



(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)



1-0029115

(51)⁷ A01N 43/82; A61K 31/41

(13) B

(21) 1-2012-00886

(22) 03/09/2010

(86) PCT/US2010/002430 03/09/2010

(87) WO/2011/028288 10/03/2011

(30) 12/584,448 04/09/2009 US; 12/807,415 03/09/2010 US

(45) 25/08/2021 401

(43) 25/09/2012 294A

(73) TACTICAL THERAPEUTICS, INC (US)

99 Wall Street, 23rd Floor, New York, NY 10005, United States of America

(72) KARMAI, Rashida, A. (US).

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

(54) HỢP CHẤT 5-AMINO HOẶC AMINO 1,2,3-TRIAZOL ĐƯỢC THỂ Ở DẠNG ĐA HÌNH

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất 5-amino hoặc amino 1, 2, 3-triazol được thể ở dạng đa hình và dẫn xuất được thể của chúng, orotat của carboxyamidotriazol, chế phẩm chứa triazol và axit orotic ở tỷ lệ nằm trong khoảng 1:1 đến 1:4 (bazơ:axit) và quy trình an toàn hơn để điều chế chúng. Hợp chất này là hữu ích trong việc kiểm soát và điều trị các bệnh gồm, nhưng không giới hạn ở bệnh ung thư thể rắn, bệnh thoái hoá điểm vàng, bệnh vồng mạc, bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính, bệnh AIDS và bệnh dựa trên sự truyền tín hiệu bất thường. Các quy trình được cải tiến để điều chế chế phẩm orotat sử dụng nguyên liệu trung gian azit ổn định, hiệu quả và an toàn hơn trong việc tổng hợp dạng đa hình mới của carboxyamidotriazol.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất hóa học 5-amino hoặc amino 1, 2, 3-triazol được thể cũng như dẫn xuất thể của chúng (trong bản mô tả này được đề cập đến dưới dạng carboxyamidotriazol hoặc CAI), chế phẩm chứa 5-amino hoặc amino 1, 2, 3-triazol orotat được thể cũng như dẫn xuất được thể của chúng, (với tỷ lệ bazơ:axit đã được xác định, CTO), chế phẩm chứa 5-amino hoặc amino 1, 2, 3-triazol orotat được thể cũng như dẫn xuất được thể của chúng và axit orotic, (với tỷ lệ bazơ:axit đã được xác định, CAO) và quy trình an toàn hơn để điều chế chúng, bằng cách sử dụng nguyên liệu ổn định, hiệu quả hơn và an toàn hơn để tổng hợp vật liệu azit trung gian cần thiết trong con đường tổng hợp CAI và chế phẩm orotat CTO và CAO. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến hợp chất 5-amino hoặc amino 1, 2, 3-triazol được thể ở dạng đa hình cũng như dẫn xuất thể của chúng. Cụ thể hơn nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất 5-amino hoặc amino 1, 2, 3-triazol orotat được thể (CTO có tỷ lệ bazơ:axit tối ưu nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:4) cũng như chế phẩm chứa 5-amino hoặc amino 1, 2, 3-triazol được thể cũng như dẫn xuất thể của chúng và axit orotic (CAO) ở tỷ lệ bazơ:axit tối ưu nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:4, và sử dụng chúng trong việc kiểm soát và điều trị bệnh gồm, nhưng không giới hạn ở bệnh ung thư thể rắn, bệnh thoái hoá điểm vàng, bệnh vẩy nến, bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính, bệnh AIDS và bệnh dựa trên sự truyền tín hiệu và quá trình tăng sinh khác thường.

Tình trạng kỹ thuật theo sáng chế

Sáng chế thuộc lĩnh vực phát triển dạng đa hình mới của hợp chất 5-amino hoặc amino 1, 2, 3-triazol được thể (CAI) cũng như dẫn xuất được thể của chúng, của orotat của 5-amino hoặc amino 1, 2, 3-triazol được thể cũng như dẫn xuất được thể của chúng, và của chế phẩm chứa 5-amino hoặc amino 1, 2, 3-triazol được thể cũng như dẫn xuất thể của chúng và axit orotic (ở tỷ lệ tối ưu của bazơ: axit). Mục

đích là để phát triển dạng đa hình mới của hợp chất 5-amino hoặc amino 1, 2, 3-triazol được thể cũng như dẫn xuất thể của chúng, để cải thiện các tính chất hóa học, sinh học, dược động học và động học tính độc và cải thiện các đặc tính trị liệu, gồm, nhưng không giới hạn ở hoạt tính chống ung thư, hoạt tính chống di căn, sự truyền tín hiệu qua trung gian canxi, chất chống tạo mạch, chất kháng PI3, chất kháng COX2, sự chết tế bào theo chương trình, quá trình điều hòa giảm của protein BCR-ABL trong bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính, điều hòa sự phiên mã của HIV LTR hoặc đặc tính kháng VEGF1.

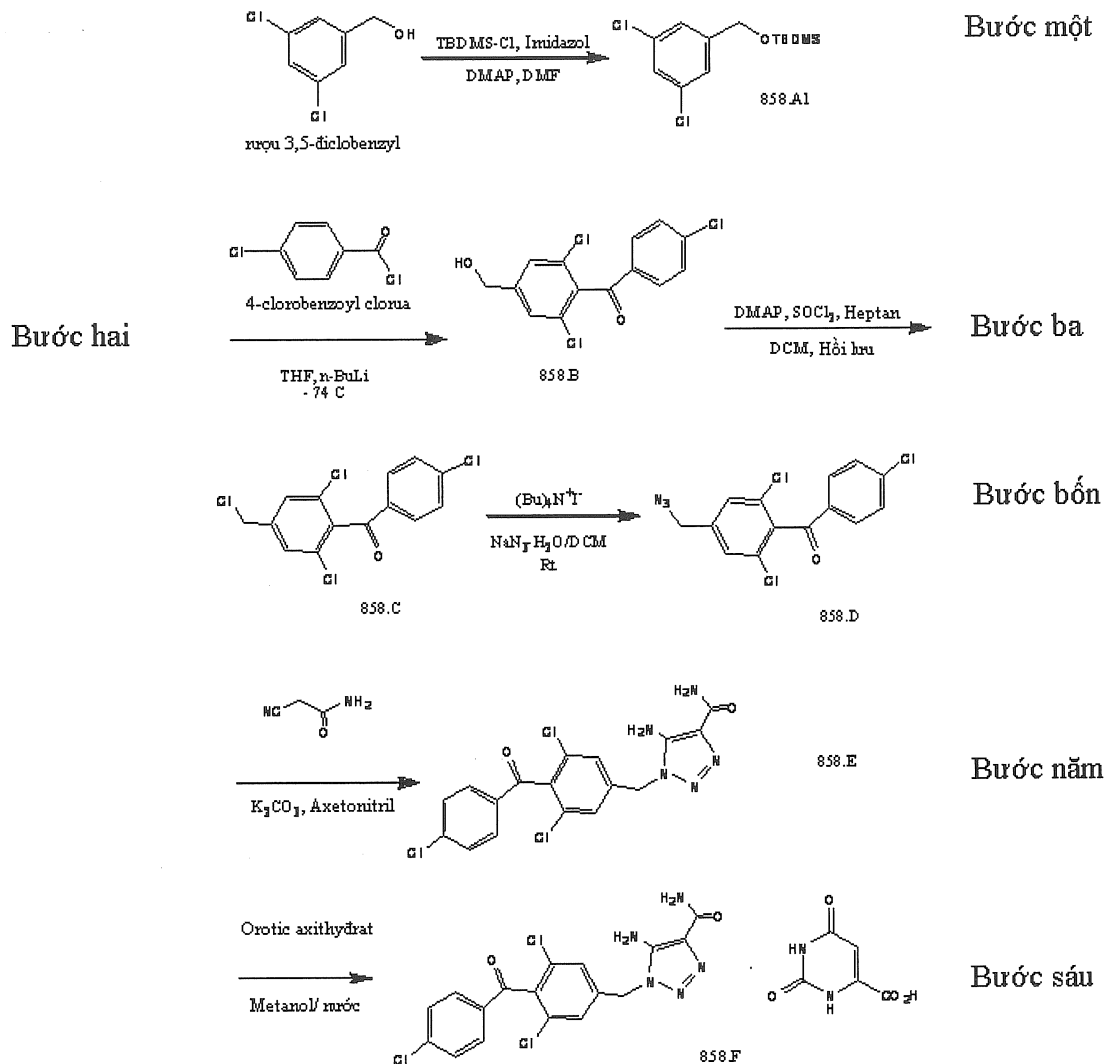
Vào năm 1986, hợp chất 5-amino hoặc amino 1,2,3-triazol được thể cũng như dẫn xuất được thể của chúng được chứng tỏ là có hoạt tính kháng vi khuẩn hình cầu. Patent Mỹ số 4,590,201, được cấp cho R.J. Bochis et al., 1986, bộc lộ phương pháp điều chế 5-amino-1-(4-[4-clobenzoyl]-3,5-điclobenzyl)-1,2,3-triazol-4 carboxamit (L651582 hoặc CAI) bao gồm việc sử dụng natri azit để tổng hợp một hợp chất trung gian thiết yếu trong con đường này, 3,5-điclo-4-(4-clobenzoyl)benzyl azit. Sau đó, L651582 hoặc CAI được chứng tỏ là ức chế các con đường truyền tín hiệu được chọn bao gồm con đường chứa dòng canxi chảy vào, giải phóng axit arachidonic và tạo thành inositol phosphat. Patent Mỹ số 5,359,078, được cấp cho E. C. Kohn et al, 1994. “L651582” như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ L651582, CAI, Carboxyamidotriazol, NSC 609974 hoặc 99519-84-3 được bộc lộ trong tình trạng kỹ thuật.

Patent Mỹ số 5,912,346 được cấp cho F. Wehrmann, 1999 sau đó bộc lộ muối vô cơ và hữu cơ của L651582, và cụ thể là bộc lộ quy trình điều chế muối orotat của L651582. L651582 được điều chế bằng quy trình được mô tả trong patent Mỹ số 4,590,201. L651582: Orotat ở tỷ lệ 2:1 (bazơ:axit) đặc trưng ở proton NMR và có nhiệt độ nóng chảy nằm trong khoảng từ 234 đến 235°C. Như được nêu trên đây, việc tổng hợp hợp chất trung gian 3-(4-clobenzoyl)-4-clobenzyl azit được tiến hành bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 3-(4-clobenzoyl)-4-clobenzoyl bromua và natri azit trong etanol. Patent Mỹ số 5,912,346 bộc lộ hoạt tính kháng khối u được cải thiện của L651582 Orotat (CAI Orotat, bazơ:axit, 2:1) so với hoạt tính kháng khối u của liều dùng tương đương của L651582 trong mô

hình ung thư tuyến tiền liệt Dunning R-3227-AT-1 không phụ thuộc androgen ở chuột thường.

Carboxyamidotriazol, L651582, CAI, NSC 609974, hoặc 99519-84-3, chất ức chế sự truyền tín hiệu qua canxi, là một trong số các thuốc chống ung thư ức chế tín hiệu kim hãm tế bào đầu tiên được phát hiện. Nó được thử nghiệm ở bệnh nhân bị mắc bệnh ung thư thể rắn trong các thử nghiệm Pha I, Pha II và Pha III ở Viện Ung thư Quốc gia. Tuy nhiên, NCI làm ngừng sự phát triển của L651582 bởi vì nó không chứng tỏ được hiệu quả trong thử nghiệm ở người và/hoặc bị gây ảnh hưởng bởi tính sinh khả dụng kém, độc tính dạ dày-ruột cực mạnh, độc tính thần kinh và các vấn đề về khả năng dung nạp mà ngăn cản liều dùng tối ưu để đạt được hiệu quả trị liệu. Viên nang chứa chế phẩm được micron hóa của L651582 trong PEG-400 được sử dụng trong nghiên cứu lâm sàng để cải thiện tính sinh khả dụng của thuốc. Kohn EC et al., *Clinical Cancer Res* 7:1600-1609 (2001); Bauer KS et al., *Clinical Cancer Res* 5: 2324-2329 (1999); Berlin J et al., *J Clin Onc* 15: 781-789 (1997); Berlin J et al., *Clinical Cancer res* 8: 86-94 (2002); Yasui H et al., *J Biol Chem* 45:28762-28770 (1997); Alessandro R et al., *J Cell Physiol* 215: 111-121 (2008).

Do vậy, L651582 Orotat (bazo:axit 2:1) được bộc lộ trong patent Mỹ số 5,912,346, thể hiện con đường tiềm năng để tận dụng loại thuốc đầy hứa hẹn L651582 này, bằng cách cải thiện hiệu quả của nó, dựa trên các nghiên cứu tiền lâm sàng. Tuy nhiên, các vấn đề gặp phải trong việc tăng quy mô của quy trình điều chế L651582 Orotat (tỷ lệ 2:1) ở lượng lớn, theo phương pháp được bộc lộ trong patent Mỹ số 5,912,346.



Đối với việc sử dụng axit orotic trong việc làm tăng tác dụng giảm đau của thuốc, patent Mỹ số 4,061,741, cấp cho Wawretschek W et al, 1977, mô tả việc sử dụng dextropropoxyphen-HCl, laevopropoxyphen-HCl, hoặc natri salixilat kết hợp với cholin orotat, và kết luận là chế phẩm thuốc kết hợp với cholin orotat cho hiệu quả tốt nhất. Rõ ràng là, tình trạng kỹ thuật đưa ra các hướng dẫn trái ngược về tỷ lệ và bản chất hóa học của việc liên kết axit orotic với hợp chất hóa học.

Sơ đồ tổng hợp được bộc lộ trong tình trạng kỹ thuật đối với L651582 orotat được thể hiện trong sơ đồ phản ứng I trên đây. 858 là ký hiệu sản phẩm, ví dụ từ 858A đến 858D thể hiện các sản phẩm trung gian. 858E thể hiện carboxyamidotriazol (CAI). 858F thể hiện carboxyamidotriazol: axit orotic hoặc carboxyamidotriazol:orotat, hoặc CTO như được xác định trong bản mô tả này.

Chỉ dẫn trong tình trạng kỹ thuật gợi ý việc sử dụng cholin orotat kết hợp với thuốc là phương án được ưu tiên. Đáng tiếc là, điều này không giải quyết các vấn đề gặp phải trong sáng chế về việc tăng quy mô sản xuất CTO để phát triển lâm sàng. Nó không rõ ràng rằng tỷ lệ bazơ: axit trong L651582 orotat (2:1) có phải là cấu trúc hóa học tối ưu đối với thuốc hay không. Ngoài ra, cũng gặp phải các vấn đề khi tăng quy mô sản xuất L651582 orotat (2:1) để sản xuất các lượng lớn. Một số ít nhà sản xuất có thiết bị và nhà máy cần thiết để xử lý lượng lớn natri azit, và các nhà thầu có nhà máy tính phí dịch vụ lớn.

Sau khi bảo vệ nhóm rượu trong rượu 3,5-điclobenzyl, là bước TBDMS ete (bước 1), ete được cho phản ứng với 4 clobenzoyl clorua để tạo thành benzophen được thế (bước 2). Benzophen được xử lý bằng thionyl clorua (bước 3) và sau đó bằng natri azit (bước 4) để tạo thành 3,5-điclo-4-(4-clobenzoyl)benzyl azit. Phản ứng của azit này với xyanoaxetamit tạo ra L651582 (bước 5). Phản ứng của L651582 với axit orotic tạo thành L651582 orotat (2:1) (bước 6).

Việc sử dụng natri azit trong quy trình trên đây ở bước 4 là điều trở ngại đáng kể đối với việc tăng quy mô sản xuất L651582 orotat ở lượng lớn. Việc xử lý lượng lớn natri azit phải được thực hiện trong thiết bị phản ứng nhạy áp suất đặc biệt vì natri azit là nguyên liệu nguy hiểm có hàm lượng năng lượng cao. Bộ phận chứa đặc biệt cần để xử lý natri azit thường làm tăng chi phí sản xuất bởi vì chỉ có ít nhà sản xuất thuốc có khả năng tăng quy mô của quy trình lên lượng lớn thuốc. Đó là do natri azit chất hóa học có khả năng gây chết, tác động nhanh mà tồn tại dưới dạng chất rắn màu trắng không mùi. Khi được trộn với nước hoặc axit, natri azit biến đổi nhanh thành khí độc có mùi hăng. Nó cũng biến đổi thành khí độc khi tiếp xúc với kim loại rắn. Những người sống sót khi bị nhiễm độc natri azit nghiêm trọng có thể tổn hại tim và não và Trung tâm Kiểm soát và Ngăn ngừa Bệnh khuyến các nạn nhân nên gọi đến đường dây nóng của họ ngay lập tức. (CDC - Facts About Sodium Azide, 2009). Rõ ràng là, cần phải phát triển quy trình an toàn hơn, mới, chấp nhận được và hiệu quả để điều chế L651582 orotat mà không sử dụng natri azit. Việc đặt giá cạnh tranh ở chi phí chấp nhận được là điều không thể bởi vì natri azit (Bước 4) cần để điều chế 3,5-điclo-4-(4-clobenzoyl)benzyl azit,

hợp chất trung gian, trong con đường tổng hợp L651582 orotat, như được thể hiện trên đây. Do vậy cần phát triển quy trình thay thế, an toàn hơn và hiệu quả hơn để điều chế thuốc orotat có cấu hình hóa học và tỷ lệ bazơ:axit tối ưu. Sáng chế nhằm khắc phục các trở ngại này.

Mặc dù L651582 Orotat đã được chứng minh là có hoạt tính kháng khối u cao hơn đáng kể trong mô hình chuột nhất ung thư tuyến tiền liệt (patent Mỹ số 5,912,346), nhưng không có chỉ dẫn hay gợi ý nào về việc các tính chất hóa học, dược lý và sinh học của L651582 Orotat ở tỷ lệ bazơ:axit 2:1 là tối ưu hay không. Rõ ràng là, cần phải phát triển dạng đa hình mới của CAI và hợp chất orotat của CAI mà mang lại các tính chất hóa học, sinh học, dược lý, trị liệu và động học tính độc tối ưu để chứng minh sự phát triển lâm sàng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Như vậy, mục đích đầu tiên của sáng chế là phát triển chế phẩm orotat của CAI (trong đó tỷ lệ bazơ:axit nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:4) có hiệu lực được cải thiện mà liên quan đến tính sinh khả dụng của nó, mà nói cách khác là phụ thuộc vào khả năng hòa tan của nó trong thể dịch của người.

Một mục đích khác của sáng chế là phát triển quy trình an toàn hơn và hiệu quả hơn về mặt chi phí để sản xuất các lượng lớn CAI, CTO (dưới dạng Orotat của CAI) và CAO (dưới dạng chế phẩm của CAI được trộn với axit orotic).

Mục đích quan trọng của sáng chế là tạo ra CAI an toàn hơn bằng cách sử dụng các thành phần an toàn hơn và ít độc hơn để sản xuất các sản phẩm trung gian thay vì sử dụng natri azit hoặc kali azit mà có độ độc cao ở nồng độ cực thấp. CAI được sản xuất bằng các quy trình được bộc lộ trong tình trạng kỹ thuật đã được phát hiện ra là gây ra độc tính thần kinh và độc tính dạ dày nghiêm trọng ở bệnh nhân. Do vậy, quan trọng là việc sử dụng các thành phần an toàn hơn và quy trình được cải thiện để sản xuất cũng dẫn đến việc sản xuất dạng đa hình mới của CAI và chế phẩm orotat của nó.

Đối tượng thích hợp của các tài liệu tham khảo trên đây được đưa cụ thể vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ.

Để khắc phục các trở ngại vốn có trong tình trạng kỹ thuật, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa hợp chất 5-amino hoặc amino 1,2,3-triazol được thể ở các dạng đa hình cũng như dẫn xuất được thể của chúng (trong bản mô tả này gọi là carboxyamidotriazol hoặc CAI); chế phẩm chứa 5-amino hoặc amino 1, 2, 3-triazol orotat được thể cũng như dẫn xuất được thể của chúng, (với tỷ lệ bazơ:axit đã được xác định, CTO) ; và chế phẩm chứa 5-amino hoặc amino 1, 2, 3-triazol orotat được thể cũng như dẫn xuất được thể của chúng và axit orotic, (với tỷ lệ bazơ:axit đã được xác định, CAO).

Sáng chế đề xuất quy trình an toàn hơn để điều chế chúng, bằng cách sử dụng nguyên liệu ổn định, hiệu quả hơn và an toàn hơn để tổng hợp nguyên liệu azit trung gian cần thiết trong con đường tổng hợp CAI và chế phẩm orotat CTO và CAO.

Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến dạng hợp chất 5-amino hoặc amino 1, 2, 3-triazol được thể (CAI) ở dạng đa hình cũng như dẫn xuất thể của chúng. CAI có mặt ở một số dạng đa hình, gồm, nhưng không giới hạn ở dạng 1 hoặc dạng 2.

Sáng chế đề cập cụ thể hơn nữa đến hợp chất 5-amino hoặc amino 1, 2, 3-triazol orotat được thể (CTO với tỷ lệ bazơ:axit tối ưu nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:4) cũng như chế phẩm chứa hợp chất 5-amino hoặc amino 1, 2, 3-triazol được thể cũng như dẫn xuất thể của chúng và axit orotic (CAO) ở tỷ lệ bazơ:axit tối ưu, orotat (CTO) cũng như dẫn xuất được thể của chúng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế nguyên liệu azit trung gian cần thiết trong con đường tổng hợp bằng cách sử dụng nguyên liệu ổn định, an toàn hơn và có thể chấp nhận được về mặt chi phí, gồm nhưng không giới hạn ở diphenylphosphoryl azit hoặc trimetyl silyl azit, TMSN_3 , thay cho natri azit hoặc kali azit.

Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến hợp chất 5-amino hoặc amino 1,2,3-triazol được thể ở dạng đa hình cũng như dẫn xuất được thể của chúng, dẫn xuất orotat của chúng (CTO) (tỷ số bazơ:axit nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:4) và sử dụng chúng trong việc điều trị bệnh gồm, nhưng không giới hạn ở bệnh ung thư thể rắn,

bệnh thoái hoá điểm vàng, bệnh vồng mạc, bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính, bệnh AIDS và bệnh dựa trên các con đường truyền tín hiệu và quá trình tăng sinh khác thường như chất phong bế kênh canxi không phụ thuộc điện thế, PI3, COX2, BCR-ABL, sự chết tế bào theo chương trình, sự phiên mã HIV LTR hoặc VEGF1.

Xét thấy tình trạng nêu trên trong lĩnh vực, sáng chế đề xuất dẫn xuất orotat của 5-amino hoặc amino 1,2,3-triazol được thể hoặc carboxyamidotriazol orotat mới (CTO) chứa ở trong gốc hữu cơ hóa học mà làm tăng tính sinh khả dụng của chúng, phân phối tới đích, hiệu quả kháng khối u và làm giảm độc tính. Cụ thể, một nhóm carboxyamidotriazol orotat (CTO) có liên kết ion theo tỷ lệ nằm trong khoảng từ khoảng 1:1 đến 1:4 (triazol:axit orotic) tạo thành hợp chất mới theo sáng chế.

Ngoài ra, chế phẩm chứa hợp chất 5-amino hoặc amino 1, 2, 3-triazol được thể (CAI) cũng như dẫn xuất được thể của chúng, và axit orotic, (với tỷ lệ bazơ:axit đã được xác định, từ 1:1 đến 1: 4, CAO).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất trung gian azit 3,5-điclo-4-(4-clobenzoyl)benzyl azit mà không sử dụng natri azit, mà thay vào đó sử dụng diphenylphosphoryl azit (DPPA) hoặc TMN₃ hoặc chất tương đương azit an toàn hơn. DPPA an toàn hơn đáng kể so với natri azit và đã được sử dụng để chuyển hóa rượu trực tiếp thành azit, và do vậy, bỏ qua bước (bước 3 trong Sơ đồ nêu trên đây) trong con đường tổng hợp CTO.

Một mục đích khác của sáng chế là để làm tăng tính sinh khả dụng của CTO khi cấp qua đường miệng hoặc bằng các đường khác, ở người và động vật có vú khác và cải thiện sự phân phối CTO đến đích, ví dụ, bằng cách cải thiện mức độ hấp thu, sự phân phối và vận chuyển qua các mô, hàng rào máu não và phức hợp màng mạch vồng mạc.

Một mục đích khác nữa của sáng chế là làm giảm độc tính của CTO và các hợp chất liên quan khi được dùng dưới dạng muối orotat bằng cách làm tăng độ thanh thải của thuốc khỏi máu, mô và cơ quan.

Sáng chế có thể còn được sử dụng để làm giảm sự tương tác thuốc và các tác dụng phụ khi CTO hoặc CAI kết hợp với axit orotic (CAO) được cấp dưới dạng

chế phẩm.

Một mục đích khác của sáng chế là đề xuất chế phẩm chứa CTO để điều trị khối u ở người, và đặc biệt là, khối u gốc hoặc di căn, bệnh có liên quan đến sự tạo mạch mới như bệnh thoái hoá điểm vàng, bệnh vồng mạc, bệnh vồng mạc tiểu đường, bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính, bệnh AIDS và bệnh dựa trên các con đường truyền tín hiệu và quá trình tăng sinh khác thường như chất phong bế kênh canxi không phụ thuộc điện thế, PI3, COX2, BCR-ABL, sự chết tế bào theo chương trình, sự phiên mã HIV LTR hoặc VEGF1, và làm giảm tác dụng thứ cấp gây độc của thuốc bằng cách làm giảm hàm lượng thuốc trong các mô không ung thư mà là đích mẫn cảm của độc tính thuốc, nằm trong khoảng từ 10% đến 100% so với việc dùng L651582 hoặc CAI.

Phương án được ưu tiên theo sáng chế bao gồm CTO ở tỷ lệ 1:1, bazơ:axit, phương án được ưu tiên hơn ở tỷ lệ 1:2 và phương án được ưu tiên nhất theo sáng chế bao gồm chế phẩm chứa CTO (ở tỷ lệ khoảng 0,7:1,3) được điều chế bằng quy trình mới theo sáng chế, để điều trị bệnh gồm, nhưng không giới hạn ở bệnh ung thư thể rắn, bệnh thoái hoá điểm vàng, bệnh vồng mạc, bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính và quá trình điều biến con đường truyền tín hiệu, như PI3, COX2, BCR-ABL, STATS, CrkL, sự chết tế bào theo chương trình, sự phiên mã HIV LTR, VEGF1 hoặc các con đường khác.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 minh họa cấu trúc của CTO bằng NMR dưới dạng CAI:Axít orotic hoặc CAI:Orotat, của mẫu CTO J02642 có dạng đa hình dạng 1 hoặc kiểu 1 của CAI.

Fig. 2 minh họa cấu trúc của CTO bằng NMR dưới dạng CAI:Axít orotic hoặc CAI:Orotat, của mẫu CTO J02643 có dạng đa hình dạng 2 hoặc kiểu 2 của CAI.

Fig. 3 minh họa đồ thị nhiễu xạ độ phân giải cao của mẫu CTO J02642 có dạng đa hình dạng 1 hoặc kiểu 1 của CAI.

Fig. 4 minh họa đồ thị nhiễu xạ độ phân giải cao của mẫu CTO J02643 có

dạng đa hình dạng 2 hoặc kiểu 2 của CAI.

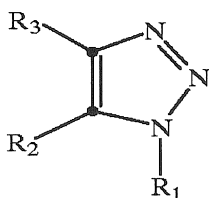
Fig. 5 minh họa FT-IR của mẫu CTO J02642 có dạng đa hình dạng 1 hoặc kiểu 1 của CAI.

Fig. 6 minh họa FT-IR của mẫu CTO J02643 có dạng đa hình dạng 2 hoặc kiểu 2 của CAI.

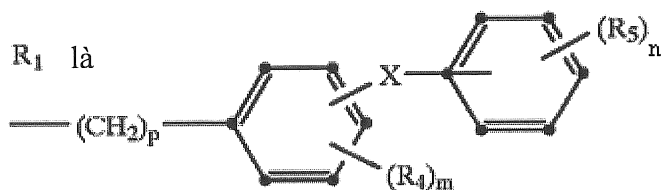
Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất 5-amino hoặc amino 1,2,3-triazol được thể ở dạng đa hình mới hoặc amino 1, 2, 3-triazol (CAI) được thể của chúng được điều chế bằng quy trình mới và bao gồm nhóm các hợp chất có công thức I. Dạng đa hình mới của CAI gồm, nhưng không giới hạn ở dạng 1 hoặc dạng 2 như được xác định bằng các kỹ thuật như NMR, DSC, FT-IR và XRD.

Công thức I



trong đó R_1 có công thức II, trong đó,



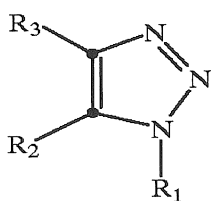
trong đó p nằm trong khoảng từ 0 đến 2; m nằm trong khoảng từ 0 đến 4; và n nằm trong khoảng từ 0 đến 5; X là O, S, SO, SO₂, CO, CHCN, CH₂ hoặc C=NR₆, trong đó R_6 là hydro, alkyl bậc thấp, hydroxy, alkoxy bậc thấp, amino, alkylamino bậc

thấp, alkylamino bậc thấp hai lần hoặc xyano; và, R_4 và R_5 độc lập là halogen (F, Cl, Br), xyano, triflometyl, alkanoyl bậc thấp, nitro, alkyl bậc thấp, alkoxy bậc thấp, carboxy, carbalkoxy bậc thấp, triflometoxy, axetamido, alkylthio bậc thấp, alkylsulfinyl bậc thấp, alkylsulfonyl bậc thấp, tricloviny, triflometylthio, triflometylsulfinyl, hoặc triflometylsulfonyl; R_2 là amino, alkylamino bậc thấp một lần hoặc hai lần, axetamido, axetimido, ureido, formamido, formimido hoặc guanidino; và R_3 là carbamoyl, xyano, carbazoyl, amidino hoặc N-hydroxycarbamoyl; trong đó alkyl bậc thấp, alkyl bậc thấp chứa, alkoxy bậc thấp và nhóm alkanoyl bậc thấp chứa từ 1 tới 3 nguyên tử cacbon.

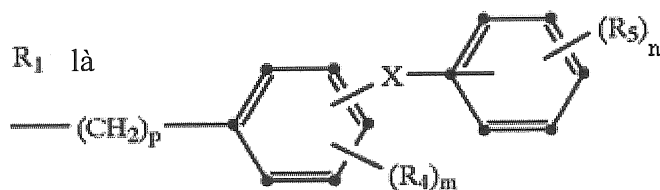
Hợp chất 5-amino hoặc amino 1,2,3-triazol được thể được cho phản ứng với axit orotic, để tạo thành hợp chất orotat của hợp chất 5-amino hoặc amino 1,2,3-triazol được thể ở tỷ lệ nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:4 (bazo: axit) bằng quy trình được cải thiện và an toàn hơn theo sáng chế để tạo thành CTO để sử dụng theo các phương pháp của sáng chế.

Dạng đa hình mới của CAI còn được cho phản ứng với axit orotic để tạo thành hợp chất orotat thuộc nhóm hợp chất có công thức II:

Công thức II



trong đó axit orotic được liên kết ion với R_2 ,



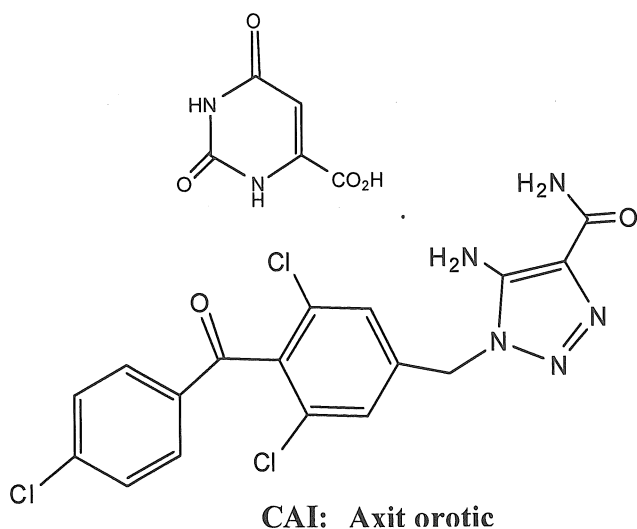
trong đó p nằm trong khoảng từ 0 đến 2; m nằm trong khoảng từ 0 đến 4; và n nằm trong khoảng từ 0 đến 5; X là O, S, SO, SO₂, CO, CHCN, CH₂ hoặc C=NR₆, trong đó R₆ là hydro, alkyl bậc thấp, hydroxy, alkoxy bậc thấp, amino, alkylamino bậc thấp, alkylamino bậc thấp hai lần hoặc xyano; và, R₄ và R₅ độc lập là halogen (F, Cl, Br), xyano, triflometyl, alkanoyl bậc thấp, nitro, alkyl bậc thấp, alkoxy bậc thấp, carboxy, carbalkoxy bậc thấp, triflometoxy, axetamido, alkylthio bậc thấp, alkylsulfinyl bậc thấp, alkylsulfonyl bậc thấp, tricloviny, triflometylthio, triflometylsulfinyl, hoặc triflometylsulfonyl; R₂ là amino, alkylamino bậc thấp một lần hoặc hai lần, axetamido, axetimido, ureido, formamido, formimido hoặc guanidino; và R₃ là carbamoyl, xyano, carbazoyl, amidino hoặc N-hydroxycarbamoyl; trong đó alkyl bậc thấp, alkyl bậc thấp chứa, alkoxy bậc thấp và nhóm alkanoyl bậc thấp có chứa từ 1 tới 3 nguyên tử cacbon.

Phương án được ưu tiên về “CTO” như được xác định trong bản mô tả này, có công thức thực nghiệm là C₂₂H₁₆Cl₃N₇O₆, khối lượng phân tử là 580,76. Hai điểm nóng chảy chuyển tiếp ở 201°C và 236°C. CTO bao gồm dạng đa hình mới của CAI được liên kết ion với axit orotic. CAI có nhiều dạng đa hình, gồm, nhưng không giới hạn ở dạng 1 (kiểu 1) hoặc dạng 2 (kiểu 2). Hai phương án về CTO có các điểm nóng chảy chuyển tiếp khác nhau, ví dụ, CTO (dạng 1, kiểu 1) có nhiệt độ nóng chảy ở khoảng 136°C, 194°C và 235°C; và CTO (dạng 2, kiểu 2) có nhiệt độ nóng chảy ở khoảng 137°C và 234°C. Hai phương án về CTO có phổ ¹H NMR phù hợp với cấu trúc CAI:axit orotic (lần lượt trên Fig.1 và Fig. 2) và kiểu FT-IR phù hợp với dạng 1 và dạng 2 (lần lượt trên Fig. 3 và Fig.4). CTO là tinh thể như được thể hiện bằng mẫu nhiễu xạ bột tia x đối với dạng 1 và dạng 2 (lần lượt trên Fig. 5 và Fig. 6).

Tên hóa học của phương án được ưu tiên về CTO gồm:

5-amino-1-(4-(4-clobenzoyl)-3,5-điclobenzyl)- 1,2,3-triazol-4-carboxamit, hợp chất với axit orotic; 5-amino-1-(3,5-điclo-4-(4-clobenzoyl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit, hợp chất với axit orotic; và 5-amino-1-{[3,5-điclo-4-(4-clobenzoyl)phenyl]metyl}-1H,1,2,3-triazol-4-carboxamit, hợp chất với axit orotic.

Cụ thể hơn, cấu trúc hóa học của các dạng đa hình của CTO là:



Phương án bổ sung gồm chế phẩm chứa các dạng đa hình khác nhau của CAI và axit orotic (CAO). Dạng đa hình mới của 5-amino hoặc amino 1,2,3-triazol được thể (CAI) hoặc 5-amino hoặc amino 1,2,3-triazol được thể được trộn với axit orotic nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:4 (bazơ: axit) để tạo ra chế phẩm chứa CAO để sử dụng theo các phương pháp của sáng chế.

Quy trình mới:

Quy trình mới theo sáng chế trong đó hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế được thể hiện trong Sơ đồ phản ứng II dưới đây theo năm (5) bước. Cụ thể hơn, quy trình mới sử dụng diphenylphosphoryl azit để phản ứng với hợp chất trung gian 858.B ở bước 3 thay vì với natri azit. Nó bỏ qua bước 3 trong tình trạng kỹ thuật để tạo ra hợp chất trung gian 858.C. Xem Sơ đồ I trên đây (sáu bước). Các quy trình chi tiết được mô tả trong các ví dụ. Từ 858.A đến 858.F là các sản phẩm trung gian và CTO như được tóm tắt dưới đây:

858.A là t-Butyldimetylsilyl-3,5-điclobenzyl ete.

858.B là rượu 3,5-điclo-4-(4-clobenzoyl)benzyl.

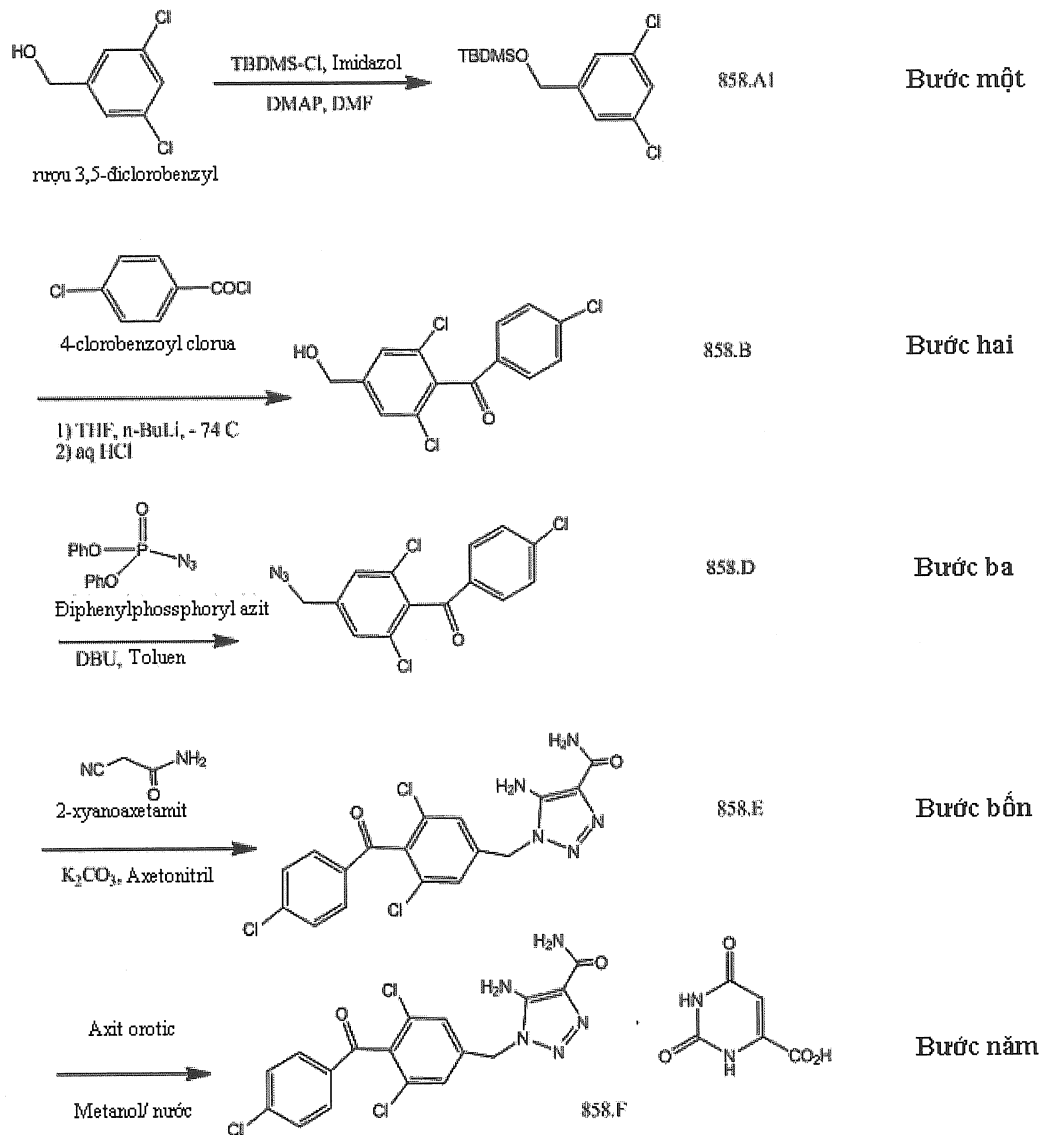
858.C là 3,5-điclo-4-(4'-clobenzoyl)benzyl clorua.

858.D là 3,5-điclo-4-(4'-clobenzoyl)benzyl azit.

858.E là 5-amino-1-(4-(4-clobenzoyl)-3,5-điclobenzyl)-1,2,3-triazol-4-carboxamit.

858.F là 5-amino-1-(4-(4-clobenzoyl)-3,5-điclobenzyl)-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

hợp chất với axit orotic, (CAI:Axit orotic)(CAI:Orotat) (CTO).



Quan trọng là, đã quan sát thấy rằng các dạng đa hình khác nhau của CAI, CTO và CAO được sản xuất bằng quy trình trên đây thể hiện các tổn thương và độc tính dạ dày ít hơn ở loài gặm nhấm so với CAI mà được tổng hợp bằng các quy trình được bộc lộ trong tình trạng kỹ thuật. Điều này có thể có liên quan đến việc không sử dụng các thành phần độc như natri azit hoặc kali azit.

Quy trình mới cũng dẫn đến việc sản xuất dạng đa hình mới của CAI, CTO và CAO. Như vậy, hợp chất theo sáng chế gồm các phân tử kết tinh thành nhiều cấu trúc tinh thể khác nhau và thể hiện các tính chất hóa học khác nhau của các dạng đa hình khác nhau của CAI như được xác định bằng các kỹ thuật như NMR,

DSC, FT-IR và XRDP (các hình vẽ từ Fig. 1 đến Fig. 6).

Liều lượng và chế phẩm

5-amino hoặc amino 1, 2, 3-triazol được thể cũng như dẫn xuất thể của chúng được sản xuất thành các dạng đa hình khác nhau có các tính chất hóa học và sinh học mà khắc phục được các nhược điểm của CAI được sản xuất bằng các quy trình được bộc lộ trong tình trạng kỹ thuật.

Ngoài ra, 5-amino hoặc amino 1,2,3-triazol được thể cũng như dẫn xuất thể được cho phản ứng hóa học với axit orotic để tạo ra orotat (CTO) ở tỷ lệ nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:4 (bazo:axit), có tính sinh khả dụng, các tính chất được động học, an toàn và hiệu lực duy nhất.

Phương án khác bao gồm các dạng đa hình của 5-amino hoặc amino 1, 2, 3-triazol được thể cũng như dẫn xuất thể của chúng, được trộn với axit orotic, ở tỷ lệ nằm trong khoảng 1:1 đến 1:4 (bazo: axit) để tạo thành chế phẩm của CAI và axit orotic (CAO).

Dược phẩm và chế phẩm trên đây có thể được bào chế thành dược phẩm để sử dụng cho động vật có vú để ngăn ngừa và điều trị khối u gốc và di căn, bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính, bệnh thoái hoá điểm vàng, bệnh màng lưới và các bệnh tăng sinh tế bào khác. Nhiều hợp chất triazol orotat có thể được tạo ra dưới dạng muối axit hữu cơ trực tiếp hoặc với các ion trái dấu tương thích về mặt dược học, dạng mà chúng chỉ hòa tan trong nước. Muối có xu hướng hòa tan trong nước hoặc dung môi proton khác hơn là dạng bazo tự do tương ứng. Hợp chất trị liệu hoặc dược phẩm có thể được sử dụng qua đường tĩnh mạch, trong bụng, dưới da, trong màng nhầy, trong não tủy, qua đường miệng, qua trực tràng, khu trú, hoặc bằng sol khí.

Chế phẩm thích hợp để sử dụng qua đường miệng gồm chế phẩm bột rắn, dung dịch lỏng của hoạt chất được hòa tan trong chất pha loãng như nước muối, nước hoặc PEG 400; viên nang hoặc viên nén, mỗi chất pha loãng chứa lượng định trước của hoạt chất dưới dạng rắn, bột, hạt hoặc gelatin; hỗn dịch trong môi trường thích hợp; và nhũ tương.

Chế phẩm thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa gồm dung dịch vô trùng đẳng trương chứa nước và không chứa nước, mà có chứa chất đệm, chất chống oxy hóa và chất bảo quản. Chế phẩm có thể ở trong vật chứa được bịt kín liều đơn vị hoặc đa liều.

Liều lượng cho bệnh nhân để sử dụng CTO qua đường miệng nằm trong khoảng từ 0,25 đến 500 mg/ngày, thường là nằm trong khoảng từ 25 đến 100 mg/ngày, và thường là nằm trong khoảng từ 50 đến 400 mg/ngày. Như nêu trong thuật ngữ về thể trọng của bệnh nhân, liều lượng bình thường nằm trong khoảng từ 0,005 đến 10 mg/kg/ngày, thường là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 2,0 mg/kg/ngày, thường là nằm trong khoảng từ 1,0 đến 8,0 mg/kg/ngày. Như nêu trong thuật ngữ về diện tích bề mặt cơ thể của bệnh nhân, liều lượng bình thường nằm trong khoảng từ 0,1 đến 300 mg/m²/ngày, thường là nằm trong khoảng từ 20 đến 250 mg/m²/ngày, thường là nằm trong khoảng từ 25 đến 50 mg/m²/ngày. Lượng và khoảng cách liều lượng có thể được điều chỉnh cụ thể để tạo thành hàm lượng trong huyết tương của gốc hoạt tính mà là đủ để duy trì hiệu quả chống tăng sinh, chống di căn, hiệu quả chống tạo mạch hoặc tác dụng trị liệu khác ở các bệnh dựa trên sự truyền tín hiệu và quá trình tăng sinh khác thường.

Liều lượng có thể được điều chỉnh phụ thuộc vào đường dùng, ví dụ để dùng qua tĩnh mạch, để ngửi/khí dung, để dùng trực tiếp trong màng bụng hoặc dưới da, để dùng khu trú hoặc trong não tủy.

Nhiều hệ phân phối đối với hợp chất được có thể được sử dụng, gồm, nhưng không giới hạn ở, liposom, hạt nano, hỗn dịch và nhũ tương. Dược phẩm cũng có thể chứa chất mang hoặc tá dược pha rắn hoặc gel thích hợp. Ví dụ về chất mang hoặc tá dược này gồm, nhưng không giới hạn ở, canxi cacbonat, canxi phosphat, các đường khác nhau, tinh bột, dẫn xuất xenluloza, gelatin, và polyme như polyetylen glycol.

Ngoài ra, có thể dùng thuốc trong hệ phân phối thuốc hướng đích, ví dụ, trong liposome được phủ bằng kháng thể đặc hiệu khối u, dưới dạng hạt nano và các dạng khác. Liposom hoặc hạt nano có thể hướng đích vào và được hấp thụ một cách có chọn lọc bởi khối u hoặc đích bệnh khác.

Một trong số các tính chất khó khăn nhất để xây dựng phân tử dẫn mới được phát hiện là profin được động học mong muốn, đặc biệt là trong trường hợp hợp chất được dùng qua đường miệng. “Nhà hóa học kinh nghiệm nhất sẽ muốn bắt đầu trong dãy cấu trúc mà có các tính chất được động học tốt vốn có, mặc dù với khả năng yếu trên đích thụ thể, và sau đó thiết lập về việc cải thiện mức độ hiệu nghiệm trên đích, chứ không phải là hoạt động theo hướng còn lại”, “Organic Chemistry in Drug Discovery, Drug Discovery”, Science 303: 1810-1813 (2004).

Cải thiện tính sinh khả dụng của CTO được dùng qua đường miệng

Sáng chế này đề cập chung đến phương pháp làm tăng tính sinh khả dụng, sự phân phối và độ thanh thải qua đường miệng của CTO, orotat duy nhất của L651582 ở tỷ lệ nằm trong khoảng từ 1:1: đến 1:4 (bazơ:axit). Sáng chế đề xuất các quy trình điều chế muối orotat của thuốc tan trong nước có tâm có thể ion hóa, để cải thiện tính sinh khả dụng qua đường miệng, profin độc tính và hiệu quả của thuốc. Tốt hơn nếu CTO ở tỷ lệ 1:1 và tốt hơn nữa nếu ở tỷ lệ 1:2 và tốt nhất nếu ở tỷ lệ 0,7:1,3.

Mức độ hấp thu của thuốc qua đường miệng là đối tượng của nghiên cứu chuyên sâu trong công nghiệp dược vì tính sinh khả dụng tốt hàm ý rằng thuốc có thể đến được hệ tuần hoàn thông qua miệng. Mức độ hấp thu qua đường miệng bị ảnh hưởng bởi cả các tính chất của thuốc và chức năng sinh lý của dải dạ dày-ruột, gồm sự hòa tan thuốc từ dạng liều lượng, phương thức mà thuốc tương tác với môi trường nước và màng, sự thấm qua màng và sự loại bỏ thuận nghịch bởi cơ quan đi qua đầu tiên như ruột, gan và phổi. Một số dược chất có khả năng hòa tan thấp thể hiện tính sinh khả dụng kém hoặc mức độ hấp thu không đều, mức độ không đều này bị ảnh hưởng bởi các yếu tố như mức độ liều lượng, tình trạng ngáy của bệnh nhân, và tính chất hóa lý của thuốc.

Phần lớn của mức độ hấp thu thuốc xảy ra ở ruột non vì diện tích bề mặt lớn nhờ sự có mặt của lông nhung và vi lông nhung làm tăng ống góp diện tích hấp thu. Sự tuần hoàn của ruột là duy nhất ở chỗ ruột là mô ở mô phía trước hay mô cửa mà điều hòa dòng cơ chất đến gan. Máu tĩnh mạch ruột góp phần thành khoảng

75% máu cung cấp cho gan. Do vậy, đối với thuốc mà được thanh thải ở mức độ cao bởi ruột, sự đóng góp của gan, thận hoặc phổi đối với sự chuyển hóa thuốc sẽ trở nên bị giảm. Ngược lại, đối với thuốc mà được chiết kém bởi ruột, cơ chất có thể tới được cơ quan tiếp theo, gan và phổi để loại bỏ. Do vậy, nồng độ của thuốc đi vào ruột và tốc độ dòng chảy ở ruột làm thay đổi tốc độ phân phối thuốc và ảnh hưởng đến tốc độ của ruột và độ thanh thải thông qua sự chuyển hóa khi đi qua lần đầu ở gan.

“Tính sinh khả dụng thuốc” được dùng ở đây dưới dạng lượng của thuốc có trong cơ thể theo thời gian. Sáng chế làm tăng tính sinh khả dụng thuốc của dược chất bằng cách chuyển hóa chúng thành muối orotat. Điều này có thể đạt được bằng cách làm thay đổi các tính chất ưa nước và ưa chất béo của thuốc sao cho thuốc thấm qua thành màng và tốc độ truyền máu trở thành bước giới hạn tốc độ tổng thể đối với mức độ hấp thu, hoặc bằng cách ức chế sự chuyển dạng sinh học của thuốc trong ruột và/hoặc bằng cách ức chế hệ vận chuyển trở lại tích cực trong ruột mà làm giảm sự vận chuyển mạng lưới của thuốc qua màng ruột vào dòng máu. Trong mỗi trường hợp, chế phẩm chịu trách nhiệm về tính sinh khả dụng của thuốc được tăng lên là muối orotat của dược chất. Ví các lý ro rõ ràng, nó cho thấy rằng sự chuyển hóa của L651582 không tan trong nước thành CTO (bazo:axit, từ 0,5:1 đến 1:2) là phương pháp làm tăng tính sinh khả dụng qua đường miệng của dược chất được dùng cho động vật có vú cần điều trị.

Sự thay đổi về hàm lượng toàn thân kết hợp theo thời gian được thể hiện bằng diện tích dưới đường cong (AUC) hoặc $C_{lớn nhất}$, cả hai thông số đều đã được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Sáng chế đề xuất các phương pháp trong đó chế phẩm tạo ra sự tăng tính sinh khả dụng của muối orotat của dược chất như đo được bằng AUC là ít nhất từ 25% đến 100% so với việc dùng liều lượng dược chất.

Sáng chế đề xuất chế phẩm làm tăng tính sinh khả dụng muối orotat của dược chất như đo được bằng $C_{lớn nhất}$ là ít nhất từ 50% đến 100%

“Các tác dụng phụ” hoặc “độc tính” hoặc “phản ứng bất lợi của thuốc” của chất trị liệu quan sát được trong pha cấp tính của việc dùng hóa trị liệu và ở bệnh

nhân được điều trị ung thư có sự tổn hại mô cận lâm sàng. Có sự nhận diện cao hơn đối với các tác dụng phụ mô liên quan đến thuốc mà có thể là khá nghiêm trọng, làm mất khả năng và không thể đảo ngược. Thầy thuốc phải biết rõ về biến chứng mô/cơ quan tiềm năng của chất trị liệu và khi thích hợp, tiến hành thử nghiệm mô cơ sở trước khi bắt đầu trị liệu.

“Độ thanh thải” của thuốc xảy ra bằng cách truyền máu đến các cơ quan để chiết. “Việc chiết” dùng để chỉ tỷ lệ của thuốc có mặt ở cơ quan mà được loại ra không thuận nghịch (được bài tiết) hoặc biến đổi thành dạng chất hóa học khác (chuyển hóa).

Sáng chế đề xuất phương pháp làm tăng độ thanh thải của dẫn xuất orotat của CTO từ mô không ung thư hay mô bình thường như đo được bằng các nghiên cứu được lý ít nhất là từ 25% đến 100% so với việc dùng liều lượng được chất.

“Tính sinh khả dụng” của thuốc sau khi dùng liều lượng qua đường miệng là mức độ hoặc tốc độ mà gốc hoạt tính của thuốc hoặc chất chuyển hoá đi vào hệ tuần hoàn, nhờ đó đến được vị trí tác dụng. Các tính chất hóa lý của thuốc chi phối khả năng hấp thụ của nó, và liên kết với các protein huyết thanh. Công hiệu của thuốc phụ thuộc vào sự tương tác của nó với phân tử đích. Do vậy, các tính chất của dạng liều lượng mà phụ thuộc một phần vào tính chất hóa học của nó và vào quy trình để điều chế thuốc ở lượng lớn. Sự khác nhau ở tính sinh khả dụng, hiệu quả, sự vận chuyển và độ thanh thải giữa các chế phẩm hóa học của thuốc nhất định có thể có ý nghĩa lâm sàng.

Tốc độ “hấp thụ” quan trọng bởi vì ngay cả khi thuốc được hấp thụ hoàn toàn, nó có thể được hấp thụ quá chậm để tạo ra hàm lượng máu trị liệu đủ nhanh hoặc nhanh để độc tính tạo ra từ nồng độ thuốc cao được cung cấp để đạt được mức độ trị liệu sau mỗi liều lượng. Mức độ hấp thu xảy ra bằng một trong số ba phương pháp, sự khuếch tán thụ động, sự vận chuyển chủ động hoặc sự vận chuyển chủ động được hỗ trợ. Sự khuếch tán thụ động đơn giản là sự di chuyển của phân tử qua hàng rào niêm mạc cho đến khi hàm lượng của các phân tử đạt được sự cân bằng thẩm thấu ở cả hai phía của màng. Trong sự vận chuyển chủ động phân tử được bơm chủ động qua niêm mạc. Trong sự vận chuyển được hỗ

trợ, chất mang thường là protein, cần để vận chuyển phân tử qua màng để hấp thụ. Sáng chế đề xuất hợp chất CTO trong cấu hình hóa học mà cho phép thuốc được phân phối thành công đến các mô và cơ quan khác nhau và thậm chí qua hàng rào máu não, để đến não.

Axit orotic, pyrimidin tự do là quan trọng trong việc tổng hợp uridylat (UPP) nucleotit pyrimidin chính. Pyrimidin đóng vai trò trung tâm trong quá trình điều hòa và chuyển hóa tế bào. Chúng là cơ chất để sinh tổng hợp ADN/ARN, chất điều hòa sự sinh tổng hợp của một số axit amin, và các đồng yếu tố trong sự sinh tổng hợp phospholipit, glycolipit, đường và polysacarit. Con đường sinh tổng hợp pyrimidin *de novo* cổ điển kết thúc bằng việc tổng hợp UMP. Biochemistry, ed. Lubert Stryer, ed, W.H. Freeman & Co NY, 4th ed, 739-762 (1995). Sáng chế đề xuất nhóm CTO trải qua sự hòa tan để giải phóng thuốc dưới dạng phân tử tích điện và axit orotic tự do, mà có thể ngăn chặn sự liên kết của thuốc với protein và hỗ trợ cho sự vận chuyển đến đích và sự thanh thải nhanh.

Sáng chế đề xuất phương án thể hiện sự tăng tính hiệu lực của CTO như đo được bằng sự cải thiện về 1) hiệu quả của CTO so với chế phẩm có liều dùng tương đương của CAI + axit orotic, 2) tính sinh khả dụng và độ thanh thải của CTO khi được dùng dưới dạng CTO rắn được bao nang so với CTO trong PEG-400, 3) sự vận chuyển CTO được dùng qua đường miệng đến não qua hàng rào máu não, 4) sự vận chuyển CTO được dùng qua đường miệng đến các mô mắt khác nhau, gồm phức chất màng mạch - võng mạc và dịch thủy tinh ở chó.

Quan trọng là, độc tính tiền lâm sàng của CTO được xác định ở chó bằng con đường PO ở 175, 350, 1025 mg/kg/ngày và không có con nào chết sau 28 ngày.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

4-clobenzoyl clorua

Rượu 3,5-điclobenzyl (1 mol) được xử lý bằng *tert*-butyldimetylsilyl clorua (1,05 mol), imidazol, 99% (2,44 mol), 4-đimetylaminopyridin trong N,N-

dimethylformamit ở nhiệt độ lạnh để tạo ra t-Butyldimetylsilyl-3,5-điclobenzyl ete (858.A1) ở công đoạn chiết.

Ví dụ 2

Rượu 3,5-điclo-4-(4-clobenzoyl)benzyl

Cho t-Butyldimetylsilyl-3,5-điclobenzyl ete (858.A1) (1mol) phản ứng với dung dịch n-Butyllithi 1,6M trong hexan sau đó là 4-clobenzoyl clorua, (1,01mol), trong tetrahydrofuran, khi giữ lạnh và xử lý hợp chất trung gian với axit clohydric trong nước để tạo ra rượu 3,5-điclo-4-(4-clobenzoyl)benzyl (858.B).

Ví dụ 3

3,5-điclo-4-(4-clobenzoyl)benzyl azit

Rượu 3,5-điclo-4-(4-clobenzoyl)benzyl (858.B) (1mol) được cho phản ứng với diphenylphosphoryl azit (azit diphenylphosphonic) (DPPA) (1,2 mol, và 1, 8-điazabixyclo [5,4,0] undec-7-en, (Synonym: DBU) (1,2mol)) trong toluen ở nhiệt độ lạnh, sau đó là trộn trong nước và chuẩn độ rượu, để tạo ra 3,5-điclo-4-(4'-clobenzoyl)benzyl azit (858.D). DPPA là hợp chất hữu cơ mà được sử dụng trong việc tổng hợp hợp chất hữu cơ khác. Aust. J. Chem 26:1591-1593 (1973). Khả năng ổn định của DPPA khi gia nhiệt được thể hiện bằng phân chưng cất của nó ở 157°C và bằng sự thoát khí nitơ mạnh không quan sát thấy cho đến khi đạt đến nhiệt độ 175°C.

Ví dụ 4

5-amino-1-(4-(4-clobenzoyl)-3,5-điclobenzyl)-1,2,3-triazol-4-carboxamit (CAI)

3,5-điclo-4-(4'-clobenzoyl)benzyl azit (858.D) (1mol) được cho phản ứng với xyanoaxetamit (1,69 mol) trong axetonitril nóng, và kali cacbonat, (6,2mol) để tạo ra 5-amino-1-(4-(4-clobenzoyl)-3,5-điclobenzyl)-1,2,3-triazol-4-carboxamit (858.E).

Ví dụ 5

5-amino-1-(4-(4-clobenzoyl)-3,5-điclobenzyl)-1,2,3-triazol-4-carboxamit, hợp chất với axit orotic, (CAI: Axit orotic)

5-amino-1-(4-(4-clobenzoyl)-3,5-điclobenzyl)-1,2,3-triazol-4-carboxamit (858.E) (1mol) được cho phản ứng với axit orotic (1,03mol) và hỗn hợp

metanol/nước để tạo ra 5-amino-1-(4-(4-clobenzoyl)-3,5-diclobenzyl)-1,2,3-triazol-4-carboxamit, hợp chất rắn với axit orotic, (CAI:Axit orotic; 1:1)(CTO)(858.F), MW 580,76g, có nhiệt độ nóng chảy chuyển tiếp là khoảng 151°C, 238°C và 332°C, đo được bằng phép đo nhiệt lượng quét vi sai. Mẫu XRPD thể hiện rằng CTO bao gồm vật liệu tinh thể và vô định hình (đa hình).

Ví dụ 6

So sánh hoạt tính chống ung thư của CTO (858.F) với CAI + axit orotic (1:1)

Mức độ ảnh hưởng của CTO có M.W. là 580,8 và CAI có M.W. là 424,6 + axit orotic có M.W. là 156,1, được nghiên cứu trong s.c.- mảnh ghép khác loại khối u ruột kết ở người được cấy HT29 trong chuột nhắt đực thiếu tuyến ức NCr-nu/nu. Chuột nhắt 6 tuần tuổi được cấy mảnh HT29 và 13 ngày sau được chia thành 3 nhóm, mỗi nhóm mười con. Trong 14 ngày tiếp theo (các ngày 13-26), nhóm 1 đối chứng (C) nhận chất mang; nhóm 2= 343 mg/kg/liều; nhóm 3= 240 mg/kg/ngày CAI + 103mg/kg/ngày axit orotic. Vào ngày 41, thể tích khối u trung bình (mm³) được đo như được thể hiện dưới đây:

Nhóm 1(đối chứng) = 1436 mm³

Nhóm 2 (CTO343mg/kg/ngày) = 864 mm³ (p=0,0050, Gr2 so với Gr 1)

Nhóm 3 (CAI 250mg/kg/ngày + axit orotic 103mg/kg/ngày) = 1268 mm³ (p=0,2706, Gr 3 so với Gr 1). Những kết quả này gợi ý rằng CTO hữu hiệu hơn trong việc ức chế sự sinh trưởng khối u so với lượng tương đương của CAI và axit orotic mà không được phản ứng hóa học. Tuy nhiên, chế phẩm CAI + axit orotic thể hiện sự ức chế khối u nhất định.

Ví dụ 7

So sánh CTO được dùng qua đường miệng dưới dạng rắn trong viên nang hoặc dưới dạng lỏng trong PEG-400

Tính sinh khả dụng của CTO (bazo:axit, 0,7:1,3) được xác định bằng cách sử dụng liều đơn 685mg/kg bằng viên nang (Nhóm 1) hoặc bằng thức ăn qua đường miệng trong PEG400 (Nhóm 2). Hai con chó (1F/1M) được sử dụng trong mỗi nhóm. Mẫu máu được thu gom ở 0, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, và 92 giờ. CAI được đo bằng HPLC/MS.

Nhóm 1 tiếp nhận viên nang: nồng độ trong huyết tương sau 1 giờ là 155 và 174 ng/ml đối với các con chó đực và cái. $C_{lớn nhất}$ là 5800ng/ml ở 12 giờ đối với con đực và 7950ng/ml ở 24 giờ đối với con cái. Thời gian bán thải là 18 giờ và 22,7 giờ và các giá trị AUC là 326 và 277 ug/mL, lần lượt đối với con đực và con cái.

Nhóm 2 tiếp nhận thức ăn trong PEG400: nồng độ trong huyết tương sau 1 giờ là 511 và 570 ng/ml đối với các con chó đực và cái. $C_{lớn nhất}$ là 6634ng/ml ở 24 giờ đối với con đực và 5350 ng/ml ở 24 giờ đối với con cái. Tính sinh khả dụng là 81,8% của tính sinh khả dụng trong nhóm 1 (100%).

Những kết quả này thể hiện rằng CTO được cấp dưới dạng rắn trong viên nang có kiểu hấp thụ và tính sinh khả dụng tốt hơn so với CTO trong PEG400. Dựa trên các kết quả này và các kết quả bổ sung, CTO sẽ được sử dụng dưới dạng rắn trong viên nang cho bệnh nhân.

Ví dụ 8

CTO được dùng qua đường miệng cho chuột nhắt đi qua hàng rào máu não

CTO được dùng qua đường miệng (trong PEG400) cho chuột nhắt sáu tuần tuổi được chia thành nhóm, mỗi nhóm 6 con. Hai liều dùng được cấp- Nhóm 1= 513mg/kg; Nhóm 2= 342mg/kg. Tám giờ sau khi điều trị bằng CTO, giết chuột nhắt để đo nồng độ CTO (dưới dạng CAI) trong mô não.

Kết quả thu được là: Nhóm 1- hàm lượng CAI là 15167 ± 2372 ng/g mô; Nhóm 2 hàm lượng của CAI là 10950 ± 1704 ng/g mô, cả hai đều trong giới hạn trị liệu (6000 ng/mL). Vì CTO được dùng qua đường miệng, những kết quả này cho thấy rằng CTO đi qua hàng rào máu não và đến cơ quan đích, là não.

Sáng chế không bị giới hạn trong phạm vi của các phương án được nêu trong ví dụ mà chỉ là nhằm minh họa cho một khía cạnh của sáng chế và phương pháp bất kỳ mà tương đương về mặt chức năng cũng thuộc phạm vi của sáng chế. Thực vậy, các cải biến khác nhau của sáng chế ngoài các cải biến đã được thể hiện và được mô tả trong bản mô tả này sẽ trở nên rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan từ phần mô tả nêu trên. Các cải biến này được dự

định là nằm trong phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan sẽ nhận ra, hoặc có thể chắc chắn rằng việc sử dụng không gì ngoài các thử nghiệm thông thường, dạng tương đương bất kỳ đối với phương án cụ thể của sáng chế được mô tả ở đây. Dạng tương đương này được dự định là được bao hàm bởi các điểm yêu cầu bảo hộ.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất 5-amino-1-(4-(4-clobenzoyl)-3,5-điclobenzyl)-1,2,3-triazol-4-carboxamit ở dạng đa hình 1, được liên kết với axit orotic, được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia x về cơ bản như được thể hiện trên Fig.3, trong đó tỷ lệ bazơ:axit nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:4.
2. Hợp chất 5-amino-1-(4-(4-clobenzoyl)-3,5-điclobenzyl)-1,2,3-triazol-4-carboxamit ở dạng đa hình 1, được liên kết với axit orotic có mẫu nhiễu xạ bột tia x bao gồm các đỉnh tại 2θ là 4,9, 20,2, 24,3, 26,5 và 28,7, trong đó tỷ lệ bazơ:axit nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:4.
3. Hợp chất theo điểm 2 có mẫu XRPD còn bao gồm các đỉnh tại 19,7, 23,3, 27,0 hoặc 28,0.
4. Hợp chất 5-amino-1-(4-(4-clobenzoyl)-3,5-điclobenzyl)-1,2,3-triazol-4-carboxamit ở dạng đa hình 2, được liên kết với axit orotic, được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia x về cơ bản như được thể hiện trên Fig.4, trong đó tỷ lệ bazơ:axit nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:4.
5. Hợp chất 5-amino-1-(4-(4-clobenzoyl)-3,5-điclobenzyl)-1,2,3-triazol-4-carboxamit ở dạng đa hình 2, được liên kết với axit orotic, có mẫu nhiễu xạ bột tia x bao gồm các đỉnh tại 2θ là 19,5, 23,2, 25,0, 28,7 và 29,0, trong đó tỷ lệ bazơ:axit nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:4.
6. Hợp chất theo điểm 5 có mẫu XRPD còn bao gồm các đỉnh ở 21,9, 20,1, 19,1 hoặc 28,4.
7. Hợp chất ở dạng đa hình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó tỷ lệ bazơ:axit là 1:1.

8. Hợp chất ở dạng đa hình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó tỷ lệ bazo:axit là 0,7:1,3.

FIG. 1

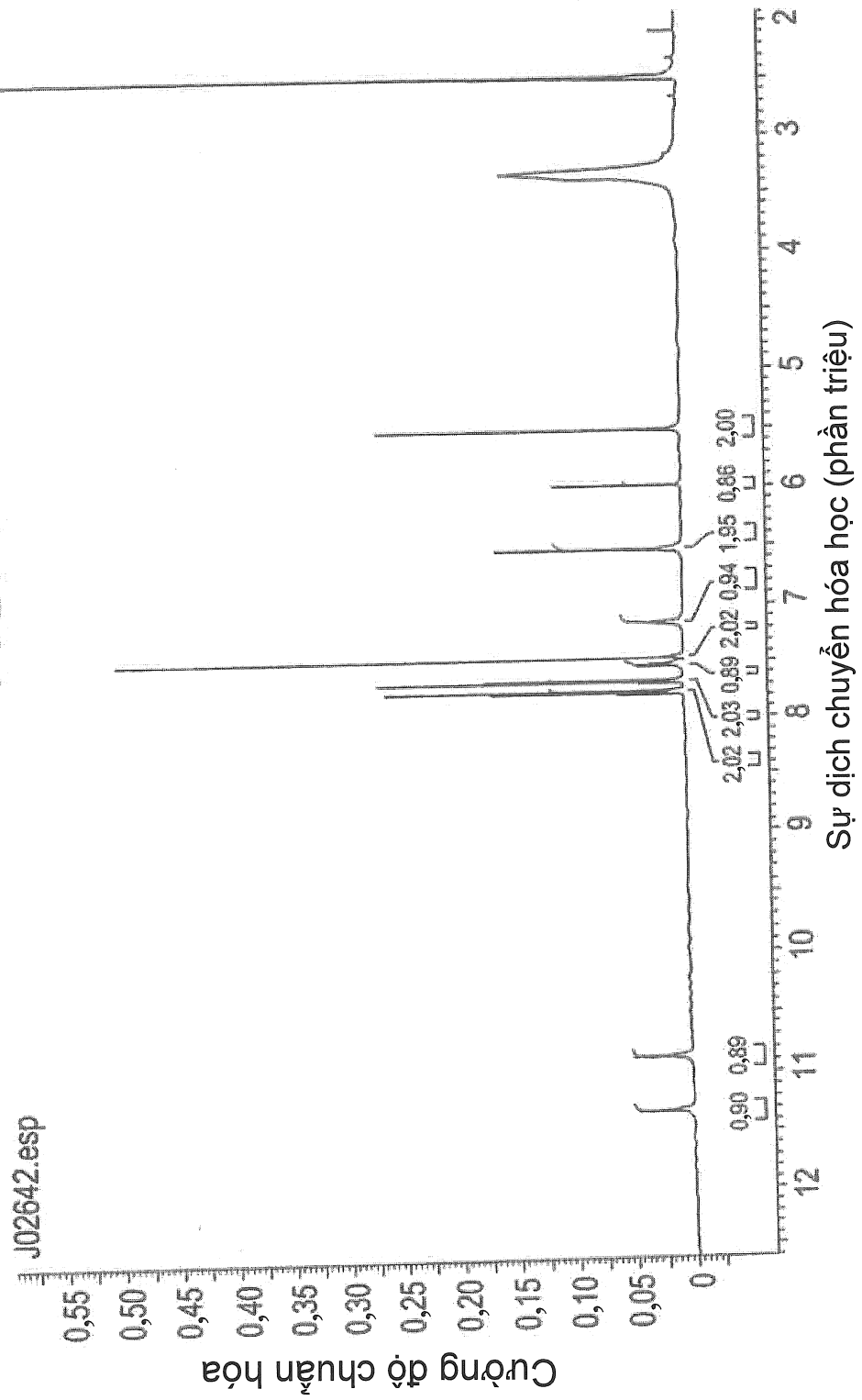


FIG. 2

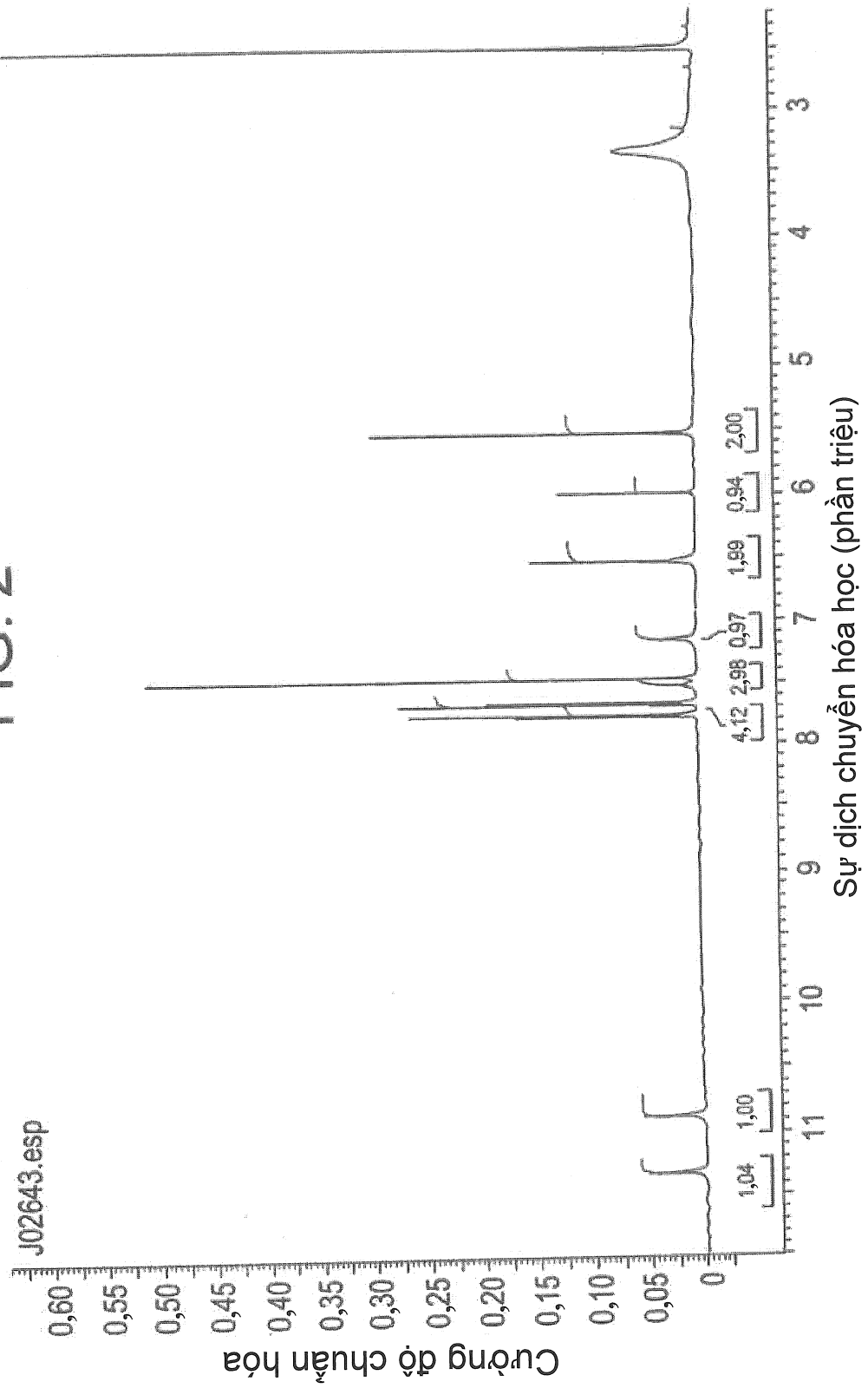
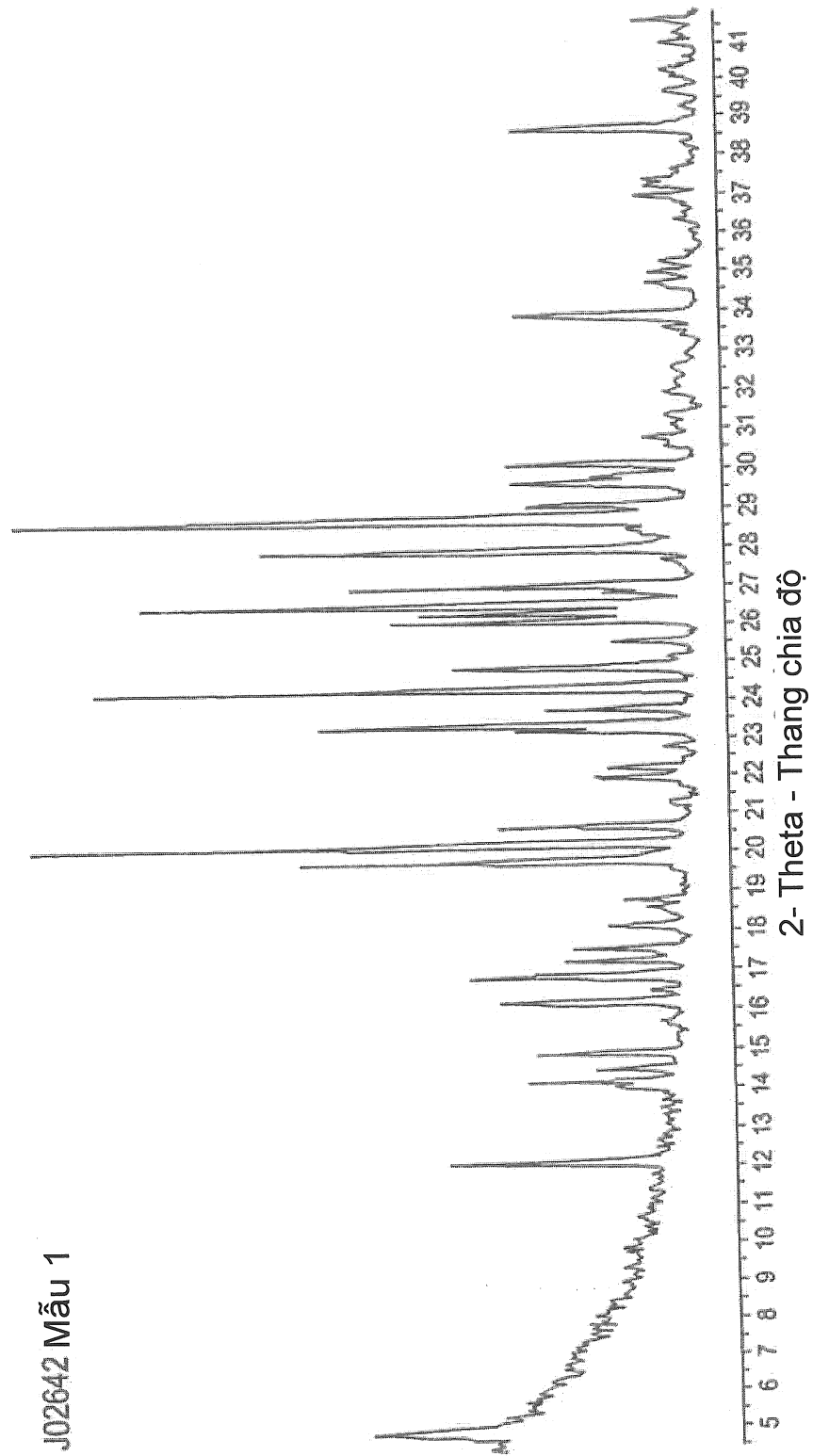


FIG. 3

J02642 Mẫu 1



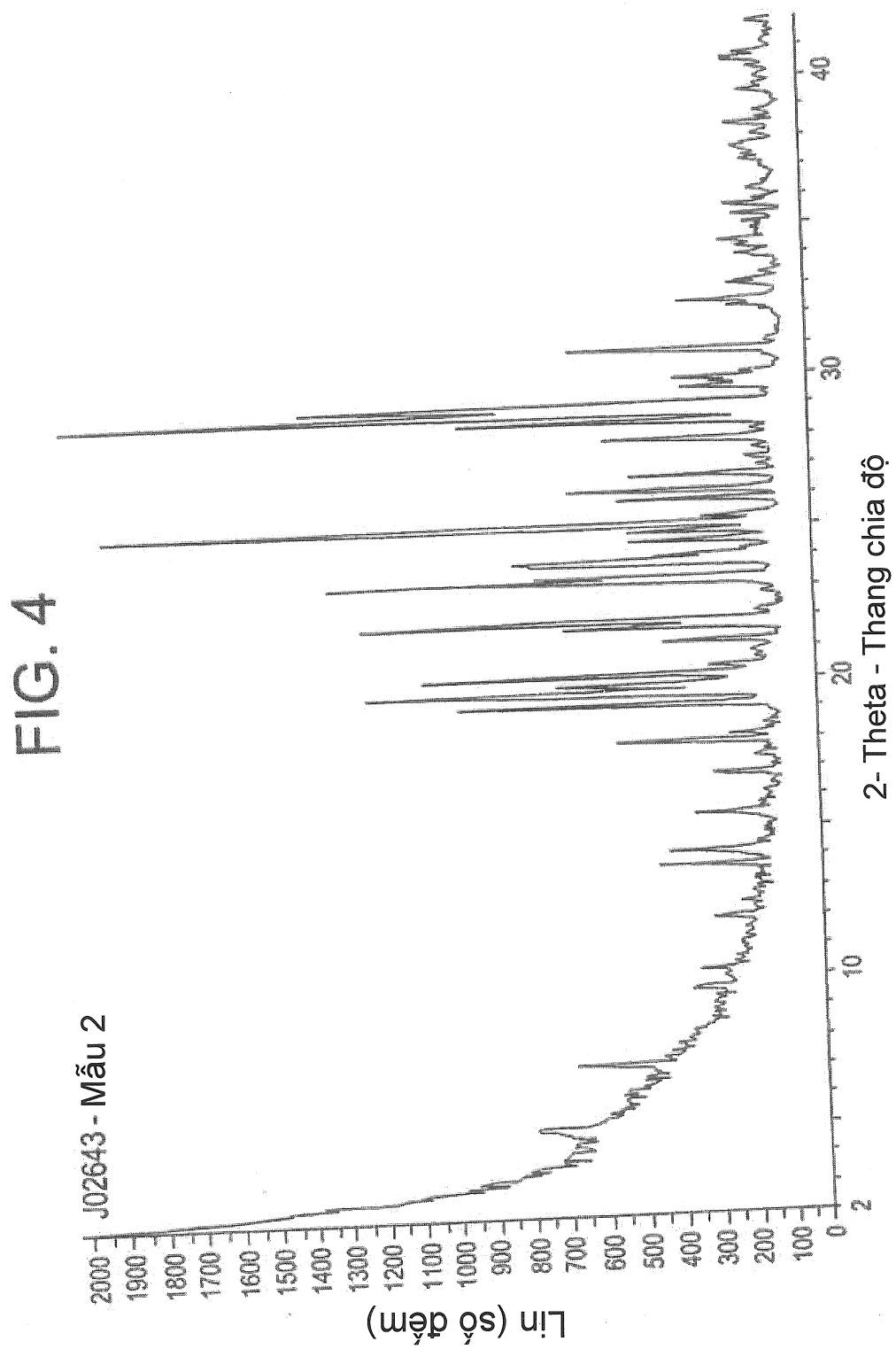


FIG. 5

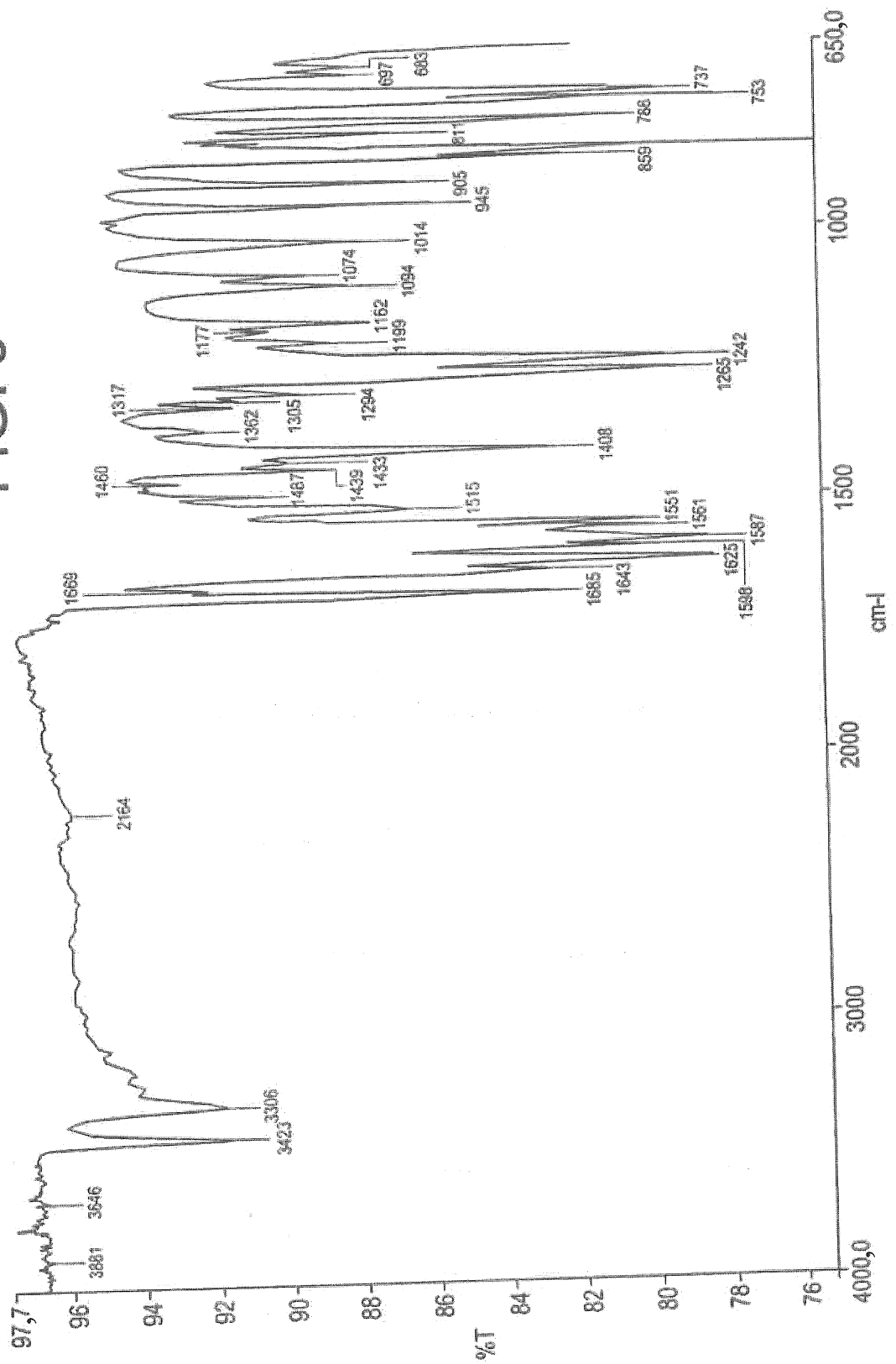


FIG. 6

