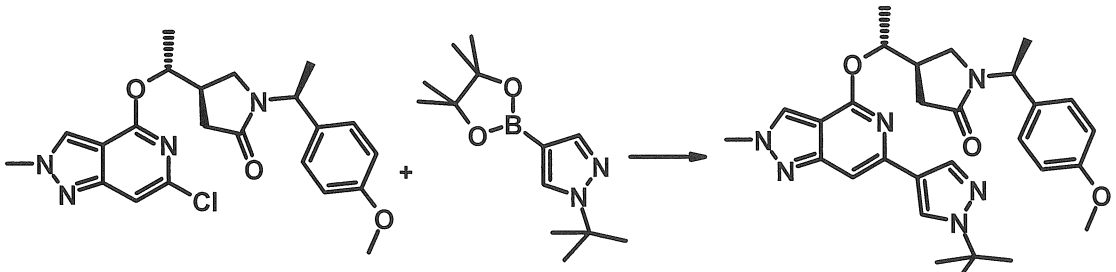
Hỗn hợp của 150mg (4R)-4-[(1R)-1-(6-clo-2-metyl-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl)oxyetyl]pyrolidin-2-on có công thức 7.1, 139mg axit (3,4-dimetoxyphenyl)boronic có công thức 4.22, 17,9mg bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua và 764µL dung dịch

nước natri cacbonat 2M trong 1,7mL DMF được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho phép đạt tới nhiệt độ môi trường và được tinh chế bằng phương pháp rpHPLC để sau khi làm đông khô, tạo ra 42mg hợp chất của ví dụ 1.

Phân tích: HPLC-MS: R_t = 3,72 phút (phương pháp T), M+H = 397

Tổng hợp (4R)-4-[(1R)-1-[6-(1-tert-Butylpyrazol-4-yl)-2-metyl-pyrazolo[4,3-c]-pyridin-4-yl]oxyetyl]pyrolidin-2-on (ví dụ 2)

Bước 1: Tổng hợp (4R)-4-[(1R)-1-[6-(1-tert-Butylpyrazol-4-yl)-2-metyl-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl]oxyetyl]-1-[(1S)-1-(4-metoxyphenyl)etyl]pyrolidin-2-on

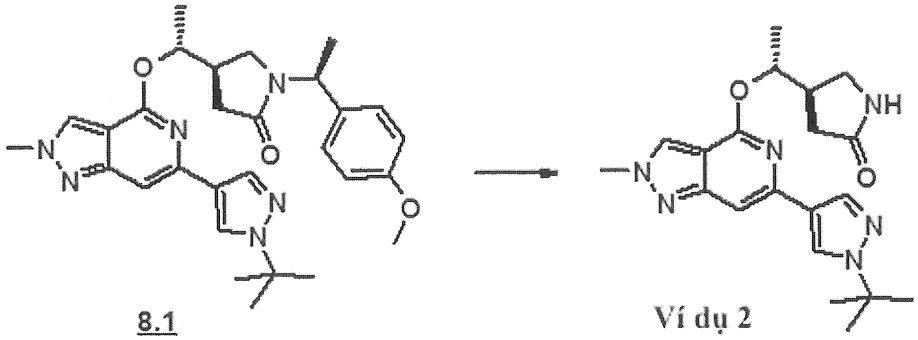


6.1 4.19 8.1

Bổ sung 5,0mL dung dịch nước natri cacbonat 2M vào hỗn hợp của 1,0g (4R)-4-[(1R)-1-(6-clo-2-metyl-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl)oxyetyl]-1-[(1S)-1-(4-metoxy-phenyl)etyl]pyrolidin-2-on có công thức 6.1, 790mg 1-tert-butyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) có công thức 4.19 và 170mg 1,1`-bis(diphenylphospino) feroxendiclopaladi(II) (phức hợp với DCM (1:1)) trong 6mL dioxan. Hỗn hợp tạo ra được khuấy trong một ống gắn kín ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong DCM. Phần kết tủa được lọc ra. Dịch lọc được cô trong chân không và phần cặn tạo ra được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (DCM/metanol = 1/0 → 9/1) để tạo ra 1,0g (50% mỗi phổ NMR) (4R)-4-[(1R)-1-[6-(1-tert-butylpyrazol-4-yl)-2-metyl-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl]oxyetyl]-1-[(1S)-1-(4-metoxyphenyl)etyl]pyrolidin-2-on có công thức 8.1 ở dạng dầu.

Phân tích: HPLC-MS: R_t = 0,63 phút (phương pháp C), M+H = 517

Bước 2: Tổng hợp (4R)-4-[(1R)-1-[6-(1-tert-Butylpyrazol-4-yl)-2-metyl-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl]oxyetyl]pyrolidin-2-on (ví dụ 2)



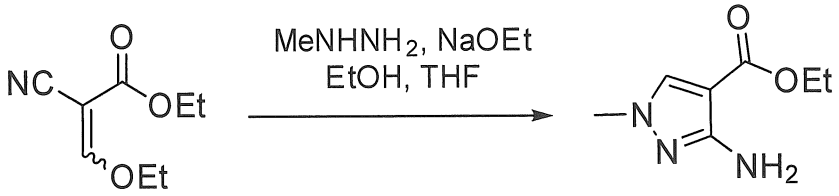
8.1 Ví dụ 2

Hỗn hợp của 3,90g (36% mỗi lần sắc ký HPLC) (4R)-4-[(1R)-1-[6-(1-tert-butylpyrazol-4-yl)-2-metyl-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl]oxyetyl]-1-[(1S)-1-(4-metoxyphenyl)etyl]pyrolidin-2-on có công thức 8.1 trong 25mL TFA được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng phương pháp rpHPLC (SunfireC18, axetonitril/nước, TFA và XbridgeC18, axetonitril/nước, amoniac) và các phần mong muốn được làm đông khô. Phần còn lại được nghiền với TBME và một lượng nhỏ axeton. Dung môi được loại bỏ bằng cách chưng cất và phần còn lại được làm khô để tạo ra 410mg hợp chất trong ví dụ 2 là chất rắn.

Phân tích: HPLC-MS: R_t = 0,52 phút (phương pháp C), M+H = 383

Theo cách khác, hợp chất có công thức 8.1 có thể được tổng hợp như sau:

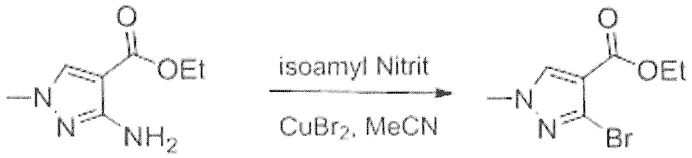
Tổng hợp etyl 3-amino-1-metyl-1H-pyrazol-4-cacboxylat



Dung dịch chứa etyl 2-xyano-3-etoxyacrylat (5,0g, 30mmol) trong THF khan (10mL) được nạp từng giọt vào hỗn hợp của natri etoxit (4,02g, 59mmol) và metylhydrazin (1,36 g, 30mmol) trong etanol tuyệt đối (10mL) ở nhiệt độ 0°C trong điều kiện nitơ. Sau khi làm già hỗn hợp đã khuấy trong thời gian 90 phút, dung dịch chứa axit clohydric khan (3,22M trong CPME, 28mL, 90mmol) được nạp vào phản ứng từng giọt. Sau đó, phản ứng được cô trong chân không thành chất rắn, được pha loãng bằng isopropyl axetat (20mL) và được cô thành chất rắn. Dạng bột nhão thô được tạo huyền

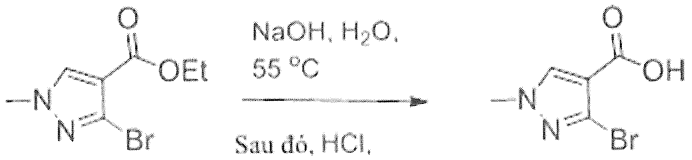
phù trong isopropyl axetat nóng (75mL) và được lọc nóng. Dịch lọc được cô trong chân không còn xấp xỉ 15mL, ở đó chất rắn kết tinh khi làm mát xuống nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp được pha loãng bằng cách bổ sung từng giọt heptan (30mL). Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Etyl 3-amino-1-metyl-1H-pyrazol-4-cacboxylat được tách phân lập bằng cách lọc, được rửa bằng heptan và được làm khô trong chân không để tạo ra 3,7g là chất rắn màu vàng da cam với hiệu suất 74%. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d^6) δ = 7,87 (s, 1H), 5,3 (bs, 2H), 4,15 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,60 (s, 3H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Tổng hợp etyl 3-bromo-1-metyl-1H-pyrazol-4-cacboxylat



Isoamyl nitrit (420mg, 3,6mmol) được nạp từng giọt vào hỗn hợp được khuấy của etyl 3-amino-1-metyl-1H-pyrazol-4-cacboxylat (400mg, 2,4mmol) và đồng (II) bromua (660mg, 3,0mmol) trong axetonitril khan (10mL) ở nhiệt độ môi trường. Phản ứng được khuấy trong thời gian 1 giờ; tại thời điểm này, phản ứng được pha loãng bằng isopropyl axetat (100mL). Hỗn hợp được rửa bằng nước (100mL) và được cô đến cặn dạng dầu. Tiến hành tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel bằng metyl t-butyl ete và hexan tạo ra etyl 3-bromo-1-metyl-1H-pyrazol-4-cacboxylat (350mg) là chất rắn màu trắng với hiệu suất 64%. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,83 (s, 1H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

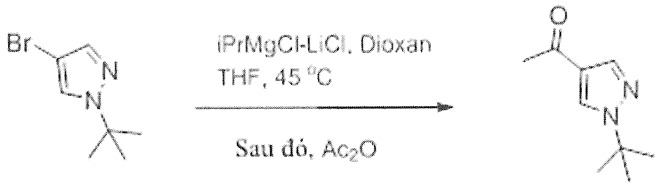
Tổng hợp axit 3-Bromo-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic



Dung dịch nước chứa natri hydroxit (2M, 10mL, 20mmol) được nạp vào hỗn hợp của etyl 3-bromo-1-metyl-1H-pyrazol-4-cacboxylat (2,0g, 8,6mmol) trong etanol

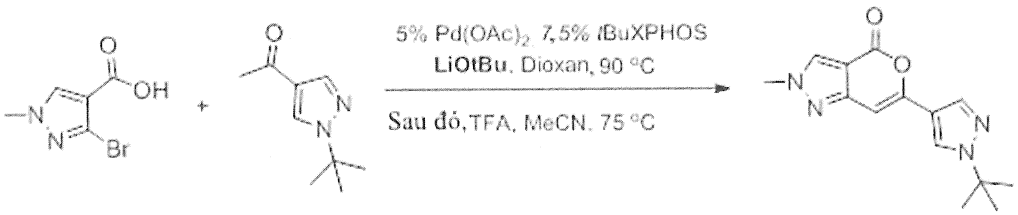
(20mL) ở nhiệt độ môi trường. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 1 giờ; tại thời điểm này, phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ môi trường. Dung dịch nước chứa axit clohydric (3M, 6,7mL, 20mmol) được nạp từng giọt vào phản ứng để gây ra sự kết tinh. Các phần rắn chứa axit 3-bromo-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic được tập hợp bằng cách lọc, được rửa bằng nước, tiếp theo bằng heptan, và được làm khô để thu được 1,4g là chất rắn màu trắng với hiệu suất 79%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d^6) δ =12,59 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 3,85 (s, 3H).

Tổng hợp 1-(1-(tert-Butyl)-1H-pyrazol-4-yl)etan-1-on



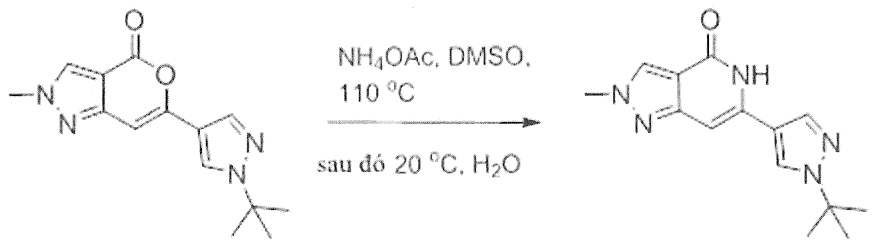
Phức isopropyl magie clorua lithi clorua (1,3M trong THF, 28,4mL, 37mmol) được nạp vào dung dịch chứa 4-bromo-1-(tert-butyl)-1H-pyrazol (5,0g, 25mmol) trong THF khan (25mL) trong môi trường khí argon ở nhiệt độ môi trường. Dioxan khan (3,3g, 37mmol) được nạp vào phản ứng, và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 45°C trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp tạo ra được làm mát xuống nhiệt độ môi trường và được nạp vào dung dịch anhydrit axetic khan (7,5g, 73mmol) trong THF (25mL) ở nhiệt độ -20°C. Hỗn hợp tạo ra được làm ấm lên nhiệt độ môi trường và được cô đến cặn. Hỗn hợp được hòa tan trong metyl t-butyl ete (50mL) và được rửa bằng nước (25mL). Phần hữu cơ được cô để tạo ra 1-(1-(tert-butyl)-1H-pyrazol-4-yl)etan-1-on thô ở dạng dầu (7,6g, 36% trọng lượng) và hiệu suất 67%. Tiến hành kết tinh trong hỗn hợp của metyl t-butyl ete và heptan tạo ra nguyên liệu tinh khiết theo phép phân tích. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).

Tổng hợp 6-(1-(tert-Butyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-metylpyrano[4,3-c]pyrazol-4(2H)-on



Hỗn hợp của lithi tert-butoxit (0,970g, 12mmol), paladi (II) axetat (27mg, 0,12mmol), và di-tert-butyl(2,4,6-trisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin (77mg, 18mmol) trong 1,4 dioxan khan và đã khử bỏ khí (4mL) trong môi trường khí argon được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 15 phút. Hỗn hợp được gia nhiệt tới nhiệt độ 90°C, và được khuấy ở nhiệt độ này trong thời gian 5 phút. Dung dịch chứa axit 3-bromo-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic (500mg, 2,4mmol) và 1-(1-(tert-Butyl)-1H-pyrazol-4-yl)etan-1-on (490mg, 2,9mmol) trong 1,4-dioxan khan và đã khử bỏ khí (7mL) trong môi trường khí argon được nạp vào huyền phù đặc dựa vào chất xúc tác ở nhiệt độ 90°C từng giọt trong thời gian 50 phút. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 30 phút. Phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ môi trường và được làm dừng bằng cách bổ sung axit trifloaxetic (5mL). Phản ứng được cô thành chất rắn chứa dầu. Hỗn hợp được tạo huyền phù trong hỗn hợp của axetonitril (20mL) và axit trifloaxetic (20mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 75°C trong thời gian 14 giờ, sau đó được cô thành chất rắn chứa dầu. Hỗn hợp được tạo huyền phù trong isopropyl axetat (70mL) và được rửa hai lần bằng nước (40mL). Phần hữu cơ được cô thành chất rắn. Tiến hành tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel với etyl axetat và hexan tạo ra 6-(1-(tert-Butyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-metylpyrano[4,3-c]pyrazol-4(2H)-on là chất rắn màu da cam (650mg) với hiệu suất 98%. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,06 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 1,60 (s, 9H).

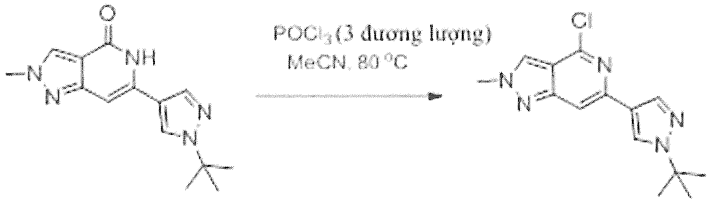
Tổng hợp 6-(1-(tert-Butyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-metyl-2,5-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-on



Hỗn hợp của 6-(1-(tert-Butyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-metylpyrano[4,3-c]pyrazol-4(2H)-on (980mg, 3,6mmol) và amoni axetat (1,11g, 14mmol) trong DMSO khan (4mL) được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 4 giờ; tại thời điểm này, lượng amoni axetat khác (1,11g, 3,6mmol) được nạp vào phản ứng. Sau khi khuấy trong thời

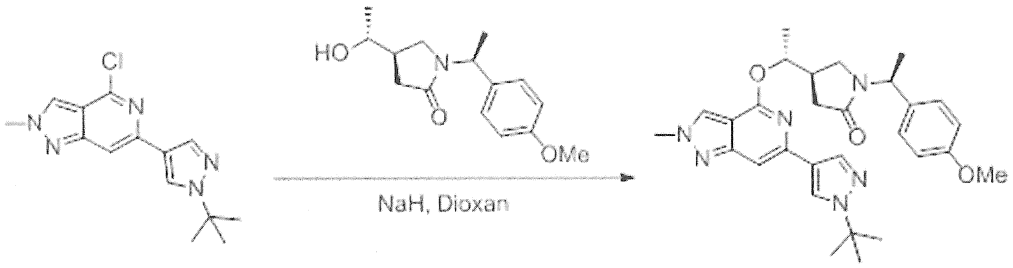
gian 4 giờ nữa ở nhiệt độ 110°C, phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ môi trường và được pha loãng bằng nước (20mL). Các phần rắn chứa 6-(1-(tert-Butyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-metyl-2,5-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-on được tách phân lập bằng cách lọc, được rửa bằng nước, và được làm khô để tạo ra 880mg với hiệu suất 90%. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d^6) δ = 10,59 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 1,53 (s, 9H).

Tổng hợp 6-(1-(tert-Butyl)-1H-pyrazol-4-yl)-4-clo-2-metyl-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin



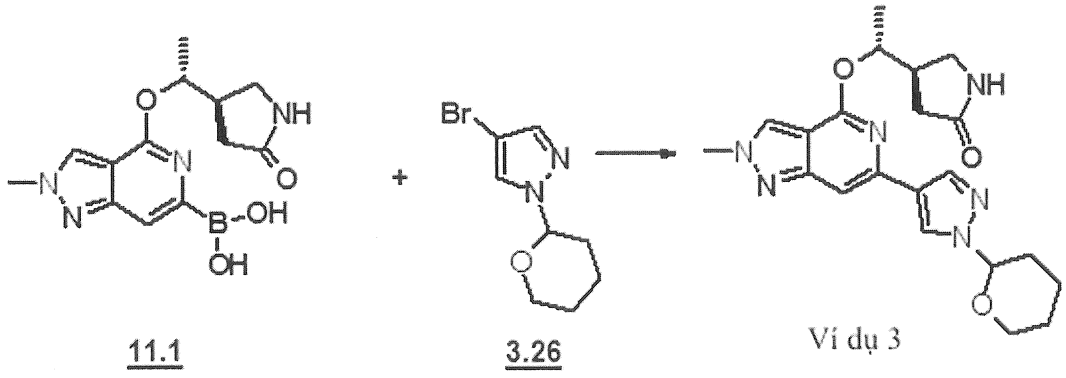
Phosphorơ (V) oxyclorua (848mg, 5,53mmol) được nạp vào hỗn hợp của 6-(1-(tert-Butyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-metyl-2,5-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-on (500mg, 1,84mmol) trong axetonitril khan (5mL) trong môi trường khí argon. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 75-80°C trong thời gian 3 giờ; tại thời điểm này, phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ môi trường. Phản ứng được rót từ từ vào trong dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (45mL). Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 20 phút và được cô trong chân không để loại bỏ dung môi axetonitril. Huyền phù nước sền sệt tạo ra được pha loãng bằng isopropyl axetat (50mL) và được rửa bằng nước (2 x 20mL). Phần hữu cơ được cô thành dầu mà dầu này được rắn hóa khi để yên để tạo ra 6-(1-(tert-Butyl)-1H-pyrazol-4-yl)-4-clo-2-metyl-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin là chất rắn màu vàng (690mg, 73% trọng lượng) với hiệu suất 92%. Nguyên liệu tinh khiết theo phép phân tích thu được bằng cách kết tinh trong n-propanol và heptan. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,08 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,20 (s, 3H), 1,62 (s, 9H).

Tổng hợp (R)-4-((R)-1-((6-(1-(tert-Butyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-metyl-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl)oxy)etyl)-1-((S)-1-(4-metoxyphenyl)etyl)pyrolidin-2-on (công thức 8.1)



Hỗn hợp của (R)-4-((R)-1-hydroxyetyl)-1-((S)-1-(4-metoxyphenyl)etyl)-pyrolidin-2-on (173mg, 0,66mmol), 6-(1-(tert-Butyl)-1H-pyrazol-4-yl)-4-clo-2-metyl-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin (190mg, 66mmol) và natri hydrua (60% trọng lượng, 66mg, 1,6mmol) trong 1,4 dioxan khan (3mL) được khuấy trong môi trường khí argon ở nhiệt độ 50-70°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ môi trường và được làm dừng bằng cách bổ sung từ từ dung dịch hydro clorua (4M trong 1,4 dioxan, 0,245mL, 0,98mmol). Phản ứng được pha loãng bằng isopropyl axetat (20mL) và nước (20mL). Các lớp được tách, và phần nước được chiết hai lần bằng isopropyl axetat (20mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được cô thành dầu. Tiến hành tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel với metanol và metyl tert-butyl ete tạo ra (R)-4-((R)-1-((6-(1-(tert-Butyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-metyl-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl)oxy)etyl)-1-((S)-1-(4-metoxyphenyl)etyl)pyrolidin-2-on (185mg) là bọt màu trắng với hiệu suất 55%. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,94 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,57 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 5,48 (dddd, *J* = 4,8, 6,1, 6,1, 6,1 Hz, 1H), 5,43 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,47 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,96 (dd, *J* = 5,1, 9,8 Hz, 1H), 2,74-2,66 (m, 1H), 2,66-2,57 (m, 2H), 1,64 (s, 9H), 1,48 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,33 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).

Tổng hợp (4R)-4-[(1R)-1-[6-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-metyl-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl]oxyetyl]pyrolidin-2-on (ví dụ 3)



11.1 3.26 Ví dụ 3

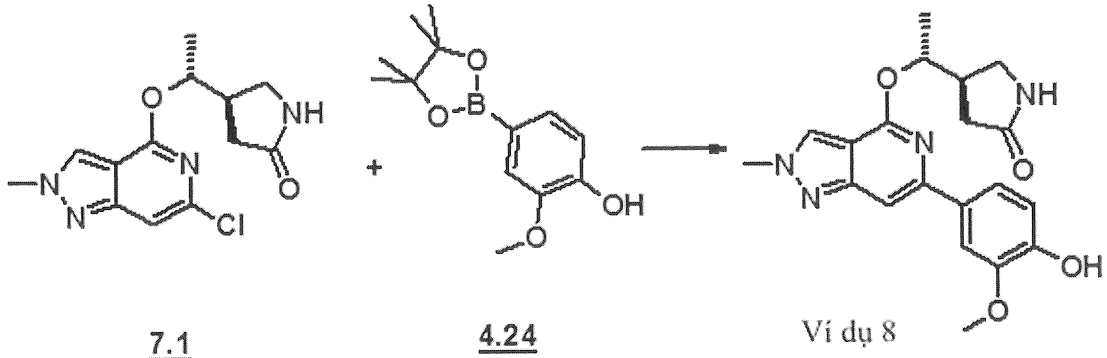
Bổ sung 3mL dioxan và 65µL dung dịch nước natri cacbonat 5M vào hỗn hợp của 50mg axit [2-metyl-4-[(1R)-1-[(3R)-5-oxopyrolidin-3-yl]etoxy]pyrazolo[4,3-c]pyridin-6-yl]boronic có công thức 11.1, 46,2mg 4-Bromo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol có công thức 3.26 và 20mg paladi-X-phos. Hỗn hợp tạo ra được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 14 giờ. Hỗn hợp được làm mát xuống nhiệt độ môi trường và được tinh chế bằng phương pháp rpHPLC. Các pha hữu cơ kết hợp được làm đông khô để tạo ra hợp chất trong ví dụ 3 với lượng 21mg.

Phân tích: HPLC-MS: R_t = 0,86 phút (phương pháp Z1), M+H = 411

Hợp chất trong ví dụ 17 được tổng hợp theo cách tương tự như trong ví dụ 3 sử dụng 1-[(4-bromophenyl)metyl]-2-metyl-1H-imidazol có công thức 3.27.

Phân tích: HPLC-MS: R_t = 0,73 phút (phương pháp Z1), M+H = 431

Tổng hợp (4R)-4-[(1R)-1-[6-(4-hydroxy-3-metoxy-phenyl)-2-metyl-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl]oxyetyl]pyrolidin-2-on (ví dụ 8)



7.1 4.24 Ví dụ 8

Bổ sung 400µL dung dịch nước natri cacbonat 2M vào hỗn hợp của 100mg (4R)-

4-[(1R)-1-(6-clo-2-metyl-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl)oxyetyl]pyrolidin-2-on có công thức 7.1, 110mg 2-metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol có công thức 4.24 và 37mg 1,1`-bis(diphenylphospino)feroxen-diclopaladi(II) (phức hợp với DCM (1:1)) trong 1mL dioxan và 0,5mL metanol. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 15 phút trong điều kiện chiếu xạ bằng vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua rpSiO_2, được rửa bằng metanol và được tinh chế bằng phương pháp rpHPLC để sau khi làm đông khô, tạo ra 80mg (hiệu suất: 68%) hợp chất trong ví dụ 8 là chất rắn.

Phân tích: HPLC-MS: R_t = 0,47 phút (phương pháp S), M+H = 383

Các ví dụ sau được tổng hợp theo cách tương tự như trong ví dụ 8.

Ví dụ	Axit boronic /este hoặc BF_3 borat (tương ứng với công thức 4)	Hiệu suất	Phân tích
Ví dụ 7 (R)-4-((R)-1-(6-(1-xyclohexyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-metyl-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yloxy)etyl)pyrolidin-2-on	1-xyclohexyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxoborolan-2-yl)-1H-pyrazol có công thức 4.50	50mg (47%)	HPLC-MS: R_t = 0,72 phút (phương pháp U), M+H = 409
Ví dụ 53 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(5-metoxy-1H-indol-3-yl)-2-metyl-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl]oxyetyl]pyrolidin-2-on	tert-butyl 5-meth-oxy-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indol-1-cacboxylat có công thức 4.26	51mg (51%)	HPLC-MS: R_t = 0,64 phút (phương pháp U), M+H = 406 ^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz) δ = 1,42 (3H, d), 2,20 – 2,36 (2H, m), 2,75 – 2,89 (1H, m), 3,12 (dd, 1H), 3,40(1H, t), 3,82 (3H,s), 4,12 (3H,s), 5,58-5,68

			(1H,m), 6,79 (1H,d), 7,32 (1H, d), 7,41 (1H,s), 7,53 (1H, s), 7,80 (1H,s), 7,96 (1H, s), 8,42 (s, 1H), 11,2 (1H,s).
Ví dụ 54 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metyl-6-(5-metyl-2-thienyl)pyrazolo-[4,3-c]pyridin-4-yl]oxyetyl]-pyrolidin-2-on	kali 5-metyl-2-thiophen-tri-floborat có công thức 4.42	36mg (67%)	HPLC-MS: R_t = 0,68 phút (phương pháp V), M+H = 357
Ví dụ 55 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metyl-6-(3-metyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepin-7-yl)pyrazolo-[4,3-c]pyridin-4-yl]oxyetyl]-pyrolidin-2-on	3-metyl-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepin có công thức 4.3	29mg (46%)	HPLC-MS: R_t = 0,62 phút (phương pháp V), M+H = 420
Ví dụ 56 N,N,1-trimetyl-6-[2-metyl-4-[(1R)-1-[(3R)-5-oxopyrol-idin-3-yl]etoxy]pyrazolo[4,3-c]pyridin-6-yl]indol-2-cacboxamit	N,N,1-trimetyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indol-2-cacboxamit có công thức 4.6	34mg (49%)	HPLC-MS: R_t = 0,59 phút (phương pháp V), M+H = 461
Ví dụ 59 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(6-metoxy-3-pyridyl)-2-metyl-pyrazolo-[4,3-c]pyridin-4-yl]oxyetyl]-pyrolidin-2-on	kali 6-metoxy-3-pyridyl-trifloborat có công thức 4.44	37mg (66%)	HPLC-MS: R_t = 0,57 phút (phương pháp V), M+H = 368
Ví dụ 60 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metyl-6-	kali 4-(triflometyl)phenyl	19mg (31%)	HPLC-MS: R_t = 0,75 phút (phương

[4-(triflometyl)phenyl]-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl]-oxyetyl]pyrolidin-2-on	trifloborat có công thức 4.44		pháp V), M+H = 405
Ví dụ 64 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metyl-6-(1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-yl)pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl]oxyetyl]-pyrolidin-2-on	1-tetrahydropyran-4-yl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol có công thức 4.32	48mg (76%)	HPLC-MS: R_t = 0,57 phút (phương pháp W), M+H = 411
Ví dụ 65 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(1-iso-propylpyrazol-4-yl)-2-metyl-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl]-oxyetyl]pyrolidin-2-on	1-isopropyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol có công thức 4.33	31mg (55%)	HPLC-MS: R_t = 0,61 phút (phương pháp W), M+H = 369 ^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz) δ = 1,35 (3H, d), 1,46 (6H,d), 2,20 – 2,32 (2H, m), 2,72 – 2,83 (1H, m), 3,12 (m, 1H), 3,38(1H, t), 4,10 (3H,s), 4,48-4,59 (1H,m), 5,50-5,60 (1H,m), 7,30 (1H, s), 7,51 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,21 (1H, s), 8,41 (s, 1H).
Ví dụ 66 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metyl-6-(6-morpholino-3-pyridyl)-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl]oxyetyl]pyrolidin-2-on	4-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-pyridyl]-morpholin có công thức 4.34	49mg (76%)	HPLC-MS: R_t = 0,46 phút (phương pháp W), M+H = 423
Ví dụ 67	1-metyl-4-[4-	20mg	HPLC-MS:

(4R)-4-[(1R)-1-[2-metyl-6-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl]oxyetyl]-pyrolidin-2-on	(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-piperazin có công thức 4.35	(24%)	R_t = 0,46 phút (phương pháp W), M+H = 435
Ví dụ 68 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(1,3-dimetylpyrazol-4-yl)-2-metyl-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl]oxyetyl]pyrolidin-2-on	1,3-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol có công thức 4.36	36mg (67%)	HPLC-MS: R_t = 0,52 phút (phương pháp W), M+H = 355
Ví dụ 69 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(1,5-dimeth-ylpyrazol-4-yl)-2-metyl-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl]oxyetyl]pyrolidin-2-on	1,5-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol có công thức 4.37	39mg (72%)	HPLC-MS: R_t = 0,52 phút (phương pháp W), M+H = 355
Ví dụ 70 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metyl-6-[1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl]oxyetyl]-pyrolidin-2-on	1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol có công thức 4.7	14mg (23%)	HPLC-MS: R_t = 0,55 phút (phương pháp W), M+H = 397
Ví dụ 71 (4R)-4-[(1R)-1-[6-[4-(1,1-dioxo-1,2-thiazolidin-2-yl)-3-metyl-phenyl]-2-metyl-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl]oxyetyl]pyrolidin-2-on	2-[2-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-1,2-thiazolidin 1,1-	42mg (58%)	HPLC-MS: R_t = 0,66 phút (phương pháp W), M+H = 470

	dioxit có công thức 4.8		
Ví dụ 72 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metyl-6-(1-metylindazol-6-yl)pyraz-olo[4,3-c]pyridin-4-yl]oxyetyl]pyrolidin-2-on	Axit (1-metylindazol-6-yl)boronic có công thức 4.38	34mg (57%)	HPLC-MS: R_t = 0,67 phút (phương pháp W), M+H = 391
Ví dụ 74 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metyl-6-[1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl]oxyetyl]-pyrolidin-2-on	1-[(3R)-tetrahydro-furan-3-yl]-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol có công thức 4.9	13mg (25%)	HPLC-MS: R_t = 0,47 phút (phương pháp V), M+H = 397
Ví dụ 75 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metyl-6-(2-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-7-yl)pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl]oxyetyl]-pyrolidin-2-on	2-metyl-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1H-isoquinolin có công thức 4.10	18mg (23%)	HPLC-MS: R_t = 0,61 phút (phương pháp V), M+H = 406
Ví dụ 76 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metyl-6-[1-(3,3,3-triflopropyl)-pyrazol-4-yl]pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl]oxyetyl]-pyrolidin-2-on	4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-(3,3,3-triflo-propyl)pyrazol có công thức 4.11	17mg (25%)	HPLC-MS: R_t = 0,44 phút (phương pháp X), M+H = 423
Ví dụ 77 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(7-clo-1H-indol-2-yl)-2-metyl-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl]oxyetyl]pyrolidin-2-on	7-clo-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indol có công thức 4.39	27mg (32%)	HPLC-MS: R_t = 0,59 phút (phương pháp X), M+H = 410

Ví dụ 78 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(1-xyclopropylpyrazol-4-yl)-2-metyl-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl]oxyetyl]pyrolidin-2-on	1-xyclopropyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol có công thức 4.40	40mg (51%)	HPLC-MS: R_t = 0,40 phút (phương pháp X), M+H = 367
Ví dụ 79 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metyl-6-(3-metyl-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-yl)pyrazolo-[4,3-c]pyridin-4-yl]oxyetyl]-pyrolidin-2-on	5-metyl-1-tetrahydropyran-4-yl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol có công thức 4.20	26mg (28%)	HPLC-MS: R_t = 0,39 phút (phương pháp Y), M+H = 425
Ví dụ 80 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metyl-6-[4-(1-metyl-4-piperidyl)-phenyl]pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl]oxyetyl]pyrolidin-2-on	1-metyl-4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-piperidin có công thức 4.12	24mg (32%)	HPLC-MS: R_t = 0,50 phút (phương pháp Y), M+H = 434
Ví dụ 81 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(4-isopropoxy-3-metoxy-phenyl)-2-metyl-pyrazolo-[4,3-c]pyridin-4-yl]oxyetyl]-pyrolidin-2-on	2-(4-isopropoxy-3-metoxy-phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan có công thức 4.13	35mg (35%)	HPLC-MS: R_t = 0,51 phút (phương pháp Y), M+H = 425

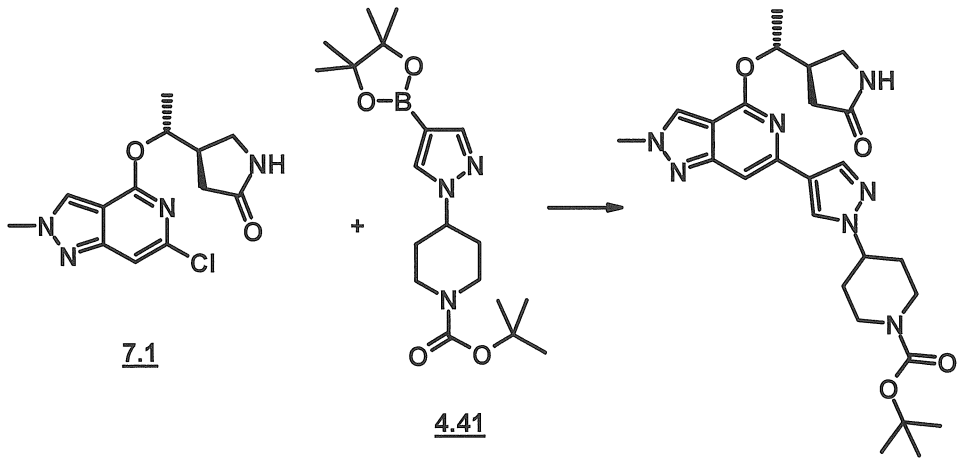
Các ví dụ sau được tổng hợp theo cách tương tự như trong ví dụ 8 nhưng sử dụng các dung môi phản ứng khác nhau:

Ví dụ	Axit boronic /este (tương ứng với công thức 4)	Hiệu suất Dung môi	Phân tích
Ví dụ 11 (4S)-4-[(1R)-1-[2-metyl-6-[2-metyl-4-[(1R)-1-[(3R)-5-oxopyrolidin-3-yl]etoxy]-pyrazolo[4,3-c]pyridin-6-yl]pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl]oxyetyl]pyrolidin-2-on		11mg (9%) dioxan	HPLC-MS: R_t = 0,463 phút (phương pháp C) M+H = 519
Ví dụ 12 1-metyl-4-[4-[4-[2-metyl-4-[(1R)-1-[(3R)-5-oxopyrolidin-3-yl]etoxy]pyrazolo[4,3-c]pyridin-6-yl]pyrazol-1-yl]-xyclohexyl]piperazin-2-on	trans 1-metyl-4-{4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-pyrazol-1-yl]-xyclohexyl}-piper-azin-2-on có công thức 4.4	13mg (10%) dioxan	HPLC-MS: R_t = 0,423 phút (phương pháp C) M+H = 521
Ví dụ 62 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metyl-6-(1-metylindazol-5-yl)pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl]oxyetyl]pyrolidin-2-on	Axit (1-metylindazol-5-yl)boronic có công thức 4.30	33mg (50%) DMA	HPLC-MS: R_t = 0,55 phút (phương pháp V), M+H = 391 ^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz) δ = 1,42 (3H, d), 2,20 – 2,38 (2H, m), 2,75 – 2,88 (1H, m), 3,18 (dd, 1H), 3,40(1H, t), 4,08 (3H,s), 4,13 (3H,s), 5,59-5,68 (1H,m), 7,53 (1H, s), 7,65

			(1H,s), 7,70 (1H, d), 7,80 (1H,s), 8,12 (1H, s), 8,16 (1H, d).

Tổng hợp (4R)-4-[(1R)-1-[2-metyl-6-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl]oxyetyl]pyrolidin-2-on (ví dụ 9)

Bước 1: Tổng hợp tert-Butyl 4-[4-[2-metyl-4-[(1R)-1-[(3R)-5-oxopyrolidin-3-yl]etoxy]pyrazolo[4,3-c]pyridin-6-yl]pyrazol-1-yl]piperidin-1-cacboxylat

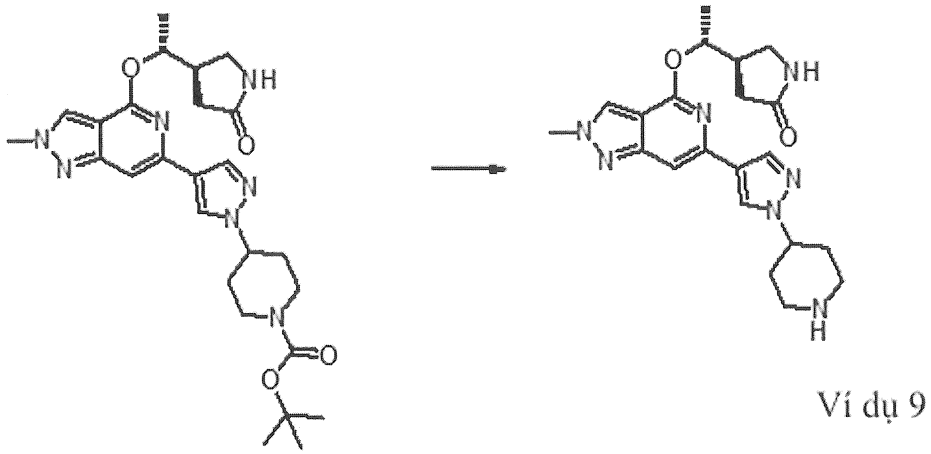


7.1 4.41

Bổ sung 400µL dung dịch nước natri cacbonat 2M vào hỗn hợp của 100mg (4R)-4-[(1R)-1-(6-clo-2-metyl-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl)oxyetyl]pyrolidin-2-on có công thức 7.1, 170mg tert-butyl 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol-1-yl]piperidin-1-cacboxylat có công thức 4.41 và 37mg 1,1`-bis(diphenylphospino)feroxendiclopaladi(II) (phức hợp với DCM (1:1)) trong 1mL dioxan và 0,5mL metanol. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 15 phút trong điều kiện chiếu xạ bằng vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua rpSiO_2, được rửa bằng metanol và được tinh chế bằng phương pháp rpHPLC (XbridgeC18, axetonitril/nước, amoniac) để sau khi làm đông khô, tạo ra 90mg (80% mỗi phổ NMR) tert-butyl 4-[4-[2-metyl-4-[(1R)-1-[(3R)-5-oxopyrolidin-3-yl]etoxy]pyrazolo-[4,3-c]pyridin-6-yl]pyrazol-1-yl]piperidin-1-cacboxylat là chất rắn.

Phân tích: HPLC-MS: R_t = 0,45 phút (phương pháp J), M+H = 510

Bước 2: Tổng hợp (4R)-4-[(1R)-1-[2-metyl-6-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl]oxyetyl]pyrolidin-2-on (ví dụ 9)

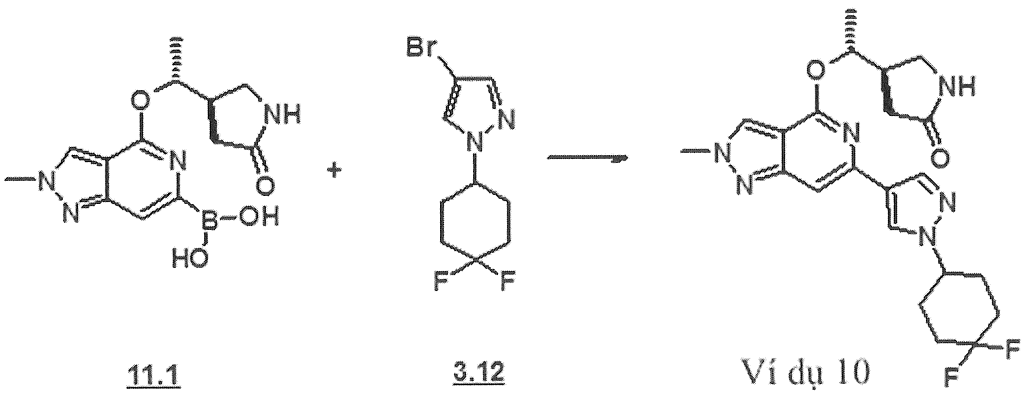


Ví dụ 9

Dung dịch chứa 90mg (80% mỗi phổ NMR) tert-butyl 4-[4-[2-metyl-4-[(1R)-1-[(3R)-5-oxopyrolidin-3-yl]etoxy]pyrazolo[4,3-c]pyridin-6-yl]pyrazol-1-yl]piperidin-1-cacboxylat trong 2mL TFA được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng phương pháp rpHPLC (SunfireC18, axetonitril/nước, TFA) để sau khi làm đông khô, tạo ra 83mg hợp chất trong ví dụ 9 là chất rắn.

Phân tích: HPLC-MS: R_t = 0,32 phút (phương pháp J), M+H = 410

Tổng hợp (4R)-4-[(1R)-1-[6-[1-(4,4-Difloxyclohexyl)pyrazol-4-yl]-2-metyl-pyrazolo-[4,3-c]pyridin-4-yl]oxyetyl]pyrolidin-2-on (ví dụ 10)



11.1 3.12 Ví dụ 10

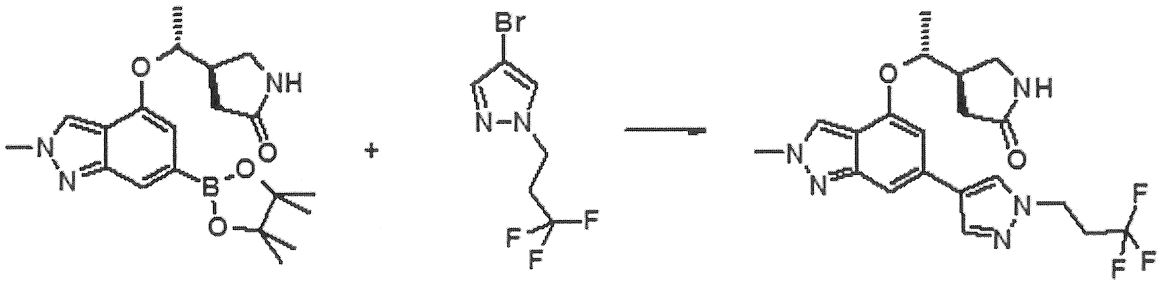
Hỗn hợp của 100mg axit [2-metyl-4-[(1R)-1-[(3R)-5-oxopyrolidin-3-yl]etoxy]-pyrazolo[4,3-c]pyridin-6-yl]boronic có công thức 11.1, 87mg 4-bromo-1-(4,4-diflo-

xyclohexyl)pyrazol có công thức 3.12, 27mg 1,1`-bis(diphenylphospino)feroxen-diclopaladi(II) (phức hợp với DCM (1:1)) và 493µL dung dịch nước natri cacbonat 2M trong 2mL dioxan được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 15 phút trong điều kiện chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được lọc và được tinh chế bằng phương pháp rpHPLC để sau khi làm đông khô, tạo ra 23mg hợp chất trong ví dụ 10 là chất rắn.

Phân tích: HPLC-MS: R_t = 0,535 phút (phương pháp C), M+H = 445

^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz) δ = 1,38 (3H, d), 1,58 (9H, s), 2,00 – 2,20 (10H, m), 2,73 – 2,86 (1H, m), 3,11-3,16 (m, 1H), 3,38(1H, t), 4,09 (3H,s), 4,39-4,49 (1H,m), 5,50-5,61 (1H,m), 7,31 (1H, s), 7,50 (1H, s), 8,00 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,40 (s, 1H).

Tổng hợp (4R)-4-[(1R)-1-[2-metyl-6-[1-(3,3,3-triflopropyl)pyrazol-4-yl]indazol-4-yl]oxyetyl]pyrolidin-2-on (ví dụ 15)



11.3 3.15 Ví dụ 15

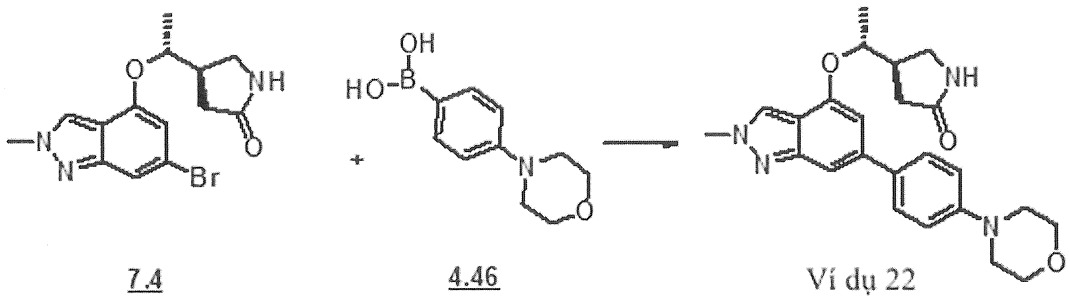
Bổ sung 389µL dung dịch nước natri cacbonat 2M vào hỗn hợp của 100mg (4R)-4-[(1R)-1-[2-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indazol-4-yl]-oxyetyl]pyrolidin-2-on có công thức 11.3, 95mg 4-bromo-1-(3,3,3-triflo-propyl)-pyrazol có công thức 3.15 và 9,1mg 1,1`- bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua trong 1,5mL etanol (80% với toluen). Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ trong điều kiện chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng DCM. Các pha hữu cơ kết hợp được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (heptan/etyl axetat/metanol) và bằng phương pháp rpHPLC để tạo ra 27mg (hiệu suất: 25%) hợp chất trong ví dụ 15 là chất rắn.

Phân tích: HPLC-MS: R_t = 2,33 phút (phương pháp R), M+H = 422

Các ví dụ sau được tổng hợp theo cách tương tự như trong ví dụ 15.

Ví dụ	Bromua (tương ứng với công thức 3)	Hiệu suất	Phân tích
Ví dụ 16 3-[2-metyl-4-[(1R)-1-[(3R)-5-oxopyrolidin-3-yl]-etoxy]indazol-6-yl]-1H-indazol-5-cacbonitril	3-bromo-1H-indazol-5-carbo-nitril có công thức 3.16	12mg (12%)	HPLC-MS: R_t = 2,20 phút (phương pháp R), M+H = 401
Ví dụ 41 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(5-flo-2-pyridyl)-2-metyl-indazol-4-yl]oxyetyl]pyrolidin-2-on	2-bromo-5-flo-pyridin có công thức 3.17	19mg (27%)	HPLC-MS: R_t = 2,23 phút (phương pháp R), M+H = 355
Ví dụ 42 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metyl-6-[4-(1-metyl-4-piperidyl)-phenyl]indazol-4-yl]oxyetyl]-pyrolidin-2-on	4-(4-bromo-phenyl)-1-metyl-piperidin có công thức 3.18	34mg (40%)	HPLC-MS: R_t = 1,53 phút (phương pháp R), M+H = 433
Ví dụ 43 3-[2-metyl-4-[(1R)-1-[(3R)-5-oxopyrolidin-3-yl]eth-oxy]indazol-6-yl]imidazo[1,2-a]pyridin-6-cacbonitril	3-bromoimidazo-[1,2-a]pyridin-6-cacbonitril có công thức 3.14	21mg (26%)	HPLC-MS: R_t = 1,65 phút (phương pháp R), M+H = 401

Tổng hợp (4R)-4-[(1R)-1-[2-metyl-6-(4-morpholinophenyl)indazol-4-yl]oxyetyl]-pyrolidin-2-on (ví dụ 22)



7.4 4.46 Ví dụ 22

Bổ sung 466µL dung dịch nước natri cacbonat 2M vào hỗn hợp của 105mg (4R)-4-[(1R)-1-(6-bromo-2-metyl-indazol-4-yl)oxyetyl]pyrolidin-2-on có công thức 7.4, 96mg axit (4-morpholinophenyl)boronic có công thức 4.46 và 10,9mg 1,1`-bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua trong 1,58mL etanol (80% với toluen). Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 95°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng DCM. Các pha hữu cơ kết hợp được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (heptan/etyl axetat/metanol) và bằng phương pháp rpHPLC để tạo ra 74mg (hiệu suất: 56%) hợp chất trong ví dụ 22 là chất rắn.

Phân tích: HPLC-MS: R_t = 2,35 phút (phương pháp R), M+H = 421

Các ví dụ sau được tổng hợp theo cách tương tự như trong ví dụ 22, nhưng với thời gian phản ứng được thay đổi.

Ví dụ	Axit boronic /este (tương ứng với công thức 4)	Hiệu suất Thời gian phản ứng	Phân tích
Ví dụ 14 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metyl-6-(1-metylpyrazol-3-yl)indazol-4-yl]oxyetyl]-pyrolidin-2-on	1-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol có công thức 4.49	49mg (66%) 2 giờ	HPLC-MS: R_t = 1,86 phút (phương pháp R), M+H = 340

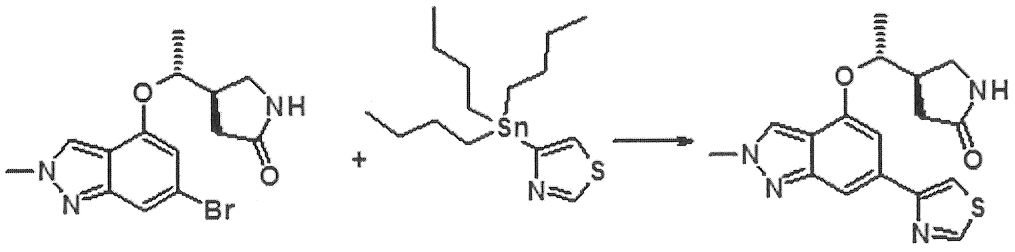
Ví dụ 18 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(1-tert-butylpyrazol-4-yl)-2-metyl-indazol-4-yl]oxyetyl]pyrolidin-2-on	1-tert-butyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol có công thức 4.19	95mg (80%) 1 giờ	HPLC-MS: R_t = 2,35 phút (phương pháp R), M+H = 382 ^{1}H NMR (DMSO, 500 MHz) = 1,28 (3H, d, J=6,1 Hz), 1,56 (9H, s), 2,19 – 2,35 (2H, m), 2,74 (1H, h, J=8,2 Hz), 3,12 (1H, dd, J=9,6, 6,8 Hz), 3,37 (1H, t, J=9,0 Hz), 4,08 (3H, s), 4,76 (1H, d, J=6,0 Hz), 6,71 (1H, s), 7,34 (1H, s), 7,57 (1H, s), 7,91 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,29 (1H, s)
Ví dụ 26 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metyl-6-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]indazol-4-yl]oxyetyl]pyrolidin-2-on	1-metyl-4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-piperazin có công thức 4.35	97mg (72 %) 1,5 giờ	HPLC-MS: R_t = 1,43 phút (phương pháp R), M+H = 434
Ví dụ 27 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(6-isopropoxy-3-pyridyl)-2-metyl-indazol-4-yl]oxyetyl]pyrolidin-2-on	2-isopropoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin có công thức 4.48	78mg (90 %) 1,5 giờ	HPLC-MS: R_t = 2,75 phút (phương pháp R), M+H = 395
Ví dụ 28 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metyl-6-	Axit (1-metylindazol-5-	67mg (78 %)	HPLC-MS: R_t = 2,30 phút (phương

(1-metylindazol-5-yl)indaz-ol-4-yl]oxyetyl]pyrolidin-2-on	yl)boronic có công thức 4.47	1,5 giờ	pháp R), M+H = 390
Ví dụ 32 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metyl-6-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)-3-(triflometyl)phenyl]-indazol-4-yl]oxyetyl]pyrol-idin-2-on	1-metyl-4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(triflo-metyl)phenyl]piper azin có công thức 4.16	75 mg (67 %) 1 giờ	HPLC-MS: R_t = 1,75 phút (phương pháp R), M+H = 502
Ví dụ 33 2-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-1,2-thiazolidin 1,1-dioxit	2-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-1,2-thiazolidin 1,1-dioxit có công thức 4.14	45 mg (45 %) 1 giờ	HPLC-MS: R_t = 2,25 phút (phương pháp R), M+H = 455
Ví dụ 36 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(3-amino-1-metyl-indazol-5-yl)-2-metyl-indazol-4-yl]oxyetyl]pyrolidin-2-on	1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indazol-3-amin có công thức 4.15	66 mg (73 %) 1 giờ	HPLC-MS: R_t = 1,97 phút (phương pháp R), M+H = 405
Ví dụ 38 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metyl-6-[4-morpholino-3-(triflometyl)phenyl]indazol-4-yl]oxyetyl]pyrolidin-2-on	4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(triflometyl)-phenyl]morpholin có công thức 4.18	43 mg (40 %) 1 giờ	HPLC-MS: R_t = 3,11 phút (phương pháp R), M+H = 489

Ví dụ 40 (4R)-4-[(1R)-1-[6-[1-(diflometyl)pyrazol-4-yl]-2-metyl-indazol-4-yl]oxyetyl]pyrolidin-2-on	1-(diflometyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol có công thức 4.17	53 mg (63 %) 1 giờ	HPLC-MS: R_t = 2,16 phút (phương pháp R), M+H = 376
Ví dụ 47 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metyl-6-(1-tetrahydropyran-4-ylpyrazol-4-yl)indazol-4-yl]oxyetyl]pyrolidin-2-on	1-tetrahydropyran-4-yl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol có công thức 4.32	68 mg (75 %) 1,5 giờ	HPLC-MS: R_t = 1,95 phút (phương pháp R), M+H = 410 ^{1}H NMR (DMSO, 500 MHz) = 1,29 (3H, d, J=6,1 Hz), 1,92 – 2,08 (4H, m), 2,18 – 2,35 (2H, m), 2,75 (1H, dt, J=14,9, 7,6 Hz), 3,12 (1H, dd, J=9,5, 6,8 Hz), 3,38 (1H, t, J=9,1 Hz), 3,48 (2H, td, J=11,4, 3,1 Hz), 3,98 (2H, d, J=11,2 Hz), 4,08 (3H, s), 4,40 (1H, tt, J=10,1, 5,1 Hz), 4,74 (1H, p, J=6,0 Hz), 6,69 (1H, s), 7,33 (1H, s), 7,58 (1H, s), 7,94 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,31 (1H, s)
Ví dụ 48 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(7-clo-	7-clo-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-	65 mg (71 %)	HPLC-MS: R_t = 3,05 phút (phương

1H-indol-2-yl)-2-metyl-indazol-4-yl]oxyetyl]-pyrolidin-2-on	dioxaborolan-2-yl)-1H-indol có công thức 4.39	1 giờ trong điều kiện chiếu xạ vi sóng	pháp R), M+H = 409 / 411
Ví dụ 49 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metyl-6-[1-(1-metyl-4-piperidyl)-pyrazol-4-yl]indazol-4-yl]-oxyetyl]pyrolidin-2-on	1-metyl-4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol-1-yl]piperidin có công thức 4.21	64 mg (68 %) 1 giờ	HPLC-MS: R_t = 1,25 phút (phương pháp R), M+H = 423

Tổng hợp (4R)-4-[(1R)-1-(2-metyl-6-thiazol-4-yl-indazol-4-yl)oxyetyl]pyrolidin-2-on (ví dụ 29)



7.5 4.2 Ví dụ 29

Hỗn hợp của 75mg (4R)-4-[(1R)-1-(6-bromo-2-metyl-indazol-4-yl)oxyetyl]-pyrolidin-2-on (công thức 9.2), 102µL tributyl(thiazol-4-yl)stanan và 7,8mg 1,1`-bis(triphenylphosphin) paladi(II) clorua trong 1,5mL dioxan được khuấy ở nhiệt độ 95°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (heptan/etyl axetat/metanol) và bằng phương pháp rpHPLC để tạo ra 13mg (hiệu suất: 19%) hợp chất trong ví dụ 29 là chất

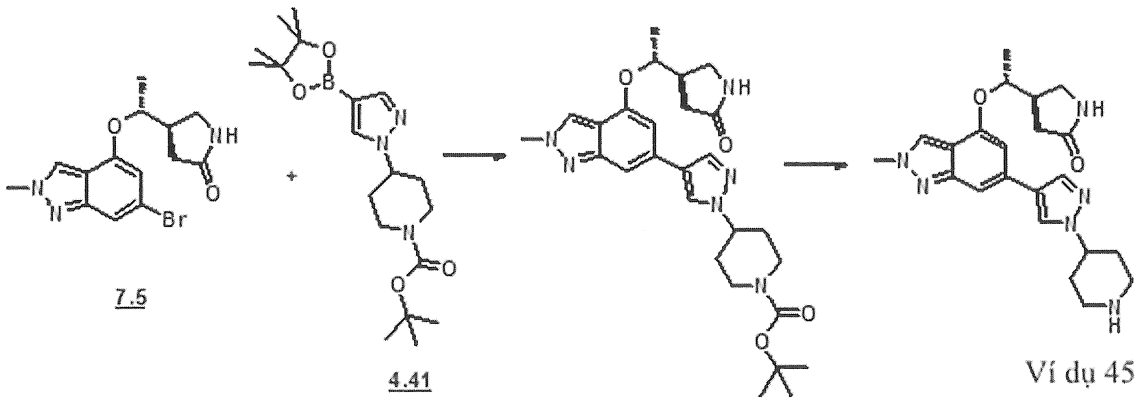
rắn.

Phân tích: HPLC-MS: R_t = 1,98 phút (phương pháp R), M+H = 343

Ví dụ sau được tổng hợp theo cách tương tự như trong ví dụ 29, nhưng với thời gian phản ứng được thay đổi.

Ví dụ	Stanan (tương ứng với công thức 4)	Hiệu suất / Thời gian phản ứng	Phân tích
Ví dụ 35 (4R)-4-[(1R)-1-[6-[2-(diflometyl)thiazol-4-yl]-2-metyl-indazol-4-yl]-oxyetyl]pyrolidin-2-on	2-diflometyl-4-tributylstannanyl-thiazol có công thức 4.1	49mg (42 %) 1 giờ	HPLC-MS: R_t = 2,50 phút (phương pháp R), M+H = 393

Tổng hợp (4R)-4-[(1R)-1-[2-metyl-6-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]indazol-4-yl]-oxyetyl]pyrolidin-2-on (ví dụ 45)

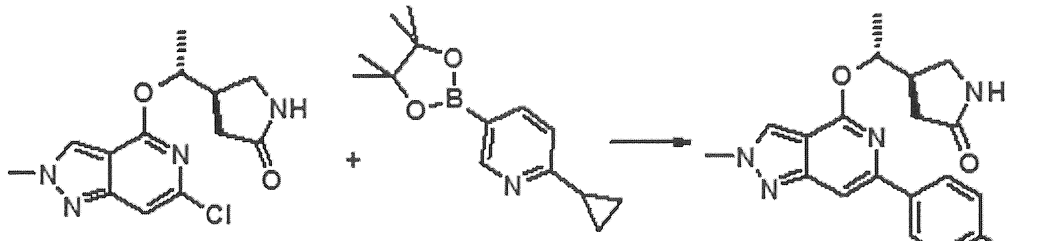


Bổ sung 554µL dung dịch nước natri cacbonat 2M vào hỗn hợp của 125mg (4R)-4-[(1R)-1-(6-bromo-2-metyl-indazol-4-yl)oxyetyl]pyrolidin-2-on có công thức 7.5, 167mg tert-butyl 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol-1-yl]-piperidin-1-cacboxylat có công thức 4.41 và 13mg 1,1`-bis(triphenylphosphin)-paladi(II) clorua trong 1,88mL etanol (80% với toluen). Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 95°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và

được chiết bằng DCM. Các pha hữu cơ kết hợp được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (heptan/etyl axetat/metanol). Phần còn lại được hòa tan trong 2mL DCM, 500µL TFA được bổ sung vào đó và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (DCM/metanol/amoniac) và bằng cách rửa giải qua cột SCX (Biotage SCX-3) và tiếp theo bằng phương pháp rpHPLC để tạo ra 92mg (hiệu suất: 61%) hợp chất trong ví dụ 45 là chất rắn.

Phân tích: HPLC-MS: R_t = 1,25 phút (phương pháp R), M+H = 409

Tổng hợp (4R)-4-[(1R)-1-[6-(6-xyclopropyl-3-pyridyl)-2-metyl-pyrazolo[4,3-c] pyridin-4-yl]oxyetyl]pyrolidin-2-on (ví dụ 50)



7.1 4.23 Ví dụ 50

Bổ sung 400µL dung dịch nước natri cacbonat 2M vào hỗn hợp của 50mg (4R)-4-[(1R)-1-(6-clo-2-metyl-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl)oxyetyl]pyrolidin-2-on có công thức 7.1, 94mg 2-xyclopropyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin có công thức 4.23 và 20mg 1,1`-bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua trong 1mL DMA. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 130°C trong thời gian 25 phút trong điều kiện chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua rpSiO_2, được rửa bằng metanol và được tinh chế bằng phương pháp rpHPLC để sau khi làm đông khô, tạo ra 22mg (hiệu suất: 37%) hợp chất trong ví dụ 50 là chất rắn.

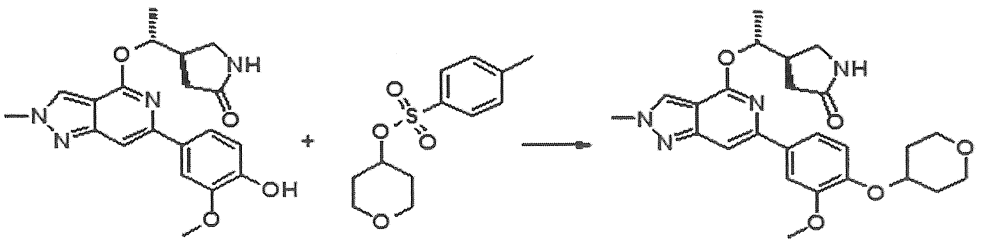
Phân tích: HPLC-MS: R_t = 0,69 phút (phương pháp U), M+H = 378

Các ví dụ sau được tổng hợp theo cách tương tự như trong ví dụ 50.

Ví dụ	Axit boronic /este (tương ứng với công thức 4)	Hiệu suất	Phân tích
Ví dụ 2 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(1-tert-butylpyrazol-4-yl)-2-metyl-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl]oxyetyl]pyrolidin-2-on	1-tert-butyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol có công thức 4.19	1,11g (54 %)	HPLC-MS: R_t = 0,50 phút (phương pháp C), M+H = 383 ^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz) δ = 1,38 (3H, d), 1,58 (9H, s), 2,20–2,34 (2H, m), 2,73–2,85 (1H, m), 3,11-3,19 (m, 1H), 3,38(1H, t), 4,10 (3H,s), 5,50-5,60 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,52 (1H, s), 7,98 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,41 (s, 1H).
Ví dụ 51 (4R)-4-[(1R)-1-[6-[6-(diflometyl)-3-pyridyl]-2-metyl-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl]oxyetyl]pyrolidin-2-on	2-diflometyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-pyridin có công thức 4.5	24 mg (40 %)	HPLC-MS: R_t = 0,65 phút (phương pháp U), M+H = 388
Ví dụ 52 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metyl-6-(3,4,5-trimetoxyphenyl)-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl]oxyetyl]pyrolidin-2-on	Axit (3,4,5-trimetoxy-phenyl)boronic có công thức 4.25	35mg (54 %)	HPLC-MS: R_t = 0,67 phút (phương pháp W), M+H = 427
Ví dụ 57 (4R)-4-[(1R)-1-[6-[1-(2-metoxyetyl)pyrazol-4-yl]-2-	1-(2-metoxy-etyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-	36mg (62 %)	HPLC-MS: R_t = 0,53 phút (phương pháp W), M+H = 385

metyl-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl]oxyetyl]pyrolidin-2-on	dioxaborolan-2-yl)pyrazol có công thức 4.27		
Ví dụ 58 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(1-etylpyrazol-4-yl)-2-metyl-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl]oxyetyl]pyrolidin-2-on	1-etyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol có công thức 4.28	31mg (45 %)	HPLC-MS: R_t = 0,48 phút (phương pháp V), M+H = 355
Ví dụ 61 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metyl-6-[6-(triflometyl)-3-pyridyl]pyrazolo[4,3-c]pyri-din-4-yl]oxyetyl]pyrolidin-2-on	Axit [6-(triflo-metyl)-3-pyridyl] boronic có công thức 4.29	15mg (23 %)	HPLC-MS: R_t = 0,65 phút (phương pháp V), M+H = 406
Ví dụ 63 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metyl-6-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl]oxyetyl]pyrolidin-2-on	1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol có công thức 4.31	26mg (50 %)	HPLC-MS: R_t = 0,44 phút (phương pháp V), M+H = 341

Tổng hợp (4R)-4-[(1R)-1-[6-(3-Metoxy-4-tetrahydropyran-4-yloxy-phenyl)-2-metyl-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl]oxyetyl]pyrolidin-2-on (ví dụ 73)



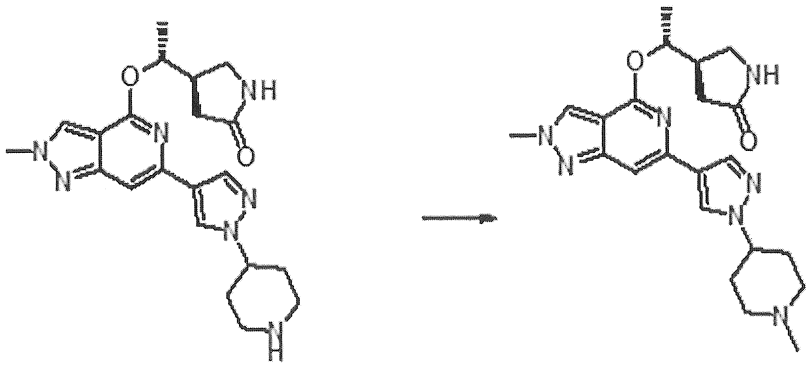
Ví dụ 8

Ví dụ 73

Hỗn hợp của 68mg hợp chất trong ví dụ 8, 59mg tetrahydropyran-4-yl 4-metylbenzensulfonat và 39mg kali cacbonat trong 2mL DMF được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 3 giờ và ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 10 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng DCM. Các pha hữu cơ kết hợp được cô trong chân không. Phần cặn tạo ra được tinh chế bằng phương pháp rpHPLC để sau khi làm đông khô, tạo ra 37mg hợp chất trong ví dụ 73 là chất rắn.

Phân tích: HPLC-MS: R_t = 0,70 phút (phương pháp W), M+H = 467

Tổng hợp (4R)-4-[(1R)-1-[2-metyl-6-[1-(1-metyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyrazolo [4,3-c]pyridin-4-yl]oxyetyl]pyrolidin-2-on (ví dụ 82)

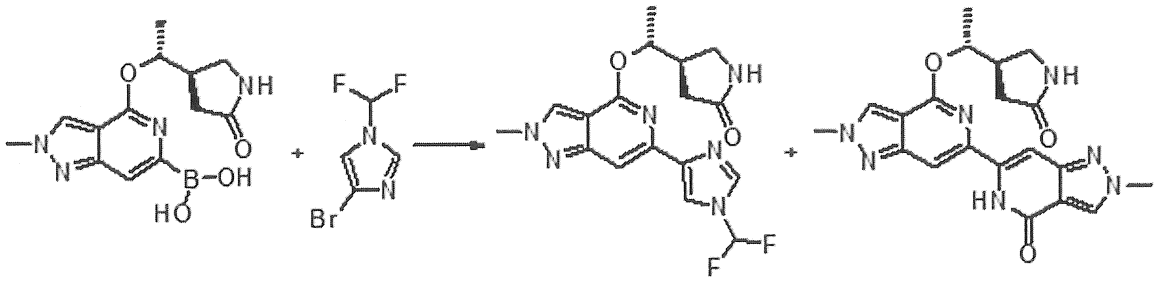


Ví dụ 9 Ví dụ 82

Bổ sung 17µL formaldehyt (dung dịch nước 37%) vào hỗn hợp của 68mg hợp chất trong ví dụ 9 và 31mg natri axetat trong 3mL DCM và 0,5mL metanol. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút, trước khi 46mg natri triaxetoxybohydrua được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 1,75 giờ trước khi được làm dừng bằng nước. Dung môi hữu cơ được loại bỏ bằng cách chưng cất. Phần cặn tạo ra được tinh chế bằng phương pháp rpHPLC để sau khi làm đông khô, tạo ra 64mg hợp chất trong ví dụ 82 là chất rắn.

Phân tích: HPLC-MS: R_t = 0,28 phút (phương pháp X), M+H = 424

Tổng hợp (4R)-4-[(1R)-1-[6-[1-(Diflometyl)imidazol-4-yl]-2-metyl-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl]oxyetyl]pyrolidin-2-on (ví dụ 83) và 2-metyl-6-[2-metyl-4-[(1R)-1-[(3R)-5-oxopyrolidin-3-yl]etoxy]pyrazolo[4,3-c]pyridin-6-yl]-5H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-on (ví dụ 13)



11.1 3.13 Ví dụ 83 Ví dụ 13

Bổ sung 670µL dung dịch nước natri cacbonat 2M vào hỗn hợp của 300mg axit [2-metyl-4-[(1R)-1-[(3R)-5-oxopyrolidin-3-yl]etoxy]pyrazolo[4,3-c]pyridin-6-yl]boronic (thô) có công thức 11.1, 60mg 4-bromo-1-(diflometyl)imidazol và 41mg 1,1`-bis(diphenylphospino)feroxendiclo paladi(II) (phức hợp với DCM (1:1)) trong 2mL dioxan và 0,5mL metanol. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 15 phút trong điều kiện chiếu xạ bằng vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Agilent PL-Thiol MP-SPE, được rửa bằng metanol và được tinh chế bằng phương pháp rpHPLC để sau khi làm đông khô, tạo ra 9mg hợp chất trong ví dụ 83 và 4mg hợp chất trong ví dụ 13 là các các chất rắn.

Phân tích (ví dụ 83): HPLC-MS: R_t = 0,43 phút (phương pháp C), M+H = 377

Phân tích (ví dụ 13): HPLC-MS: R_t = 0,38 phút (phương pháp C), M+H = 408

Các phương pháp phân tích

Hợp chất ví dụ được điều chế theo các sơ đồ tổng hợp nêu trên được mô tả đặc trưng bằng phương pháp sắc ký và/hoặc phương pháp quang phổ NMR sau.

Phương pháp sắc ký (phương pháp HPLC-MS)

Phương pháp A

Cột:		Xbridge BEH C18, 2,1 x 30mm, 1,7µm		
Nhà cung cấp cột:		Waters		
Gradient/Dung môi Thời gian [phút]	% Sol [H_2O, NH_3 0,1%]	% Sol [axetonitril]	Dòng [ml/phút]	Nhiệt độ [°C]
0,00	99	1	1,3	60
0,02	99	1	1,3	60
1,00	0	100	1,3	60
1,10	0	100	1,3	60

Phương pháp B:

Cột:		Sunfire C18, 3 x 30mm, 2,5µm		
Nhà cung cấp cột:		Waters		
Gradient/Dung môi Thời gian [phút]	% Sol [H_2O, TFA 0,1%]	% Sol [Metanol]	Dòng [ml/phút]	Nhiệt độ [°C]
0,0	95	5	1,8	60
0,25	95	5	1,8	60
1,70	0	100	1,8	60
1,75	0	100	2,5	60
1,90	0	100	2,5	60

Phương pháp C:

Cột:		Xbridge BEH C18, 2,1 x 30mm, 1,7µm		
Nhà cung cấp cột:		Waters		
Gradient/Dung môi Thời gian [phút]	% Sol [H_2O, NH_3 0,1%]	% Sol [axetonitril]	Dòng [ml/phút]	Nhiệt độ [°C]
0,00	95	5	1,3	60
0,02	95	5	1,3	60

1,00	0	100	1,3	60
1,10	0	100	1,3	60

Phương pháp D:

Cột:		XBridge C18, 2,1 x 20mm, 2,5µm		
Nhà cung cấp cột:		Waters		
Gradient/Dung môi Thời gian [phút]	% Sol [H_2O, TFA 0,10%]	% Sol [Metanol]	Dòng [ml/phút]	Nhiệt độ [°C]
0,0	95	5	1,4	60
0,05	95	5	1,4	60
1,00	0	100	1,4	60
1,1	0	100	1,4	60

Phương pháp E:

Cột:		Sunfire C18, 2,1 x 20mm, 2,5µm		
Nhà cung cấp cột:		Waters		
Gradient/Dung môi Thời gian [phút]	% Sol [H_2O, TFA 0,10%]	% Sol [Metanol]	Dòng [ml/phút]	Nhiệt độ [°C]
0,00	99	1	1,3	60
0,15	99	1	1,3	60
1,10	0	100	1,3	60
1,25	0	100	1,3	60

Phương pháp F:

Cột:		XBridge C18, 3 x 30mm, 2,5µm		
Nhà cung cấp cột:		Waters		
Gradient/Dung môi Thời gian [phút]	% Sol [H_2O, NH_3 0,1%]	% Sol [axetonitril]	Dòng [ml/phút]	Nhiệt độ [°C]
0,00	97	3	2,2	60
0,20	97	3	2,2	60
1,20	0	100	2,2	60
1,25	0	100	3	60
1,40	0	100	3	60

Phương pháp G:

Dung môi rửa giải A: Nước / KH_2PO_4 0,2%, pH = 3

Dung môi rửa giải B: Axetonitril

Thời gian [phút]	%A	%B	Tốc độ dòng [mL/phút]
0,00	80	20	1,50
5,00	20	80	1,50
8,00	20	80	1,50

Pha tĩnh được sử dụng là Inertsil C8-3 (GL Sciences), 5µm; kích thước: 100 x 4,0mm, (nhiệt độ cột: hằng định tại nhiệt độ 30°C). Bước sóng dò UV tại 220nm.

Phương pháp H:

Dung môi rửa giải A: Hexan

Dung môi rửa giải B: 2-Propanol

Thời gian [phút]	%A	%B	Tốc độ dòng [mL/phút]

00,00 90 10 1,0

20,00 90 10 1,0

Pha tĩnh được sử dụng là Chiralpak AD-H (Daicel), 5µm; kích thước: 150 x 4,6mm, (nhiệt độ cột: hằng định tại nhiệt độ 10°C). Bước sóng dò DAD tại 225nm.

Phương pháp I:

Dung môi rửa giải A: Hexan

Dung môi rửa giải B: 2-Propanol

Thời gian [phút] %A %B Tốc độ dòng [mL/phút]

00,00 90 10 1,0

25,00 90 10 1,0

Pha tĩnh được sử dụng là Chiralpak AD-H (Daicel), 5µm; kích thước: 150 x 4,6mm, (nhiệt độ cột: hằng định tại nhiệt độ 10°C).

Bước sóng dò DAD tại 225nm.

Phương pháp J:

Cột:		Sunfire C18, 2,1 x 30mm, 2,5µm		
Nhà cung cấp cột:		Waters		
Gradient/Dung môi Thời gian [phút]	% Sol [H_2O, TFA 0,1%]	% Sol [Axetonitril]	Dòng [ml/phút]	Nhiệt độ [°C]
0,0	99	1	1,5	60
0,02	99	1	1,5	60
1,00	0	100	1,5	60
1,10	0	100	1,5	60

Phương pháp K:

Cột: Waters Atlantis dC18 (cột 2,1 x 50mm, 3µm)

Tốc độ dòng: 1mL/phút

Dung môi A: Axit formic 0,1% / nước

Dung môi B: Axit formic 0,1% / axetonitril

Thể tích bơm: 3µL

Nhiệt độ cột: 40°C

Bước sóng dò UV: 215nm

Dung môi rửa giải: 0 đến 2,5 phút, gradient không đổi từ 95% dung môi A + 5% dung môi B đến 100% dung môi B; 2,5 đến 2,7 phút, 100% dung môi B; 2,71 đến 3,0 phút, 95% dung môi A + 5% dung môi B.

Dò MS sử dụng Waters LCT Premier, QTof micro, ZQ hoặc Shimadzu LCMS2010EV

Dò UV sử dụng mảng điot quang Waters 2996, mảng điot quang Waters 2998,Waters 2487 UV hoặc Shimadzu SPD-M20A PDA

Phương pháp L:

Cột:		XBridge C18, 4,6 x 30mm, 3,5µm		
Nhà cung cấp cột:		Waters		
Gradient/Dung môi Thời gian [phút]	% Sol [H_2O, NH3 0,1%]	% Sol [ACN]	Dòng [ml/phút]	Nhiệt độ [°C]
0,0	97	3	5	60
0,2	97	3	5	60
1,6	0	100	5	60
1,7	0	100	5	60

Phương pháp M:

Cột: Waters SymmetryShield RP8 (cột 2,1 x 50mm, 3,5µm)

Tốc độ dòng: 1mL/phút

Dung môi A: Axit formic 0,1% / nước

Dung môi B: Axit formic 0,1% / axetonitril

Thể tích bơm: 3µL

Nhiệt độ cột: 40°C

Bước sóng dò UV: 215nm

Dung môi rửa giải: 0 đến 2,2 phút, gradient không đổi từ 95% dung môi A + 5% dung môi B đến 100% dung môi B; 2,2 đến 2,7 phút, 100% dung môi B; 2,71 đến 3,0 phút, 95% dung môi A + 5% dung môi B.

Dò MS sử dụng Waters LCT Premier, QTof micro, ZQ hoặc Shimadzu LCMS2010EV

Dò UV sử dụng mảng điot quang Waters 2996, mảng điot quang Waters 2998,Waters 2487 UV hoặc Shimadzu SPD-M20A PDA

Phương pháp N:

Cột:		Xbridge BEH C18, 2,1 x 30mm, 1,7µm		
Nhà cung cấp cột:		Waters		
Gradient/Dung môi Thời gian [phút]	% Sol [H2O, TFA 0,1%]	% Sol [Axetonitril]	Dòng [ml/phút]	Nhiệt độ [°C]
0,0	99	1	1,6	60
0,02	99	1	1,6	60
1,00	0	100	1,6	60
1,10	0	100	1,6	60

Phương pháp O:

Cột:		Xbridge BEH Phenyl, 2,1 x 30mm, 1,7µm		
Nhà cung cấp cột:		Waters		
Gradient/Dung môi Thời gian [phút]	% Sol [H2O, NH3 0,1%]	% Sol [Axetonitril]	Dòng [ml/phút]	Nhiệt độ [°C]
0,00	95	5	1,3	60
0,02	95	5	1,3	60
1,00	0	100	1,3	60
1,10	0	100	1,3	60

Phương pháp P:

Cột: Supelco Ascentis Express (cột 2,1 x 30mm, 2,7µm)

Tốc độ dòng: 1ml/phút

Dung môi A: Axit formic 0,1% / nước

Dung môi B: Axit formic 0,1% / axetonitril

Thể tích bơm: 3µL

Nhiệt độ cột: 40°C

Bước sóng dò UV: 215nm

Dung môi rửa giải: 0 đến 1,5 phút, gradient không đổi từ 95% dung môi A + 5% dung môi B đến 100% dung môi B; 1,5 đến 1,6 phút, 100% dung môi B; 1,60 đến 1,61 phút, gradient không đổi từ 100% dung môi B đến 95% dung môi A + 5% dung môi B; 1,61 đến 2,00 phút, 95% dung môi A + 5% dung môi B.

Dò MS sử dụng Waters LCT Premier, QTof micro, ZQ hoặc Shimadzu LCMS2010EV

Dò UV sử dụng mảng điot quang Waters 2996, mảng điot quang Waters 2998,Waters 2487 UV hoặc Shimadzu SPD-M20A PDA

Phương pháp Q

Cột: Atlantis d C18; 50 x 3mm; 3µ

Tốc độ dòng: 0,6ml/phút

Dung môi A: Axit formic 0,1% trong nước

Dung môi B: Axit formic 0,1% trong axetonitril

Thể tích bơm: 5µL

Nhiệt độ cột: 35°C

Bước sóng dò UV: Phổ λ cực đại (với bước sóng quét nằm trong khoảng 200-400nm)

Dung môi rửa giải: 0 đến 3,5 phút, gradient không đổi từ 95% dung môi A + 5% dung môi B đến 100% dung môi B; 3,5 đến 3,8 phút, 100% dung môi B; 3,8 đến 3,9 phút, gradient không đổi từ 100% dung môi B đến 95% dung môi A + 5% dung môi B; 3,9 đến 4,5 phút, 95% dung môi A + 5% dung môi B.

Dò MS sử dụng Waters 3100, bộ dò SQ, các phương thức ES + ve và –ve (Điện thế đầu

cone: 30V, Điện thế mao quản 3,0 KV)

Dò UV sử dụng mảng điot quang Waters 2996

Phương pháp R:

Cột: Phenomenex Kinetex-XB C18 (cột 2,1 x 100mm, 1,7µm)

Tốc độ dòng: 0,6mL/phút

Dung môi A: Axit formic 0,1% / nước

Dung môi B: Axit formic 0,1% / axetonitril

Thể tích bơm: 3µL

Nhiệt độ cột: 40°C

Bước sóng dò UV: 215nm

Dung môi rửa giải: 0 đến 5,3 phút, gradient không đổi từ 95% dung môi A + 5% dung môi B đến 100% dung môi B; 5,3 đến 5,8 phút, 100% dung môi B; 5,80 đến 5,82 phút, gradient không đổi từ 100% dung môi B đến 95% dung môi A + 5% dung môi B; 5,82 đến 7 phút, 95% dung môi A + 5% dung môi B

Dò MS sử dụng Waters SQD

Dò UV sử dụng mảng điot quang Waters Acquity

Phương pháp S:

Cột:		Sunfire C18, 2,1 x 30mm, 2,5µm		
Nhà cung cấp cột:		Waters		
Gradient/Dung môi Thời gian [phút]	% Sol [H2O, TFA 0,1%]	% Sol [Axetonitril]	Dòng [ml/phút]	Nhiệt độ [°C]
0,0	99	1	1,3	60
0,02	99	1	1,3	60
1,00	0	100	1,3	60
1,10	0	100	1,3	60

Phương pháp T:

Cột: Phenomenex Gemini C18 (cột 2,0mm x 100mm, 3µm)

Tốc độ dòng: 0,5mL/phút

Dung môi A: Amoni bicacbonat 2mM được thay đổi sang độ pH 10 bằng amoni hydroxit/ nước

Dung môi B: Axetonitril

Thể tích bơm: 3µL

Nhiệt độ cột: 40°C

Bước sóng dò UV: 215nm

Dung môi rửa giải: 0 đến 5,5 phút, gradient không đổi từ 95% dung môi A + 5% dung môi B đến 100% dung môi B; 5,5 đến 5,9 phút, 100% dung môi B; 5,90 đến 5,92 phút, gradient không đổi từ 100% dung môi B đến 95% dung môi A + 5% dung môi B; 5,92 đến 9,00 phút, 95% dung môi A + 5% dung môi B.

Phương pháp U:

Cột:		XBridge C18_3,0x30mm, 2,5µm		
Nhà sản xuất cột:		Waters		
Mô tả:				
Gradient/Dung môi Thời gian [phút]	% Sol [H_2O, NH_4OH 0,1%]	% Sol [Axetonitril]	Dòng [ml/phút]	Nhiệt độ [°C]
0,0	98,0	2,0	2,0	60,0
1,2	0,0	100,0	2,0	60,0
1,4	0,0	100,0	2,0	60,0

Phương pháp V:

Cột:		XBridge C18_3,0x30mm, 2,5µm		
Nhà sản xuất cột:		Waters		
Gradient/Dung môi Thời gian [phút]	% Sol [H_2O, NH_4OH 0,1%]	% Sol [Axetonitril]	Dòng [ml/phút]	Nhiệt độ [°C]
0,0	98,0	2,0	2,0	60,0
1,2	0,0	100,0	2,0	60,0
1,4	0,0	100,0	2,0	60,0

Phương pháp W:

Cột:		Sunfire C18_3,0x30mm, 2,5µm		
Nhà sản xuất cột:		Waters		
Mô tả:				
Gradient/Dung môi Thời gian [phút]	% Sol [H2O, TFA 0,1%]	% Sol [Axetonitril]	Dòng [ml/phút]	Nhiệt độ [°C]
0,0	98,0	2,0	2,0	60,0
1,2	0,0	100,0	2,0	60,0
1,4	0,0	100,0	2,0	60,0

Phương pháp X:

Cột:		Sunfire C18_2,1x50mm, 2,5µm		
Nhà sản xuất cột:		Waters		
Mô tả:				
Gradient/Dung môi Thời gian [phút]	% Sol [H_2O, TFA 0,1%]	% Sol [Axetonitril 0,08% TFA]	Dòng [ml/phút]	Nhiệt độ [°C]
0,0	95,0	5,0	1,5	60,0
0,75	0,0	100,0	1,5	60,0
0,85	0,0	100,0	1,5	60,0

Phương pháp Y:

Mô tả dụng cụ:		Waters Acquity với 3100 MS		
Cột:		XBridge BEH C18_3,0 x 30mm, 1,7µm		
Nhà sản xuất cột:		Waters		
Mô tả:				
Gradient/Dung môi Thời gian [phút]	% Sol [H_2O, NH_4OH 0,1%]	% Sol [Axetonitril]	Dòng [ml/phút]	Nhiệt độ [°C]
0,0	95,0	5,0	1,5	60,0
0,7	0,1	99,9	1,5	60,0
0,8	0,1	99,9	1,5	60,0
0,81	95,0	5,0	1,5	60,0

1,1	95,0	5,0	1,5	60,0

Phương pháp Z:

Cột: Waters Atlantis dC18 (cột 2,1 x100mm, 3µm)

Tốc độ dòng: 0,6mL/phút

Dung môi A: Axit formic 0,1% / nước

Dung môi B: Axit formic 0,1% / axetonitril

Thể tích bơm: 3µL

Nhiệt độ cột: 40°C

Bước sóng dò UV: 215nm

Dung môi rửa giải: 0 đến 5 phút, gradient không đổi từ 95% dung môi A + 5% dung môi B đến 100% dung môi B; 5 đến 5,4 phút, 100% dung môi B; 5,4 đến 5,42 phút, gradient không đổi từ 100% dung môi B đến 95% dung môi A + 5% dung môi B; 5,42 đến 7,00 phút, 95% dung môi A + 5% dung môi B.

Dò MS sử dụng Waters LCT Premier, QTof micro, ZQ hoặc Shimadzu LCMS2010EV

Dò UV sử dụng mảng điot quang Waters 2996, mảng điot quang Waters 2998, Waters 2487 UV hoặc Shimadzu SPD-M20A PDA

Phương pháp Z1:

Tên phương pháp:				
Cột:		Sunfire, 3 x 30 mm, 2,5µm		
Nhà cung cấp cột:		Waters		
Gradient/Dung môi Thời gian [phút]	% Sol [H2O, TFA 0,1%]	% Sol [Axetonitril]	Dòng [ml/phút]	Nhiệt độ [°C]
0,00	97	3	2,2	60
0,20	97	3	2,2	60
1,20	0	100	2,2	60
1,25	0	100	3	60
1,40	0	100	3	60

Phương pháp phân tích phổ NMR

Cấu dạng phổ NMR trên phổ kế Bruker DRX 500MHz

Phổ kế NMR số hiệu năng cao, bảng điều khiển vi nhịp (microbay) 2 kênh và trạm chủ Windows XP chạy Topspin version 1.3.

Được trang bị:

- Nam châm dụng cụ Oxford 11.74 Tesla (tần số cộng hưởng proton 500 MHz)
- Bộ điều khiển nhiệt độ B-VT 3000
- Phụ kiện quang phổ gradient GRASP II để tiếp nhận nhanh các chuỗi xung 2D
- Bộ ngắt khóa đơteri để chèn gradient
- Bộ cảm biến cộng hưởng kép hình học Broad Band Inverse 5mm có điều chỉnh và đối chiếu tự động (BBI ATMA). Cho phép quan sát ^{1}H với việc phát xung/tách các nhân trong phạm vi tần số ^{15}N và ^{31}P với khóa ^{2}H và các cuộn z-gradient được bảo vệ.

Cấu dạng phổ NMR trên phổ kế Bruker DPX 400MHz

Bảng điều khiển phổ kế NMR 2 kênh số Bruker 400MHz một nhịp hiệu năng cao và máy chủ Windows XP chạy XwinNMR version 3.5.

Được trang bị:

- Nam châm dụng cụ Oxford 9.39 Tesla (tần số cộng hưởng proton 400MHz)
- Bộ điều khiển nhiệt độ biến đổi B-VT 3300
- Bộ dò có thể ngắt được 4 nhân (QNP) để quan sát ^{1}H, ^{13}C, ^{19}F và ^{31}P với khóa ^{2}H

Cấu dạng phổ NMR trên phổ kế Bruker 500MHz

Phổ kế NMR số hiệu năng cao, bảng điều khiển một nhịp 2 kênh và trạm chủ Linux chạy Topspin version 2.1 PL6.

Được trang bị:

- Nam châm Bruker-Biospin AVANCE III 500A 11.75 Tesla (tần số cộng hưởng

proton 500MHz)

- Bộ điều khiển nhiệt độ B-VT 3000
- Bộ dò quan sát flo Multinuclear Broad Band 5mm (BBFO) với việc điều chỉnh số bao phủ phạm vi từ ^{15}N và ^{31}P cũng như ^{19}F với việc tách ^{1}H.

Cấu dạng phổ NMR trên phổ kế Bruker DPX 400MHz

Phổ kế NMR số hiệu năng cao, bảng điều khiển vi nhịp 2 kênh và trạm chủ Linux chạy Topspin version 2.1 PL6

Được trang bị:

- Nam châm Bruker-Biospin AVANCE III DPX400C 9.40 Tesla (tần số cộng hưởng proton 400MHz)
- Bộ điều khiển nhiệt độ biến đổi B-VT 3200

Bộ dò quan sát flo Multinuclear Broad Band 5mm (BBFO) với việc điều chỉnh số bao phủ phạm vi từ ^{15}N và ^{31}P cũng như ^{19}F với việc tách ^{1}H.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Hợp chất trong các ví dụ sau được điều chế tương tự như các phương pháp tổng hợp được mô tả ở trên. Các hợp chất này thích hợp làm chất ức chế SYK và có các giá trị IC_{50} đối với sự ức chế SYK thấp hơn hoặc tương đương 1μmol. Ngoài ra, các hợp chất này thể hiện khả năng lựa chọn SYK rất tốt, điều này có nghĩa rằng - trong khi SYK bị ức chế một cách hiệu quả - thì các kinaza khác như Aurora B (AURB), FLT-3 và GSK 3β không bị ức chế hoặc hoàn toàn hầu như không bị ức chế. Do đó, tác dụng phụ không mong muốn của các chất ức chế SYK hiệu quả này theo sáng chế được giảm thiểu đến mức thấp nhất.

AURB phosphoryl hóa Ser10 và Ser28 trên histon H3, sự kiện chính trong quá trình phân bào nguyên nhiễm và tăng sinh tế bào. Do đó, việc ức chế AURB có tiềm năng ngăn chặn quá trình tăng sinh tế bào và có thể làm tổn thương các mô mà thể hiện tính luân chuyển tế bào cao, như ruột hoặc tủy xương. Do đó, tốt hơn là phải tránh việc ức chế AURB song song của chất ức chế SYK hiệu quả để cải thiện độ an toàn lâm sàng tổng thể của hợp chất. Do đó, tất cả các hợp chất ví dụ đều thể hiện giá trị IC_{50} đối với

sự ức chế Aurora B cao hơn 1μM, tốt hơn cao hơn 6μM, tốt hơn nữa cao hơn 10μM, tốt hơn nữa cao hơn 30μM, tốt hơn nữa cao hơn 45μM, tốt nhất cao hơn 50μM. Tỷ lệ AURB-IC_{50}/SYK-IC_{50} của tất cả các hợp chất ví dụ tốt hơn cao hơn 30, tốt hơn nữa cao hơn 100.

FLT-3 là một thụ thể tyrosin kinaza. Khi phối tử FLT-3 liên kết với thụ thể, hoạt tính tyrosin kinaza nội sinh của thụ thể được kích hoạt, sau đó lần lượt phosphoryl hóa và kích hoạt các phân tử truyền tín hiệu (như SHC) và các phân tử này lần lượt truyền tín hiệu trong tế bào. Việc truyền tín hiệu thông qua FLT-3 đóng vai trò quan trọng đối với sự sống sót, tăng sinh và biệt hóa tế bào và có tầm quan trọng đối với sự phát triển lymphô bào (tế bào B và tế bào T). Do đó, tốt hơn là tránh sự ức chế FLT-3 song song của chất ức chế SYK hiệu quả để cải thiện độ an toàn lâm sàng tổng thể của hợp chất. Do đó, tất cả các hợp chất ví dụ theo sáng chế thể hiện giá trị IC_{50} đối với sự ức chế FLT-3 cao hơn 0,30μM, tốt hơn cao hơn 1μM, tốt hơn nữa cao hơn 10μM, tốt nhất cao hơn 30μM. Tỷ lệ FLT-3-IC_{50}/SYK-IC_{50} của tất cả các hợp chất ví dụ tốt hơn cao hơn 10, tốt hơn nữa cao hơn 30.

Glycogen syntaza kinaza 3 beta (GSK 3β) là một serin-treonin kinaza hướng vào prolin, chất này dễ nhận thấy nhất trong các quá trình truyền tín hiệu nội bào TGF-β và Wnt. GSK 3β tạo thuận lợi cho nhiều quá trình truyền tín hiệu nội bào bao gồm cả quá trình kích hoạt phức β-catenin. Ở người trưởng thành, GSK 3β có liên quan đến quá trình tăng sinh tế bào và chuyển hóa năng lượng, trong khi ở trẻ mới sinh lại có liên quan đến sự phát triển tế bào thần kinh và sự hình thành hình dạng cơ thể. Do đó, tốt hơn là tránh sự ức chế GSK3β song song của chất ức chế SYK hiệu quả để cải thiện độ an toàn lâm sàng tổng thể của hợp chất. Do đó, tất cả các hợp chất ví dụ theo sáng chế thể hiện giá trị IC_{50} đối với sự ức chế GSK 3β cao hơn 1μM, tốt hơn cao hơn 10μM.

Ngoài ra, đối với chất ức chế SYK tốt hơn cần có độ ổn định nhất định trong tiểu thể gan người (tương ứng với Cl < 60% Q_h;% Q_h = tỷ lệ % của lưu lượng máu qua gan). Theo cách khác, sẽ khó có thể đạt được mức huyết tương đầy đủ của chất ức chế SYK ở bệnh nhân cần được điều trị.

Giá trị IC_{50} đối với sự ức chế SYK, đối với sự ức chế Aurora B, đối với sự ức chế FLT3 và đối với sự ức chế GSKbeta cũng như độ ổn định trong tiểu thể gan người (Cl

[% Q_h]) của mỗi một hoạt chất ví dụ riêng biệt được nêu trong bảng 1 sau đây và được xác định qua thực nghiệm như sau:

Thử nghiệm Syk Kinaza

Syk người tái tổ hợp (các axit amin 342-635) được biểu hiện làm protein dung hợp bằng thẻ GST tận cùng N, được tinh khiết bằng sắc ký ái lực và được làm đông lạnh sâu ở nồng độ xấp xỉ 50 - 100µM trong dung dịch đệm bảo quản (25mM HEPES pH 7,5; 25mM $MgCl_2$; 5mM $MnCl_2$; 50mM KCl; 0,2% BSA; 0,01% CHAPS; 100µM Na_3VO_4; 0,5mM DTT, 10% glyxerol) ở nhiệt độ -80°C cho tới khi sử dụng.

Hoạt tính xúc tác của protein dung hợp GST-Syk kinaza được xác định sử dụng thử nghiệm kinaza phát quang Kinase Glo® (Promega; V6712). Trong thử nghiệm đồng nhất này, lượng ATP còn lại sau phản ứng kinaza được xác định bằng phản ứng luciferin-luciferaza sử dụng sự phát quang. Tín hiệu phát quang thu được tương quan với lượng ATP vẫn tồn tại và do đó tương quan ngược lại với hoạt tính của kinaza.

Phương pháp

Các hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong DMSO 100% ở nồng độ 10mM và được pha loãng trong DMSO tới nồng độ 1mM. Tiến hành pha loãng hàng loạt trong DMSO 100%. Tất cả các dung dịch pha loãng khác của các chất được thực hiện bằng dung dịch đệm thử nghiệm (25mM HEPES pH 7,5; 25mM $MgCl_2$; 5mM $MnCl_2$; 50mM KCl; 0,2% HSA; 0,01% CHAPS; 100µM Na_3VO_4; 0,5mM DTT). Các bước pha loãng và phạm vi nồng độ được làm thích ứng theo nhu cầu. Phần phân ước 7µl của các dung dịch pha loãng này được chuyển vào trong đĩa Optiplate 384 lỗ (Perkin Elmer, # 6007290). GST-Syk được pha loãng tới 12nM trong dung dịch đệm thử nghiệm và 5µl dung dịch pha loãng này được sử dụng cho thử nghiệm kinaza (nồng độ cuối của Syk = 4nM trong tổng thể tích 15µl). Sau thời gian ủ 15 phút ở nhiệt độ trong phòng, 3µl hỗn hợp của 750nM ATP và 100µg/ml poly (axit L-Glutamic L-Tyrosin tỷ lệ 4:1), Fluka # 81357) trong dung dịch đệm thử nghiệm được bổ sung vào mỗi một lỗ và tiếp tục ủ trong thời gian 60 phút nữa ở nhiệt độ trong phòng.

Đối chứng dương là các hỗn hợp phản ứng không chứa chất thử nghiệm; đối chứng âm (để trống) là các hỗn hợp phản ứng không chứa kinaza.

Sau thời gian 60 phút, 10µl dung dịch Kinaza-Glo® (Promega, Cat. # V6712) (được gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng) được bổ sung vào mỗi một lỗ và tiếp tục ủ trong thời gian 15 phút nữa. Đĩa được đọc trong thiết bị đọc Envision Luminescence Reader (Perkin-Elmer).

Đánh giá và tính toán số liệu:

Tệp tin đầu ra của thiết bị đọc là tệp csv có chứa số lượng lỗ và số đơn vị ánh sáng tương đối đo được (RLU). Để đánh giá và tính toán số liệu, số đo của đối chứng âm được thiết đặt là đối chứng 100% và số đo của đối chứng dương được thiết đặt là đối chứng 0%. Dựa vào các giá trị này, giá trị % của số đo của nồng độ mỗi một chất được tính toán sử dụng phần mềm Assay Explorer (Accelrys). Thông thường, các giá trị % đối chứng tính toán được nằm trong khoảng giá trị từ 0% đến 100% nhưng cũng có thể xuất hiện bên ngoài các giới hạn này ở từng trường hợp riêng biệt dựa vào tính biến đổi hoặc các đặc tính của hợp chất. Các giá trị IC_{50} được tính toán từ các giá trị % đối chứng sử dụng phần mềm Assay Explorer. Công thức tính: [y=(a-d)/(1+(x/c)^b)+d] a = giá trị thấp, d = giá trị cao; x = nồng độ M; c=IC50 M; b = độ dốc; y = % đối chứng.

Thử nghiệm aurora B Kinaza

Aurora B người tái tổ hợp (các axit amin 1-344, số dòng DU1773, phân tử lượng 40,2kDa, University of Dundee) được biểu hiện làm protein dung hợp bằng thẻ His tận cùng N, được tinh khiết bằng sắc ký ái lực và được làm đông lạnh sâu ở nồng độ xấp xỉ 0,25 – 0,5mg/ml trong dung dịch đệm bảo quản (50mM Tris-HCl pH 8; 25mM Na-ß-glyxerophosphat; 0,1mM EGTA; 150mM NaCl; 0,03% Brij-35; 1mM DTT và 10% glyxerol) ở nhiệt độ -80°C cho tới khi sử dụng.

Hoạt tính của protein Aurora B kinaza được xác định sử dụng thử nghiệm phát quang Kinaza ADP Glo® (Promega; V9103X). Trong thử nghiệm đồng nhất này, lượng ADP còn lại sau phản ứng kinaza được xác định bằng phản ứng luciferin-luciferaza sử dụng sự phát quang. Tín hiệu phát quang thu được tương quan với lượng ADP vẫn tồn tại và do đó tương quan với hoạt tính của protein kinaza.

Phương pháp

Các chất thử nghiệm được hòa tan trong DMSO 100% ở nồng độ 10mM và được

pha loãng trong DMSO tới nồng độ 5mM. Tiến hành pha loãng hàng loạt theo thứ tự 1:10 trong DMSO 100%. Tất cả các dụng dịch pha loãng thêm của các chất được thực hiện bằng dung dịch đệm thử nghiệm (50mM Hepes, pH 7,5, 10mM MgCl2, 1mM EGTA, 60µM Ultra Pure ATP, 0,01% Brij35, 0,1% BSA, 5mM ß-glyxerophosphat) cho tới khi nồng độ đạt tới là nồng độ cao hơn 2,5 lần so với nồng độ thử nghiệm cuối cùng (nồng độ cuối của các hợp chất: 50µM đến 0,005nM). Phần phân ước 4µl của các dung dịch pha loãng này được chuyển vào trong đĩa Optiplate 384 lỗ (Perkin Elmer, # 6007290). His-Aurora B được pha loãng tới 125nM trong dung dịch đệm thử nghiệm và 4µl dung dịch pha loãng này được sử dụng cho thử nghiệm kinaza (nồng độ cuối của Aurora B = 50nM trong tổng thể tích 10µl). Sau thời gian ủ 15 phút ở nhiệt độ trong phòng, 2µl của 250µM chất nền ([LRRLSLGLRRLSLGLRRLSLGLRRLSLG]; University of Dundee) trong dung dịch đệm thử nghiệm được bổ sung vào mỗi một lỗ và tiếp tục ủ trong thời gian 60 phút nữa ở nhiệt độ trong phòng.

Đối chứng dương là các hỗn hợp phản ứng không chứa chất thử nghiệm; đối chứng âm (để trống) là các hỗn hợp phản ứng không chứa kinaza.

Sau thời gian 60 phút, 10µl dung dịch ADP-Glo® (chất phản ứng ADP-Glo #V912B Promega) (được gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng) được bổ sung vào mỗi một lỗ và tiếp tục ủ trong thời gian 40 phút nữa. Sau đó, 20µl hỗn hợp phát hiện Kinaza (dung dịch đệm phát hiện #V913B Promega; chất nền phát hiện kinaza #V914B Promega) được bổ sung và được ủ trong thời gian 40 phút ở nhiệt độ trong phòng. Đĩa được đọc trong thiết bị đọc Envision Luminescence Reader (Perkin-Elmer).

Đánh giá và tính toán số liệu:

Tệp tin đầu ra của thiết bị đọc là tệp csv có chứa số lượng lỗ và RLU đo được. Để đánh giá và tính toán số liệu, số đo của đối chứng âm được thiết đặt là đối chứng 0% và số đo của đối chứng dương được thiết đặt là đối chứng 100%. Dựa vào các giá trị này, giá trị % của số đo của nồng độ mỗi một chất được tính toán sử dụng phần mềm Assay Explorer (Accelrys). Thông thường, các giá trị % đối chứng tính toán được nằm trong khoảng giá trị từ 0% đến 100% nhưng cũng có thể xuất hiện bên ngoài các giới hạn này ở từng trường hợp riêng biệt dựa vào tính biến đổi hoặc các đặc tính của hợp chất. Các giá trị IC_{50} được tính toán từ các giá trị % đối chứng sử dụng phần mềm Assay

Explorer. Công thức tính: [y=(a-d)/(1+(x/c)^b)+d], a = giá trị thấp, d = giá trị cao; x = nồng độ M; c=IC50 M; b = độ dốc; y = % đối chứng.

Thử nghiệm FLT3 Kinaza

FLT3 thu được từ Invitrogen trong 50mM Tris (pH 7,5); 100mM NaCl; 0,05mM EDTA, 0,05% NP-40, 2mM DTT; 50% glyxerol # PV3182; Lot 28667I; trình tự xem dưới đây). Enzym được pha loãng tới 720nM (35µg/ml) trong dung dịch đệm pha loãng enzym và các phần phân ước 10µl được bảo quản ở nhiệt độ -80°C.

Hoạt tính của FLT3 được xác định sử dụng công nghệ thử nghiệm Z'-LYTETM từ Invitrogen (# PV3191)

Phương pháp

Thử nghiệm được tiến hành trong các đĩa 384 lỗ màu đen từ Corning (# 3676) với thể tích cuối cùng 10µl bằng cách bổ sung 5µl hỗn hợp kinaza peptit và 2,5µl dung dịch pha loãng hợp chất. Phản ứng được khởi đầu bằng cách bổ sung 2,5µl dung dịch 4x ATP.

Nồng độ cuối trong thử nghiệm: FLT3 2nM, Tyr2 peptit 4µM, ATP 470µM (ATP Km của FLT3)

Đối chứng dương là các hỗn hợp phản ứng không chứa hợp chất thử nghiệm; đối chứng âm (để trống) là các hỗn hợp phản ứng không chứa kinaza. Để làm đối chứng thêm, dung dịch phosphopeptit được bổ sung vào các lỗ không chứa kinaza (= đối chứng phosphoryl hóa 100%). Phản ứng kinaza không ức chế sẽ dẫn đến sự phosphoryl hóa tương ứng với 20%-30% của đối chứng phosphoryl hóa.

Phản ứng được tiến hành trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng trước khi 5µl dung dịch hiện màu được bổ sung. Sau khi ủ thêm trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, 5µl chất làm dừng phản ứng được bổ sung. Đĩa được đọc trên thiết bị đọc Flex Station II 384 (Molecular Devices).

Để kiểm tra về bất kỳ sự ức chế tiềm tàng nào của proteaza có mặt trong dung dịch hiện màu, phosphopeptit được ủ với dung dịch hiện màu với sự có mặt của nồng độ cao nhất của hợp chất thử nghiệm (thường là 100µM hoặc 10µM).

Đánh giá và tính toán số liệu:

Tệp văn bản đầu ra được đánh giá bằng phần mềm "MS-Excel - VB -Makro" và phần mềm "GraphPadPrism"(Version 5) (GraphPad Software Inc.) được sử dụng để tính toán kết quả. Dữ liệu về ức chế FLT3 được thông báo ở dạng M. Dữ liệu về ức chế proteaza được thông báo ở dạng % CTL.

Thử nghiệm GSK 3β Kinaza

GSK3beta người (biểu hiện và tinh khiết từ các tế bào SF21) thu được từ University Dundee / Scotland (Dr. James Hastie - Dept. of Biochemistry) trong 50mM Tris (pH 7,5); 150mM NaCl; 0,1mM EGTA, 270mM Succroza, 0,1% ß-mercaptoetanol, 1mM benzamidin, 0,2mM PMSF; trình tự xem dưới đây). Enzym được pha loãng tới 3,56µM (168µg/ml) trong dung dịch đệm pha loãng enzym và các phần phân ước 6µl được bảo quản ở nhiệt độ -80°C.

Hoạt tính của protein GSK3β kinaza được xác định sử dụng công nghệ thử nghiệm Z'-LYTETM từ Invitrogen (# PV3324).

Phương pháp:

Thử nghiệm được tiến hành trong các đĩa 384 lỗ màu đen từ Corning (# 3676) với thể tích cuối cùng 10µl bằng cách bổ sung 5µl hỗn hợp kinaza peptit và 2,5µl dung dịch pha loãng hợp chất. Phản ứng được khởi đầu bằng cách bổ sung 2,5µl dung dịch 4x ATP.

Nồng độ cuối trong thử nghiệm: GSK3β 5nM, Ser/Thr9 peptit 2µM, ATP 7µM (ATP Km của GSK3β)

Đối chứng dương là các hỗn hợp phản ứng không chứa hợp chất thử nghiệm; đối chứng âm (để trống) là các hỗn hợp phản ứng không chứa ATP. Để làm đối chứng thêm, dung dịch phosphopeptit được bổ sung vào các lỗ không chứa kinaza và không chứa ATP (= đối chứng phosphoryl hóa 100%). Phản ứng kinaza không ức chế sẽ dẫn đến sự phosphoryl hóa tương ứng với 20%-30% của đối chứng phosphoryl hóa.

Phản ứng được tiến hành trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau thời gian 1 giờ, 5µl dung dịch hiện màu được bổ sung. Sau khi ủ thêm trong thời gian 1 giờ

ở nhiệt độ trong phòng, 5µl chất làm dừng phản ứng được bổ sung. Sau cùng, đĩa được đọc trên thiết bị đọc Flex Station II 384 (Molecular Devices).

Để kiểm tra về bất kỳ sự ức chế tiềm tàng nào của proteaza có mặt trong dung dịch hiện màu, phosphopeptit được ủ với dung dịch hiện màu với sự có mặt của nồng độ cao nhất của hợp chất thử nghiệm (thường là 100µM).

Đánh giá và tính toán số liệu:

Tệp văn bản đầu ra được đánh giá bằng phần mềm "MS-Excel - VB -Makro" và phần mềm "GraphPadPrism"(Version 5) (GraphPad Software Inc.) được sử dụng để tính toán kết quả. Dữ liệu về ức chế GSK3beta được thông báo ở dạng M. Dữ liệu về ức chế proteaza được thông báo ở dạng % CTL.

Thử nghiệm về độ ổn định trong tiểu thể gan người

Ngoài ra, chất ức chế SYK tốt hơn là đặc hiệu SYK một cách đầy đủ như đã mô tả ở trên để có độ ổn định xác định trong tiểu thể gan người (tương ứng với Cl < 60% Q_h;% Q_h= tỷ lệ % của lưu lượng máu qua gan). Theo cách khác, sẽ khó có thể đạt được mức huyết tương đầy đủ của chất ức chế SYK ở bệnh nhân cần được điều trị.

Phương pháp:

Sự phân hủy chuyển hóa của chất ức chế SYK đặc hiệu được tiến hành ở nhiệt độ 37°C bằng nhóm tiểu thể gan người (các tiểu thể gan người có sẵn trên thị trường ở dạng "BD UltraPool™" của công ty Corning Life Sciences, Fogostraat 12, 1060 LJ Amsterdam, The Netherlands). Thể tích ủ sau cùng 100µl cho mỗi thời điểm chứa dung dịch đệm TRIS pH 7,6 ở nhiệt độ trong phòng (0,1M), magie clorua (5mM), protein tiểu thể (1mg/ml) và hợp chất thử nghiệm ở nồng độ cuối 1µM.

Tiếp sau một giai đoạn ủ sơ bộ ngắn ở nhiệt độ 37°C, phản ứng được khởi đầu bằng cách bổ sung beta-nicotinamit adenin dinucleotit phosphat ở dạng khử của nó (NADPH, 1mM) và được hoàn thành bằng việc chuyển một lượng phân ước vào trong dung môi sau các thời điểm khác nhau. Ngoài ra, sự phân hủy không phụ thuộc NADPH được theo dõi trong các phần ủ không có NADPH, được hoàn thành tại thời điểm cuối cùng.

Sau đó, các phần ủ đã làm dừng (hoàn thành) được tạo viên bằng cách ly tâm

(10000 g, 5 phút).

Lượng phân ước của lớp nổi trên bề mặt được thử nghiệm phân tích bằng phương pháp LC-MS/MS về lượng còn lại của hợp chất gốc. Thời gian bán hủy (t1/2 INVITRO) được xác định bằng độ dốc của đồ thị bán logarit của biên dạng nồng độ - thời gian.

Đánh giá và tính toán số liệu:

Độ thanh thải nội tại (CL_INTRINSIC) được tính toán bằng cách xem xét lượng protein trong phần ủ:

CL_INTRINSIC [µl/phút/mg protein] = (Ln 2 / (t1/2 INVITRO [phút] * hàm lượng protein [mg/ml])) * 1000

Hàm lượng protein [mg/ml] được xác định bằng bộ kit "Bicinchoninic Acid Kit" của công ty Sigma Aldrich (có sẵn trên thị trường).

Độ thanh thải nội tại nâng cấp (CL_UP_INT) được tính toán bằng cách xem xét khối lượng gan [g gan/kg thể trọng] và phần phục hồi tiểu thể [mg protein/g gan]:

CL_UP_INT [ml/phút/kg] = 0,001 * CL_INTRINSIC*khối lượng gan*phần phục hồi tiểu thể

với phần phục hồi tiểu thể = 45mg protein/g gan

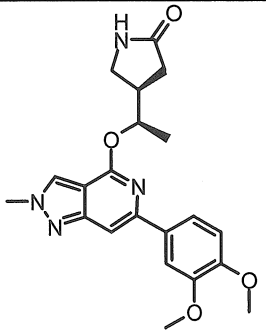
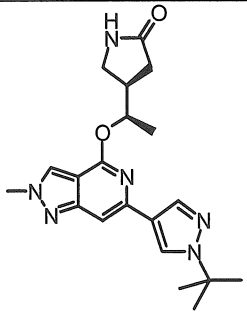
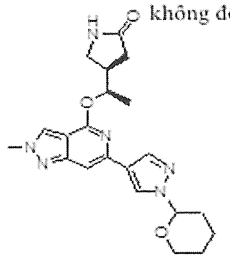
với khối lượng gan = 25,7g gan/kg thể trọng

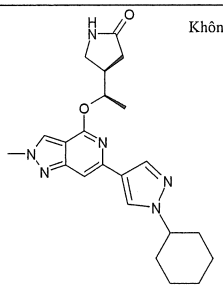
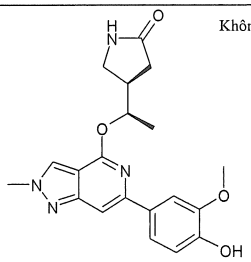
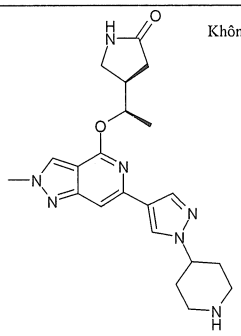
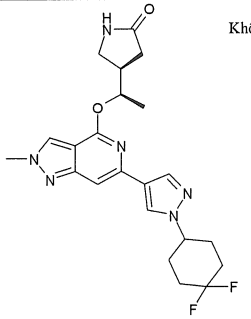
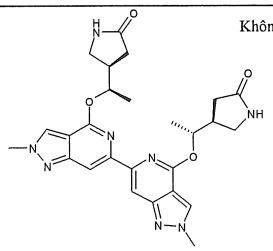
Tỷ lệ % lưu lượng máu qua gan (% Q_h) sau cùng được tính toán bằng cách xem xét lưu lượng máu qua gan người Q [ml/phút/kg]:

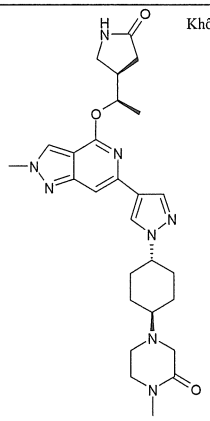
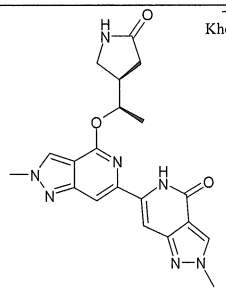
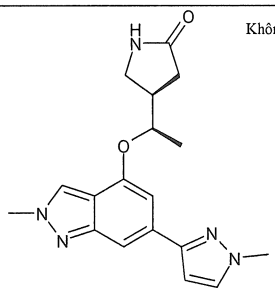
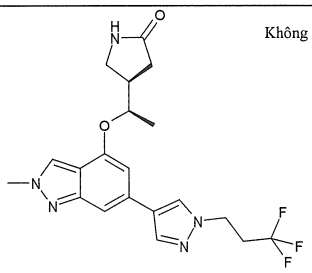
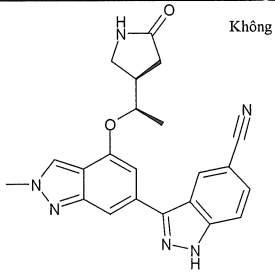
% Q_h [%] =((Q* CL_UP_INT)/(Q+ CL_UP_INT)/Q)*100

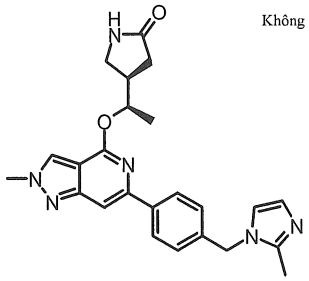
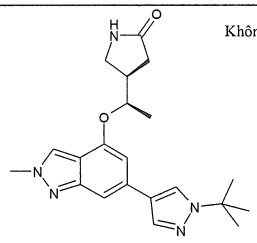
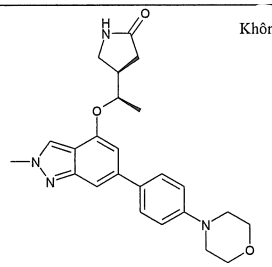
với lưu lượng máu qua gan (Q) = 20,7ml/phút/kg.

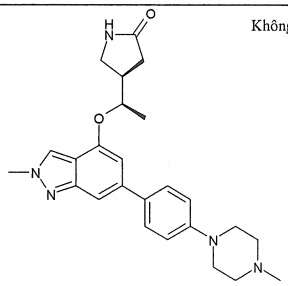
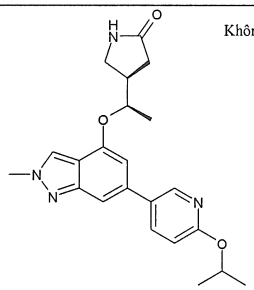
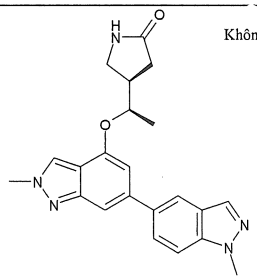
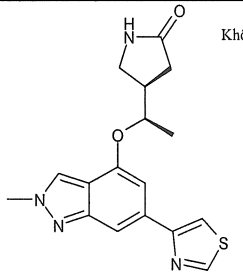
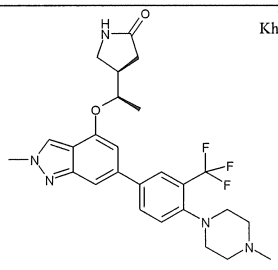
Bảng 1:

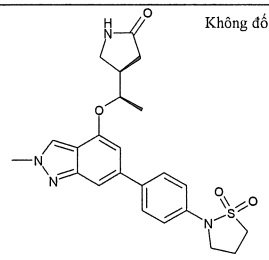
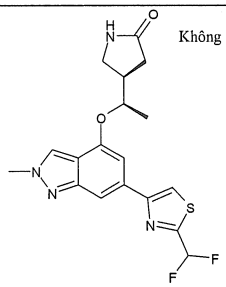
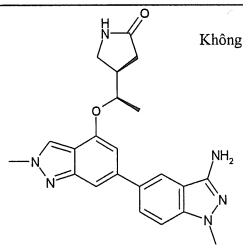
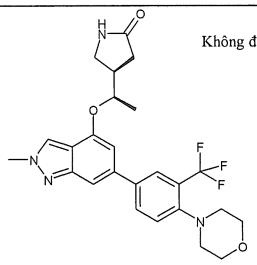
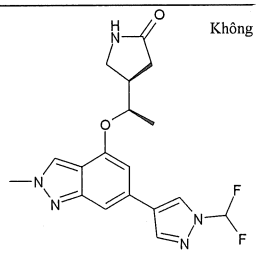
Ví dụ số	Cấu trúc	Ức chế SYK Giá trị IC_{50} [µM]	Ức chế AURB Giá trị IC_{50} [µM]	Ức chế FLT3 Giá trị IC_{50} [µM]
1		0,0160	>50	3,99
2		0,0144	>50	14,84
3		0,0466	>50	17,45
4	không được xác định	không được xác định	không được xác định	không được xác định
5	không được xác định	không được xác định	không được xác định	không được xác định
6	không được xác định	không được xác định	không được xác định	không được xác định

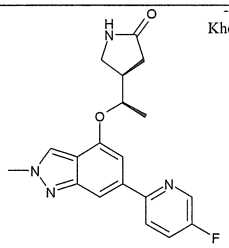
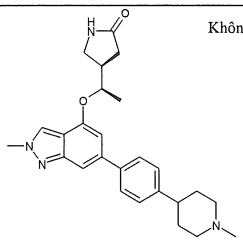
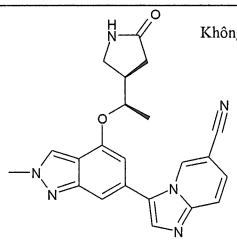
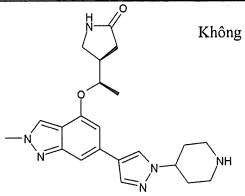
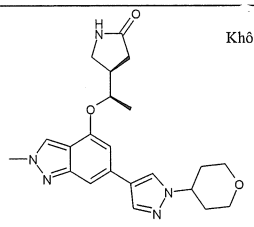
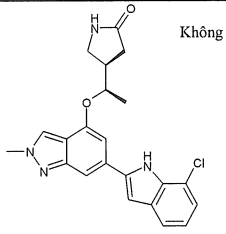
7	 Không đối xứng	0,0147	37,30	5,77
8	 Không đối xứng	0,0274	>50	13,50
9	 Không đối xứng	0,0424	>50	3,67
10	 Không đối xứng	0,0218	36,00	8,03
11	 Không đối xứng	0,9352	>50	37,38

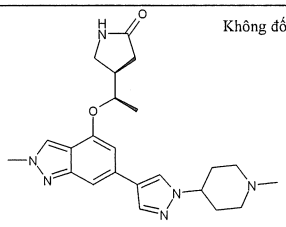
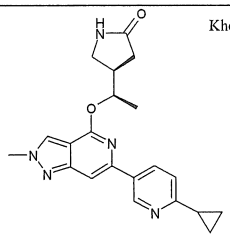
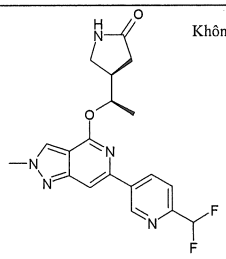
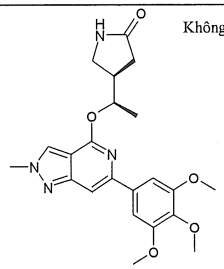
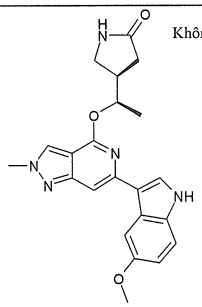
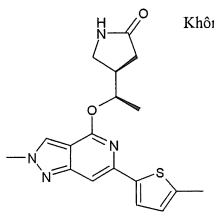
12	 Không đối xứng	0,0123	34,09	8,33
13	 Không đối xứng	0,8310	>50	>50
14	 Không đối xứng	0,0421	>50	40,80
15	 Không đối xứng	0,0187	33,40	10,08
16	 Không đối xứng	0,0065	>50	10,60

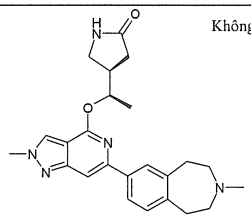
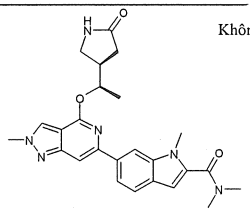
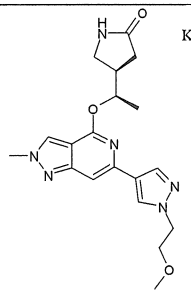
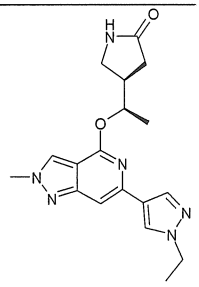
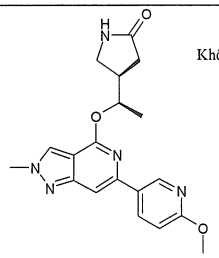
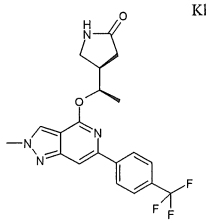
17	 Không đối xứng	0,0316	>50	1,61
18	 Không đối xứng	0,0046	>50	13,40
19	không được xác định	không được xác định	không được xác định	không được xác định
20	không được xác định	không được xác định	không được xác định	không được xác định
21	không được xác định	không được xác định	không được xác định	không được xác định
22	 Không đối xứng	0,0128	46,90	1,17
23	không được xác định	không được xác định	không được xác định	không được xác định
24	không được xác định	không được xác định	không được xác định	không được xác định
25	không được xác định	không được xác định	không được xác định	không được xác định

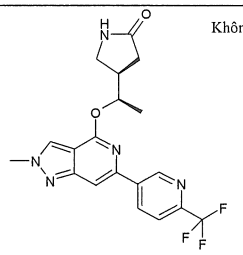
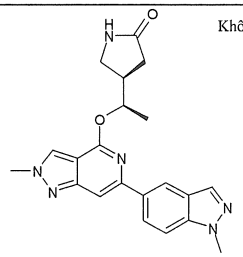
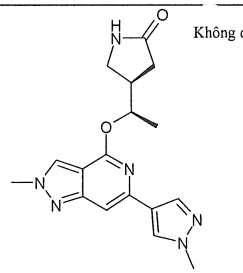
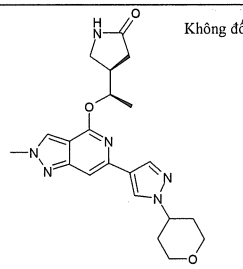
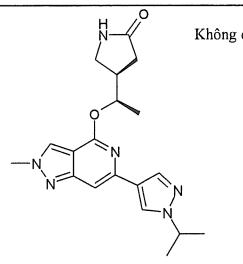
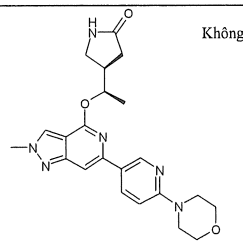
26	 Không đối xứng	0,0258	>50	0,95
27	 Không đối xứng	0,1382	>50	26,64
28	 Không đối xứng	0,0335	>50	3,69
29	 Không đối xứng	0,0492	>50	20,56
30	không được xác định	không được xác định	không được xác định	không được xác định
31	không được xác định	không được xác định	không được xác định	không được xác định
32	 Không đối xứng	0,0272	>50	2,35

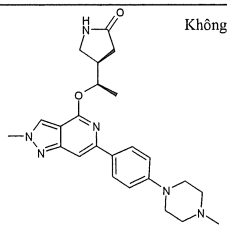
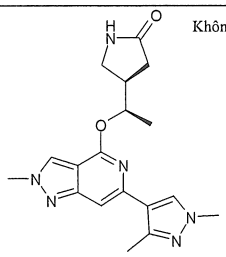
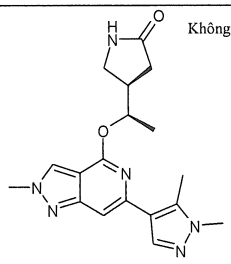
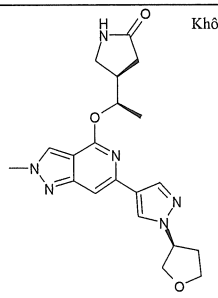
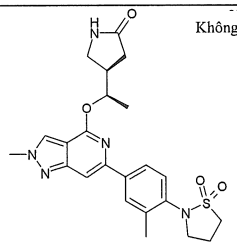
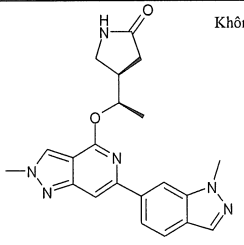
33	 Không đối xứng	0,0245	>50	3,88
34	không được xác định	không được xác định	không được xác định	không được xác định
35	 Không đối xứng	0,0345	>50	19,66
36	 Không đối xứng	0,0172	35,22	2,39
37	không được xác định	không được xác định	không được xác định	không được xác định
38	 Không đối xứng	0,0609	47,10	11,35
39	không được xác định	không được xác định	không được xác định	không được xác định
40	 Không đối xứng	0,0343	31,43	8,95

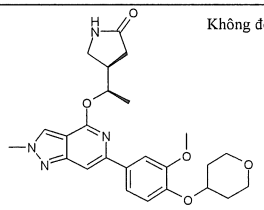
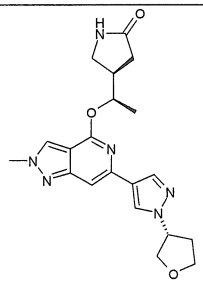
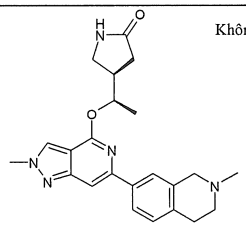
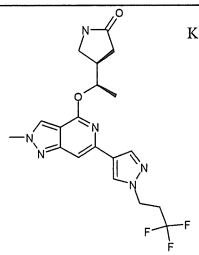
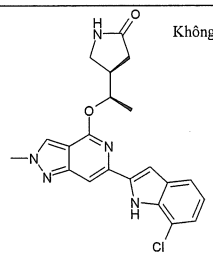
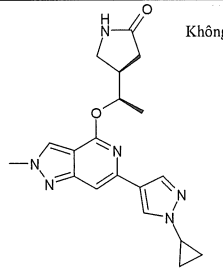
41	 Không đối xứng	0,1638	>50	42,82
42	 Không đối xứng	0,0167	>50	0,55
43	 Không đối xứng	0,0649	>50	15,05
44	không được xác định	không được xác định	không được xác định	không được xác định
45	 Không đối xứng	0,0147	45,21	2,04
46	không được xác định	không được xác định	không được xác định	không được xác định
47	 Không đối xứng	0,0067	25,97	4,77
48	 Không đối xứng	0,0556	>50	16,86

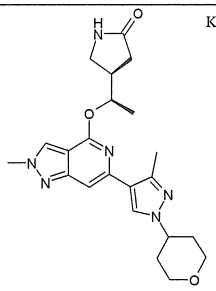
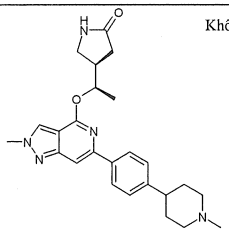
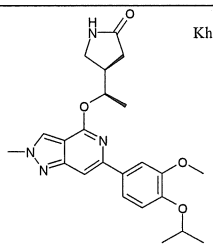
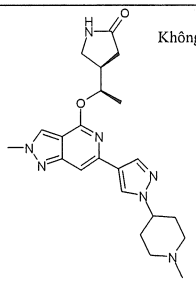
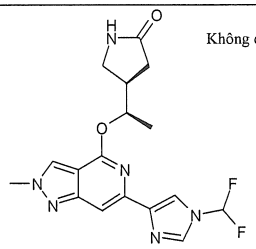
49	 Không đối xứng	0,0148	>50	2,78
50	 Không đối xứng	0,0554	47,95	9,52
51	 Không đối xứng	0,3660	49,83	20,87
52	 Không đối xứng	0,0413	>50	>50
53	 Không đối xứng	0,0139	>50	34,12
54	 Không đối xứng	0,0892	>50	16,00

55	 Không đối xứng	0,0436	>50	3,07
56	 Không đối xứng	0,0939	>50	8,94
57	 Không đối xứng	0,0901	>50	31,97
58	 Không đối xứng	0,0366	>50	17,10
59	 Không đối xứng	0,1437	>50	46,20
60	 Không đối xứng	0,1448	34,70	9,75

61	 Không đối xứng	0,4749	>50	48,10
62	 Không đối xứng	0,0193	>50	4,78
63	 Không đối xứng	0,0473	>50	13,24
64	 Không đối xứng	0,0258	>50	21,62
65	 Không đối xứng	0,0211	>50	14,85
66	 Không đối xứng	0,0385	>50	4,44

67	 Không đối xứng	0,0152	>50	1,68
68	 Không đối xứng	0,0652	>50	22,43
69	 Không đối xứng	0,1973	>50	45,15
70	 Không đối xứng	0,0345	>50	16,99
71	 Không đối xứng	0,0150	>50	7,65
72	 Không đối xứng	0,0526	>50	19,59

73	 Không đối xứng	0,0224	49,10	4,17
74	 Không đối xứng	0,0322	>50	11,15
75	 Không đối xứng	0,0998	8,54	1,59
76	 Không đối xứng	0,0583	46,20	14,80
77	 Không đối xứng	0,0498	43,38	3,75
78	 Không đối xứng	0,0359	>50	22,04

79	 Không đối xứng	0,0364	>50	26,74
80	 Không đối xứng	0,0224	39,74	1,11
81	 Không đối xứng	0,0240	48,40	5,24
82	 Không đối xứng	0,0483	>50	7,78
83	 Không đối xứng	0,7324	>50	25,60
84	không được xác định	không được xác định	không được xác định	không được xác định

So sánh khả năng ức chế SYK và khả năng lựa chọn SYK của hợp chất theo sáng chế so với hợp chất lựa chọn trong tài liệu WO 2013/014060 và tài liệu WO 2011/092128

Có khả năng ức chế SYK hiệu quả không phải là một khía cạnh quan trọng duy nhất mà chất ức chế SYK được sử dụng làm thuốc để điều trị các bệnh có quan hệ đến SYK cần phải thể hiện. Yếu tố quan trọng tương tự như giá trị IC_{50} thấp đối với việc ức

chế SYK (IC_{50} (SYK) ≤ 1μM) là ở chỗ, hợp chất mong muốn không thể hiện tác dụng ức chế không mong muốn trên các kinaza khác mà việc ức chế này có thể dẫn đến các tác dụng phụ không mong muốn hoặc thậm chí nguy hiểm. Ví dụ về các kinaza khác như vậy mà tốt hơn không bị ức chế bởi chất ức chế SYK mong muốn đó là AURB, FLT3 và GSKbeta.

Do đó, các giá trị IC_{50} đối với SYK, AURB, FLT3 và GSKbeta của các hợp chất gần nhau về mặt cấu trúc được bộc lộ trong tài liệu WO 2013/014060 và tài liệu WO 2011/092128 đã được xác định bằng thử nghiệm theo các thử nghiệm phân tích tương tự như được mô tả trong chương 5. Giá trị IC_{50} đo được đối với SYK, AURB, FLT3 và GSKbeta của các hợp chất đã biết gần nhất về mặt cấu trúc này được nêu trong các bảng từ 2a đến 6c sau đây được so sánh với các giá trị IC_{50} được xác định trước tương ứng của một tập hợp các hợp chất đại diện theo sáng chế (điều kiện thử nghiệm phân tích như nhau).

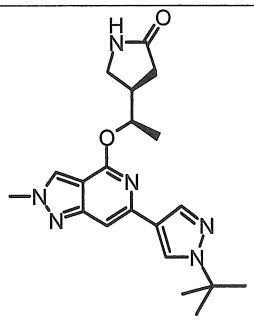
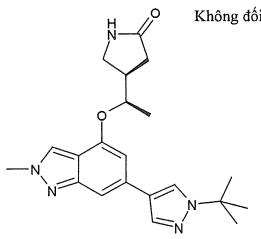
Ngoài ra, chất ức chế SYK tốt hơn là đặc hiệu SYK một cách đầy đủ như mô tả ở trên để có độ ổn định trong tiểu thể gan người xác định (tương ứng với Cl < 60% Q_h;Q_h = lưu lượng máu qua gan). Theo cách khác, sẽ khó có thể đạt được mức huyết tương đầy đủ của chất ức chế SYK ở bệnh nhân cần được điều trị. Do đó, tương tự, giá trị Cl của các hợp chất gần nhau về mặt cấu trúc bộc lộ trong tài liệu WO 2013/014060 và trong tài liệu WO 2011/092128 đã được xác định bằng thử nghiệm theo thử nghiệm về tiểu thể gan người tương tự như được mô tả trong chương 5. Giá trị Cl xác định bằng thử nghiệm cao hơn 60% Q_h được coi là không thể chấp nhận được nhằm để đạt tới mức huyết tương đầy đủ của chất ức chế SYK tương ứng ở bệnh nhân cần được điều trị.

So sánh các hợp chất có cấu trúc pyrazol được thế tại alkyl

Trong khi tất cả các hợp chất theo sáng chế (xem trong bảng 2a) và trong tài liệu WO 2013/014060 (xem trong bảng 2b) có cấu trúc pyrazol được thế tại alkyl đều có các giá trị IC_{50} (SYK) thích hợp thấp hơn 1μM, thì chỉ các hợp chất theo sáng chế (xem trong bảng 2a) có các giá trị IC_{50} đối với AURB cao hơn 50μM (so với các giá trị IC_{50} (AURB) thấp hơn 5μM đáng kể của các hợp chất trong tài liệu WO 2013/014060 trong bảng 2b). Tương tự, giá trị IC_{50} đối với FLT3 của các hợp chất theo sáng chế (bảng 2a) lớn hơn so với các hợp chất trong tài liệu WO 2013/014060 (xem trong bảng 2b). Do

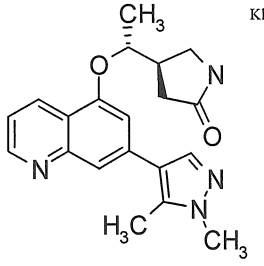
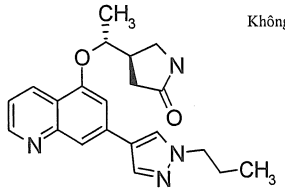
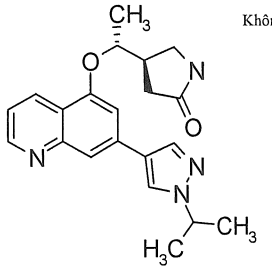
đó, hợp chất theo sáng chế có cấu trúc pyrazol được thế tại alkyl không chỉ là chất ức chế SYK hiệu quả (giống như các hợp chất trong tài liệu WO 2013/014060 (xem trong bảng 2b)), mà chúng còn không có các tác dụng ức chế không mong muốn trên các kinaza khác như AURB, FLT3 và GSK3beta (khác với hợp chất trong tài liệu WO 2013/014060 (xem trong bảng 2b)). Do đó, hợp chất theo sáng chế có cấu trúc pyrazol được thế tại alkyl thể hiện khả năng lựa chọn SYK được cải thiện đáng kể so với các hợp chất gần nhất về mặt cấu trúc được bộc lộ trong tài liệu WO2013/014060.

Bảng 2a: Hợp chất theo sáng chế có cấu trúc pyrazol được thế tại alkyl

Ví dụ số	Cấu trúc	IC_{50} tính bằng µM (Ức chế SYK)	IC_{50} tính bằng µM (Ức chế AURB)	IC_{50} tính bằng µM (Ức chế FLT3)	IC_{50} tính bằng µM (Ức chế GSK3beta)	độ ổn định trong tiểu thể Cl[%Q_h]
2		0,0144	>50	14,8	>10	<23
18	 Không đối xứng	0,0046	>50	13,4	>10	<23

n.d. = không được phát hiện

Bảng 2b: Hợp chất trong tài liệu WO 2013/014060 có cấu trúc pyrazol được thế tại alkyl

Ví dụ số	Cấu trúc	IC_{50} tính bằng µM (Ức chế SYK)	IC_{50} tính bằng µM (Ức chế AURB)	IC_{50} tính bằng µM (Ức chế FLT3)	IC_{50} tính bằng µM (Ức chế GSK3beta)	độ ổn định trong tiểu thể Cl [$\%Q_h$]
112	 Không đối xứng	0,006	2,96	1,25	>10	<23
114	 Không đối xứng	0,0002	2,54	0,049	>10	26
115	 Không đối xứng	0,0002	0,021	0,041	>10	<23

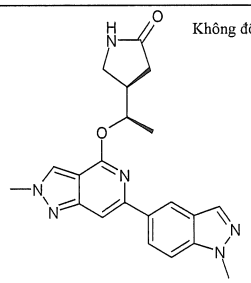
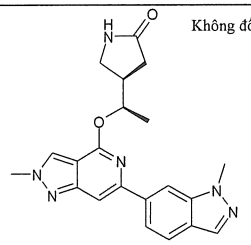
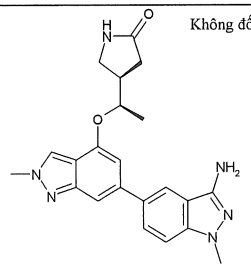
So sánh các hợp chất có cấu trúc heteroaryl hai vòng được thế tùy ý

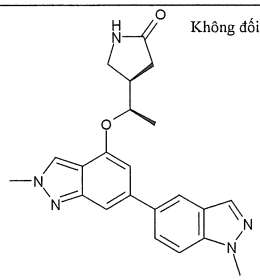
Trong khi tất cả các hợp chất theo sáng chế (xem trong bảng 3a) và trong tài liệu WO 2013/014060 (xem trong bảng 3b) có cấu trúc heteroaryl hai vòng được thế tùy ý đều có giá trị IC_{50} (SYK) thích hợp thấp hơn 1µM, thì chỉ các hợp chất theo sáng chế (xem trong bảng 3a) có các giá trị IC_{50} đối với AURB cao hơn 30µM, hầu hết các giá trị này thậm chí cao hơn 50µM (so với các giá trị IC_{50} (AURB) hầu hết thấp hơn 1µM của

các hợp chất trong tài liệu WO 2013/014060 trong bảng 3b). Do đó, hợp chất theo sáng chế có cấu trúc heteroaryl hai vòng được thế tùy ý không chỉ là các chất ức chế SYK hiệu quả (giống như hợp chất trong tài liệu WO 2013/014060 (xem trong bảng 3b)), mà chúng còn không có các tác dụng ức chế không mong muốn trên các kinaza khác như AURB (khác với hợp chất trong tài liệu WO 2013/014060 (xem trong bảng 3b)).

Do đó, hợp chất theo sáng chế có cấu trúc heteroaryl hai vòng được thế tùy ý thể hiện khả năng lựa chọn SYK được cải thiện đáng kể so với hợp chất gần nhất về mặt cấu trúc được bộc lộ trong tài liệu WO2013/014060.

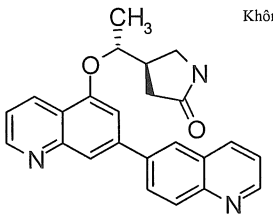
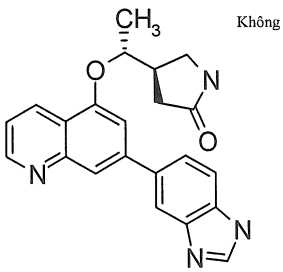
Bảng 3a: Hợp chất theo sáng chế có cấu trúc heteroaryl hai vòng được thế tùy ý

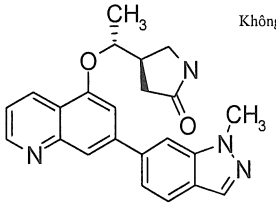
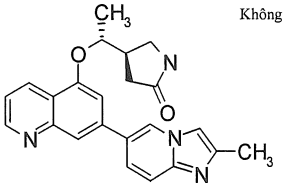
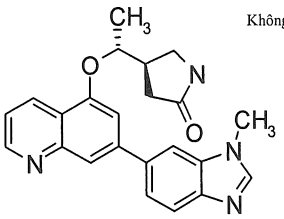
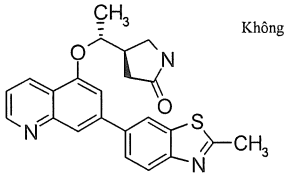
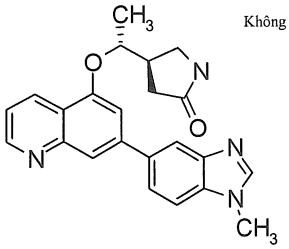
Ví dụ số	Cấu trúc	IC_{50} tính bằng µM (Ức chế SYK)	IC_{50} tính bằng µM (Ức chế AURB)	IC_{50} tính bằng µM (Ức chế FLT3)	IC_{50} tính bằng µM (Ức chế GSK3beta)	độ ổn định trong tiểu thể Cl [$\%Q_h$]
62	 Không đối xứng	0,0193	>50	4,78	>10	<23
72	 Không đối xứng	0,0526	>50	19,6	1,45	<23
36	 Không đối xứng	0,0172	35,22	2,39	>10	<23

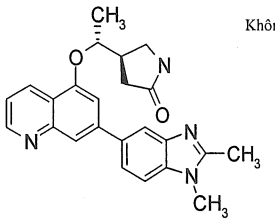
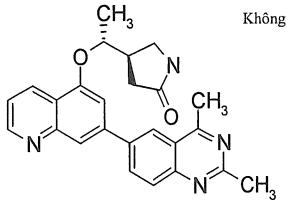
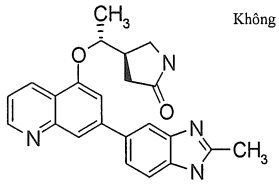
28	 Không đối xứng	0,0335	>50	3,69	>10	<23

n.d. = không được phát hiện

Bảng 3b: Hợp chất trong tài liệu WO 2013/014060 có cấu trúc heteroaryl hai vòng được thế tùy ý

Ví dụ số	Cấu trúc	IC_{50} tính bằng µM (Ức chế SYK)	IC_{50} tính bằng µM (Ức chế AURB)	IC_{50} tình bằng µM (Ức chế FLT3)	IC_{50} tính bằng µM (Ức chế GSK3beta)	độ ổn định trong tiểu thể Cl[%Q_h]
29	 Không đối xứng	0,002	0,293	0,315	>10	44
41	 Không đối xứng	0,001	0,308	0,505	>10	37
42		0,002	0,630	0,618	>10	<23

	 Không đối xứng					
61	 Không đối xứng	0,002	0,250	0,411	>10	<23
81	 Không đối xứng	0,003	0,949	0,514	>10	<23
85	 Không đối xứng	0,002	0,460	0,321	6,82	49
94	 Không đối xứng	0,001	0,298	0,267	n.d.	n.d.

105	 Không đối xứng	0,001	0,479	0,309	>10	64
107	 Không đối xứng	0,009	1,82	1,76	>10	38
109	 Không đối xứng	0,001	0,260	0,330	>10	41

So sánh các hợp chất có cấu trúc phenyl được thế tại alkoxy

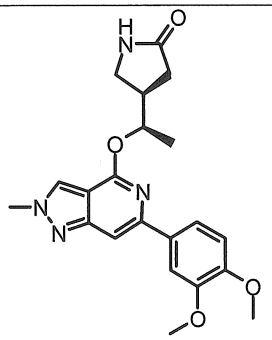
Tất cả các hợp chất theo sáng chế (xem trong bảng 4a), trong tài liệu WO 2011/092128 (xem trong bảng 4b) và trong tài liệu WO 2013/014060 (xem trong bảng 4c) có cấu trúc phenyl được thế tại alkoxy đều có giá trị IC_{50} (SYK) thích hợp nhỏ hơn 1µM. Tuy nhiên, trong khi hợp chất theo sáng chế (xem trong bảng 4a) có giá trị IC_{50} đối với AURB cao hơn 45µM, thậm chí thường cao hơn 50µM, thì các giá trị IC_{50}(AURB) của hợp chất trong tài liệu WO 2011/092128 (xem trong bảng 4b) và tài liệu WO 2013/014060 (xem trong bảng 4c) hầu hết ≤ 5µM, thậm chí thường nhỏ hơn 1µM và do đó, hợp chất theo sáng chế có cấu trúc phenyl được thế tại alkoxy có ít tác dụng ức chế không mong muốn trên các kinaza khác như AURB hơn so với hầu hết các hợp chất trong tài liệu WO 2011/092128 (bảng 4b) và trong tài liệu WO 2013/014060 (xem trong bảng 4c).

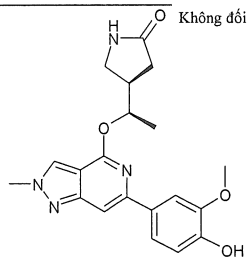
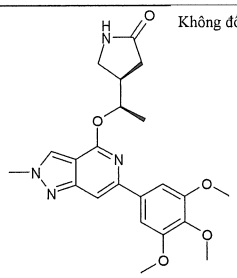
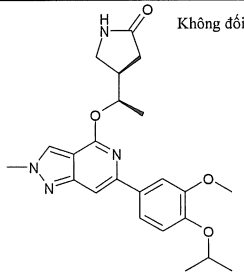
Chỉ duy nhất hợp chất trong ví dụ 8 của tài liệu WO 2011/092128 (xem trong bảng 4b) cũng thể hiện giá trị IC_{50} (đối với AURB) cao hơn 50µM, các hợp chất này có vẻ so sánh được với hợp chất theo sáng chế, tuy nhiên hợp chất trong ví dụ 8 của tài liệu

WO 2011/092128 (xem trong bảng 4b) thể hiện Cl = 77% Q_h độ ổn định trong tiểu thể gan người thấp hơn đáng kể 60% Q_h mà giá trị này có thể sẽ dẫn đến mức nồng độ chất ức chế SYK trong huyết tương thấp không đủ ở bệnh nhân cần được điều trị. Tương tự, hợp chất ở ví dụ 2 trong tài liệu WO2013/014060 (xem trong bảng 4c) thể hiện IC_{50} (AURB) = 16,9µM, giá trị IC_{50} cao hơn một chút đối với AURB so với các hợp chất đã biết khác trước đây, nhưng trường hợp này cũng vậy, độ ổn định trong tiểu thể gan người với Cl = 81% Q_h là không đầy đủ. Trái lại, hợp chất theo sáng chế có cấu trúc phenyl được thế tại alkoxy (xem trong bảng 4a) thể các giá trị Cl chấp nhận được thấp hơn 60% Q_h (toàn bộ Cl = <23)% Q_h).

Do đó, hợp chất theo sáng chế có cấu trúc phenyl được thế tại alkoxy thể hiện khả năng lựa chọn SYK được cải thiện đáng kể và ngoài ra, độ ổn định có thể chấp nhận trong tiểu thể gan người so với tất cả các hợp chất gần nhất về mặt cấu trúc được bộc lộ trong tài liệu WO2013/014060 và trong tài liệu WO2011/092128.

Bảng 4a: Hợp chất theo sáng chế có cấu trúc phenyl được thế tại alkoxy

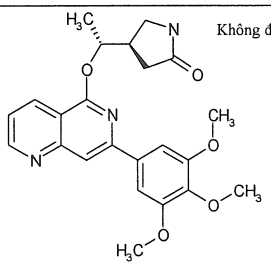
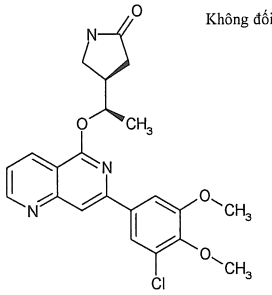
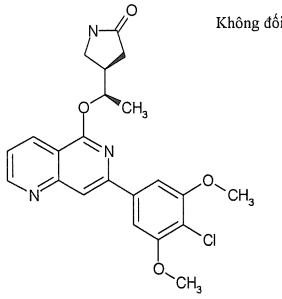
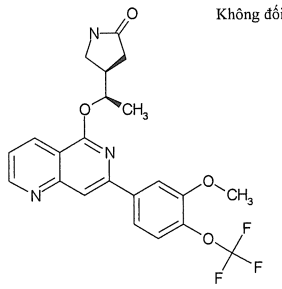
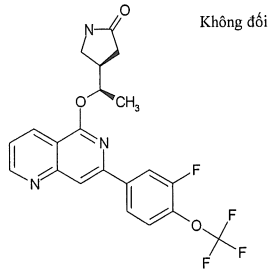
Ví dụ số	Cấu trúc	IC_{50} tính bằng µM (Ức chế SYK)	IC_{50} tính bằng µM (Ức chế AURB)	IC_{50} tính bằng µM (Ức chế FLT3)	IC_{50} tính bằng µM (Ức chế GSK3beta)	độ ổn định trong tiểu thể Cl [%Q_h]
1		0,0160	>50	3,99	>10	<23

8	 Không đối xứng	0,0274	>50	13,50	>10	<23
52	 Không đối xứng	0,0413	>50	>50	>10	<23
81	 Không đối xứng	0,0240	48,40	5,24	>10	<23

n.d.= không được xác định

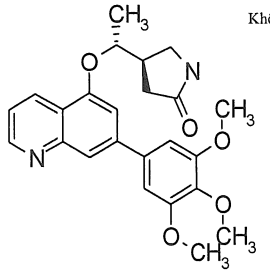
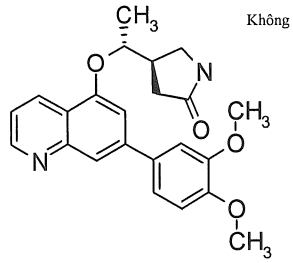
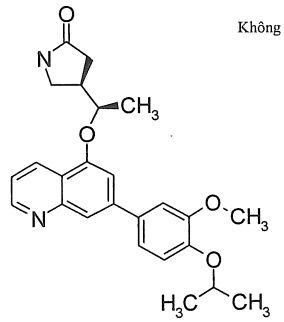
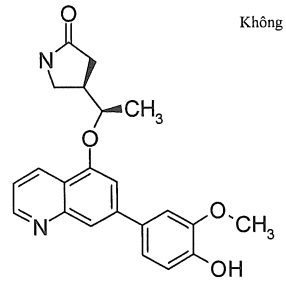
Bảng 4b: Hợp chất trong tài liệu WO 2011/092128 có cấu trúc phenyl được thế tại alkoxy

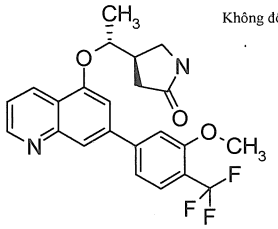
Ví dụ số	Cấu trúc	IC_{50} tính bằng µM (Ức chế SYK)	IC_{50} tính bằng µM (Ức chế AURB)	IC_{50} tính bằng µM (Ức chế FLT3)	IC_{50} tính bằng µM (Ức chế GSK3beta)	độ ổn định trong tiểu thể Cl [$\%Q_h$]

35	 Không đối xứng	0,001	5,21	1,18	>10	62
7	 Không đối xứng	0,002	2,33	0,452	>10	79
8	 Không đối xứng	0,012	>50	>50	>10	77
4	 Không đối xứng	0,003	1,85	0,633	>10	33
1	 Không đối xứng	0,009	5,09	1,53	>10	n.d.

n.d.= không được xác định

Bảng 4c: Hợp chất trong tài liệu 2013/014060 có cấu trúc phenyl được thế tại alkoxy

Ví dụ số	Cấu trúc	IC_{50} tính bằng µM (Ức chế SYK)	IC_{50} tính bằng µM (Ức chế AURB)	IC_{50} tính bằng µM (Ức chế FLT3)	IC_{50} tính bằng µM (Ức chế GSK3beta)	độ ổn định trong tiểu thể Cl[%Q_h]
2	 Không đối xứng	0,007	16,9	7,39	>10	81
8	 Không đối xứng	0,001	0,643	0,369	>10	58
10	 Không đối xứng	0,001	0,271	0,312	>10	57
11	 Không đối xứng	0,002	0,752	0,738	>10	24

102	 Không đối xứng	0,013	2,63	2,27	>10	54

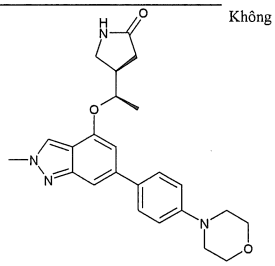
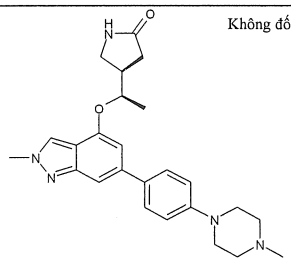
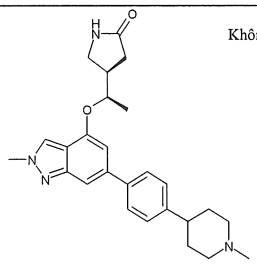
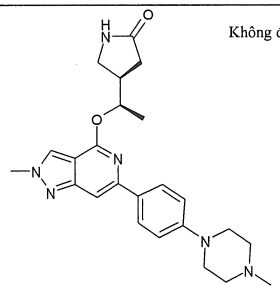
So sánh các hợp chất có cấu trúc phenyl được thế dị vòng hoặc được tạo vòng dị vòng

Trong khi tất cả các hợp chất theo sáng chế (xem trong bảng 5a), trong tài liệu WO 2013/014060 (xem trong bảng 5b) có cấu trúc phenyl được thế dị vòng hoặc được tạo vòng dị vòng có các giá trị IC_{50} (SYK) thích hợp nhỏ hơn 1µM, thì chỉ các hợp chất theo sáng chế (xem trong bảng 5a) có giá trị IC_{50} đối với AURB hầu hết cao hơn 45µM, hầu hết cao hơn 50µM (so với các giá trị IC_{50} (AURB) thấp hơn 1µM của các hợp chất trong tài liệu WO 2013/014060 trong bảng 5b). Do đó, hợp chất theo sáng chế có cấu trúc phenyl được thế dị vòng hoặc được tạo vòng dị vòng không chỉ là chất ức chế SYK hiệu quả (giống như hợp chất trong tài liệu WO 2013/014060 (xem trong bảng 5b)), mà còn không có các tác dụng ức chế không mong muốn trên các kinaza khác như AURB (khác với hợp chất trong tài liệu WO 2013/014060 (xem trong bảng 5b)).

Do đó, hợp chất theo sáng chế có cấu trúc phenyl được thế dị vòng hoặc được tạo vòng dị vòng thể hiện khả năng lựa chọn SYK được cải thiện đáng kể so với các hợp chất gần nhất về mặt cấu trúc được bộc lộ trong tài liệu WO2013/014060.

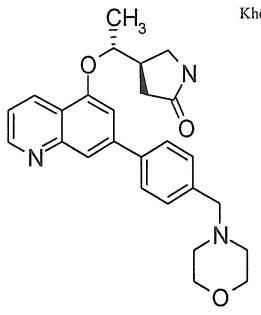
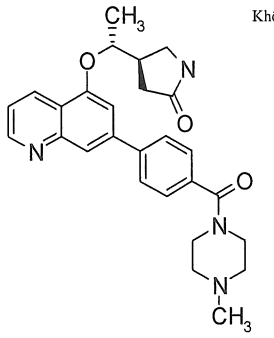
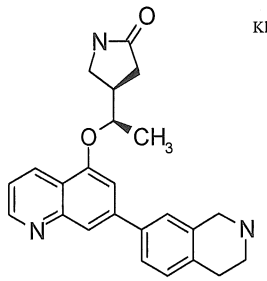
Bảng 5a: Hợp chất theo sáng chế có cấu trúc phenyl được thế dị vòng hoặc được tạo vòng dị vòng

Ví dụ số	Cấu trúc	IC_{50} tính bằng µM (Ức chế SYK)	IC_{50} tính bằng µM (Ức chế AURB)	IC_{50} tính bằng µM (Ức chế FLT3)	IC_{50} tính bằng µM (Ức chế GSK3beta)	độ ổn định trong tiểu thể Cl [$\%Q_h$]

22	 Không đối xứng	0,0128	46,90	1,17	>10	25
26	 Không đối xứng	0,0258	>50	0,95	>10	<23
42	 Không đối xứng	0,0167	>50	0,55	>10	<23
67	 Không đối xứng	0,0152	>50	1,68	>10	34

Bảng 5b: Hợp chất trong tài liệu WO 2013/014060 có cấu trúc phenyl được thế dị vòng hoặc được tạo vòng dị vòng

Ví dụ số	Cấu trúc	IC_{50} tính bằng µM (Ức chế SYK)	IC_{50} tình bằng µM (Ức chế AURB)	IC_{50} tính bằng µM (Ức chế FLT3)	IC_{50} tình bằng µM (Ức chế GSK3beta)	độ ổn định trong tiểu thể Cl

						[%Q_h]
43	 Không đối xứng	0,001	0,144	0,157	n.d.	<23
76	 Không đối xứng	0,002	0,075	0,169	>10	<23
101	 Không đối xứng	0,002	1,05	0,140	>10	<23

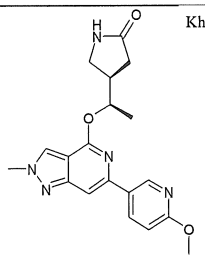
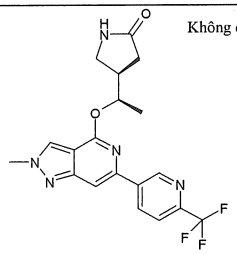
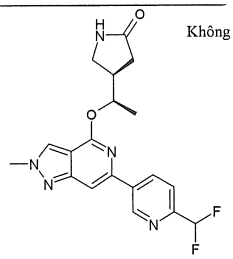
So sánh các hợp chất với cấu trúc pyridin được thế tùy ý

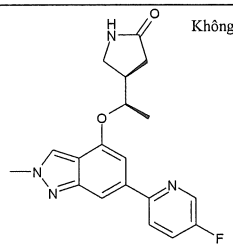
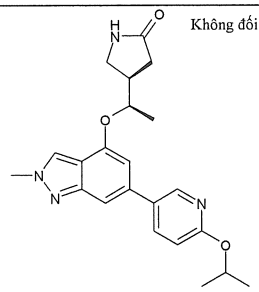
Trong khi tất cả các hợp chất theo sáng chế (xem trong bảng 6a), trong tài liệu WO 2011/092128 (xem trong bảng 6b) và trong tài liệu WO 2013/014060 (xem trong bảng 6c) có cấu trúc pyridin được thế tùy ý có các giá trị IC_{50} (SYK) thích hợp nhỏ hơn 1µM, thì chỉ các hợp chất theo sáng chế (xem trong bảng 6a) có các giá trị IC_{50} đối với AURB cao hơn 49µM, thậm chí hầu hết cáo hơn 50µM (so với các giá trị IC_{50} (AURB) vào khoảng 1µM của hợp chất trong tài liệu WO 2011/092128 trong bảng 6b và trong tài liệu WO 2013/014060 trong bảng 6c). Do đó, hợp chất theo sáng chế có cấu trúc pyridin được thế tùy ý không chỉ là chất ức chế SYK hiệu quả (giống như hợp chất trong tài liệu WO 2011/092128 (bảng 6b) và trong tài liệu WO 2013/014060 (xem trong bảng 6c)), mà còn không có các tác dụng ức chế không mong muốn trên các kinaza khác như

AURB (khác với hợp chất trong tài liệu WO 2011/092128 (bảng 6b) và trong tài liệu WO 2013/014060 (xem trong bảng 6c)).

Do đó, hợp chất theo sáng chế có cấu trúc pyridin được thế tùy ý thể hiện khả năng lựa chọn SYK được cải thiện đáng kể so với hợp chất gần nhất về mặt cấu trúc được bộc lộ trong tài liệu WO 2011/092128 hoặc trong tài liệu WO2013/014060.

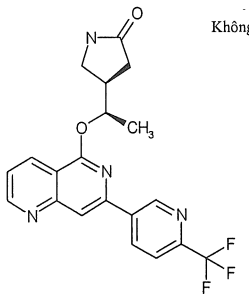
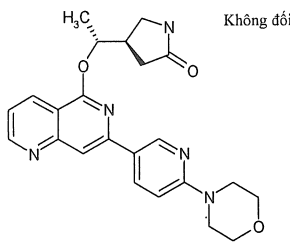
Bảng 6a: Hợp chất theo sáng chế có cấu trúc pyridin được thế tùy ý

Ví dụ số	Cấu trúc	IC_{50} tính bằng µM (Ức chế SYK)	IC_{50} tính bằng µM (Ức chế AURB)	IC_{50} tính bằng µM (Ức chế FLT3)	IC_{50} tính bằng µM (Ức chế GSK3beta)	độ ổn định trong tiểu thể Cl [$\%Q_h$]
59	 Không đối xứng	0,1437	>50	46,20	>10	<23
61	 Không đối xứng	0,4749	>50	48,10	>10	<23
51	 Không đối xứng	0,3660	49,83	20,87	>10	<23

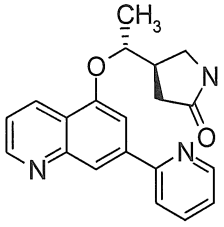
41	 Không đối xứng	0,1638	>50	42,82	>10	<23
27	 Không đối xứng	0,1382	>50	26,64	>10	<23

n.d.= không được xác định

Bảng 6b: Hợp chất trong tài liệu WO 2011/092128 có cấu trúc pyridin được thế tùy ý

Ví dụ số	Cấu trúc	IC_{50} tính bằng µM (Ức chế SYK)	IC_{50} tính bằng µM (Ức chế AURB)	IC_{50} tính bằng µM (Ức chế FLT3)	IC_{50} tính bằng µM (Ức chế GSK3beta)	độ ổn định trong tiểu thể Cl [$\%Q_h$]
3	 Không đối xứng	0,0122	1,04	1,82	>10	24
45	 Không đối xứng	0,0002	0,086	0,100	>10	53

Bảng 6c: Hợp chất trong tài liệu WO 2013/014060 có cấu trúc pyridin được thế tùy ý

Ví dụ số	Cấu trúc	IC_{50} tính bằng µM (Ức chế SYK)	IC_{50} tính bằng µM (Ức chế AURB)	IC_{50} tính bằng µM (Ức chế FLT3)	IC_{50} tính bằng µM (Ức chế GSK3beta)	độ ổn định trong tiểu thể Cl [$\%Q_h$]
6	 Không đối xứng	0,004	1,03	0,640	>1	24

Các chỉ định

Như đã được phát hiện, hợp chất có công thức 1 được đặc trưng bởi phạm vi ứng dụng của chúng trong lĩnh vực điều trị. Đặc biệt có thể kể đến các ứng dụng trong đó hợp chất có công thức 1 theo sáng chế tốt hơn được sử dụng trên cơ sở hoạt tính dược lý của chúng làm các chất ức chế Syk. Ví dụ bao gồm các bệnh về hô hấp, bệnh dị ứng, bệnh loãng xương, bệnh dạ dày - ruột hoặc các rối loạn, bệnh miễn dịch hoặc tự miễn, bệnh dị ứng, bệnh viêm, ví dụ bệnh viêm ở khớp, da và mắt và các bệnh thuộc hệ thống thần kinh trung ương hoặc ngoại biên.

Đặc biệt có thể kể đến việc dự phòng và điều trị các bệnh ở đường hô hấp và ở phổi có kèm theo tăng sản xuất dịch nhày, viêm và/hoặc các bệnh gây nghẽn đường khí. Ví dụ về các bệnh này bao gồm bệnh hen, bệnh hen ở trẻ em, ARDS (hội chứng suy hô hấp cấp ở người lớn), viêm phế quản cấp tính, dị ứng hoặc mãn tính, bệnh thiếu máu tan máu tự miễn, bệnh viêm phế quản tắc nghẽn mãn tính (COPD) (bao gồm cả việc điều trị các đợt tăng bệnh gây ra bởi virut Rhino), các chứng ho, bệnh viêm mũi dị ứng hoặc bệnh viêm xoang, viêm mũi - kết mạc dị ứng, bệnh viêm mũi mãn tính hoặc bệnh viêm xoang, bệnh viêm phế nang, bệnh phổi ở người nông dân, tăng đáp ứng đường thở, bệnh

viêm phế quản nhiễm trùng hoặc bệnh viêm phổi, chứng giãn phế quản, tăng áp lực động mạch phổi, bệnh xơ hóa phổi, phù phế quản, phù phổi, bệnh viêm phổi hoặc bệnh viêm phổi kẽkhởi phát bằng các nguyên nhân khác nhau như hút, hít phải khí độc hoặc viêm phế quản, bệnh viêm phổi hoặc bệnh viêm phổi kẽ khởi phát bởi suy tim, phóng xạ, hóa trị liệu, xơ hóa nang hoặc bệnh nhày nhớt, thiếu alpha 1-antitrypsin.

Hợp chất theo sáng chế tốt hơn cũng thích hợp để điều trị bệnh dị ứng, ví dụ như bệnh viêm mũi dị ứng, viêm mũi - kết mạc dị ứng, bệnh viêm kết mạc dị ứng, và viêm da tiếp xúc, bệnh mày đay / phù mạch và bệnh viêm da dị ứng.

Tốt hơn cũng có thể kể đến việc điều trị bệnh viêm đường dạ dày - ruột. Ví dụ về các bệnh này là bệnh Crohn và bệnh viêm loét đại tràng.

Hợp chất theo sáng chế tốt hơn cũng thích hợp để điều trị bệnh viêm ở khớp, ở mạch máu và ở thận hoặc bệnh viêm ở da và mắt. Ví dụ về các bệnh này đó là bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm cầu thận do kháng thể, bệnh vẩy nến, hội chứng Kawasaki, bệnh tiêu chảy mỡ (sprue), bệnh xơ cứng động mạch và bệnh u hạt của Wegener, bệnh viêm xương khớp, bệnh xơ cứng bì toàn thể, bệnh viêm cột sống dính khớp.

Hợp chất theo sáng chế tốt hơn cũng thích hợp để điều trị bệnh tự miễn. Ví dụ về các bệnh này đó là bệnh viêm gan (dựa vào tự miễn dịch), bệnh lupus ban đỏ, bệnh viêm thận lupus, bệnh lupus hệ thống, bệnh lupus ban đỏ hệ thống, bệnh lupus dạng đĩa, bệnh lupus ban đỏ da (cấp tính, bán cấp tính, mãn tính), hội chứng kháng phospholipit, bệnh Berger, hội chứng Evans, bệnh thiếu máu tan máu miễn dịch, ITP (ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự miễn; người lớn, trẻ sơ sinh và trẻ em), bệnh nhược cơ nặng, hội chứng Sjögren, bệnh xơ cứng bì, bệnh bọng nước dạng pemphigus và bệnh pemphigus thể thông thường.

Hợp chất theo sáng chế tốt hơn cũng thích hợp để điều trị bệnh u lymphô tế bào B, như bệnh ung thư bạch cầu lymphô bào mãn tính và bệnh u lymphô không Hodgkin hoặc bệnh u lymphô tế bào T.

Hợp chất theo sáng chế tốt hơn cũng thích hợp để điều trị bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ.

Tốt hơn cũng có thể kể đến việc dự phòng và điều trị bệnh thuộc hệ thống thần

kinh trung ương hoặc ngoại biên. Ví dụ về các bệnh này đó là bệnh đa xơ cứng hoặc bệnh xơ cứng cột bên teo cơ không mang tính gia đình cấp và mãn tính.

Tốt hơn cũng có thể kể đến việc dự phòng và điều trị bệnh loãng xương, ví dụ như bệnh thiếu xương liên quan đến bệnh, bệnh loãng xương và các bệnh tiêu xương.

Phần mô tả bộc lộ cụ thể đến việc sử dụng hợp chất có công thức 1 trong điều chế dược phẩm để điều trị các bệnh được chọn từ trong số bệnh hen, COPD, bệnh viêm mũi dị ứng, hội chứng suy hô hấp cấp ở người lớn, viêm phế quản, bệnh viêm da dị ứng, viêm da tiếp xúc, ITP, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh lupus ban đỏ hệ thống, bệnh viêm thận lupus, và viêm mũi - kết mạc dị ứng.

Tốt nhất, hợp chất có công thức 1 có thể được sử dụng để điều trị bệnh được chọn từ trong số bệnh hen, bệnh viêm mũi dị ứng, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh lupus ban đỏ hệ thống, bệnh viêm thận lupus, bệnh viêm da dị ứng và COPD.

Các chế phẩm kết hợp

Hợp chất có công thức 1 có thể được sử dụng riêng biệt hoặc cùng với các hoạt chất khác có công thức 1 theo sáng chế. Hợp chất có công thức 1 tùy ý cũng có thể được sử dụng cùng với các hoạt chất dược khác. Các hoạt chất sử dụng ở đây tốt hơn có thể được lựa chọn, ví dụ từ trong số các chất hướng giao cảm betamimetic, chất kháng cholin, corticosteroit, chất ức chế PDE4, chất đối kháng LTD4, chất ức chế EGFR, chất ức chế MRP4, chất chủ vận dopamin, kháng histamin H1, chất đối kháng PAF, chất ức chế iNos, chất ức chế enzym HMG-CoA reductaza (statins), chất ức chế PI3-kinaza, chất đối kháng CCR3, chất đối kháng CCR2, chất đối kháng CCR1, chất ức chế IKK2, chất chủ vận A2a, chất ức chế alpha-4-integrin, chất đối kháng CRTH2, histamin 1, các chất chủ vận H1/H3 kết hợp, chất ức chế p38 kinaza, metylxanthin, chất ức chế ENaC, chất đối kháng CXCR1, chất đối kháng CXCR2, chất ức chế ICE, chất đối kháng LTB4, chất đối kháng 5-LO, chất đối kháng FLAP. chất đối kháng LTB4; cromoglyxin, chất bắt chước glucocorticoit phân ly, chất ức chế miễn dịch, chất kìm tế bào, thuốc chống viêm không steroit (NSAIDs), cloquin, hydroxycloquin, kháng thể kháng TNF, kháng thể kháng GM-CSF, kháng thể kháng CD46, kháng thể kháng IL-1, kháng thể kháng IL-2, kháng thể kháng IL-4, kháng thể kháng IL-5, kháng thể kháng IL6, kháng thể kháng thụ thể IL6, kháng thể kháng IL-13, kháng thể kháng IL_18, kháng thể kháng CD30 L,

kháng thể kháng Ox40L, kháng thể kháng IL-4/IL-13, kháng thể kháng IL-23 (p19), kháng thể kháng IL-12/IL-23 (p40), kháng thể kháng CD3, kháng thể kháng CD4, kháng thể kháng CD154, kháng thể CD89, kháng thể kháng thụ thể IL-2/CD25, kháng thể kháng CD22, kháng thể kháng interferon, kháng thể kháng ICOS, kháng thể kháng ICOS, kháng thể kháng CD20, kháng thể kháng CD40, kháng thể kháng BAFF/BLyS, kháng thể kháng CD18, kháng thể kháng CD62L, kháng thể kháng CD147, kháng thể kháng integrin, chất làm cản trở chất điều biến lộ trình LFA-1, IL-36, các chất đối kháng M-CSF/c-fms, các tác nhân dung hợp CTLA-4, chất điều biến mTor, các chất ức chế thụ thể 7 giống Toll (chất ức chế TLR7), chất ức chế thụ thể 9 giống Toll (chất ức chế TLR9), chất điều biến đồng kích thích tế bào T như các chất dung hợp CTLA-4, chất ức chế JAK, chất điều biến IRF, chất đối kháng thụ thể CX3 chemokin (chất đối kháng CX3CR1), chất ức chế IRAK (đặc biệt là các chất ức chế IRAK1 và IRAK4), chất điều biến Sphingosine-1-phosphat (chất điều biến lộ trình S1P),

hoặc các hỗn hợp gồm hai hoặc ba chất nêu trên, ví dụ như các hỗn hợp của một, hai hoặc ba hợp chất được chọn từ trong số

- chất ức chế Syk có công thức 1, chất hướng giao cảm betamimetic, corticosteroit, chất ức chế EGFR và chất đối kháng PDE4,
- chất ức chế Syk có công thức 1, chất kháng cholin, chất hướng giao cảm betamimetic, corticosteroit, chất ức chế EGFR và chất đối kháng PDE4,
- chất ức chế Syk có công thức 1, chất ức chế PDE4, corticosteroit và chất ức chế EGFR,
- chất ức chế Syk có công thức 1, chất ức chế EGFR và chất ức chế PDE4,
- chất ức chế Syk có công thức 1 và chất ức chế EGFR,
- chất ức chế Syk có công thức 1, chất hướng giao cảm betamimetic và chất kháng cholin
- chất ức chế Syk có công thức 1, chất kháng cholin, chất hướng giao cảm betamimetic, corticosteroit và chất ức chế PDE4,
- chất ức chế Syk có công thức 1, chất kháng cholin, chất hướng giao cảm betamimetic,

corticosteroit, chất ức chế iNOS, chất ức chế enzym HMG-CoA reductaza.

Các hỗn hợp của ba hoạt chất mà mỗi một hoạt chất được lấy từ một trong số các loại hợp chất nêu trên cũng là một mục đích của sáng chế.

Chất hướng giao cảm betamimetic sử dụng thích hợp tốt hơn là các hợp chất được chọn từ trong số arformoterol, carmoterol, formoterol, indacaterol, salmeterol, albuterole, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, fenoterol, hexoprenalin, ibuterol, isoetharin, isoprenalin, levosalbutamol, mabuterol, meluadrin, metaproterenol, milveterol, orciprenalin, pirbuterol, procaterol, reproterol, rimiterol, ritodrin, salmefamol, soterenol, sulphonterol, terbutalin, tiaramide, tolubuterol, zinterol, 6-hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-metoxy-phenyl)-1,1-dimetyl-etylamino]-etyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on; 8-{2-[2-(2,4-Diflo-phenyl)-1,1-dimetyl-etylamino]-1-hydroxy-etyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on; 8-{2-[2-(3,5-Diflo-phenyl)-1,1-dimetyl-etylamino]-1-hydroxy-etyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on; 8-{2-[2-(4-etoxy-phenyl)-1,1-dimetyl-etylamino]-1-hydroxy-etyl}-6-hydroxy-4H-benzo [1,4]oxazin-3-on; 8-{2-[2-(4-Flo-phenyl)-1,1-dimetyl-etylamino]-1-hydroxy-etyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on; N-(5-{2-[3-(4,4-Dietyl-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]-oxazin-1-yl)-1,1-dimetyl-propylamino]-1-hydroxy-etyl}-2-hydroxy-phenyl)-metansulfonamit; N-(5-{2-[3-(4,4-Dietyl-6-flo-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-yl)-1,1-dimetyl-propylamino]-1-hydroxy-etyl}-2-hydroxy-phenyl)-metansulfonamit; N-(5-{2-[3-(4,4-Dietyl-6-metoxy-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-yl)-1,1-dimetyl-propylamino]-1-hydroxy-etyl}-2-hydroxy-phenyl)-metansulfonamit; N-(5-{2-[1,1-Dimetyl-3-(2-oxo-4,4-dipropyl-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-etyl}-2-hydroxy-phenyl)-metansulfonamit; 8-{2-[1,1-Dimetyl-3-(2-oxo-2,3-dihydro-benzoimidazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-etyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on; 8-{2-[1,1-Dimetyl-3-(6-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoimidazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-etyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on; 8-{2-[1,1-Dimetyl-3-(2-oxo-5-triflometyl-2,3-dihydro-benzoimidazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-etyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on; 8-{2-[1,1-Dimetyl-3-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoimidazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-etyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on; N-[2-Hydroxy-5-((1R)-1-hydroxy-2-{2-[4-(2-hydroxy-2-phenyl-etylamino)-phenyl]-etylamino}-etyl)-phenyl]-formamit; 8-

Hydroxy-5-((1R)-1-hydroxy-2-{2-[4-(6-metoxy-biphenyl-3-ylamino)-phenyl]-etylamino}-etyl)-1H-quinolin-2-on; 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-(6-phenetyl-amino-hexylamino)-etyl]-1H-quinolin-2-on; 5-[(1R)-2-(2-{4-[4-(2-Amino-2-metyl-propoxy)-phenylamino]-phenyl}-etylamino)-1-hydroxy-etyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-on; [3-(4-{6-[(2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymetyl-phenyl)-etylamino]-hexyloxy}-butyl)-5-metyl-phenyl]-ure; 4-((1R)-2-{6-[2-(2,6-Dichlor-benzyloxy)-etoxy]-hexylamino}-1-hydroxy-etyl)-2-hydroxymetyl-phenol; 3-(4-{6-[(2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymetyl-phenyl)-etylamino]-hexyloxy}-butyl)-benzen-sulfonamit; 3-(3-{7-[(2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymetyl-phenyl)-etylamino]-heptyloxy}-propyl)-benzensulfonamit; 4-((1R)-2-{6-[4-(3-xyclopentan-sulfonyl-phenyl)-butoxy]-hexylamino}-1-hydroxy-etyl)-2-hydroxymetyl-phenol, 4-(2-{6-[2-(2,6-diclo-benzyloxy)-etoxy]-hexylamino}-1-hydroxy-etyl)-2-hydroxymetyl-phenol; Vilanterol; *N*-1-Adamantanyl-2-{3-[(2R)-2-({(2R)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymetyl)phenyl]etyl}amino)propyl]phenyl}axetamit; 2-(3-{2-[2-hydroxy-3-metansulfonylamino-phenyl)-etylamino]-propyl}-phenyl)-N-[4-(4-hydroxy-phenyl)-2-vinyl-penta-2,4-dienyl]-axetamit; (1R)-5-{2-[6-(2,2-Diflo-2-phenyl-etoxy)-hexylamino]-1-hydroxy-etyl}-8-hydroxy-1H-quinolin-2-on; (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-Diflo-4-phenylbutoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-etyl)-2-(hydroxymetyl)phenol; (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-Diflo-2-phenyletoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-etyl)-2-(hydroxymetyl)phenol; (R,S)-4-(2-{[4,4-Diflo-6-(4-phenylbutoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-etyl)-2-(hydroxy-metyl)phenol; (R,S)-4-(2-{[6-(4,4-Diflo-4-phenylbutoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-etyl)-2-(hydroxymetyl)phenol; (R,S)-5-(2-{[6-(2,2-Diflo-2-phenyletoxy)hexyl]-amino}-1-hydroxy-etyl)-8- hydroxyquinolin-2(1H)-on; (R,S)-[2-({6-[2,2-Diflo-2-(3-metylphenyl)etoxy]hexyl}amino)-1- hydroxyetyl]-2-(hydroxymetyl)phenol; 4-(1R)-2-{[6-(2,2-Diflo-2-phenyletoxy)hexyl]amino}-1-hydroxyetyl)-2-(hydroxymetyl)phenol; (R,S)-2-(Hydroxymetyl)-4-(1-hydroxy-2-{[4,4,5I5-tetrafluor-6-(3-phenylpropoxy)-hexyl]amino}etyl)phenol; (R,S)-[5-(2-{[6-(2,2-Diflo-2-phenyletoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-etyl)-2- hydroxyphenyl]formamit; (R,S)-4-[2-({6-[2-(3-Bromophenyl)-2,2-difloetoxy]hexyl}amino)-1-hydroxyetyl]- 2-(hydroxymetyl)phenol; (R, S)-N-[3-(1,1 -Diflo-2-{[6-({2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymetyl)phenyl]etyl}amino)hexyl]-oxy}etyl)phenyl]-ure; 3-[3-(1,1-Diflo-2-{[6-({2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxy-

metyl)phenyl]etyl}amino)hexyl]oxy}etyl)phenyl]imidazolidin-2,4-dione; (R,S)-4-[2-({6-[2,2-Diflo-2-(3-metoxyphenyl)etoxy]hexyl}amino)-1-hydroxyetyl]-2-(hydroxy-metyl)phenol; 5-((1R)-2-{[6-(2,2-Diflo-2-phenyletoxy)hexyl]amino}-1-hydroxyetyl)-8- hydroxyquinolin-2(1H)-on; 4-((1R)-2-{[4,4-Diflo-6-(4-phenylbutoxy)hexyl]-amino}-1-hydroxy-etyl)-2-(hydroxymetyl)phenol; (R,S)-4-(2-{[6-(3,3-Diflo-3-phenylpropoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-etyl)-2-(hydroxymetyl)phenol; (R,S)-(2-{[6-(2,2-Diflo-2-phenyletoxy)-4,4-diflohexyl]amino}-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymetyl)-phenol; (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-Diflo-3-phenylpropoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy etyl)-2-(hydroxymetyl)phenol; 3-[2-(3-Chlor-phenyl)-etoxy]-N-(2-dietylamino-etyl)-N-{2-[2-(4-hydroxy-2-oxo-2,3-dihydro-benzothiazol-7-yl)-etylamino]-etyl}-propionamit; N-(2-Dietylamino-etyl)-N-{2-[2-(4-hydroxy-2-oxo-2,3-dihydro-benzothiazol-7-yl)-etylamino]-etyl}-3-(2-naphthalen-1-yl-etoxy)-propionamit; 7-[2-(2-{3-[2-(2-Chlor-phenyl)-etylamino]-propylsulfanyl}-etylamino)-1-hydroxy-etyl]-4-hydroxy-3H-benzothiazol-2-on, tùy ý ở dạng chất triệt quang, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang và tùy ý ở dạng muối cộng axit, solvat hoặc hydrat dược dụng của chúng.

Theo sáng chế, muối cộng axit của chất hướng giao cảm betamimetic tốt hơn được chọn từ trong số hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, hydrosulphat, hydro-phosphat, hydrometansulphonat, hydronitrat, hydromaleat, hydroaxetat, hydroxitrat, hydrofumarat, hydrotartrat, hydrooxalat, hydrosuxinat, hydrobenzoat và hydro-p-toluensulphonat, tốt hơn là hydroclorua, hydrobromua, hydrosulphat, hydrophosphat, hydrofumarat và hydrometansulphonat. Trong số các muối cộng axit nêu trên, các muối của axit clohydric, axit metansulphonic, axit benzoic và axit axetic là đặc biệt được ưu tiên theo sáng chế.

Chất kháng cholin được sử dụng tốt hơn là các hợp chất được chọn từ trong số các muối tiotropium, đặc biệt là muối bromua, các muối oxitropium, đặc biệt là muối bromua, các muối flutropium, đặc biệt là muối bromua, các muối ipratropium, đặc biệt là muối bromua, các muối Aclidinium, đặc biệt là muối bromua, các muối glycopyronium, đặc biệt là muối bromua, các muối trospium, đặc biệt là muối clorua, tolterodin, muối (3R)-1-Phenetyl-3-(9H-xanthen-9-cacbonyloxy)-1-azoniabixyclo-

[2.2.2]octan; tropenol este của axit 2,2-diphenyl propionic-metobromua; scopine este của axit 2,2-diphenyl propionic-metobromua; scopine este của axit 2-Flo-2,2-diphenyl axetic-metobromua; tropenol este của axit 2-flo-2,2-diphenyl axetic-metobromua; tropenol este của axit 3,3',4,4'-tetraflo benzilic-metobromua; scopine este của axit 3,3',4,4'-tetraflo-benzilic-metobromua; tropenol este của axit 4,4'-diflo benzilic-metobromua; scopine este của axit 4,4'-diflo benzilic-metobromua; tropenol este của axit 3,3'-diflo-benzilic-metobromua; scopine este của axit 3,3'-diflo-benzilic-metobromua; tropenol este của axit 9-hydroxy-floren-9-carboxylic-metobromua; tropenol este của axit 9-flo-floren-9-carboxylic-metobromua; scopine este của axit 9-hydroxy-floren-9-carboxylic-metobromua; scopine este của axit 9-flo-floren-9-carboxylic-metobromua; tropenol este của axit 9-metyl-floren-9-carboxylic-metobromua; scopine este của axit 9-metyl-floren-9-carboxylic-metobromua; xyclopropyl tropin este của axit benzilic-metobromua; xyclopropyltropin este của axit 2,2-diphenyl propionic-metobromua; xyclopropyltropin este của axit 9-hydroxy-xanthen-9-carboxylic-metobromua; xyclopropyltropin este của axit 9-metyl-floren-9-carboxylic-metobromua; xyclopropyltropin este của axit 9-metyl-xanthen-9-carboxylic-metobromua; xyclopropyltropin este của axit 9-hydroxy-floren-9-carboxilic-metobromua; metyl este xyclopropyltropin este của axit 4,4'-diflo benzilic-metobromua; tropenol este của axit 9-hydroxy-xanthen-9-carboxylic-metobromua; scopine este của axit 9-hydroxy-xanthen-9-carboxylic-metobromua; tropenol este của axit 9-metyl-xanthen-9-carboxylic-metobromua; scopine este của axit 9-metyl-xanthen-9-carboxylic-metobromua; tropenol este của axit 9-etyl-xanthen-9-carboxylic-metobromua; tropenol este của axit 9-Diflometyl-xanthen-9-carboxylic-metobromua; scopine este của axit 9-hydroxymetyl-xanthen-9-carboxylic-meto-bromua;

3-[2-(3-clo-phenyl)-etoxy]-N-(2-dietylamino-etyl)-N-{2-[2-(4-hydroxy-2-oxo-2,3-dihydro-benzothiazol-7-yl)-etylamino]-etyl}-propionamit;

N-(2-Dietylamino-etyl)-N-{2-[2-(4-hydroxy-2-oxo-2,3-dihydro-benzothiazol-7-yl)-etylamino]-etyl}-3-(2-naphthalen-1-yl-etoxy)-propionamit;

7-[2-(2-{3-[2-(2-clo-phenyl)-etylamino]-propylsulfanyl}-etylamino)-1-hydroxy-etyl]-4-hydroxy-3H-benzothiazol-2-on và Darotropium;

tùy ý ở dạng solvat hoặc hydrat của chúng.

Trong các muối nêu trên, các cation tiotropium, oxitropium, flutropium, ipratropium, glycopyronium, aclidinium và trospium là thành phần có hoạt tính dược. Đối với các anion, các muối nêu trên tốt hơn có thể chứa clorua, bromua, iodua, sulphat, phosphat, metansulphonat, nitrat, maleat, axetat, xitrat, fumarat, tartrat, oxalat, suxinat, benzoat hoặc p-toluensulphonat, trong khi clorua, bromua, iodua, sulphat, metansulphonat hoặc p-toluensulphonat được ưu tiên làm các đối ion. Trong số tất cả các muối, thì các muối clorua, bromua, iodua và metansulphonat đặc biệt được ưu tiên.

Đặc biệt quan trọng là muối tiotropium bromua. Trong trường hợp tiotropium bromua, dược phẩm theo sáng chế tốt hơn chứa muối này ở dạng tiotropium bromua monohydrat kết tinh, dạng này đã biết trong tài liệu WO 02/30928. Nếu như tiotropium bromua được sử dụng ở dạng khan trong dược phẩm theo sáng chế, tốt hơn là sử dụng tiotropium bromua khan kết tinh, dạng này đã biết trong tài liệu WO 03/000265.

Corticosteroit sử dụng ở đây tốt hơn là hợp chất được chọn từ trong số

beclomethasone, betamethasone, budesonide, butixocort, ciclesonide, deflazacort, dexamethasone, etiprednole, flunisolide, fluticasone, loteprednole, mometasone, prednisolone, prednisone, rofleponide, triamcinolone, tipredane; Pregna-1,4-dien-3,20-dione, 6-flo-11-hydroxy-16,17-[(1-metyletyliden) bis(oxy)]-21-[[4-[(nitrooxy)metyl]-benzoyl]oxy]-, (6-alpha,11-beta,16-alpha)- (9CI); 16,17-butylidendioxy-6,9-diflo-11-hydroxy-17-(metylthio)androst-4-en-3-on; axit 6,9-Diflo-17-[(2-furanylcacbonyl)oxy]-11-hydroxy-16-metyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carbothione (S)-flometyleste; (S)-flometyl 6,9-diflo-17-[(2-furanylcacbonyl)oxy]-11-hydroxy-16-metyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-cacbothionat; xyanometyl este của axit 6-alpha,9-alpha-diflo-11-beta-hydroxy-16alpha-metyl-3-oxo-17alpha-(2,2,3,3-tetrametylxyclopropylcacbonyl)oxy-androsta-1,4-dien-17-beta-carboxylic, mỗi hợp chất tùy ý ở dạng chất triệt quang, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của chúng và tùy ý ở dạng muối và chất dẫn xuất, solvat và/hoặc hydrat của chúng.

Steroit tốt nhất được chọn từ trong số budesonide, fluticasone, mometasone, ciclesonide và (S)-flometyl 6,9-diflo-17-[(2-furanylcacbonyl)oxy]-11-hydroxy-16-metyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-cacbothionat, tùy ý ở dạng chất triệt quang, chất

đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của chúng và tùy ý ở dạng muối và chất dẫn xuất, solvat và/hoặc hydrat của chúng.

Tham chiếu bất kỳ đối với steroit bao gồm tham chiếu tới muối hoặc chất dẫn xuất, hydrat hoặc solvat bất kỳ của các hợp chất nêu trên mà có thể tồn tại. Ví dụ về muối và chất dẫn xuất có thể của các steroit có thể là: muối kim loại kiềm, ví dụ như muối natri hoặc kali, sulfobenzoat, phosphat, isonicotinat, axetat, propionat, dihydro phosphat, palmitat, pivalat hoặc furoat của chúng.

Chất ức chế PDE4 có thể được sử dụng tốt hơn là các hợp chất được chọn từ trong số enprofyllin, theophyllin, roflumilast, ariflo (cilomilast), tofimilast, pumafentrin, lirimilast, apremilast, arofyllin, atizoram, oglemilast, tetomilast; 5-[(N-(2,5-diclo-3-pyridinyl)-cacboxamit]-8-metoxy-Quinolin (D-4418); 5-[N-(3,5-diclo-1-oxido-4-pyridinyl)-cacboxamit]-8-metoxy-2-(triflometyl)-Quinolin (D-4396 (Sch-351591)); amit của axit N-(3,5-diclopyrid-4-yl)-[1-(4-flobenzyl)-5-hydroxy-indol-3-yl]glyoxylic (AWD-12-281 (GW-842470)); 9-[(2-flophenyl)metyl]-N-metyl-2-(triflometyl)-9H-Purin-6-amin (NCS-613); 4-[(2R)-2-[3-(xyclopentyloxy)-4-metoxy-phenyl]-2-phenyletyl]-Pyridin (CDP-840); N-[(3R)-3,4,6,7-tetrahydro-9-metyl-4-oxo-1-phenylpyrolo[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3-yl]-4-Pyridincacboxamit (PD-168787); 4-[6,7-dietoxy-2,3-bis(hydroxymetyl)-1-naphthalenyl]-1-(2-metoxyetyl)-2(1H)-Pyridinon (T-440); 2-[4-[6,7-dietoxy-2,3-bis(hydroxymetyl)-1-naphthalenyl]-2-pyridinyl]-4-(3-pyridinyl)-1(2H)-Phthalazinone (T-2585); (3-(3-xyclopenyloxy-4-metoxybenzyl)-6-etylamino-8-isopropyl-3H-purin (V-11294A); beta-[3-(xyclo-pentyloxy)-4-metoxyphenyl]-1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-Isoindol-2-propanamit (CDC-801); Imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazin-6(5H)-on, 9-etyl-2-metoxy-7-metyl-5-propyl- (D-22888); 5-[3-(xyclopentyloxy)-4-metoxyphenyl]-3-[(3-metylphenyl)-metyl]-, (3S,5S)-2-Piperidinon (HT-0712); 4-[1-[3,4-bis(diflometoxy)phenyl]-2-(3-metyl-1-oxido-4-pyridinyl)etyl]-alpha,alpha-bis(triflometyl)-benzenmetanol (L-826141); N-(3,5-Diclo-1-oxo-pyridin-4-yl)-4-diflometoxy-3-xyclopropylmetoxy-benzamit; (-)p-[(4*a*R*,10*b*S*)-9-etoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-8-metoxy-2-metylbenzo[s][1,6]naphthyridin-6-yl]-N,N-diisopropylbenzamit; (R)-(+)-1-(4-brombenzyl)-4-[(3-xyclopentyloxy)-4-metoxyphenyl]-2-pyrolidon; 3-(xyclo-pentyloxy-4-metoxyphenyl)-1-(4-N'-[N-2-xyano-S-metyl-isothioureido]benzyl)-2-

pyrolidon; axit cis[4-xyano-4-(3-xyclopentyloxy-4-metoxyphenyl)xyclohexan-1-carboxylic]; 2-carbometoxy-4-xyano-4-(3-xyclopropylmetoxy-4-diflometoxy-phenyl)xyclohexan-1-on; cis[4-xyano-4-(3-xyclopropylmetoxy-4-diflometoxyphenyl)xyclohexan-1-ol]; (R)-(+)-etyl[4-(3-xyclopentyloxy-4-metoxyphenyl)pyrolidin-2-yliden]acetat; (S)-(-)-etyl[4-(3-xyclopentyloxy-4-metoxyphenyl)pyrolidin-2-yliden]acetat; 9-xyclopentyl-5,6-dihydro-7-etyl-3-(2-thienyl)-9*H*-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin ; 9-xyclopentyl-5,6-dihydro-7-etyl-3-(*tert*-butyl)-9*H*-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin,

tùy ý ở dạng chất triệt quang, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang và tùy ý ở dạng muối cộng axit, solvat và/hoặc hydrat dược dụng của chúng.

Muối cộng axit với các axit dược dụng mà các chất ức chế PDE4 nêu trên có thể tạo ra có nghĩa là, ví dụ, muối được chọn từ trong số hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, hydrosulphat, hydrophosphat, hydrometansulphonat, hydronitrat, hydromaleat, hydroaxetat, hydrobenzoat, hydroxitrat, hydrofumarat, hydrotartrat, hydrooxalat, hydrosuxinat, hydrobenzoat và hydro-p-toluensulphonat, tốt hơn là hydroclorua, hydrobromua, hydrosulphat, hydrophosphat, hydrofumarat và hydrometansulphonat.

Chất đối kháng LTD4 có thể được sử dụng tốt hơn là các hợp chất được chọn từ trong số montelukast, pranlukast, zafirlukast; (E)-8-[2-[4-[4-(4-flophenyl)butoxy]-phenyl]etenyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-1-benzopyran-4-on (MEN-91507); axit 4-[6-Axetyl-3-[3-(4-axetyl-3-hydroxy-2-propylphenylthio)propoxy]-2-propylphenoxy]-butyric (MN-001); axit 1-(((R)-(3-(2-(6,7-Diflo-2-quinolinyl)etenyl)phenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)phenyl)thio)metylxyclopropan-axetic; axit 1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-diclothieno[3,2-b]pyridin-5-yI)-(E)-etenyl)phenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-metyletyl)-phenyl)propyl)thio)metyl)xyclopropan axetic; axit [2-[[2-(4-tert-butyl-2-thiazolyl)-5-benzofuranyl]oxymetyl]phenyl] axetic,

tùy ý ở dạng chất triệt quang, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang, tùy ý ở dạng muối cộng axit dược dụng và tùy ý ở dạng muối và chất dẫn xuất, solvat và/hoặc hydrat của chúng.

Muối cộng axit với axit dược dụng mà chất đối kháng LTD4 có thể có khả năng

tạo ra chúng có nghĩa là, ví dụ, muối được chọn từ trong số hydroclorua, hydro-bromua, hydroiodua, hydrosulphat, hydrophosphat, hydrometansulphonat, hydronitrat, hydromaleat, hydroaxetat, hydrobenzoat, hydroxitrat, hydrofumarat, hydrotartrat, hydrooxalat, hydrosuxinat, hydrobenzoat và hydro-p-toluensulphonat, tốt hơn hydroclorua, hydrobromua, hydrosulphat, hydrophosphat, hydrofumarat và hydrometansulphonat. Muối hoặc chất dẫn xuất mà chất đối kháng LTD4 có thể có khả năng tạo ra chúng có nghĩa là, ví dụ: muối kim loại kiềm, ví dụ như muối natri hoặc kali, muối kim loại kiềm thổ, sulphobenzoat, phosphat, isonicotinat, axetat, propionat, dihydro phosphat, palmitat, pivalat hoặc furoat.

Chất ức chế EGFR được sử dụng tốt hơn là các hợp chất được chọn từ trong số 4-[(3-clo-4-flophenyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-xyclopropylmetoxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flophenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dietylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-xyclopropylmetoxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flophenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimetylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-xyclopropylmetoxy-quinazolin, 4-[(R)-(1-phenyl-etyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-xyclopentyloxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-{[4-((R)-6-metyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-xyclopropylmetoxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-{[4-((R)-6-metyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-{[4-((R)-2-metoxymetyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-xyclopropylmetoxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-metyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-etoxy]-7-metoxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flophenyl)amino]-6-({4-[N-(2-metoxy-etyl)-N-metyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-xyclopropylmetoxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flophenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimetylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-xyclopentyloxy-quinazolin, 4-[(R)-(1-phenyl-etyl)amino]-6-{[4-(N,N-bis-(2-metoxy-etyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-xyclopropylmetoxy-quinazolin, 4-[(R)-(1-phenyl-etyl)amino]-6-({4-[N-(2-metoxy-etyl)-N-etyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-xyclopropylmetoxy-quinazolin, 4-[(R)-(1-phenyl-etyl)amino]-6-({4-[N-(2-metoxy-etyl)-N-metyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-xyclopropylmetoxy-quinazolin, 4-[(R)-(1-phenyl-etyl)amino]-6-({4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-metyl-

amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-xyclopropylmetoxy-quinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-etyl)amino]-6-({4-[N-(2-metoxy-etyl)-N-metyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-xyclopropylmetoxy-quinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-etyl)amino]-6-({4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-metyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-xyclopropylmetoxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flophenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimetylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flophenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimetylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-quinazolin , 4-[(3-clo-4-flophenyl)amino]-6-({4-[N-(2-metoxy-etyl)-N-metyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-xyclopentyloxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flophenyl)amino]-6-{[4-(N-xyclopropyl-N-metyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-xyclopentyloxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flophenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimetylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)metoxy]-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flophenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimetylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)metoxy]-quinazolin, 4-[(3-ethynyl-phenyl)amino]-6.7-bis-(2-metoxy-etoxy)-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flophenyl)amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-[(vinylcacbonyl)amino]-quinazolin, 4-[(R)-(1-phenyl-etyl)amino]-6-(4-hydroxy-phenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin, 3-xyano-4-[(3-clo-4-flophenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimetylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-etoxy-quinolin, 4-{[3-clo-4-(3-flo-benzyloxy)-phenyl]amino}-6-(5-{[(2-metansulphonyl-etyl)amino]metyl}-furan-2-yl)quinazolin, 4-[(R)-(1-phenyl-etyl)amino]-6-{[4-((R)-6-metyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-metoxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flophenyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)metoxy]-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flophenyl)amino]-6-({4-[N,N-bis-(2-metoxy-etyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)metoxy]-quinazolin, 4-[(3-ethynyl-phenyl)amino]-6-{[4-(5.5-dimetyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-[2-(2.2-dimetyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-etoxy]-7-metoxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-[2-(2.2-dimetyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-etoxy]-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)metoxy]-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)-amino]-7-[2-(2.2-dimetyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-etoxy]-6-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)metoxy]-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-{2-[4-(2-oxo-morpholin-4-

yl)-piperidin-1-yl]-etoxy}-7-metoxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-[1-(tert.-butyloxycacbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-metoxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-(trans-4-amino-xyclohexan-1-yloxy)-7-metoxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-(trans-4-metansulphonylamino-xyclohexan-1-yloxy)-7-metoxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-3-yloxy)-7-metoxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-(1-metyl-piperidin-4-yloxy)-7-metoxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)cacbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-metoxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-{1-[(metoxymetyl)cacbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-metoxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-(piperidin-3-yloxy)-7-metoxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-[1-(2-axetylamino-etyl)-piperidin-4-yloxy]-7-metoxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-etoxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-hydroxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-metoxy-etoxy)-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(dimetylamino)sulphonylamino]-xyclohexan-1-yloxy}-7-metoxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)cacbonylamino]-xyclohexan-1-yloxy}-7-metoxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)sulphonylamino]-xyclohexan-1-yloxy}-7-metoxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-axetylamino-etoxy)-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-metansulphonylamino-etoxy)-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-{1-[(piperidin-1-yl)cacbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-metoxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-(1-aminocacbonylmetyl-piperidin-4-yloxy)-7-metoxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(tetrahydropyran-4-yl)cacbonyl]-N-metyl-amino}-xyclohexan-1-yloxy)-7-metoxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(morpholin-4-yl)cacbonyl]-N-metyl-amino}-xyclohexan-1-yloxy)-7-metoxy-quinazolin ; 4-{2-[4-(3-clo-4-flo-phenylamino)-7-metoxy-quinazolin-6-yloxy]-etyl}-6-metyl-morpholin-2-on, 4-{4-[4-(3-clo-2-flo-phenylamino)-7-metoxy-quinazolin-6-yloxy]-xyclohexyl}-1-metyl-piperazin-2-on, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(morpholin-4-yl)sulphonyl]-N-metyl-amino}-xyclohexan-1-yloxy)-7-metoxy- quinazolin, 4-[(3-clo-

4-flo-phenyl)amino]-6-(trans-4-etansulphonylamino-xyclohexan-1-yloxy)-7-metoxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-(1-metansulphonyl-piperidin-4-yloxy)-7-etoxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-(1-metansulphonyl-piperidin-4-yloxy)-7-(2-metoxy-etoxy)-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-[1-(2-metoxy-axetyl)-piperidin-4-yloxy]-7-(2-metoxy-etoxy)-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-(cis-4-axetylamino-xyclohexan-1-yloxy)-7-metoxy-quinazolin, 4-[(3-ethynyl-phenyl)amino]-6-[1-(tert.-butyloxycacbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-metoxy-quinazolin, 4-[(3-ethynyl-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy]-7-metoxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-yl)cacbonyl]-N-metyl-amino}-xyclohexan-1-yloxy)-7-metoxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(4-metyl-piperazin-1-yl)cacbonyl]-N-metyl-amino}-xyclohexan-1-yloxy)-7-metoxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-{cis-4-[(morpholin-4-yl)cacbonylamino]-xyclohexan-1-yloxy}-7-metoxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-{1-[2-(2-oxopyrolidin-1-yl)etyl]-piperidin-4-yloxy}-7-metoxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)cacbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-(2-metoxy-etoxy)-quinazolin, 4-[(3-ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-axetyl-piperidin-4-yloxy)-7-metoxy-quinazolin, 4-[(3-ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-metyl-piperidin-4-yloxy)-7-metoxy-quinazolin, 4-[(3-ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-metansulphonyl-piperidin-4-yloxy)-7-metoxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-(1-metyl-piperidin-4-yloxy)-7(2-metoxy-etoxy)-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-(1-isopropyloxycacbonyl-piperidin-4-yloxy)-7-metoxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-(cis-4-metylamino-xyclohexan-1-yloxy)-7-metoxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-{cis-4-[N-(2-metoxy-axetyl)-N-metyl-amino]-xyclohexan-1-yloxy}-7-metoxy-quinazolin, 4-[(3-ethynyl-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-metoxy-quinazolin, 4-[(3-ethynyl-phenyl)amino]-6-[1-(2-metoxy-axetyl)-piperidin-4-yloxy]-7-metoxy-quinazolin, 4-[(3-ethynyl-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)cacbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-metoxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-{1-[(cis-2,6-dimetyl-morpholin-4-yl)cacbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-metoxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-{1-[(2-metyl-morpholin-4-yl)cacbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-metoxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-{1-[(S,S)-(2-oxa-5-aza-

bixyclo[2,2,1]hept-5-yl)cacbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-metoxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-{1-[(N-metyl-N-2-metoxyetyl-amino)cacbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-metoxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-(1-etyl-piperidin-4-yloxy)-7-metoxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-{1-[(2-metoxyetyl)cacbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-metoxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-{1-[(3-metoxypropyl-amino)-cacbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-metoxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-metansulphonyl-N-metyl-amino)-xyclohexan-1-yloxy]-7-metoxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-axetyl-N-metyl-amino)-xyclohexan-1-yloxy]-7-metoxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-(trans-4-metylamino-xyclohexan-1-yloxy)-7-metoxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-[trans-4-(N-metansulphonyl-N-metyl-amino)-xyclohexan-1-yloxy]-7-metoxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-(trans-4-dimetylamino-xyclohexan-1-yloxy)-7-metoxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-(trans-4-{N-[(morpholin-4-yl)cacbonyl]-N-metyl-amino}-xyclohexan-1-yloxy)-7-metoxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-[2-(2.2-dimetyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-etoxy]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)metoxy]-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-(1-metansulphonyl-piperidin-4-yloxy)-7-metoxy-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-(1-xyano-piperidin-4-yloxy)-7-metoxy-quinazolin, 3-xyano-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimetylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-etoxy-quinolin, [4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-6-{[4-(homomorpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)cacbonyl]-piperazin-1-yl}-etoxy)-6-[(vinylcacbonyl)amino]-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-7-[2-((S)-6-metyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-etoxy]-6-[(vinylcacbonyl)amino]-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-7-[4-((R)-6-metyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcacbonyl)amino]-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-7-[4-((S)-6-metyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcacbonyl)amino]-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)cacbonyl]-piperazin-1-yl}-etoxy)-6-[(vinylcacbonyl)amino]-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-7-[2-((S)-6-metyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-etoxy]-6-[(vinylcacbonyl)amino]-quinazolin, 4-

[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-7-[4-((R)-6-metyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcacbonyl)amino]-quinazolin, 4-[(3-clo-4-flo-phenyl)amino]-7-[4-((S)-6-metyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcacbonyl)amino]-quinazolin, cetuximab, trastuzumab, panitumumab (=ABX-EGF), Mab ICR-62, gefitinib, pelitinib, canertinib và erlotinib, tùy ý ở dạng chất triệt quang, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó, tùy ý ở dạng muối cộng axit dược dụng của chúng, solvat và/hoặc hydrat của chúng.

Muối cộng axit với axit dược dụng mà chất ức chế EGFR có thể có khả năng tạo ra chúng có nghĩa là, ví dụ, muối được chọn từ trong số hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, hydrosulphat, hydrophosphat, hydrometansulphonat, hydronitrat, hydromaleat, hydroaxetat, hydrobenzoat, hydroxitrat, hydrofumarat, hydrotartrat, hydrooxalat, hydrosuxinat, hydrobenzoat và hydro-p-toluensulphonat, tốt hơn hydroclorua, hydrobromua, hydrosulphat, hydrophosphat, hydrofumarat và hydrometansulphonat.

Ví dụ về chất chủ vận dopamin mà có thể được sử dụng tốt hơn bao gồm các hợp chất được chọn từ trong số bromocriptine, cabergoline, alpha-dihydro-ergocryptine, lisuride, pergolide, pramipexol, roxindol, ropinirol, talipexol, terguride và viozan. Tham chiếu bất kỳ về các chất chủ vận dopamin nêu trên trong phạm vi bảo hộ của sáng chế bao gồm tham chiếu về muối cộng axit dược dụng bất kỳ và tùy ý cả các hydrat của chúng mà các dạng này có thể tồn tại. Muối cộng axit dược dụng mà có thể được tạo ra bởi các chất chủ vận dopamin nêu trên có nghĩa là, ví dụ, muối dược dụng được chọn từ các muối của axit clohydric, axit bromhydric, axit sulphuric, axit phosphoric, axit metansulphonic, axit axetic, axit fumaric, axit suxinic, axit lactic, axit xitric, axit tartaric và axit maleic.

Ví dụ về kháng histamin H1 tốt hơn bao gồm các hợp chất được chọn từ trong số epinastine, cetirizine, azelastine, fexofenadine, levocabastine, loratadine, mizolastine, ketotifen, emedastine, dimetinden, clemastine, bamipin, cexchlorpheniramin, pheniramin, doxylamin, clophenoxamin, dimenhydrinate, diphenhydramin, promethazine, ebastine, olopatadine, desloratidine và meclozine. Tham chiếu bất kỳ về các kháng histamin H1 nêu trên trong phạm vi bảo hộ của sáng chế bao gồm tham chiếu

về bất kỳ muối cộng axit dược dụng nào mà chúng có thể tồn tại.

Ví dụ về chất đối kháng PAF tốt hơn bao gồm các hợp chất được chọn từ trong số lexipafant, 4-(2-clophenyl)-9-metyl-2-[3(4-morpholinyl)-3-propanon-1-yl]-6H-thieno-[3,2-f]-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin, 6-(2-clophenyl)-8,9-dihydro-1-metyl-8-[(4-morpho-linyl)cacbonyl]-4H,7H-xyclo-penta-[4,5]thieno-[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepin. Tham chiếu bất kỳ về các chất đối kháng PAF nêu trên bao gồm trong phạm vi bảo hộ của sáng chế bao gồm tham chiếu về muối cộng axit dược dụng bất kỳ của chúng mà có thể tồn tại.

Ví dụ về thuốc chống viêm không steroit (NSAIDs) tốt hơn bao gồm các hợp chất được chọn từ trong số Aceclofenac, Acemetacin, Axetylsalicylsäure, Alclofenac, Alminoprofen, Amfenac, Ampiroxicam, Antolmetinguacil, Anirolac, Antrafenin, Azapropazon, Benorilat, Bermoprofen, Bindarit, Bromfenac, Bucloxinsäure, Bucolom, Bufexamac, Bumadizon, Butibufen, Butixirat, Carbasalatcanxi, Carprofen, Cholin magie Trisalicylat, Celecoxib, Cinmetacin, Cinnoxicam, Clidanac, Clobuzarit, Deboxamet, Dexibuprofen, Dexketoprofen, Diclofenac, Diflunisal, Droxicam, Eltenac, Enfenaminsäure, Etersalat, Etodolac, Etofenamat, Etoricoxib, Feclobuzon, Felbinac, Fenbufen, Fenclofenac, Fenoprofen, Fentiazac, Fepradinol, Feprazon, Flobufen, Floctafenin, Flufenaminsäure, Flufenisal, Flunoxaprofen, Flurbiprofen, Flurbiprofenaxetil, Furofenac, Furprofen, Glucametacin, Ibufenac, Ibuprofen, Indobufen, Indometacin, Indometacinfarnesil, Indoprofen, Isoxepac, Isoxicam, Ketoprofen, Ketorolac, Lobenzarit, Lonazolac, Lornoxicam, Loxoprofen, Lumiracoxib, Meclofenaminsäure, Meclofen, Mefenaminsäure, Meloxicam, Mesalazin, Miroprofen, Mofezolac, Nabumeton, Naproxen, Niflumінsäure, Olsalazin, Oxaprozin, Oxipinac, Oxyphenbutazon, Parecoxib, Phenylbutazon, Pelubiprofen, Pimeprofen, Pirazolac, Priroxicam, Pirprofen, Pranoprofen, Prifelon, Prinomod, Proglumetacin, Proquazon, Protizininsäure, Rofecoxib, Romazarit, Salicylamid, Salicylsäure, Salmistein, Salnacedin, Salsalat, Sulindac, Sudoxicam, Suprofen, Talniflumat, Tenidap, Tenosal, Tenoxicam, Tepoxalin, Tiaprofensäure, Taramid, Tilnoprofenarbamel, Timegadin, Tinoridin, Tiopinac, Tolfenaminsäure, Tolmetin, Ufenamat, Valdecoxib, Ximoprofen, Zaltoprofen und Zoliprofen.

Chất ức chế MRP4 được sử dụng tốt hơn là các hợp chất được chọn từ trong số *N*-axetyl-dinitrophenyl-xystein, cGMP, cholat, diclofenac, dehydroepiandrosteron 3-glucuronide, dehydroepiandrosteron 3-sulphat, dilazep, dinitrophenyl-*s*-glutathione, estradiol 17-beta-glucuronide, estradiol 3,17-disulphat, estradiol 3-glucuronide, estradiol 3-sulphat, estrone 3-sulphat, flurbiprofen, folat, N5-formyl-tetrahydrofolat, glycocholat, sulphat của axit glycolithocholic , ibuprofen, indomethacin, indoprofen, ketoprofen, sulphat của axit lithocholic, methotrexate, (axit (*E*)-3-[[[3-[2-(7-clo-2-quinolinyl)etenyl]phenyl]-[[3-dimetylamino)-3-oxopropyl]thio]metyl]thio]-propanoic), alpha-naphtyl-beta-D-glucuronide, nitrobenzyl mercaptopurin riboside, probenecid, sildenafil, sulfinpyrazone, taurochenodeoxycholat, taurocholat, taurodeoxycholat, taurolithocholat, sulphat của axit taurolithocholic, topotecan, trequinsin và zaprinast, dipyridamole, tùy ý ở dạng chất triệt quang, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang và muối cộng axit và hydrat dược dụng của chúng.

Ví dụ về chất ức chế JAK tốt hơn bao gồm các hợp chất được chọn từ trong số Tofacitinib và Ruxolitinib.

Ví dụ về chất ức chế miễn dịch tốt hơn bao gồm các hợp chất được chọn từ trong số mycophenolate mofetil, axit mycophenolic, azathioprine, xyclosporine, tacrolimus, pimecrolimus, abetimus, gusperimus và leflunomide.

Ví dụ về chất kìm tế bào đó là xyclophosphamide.

Phần mô tả còn bộc lộ việc sử dụng các chất ức chế MRP4 trong điều chế dược phẩm để điều trị các bệnh về hô hấp, chứa chất ức chế SYK có công thức 1 và chất ức chế MRP4 theo sáng chế, chất ức chế MRP4 tốt hơn được chọn từ trong số dehydroepiandrosteron 3-sulphat, estradiol 3,17-disulphat, flurbiprofen, indomethacin, indoprofen, taurocholat, tùy ý ở dạng chất triệt quang, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang và muối cộng axit và hydrat dược dụng của chúng. Việc tách riêng các chất đồng phân đối ảnh ra khỏi các chất triệt quang có thể được thực hiện nhờ sử dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực (ví dụ, phương pháp sắc ký trên các pha không đối xứng, v.v.) .

Muối cộng axit với các axit dược dụng có nghĩa là, ví dụ, muối được chọn từ trong số hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, hydrosulphat, hydrophosphat,

hydrometansulphonat, hydronitrat, hydromaleat, hydroaxetat, hydrobenzoat, hydroxitrat, hydrofumarat, hydrotartrat, hydrooxalat, hydrosuxinat, hydrobenzoat và hydro-*p*-toluensulphonat, tốt hơn là hydroclorua, hydrobromua, hydrosulphat, hydrophosphat, hydrofumarat và hydrometansulphonat.

Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hỗn hợp của ba trong số chất ức chế SYK có công thức 1, chất ức chế MRP4 và hoạt chất khác theo sáng chế, ví dụ như chất chống tiết cholin, chất ức chế PDE4, steroit, chất đối kháng LTD4 hoặc thuốc hướng giao cảm betamimetic, và việc điều chế dược phẩm nêu trên. Dược phẩm này là hữu ích để điều trị các bệnh về hô hấp.

Hợp chất mà có thể được sử dụng làm chất ức chế iNOS là các hợp chất được chọn từ trong số: S-(2-aminoetyl)isothioure, aminoguanidine, 2-aminometylpyridin, 5,6-dihydro-6-metyl-4H-1,3-Thiazine-2-amin (=AMT), L-canavanine, 2-iminopiperidin, S-isopropylisothioure, S-metylisothioure, S-etylisothioure, S-metyltiocitrullin, S-etylthiocitrulline, L-NA (N^{ω}-nitro-L-arginine), L-NAME (N^{ω}-nitro-L-argininemetylester), L-NMMA (N^{G}-monometyl-L-arginine), L-NIO (N^{ω}-iminoetyl-L-ornithine), L-NIL (N^{ω}-iminoetyl-lysine), axit (S)-6-axetimidoylamino-2-amino-hexanoic (1*H*-tetrazol-5-yl)-amide (SC-51) (*J. Med. Chem.* 2002, *45*, 1686-1689), N-[[3-(aminometyl)phenyl]metyl]-etanimidamide (=1400W), axit (S)-4-(2-axetimidoylamino-etylsulphanyl)-2-amino-butyric (GW274150) (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000, *10*, 597-600), 2-[2-(4-metoxy-pyridin-2-yl)-etyl]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (BYK191023) (*Mol. Pharmacol.* 2006, *69*, 328-337), 2-((R)-3-amino-1-phenyl-propoxy)-4-clo-5-flobenzonitril (WO 01/62704), 2-((1R,3S)-3-amino-4-hydroxy-1-thiazol-5-yl-butylsulphanyl)-6-triflometyl-nicotinonitril (WO 2004/041794), 2-((1R.3S)-3-amino-4-hydroxy-1-thiazol-5-yl-butylsulphanyl)-4-clo-benzonitril (WO 2004/041794), 2-((1R.3S)-3-amino-4-hydroxy-1-thiazol-5-yl-butylsulphanyl)-5-clo-benzonitril (WO 2004/041794), (2S.4R)-2-amino-4-(2-clo-5-triflometyl-phenylsulphanyl)-4-thiazol-5-yl-butan-1-ol (WO 2004/041794), 2-((1R.3S)-3-amino-4-hydroxy-1-thiazol-5-yl-butylsulphanyl)-5-clo-nicotinonitril (WO 2004/041794), 4-((S)-3-amino-4-hydroxy-1-phenyl-butylsulphanyl)-6-metoxy-nicotinonitril (WO 02/090332), 3-phenyl-3,4-dihydro-1-isoquinolinamin được thế ví dụ như (1S.5S.6R)-7-clo-5-metyl-2-aza-bixyclo[4.1.0]hept-2-en-3-ylamin (ONO-1714) (*Biochem. Biophys.*

Res. Commun. 2000, *270*, 663-667), (4R,5R)-5-etyl-4-metyl-thiazolidin-2-ylidenamin (*Bioorg. Med. Chem.* 2004, *12*, 4101), (4R,5R)-5-etyl-4-metyl-selenazolidin-2-ylidenamin (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, *15*, 1361), 4-aminotetrahydrobiopterine (*Curr. Drug Metabol.* 2002, *3*, 119-121), (E)-3-(4-clo-phenyl)-*N*-(1-{2-oxo-2-[4-(6-triflometyl-pyrimidin-4-yloxy)-piperidin-1-yl]-etylcarbamoyl}-2-pyridin-2-yl-etyl)-acrylamide (FR260330) (*Eur. J. Pharmacol.* 2005, *509*, 71-76), 3-(2,4-diflo-phenyl)-6-[2-(4-imidazol-1-ylmetyl-phenoxy)-etoxy]-2-phenyl-pyridin (PPA250) (*J. Pharmaco Exp. Ther.* 2002, *303*, 52-57), 3-{[(benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)-carbamoyl]-metyl}-4-(2-imidazol-1-yl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-cacboxylat (BBS-1) (*Drugs Future* 2004, *29*, 45-52), axit (R)-1-(2-imidazol-1-yl-6-metyl-pyrimidin-4-yl)-pyrolidin-2-carboxylic (2-benzo[1,3]dioxol-5-yl-etyl)-amide (BBS-2) (*Drugs Future* 2004, *29*, 45-52) và muối, tiền dược chất hoặc solvat dược dụng của chúng.

Ví dụ về chất ức chế iNOS trong phạm vi bảo hộ của sáng chế cũng có thể bao gồm các oligonucleotit đối mã, đặc biệt là các oligonucleotit đối mã liên kết các axit nucleic mã hóa iNOS. Ví dụ, tài liệu WO 01/52902 mô tả các oligonucleotit đối mã, đặc biệt là oligonucleotit đối mã liên kết các axit nucleic mã hóa iNOS, để điều chỉnh sự biểu hiện của iNOS. Do đó, iNOS-oligonucleotit đối mã như được mô tả cụ thể trong tài liệu WO 01/52902 cũng có thể được kết hợp với chất ức chế PDE4 theo sáng chế do tác dụng tương tự như chất ức chế iNOS của chúng.

Chất ức chế enzym HMG-CoA reductaza thích hợp (còn được gọi là các statin) tốt hơn có thể được sử dụng trong các hỗn hợp gồm hai hoặc ba hoạt chất cùng với hợp chất có công thức 1 được chọn từ trong số Atorvastatin, Cerivastatin, Flurvastatin, Lovastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin, tùy ý ở dạng muối cộng axit, tiền dược chất, solvat hoặc hydrat dược dụng của chúng.

Các chế phẩm

Dạng thích hợp để sử dụng là, ví dụ viên nén, viên nang, dung dịch, xi-rô, nhũ tương hoặc bột có thể xông hít được hoặc dạng sol khí. Hàm lượng của (các) hợp chất có hiệu quả dược lý trong mỗi một trường hợp cần phải nằm trong khoảng từ 0,1 đến 90% khối lượng, tốt hơn từ 0,5 đến 50% khối lượng của tổng thành phần, tức là với các lượng đủ để đạt được phạm vi liều lượng được xác định sau đây.

Chế phẩm có thể được dùng theo đường uống ở dạng viên nén, ở dạng bột, dạng bột trong viên nang (ví dụ, viên nang gelatin cứng), ở dạng dung dịch hoặc huyền phù. Khi được dùng bằng cách xông hít, hỗn hợp hoạt chất có thể được dùng ở dạng bột, ở dạng dung dịch nước hoặc nước - etanol hoặc sử dụng chế phẩm khí đẩy.

Do đó, tốt hơn dược phẩm được đặc trưng bởi hàm lượng của một hoặc nhiều hợp chất có công thức 1 theo các phương án ưu tiên nêu trên.

Đặc biệt tốt hơn nếu hợp chất có công thức 1 được dùng theo đường uống, và cũng đặc biệt tốt hơn nếu chúng được dùng một hoặc hai lần mỗi ngày. Viên nén thích hợp có thể thu được, ví dụ, bằng cách trộn kết hợp (các) hoạt chất với các tá dược đã biết, ví dụ các chất pha loãng trơ như canxi cacbonat, canxi phosphat hoặc lactoza, chất phân hủy như tinh bột ngô hoặc axit alginic, chất kết dính như tinh bột hoặc gelatin, chất làm trơn như magie stearat hoặc bột talc và/hoặc các chất làm trì hoãn sự giải phóng, như cacboxymetyl xenluloza, xenluloza axetat phtalat, hoặc polyvinyl axetat. Viên nén cũng có thể bao gồm nhiều lớp.

Do đó, viên nén bọc có thể được điều chế bằng cách bọc các lõi được tạo ra theo cách tương tự như viên nén bằng các chất thông thường được sử dụng để bọc viên nén, ví dụ colidon hoặc senlac, gôm arabic, bột talc, titan dioxit hoặc đường. Để đạt được sự giải phóng chậm hoặc ngăn chặn khả năng không tương hợp, lõi cũng có thể bao gồm nhiều lớp. Tương tự, lớp bọc viên nén có thể bao gồm nhiều lớp để đạt được sự giải phóng chậm, có thể sử dụng các tá dược nêu trên đối với viên nén.

Xi-rô chứa hoạt chất hoặc hỗn hợp của chúng theo sáng chế có thể chứa thêm chất tạo ngọt như sacarin, xyclamat, glyxerol hoặc đường và chất điều vị, ví dụ, chất điều vị như vanillin hoặc chiết xuất cam. Chúng cũng có thể chứa các chất phụ gia hoặc chất làm đặc huyền phù như natri cacboxymetyl xenluloza, chất tạo ẩm ví dụ như sản phẩm ngưng của các rượu béo với etylen oxit, hoặc chất bảo quản như *p*-hydroxybenzoat.

Viên nang chứa một hoặc nhiều hoạt chất hoặc hỗn hợp của các hoạt chất có thể, ví dụ được điều chế bằng cách trộn kết hợp hoạt chất với các chất mang trơ như lactoza hoặc sorbitol và đóng gói chúng thành viên nang gelatin. Viên đạn đặt thích hợp có thể được tạo ra, ví dụ bằng cách trộn kết hợp với các chất mang được tạo ra cho mục đích

này, như các loại mỡ trung tính hoặc polyetylenglycol hoặc dẫn xuất của chúng.

Tá dược mà có thể được sử dụng bao gồm, ví dụ, nước, dung môi hữu cơ được dụng như parafin (ví dụ, các phần cất dầu mỏ), dầu thực vật (ví dụ, dầu lạc hoặc dầu vừng), các rượu đơn hoặc đa chức (ví dụ, etanol hoặc glyxerol), các chất mang ví dụ như bột khoáng tự nhiên (ví dụ, kaolin, đất sét, bột talc, đá phấn), bột khoáng tổng hợp (ví dụ, axit silixic và các silicat độ phân tán cao), các đường (ví dụ, đường mía, lactoza và glucoza), các chất nhũ hóa (ví dụ, lignin, nước thải sulphit, metylxenluloza, tinh bột và polyvinylpyrolidon) và các chất làm trơn (ví dụ, magie stearat, bột talc, axit stearic và natri lauryl sulphat).

Để dùng theo đường uống, viên nén dĩ nhiên có thể chứa, ngoài các chất mang nêu trên, các chất phụ gia như natri xitrat, canxi cacbonat và dicanxi phosphat cùng với các chất phụ gia khác như tinh bột, tốt hơn là tinh bột khoai tây, gelatin và tương tự. Ngoài ra, các chất làm trơn như magie stearat, natri lauryl sulphat và bột talc có thể được sử dụng đồng thời trong quá trình tạo viên nén. Trong trường hợp huyền phù nước, các hoạt chất có thể được kết hợp với các chất điều vị hoặc chất tạo màu khác nhau ngoài các tá dược nêu trên.

Cũng được ưu tiên nếu hợp chất có công thức 1 được dùng theo cách xông hít, tốt nhất nếu chúng được dùng một lần hoặc hai lần mỗi ngày. Đối với mục đích này, hợp chất có công thức 1 cần phải có sẵn ở dạng thích hợp để xông hít. Chế phẩm có thể xông hít được bao gồm bột có thể xông hít được, dạng sol khí định liều có chứa chất đẩy hoặc dung dịch có thể xông hít được không chứa chất đẩy, các loại này tùy ý có mặt kết hợp với các tá dược chấp nhận được về mặt sinh lý thông thường.

Trong phạm vi bảo hộ của sáng chế, thuật ngữ dung dịch có thể xông hít được không chứa chất đẩy cũng bao gồm cả các sản phẩm cô đặc hoặc dung dịch có thể xông hít được vô trùng chuẩn bị sẵn để dùng. Các chế phẩm có thể được sử dụng theo sáng chế được mô tả một cách chi tiết hơn trong phần mô tả tiếp theo.

Bột có thể xông hít được

Nếu các hoạt chất có công thức 1 có mặt kết hợp với các tá dược chấp nhận được về mặt sinh lý, các tá dược chấp nhận được về mặt sinh lý sau có thể được sử dụng để

điều chế bột có thể xông hít được theo sáng chế: monosacarit (ví dụ, glucoza hoặc arabinoza), disacarit (ví dụ, lactoza, sacaroza, maltoza), oligo- và polysacarit (ví dụ, dextran), rượu đa chức (ví dụ, sorbitol, manitol, xylitol), muối (ví dụ, natri clorua, canxi cacbonat) hoặc hỗn hợp của các tá dược này với nhau. Tốt hơn, mono- hoặc disacarit được sử dụng, trong khi sử dụng lactoza hoặc glucoza là được ưu tiên, đặc biệt nhưng không chỉ duy nhất ở dạng hydrat của chúng. Đối với mục đích của sáng chế, lactoza là tá dược được ưu tiên đặc biệt, trong khi lactoza monohydrat là được ưu tiên nhất. Các phương pháp điều chế bột có thể xông hít được theo sáng chế bằng cách nghiền và tạo siêu mịn và sau cùng bằng cách trộn các thành phần với nhau là đã biết trong lĩnh vực.

Dạng sol khí có thể xông hít được chứa chất đẩy

Dạng sol khí có thể xông hít được chứa chất đẩy mà dạng này có thể được sử dụng theo sáng chế có thể chứa hợp chất có công thức 1 được hòa tan trong khí đẩy hoặc ở dạng phân tán. Khí đẩy mà có thể được sử dụng để điều chế dạng sol khí xông hít theo sáng chế là đã biết trong lĩnh vực. Khí đẩy thích hợp được chọn từ trong số các hydrocacbon như n-propan, n-butan hoặc isobutan và halohydrocacbon như tốt hơn các dẫn xuất flo hóa của metan, etan, propan, butan, xyclopropan hoặc xyclobutan. Khí đẩy nêu trên có thể được sử dụng riêng biệt hoặc trong các hỗn hợp của chúng. Khí đẩy đặc biệt được ưu tiên là các dẫn xuất alkan flo hóa được chọn từ TG134a (1,1,1,2-tetrafloetan), TG227 (1,1,1,2,3,3,3-heptaflopropan) và hỗn hợp của chúng. Dạng sol khí xông dẫn động bằng chất đẩy được sử dụng trong phạm vi bảo hộ theo sáng chế cũng có thể chứa các thành phần khác như các đồng dung môi, chất ổn định, chất hoạt diện, chất chống oxy hóa, chất làm trơn và chất điều chỉnh độ pH. Tất cả các thành phần này đều đã biết trong lĩnh vực.

Dung dịch có thể xông hít không chứa chất đẩy

Hợp chất có công thức 1 theo sáng chế tốt hơn được sử dụng để điều chế dung dịch và huyền phù có thể xông hít được không chứa chất đẩy. Dung môi sử dụng cho mục đích này bao gồm dung dịch nước hoặc rượu, tốt hơn là dung dịch etanol. Dung môi có thể là nước riêng biệt hoặc hỗn hợp của nước và etanol. Dung dịch hoặc huyền phù được điều chỉnh tới độ pH nằm trong khoảng từ 2 đến 7, tốt hơn từ 2 đến 5, sử dụng các axit thích hợp. Độ pH có thể được hiệu chỉnh sử dụng các axit được chọn từ các axit

vô cơ hoặc hữu cơ. Ví dụ về axit vô cơ đặc biệt thích hợp bao gồm axit clohydric, axit bromhydric, axit nitric, axit sulphuric và/hoặc axit phosphoric. Ví dụ về axit hữu cơ đặc biệt thích hợp bao gồm axit ascorbic, axit xitric, axit malic, axit tartaric, axit maleic, axit suxinic, axit fumaric, axit axetic, axit formic và/hoặc axit propionic, v.v. Các axit vô cơ được ưu tiên là axit clohydric và axit sulphuric. Cũng có thể sử dụng các axit mà chúng đã tạo ra muối cộng axit bằng một trong số các hoạt chất. Trong số các axit hữu cơ, axit ascorbic, axit fumaric và axit xitric là được ưu tiên. Nếu muốn, hỗn hợp của các axit nêu trên cũng có thể được sử dụng, nhất là trong trường hợp các axit có các đặc tính khác ngoài đặc tính axit hóa của chúng, ví dụ, làm chất tạo vị, chất chống oxy hóa hoặc chất tạo phức, như axit xitric hoặc axit ascorbic. Theo sáng chế, tốt nhất là sử dụng axit clohydric để điều chỉnh độ pH.

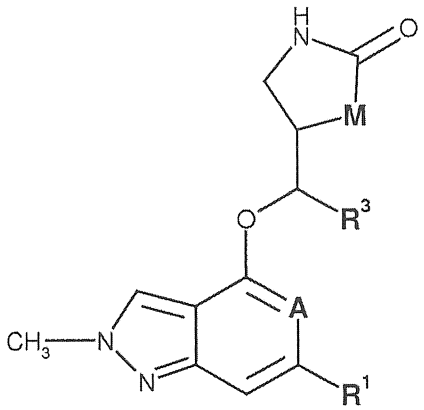
Các đồng dung môi và/hoặc tá dược khác có thể được bổ sung vào dung dịch có thể xông hít được không chứa chất đẩy được sử dụng cho mục đích của sáng chế. Đồng dung môi ưu tiên là các đồng dung môi chứa các nhóm hydroxyl hoặc các nhóm phân cực khác, ví dụ, các rượu - đặc biệt là rượu isopropyl, các glycol - đặc biệt là propylenglycol, polyetylenglycol, polypropylenglycol, glycolete, glyxerol, polyoxyetylen và các este axit béo của polyoxyetylen. Thuật ngữ tá dược và chất phụ gia trong ngữ cảnh này để chỉ chất bất kỳ được chấp nhận về mặt dược lý mà chất này không phải là một hoạt chất nhưng chất này có thể được phối chế cùng với hoạt chất hoặc các hoạt chất trong dung môi dược dụng để cải thiện các đặc tính chất lượng của chế phẩm chứa hoạt chất. Tốt hơn, các chất này không có tác dụng dược lý hoặc kết hợp với liệu pháp điều trị mong muốn, không có tác dụng dược lý đáng kể nào hoặc ít nhất là không có tác dụng dược lý không mong muốn. Tá dược và chất phụ gia bao gồm, ví dụ, chất hoạt diện như lecithin đậu nành, axit oleic, sorbitan este, như polysorbat, polyvinylpyrolidon, các chất ổn định, chất tạo phức, chất chống oxy hóa và/hoặc chất bảo quản khác mà chúng bảo đảm hoặc kéo dài thời gian bán hủy của dược phẩm thành phẩm, chất tạo vị, các vitamin và/hoặc các chất phụ gia khác đã biết trong lĩnh vực. Chất phụ gia cũng bao gồm các muối dược dụng như natri clorua làm chất tạo đẳng trương. Các tá dược ưu tiên bao gồm các chất chống oxy hóa như axit ascorbic, ví dụ, với điều kiện nó còn chưa được sử dụng để điều chỉnh độ pH, vitamin A, vitamin E, tocopherol và các vitamin hoặc tiền vitamin tương tự xuất hiện trong cơ thể con người. Chất bảo

quản có thể được sử dụng để bảo vệ chế phẩm không bị nhiễm bởi các tác nhân gây bệnh. Chất bảo quản thích hợp là các chất bảo quản đã biết trong lĩnh vực, đặc biệt là xetyl pyridinium clorua, benzalkon clorua hoặc axit benzoic hoặc các benzoat như natri benzoat với nồng độ đã biết trong lĩnh vực.

Đối với dạng điều trị mô tả ở trên, các bao gói sẵn sàng để dùng chứa thuốc để điều trị các bệnh về hô hấp được tạo ra, kèm theo phần mô tả bên trong bao gồm cả các thuật ngữ, ví dụ bệnh về hô hấp, COPD hoặc bệnh hen, cùng với imidazolyl-pyrimidin có công thức 1 và một hoặc nhiều thành phần kết hợp được chọn từ các thành phần mô tả ở trên.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức 1:



1,

trong đó:

A được chọn từ nhóm bao gồm N và CH,

và trong đó:

M được chọn từ nhóm bao gồm $-CH_2-$, -O-, -NH- và $-N(C_{1-4}\text{-alkyl})-$;

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm metyl và etyl;

và trong đó:

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm:

C_{6-10}-aryl, Het và Hetaryl;

gốc này tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế Z,

trong đó mỗi một Z là một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

-OH, oxo, -CN, halogen, $-C_{1-6}$-alkyl, $-O-C_{1-6}$-alkyl, $-C_{1-6}$-haloalkyl, xycloalkyl 3 đến 7 cạnh, Het, Hetaryl, $-CO-N(CH_3)_2$, $-CO-NHCH_3$, $-CO-NH_2$, $-(C_{1-3}\text{-alkylen})-O-(C_{1-3}\text{-alkyl})$, -O-Het,

gốc này tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế X,

trong đó mỗi một X được chọn từ nhóm bao gồm halogen, -OH, oxo, $-C_{1-4}$-alkyl, $-O-C_{1-4}$-alkyl, $-C_{1-4}$-haloalkyl, $-O-(C_{1-4}\text{-alkylen})$-Het, Het, Hetaryl, $-NH_2$,$-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$,

trong đó phần tử thế X tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế của nhóm

được chọn từ oxo, -OH, halogen và C_{1-3}-alkyl,

và trong đó:

Het được chọn từ nhóm bao gồm:

dị vòng một vòng 5 đến 6 cạnh có 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại mà mỗi nguyên tử độc lập với nhau được chọn từ N, S và O,

và dị vòng hai vòng 9 đến 11 có 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại mà mỗi nguyên tử độc lập với nhau được chọn từ N, S và O;

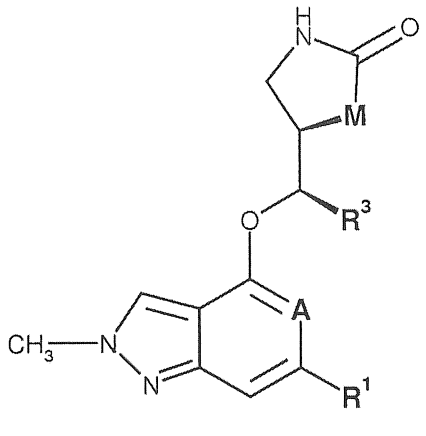
Hetaryl được chọn từ nhóm bao gồm:

dị vòng thơm một vòng 5 đến 6 cạnh có 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại mà mỗi nguyên tử độc lập với nhau được chọn từ N, S và O;

và dị vòng thơm hai vòng 9 đến 11 cạnh có 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại mà mỗi nguyên tử độc lập với nhau được chọn từ N, S và O;

và muối dược dụng của các hợp chất nêu trên.

2. Hợp chất có công thức 1':



1',

trong đó A, Het, Hetaryl, R^1 và R^3 được xác định theo điểm 1,

và muối dược dụng của các hợp chất nêu trên.

3. Hợp chất có công thức 1 theo điểm 1 hoặc có công thức 1' theo điểm 2, trong đó:

M là $-CH_2-$,

và trong đó:

R^3 là metyl,

và trong đó:

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm:

phenyl, Het và Hetaryl;

gốc này tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế Z,

trong đó mỗi một Z là một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm

-OH, oxo, -CN, halogen, -C_{1-6}-alkyl, -O-C_{1-6}-alkyl, -C_{1-6}-haloalkyl, xycloalkyl 3 đến 7 cạnh, Het, Hetaryl, -CO-N(CH_3)$_2$, -CO-NHCH_3, -CO-NH_2, -(C_{1-3}-alkylen)-O-(C_{1-3}-alkyl), -O-Het,

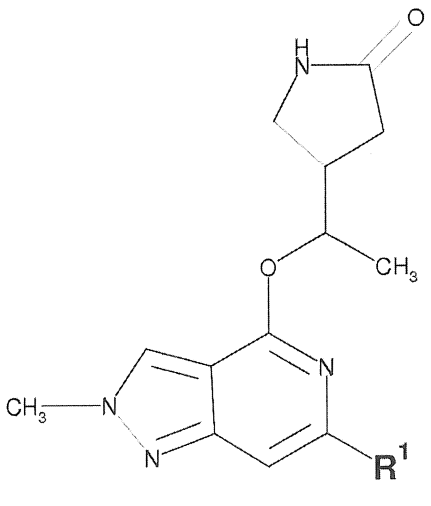
gốc này tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế X,

trong đó mỗi một X được chọn từ nhóm bao gồm halogen, oxo, -C_{1-4}-alkyl, -O-C_{1-4}-alkyl, -C_{1-4}-haloalkyl, -O-(C_{1-4}-alkylen)-Het, Het, Hetaryl, -NH_2,

trong đó phần tử thế X tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế của nhóm được chọn từ oxo, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl và tert-butyl,

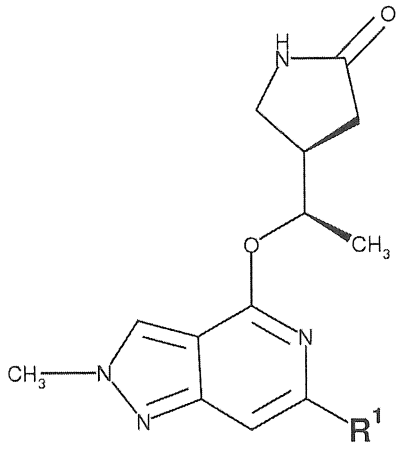
và muối dược dụng của các hợp chất nêu trên.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức 1a:



1a,

hoặc hợp chất này có công thức 1a' theo điểm 2:



1a',

trong đó:

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm:

phenyl, Het và Hetaryl;

gốc này tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế Z,

trong đó mỗi một Z là một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

-OH, oxo, -CN, halogen, -C_{1-6}-alkyl, -O-C_{1-6}-alkyl, -C_{1-6}-haloalkyl, xycloalkyl 3 đến 7 cạnh, Het, Hetaryl, -CO-N(CH_3)$_2$, -CO-NHCH_3, -CO-NH_2, -(C_{1-3}-alkylen)-O-(C_{1-3}-alkyl), -O-Het,

gốc này tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế X,

trong đó mỗi một X được chọn từ nhóm bao gồm halogen, oxo, -C_{1-4}-alkyl, -O-C_{1-4}-alkyl, -C_{1-4}-haloalkyl, -O-(C_{1-4}-alkylen)-Het, Het, Hetaryl, -NH_2,

trong đó phần tử thế X tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế của nhóm được chọn từ oxo, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl và tert-butyl,

và muối dược dụng của các hợp chất nêu trên.

5. Hợp chất có công thức 1a hoặc có công thức 1a' theo điểm 4, trong đó:

R^1 là:

a) được chọn từ nhóm bao gồm Het và Hetaryl;

gốc này tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế Z,

trong đó mỗi một Z là một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm -OH, oxo, -CN, halogen, -C_{1-6}-alkyl, -O-C_{1-6}-alkyl, -C_{1-6}-haloalkyl, xycloalkyl 3 đến 7 cạnh, Het, Hetaryl, -CO-N(CH_3)$_2$, -CO-NHCH_3, -CO-NH_2, -(C_{1-3}-alkylen)-O-(C_{1-3}-alkyl), -O-Het,

gốc này tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế X,

trong đó mỗi một X được chọn từ nhóm bao gồm halogen, oxo, -C_{1-4}-alkyl,

-O-C_{1-4}-alkyl, -C_{1-4}-haloalkyl, -O-(C_{1-4}-alkylen)-Het, Het, Hetaryl, -NH_2,

trong đó phần tử thế X tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế của nhóm được chọn từ oxo, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl và tert-butyl,

hoặc trong đó R^1 là:

b) phenyl,

gốc này tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế Z,

trong đó mỗi một Z là một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm, -CN, halogen, -C_{1-6}-alkyl, -(C_{1-3}-alkylen)-Hetaryl, -(C_{1-3}-alkylen)-Het, -C_{1-6}-haloalkyl, xycloalkyl 3 đến 7 cạnh, Het, Hetaryl,

gốc này tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế X,

trong đó mỗi một X được chọn từ nhóm bao gồm halogen, oxo và -C_{1-4}-alkyl,

và muối dược dụng của các hợp chất nêu trên.

6. Hợp chất có công thức 1a hoặc có công thức 1a' theo điểm 4 hoặc 5, trong đó:

R^1 là:

dị vòng thơm một vòng 5 đến 6 cạnh có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại mà mỗi nguyên tử độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S,

hoặc dị vòng thơm hai vòng 9 đến 11 cạnh có 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại mà mỗi nguyên tử độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S,

trong đó gốc R^1 này được gắn với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử C hoặc thông qua nguyên tử N và tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế Z,

trong đó mỗi một Z là một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm

-OH, oxo, -CN, halogen, -metyl, -etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, -O-C_{1-6}-alkyl, -C_{1-6}-haloalkyl, xycloalkyl 3 đến 7 cạnh, Het, Hetaryl, -CO-N$(CH_3)_2$, -CO-NHCH_3, -CO-NH_2, -(C_{1-3}-alkylen)-O-(C_{1-3}-alkyl), -O-Het,

gốc này tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế X,

trong đó mỗi một X được chọn từ nhóm bao gồm halogen, oxo, -C_{1-4}-alkyl, -O-C_{1-4}-alkyl, -C_{1-4}-haloalkyl, -O-(C_{1-4}-alkylen)-Het, Het, Hetaryl, -NH_2,

trong đó phần tử thế X tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế của nhóm được chọn từ oxo, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl và tert-butyl,

và muối dược dụng của các hợp chất nêu trên.

7. Hợp chất có công thức 1a hoặc có công thức 1a' theo điểm 4, trong đó:

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiophenyl, furanyl, pyrazolopyridinyl, indazolyl, thiazolyl, imidazo-pyridinyl và indolyl,

trong đó gốc R^1 này được gắn với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử C hoặc thông qua nguyên tử N và tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế Z,

trong đó mỗi một Z là một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm

-OH, oxo, -CN, halogen, -metyl, -etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, -O-metyl, -O-etyl, O-propyl, O-butyl, -C_{1-3}-haloalkyl, xycloalkyl 3, 4, 5 hoặc 6 cạnh, Het, Hetaryl, -CO-N$(CH_3)_2$, -CO-NHCH_3, -CO-NH_2, -(C_{1-3}-alkylen)-O-(C_{1-3}-alkyl), -O-Het,

gốc này tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế X,

trong đó mỗi một X được chọn từ nhóm bao gồm halogen, oxo, -C_{1-4}-alkyl, -O-C_{1-4}-alkyl, -C_{1-4}-haloalkyl, -O-(C_{1-4}-alkylen)-Het, Het, Hetaryl, -NH_2,

trong đó phần tử thế X tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế của nhóm được chọn từ oxo, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl và tert-butyl,

và muối dược dụng của các hợp chất nêu trên.

8. Hợp chất có công thức 1a hoặc có công thức 1a' theo điểm 4, trong đó:

R^1 là phenyl,

gốc này tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế Z,

trong đó mỗi một Z là một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm

-OH, oxo, -CN, halogen, -C_{1-6}-alkyl, -O-C_{1-6}-alkyl, -C_{1-6}-haloalkyl, xycloalkyl 3 đến 7 cạnh, Het, Hetaryl, -CO-N(CH_3)$_2$, -CO-NHCH_3, -CO-NH_2, -(C_{1-3}-alkylen)-O-(C_{1-3}-alkyl), -O-Het,

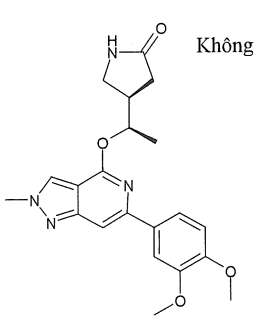
gốc này tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế X,

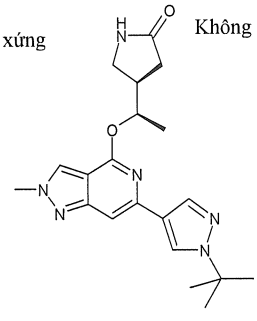
trong đó mỗi một X được chọn từ nhóm bao gồm halogen, oxo, -C_{1-4}-alkyl, -O-C_{1-4}-alkyl, -C_{1-4}-haloalkyl, -O-(C_{1-4}-alkylen)-Het, Het, Hetaryl, -NH_2,

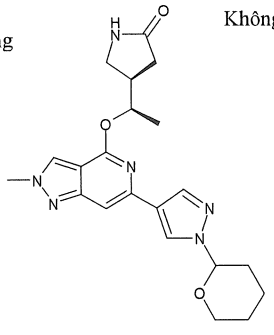
trong đó phần tử thế X tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế của nhóm được chọn từ oxo, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl và tert-butyl,

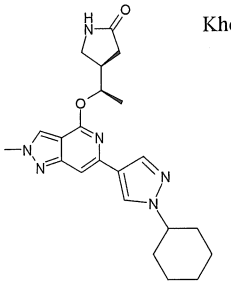
và muối dược dụng của các hợp chất nêu trên.

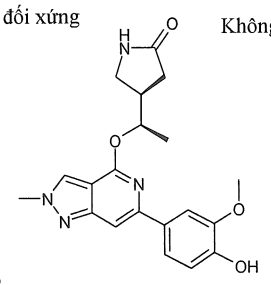
9. Hợp chất có công thức 1a hoặc có công thức 1a' theo điểm 4, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

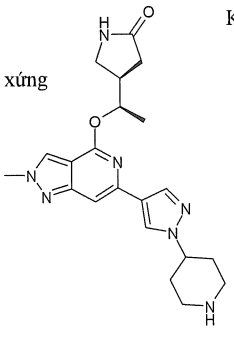

Không đối xứng ,


Không đối xứng ,

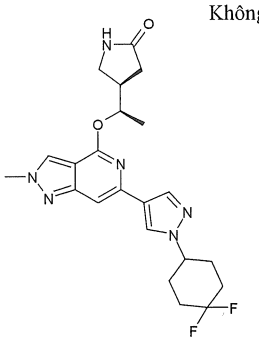

Không đối xứng


Không đối xứng ,


Không đối xứng ,

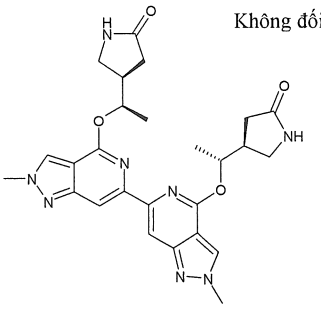

Không đối xứng ,

Không đối xứng



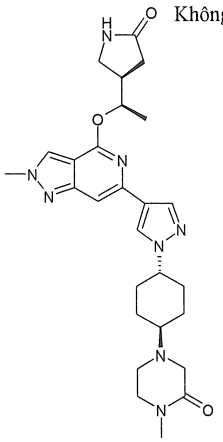
,

Không đối xứng



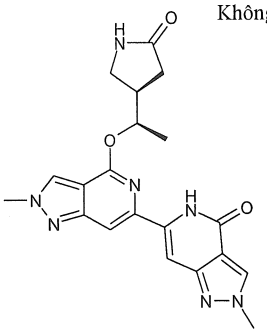
,

Không đối xứng



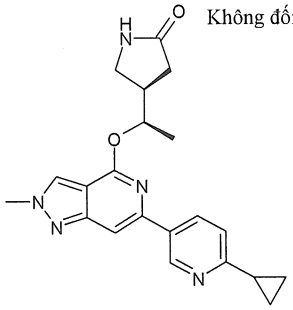
,

Không đối xứng



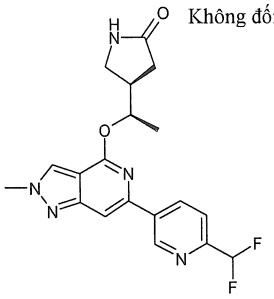
,

Không đối xứng



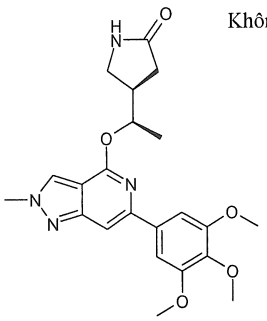
,

Không đối xứng



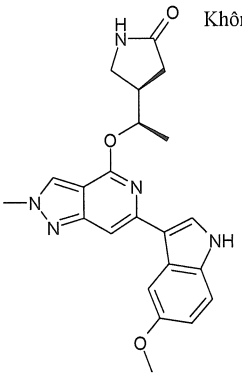
,

Không đối xứng



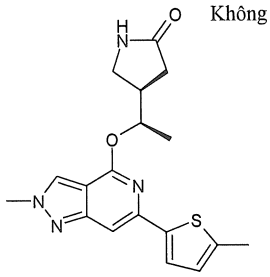
,

Không đối xứng



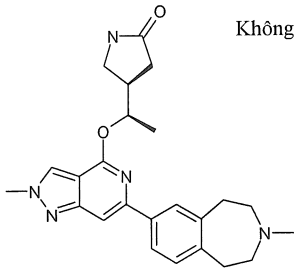
,

Không đối xứng



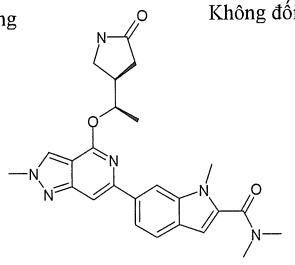
,

Không đối xứng



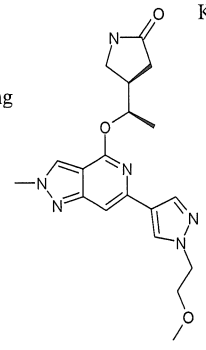
,

Không đối xứng



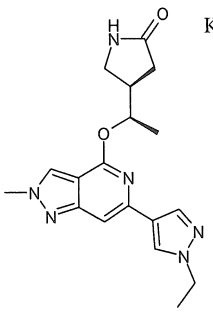
,

Không đối xứng

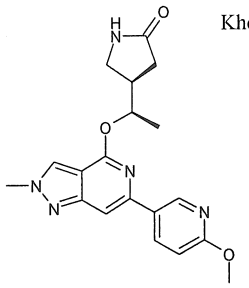


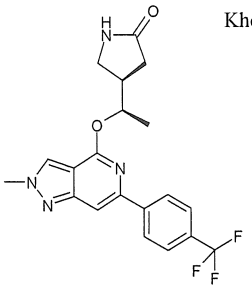
,

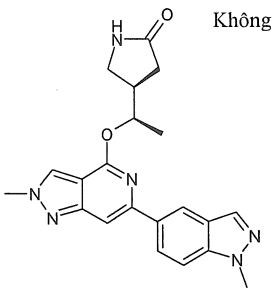
Không đối xứng

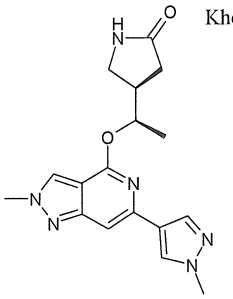


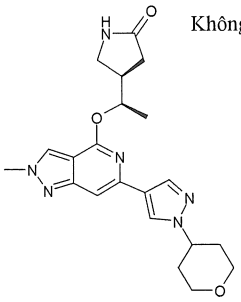
,

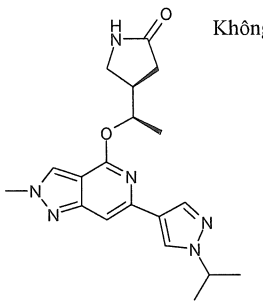

Không đối xứng ,

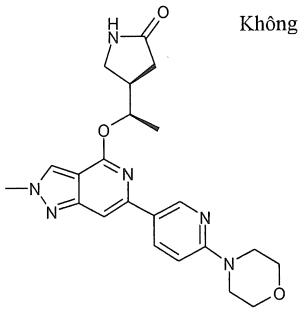

Không đối xứng ,

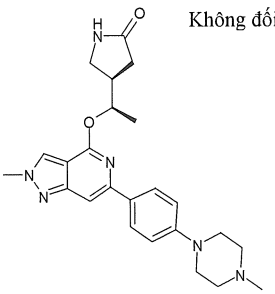

Không đối xứng ,

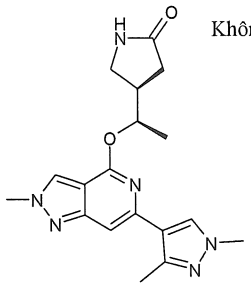

Không đối xứng ,

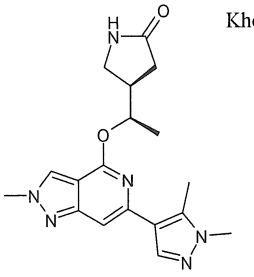

Không đối xứng ,

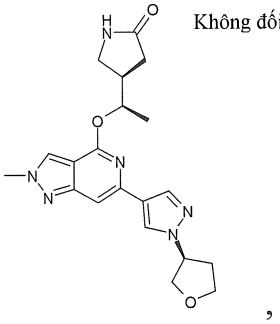

Không đối xứng ,

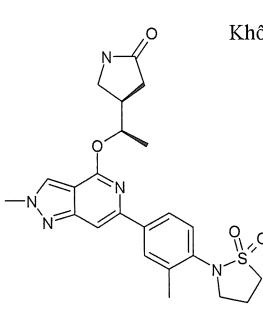

Không đối xứng ,

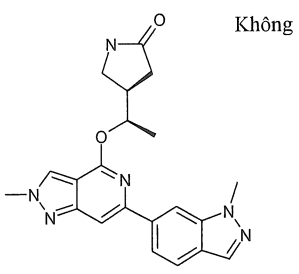

Không đối xứng ,

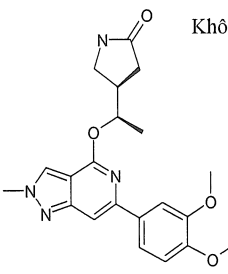

Không đối xứng ,

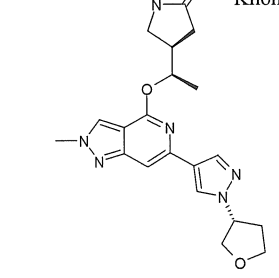

Không đối xứng ,


Không đối xứng ,


Không đối xứng ,


Không đối xứng ,

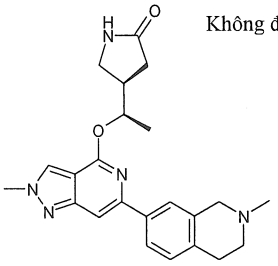

Không đối xứng ,

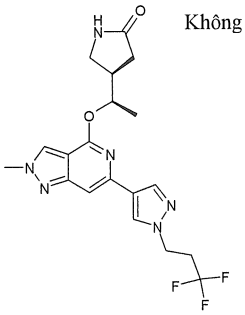

Không đối xứng ,

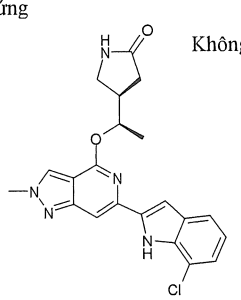
Không đối xứng ,

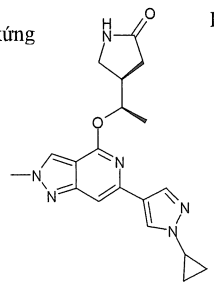
Không đối xứng ,

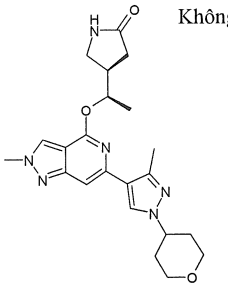
Không đối xứng ,

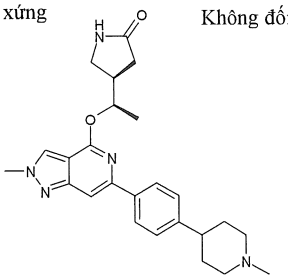

Không đối xứng ,

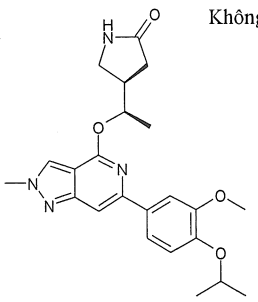

Không đối xứng ,

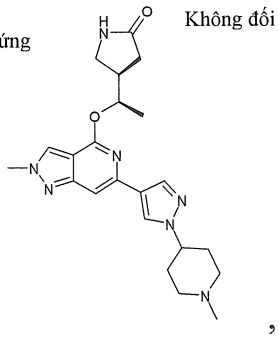

Không đối xứng ,

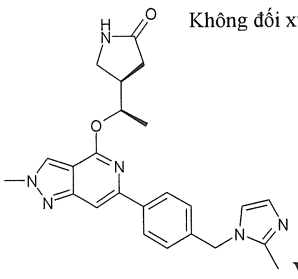

Không đối xứng ,

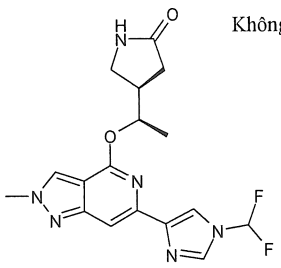

Không đối xứng ,


Không đối xứng ,


Không đối xứng ,

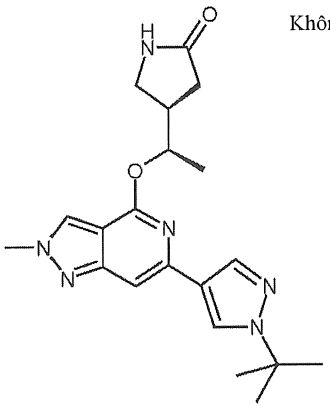

Không đối xứng ,


Không đối xứng và


Không đối xứng ,

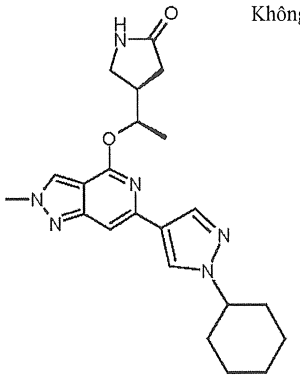
và muối dược dụng của các hợp chất nêu trên.

10. Hợp chất có công thức 1a hoặc có công thức 1a' theo điểm 4, trong đó hợp chất này là:


Không đối xứng .

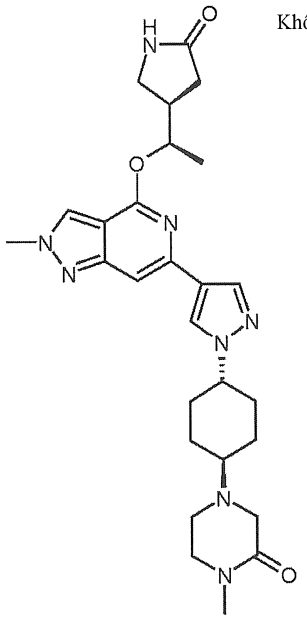
11. Hợp chất có công thức 1a hoặc có công thức 1a' theo điểm 4, trong đó hợp chất này là:

Không đối xứng



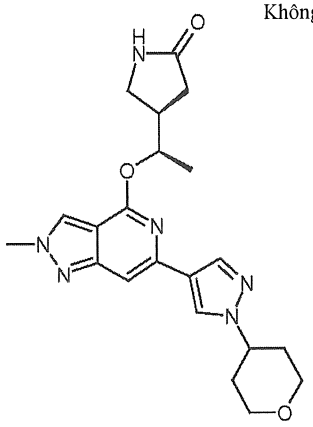
12. Hợp chất có công thức 1a hoặc có công thức 1a' theo điểm 4, trong đó hợp chất này là:

Không đối xứng

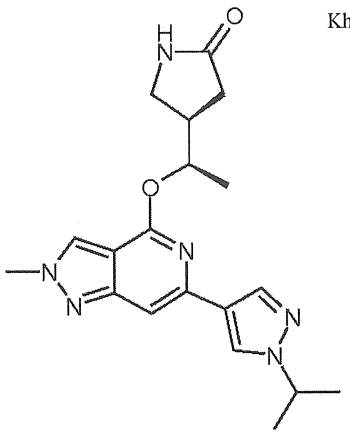


13. Hợp chất có công thức 1a hoặc có công thức 1a' theo điểm 4, trong đó hợp chất này là:

Không đối xứng

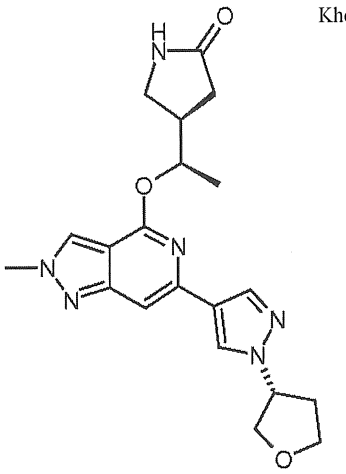


14. Hợp chất có công thức 1a hoặc có công thức 1a' theo điểm 4, trong đó hợp chất này là:



Không đối xứng

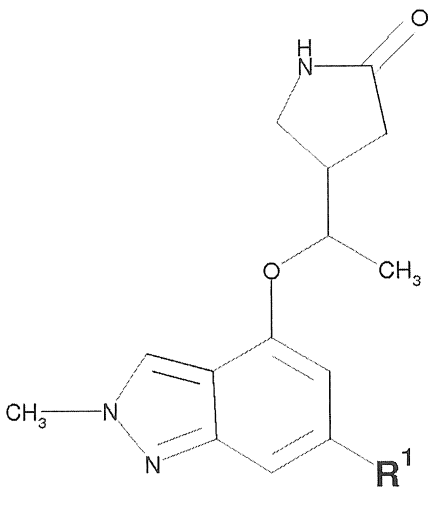
15. Hợp chất có công thức 1a hoặc có công thức 1a' theo điểm 4, trong đó hợp chất này là:



Không đối xứng

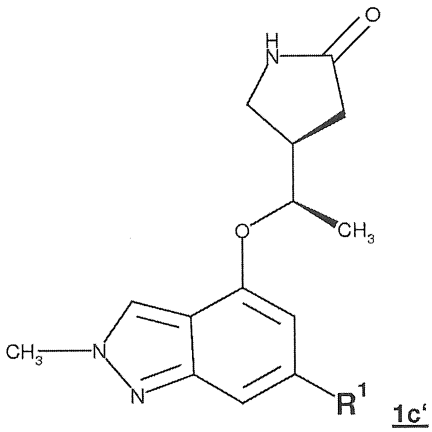
16. Muối dược dụng của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 10, 11, 12, 13, 14 hoặc 15.

17. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức 1c:



1c

hoặc hợp chất có công thức 1c' theo điểm 2:



1c'

trong đó:

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm:

phenyl, Het và Hetaryl;

gốc này tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế Z,

trong đó mỗi một Z là một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

-OH, oxo, -CN, halogen, -C_{1-6}-alkyl, -O-C_{1-6}-alkyl, -C_{1-6}-haloalkyl, xycloalkyl 3 đến 7 cạnh, Het, Hetaryl, -CO-N(CH_3)$_2$, -CO-NHCH$_3$, -CO-NH$_2$, -(C_{1-3}-alkylen)-O-(C_{1-3}-alkyl), -O-Het,

gốc này tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế X,

trong đó mỗi một X được chọn từ nhóm bao gồm halogen, oxo, -C_{1-4}-alkyl, -O-C_{1-4}-alkyl, -C_{1-4}-haloalkyl, -O-(C_{1-4}-alkylen)-Het, Het, -NH$_2$,

trong đó phần tử thế X tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế của nhóm được chọn từ oxo, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl và tert-butyl,

và muối dược dụng của các hợp chất nêu trên.

18. Hợp chất có công thức 1c hoặc có công thức 1c' theo điểm 17, trong đó:

R^1 là:

a) được chọn từ nhóm bao gồm Het và Hetaryl;

gốc này tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế Z,

trong đó mỗi một Z là một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm -OH, oxo, -CN, halogen, -C_{1-6}-alkyl, -O-C_{1-6}-alkyl, -C_{1-6}-haloalkyl, xycloalkyl 3 đến 7 cạnh, Het, Hetaryl, -CO-$N(CH_3)_2$, -CO-$NHCH_3$, -CO-NH_2, -(C_{1-3}-alkylen)-O-(C_{1-3}-alkyl), -O-Het,

gốc này tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế X,

trong đó mỗi một X được chọn từ nhóm bao gồm halogen, oxo, -C_{1-4}-alkyl,

-O-C_{1-4}-alkyl, -C_{1-4}-haloalkyl, -O-(C_{1-4}-alkylen)-Het, Het, Hetaryl, -NH_2,

trong đó phần tử thế X tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế của nhóm được chọn từ oxo, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl và tert-butyl,

hoặc trong đó R^1 là:

b) phenyl,

gốc này tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế Z,

trong đó mỗi một Z là một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm, -CN, halogen, -C_{1-6}-alkyl, -(C_{1-3}-alkylen)-Hetaryl, -(C_{1-3}-alkylen)-Het, -C_{1-6}-haloalkyl, xycloalkyl 3 đến 7 cạnh, Het, Hetaryl,

gốc này tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế X,

trong đó mỗi một X được chọn từ nhóm bao gồm halogen, oxo và -C_{1-4}-alkyl,

và muối dược dụng của các hợp chất nêu trên.

19. Hợp chất có công thức 1c hoặc có công thức 1c' theo điểm 17 hoặc 18, trong đó

R^1 là:

dị vòng thơm một vòng 5 đến 6 cạnh có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại mà mỗi nguyên tử độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S,

hoặc dị vòng thơm hai vòng 9 đến 11 cạnh có 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại mà mỗi nguyên tử độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S,

trong đó gốc R^1 này được gắn với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử C hoặc thông qua nguyên tử N và tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế Z,

trong đó mỗi một Z là một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm

-OH, oxo, -CN, halogen, -metyl, -etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, -O-C_{1-6}-alkyl, -C_{1-6}-haloalkyl, xycloalkyl 3 đến 7 cạnh, Het, Hetaryl, -CO-N$(CH_3)_2$, -CO-NHCH_3, -CO-NH_2, -(C_{1-3}-alkylen)-O-(C_{1-3}-alkyl), -O-Het,

gốc này tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế X,

trong đó mỗi một X được chọn từ nhóm bao gồm halogen, oxo, -C_{1-4}-alkyl, -O-C_{1-4}-alkyl, -C_{1-4}-haloalkyl, -O-(C_{1-4}-alkylen)-Het, Het, -NH_2,

trong đó phần tử thế X tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế của nhóm được chọn từ oxo, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl và tert-butyl,

và muối dược dụng của các hợp chất nêu trên.

20. Hợp chất có công thức 1c hoặc có công thức 1c' theo điểm 17, trong đó:

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiophenyl, furanyl, pyrazolopyridinyl, indazolyl, thiazolyl, imidazo-pyridinyl và indolyl,

trong đó gốc R^1 này được gắn với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử C hoặc thông qua nguyên tử N và tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế Z,

trong đó mỗi một Z là một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

-OH, oxo, -CN, halogen, -metyl, -etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, -O-metyl, -O-etyl, O-propyl, O-butyl, -C_{1-3}-haloalkyl,xycloalkyl 3, 4, 5 hoặc 6 cạnh,

Het, Hetaryl, -CO-N(CH_3)$_2$, -CO-NHCH$_3$, -CO-NH$_2$, -(C_{1-3}-alkylen)-O-(C_{1-3}-alkyl), -O-Het,

gốc này tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế X,

trong đó mỗi một X được chọn từ nhóm bao gồm halogen, oxo, -C_{1-4}-alkyl, -O-C_{1-4}-alkyl, -C_{1-4}-haloalkyl, -O-(C_{1-4}-alkylen)-Het, Het, -NH$_2$,

trong đó phần tử thế X tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế của nhóm được chọn từ oxo, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl và tert-butyl,

và muối dược dụng của các hợp chất nêu trên.

21. Hợp chất có công thức 1c hoặc có công thức 1c' theo điểm 17, trong đó:

R^1 là phenyl,

gốc này tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế Z,

trong đó mỗi một Z là một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm

-OH, oxo, -CN, halogen, -C_{1-6}-alkyl, -O-C_{1-6}-alkyl, -C_{1-6}-haloalkyl, xycloalkyl 3 đến 7 cạnh, Het, Hetaryl, -CO-N(CH_3)$_2$, -CO-NHCH$_3$, -CO-NH$_2$, -(C_{1-3}-alkylen)-O-(C_{1-3}-alkyl), -O-Het,

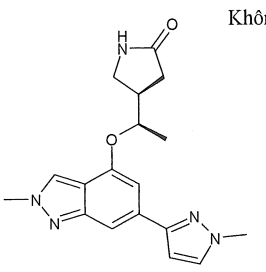
gốc này tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế X,

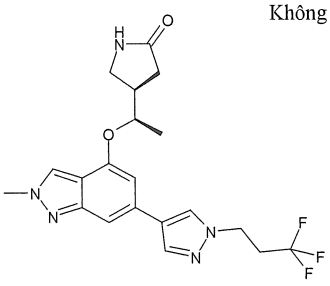
trong đó mỗi một X được chọn từ nhóm bao gồm halogen, oxo, -C_{1-4}-alkyl, -O-C_{1-4}-alkyl, -C_{1-4}-haloalkyl, -O-(C_{1-4}-alkylen)-Het, Het, -NH$_2$,

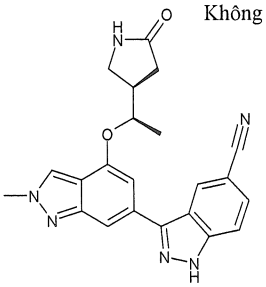
trong đó phần tử thế X tùy ý còn được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế của nhóm được chọn từ oxo, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl và tert-butyl,

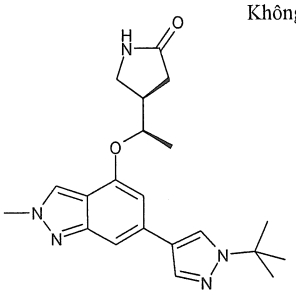
và muối dược dụng của các hợp chất nêu trên.

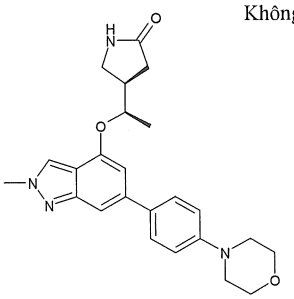
22. Hợp chất có công thức 1c hoặc có công thức 1c' theo điểm 17, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

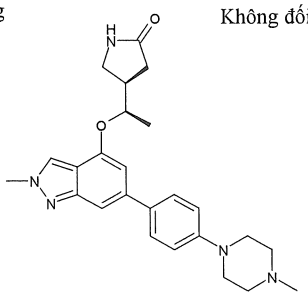
Không đối xứng  ,

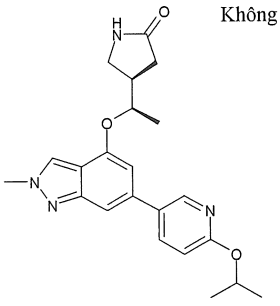
Không đối xứng  ,

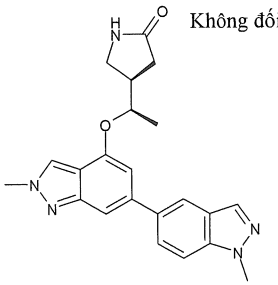
Không đối xứng  ,

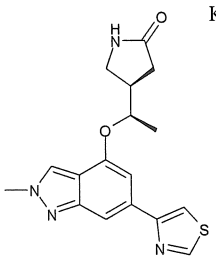
Không đối xứng  ,

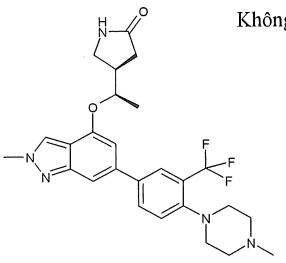
Không đối xứng  ,

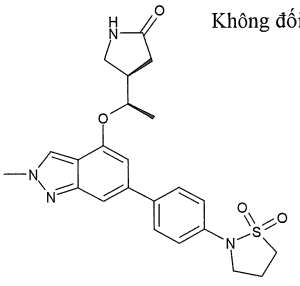
Không đối xứng  ,

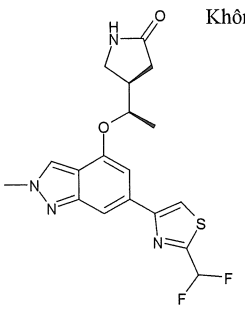
Không đối xứng  ,

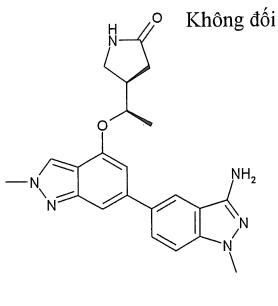
Không đối xứng  ,

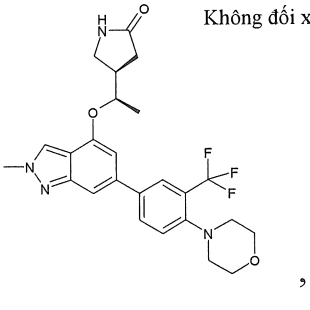
Không đối xứng  ,

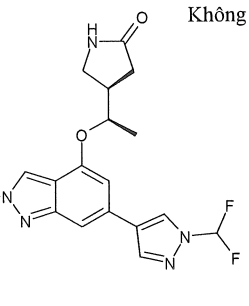
Không đối xứng  ,

Không đối xứng  ,

Không đối xứng  ,

Không đối xứng  ,

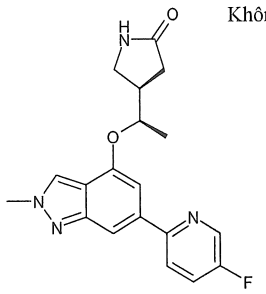
Không đối xứng  ,

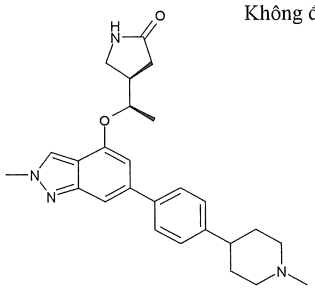
Không đối xứng  ,

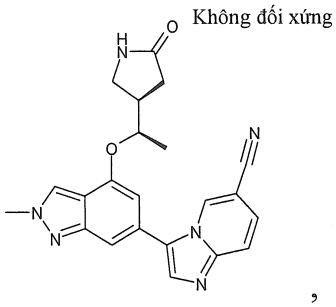
Không đối xứng ,

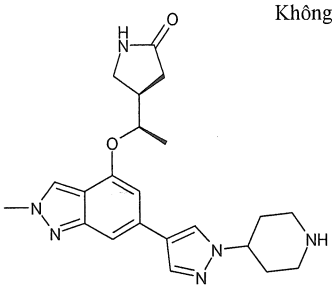
Không đối xứng ,

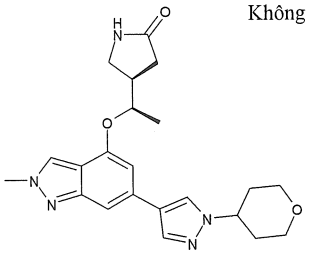
Không đối xứng ,

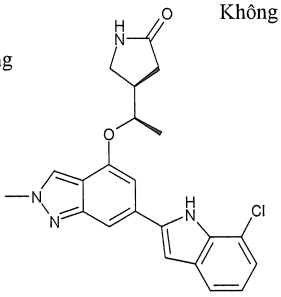
Không đối xứng  ,

Không đối xứng  ,

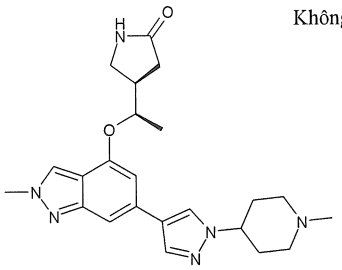
Không đối xứng  ,

Không đối xứng  ,

Không đối xứng  ,

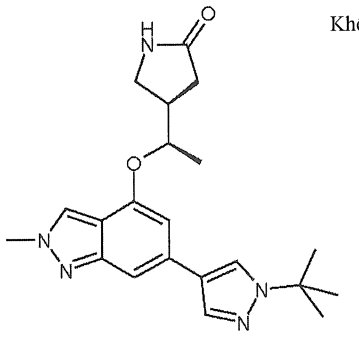
Không đối xứng 

và

Không đối xứng  ,

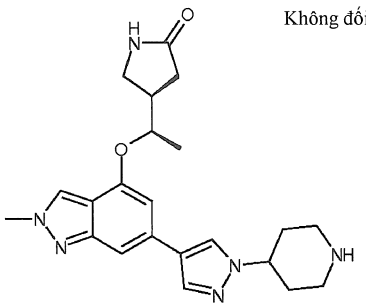
và muối dược dụng của các hợp chất nêu trên.

23. Hợp chất có công thức 1c hoặc có công thức 1c' theo điểm 17, trong đó hợp chất này là:

Không đối xứng  .

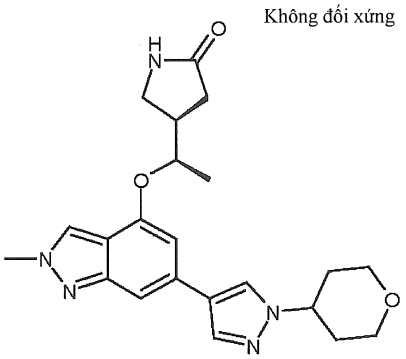
24. Hợp chất có công thức 1c hoặc có công thức 1c' theo điểm 17, trong đó hợp chất này là:

Không đối xứng



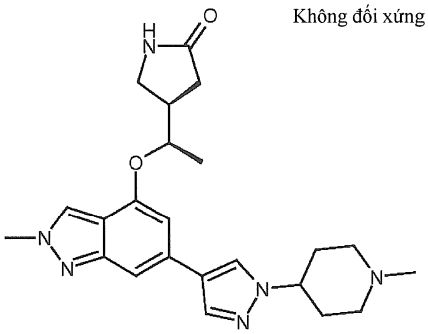
25. Hợp chất có công thức 1c hoặc có công thức 1c' theo điểm 17, trong đó hợp chất này là:

Không đối xứng



26. Hợp chất có công thức 1c hoặc có công thức 1c' theo điểm 17, trong đó hợp chất này là:

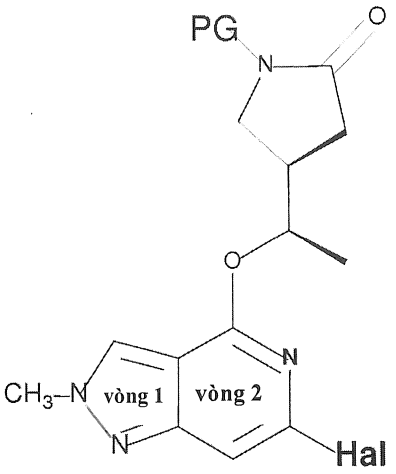
Không đối xứng



27. Muối dược dụng của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 23, 24, 25 hoặc 26.

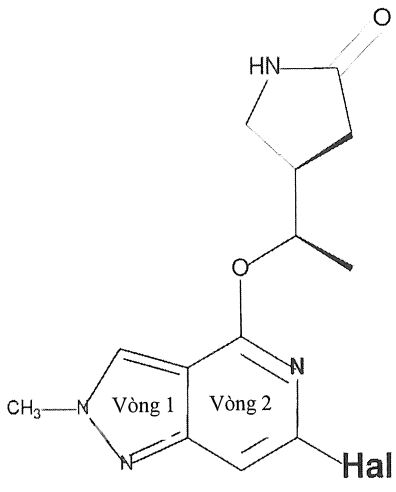
28. Hợp chất trung gian được chọn từ nhóm bao gồm:

hợp chất có công thức 6:



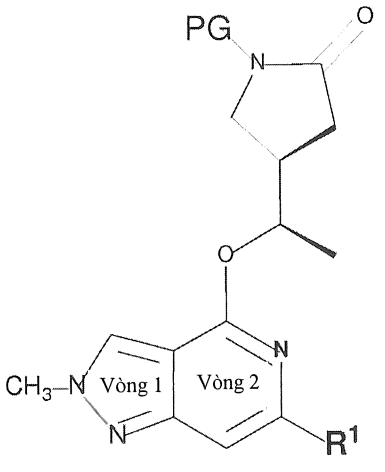
6,

hợp chất có công thức 7:



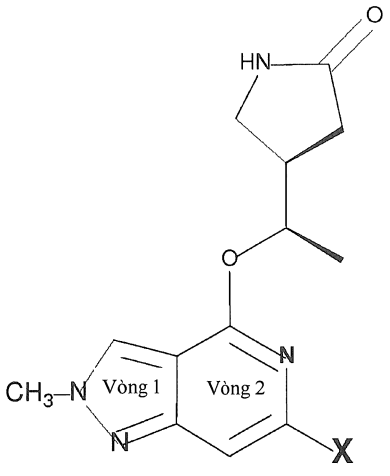
7,

hợp chất có công thức 8:



8,

và hợp chất có công thức 11:



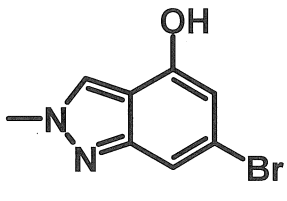
11

trong đó R^1 như được xác định trong điểm 1 và trong đó Hal là Cl hoặc Br,

và trong đó X là -$B(OH)_2$, pinacol este của axit boronic, -trifloborat hoặc -$SnBu_3$,

và trong đó PG là nhóm bảo vệ được chọn từ nhóm bao gồm benzyl, 1-phenyletyl, 1-(4-metoxyphenyl)etyl.

29. Hợp chất trung gian là hợp chất có công thức 10.2:



10.2.

30. Dược phẩm, khác biệt ở chỗ, dược phẩm này chứa một hoặc nhiều hợp chất theo theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 27 và tá dược dược dụng.

31. Dược phẩm, khác biệt ở chỗ, dược phẩm này chứa một hoặc nhiều hợp chất theo theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 27 kết hợp với một hoạt chất được chọn từ nhóm bao gồm các chất kháng cholin, chất hướng giao cảm betamimetic, corticosteroit, chất ức chế PDE4, chất ức chế EGFR, chất đối kháng LTD4, chất ức chế CCR3, chất ức chế iNOS, chất đối kháng CRTH2, chất ức chế enzym HMG-CoA reductaza và NSAID.