



(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)



1-0029240

(51)⁷ C07D 417/14; C07D 495/04; A61K (13) B
31/436; A61K 31/4365; A61K 31/4439;
A61K 31/4709; A61K 31/506; A61K
31/5377; A61P 25/14; A61P 25/16;
A61P 43/00; C07D 491/048; C07D
491/052; A61K 31/435; A61K 31/4355

(21) 1-2011-03059

(22) 28/04/2010

(86) PCT/JP2010/057563 28/04/2010

(87) WO 2010/126082 04/11/2010

(30) 109434/2009 28/04/2009 JP

(45) 25/08/2021 401

(43) 25/06/2012 291A

(73) Kyowa Kirin Co., Ltd. (JP)

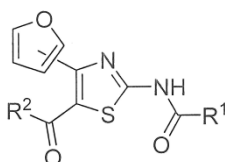
1-9-2, Otemachi, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0004 Japan

(72) Noriaki UESAKA (JP); Takashi SAWADA (JP); Tomoyuki KANDA (JP).

(74) Văn phòng Luật sư Ân Nam (ANNAM IP & LAW)

(54) DƯỢC PHẨM ĐIỀU TRỊ VÀ/HOẶC PHÒNG NGỪA BỆNH PARKINSON VÀ
PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ DƯỢC PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề xuất dược phẩm điều trị và/hoặc phòng ngừa rối loạn vận động, trong đó rối loạn vận động là hội chứng ngoài bó tháp; tác nhân để điều trị và/hoặc phòng ngừa, trong đó rối loạn vận động là sự vận động chậm chạp, rối loạn dáng đi, rối loạn trương lực cơ, rối loạn vận động hoặc rối loạn vận động muộn; tác nhân để điều trị và/hoặc phòng ngừa, trong đó rối loạn vận động là tác dụng phụ của liệu pháp dùng L-DOPA và/hoặc dùng chất chủ vận dopamin, và rối loạn tương tự; mỗi tác nhân chứa dẫn xuất thiazol có công thức (I), trong đó R¹ là aryl và nhóm tương tự, còn R² là pyridyl hoặc nhóm tương tự; hoặc muối được dùng của dẫn xuất thiazol nêu trên, làm thành phần mang hoạt tính điều trị.



(I)

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến được phẩm điều trị và/hoặc phòng ngừa rối loạn vận động, tác nhân điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh Parkinson và bệnh tương tự.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh Parkinson là bệnh não đặc trưng bởi sự run, sự vận động chậm chạp, sự đi lại và vận động phối hợp khó khăn, và rối loạn tương tự. Bệnh này có liên quan đến tổn thương phần não chi phối các vận động của cơ. Nói chung, triệu chứng đầu tiên của bệnh Parkinson là run chi, đặc biệt là khi cơ thể ở trạng thái nghỉ. Run thường bắt đầu ở một nửa cơ thể, và thường thường xảy ra ở một trong các bàn tay. Các triệu chứng thường gặp khác bao gồm sự vận động chậm chạp, mất khả năng vận động, cứng đơ thân mình và các chi, dáng đi lệt bệt, dáng đi gù lưng tôm và triệu chứng tương tự. Các bệnh nhân mắc bệnh Parkinson có vẻ mặt khắc khổ và có khuynh hướng nói giọng yếu ớt. Bệnh Parkinson có thể gây các triệu chứng thứ phát như trầm cảm, ưu tư, sự thay đổi nhân cách, suy giảm khả năng nhận thức, sa sút trí tuệ, rối loạn giấc ngủ, suy giảm khả năng nói hoặc rối loạn chức năng sinh dục. Liệu pháp nội khoa hiện được sử dụng đối với bệnh Parkinson chủ yếu là để kiểm soát lâm sàng các triệu chứng của bệnh Parkinson theo cách kiểm soát sự mất thăng bằng trong các chất dẫn truyền thần kinh. Các bệnh nhân ở giai đoạn sớm của bệnh Parkinson phần lớn đáp ứng tốt với điều trị triệu chứng bằng liệu pháp thay thế dopamin; tuy nhiên, sự bất lực của liệu pháp điều trị triệu chứng tăng dần theo sự tiến triển của bệnh. Mặc dù các thuốc đang sử dụng hiện nay để điều trị bệnh Parkinson nói chung là

kiểm soát thoả đáng triệu chứng của bệnh trong nhiều năm, song ở nhiều bệnh nhân vẫn phát sinh các thay đổi thất thường về vận động và các rối loạn vận động, làm suy giảm đáp ứng lâm sàng (xem tài liệu The New England Journal of Medicine (N. Eng. J. Med.), vol. 342, p.1484 (2000) và tài liệu tương tự).

Mặc dù kể từ khi khám phá ra L-DOPA đã hơn ba mươi năm trôi qua, nhưng thuốc này vẫn là thuốc tốt nhất để điều trị bệnh Parkinson. ở các giai đoạn sớm của bệnh Parkinson, các bệnh nhân thường đáp ứng tốt với L-DOPA. Tuy nhiên, khi bệnh tiến triển, L-DOPA có khuynh hướng trở nên kém hữu ích hơn. Điều này không phải là do sự mất hiệu lực của L-DOPA, mà đúng hơn, chẳng hạn như, do sự phát sinh các biến chứng về vận động, như sự hư hại xảy ra vào cuối thời gian dùng liều hoặc sự thay đổi thất thường có hại trong đáp ứng vận động, bao gồm “hiện tượng hao mòn tác dụng”, “sự thay đổi thất thường “bật-tắt tác dụng”” và rối loạn vận động.

“Sự thay đổi thất thường “bật-tắt tác dụng” là hiện tượng trong đó tác dụng điều trị (tức là trạng thái “bật tác dụng”, mà trong thời gian này các bệnh nhân tương đối không có các triệu chứng của bệnh Parkinson) bị mất đi một cách đột ngột, không thể chấp nhận được và trạng thái bệnh Parkinson (trạng thái “tắt tác dụng”) xuất hiện. Tình trạng này xảy ra khi các bệnh nhân mắc bệnh Parkinson đang được điều trị bằng L-DOPA và cơ thể được tiếp xúc L-DOPA với lượng đủ để biểu hiện tính hiệu quả của thuốc. Tuy nhiên, cho dù các triệu chứng đó của bệnh được biểu hiện, nhưng tác dụng điều trị vẫn có thể khôi phục tất cả mọi cái đã đột ngột xảy ra.

“Hiện tượng hao mòn tác dụng” là hiện tượng trong đó thời gian tác dụng của L-DOPA giảm ở các bệnh nhân mắc bệnh Parkinson, ngay cả họ đang được điều trị bằng L-DOPA và cơ thể được tiếp xúc L-DOPA với lượng đủ để biểu hiện tính hiệu quả của thuốc.

Hiện tượng này được đặc trưng bởi sự tái xuất hiện dần dần trạng thái “tắt tác dụng”, và sự rút ngắn trạng thái “bật tác dụng”. Tức là, cụm từ này chỉ hiện tượng, trong đó thời gian có hiệu quả của việc điều trị bằng L-DOPA dần dần trở nên ngắn hơn (khoảng thời gian có tác dụng điều trị sau khi dùng L-DOPA trở nên ngắn hơn), điều này thấy rõ trong giai đoạn tiến triển của bệnh ở các bệnh nhân mắc bệnh Parkinson đang được điều trị bằng L-DOPA.

Rối loạn vận động có thể được phân loại một cách rộng rãi theo các triệu chứng tương tự như chứng múa giật (vận động tựa như múa, thái quá, nhưng không có chủ định) và loạn trương lực cơ (co cơ bất thường liên tục). Vào năm 1974, Duvoisin lần đầu tiên chú ý tới các vận động bất thường không có chủ ý này, và nhận thấy rằng, một nửa hoặc quá nửa số bệnh nhân mắc bệnh Parkinson có biểu hiện rối loạn vận động trong vòng 6 tháng điều trị. Theo sự tăng khoảng thời gian được điều trị, cả tần suất và mức độ nghiêm trọng của rối loạn vận động đều tăng. Trong nghiên cứu ích lợi tiềm năng của các chất bảo vệ thần kinh có thể có đối với bệnh Parkinson – thử nghiệm DATATOP –, rối loạn vận động do L-DOPA gây ra đã được quan sát thấy ở 20 – 30% số bệnh nhân được điều trị bằng L-DOPA trong khoảng thời gian trung bình là 20,5 tháng. Sau cùng, hầu hết các bệnh nhân được điều trị bằng L-DOPA đã bị rối loạn vận động; cho tới 80% các bệnh nhân bị rối loạn vận động trong vòng 5 năm (xem các tài liệu *Annals of Neurology* (Ann. Neurol.), vol. 39, p. 37 (1966); *The New England Journal of Medicine* (N. Eng. J. Med.), vol. 342, p. 1484 (2000)). Đa số các rối loạn vận động xảy ra khi L-DOPA hoặc các chất chủ vận thụ thể dopamin khác có nồng độ ở não đủ tác dụng lên các thụ thể dopamin tăng nhạy cảm ở nhân vỏ hén của não trước (rối loạn vận động ở liều đỉnh). Tuy nhiên, rối loạn vận động cũng xảy ra khi nồng độ dopamin thấp (rối loạn trương lực cơ khi nồng độ dopamin ở mức thấp nhất), hoặc trong giai đoạn nồng độ dopamin tăng hoặc giảm (rối loạn vận động hai

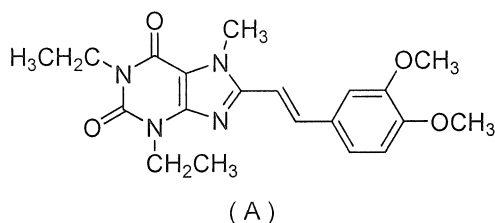
kỳ).

Mặt khác, đã biết rằng, adenosin phân bố rộng rãi khắp cơ thể và thể hiện các tác dụng sinh lý khác nhau lên hệ thần kinh trung ương, cơ tim, thận, cơ trơn và cơ tương tự thông qua các thụ thể của nó (xem tài liệu không phải patent 1), và chất đối kháng của các thụ thể này có tác dụng điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh khác nhau.

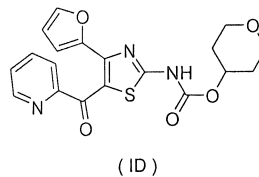
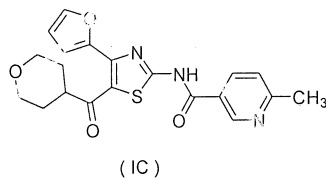
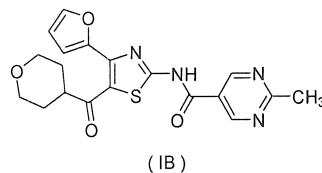
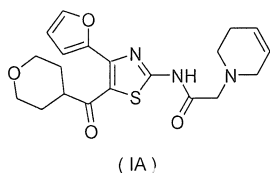
Ví dụ, các chất đối kháng adenosin A_1 được biết là có tác dụng giúp nhuận tràng (xem tài liệu The Japanese Journal of Pharmacology (Jpn. J. Pharmacol.), Vol.68, p.119 (1995)). Hơn nữa, các thụ thể adenosin A_{2A} được biết là có liên quan đặc biệt với hệ thần kinh trung ương, và các chất đối kháng của các thụ thể adenosin A_{2A} được biết là có thể được sử dụng, chẳng hạn như, để làm thuốc điều trị bệnh Parkinson v.v. (xem tài liệu không phải là patent 2), làm thuốc điều trị rối loạn giấc ngủ (xem tài liệu Nature Neuroscience, p. 858 (2005); tài liệu patent 1) và rối loạn tương tự. Có nhiều thông báo về mối liên quan giữa các thụ thể adenosin và bệnh Parkinson (ví dụ, xem các tài liệu không phải là patent 3 và 4).

Ngoài ra, đã biết các phương pháp sau: i) phương pháp làm giảm hoặc ức chế các tác dụng phụ của liệu pháp dùng L-DOPA, ii) phương pháp điều trị bằng cách giảm liều L-DOPA trong liệu pháp dùng L-DOPA, iii) phương pháp kéo dài thời gian có hiệu quả của việc điều trị bệnh Parkinson trong liệu pháp dùng L-DOPA, iv) phương pháp điều trị rối loạn vận động và phương pháp tương tự, mà mỗi phương pháp đều sử dụng chất đối kháng thụ thể adenosin A_{2A} (xem tài liệu patent 2). Cụ thể, đã biết rằng, các rối loạn vận động như run, sự vận động chậm chạp, rối loạn dáng đi, chứng mất vận động và rối loạn tương tự có thể bị ức chế bằng cách sử dụng chất đối kháng thụ thể adenosin A_{2A} có công thức (A) và L-DOPA để điều trị cho các bệnh nhân mắc bệnh Parkinson, và biết rằng, chất đối kháng

thụ thể adenosin A_{2A} có công thức (A) có tác dụng ức chế rối loạn vận động phát sinh do dùng L-DOPA, cũng như rối loạn tương tự. Hơn nữa, cũng biết rằng, chất đối kháng thụ thể adenosin A_{2A} có công thức (A) biểu lộ tác dụng kháng hội chứng bệnh Parkinson ở khi sóc loại thông thường đã được xử lý bằng MPTP (xem tài liệu không phải là patent 5), không gây rối loạn vận động (xem tài liệu không phải là patent 6), và không gây rối loạn vận động mà lại tạo khả năng cho tác dụng kháng hội chứng bệnh Parkinson khi được sử dụng phối hợp với L-DOPA và/hoặc với chất chủ vận dopamin (xem tài liệu không phải là patent 7).



Mặt khác, chẳng hạn các hợp chất được biểu diễn bằng các công thức (IA), (IB), (IC), (ID) và hợp chất tương tự được biết là có ái lực với các thụ thể adenosin A_{2A} và có tác dụng điều trị đối với bệnh Parkinson (xem tài liệu patent 3). Hơn nữa, các dẫn xuất thiazol có hoạt tính đối kháng thụ thể adenosin A_{2A} đã được biết đến (xem tài liệu patent 4). Cũng biết rằng, các hợp chất này có thể được sử dụng làm tác nhân điều trị và/hoặc phòng ngừa rối loạn giấc ngủ (xem tài liệu patent 1), tác nhân điều trị và/hoặc phòng ngừa chứng đau nửa đầu (xem tài liệu patent 5), làm thuốc ức chế tình trạng quen (nhờn) thuốc giảm đau (xem tài liệu patent 6) và làm thuốc tương tự.



Bảng liệt kê các tài liệu nêu trên

Các tài liệu patent:

Tài liệu patent 1: WO2007/015528

Tài liệu patent 2: WO2003/063876

Tài liệu patent 3: WO2005/063743

Tài liệu patent 4: WO2006/137527

Tài liệu patent 5: WO2010/010908

Tài liệu patent 6: WO2009/145289

Các tài liệu không phải là patent :

Tài liệu không phải là patent 1: Nature Reviews Drug Discovery, 2006, vol. 5, p. 247

Tài liệu không phải là patent 2: Progress in Neurobiology, 2007, vol. 83, p. 332

Tài liệu không phải là patent 3: Nature Reviews Drug Discovery, 2006, vol. 5, p.845

Tài liệu không phải là patent 4: Current Pharmaceutical Design, 2008, vol. 14, p.1475

Tài liệu không phải là patent 5: Neurology, 1999, vol. 52, p.1673

Tài liệu không phải là patent 6: Annals of Neurology, 1998, vol. 43, p.507

Tài liệu không phải là patent 7: EXPERIMENTAL NEUROLOGY, 1999, vol. 162, p.321

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

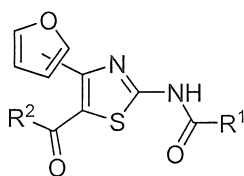
Các vấn đề được sáng chế giải quyết

Mục tiêu của sáng chế là đề xuất tác nhân điều trị và/hoặc phòng ngừa rối loạn vận động như rối loạn kiểm soát vận động (chẳng hạn như hội chứng ngoài bó tháp hoặc hội chứng tương tự), sự biến động vận động quá mức (chẳng hạn như rối loạn trương lực cơ, rối loạn vận động, rối loạn vận động muộn, chứng run, chứng múa giật, chứng múa vung, chứng ngồi nằm không yên, chứng múa vờn, sự vận động chậm chạp, rối loạn dáng đi, chứng giá cứng, chứng cứng đờ, sự mất ổn định tư thế, chứng rung cơ, chứng máy cơ hoặc hội chứng Tourette, rối loạn phản xạ tư thế hoặc các chứng tương tự), các tác dụng phụ của liệu pháp dùng L-DOPA và/hoặc chất chủ vận dopamin (chẳng hạn như hiện tượng hao mòn tác dụng, rối loạn vận động hoặc rối loạn tương tự), hoặc các vấn đề tương tự; tác nhân điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh Parkinson và bệnh tương tự. Một mục tiêu khác của sáng chế là đề xuất dẫn xuất thiazol hoặc muối được dùng của nó là chất đối kháng chọn lọc thụ thể adenosin A_{2A} , và có tác dụng làm thuốc nêu trên để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh Parkinson.

Cách giải quyết vấn đề

Sáng chế đề cập đến các cách giải quyết từ 1) đến 79) dưới đây.

1) Tác nhân điều trị và/hoặc phòng ngừa rối loạn vận động, chứa thành phần mang hoạt tính điều trị là dẫn xuất thiazol có công thức (I)



(I)

trong đó R¹ là aryl, aralkyl, nhóm dị vòng thơm, nhóm dị vòng thơm-alkyl, nhóm dị vòng

béo-alkyl hoặc nhóm tetrahydropyranyloxy, mà mỗi nhóm trong các nhóm này được thể tùy ý bằng từ 1 đến 3 nhóm thể được chọn từ nhóm gồm: halogen; alkyl thấp được thể tùy ý bằng alkoxy thấp hoặc bằng morpholino; alkoxy thấp; alkanoyl thấp; và vinyl; còn R^2 là pyridyl hoặc tetrahydropyranyl;

hoặc chứa thành phần mang hoạt tính điều trị là muối được dụng của hợp chất nêu trên.

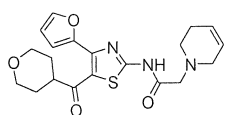
2) Hợp chất nêu trong mục 1), trong đó R^1 là phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, 5,6-dihiđro-2H-pyridylmetyl hoặc tetrahydropyranyloxy, mà mỗi nhóm này được thể tùy ý bằng từ 1 đến 3 nhóm thể được chọn từ: nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, methyl, etyl, metoxy và etoxy, còn R^2 là pyridyl hoặc tetrahydropyranyl.

3) Hợp chất nêu ở mục 1), trong đó R^1 là pyridyl hoặc pyrimidinyl, mà mỗi nhóm này được thể tùy ý bằng từ 1 đến 3 nhóm thể được chọn từ nhóm gồm: halogen; alkyl thấp được thể tùy ý bằng alkoxy thấp hoặc bằng morpholino; alkoxy thấp; alkanoyl thấp; và vinyl.

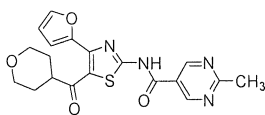
4) Hợp chất nêu ở mục bất kỳ trong các mục từ 1) đến 3), trong đó R^2 là pyridyl.

5) Hợp chất nêu ở mục bất kỳ trong các mục từ 1) đến 3), trong đó R^2 là tetrahydropyranyl.

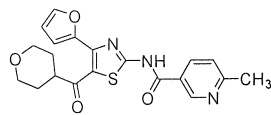
6) Thuốc nêu ở mục 1), trong đó dẫn xuất thiazol có công thức (I) là hợp chất có công thức bất kỳ trong các công thức (IA) đến (IAA) dưới đây.



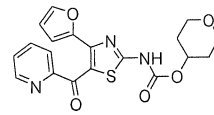
(IA)



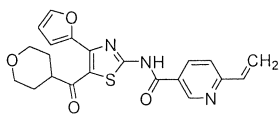
(IB)



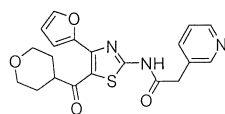
(IC)



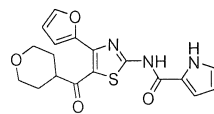
(ID)



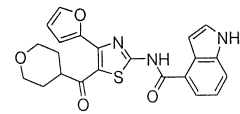
(IE)



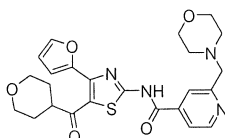
(IF)



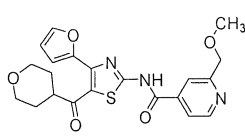
(IG)



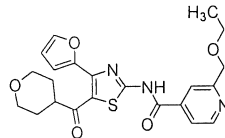
(IH)



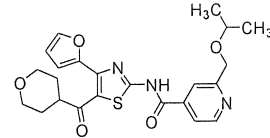
(II)



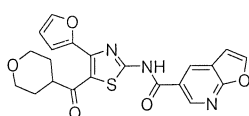
(IJ)



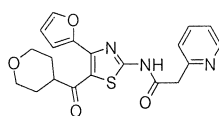
(IK)



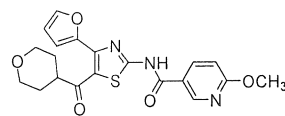
(IL)



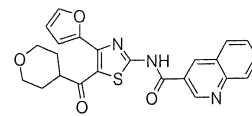
(IM)



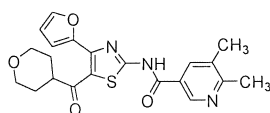
(IN)



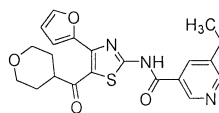
(IO)



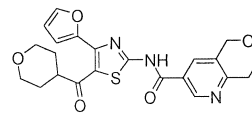
(IP)



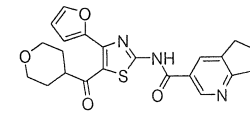
(IQ)



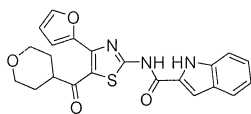
(IR)



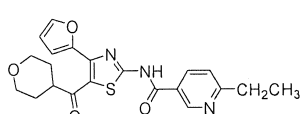
(IS)



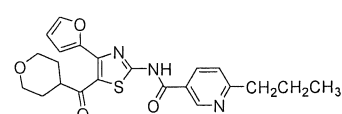
(IT)



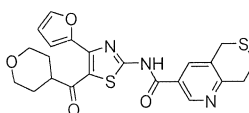
(IU)



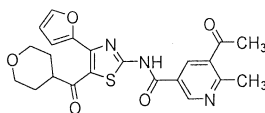
(IV)



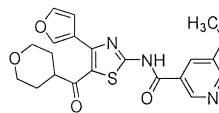
(IW)



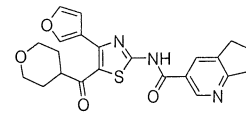
(IX)



(IY)



(IZ)



(IAA)

7) Thuốc nêu ở mục bất kỳ trong các mục từ 1) đến 6), trong đó rối loạn vận động là hội chứng ngoài bó tháp.

8) Thuốc nêu ở mục bất kỳ trong các mục từ 1) đến 6), trong đó rối loạn vận động là sự vận động chậm chạp, rối loạn dáng đi, rối loạn trương lực cơ, rối loạn vận động hoặc rối loạn vận động muộn.

9) Thuốc nêu ở mục bất kỳ trong các mục từ 1) đến 6), trong đó rối loạn vận động

là tác dụng phụ của liệu pháp dùng L-DOPA và/hoặc chất chủ vận dopamin.

10) Thuốc nêu ở mục 9), trong đó tác dụng phụ là biến chứng vận động.

11) Thuốc nêu ở mục 10), trong đó biến chứng vận động là hiện tượng hao mòn tác dụng.

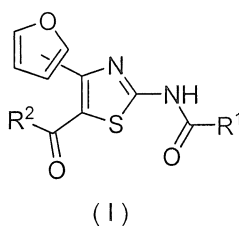
12) Thuốc nêu ở mục 10), trong đó biến chứng vận động là sự thay đổi thất thường “bật-tắt tác dụng”.

13) Thuốc nêu ở mục 10), trong đó biến chứng vận động là rối loạn vận động.

14) Thuốc nêu ở mục bất kỳ trong các mục từ 1) đến 13), trong đó rối loạn vận động là rối loạn phát sinh trong giai đoạn tiến triển của bệnh Parkinson.

15) Dược phẩm chứa:

a) dẫn xuất thiazol có công thức (I)



trong đó R^1 là aryl, aralkyl, nhóm dị vòng thơm, nhóm dị vòng thơm-alkyl, nhóm dị vòng béo-alkyl hoặc tetrahydropyranyloxy, mà mỗi nhóm này được thể tùy ý bằng từ 1 đến 3 nhóm thể được chọn từ nhóm gồm: halogen; alkyl thấp được thể tùy ý bằng alkoxy thấp hoặc bằng morpholino; alkoxy thấp; alkanoyl thấp; và vinyl; còn R^2 là pyridyl hoặc tetrahydropyranyl; hoặc chứa muối được dùng của hợp chất nêu trên, và

b) L-DOPA và/hoặc chất chủ vận dopamin.

16) Dược phẩm nêu ở mục 15), trong đó R^1 là phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, 5,6-dihydro-2H-pyridylmetyl hoặc tetrahydropyranyloxy, mà mỗi nhóm này được thể tùy ý bằng từ 1 đến 3 nhóm thể được chọn từ: nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom,

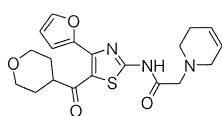
metyl, etyl, metoxy và etoxy, còn R^2 là pyridyl hoặc tetrahydropyranyl.

17) Dược phẩm nêu ở mục 15), trong đó R^1 là pyridyl hoặc pyrimidinyl, mà mỗi nhóm này được thế tùy ý bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nhóm gồm: halogen; alkyl thấp được thế tùy ý bằng alkoxy thấp hoặc bằng morpholino; alkoxy thấp; alkanoyl thấp; và vinyl.

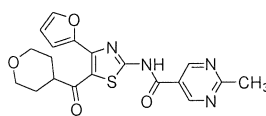
18) Dược phẩm nêu ở mục bất kỳ trong các mục từ 15) đến 17), trong đó R^2 là pyridyl.

19) Dược phẩm nêu ở mục bất kỳ trong các mục từ 15) đến 17), trong đó R^2 là tetrahydropyranyl.

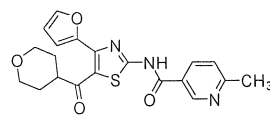
20) Dược phẩm nêu ở mục 15), trong đó dẫn xuất thiazol có công thức (I) là hợp chất có công thức bất kỳ trong các công thức (IA) - (IAA) dưới đây.



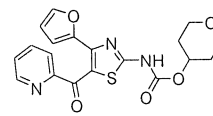
(IA)



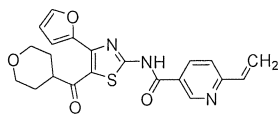
(IB)



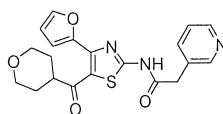
(IC)



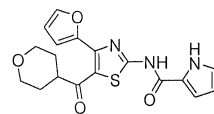
(ID)



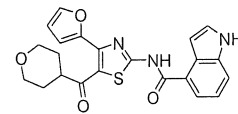
(IE)



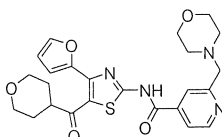
(IF)



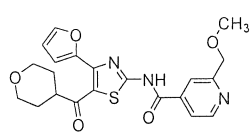
(IG)



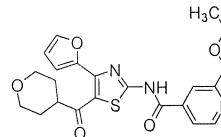
(IH)



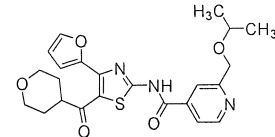
(II)



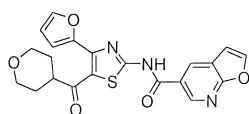
(IJ)



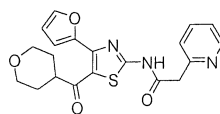
(IK)



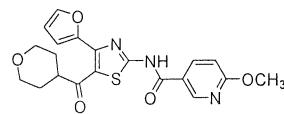
(IL)



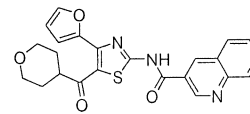
(IM)



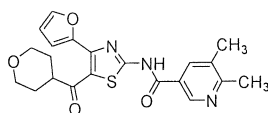
(IN)



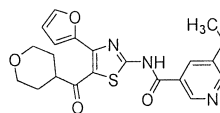
(IO)



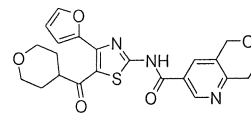
(IP)



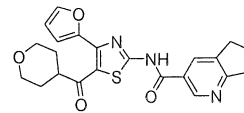
(IQ)



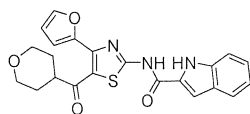
(IR)



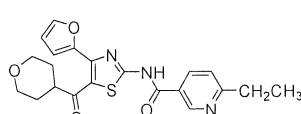
(IS)



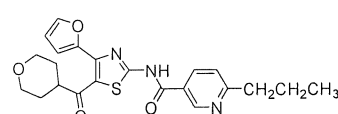
(IT)



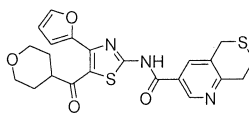
(IU)



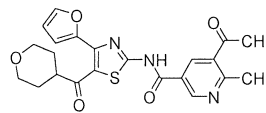
(IV)



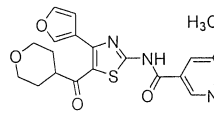
(IW)



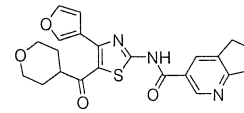
(IX)



(IY)



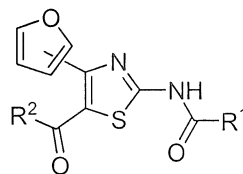
(IZ)



(IAA)

21) Tác nhân điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh Parkinson gồm các thành phần:

a) dẫn xuất thiazol có công thức (I)



(I)

trong đó R^1 là aryl, aralkyl, nhóm dị vòng thơm, nhóm dị vòng thơm-alkyl, nhóm dị vòng

béo-alkyl hoặc tetrahydropyranyloxy, mà mỗi nhóm này được thể tùy ý bằng từ 1 đến 3 nhóm thể được chọn từ nhóm gồm: halogen; alkyl thấp được thể tùy ý bằng alkoxy thấp hoặc bằng morpholino; alkoxy thấp; alkanoyl thấp; và vinyl; còn R^2 là pyridyl hoặc tetrahydropyranyl;

hoặc chứa muối được dụng của nó, và

b) L-DOPA và/hoặc chất chủ vận dopamin được phối hợp với nhau.

22) Hợp chất nêu ở mục 21), trong đó R^1 là phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, 5,6-dihydro-2H-pyridylmetyl hoặc tetrahydropyranyloxy, mà mỗi nhóm này được thể tùy ý bằng từ 1 đến 3 nhóm thể được chọn từ nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, methyl, etyl, metoxy và etoxy, còn R^2 là pyridyl hoặc tetrahydropyranyl.

23) Hợp chất nêu ở mục 21), trong đó R^1 là pyridyl hoặc pyrimidinyl, mà mỗi nhóm này được thể tùy ý bằng từ 1 đến 3 nhóm thể được chọn từ nhóm gồm: halogen; alkyl thấp được thể tùy ý bằng alkoxy thấp hoặc bằng morpholino; alkoxy thấp; alkanoyl thấp; và vinyl.

24) Hợp chất nêu ở mục bất kỳ trong các mục từ 21) đến 23), trong đó R^2 là pyridyl.

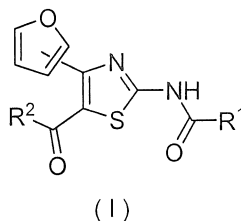
25) Hợp chất nêu ở mục bất kỳ trong các mục từ 21) đến 23), trong đó R^2 là tetrahydropyranyl.

26) Thuốc nêu ở mục 21), trong đó dẫn xuất thiazol có công thức (I) là hợp chất có công thức bất kỳ trong các công thức (IA) - (IAA) dưới đây.

27) Hợp chất nêu ở mục bất kỳ trong các mục từ 21) đến 26), để sử dụng trong điều trị các thành phần a) và (b) đồng thời, hoặc tách riêng, cách nhau một khoảng thời gian.

28) Thuốc nêu ở mục bất kỳ trong các mục từ 21) đến 27), trong đó bệnh Parkinson là bệnh ở giai đoạn tiến triển.

29) Hộp thuốc chuyên dụng chứa: a) thành phần thứ nhất là dẫn xuất thiazol có công thức (I)



trong đó R^1 là aryl, aralkyl, nhóm dị vòng thơm, nhóm dị vòng thơm-alkyl, nhóm dị vòng béo-alkyl hoặc tetrahydropyranyloxy, mà mỗi nhóm này được thể tùy ý bằng từ 1 đến 3 nhóm thể được chọn từ nhóm gồm: halogen; alkyl thấp được thể tùy ý bằng alkoxy thấp hoặc bằng morpholino; alkoxy thấp; alkanoyl thấp; và vinyl; còn R^2 là pyridyl hoặc tetrahydropyranyl;

hoặc là muối được dụng của hợp chất nêu trên, và b) thành phần thứ hai là L-DOPA và/hoặc chất chủ vận dopamin.

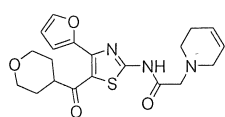
30) Hộp thuốc chuyên dụng nêu ở mục 29), chứa hợp chất có công thức đã nêu, trong đó R^1 là phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, 5,6-dihydro-2H-pyridylmetyl hoặc tetrahydropyranyloxy, mà mỗi nhóm này được thể tùy ý bằng từ 1 đến 3 nhóm thể được chọn từ nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, metyl, etyl, metoxy và etoxy; còn R^2 là pyridyl hoặc tetrahydropyranyl.

31) Hộp thuốc chuyên dụng nêu ở mục 29), chứa hợp chất có công thức đã nêu, trong đó R^1 là pyridyl hoặc pyrimidinyl, mà mỗi nhóm này được thể tùy ý bằng từ 1 đến 3 nhóm thể được chọn từ nhóm gồm: halogen; alkyl thấp được thể tùy ý bằng alkoxy thấp hoặc bằng morpholino; alkoxy thấp; alkanoyl thấp; và vinyl.

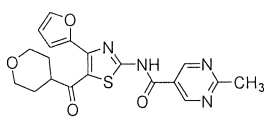
32) Hộp thuốc chuyên dụng nêu ở mục bất kỳ trong các mục từ 29) đến 31), chứa hợp chất có công thức đã nêu, trong đó R^2 là pyridyl.

33) Hộp thuốc chuyên dụng nêu ở mục bất kỳ trong các mục từ 29) đến 31)), chứa hợp chất có công thức đã nêu, trong đó R^2 là tetrahydropyranyl.

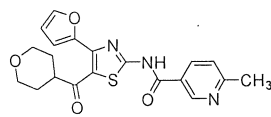
34) Hộp thuốc chuyên dụng nêu ở mục 29), chứa các thành phần đã nêu, trong đó dẫn xuất thiazol có công thức (I) là hợp chất có công thức bất kỳ trong các công thức (IA) - (IAA) dưới đây.



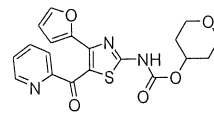
(IA)



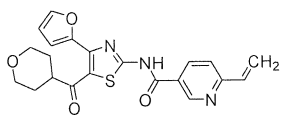
(IB)



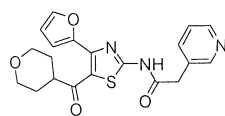
(IC)



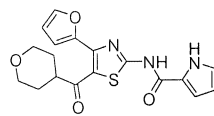
(ID)



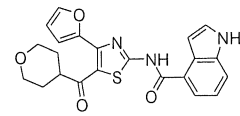
(IE)



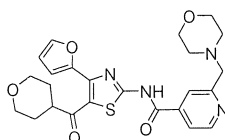
(IF)



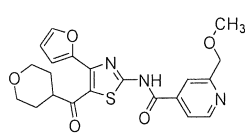
(IG)



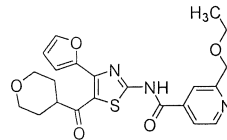
(IH)



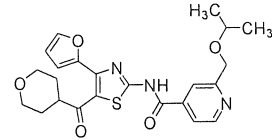
(II)



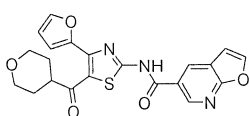
(IJ)



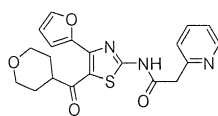
(IK)



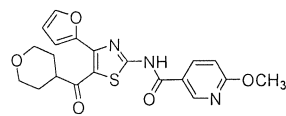
(IL)



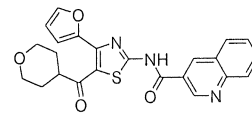
(IM)



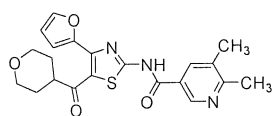
(IN)



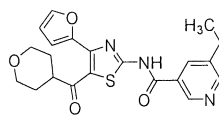
(IO)



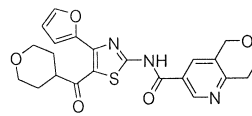
(IP)



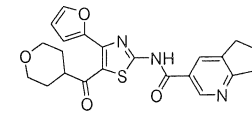
(IQ)



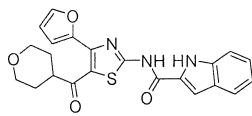
(IR)



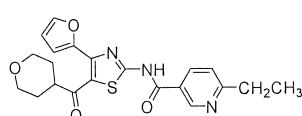
(IS)



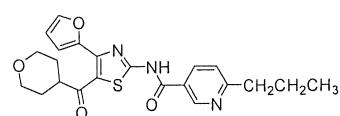
(IT)



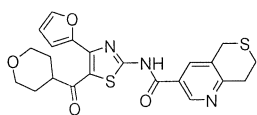
(IU)



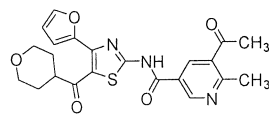
(IV)



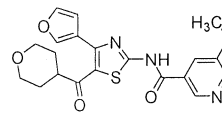
(IW)



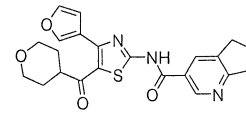
(IX)



(IY)

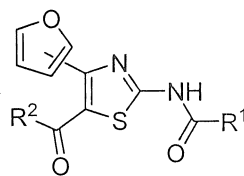


(IZ)



(IAA)

35) Dẫn xuất thiazol có công thức (I)



(I)

trong đó R^1 là aryl, aralkyl, nhóm dị vòng thơm, nhóm dị vòng thơm-alkyl, nhóm dị vòng béo-alkyl hoặc tetrahydropyranyloxy, mà mỗi nhóm này được thế tùy ý bằng từ 1 đến 3

nhóm thế được chọn từ nhóm gồm: halogen; alkyl thấp được thế tùy ý bằng alkoxy thấp hoặc bằng morpholino; alkoxy thấp; alkanoyl thấp; và vinyl; còn R^2 là pyridyl hoặc tetrahydropyranyl;

hoặc muối được dụng của hợp chất nêu trên, để sử dụng trong điều trị và/hoặc phòng ngừa rối loạn vận động.

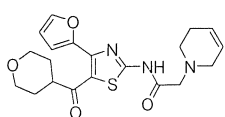
36) Dẫn xuất thiazol hoặc muối được dụng của nó nêu ở mục 56), trong đó R^1 là phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, 5,6-dihydro-2H-pyridylmetyl hoặc tetrahydropyranyloxy, mà mỗi nhóm này được thế tùy ý bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, metyl, etyl, metoxy và etoxy; còn R^2 là pyridyl hoặc tetrahydropyranyl.

37) Dẫn xuất thiazol hoặc muối được dụng của nó nêu ở mục 56), trong đó R^1 là pyridyl hoặc pyrimidinyl, mà mỗi nhóm này được thế tùy ý bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nhóm gồm: halogen; alkyl thấp được thế tùy ý bằng alkoxy thấp hoặc bằng morpholino; alkoxy thấp; alkanoyl thấp; và vinyl.

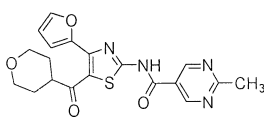
38) Dẫn xuất thiazol hoặc muối được dụng của nó nêu ở mục bất kỳ trong các mục từ 56) đến 58), trong đó R^2 là pyridyl.

39) Dẫn xuất thiazol hoặc muối được dụng của nó nêu ở mục bất kỳ trong các mục từ 56) đến 58), trong đó R^2 là tetrahydropyranyl.

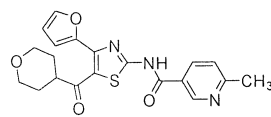
40) Dẫn xuất thiazol hoặc muối được dụng của nó nêu ở mục 56), trong đó dẫn xuất thiazol có công thức (I) là hợp chất có công thức bất kỳ trong các công thức (IA) - (IAA) dưới đây.



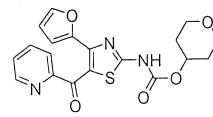
(IA)



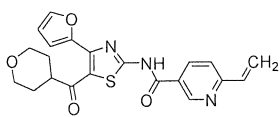
(IB)



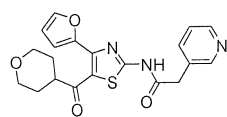
(IC)



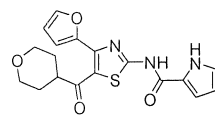
(ID)



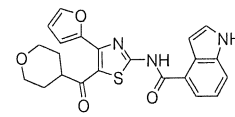
(IE)



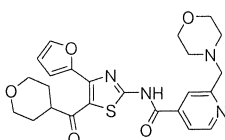
(IF)



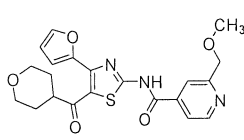
(IG)



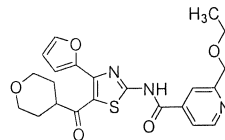
(IH)



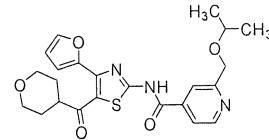
(II)



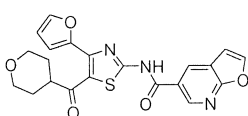
(IJ)



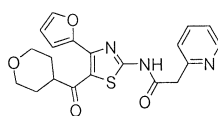
(IK)



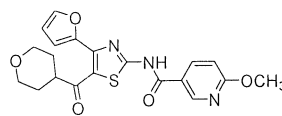
(IL)



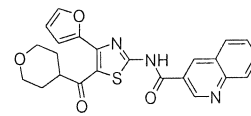
(IM)



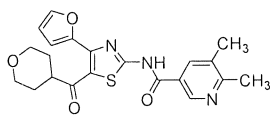
(IN)



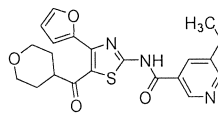
(IO)



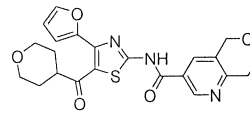
(IP)



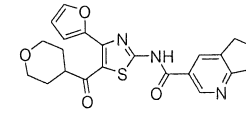
(IQ)



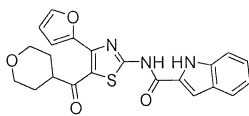
(IR)



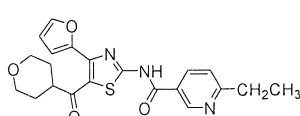
(IS)



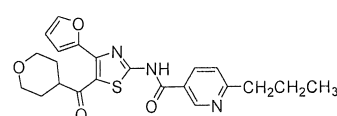
(IT)



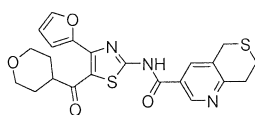
(IU)



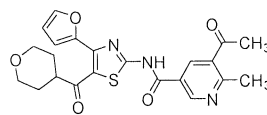
(IV)



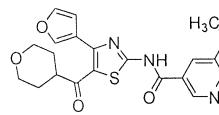
(IW)



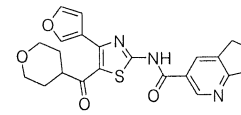
(IX)



(IY)



(IZ)



(IAA)

41) Dẫn xuất thiazol hoặc muối được dụng của nó nêu ở mục bất kỳ trong các mục từ 56) đến 61), trong đó rối loạn vận động được điều trị và/hoặc phòng ngừa bằng các hợp chất này là hội chứng ngoài bó tháp.

42) Dẫn xuất thiazol hoặc muối được dụng của nó nêu ở mục bất kỳ trong các mục từ 56) đến 61), trong đó rối loạn vận động rối loạn vận động được điều trị và/hoặc phòng ngừa bằng các hợp chất này là sự vận động chậm chạp, rối loạn dáng đi, rối loạn trương lực

cơ, rối loạn vận động hoặc rối loạn vận động muộn.

43) Dẫn xuất thiazol hoặc muối được dụng của nó nêu ở mục bất kỳ trong các mục từ 56) đến 61), trong đó rối loạn vận động rối loạn vận động được điều trị và/hoặc phòng ngừa bằng các hợp chất này là tác dụng phụ của liệu pháp dùng L-DOPA và/hoặc chất chủ vận dopamin.

44) Dẫn xuất thiazol hoặc muối được dụng của nó nêu ở mục 64), trong đó tác dụng phụ được điều trị và/hoặc phòng ngừa bằng các hợp chất này là biến chứng vận động.

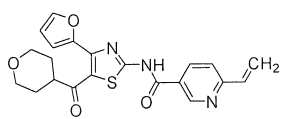
45) Dẫn xuất thiazol hoặc muối được dụng của nó nêu ở mục 65), trong đó biến chứng vận động được điều trị và/hoặc phòng ngừa bằng các hợp chất này là hiện tượng hao mòn tác dụng.

46) Dẫn xuất thiazol hoặc muối được dụng của nó nêu ở mục 65), trong đó biến chứng vận động được điều trị và/hoặc phòng ngừa bằng các hợp chất này là sự thay đổi thất thường “bật-tắt tác dụng”.

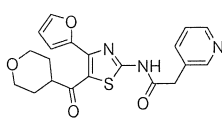
47) Dẫn xuất thiazol hoặc muối được dụng của nó nêu ở mục 65), trong đó biến chứng vận động được điều trị và/hoặc phòng ngừa bằng các hợp chất này là rối loạn vận động.

48) Dẫn xuất thiazol hoặc muối được dụng của nó nêu ở mục bất kỳ trong các mục từ 56) đến 68), trong đó rối loạn vận động được điều trị và/hoặc phòng ngừa bằng các hợp chất này là rối loạn phát sinh trong giai đoạn tiến triển của bệnh Parkinson.

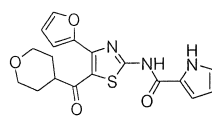
49) Hợp chất có công thức bất kỳ trong các công thức (IE) - (IAA) dưới đây, hoặc muối được dụng của nó.



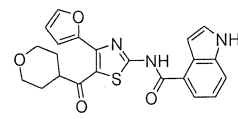
(IE)



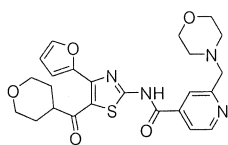
(IF)



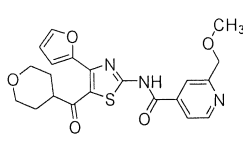
(IG)



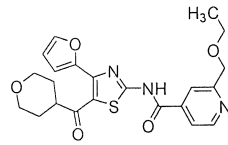
(IH)



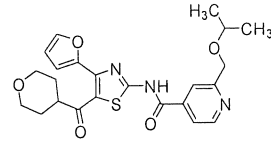
(II)



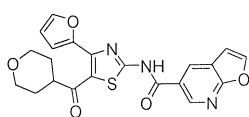
(IJ)



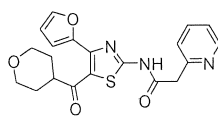
(IK)



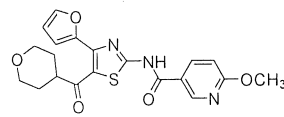
(IL)



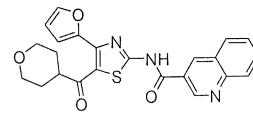
(IM)



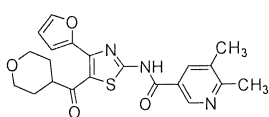
(IN)



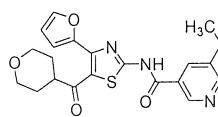
(IO)



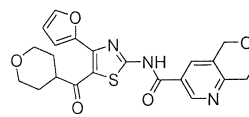
(IP)



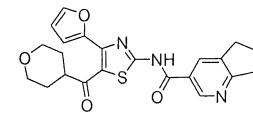
(IQ)



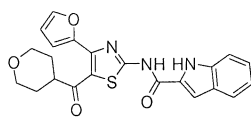
(IR)



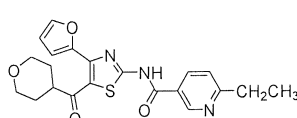
(IS)



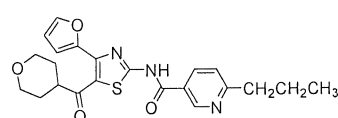
(IT)



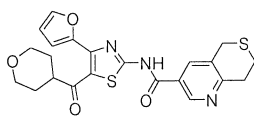
(IU)



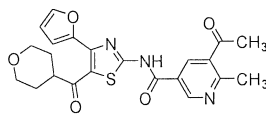
(IV)



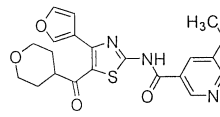
(IW)



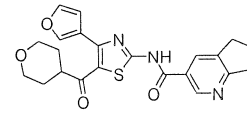
(IX)



(IY)

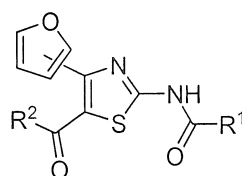


(IZ)



(IAA)

50) Tổng hợp của: a) dẫn xuất thiazol có công thức (I)



(I)

trong đó R^1 là aryl, aralkyl, nhóm dị vòng thơm, nhóm dị vòng thơm-alkyl, nhóm dị vòng béo-alkyl hoặc tetrahydropyranyloxy, mà mỗi nhóm này được thế tùy ý bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nhóm gồm: halogen; alkyl thấp được thế tùy ý bằng alkoxy thấp hoặc bằng morpholino; alkoxy thấp; alkanoyl thấp; và vinyl; còn R^2 là pyridyl hoặc

tetrahydropyranyl;

hoặc muối được dùng của nó, và b) L-DOPA và/hoặc chất chủ vận dopamin, để sử dụng trong điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh Parkinson.

51) Tổ hợp nêu ở mục 71), trong đó việc sử dụng tổ hợp là sử dụng trong điều trị các thành phần a) và b) đồng thời, hoặc tách riêng, cách nhau một khoảng thời gian.

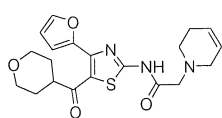
52) Tổ hợp nêu ở mục 71) hoặc mục 72), gồm hợp chất có công thức đã nêu, trong đó R^1 là phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, 5,6-dihydro-2H-pyridylmethyl hoặc tetrahydropyranyl-oxy, mà mỗi nhóm này được thế tùy ý bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, methyl, ethyl, metoxy và etoxy; còn R^2 là pyridyl hoặc tetrahydropyranyl.

53) Tổ hợp nêu ở mục 71) hoặc mục 72), gồm hợp chất có công thức đã nêu, trong đó R^1 là pyridyl hoặc pyrimidinyl, mà mỗi nhóm này được thế tùy ý bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nhóm gồm: halogen; alkyl thấp được thế tùy ý bằng alkoxy thấp hoặc bằng morpholino; alkoxy thấp; alkanoyl thấp; và vinyl.

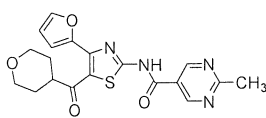
54) Tổ hợp nêu ở mục bất kỳ trong các mục từ 71) đến 74), gồm hợp chất có công thức đã nêu, trong đó R^2 là pyridyl.

55) Tổ hợp nêu ở mục bất kỳ trong các mục từ 71) đến 74), gồm hợp chất có công thức đã nêu, trong đó R^2 là tetrahydropyranyl.

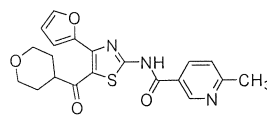
56) Tổ hợp nêu ở mục (71) hoặc mục 72), trong đó dẫn xuất thiazol có công thức (I) là hợp chất có công thức bất kỳ trong các công thức (IA) - (IAA) dưới đây.



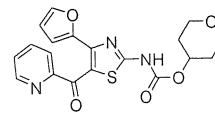
(IA)



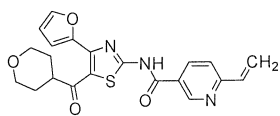
(IB)



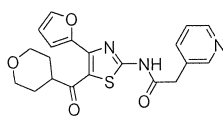
(IC)



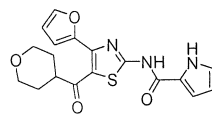
(ID)



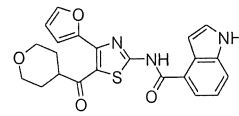
(IE)



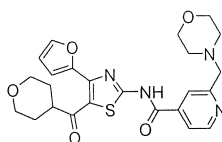
(IF)



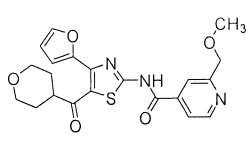
(IG)



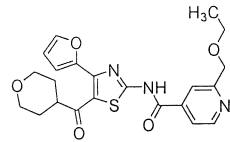
(IH)



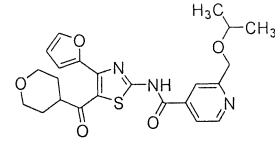
(II)



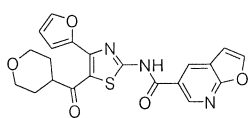
(IJ)



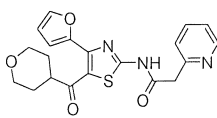
(IK)



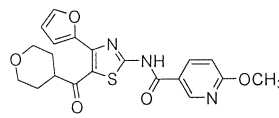
(IL)



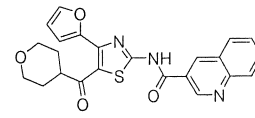
(IM)



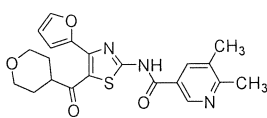
(IN)



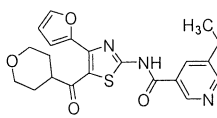
(IO)



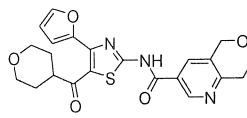
(IP)



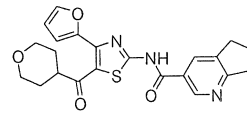
(IQ)



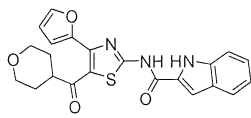
(IR)



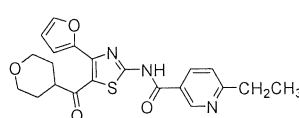
(IS)



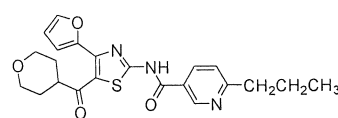
(IT)



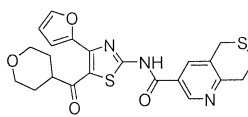
(IU)



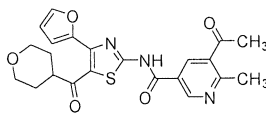
(IV)



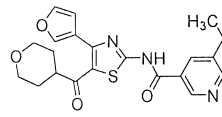
(IW)



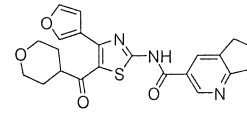
(IX)



(IY)



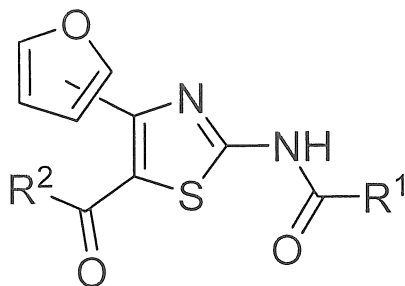
(IZ)



(IAA)

57) Tổ hợp nêu ở mục bất kỳ trong các mục từ 71) đến 77), trong đó bệnh Parkinson được điều trị và/hoặc phòng ngừa bằng tổ hợp này là bệnh ở giai đoạn tiến triển.

58) Phương pháp sản xuất tác nhân điều trị và/hoặc phòng ngừa rối loạn vận động có sử dụng dẫn xuất thiazol có công thức (I)



(I)

trong đó R^1 là aryl, aralkyl, nhóm dị vòng thơm, nhóm dị vòng thơm-alkyl, nhóm dị vòng béo-alkyl hoặc tetrahydropyranyloxy, mà mỗi nhóm này được thể tùy ý bằng từ 1 đến 3 nhóm thể được chọn từ nhóm gồm: halogen; alkyl thấp được thể tùy ý bằng alkoxy thấp hoặc bằng morpholino; alkoxy thấp; alkanoyl thấp; và vinyl; còn R^2 là pyridyl hoặc tetrahydropyranyl;

hoặc muối được dụng của hợp chất nêu trên.

59) Phương pháp nêu ở mục 79), trong đó, trong hợp chất có công thức đã nêu, R^1 là phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, 5,6-dihydro-2H-pyridylmetyl hoặc tetrahydropyranyloxy, mà mỗi nhóm này được thể tùy ý bằng từ 1 đến 3 nhóm thể được chọn từ nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, metyl, etyl, metoxy và etoxy; còn R^2 là pyridyl hoặc tetrahydropyranyl.

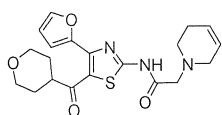
60) Phương pháp dụng nêu ở mục 79), trong đó, trong hợp chất có công thức đã nêu, R^1 là pyridyl hoặc pyrimidinyl, mà mỗi nhóm này được thể tùy ý bằng từ 1 đến 3 nhóm thể được chọn từ nhóm gồm: halogen; alkyl thấp được thể tùy ý bằng alkoxy thấp hoặc bằng morpholino; alkoxy thấp; alkanoyl thấp; và vinyl.

61) Phương pháp nêu ở mục bất kỳ trong các mục từ 79) đến 81), trong đó, trong hợp chất có công thức đã nêu, R^2 là pyridyl.

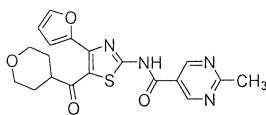
62) Phương pháp nêu ở mục bất kỳ trong các mục từ 79) đến 81), trong đó, trong

hợp chất có công thức đã nêu, R^2 là tetrahydropyranyl.

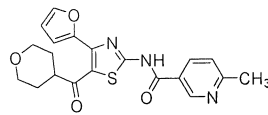
63) Phương pháp nêu ở mục 79), trong đó dẫn xuất thiazol có công thức (I) là hợp chất có công thức bất kỳ trong các công thức (IA) - (IAA) dưới đây.



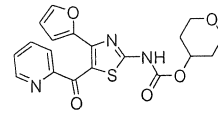
(IA)



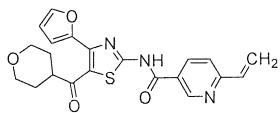
(IB)



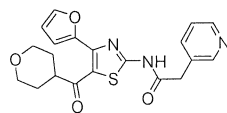
(IC)



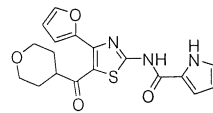
(ID)



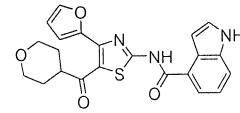
(IE)



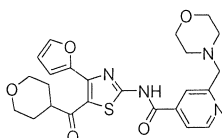
(IF)



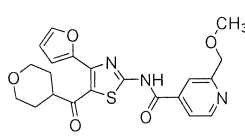
(IG)



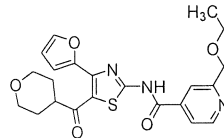
(IH)



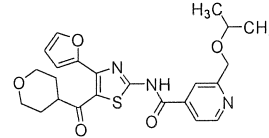
(II)



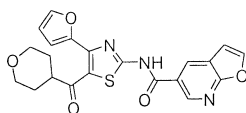
(IJ)



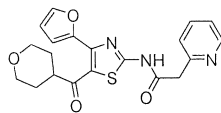
(IK)



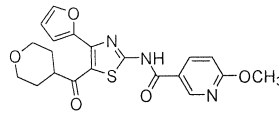
(IL)



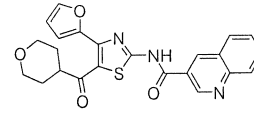
(IM)



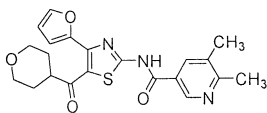
(IN)



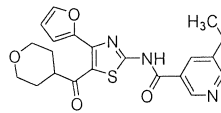
(IO)



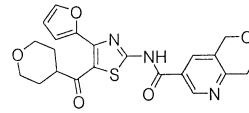
(IP)



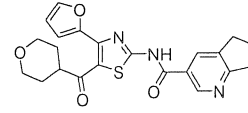
(IQ)



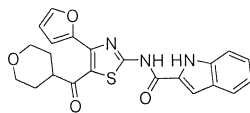
(IR)



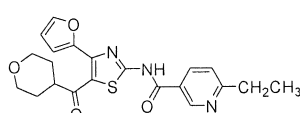
(IS)



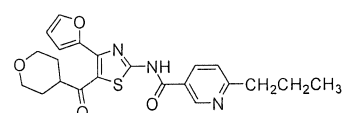
(IT)



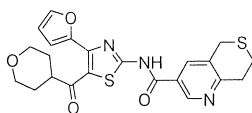
(IU)



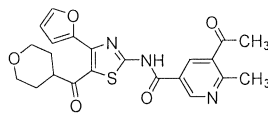
(IV)



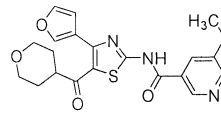
(IW)



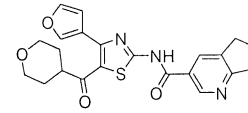
(IX)



(IY)



(IZ)



(IAA)

64) Phương pháp nêu ở mục bất kỳ trong các mục từ 79) đến 84), trong đó rối loạn vận động cần sử dụng các hợp chất đã nêu để điều trị và/hoặc phòng ngừa là hội chứng ngoài bó tháp.

65) Phương pháp nêu ở mục bất kỳ trong các mục từ 79) đến 84), trong đó rối loạn vận động cần sử dụng các hợp chất đã nêu để điều trị và/hoặc phòng ngừa là sự vận động chậm chạp, rối loạn dáng đi, rối loạn trương lực cơ, rối loạn vận động hoặc rối loạn vận động muộn.

66) Phương pháp nêu ở mục bất kỳ trong các mục từ 79) đến 84), trong đó rối loạn vận động cần sử dụng các hợp chất đã nêu để điều trị và/hoặc phòng ngừa là tác dụng phụ của liệu pháp dùng L-DOPA và/hoặc chất chủ vận dopamin.

67) Phương pháp nêu ở mục 87), trong đó tác dụng phụ cần sử dụng các hợp chất đã nêu để điều trị và/hoặc phòng ngừa là biến chứng vận động.

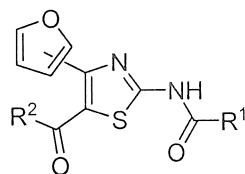
68) Phương pháp nêu ở mục 88), trong đó biến chứng vận động cần sử dụng các hợp chất đã nêu để điều trị và/hoặc phòng ngừa là hiện tượng hao mòn tác dụng.

69) Phương pháp nêu ở mục 88), trong đó biến chứng vận động cần sử dụng các hợp chất đã nêu để điều trị và/hoặc phòng ngừa là sự thay đổi thất thường “bật-tắt tác dụng”.

70) Phương pháp nêu ở mục 88), trong đó biến chứng vận động cần sử dụng các hợp chất đã nêu để điều trị và/hoặc phòng ngừa là rối loạn vận động.

71) Phương pháp nêu ở mục bất kỳ trong các mục từ 79) đến 91), trong đó rối loạn vận động cần sử dụng các hợp chất đã nêu để điều trị và/hoặc phòng ngừa là rối loạn phát sinh trong giai đoạn tiến triển của bệnh Parkinson.

72) Phương pháp sản xuất tác nhân điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh Parkinson có sử dụng: a) dẫn xuất thiazol có công thức (I)



(I)

trong đó R¹ là aryl, aralkyl, nhóm dị vòng thơm, nhóm dị vòng thơm-alkyl, nhóm dị vòng béo-alkyl hoặc tetrahydropyranyloxy, mà mỗi nhóm này được thế tùy ý bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nhóm gồm: halogen; alkyl thấp được thế tùy ý bằng alkoxy thấp hoặc bằng morpholino; alkoxy thấp; alkanoyl thấp; và vinyl; còn R² là pyridyl hoặc tetrahydropyranyl,

hoặc muối được dụng của hợp chất nêu trên; và b) L-DOPA và/hoặc chất chủ vận dopamin để sản xuất tác nhân điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh Parkinson.

73) Phương pháp nêu ở mục 93), trong đó thuốc để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh Parkinson là thuốc sử dụng các thành phần a) và b) đồng thời, hoặc tách riêng, cách nhau một khoảng thời.

74) Phương pháp nêu ở mục 93) hoặc mục 94), trong đó thuốc gồm hợp chất có công thức đã nêu, với R¹ là phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, 5,6-dihydro-2H-pyridylmetyl hoặc tetrahydropyranyl-oxy, mà mỗi nhóm này được thế tùy ý bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, metyl, etyl, metoxy và etoxy; còn R² là pyridyl hoặc tetrahydropyranyl.

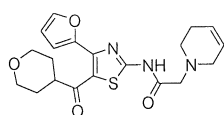
75) Phương pháp nêu ở mục 93) hoặc mục 94), trong đó thuốc gồm hợp chất có công thức đã nêu, với R¹ là pyridyl hoặc pyrimidinyl, mà mỗi nhóm này được thế tùy ý bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nhóm gồm: halogen; alkyl thấp được thế tùy ý bằng alkoxy thấp hoặc bằng morpholino; alkoxy thấp; alkanoyl thấp; và vinyl.

76) Phương pháp nêu ở mục bất kỳ trong các mục từ 93) đến 96), trong đó thuốc

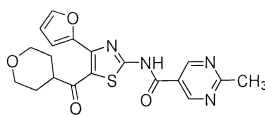
gồm hợp chất có công thức đã nêu, với R^2 là pyridyl.

77) Phương pháp nêu ở mục bất kỳ trong các mục từ 93) đến 96), trong đó thuốc gồm hợp chất có công thức đã nêu, với R^2 là tetrahydropyranyl.

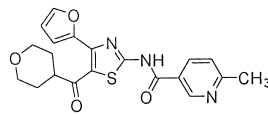
78) Phương pháp nêu ở mục 93) hoặc mục 94), trong đó dẫn xuất thiazol có công thức (I) là hợp chất có công thức bất kỳ trong các công thức (IA) - (IAA) dưới đây.



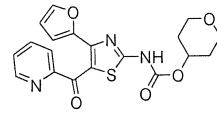
(IA)



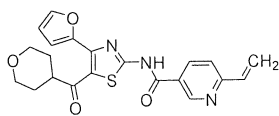
(IB)



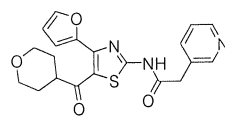
(IC)



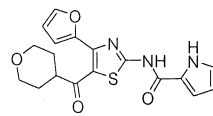
(ID)



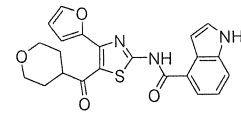
(IE)



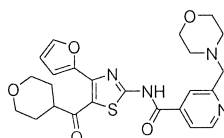
(IF)



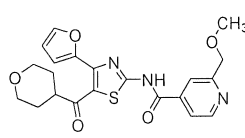
(IG)



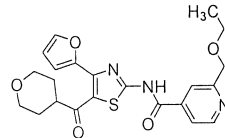
(IH)



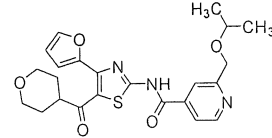
(II)



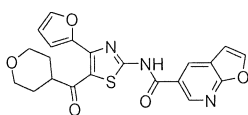
(IJ)



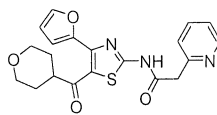
(IK)



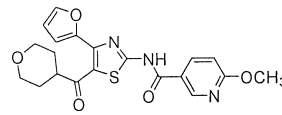
(IL)



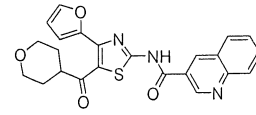
(IM)



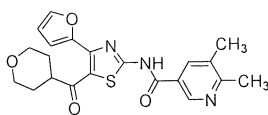
(IN)



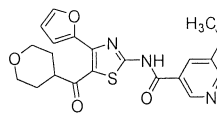
(IO)



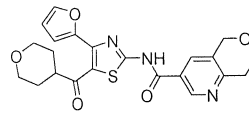
(IP)



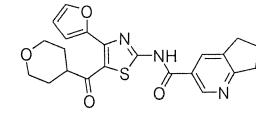
(IQ)



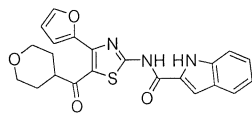
(IR)



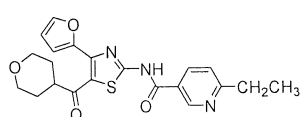
(IS)



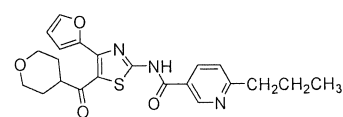
(IT)



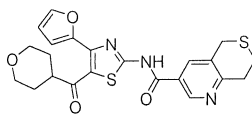
(IU)



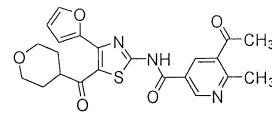
(IV)



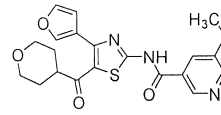
(IW)



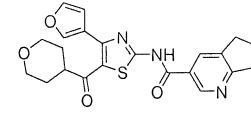
(IX)



(IY)



(IZ)



(IAA)

79) Phương pháp nêu ở mục bất kỳ trong các mục từ 93) đến 99), trong đó bệnh

Parkinson được điều trị nhờ sử dụng thuốc đã nêu là bệnh ở giai đoạn tiền triển.

Hiệu quả của sáng chế

Sáng chế đề xuất tác nhân điều trị và/hoặc phòng ngừa rối loạn vận động, chứa dẫn xuất thiazol hoặc muối được dụng của nó làm thành phần mang hoạt tính điều trị; được phẩm này chứa: a) dẫn xuất thiazol hoặc muối được dụng của nó, và b) L-DOPA và/hoặc chất chủ vận dopamin; tác nhân điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh Parkinson gồm các thành phần: a) dẫn xuất thiazol hoặc muối được dụng của nó, và b) L-DOPA và/hoặc chất chủ vận dopamin phối hợp với nhau; hộp thuốc chuyên dụng chứa: a) thành phần thứ nhất là dẫn xuất thiazol hoặc muối được dụng của nó, và b) thành phần thứ hai là L-DOPA và/hoặc chất chủ vận dopamin; dẫn xuất thiazol hoặc muối được dụng của nó, có hoạt tính đối kháng chọn lọc thụ thể adenosin A_{2A} và có thể sử dụng để điều trị rối loạn vận động và rối loạn tương tự.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 trình bày ảnh hưởng của hợp chất (IC) đến điểm số đánh giá sự mất khả năng vận động nêu ở Ví dụ thử nghiệm 3. Trục tung biểu diễn điểm đánh giá sự mất khả năng vận động, còn trục hoành biểu diễn thời gian (tính bằng phút) sau khi cho sử dụng thuốc. Ký hiệu ○ chỉ tổ hợp của dung môi và L-DOPA, còn ký hiệu ● chỉ tổ hợp của hợp chất (IC) và L-DOPA.

Fig. 2 trình bày ảnh hưởng của hợp chất (IC) đến tác dụng tối đa (điểm đánh giá sự mất khả năng vận động thấp nhất) nêu ở Ví dụ thử nghiệm 3. Trục tung biểu diễn điểm đánh giá sự mất khả năng vận động thấp nhất, còn trục hoành biểu diễn liều lượng L-DOPA. Ký hiệu ○ chỉ tổ hợp của dung môi và L-DOPA, còn ký hiệu ● chỉ tổ hợp của hợp chất (IC) và L-DOPA.

Mô tả chi tiết sáng chế

Rối loạn vận động là bệnh thần kinh được đặc trưng bởi sự rối loạn kiểm soát vận động, như ít hoặc không có khả năng vận động, hội chứng ngoài bó tháp hoặc hội chứng tương tự, các biến động vận động quá mức (chẳng hạn như rối loạn trương lực cơ, rối loạn vận động, rối loạn vận động muộn, run, chứng múa giật, chứng múa vung, chứng ngồi nằm không yên, chứng múa vờn, sự vận động chậm chạp, rối loạn dáng đi, chứng giá cứng, chứng cứng đờ, sự mất ổn định tư thế, chứng rung cơ, chứng máy cơ hoặc hội chứng Tourette, rối loạn phản xạ tư thế hoặc rối loạn tương tự) hoặc biến động vận động quá mức tương tự.

Rối loạn vận động mà thuốc để điều trị và/hoặc phòng ngừa rối loạn vận động theo sáng chế nhắm tới có nghĩa là rối loạn vận động nêu trên, và tốt hơn có nghĩa là, chẳng hạn, rối loạn kiểm soát vận động như hội chứng ngoài bó tháp hoặc hội chứng tương tự, run, chứng múa giật, chứng múa vờn, sự vận động chậm chạp, rối loạn dáng đi, rối loạn trương lực cơ, rối loạn vận động, rối loạn vận động muộn, rối loạn phản xạ tư thế hoặc rối loạn tương tự. Vì vậy, thuốc để điều trị và/hoặc phòng ngừa rối loạn vận động theo sáng chế có thể điều trị và/hoặc ngăn ngừa, hoặc làm giảm hay ức chế các bệnh và/hoặc các triệu chứng này (chẳng hạn, sự rối loạn kiểm soát vận động như hội chứng ngoài bó tháp hoặc hội chứng tương tự, run, chứng múa giật, chứng múa vờn, sự vận động chậm chạp, rối loạn dáng đi, rối loạn trương lực cơ, rối loạn vận động, rối loạn vận động muộn, rối loạn phản xạ tư thế hoặc rối loạn tương tự, tốt nhất nhất thì ví dụ như hội chứng ngoài bó tháp, sự vận động chậm chạp, rối loạn dáng đi, rối loạn trương lực cơ, rối loạn vận động, rối loạn vận động muộn, rối loạn phản xạ tư thế hoặc rối loạn tương tự, và tốt hơn nữa là, hội chứng ngoài bó tháp, sự vận động chậm chạp, rối loạn dáng đi, rối loạn trương lực cơ, rối loạn vận

động, rối loạn vận động muộn hoặc rối loạn tương tự).

Rối loạn vận động mà thuốc để điều trị và/hoặc phòng ngừa rối loạn vận động theo sáng chế nhắm tới cũng bao hàm các tác dụng phụ của liệu pháp dùng L-DOPA và/hoặc chất chủ vận dopamin (chẳng hạn, các biến chứng vận động như hiện tượng hao mòn tác dụng, sự thay đổi thất thường “bật-tắt tác dụng”, rối loạn vận động hoặc rối loạn tương tự).

Đã biết rằng, mặc dù L-DOPA có tác dụng điều trị mạnh và nhanh đối với bệnh Parkinson, song cuối cùng, các phản ứng bất lợi nghiêm trọng và gây khó chịu, bao gồm các biến chứng vận động như hiện tượng hao mòn tác dụng, sự thay đổi thất thường “bật-tắt tác dụng”, rối loạn vận động và rối loạn tương tự cũng xuất hiện (xem phần Marsden et al., “Fluctuations in ability in Parkinson’s disease: clinical aspects” trong cuốn: Marsden, CD, Fahn S., eds. *Movement disorders*. New York: Butterworth Scientific, p. 96-122 (1982)). Cũng biết rằng, việc sử dụng L-DOPA đơn thuần trong điều trị sẽ gây ra các tác dụng phụ như buồn nôn, nôn, chán ăn và tác dụng tương tự.

Chất chủ vận dopamin cũng có thể gây ra rối loạn vận động. Việc sử dụng chất chủ vận dopamin thường bị hạn chế do các tác dụng phụ thần kinh-tâm thần, đặc biệt là ảo giác và rối loạn tâm thần. Mặc dù chất chủ vận dopamin có các lợi thế khi được sử dụng làm thuốc phụ trợ trong điều trị bằng L-DOPA, song, sự kiểm soát theo cách này biến chứng vận động gây ra bởi L-DOPA là cực kỳ khó khăn hoặc thậm chí không thể kiểm soát được, như đã nêu ở trên (xem tài liệu Olanow, Watts and Kollereds., *An Algorithm (Decision Tree) for the Management of Parkinson’s disease: Treatment Guidelines*, *Neurology* 56, Suppl. 5 (2001)). Hơn nữa, có thông báo là, sự buồn ngủ quá mức vào ban ngày liên quan với bệnh Parkinson có thể bị làm tăng nặng bởi L-DOPA và/hoặc bởi chất chủ vận dopamin (xem tài liệu *Neurology*, vol. 67, p. 853 (2006)).

Các tác dụng phụ của liệu pháp dùng L-DOPA và/hoặc dùng chất chủ vận dopamin nêu trong sáng chế chỉ các tác dụng phụ đã nêu ở trên; các tác dụng phụ này xảy ra trong điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh Parkinson và bệnh tương tự bằng L-DOPA và/hoặc bằng chất chủ vận dopamin. Ví dụ, các tác dụng phụ này bao gồm các biến chứng vận động như hiện tượng hao mòn tác dụng, sự thay đổi thất thường “bật-tắt tác dụng”, rối loạn vận động và rối loạn tương tự, buồn nôn, nôn, chán ăn, ảo giác và triệu chứng rối loạn tâm thần, chứng buồn ngủ quá mức vào ban ngày, đặc biệt là các biến chứng vận động như hiện tượng hao mòn tác dụng, sự thay đổi thất thường “bật-tắt tác dụng”, rối loạn vận động và rối loạn tương tự; cũng như biến chứng vận động tương tự. Nghĩa là, thuốc để điều trị và/hoặc phòng ngừa rối loạn vận động theo sáng chế có thể làm giảm hoặc ức chế tác dụng phụ xuất hiện khi sử dụng trong điều trị L-DOPA và/hoặc chất chủ vận dopamin, cụ thể là biến chứng vận động như hiện tượng hao mòn tác dụng, sự thay đổi thất thường “bật-tắt tác dụng”, rối loạn vận động hoặc rối loạn tương tự, buồn nôn, nôn, chán ăn, ảo giác và triệu chứng rối loạn tâm thần, hoặc chứng buồn ngủ quá mức vào ban ngày, đặc biệt là biến chứng vận động như hiện tượng hao mòn tác dụng, sự thay đổi thất thường “bật-tắt tác dụng”, rối loạn vận động hoặc rối loạn tương tự; tốt hơn thì làm giảm hoặc ức chế triệu chứng như hiện tượng hao mòn tác dụng, sự rối loạn vận động hoặc rối loạn tương tự.

Khi bệnh Parkinson tiến triển, sẽ có nhiều tế bào dopamin hơn bị chết đi và các tế bào còn lại không thể dự trữ đủ dopamin để duy trì ích lợi của dopamin trong liệu pháp dùng L-DOPA và/hoặc dùng chất chủ vận dopamin. Kết quả là, khoảng thời gian tác dụng điều trị với mỗi liều sẽ giảm đi và các bệnh nhân sẽ cần các liều cao hơn hoặc dùng thuốc với số lần nhiều hơn. Sau từ 2 đến 5 năm, có đến 50 - 75% trong số các bệnh nhân bị thay đổi thất thường về đáp ứng với L-DOPA, ví dụ như về độ dài khoảng “thời gian bật tác

dụng” và sự thay đổi thất thường tương tự. Cùng với các thay đổi thất thường này, các bệnh nhân có biểu hiện hiện tượng hao mòn tác dụng, sự thay đổi thất thường “bật-tắt tác dụng”, rối loạn vận động (sự vận động không theo ý muốn) hoặc rối loạn tương tự, diễn ra kèm theo với sự thay đổi thất thường về khoảng thời gian tác dụng của thuốc. Do vậy, việc tiếp tục sử dụng trong điều trị liệu pháp dùng L-DOPA và/hoặc dùng chất chủ vận dopamin có thể là khó khăn do sự phát sinh các tác dụng phụ đó và các tác dụng phụ tương tự. Cho nên, thuốc để điều trị và/hoặc phòng ngừa rối loạn vận động theo sáng chế có thể có thời gian có hiệu quả điều trị bằng L-DOPA và/hoặc chất chủ vận dopamin tăng do làm giảm hoặc ức chế các tác dụng phụ nêu trên. Cụ thể, thuốc để điều trị và/hoặc phòng ngừa rối loạn vận động theo sáng chế có thể ức chế có hiệu quả hiện tượng hao mòn tác dụng hoặc hiện tượng tương tự, mà các hiện tượng này là vấn đề khó giải quyết trong liệu pháp dùng L-DOPA để điều trị cho các bệnh nhân mắc bệnh Parkinson ở giai đoạn tiến triển.

Chế phẩm L-DOPA được sử dụng cho liệu pháp dùng L-DOPA và/hoặc dùng chất chủ vận dopamin nêu trên có thể chứa L-DOPA hoặc muối, hydrat, tiền dược chất hoặc dạng tương tự của các hợp chất này làm thành phần mang hoạt tính điều trị; các ví dụ về chế phẩm này bao gồm các chế phẩm chứa các dạng vừa nêu làm thành phần mang hoạt tính điều trị và chế phẩm tương tự. Các ví dụ về sản phẩm có trên thị trường là Menesit (thương hiệu đã đăng ký), EC Doparl (thương hiệu đã đăng ký), Doparl (thương hiệu đã đăng ký), Madopar (thương hiệu đã đăng ký) và sản phẩm tương tự. Chế phẩm chất chủ vận dopamin có thể chứa chính chất chủ vận dopamin hoặc muối, hydrat, tiền dược chất hoặc dạng tương tự của nó làm thành phần mang hoạt tính điều trị; các ví dụ về các chế phẩm này là các chế phẩm chứa pramipexol, talipexol, ropinirol, cabergolin, pergolit hoặc chế phẩm tương tự, hoặc chế phẩm chứa hydroclorua, mesylat hoặc tiền dược chất của hợp

chất này hoặc dạng tương tự làm thành phần mang hoạt tính điều trị, và chế phẩm tương tự. Các ví dụ về sản phẩm có trên thị trường là Domin (thương hiệu đã đăng ký), Permax (thương hiệu đã đăng ký), Cabaser (thương hiệu đã đăng ký) và sản phẩm tương tự.

Thuốc để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh Parkinson theo sáng chế có nét đặc trưng là chứa dẫn xuất thiazol hoặc muối được dụng của nó, cùng với L-DOPA và/hoặc chất chủ vận dopamin phối hợp với nhau, và thuốc này không chỉ có thể làm giảm hoặc ức chế mỗi một triệu chứng của bệnh Parkinson, mà còn có thể làm chậm sự xuất hiện của tác dụng phụ gây ra bởi việc sử dụng trong điều trị L-DOPA và/hoặc chất chủ vận dopamin nêu trên (chẳng hạn như hiện tượng hao mòn tác dụng, sự thay đổi thất thường “bật-tắt tác dụng”, rối loạn vận động hoặc rối loạn tương tự) hoặc ức chế các triệu chứng của bệnh.

Dưới đây, hợp chất biểu diễn bằng công thức (I) được gọi là Hợp chất (I). Các hợp chất có các số chỉ công thức khác cũng được gọi theo cùng cách này.

Việc xác định mỗi nhóm trong công thức (I) là như sau.

Các ví dụ về phần alkyl thấp trong nhóm alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp và nhóm alkanoyl thấp là alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon; các ví dụ cụ thể hơn về alkyl là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, đexyl và gốc tương tự.

Các ví dụ về aralkyl là aralkyl có từ 7 đến 16 nguyên tử cacbon; các ví dụ cụ thể hơn về nhóm này là benzyl, phenetyl, phenylpropyl, phenylbutyl, phenylpentyl, phenylhexyl, phenylheptyl, phenyloctyl, phenylnonyl, phenylđexyl, naphtylmetyl, naphtyletyl, naphtylpropyl, naphtylbutyl, naphtylpentyl, naphtylhexyl, antrylmetyl, antryletyl và nhóm tương tự.

Các ví dụ về aryl là aryl có từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon; các ví dụ cụ thể hơn về

nhóm này là phenyl, naphthyl, azulenyl, antryl và nhóm tương tự.

Các ví dụ về nhóm dị vòng thơm là nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 nguyên tử trong vòng, ít nhất có chứa một nguyên tử được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy và nguyên tử lưu huỳnh; nhóm dị vòng thơm ngưng tụ có hai hoặc ba vòng, trong đó các vòng có từ 3 đến 8 nguyên tử trong vòng ngưng tụ với nhau, ít nhất có một nguyên tử được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy và nguyên tử lưu huỳnh; và nhóm dị vòng thơm tương tự. Các ví dụ cụ thể hơn về nhóm dị vòng thơm là furyl, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, isoindolyl, indolyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzotriazolyl, oxazolopyrimidinyl, thiazolopyrimidinyl, pyrolopyridinyl, pyrrolopyrimidinyl, imidazopyridinyl, purinyl, quinoliny, isoquinoliny, xinoliny, phtalazinyl, quinazoliny, quinoxaliny, naphthyridinyl, furo[2,3-b]pyridyl, 6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridyl, 7,8-dihydro-5H-pyrano[4,3-b]pyridyl, 7,8-dihydro-5H-thiopyrano[4,3-b]pyridyl và nhóm dị vòng thơm tương tự.

Các ví dụ về nhóm dị vòng thơm-alkyl bao gồm nhóm mà trong đó nhóm dị vòng thơm được liên kết vào alkylen. Các nhóm dị vòng thơm này bao gồm các nhóm được nêu làm ví dụ cho nhóm dị vòng thơm nêu trên, còn alkylen là alkylen có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon; các ví dụ cụ thể về alkylen là metylen, etylen, trimetylen, propylen, tetrametylen, pentametylen, hexametylen, heptametylen, octametylen, nonametylen, decametylen và alkylen tương tự. Các ví dụ cụ thể về nhóm dị vòng thơm-alkyl là pyrrolylmetyl, pyrrolyletyl, thiazolylmetyl, pyridylmetyl, pyridyletyl, pyrimidinylmetyl, pyrimidinyletyl, indolylmetyl, benzimidazolylmetyl và nhóm tương tự.

Các ví dụ về nhóm dị vòng béo-alkyl bao gồm nhóm mà trong đó nhóm dị vòng béo được liên kết vào alkylen. Các ví dụ về nhóm dị vòng béo là nhóm dị vòng béo đơn vòng có 5 hoặc 6 nguyên tử trong vòng, ít nhất có chứa một nguyên tử được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy và nguyên tử lưu huỳnh; nhóm dị vòng béo ngưng tụ có hai hoặc ba vòng mà trong đó các vòng có từ 3 đến 8 nguyên tử trong vòng ngưng tụ với nhau, và ít nhất có chứa một nguyên tử được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy và nguyên tử lưu huỳnh; và nhóm dị vòng béo tương tự. Các ví dụ cụ thể hơn về các nhóm dị vòng béo là aziridinyl, azetidiny, pyrrolidinyl, piperidino, piperidinyl, azepanyl, 1,2,5,6-tetrahydropyridyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, piperazinyl, homopiperazinyl, pyrazolinyl, oxiranyl, tetrahydrofuranly, tetrahydro-2H-pyranly, 5,6-dihydro-2H-pyranly, 5,6-dihydro-2H-pyridyl, oxazolidinyl, morpholino, morpholinyl, thioxazolidinyl, thiomorpholinyl, 2H-oxazolyl, 2H-thioxazolyl, dihydroindolyl, dihydroisoindolyl, dihydrobenzofuranly, benzimidazolidinyl, dihydrobenzoxazolyl, dihydrobenzothioxazolyl, benzodioxolinyl, tetrahydroquinolyl, tetrahydroisoquinolyl, dihydro-2H-cromanyl, dihydro-1H-cromanyl, dihydro-2H-thiocromanyl, dihydro-1H-thiocromanyl, tetrahydroquinoxalinyl, tetrahydroquinazolinyl, dihydrobenzodioxanyl và nhóm tương tự. Các ví dụ về alkylen bao gồm alkylen có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon; các ví dụ cụ thể về các nhóm này là metylen, etylen, trimetylen, propylen, tetrametylen, pentametylen, hexametylen, heptametylen, octametylen, nonametylen, decametylen và nhóm tương tự. Các ví dụ cụ thể về nhóm dị vòng béo-alkyl là 5,6-dihydro-2H-pyridylmetyl, 5,6-dihydro-2H-pyridyletyl, tetrahydro-2H-pyranlymetyl, 5,6-dihydro-2H-pyranlymetyl, 5,6-dihydro-2H-pyranyletyl, morpholinometyl, morpholinoetyl, piperazinylmetyl, oxazolidinylmetyl và nhóm dị vòng béo-alkyl tương tự.

Halogen có nghĩa là mỗi nguyên tử trong các nguyên tử flo, clo, brom và iot.

Tốt hơn, Hợp chất (I) hoặc muối được dụng của nó theo sáng chế hoặc được sử dụng trong sáng chế là hợp chất có hoạt tính đối kháng mạnh đối với các thụ thể adenosin A_{2A} thuộc các typ phụ khác nhau của các thụ thể adenosin (chẳng hạn như các thụ thể adenosin A_1 , A_{2A} , A_{2B} và A_3).

Vì vậy, tốt hơn, Hợp chất (I) hoặc muối được dụng của nó theo sáng chế hoặc được sử dụng trong sáng chế là hợp chất có ái lực mạnh với các thụ thể adenosin A_{2A} . Ví dụ, tốt hơn, hợp chất này là hợp chất có hoạt tính ức chế 50% hoặc cao hơn ở nồng độ hợp chất thử nghiệm 3×10^{-8} mol/l; tốt hơn nữa, là hợp chất có hoạt tính ức chế 50% hoặc cao hơn ở nồng độ hợp chất thử nghiệm 1×10^{-8} mol/l; còn tốt hơn nữa, là hợp chất có hoạt tính ức chế 50% hoặc cao hơn ở nồng độ hợp chất thử nghiệm 3×10^{-9} mol/l; lại càng tốt hơn nữa, là hợp chất có hoạt tính ức chế 50% hoặc cao hơn ở nồng độ hợp chất thử nghiệm 1×10^{-9} mol/l, trong thử nghiệm liên kết thụ thể adenosin A_{2A} được trình bày ở Ví dụ thử nghiệm 1 nêu dưới đây. Ngoài ra, tốt hơn, hợp chất này là hợp chất có hoạt tính ức chế bằng 30 nmol/l hoặc thấp hơn tại hằng số ức chế (giá trị K_i); tốt hơn nữa, hợp chất này là hợp chất có hoạt tính ức chế bằng 10 nmol/l hoặc thấp hơn; còn tốt hơn nữa, hợp chất này là hợp chất có hoạt tính ức chế bằng 3 nmol/l hoặc thấp hơn; càng tốt hơn nữa, hợp chất này là hợp chất có hoạt tính ức chế bằng 1 nmol/l hoặc thấp hơn.

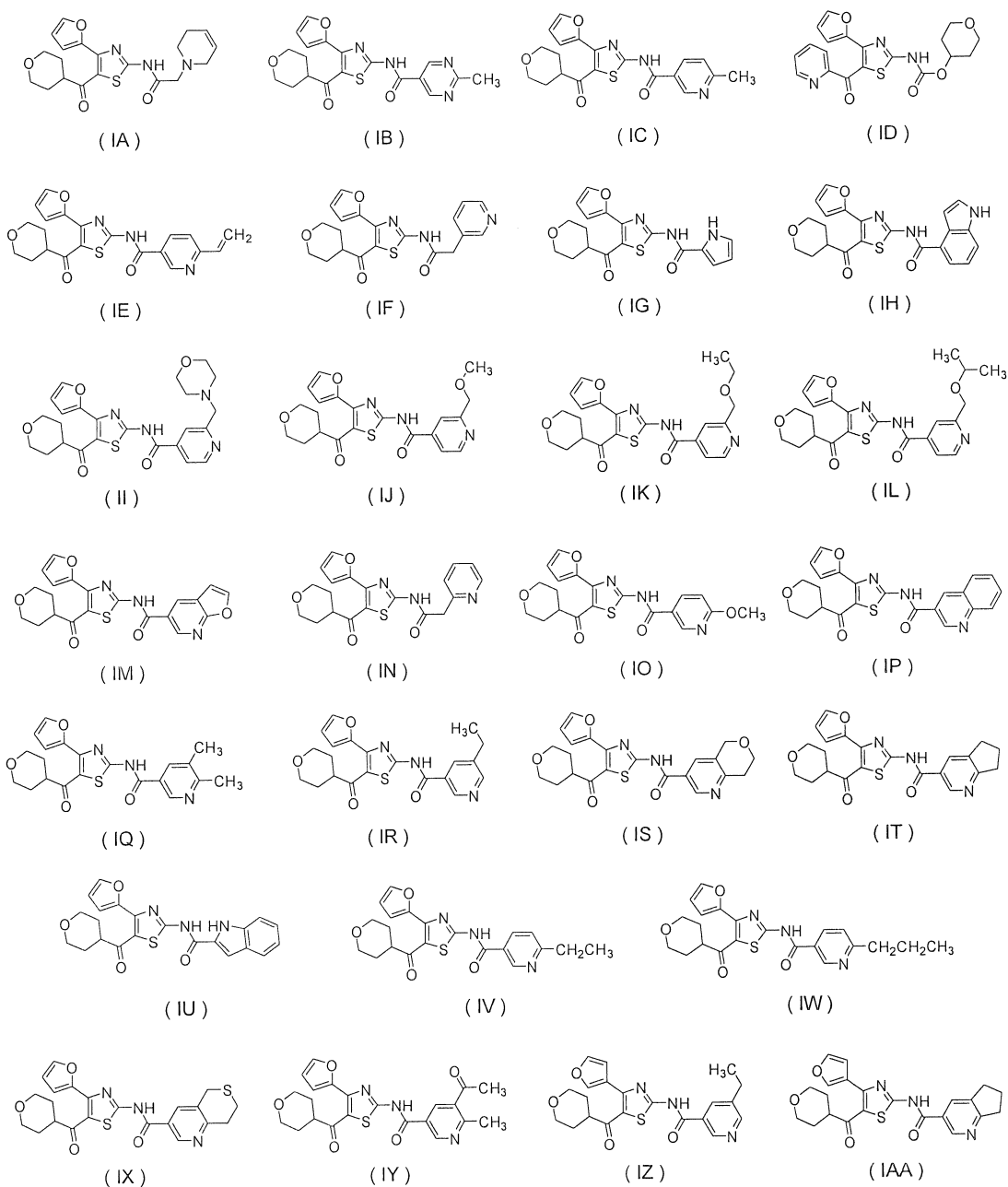
Thêm nữa, tốt hơn, Hợp chất (I) hoặc muối được dụng của nó theo sáng chế hoặc được sử dụng trong sáng chế là hợp chất có ái lực chọn lọc đối với các thụ thể adenosin A_{2A} thuộc các typ phụ của các thụ thể adenosin. Ví dụ, hợp chất có ái lực đối với các thụ thể adenosin A_{2A} cao hơn ái lực đối với các thụ thể adenosin A_1 là thích hợp hơn. Cụ thể, chẳng hạn sẽ tốt hơn nếu hợp chất này là hợp chất có ái lực đối với các thụ thể adenosin A_{2A} cao

hơn gấp 5 lần trở lên; tốt hơn nữa là ái lực cao hơn gấp 10 lần trở lên; còn tốt hơn nữa là ái lực cao hơn gấp 50 lần trở lên; lại càng tốt hơn nữa là ái lực cao hơn gấp 100 lần trở lên; tốt nhất là ái lực cao hơn gấp 500 lần trở lên, so với các thụ thể adenosin A₁.

ái lực đối với các thụ thể adenosin có thể được xác định bằng phương pháp thông thường, ví dụ như bằng phương pháp nêu ở Ví dụ thử nghiệm 1 nêu dưới đây, hoặc bằng các phương pháp chẳng hạn như đã được trình bày trong tài liệu [ví dụ, xem các tài liệu Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol., 355(1), p. 59 (1987); Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 355(2), p. 204 (1987); Br. J. Pharmacol. 117(8), p. 1645 (1996) và tài liệu tương tự].

Cụ thể hơn, tốt hơn, Hợp chất (I) là hợp chất mà trong đó R¹ là phenyl được thế tùy ý bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ halogen; C₁₋₆ alkyl được thế tùy ý bằng C₁₋₆ alkoxy hoặc bằng morpholino, C₁₋₆ alkanoyl, vinyl và C₁₋₆ alkoxy; pyridyl được thế tùy ý bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ halogen; C₁₋₆ alkyl được thế tùy ý bằng C₁₋₆ alkoxy hoặc bằng morpholino, C₁₋₆ alkanoyl, vinyl và C₁₋₆ alkoxy; pyrimidinyl được thế tùy ý bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ halogen; C₁₋₆ alkyl được thế tùy ý bằng C₁₋₆ alkoxy hoặc bằng morpholino, C₁₋₆ alkanoyl, vinyl và C₁₋₆ alkoxy; 5,6-dihydro-2H-pyridylmetyl được thế tùy ý bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ halogen; C₁₋₆ alkyl và C₁₋₆ alkoxy; 2,3,4,5-tetrahydropyranyloxy; pyrrolyl; indolyl; oxazolopyridyl; quinolyl; 1H-3,4-dihydropyranopyridinyl; 1H-3,4-dihydrothiopyranopyridinyl; xyclopentapyridyl; hoặc pyridylmetyl; tốt hơn nữa, là hợp chất mà trong đó R¹ là phenyl được thế tùy ý bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nguyên tử flo, nguyên tử clo, metyl và metoxy; pyridyl được thế tùy ý bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nguyên tử flo, nguyên tử clo, metyl và metoxy; pyrimidinyl được thế tùy ý bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nguyên tử flo,

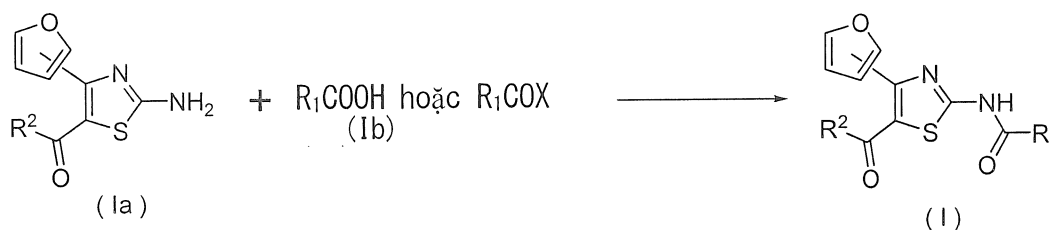
nguyên tử clo, metyl và metoxy; 5,6-dihydro-2H-pyridylmetyl được thế tùy ý bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nguyên tử flo, nguyên tử clo, metyl và metoxy; hoặc 2,3,4,5-tetrahydropyranyloxy; còn tốt hơn nữa, là hợp chất mà trong đó R^1 là pyridyl được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nguyên tử clo, metyl và metoxy; pyrimidinyl được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nguyên tử clo, metyl và metoxy; 5,6-dihydro-2H-pyridylmetyl; hoặc 2,3,4,5-tetrahydropyranyloxy. Cụ thể hơn, tốt hơn thì chẳng hạn, Hợp chất (I) là các hợp chất có các công thức (IA) - (IAA) dưới đây, và hợp chất tương tự.



Ví dụ về các muối được dùng của Hợp chất (I) là các muối cộng axit, các muối kim loại, các muối amoni, các muối cộng amin hữu cơ, các muối cộng axit amin, mà tất cả đều là được dùng và muối tương tự. Ví dụ về các muối cộng axit được dùng của Hợp chất (I) là các muối với axit vô cơ như hydroclorua, hydrobromat, nitrat, sulfat và phosphat; các muối với axit hữu cơ như axetat, oxalat, maleat, fumarat, xitrat, benzoat và metan sulfonat; và các muối cộng axit tương tự. Các ví dụ về các muối kim loại được dùng là các muối với

kim loại kiềm như muối natri và muối kali; các muối với kim loại kiềm thổ như muối magie và muối canxi; muối nhôm; muối kẽm và muối tương tự. Các ví dụ về các muối amoni được dùng là các muối của amoni, của tetrametylamoni và muối tương tự. Các ví dụ về các muối cộng amin hữu cơ được dùng là các muối cộng của morpholin, piperidin hoặc muối tương tự. Các ví dụ về các muối cộng axit amin được dùng là các muối cộng của lysin, glyxin, phenylalanin, axit aspartic, axit glutamic hoặc muối tương tự.

Hợp chất (I) có thể được sản xuất theo phương pháp đã biết, ví dụ như phương pháp được trình bày trong tài liệu WO 2005/063743 và phương pháp tương tự.



trong đó R¹ và R² như được xác định ở trên, còn X là nguyên tử clo, nguyên tử brom hoặc nguyên tử tương tự.

Cụ thể, như được chỉ ra trong công thức trên, tốt hơn thì Hợp chất (I) có thể được sản xuất ra chẳng hạn như bằng cách cho hợp chất (Ia) được nêu trong tài liệu WO 2005/063743 phản ứng với 0,5 đến 5 đương lượng hợp chất (Ib) trong dung môi như metanol, diclorometan, clorofoc, toluen, etyl axetat, axetonitril, tetrahydrofuran (THF), N,N-dimetylfocmamit (DMF), N,N-dimetylxetamit (DMA), pyridin, nước hoặc hỗn hợp các dung môi vừa nêu và dung môi tương tự; tốt hơn thì có mặt từ 1 đến 5 đương lượng tác nhân gây ngưng tụ như 1,3-dixyclohexancarodiimit (DCC), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit (EDC) hydroclorua và hợp chất tương tự; nếu cần, thì tốt hơn, có mặt từ 1 đến 5 đương lượng 1-hydroxybenzotriazol (HOBt) monohydrat, 4-dimetylaminopyridin (DMAP) và hợp chất tương tự; ở nhiệt độ trong khoảng -20°C đến nhiệt độ

sôi của dung môi được sử dụng, trong thời gian từ 5 phút đến 72 giờ.

Hay theo cách khác, Hợp chất (I), tốt hơn, cũng có thể được sản xuất chẳng hạn như bằng cách cho hợp chất (Ia) được nêu trong tài liệu WO 2005/063743 phản ứng với từ 1 đến 10 đương lượng hợp chất (Ic), không có dung môi hoặc trong dung môi như điclorometan, clorofoc, 1,2-đicloroetan, toluen, etyl axetat, axetonitril, THF, DMF, DMA, pyridin và dung môi tương tự; nếu cần, thì tốt hơn, có mặt từ 1 đến 10 đương lượng bazơ như kali cacbonat, trietylamin, 4-đimetylaminopyridin (DMAP) và hợp chất tương tự, ở nhiệt độ trong khoảng -20°C đến 150°C, trong thời gian từ 5 phút đến 72 giờ.

Hợp chất (I) có thể tồn tại dưới dạng các đồng phân lập thể, như các đồng phân hình học hoặc các đồng phân quang học, hoặc các đồng phân hữ biến. Dẫn xuất thiazol hoặc muối được dụng của nó theo sáng chế bao hàm tất cả các đồng phân có thể có, gồm các đồng phân vừa nêu và các hỗn hợp của chúng. Tất cả các đồng phân có thể có, theo sáng chế, bao gồm các đồng phân đó và các hỗn hợp của chúng, đều có thể được sử dụng làm tác nhân điều trị và/hoặc phòng ngừa rối loạn vận động; làm dược phẩm, tác nhân điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh Parkinson; sử dụng cho hộp thuốc chuyên dụng, cho phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa rối loạn vận động, cho phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh Parkinson, cho thuốc hỗn hợp; sử dụng để sản xuất tác nhân điều trị và/hoặc phòng ngừa rối loạn vận động và sử dụng để sản xuất tác nhân điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh Parkinson.

Để có dạng muối sạch của Hợp chất (I), khi Hợp chất (I) được điều chế dưới dạng muối, thì sản phẩm điều chế có thể được tinh chế như thông thường. Ngoài ra, khi thu được hợp chất này dưới dạng tự do, thì có thể hoà tan hoặc huyền phù hoá nó trong dung môi

thích hợp, sau đó thêm axit hoặc bazơ để tạo muối. Tiếp theo, có thể phân lập và tinh chế muối tạo thành.

Hợp chất (I) hoặc muối được dụng của nó có thể tồn tại dưới dạng sản phẩm cộng với nước hoặc với các dung môi khác nhau. Sản phẩm cộng này cũng được bao hàm vào dẫn xuất thiazol hoặc muối được dụng của thiazol theo sáng chế, và có thể được sử dụng để làm tác nhân điều trị và/hoặc phòng ngừa rối loạn vận động, dược phẩm, tác nhân điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh Parkinson, sử dụng cho hộp thuốc chuyên dụng, phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa rối loạn vận động, phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh Parkinson, thuốc hỗn hợp, sử dụng để sản xuất tác nhân điều trị và/hoặc phòng ngừa rối loạn vận động và sử dụng để sản xuất tác nhân điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh Parkinson, theo sáng chế.

L-DOPA được sử dụng cho dược phẩm, cho tác nhân điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh Parkinson, sử dụng cho hộp thuốc chuyên dụng, phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh Parkinson, thuốc hỗn hợp và sử dụng để sản xuất tác nhân điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh Parkinson, theo sáng chế, có thể chứa thành phần mang hoạt tính điều trị là L-DOPA hoặc muối, hydrat, tiền dược chất hoặc dạng tương tự của nó; và chẳng hạn, có thể sử dụng chế phẩm và sản phẩm tương tự có chứa các thành phần mang hoạt tính điều trị là các dạng này. Có thể có được L-DOPA đó, chẳng hạn như dưới dạng sản phẩm có bán trên thị trường hoặc có thể sản xuất bằng phương pháp đã biết. Các ví dụ cụ thể về sản phẩm có bán trên thị trường là Menesit (thương hiệu đã đăng ký), EC Doparl (thương hiệu đã đăng ký), Doparl (thương hiệu đã đăng ký), Madopar (thương hiệu đã đăng ký) và sản phẩm tương tự.

Chất chủ vận dopamin được sử dụng cho dược phẩm, cho tác nhân điều trị và/hoặc

phòng ngừa bệnh Parkinson, sử dụng cho hộp thuốc chuyên dụng, phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh Parkinson, thuốc hỗn hợp và sử dụng để sản xuất tác nhân điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh Parkinson, theo sáng chế, có thể chứa thành phần mang hoạt tính điều trị là chất chủ vận dopamin hoặc muối, hydrat, tiền dược chất hoặc dạng tương tự của nó; và chẳng hạn có thể sử dụng chế phẩm hoặc sản phẩm tương tự chứa các thành phần mang hoạt tính điều trị là các dạng này. Các ví dụ cụ thể về các thành phần đó là pramipexol, talipexol, ropinirol, cabergolin, pergolit và sản phẩm tương tự, hoặc hydroclorua, mesylat, tiền dược chất của các hợp chất này và các sản phẩm tương tự; và cũng có thể sử dụng chế phẩm và sản phẩm tương tự chứa các thành phần mang hoạt tính điều trị là các sản phẩm vừa nêu. Có thể có dược chất chủ vận dopamin như vậy, chẳng hạn như dưới dạng sản phẩm có bán trên thị trường hoặc có thể sản xuất bằng phương pháp đã biết. Các ví dụ cụ thể về sản phẩm có bán trên thị trường là Domin (thương hiệu đã đăng ký), Permax (thương hiệu đã đăng ký), Cabaser (thương hiệu đã đăng ký) và sản phẩm tương tự.

Dược phẩm phù hợp để làm tác nhân điều trị và/hoặc phòng ngừa rối loạn vận động, để dùng cho phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa rối loạn vận động và để sử dụng trong sản xuất tác nhân điều trị và/hoặc phòng ngừa rối loạn vận động, theo sáng chế, có thể chứa thành phần mang hoạt tính là Hợp chất (I) hoặc muối dược dụng của nó, dưới dạng đơn thuần hoặc dưới dạng hỗn hợp với thành phần mang hoạt tính điều trị khác. Hơn nữa, các dược phẩm này được bào chế bằng cách phối trộn thành phần mang hoạt tính với một hoặc vài vật liệu mang dược dụng (ví dụ như các vật liệu pha loãng, các dung môi, các tá dược hoặc các vật liệu tương tự), rồi sau đó chế biến bằng phương pháp bất kỳ đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật bào chế.

Về đường dùng thuốc thì thích hợp hơn là chọn đường dùng thuốc có hiệu quả nhất cho việc điều trị. Các ví dụ về đường dùng thuốc là đường uống và đường ngoài đường tiêu hoá, ví dụ như tiêm vào tĩnh mạch hoặc đường thấm qua da và đường tương tự.

Các ví dụ về dạng liều là các dạng viên nén, thuốc tiêm, chế phẩm dùng ngoài và chế phẩm tương tự.

Các dạng liều thích hợp để sử dụng theo đường uống, ví dụ như viên nén, có thể được bào chế bằng cách sử dụng các tá dược như lactoza, các tác nhân gây rã thuốc như tinh bột, các tác nhân làm trơn như magie stearat hoặc các vật liệu kết dính như hydroxypropylxenluloza, hoặc vật liệu tương tự.

Các dạng liều thích hợp để sử dụng theo đường ngoài đường tiêu hoá, ví dụ như thuốc tiêm, có thể được bào chế bằng cách sử dụng các vật liệu pha loãng hoặc các dung môi như dung dịch muối sinh lý, dung dịch glucoza hoặc hỗn hợp của dung dịch muối sinh lý và dung dịch glucoza, hoặc vật liệu tương tự. Dạng liều thích hợp cho chế phẩm sử dụng ngoài không bị giới hạn cụ thể và có thể bao gồm, chẳng hạn như các thuốc dạng pomat, dạng kem, thuốc xoa, thuốc xức, thuốc đắp, thuốc dán, băng dán và dạng tương tự. Ví dụ, thuốc pomat, thuốc kem và dạng tương tự có thể được sản xuất chẳng hạn như bằng cách hoà tan hoặc phối trộn để phân tán thành phần mang hoạt tính trong vật liệu nền như vazolin trắng và vật liệu nền tương tự.

Liều và tần suất sử dụng Hợp chất (I) hoặc muối được dùng của nó được chỉ định linh hoạt, tùy thuộc vào tính hiệu quả, liều lượng và/hoặc dạng liều được sử dụng, tuổi và thể trọng của bệnh nhân, tính chất hoặc mức độ nặng nhẹ của các triệu chứng được điều trị và yếu tố tương tự. Để sử dụng theo đường uống như thông thường, thì 0,001 – 1.000 mg, tốt hơn thì 0,05 – 100 mg hoạt chất được sử dụng cho người lớn, làm một lần hoặc chia làm

nhiều phần sử dụng trong ngày. Để sử dụng theo đường ngoài đường tiêu hoá, như tiêm tĩnh mạch và đường tương tự, thì 0,001 – 1.000 mg, tốt hơn thì 0,01 – 100 mg hoạt chất nói chung được sử dụng cho người lớn làm một lần hoặc chia làm nhiều phần sử dụng trong ngày. Để sử dụng theo đường thấm qua da, nói chung, chế phẩm dùng ngoài chứa 0,001 - 10% Hợp chất (I) hoặc muối được dùng của nó được đưa lên da làm một lần hoặc vài lần trong ngày. Tuy nhiên, các liều lượng này và các tần suất sử dụng thuốc sẽ biến động tùy thuộc vào các điều kiện khác nhau đã nêu ở trên.

Thuốc để điều trị và/hoặc phòng ngừa rối loạn vận động, phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa rối loạn vận động, cũng như dẫn xuất thiazol hoặc muối được dùng của nó để sử dụng trong điều trị và/hoặc phòng ngừa rối loạn vận động theo sáng chế thể hiện tính hiệu quả cao trong điều trị và/hoặc phòng ngừa, hoặc trong việc làm giảm và/hoặc ức chế đối với rối loạn vận động như hội chứng ngoài bó tháp, sự vận động chậm chạp, rối loạn dáng đi, rối loạn trương lực cơ, rối loạn vận động, rối loạn vận động muộn hoặc rối loạn tương tự; cũng như trong việc làm giảm và/hoặc ức chế tác dụng phụ của liệu pháp dùng L-DOPA và/hoặc dùng chất chủ vận dopamin, như hiện tượng hao mòn tác dụng sự thay đổi thất thường “bật-tắt tác dụng”, rối loạn vận động hoặc rối loạn tương tự. Đặc biệt, thuốc này thể hiện tính hiệu quả cao trong điều trị và/hoặc phòng ngừa, hoặc trong việc làm giảm và/hoặc ức chế đối với bệnh nêu trên phát triển thành bệnh Parkinson ở giai đoạn tiến triển (chẳng hạn, rối loạn vận động như hội chứng ngoài bó tháp, sự vận động chậm chạp, rối loạn dáng đi, rối loạn trương lực cơ, rối loạn vận động, rối loạn vận động muộn hoặc rối loạn tương tự; cũng như tác dụng phụ của liệu pháp dùng L-DOPA và/hoặc dùng chất chủ vận dopamin, như hiện tượng hao mòn tác dụng, sự thay đổi thất thường “bật-tắt tác dụng”, rối loạn vận động hoặc rối loạn tương tự).

Như đã nêu ở trên, Hợp chất (I) hoặc muối được dụng của nó có thể được sử dụng phối hợp với một hoặc vài thành phần được khác.

Các ví dụ về các thành phần được khác được sử dụng phối hợp là các thuốc đã biết có tác dụng điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh Parkinson và bệnh tương tự, cũng như thuốc tương tự (xem tài liệu *Iyaku (Medicine and Drug) Journal*, vol. 44, p. 91 (2008)). Cụ thể, ví dụ, có thể bao gồm các chất ức chế COMT (chẳng hạn như entacapone, tolcapone và chất tương tự), các chất ức chế MAO (chẳng hạn như selegiline, rasagiline và chất tương tự), cũng như chất ức chế tương tự.

Khi Hợp chất (I) hoặc muối được dụng của nó được sử dụng phối hợp với (các) thành phần được khác, thì Hợp chất (I) hoặc muối được dụng của nó, cũng như (các) thành phần được khác có thể được sử dụng trong điều trị đồng thời, hoặc tách riêng, cách nhau một khoảng thời gian. Các liều lượng sẽ khác nhau tùy thuộc vào đối tượng được điều trị, đường dùng thuốc, bệnh được điều trị và tổ hợp của thành phần được và yếu tố tương tự; các liều lượng này cần được xác định dựa theo các liều lượng được sử dụng trong lâm sàng.

a) Hợp chất (I) hoặc muối được dụng của nó cùng với b) L-DOPA và/hoặc chất chủ vận dopamin được sử dụng cho được phẩm, thuốc để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh Parkinson, sử dụng cho hợp thuốc chuyên dụng, cho phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh Parkinson, cho thuốc hỗn hợp và sử dụng để sản xuất tác nhân điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh Parkinson, theo sáng chế, có thể được sử dụng hoặc sử dụng trong điều trị dưới dạng chế phẩm duy nhất (tức thuốc hỗn hợp) hoặc dưới dạng tổ hợp của hơn một chế phẩm, miễn là các chế phẩm này được bào chế cùng với, chẳng hạn như, vật liệu mang được dụng để chứa các thành phần mang hoạt tính điều trị này. Đặc biệt, tốt hơn là tổ hợp gồm hai hoặc vài chế phẩm. Khi được sử dụng trong điều trị dưới dạng tổ hợp của hơn một

chế phẩm, thì các chế phẩm này có thể được sử dụng trong điều trị đồng thời, hoặc tách riêng, cách nhau một khoảng thời gian. Tốt hơn thì các chế phẩm này được sử dụng dưới dạng, ví dụ như, viên nén, thuốc tiêm, các chế phẩm dùng ngoài hoặc các chế phẩm tương tự.

Tỷ lệ các liều (tính theo trọng lượng/trọng lượng) của a) Hợp chất (I) hoặc muối được dùng của nó so với b) L-DOPA và/hoặc chất chủ vận dopamin có thể được điều chỉnh một cách thích hợp theo tổ hợp của a) Hợp chất (I) hoặc muối được dùng của nó và b) L-DOPA và/hoặc chất chủ vận dopamin được sử dụng, theo tính hiệu quả của từng thành phần trong các thành phần a) Hợp chất (I) hoặc muối được dùng của nó và b) L-DOPA và/hoặc chất chủ vận dopamin và yếu tố tương tự. Cụ thể, chẳng hạn, tỷ lệ này [tức a) Hợp chất (I) hoặc muối được dùng của nó/b) L-DOPA và/hoặc chất chủ vận dopamin] là 1/100.000 đến 1.000/1, tốt hơn thì 1/50.000 đến 500/1, tốt hơn nữa là 1/6.000 đến 100/1, còn tốt hơn nữa thì 1/4.000 đến 15/1, càng tốt hơn nữa là 1/1.000 - 10/1 và tốt nhất là 1/100 đến 10/1.

Các chế phẩm này được bào chế bằng cách phối trộn thành phần mang hoạt tính điều trị với một hoặc vài vật liệu mang được dùng (ví dụ như các vật liệu pha loãng, các dung môi, các tá dược hoặc vật liệu tương tự), rồi sau đó xử lý hỗn hợp tạo thành bằng phương pháp bất kỳ đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật bào chế.

Các dạng liều thích hợp để sử dụng theo đường uống, chẳng hạn như dạng viên nén, có thể được bào chế nhờ sử dụng các tá dược như lactoza, các tác nhân gây rã thuốc như tinh bột, các tác nhân làm trơn như magie stearat, các vật liệu kết dính như hydroxypropylxenluloza, hoặc vật liệu tương tự.

Các dạng liều thích hợp để sử dụng theo đường ngoài đường tiêu hoá, chẳng hạn

như dạng thuốc tiêm, có thể được bào chế nhờ sử dụng các vật liệu pha loãng hoặc các dung môi như dung dịch muối sinh lý, dung dịch glucoza hoặc hỗn hợp của dung dịch muối sinh lý và dung dịch glucoza, hoặc vật liệu pha loãng tương tự. Dạng liều thích hợp cho chế phẩm dùng ngoài không bị giới hạn cụ thể và có thể bao gồm, chẳng hạn, dạng pomat, dạng kem, thuốc xoa, thuốc xức, thuốc đắp, thuốc dán, băng dán và dạng tương tự. Ví dụ, thuốc pomat, thuốc kem và dạng tương tự có thể được sản xuất chẳng hạn như bằng cách hoà tan hoặc phối trộn để phân tán thành phần mang hoạt tính trong vật liệu nền như vazolin trắng và vật liệu nền tương tự.

Nếu được sử dụng trong điều trị dưới dạng tổ hợp của hơn một chế phẩm, ví dụ như của a) thành phần thứ nhất là Hợp chất (I) hoặc muối được dùng của nó, và b) thành phần thứ hai là L-DOPA và/hoặc chất chủ vận dopamin, thì các thành phần này có thể được bào chế riêng biệt thành hộp thuốc chuyên dụng, và có thể được sử dụng cho cùng một đối tượng, theo cùng một đường dùng thuốc hoặc theo các đường dùng thuốc khác nhau, một cách đồng thời hoặc riêng biệt, cách nhau một khoảng thời gian, khi dùng hộp thuốc chuyên dụng.

ví dụ, dưới dạng hộp thuốc chuyên dụng là hộp thuốc chuyên dụng chứa các chế phẩm và hai hoặc vài đồ chứa (ví dụ như các lọ, các túi đựng, v.v...), mà vật liệu tạo nên đồ chứa, hình dạng đồ chứa, v.v. không bị giới hạn cụ thể, miễn là các đồ chứa đó không gây ra sự thoái hoá của các thành phần đựng bên trong do nhiệt độ hoặc ánh sáng bên ngoài, cũng như không gây ra sự thôi các thành phần hoá chất từ các đồ chứa trong thời gian bảo quản; các đồ chứa đó có dạng giúp có thể sử dụng thành phần thứ nhất và thành phần thứ hai nêu trên theo các đường dùng thuốc riêng biệt (ví dụ, dạng tuýp, v.v.) hoặc theo cùng một đường dùng thuốc. Các ví dụ cụ thể về các hộp thuốc chuyên dụng là các hộp thuốc

đựng viên nén, các hộp thuốc đựng thuốc tiêm và hộp thuốc tương tự.

Nếu, a) Hộp chất (I) hoặc muối được đựng của nó, và b) L-DOPA và/hoặc chất chủ vận dopamin, được sử dụng hoặc sử dụng trong điều trị dưới dạng tổ hợp của nhiều chế phẩm cho các mục đích nêu trên, thì liều lượng và tần suất sử dụng sẽ thay đổi tùy thuộc vào tính hiệu quả của mỗi thành phần mang hoạt tính điều trị, dạng liều, tuổi và thể trọng của bệnh nhân, triệu chứng và yếu tố tương tự. Tốt hơn thì thường sử dụng mỗi thành phần trong các thành phần a) Hộp chất (I) hoặc muối được đựng của nó và b) L-DOPA và/hoặc chất chủ vận dopamin với liều mỗi ngày như dưới đây.

Để sử dụng theo đường uống, ví dụ như sử dụng dạng viên nén, thì: a) Hộp chất (I) hoặc muối được đựng của nó và b) L-DOPA và/hoặc chất chủ vận dopamin thường thường được sử dụng với liều 0,1 – 1.000 mg và 0,1 - 10.000 mg, tốt hơn thì 0,1 - 500 mg và 0,1 – 5.000 mg, tốt hơn nữa là 0,5 - 500 mg và 1 - 3.000 mg, còn tốt hơn nữa là 0,5 - 300 mg và 1 – 2.000 mg, tương ứng, cho người lớn, theo cách sử dụng đồng thời, hoặc tách riêng, cách nhau một khoảng thời gian, làm một lần hoặc chia làm nhiều phần để sử dụng trong ngày.

Để sử dụng theo đường ngoài đường tiêu hoá, ví dụ như dạng thuốc tiêm và dạng tương tự, thì: a) Hộp chất (I) hoặc muối được đựng của nó và b) L-DOPA và/hoặc chất chủ vận dopamin thường được sử dụng với liều 0,1 – 1.000 mg và 0,1 – 10.000 mg, tốt hơn thì 0,1 - 500 mg và 0,1 – 5.000 mg, tốt hơn nữa là 0,5 - 500 mg và 1 – 3.000 mg, còn tốt hơn nữa là 0,5 - 300 mg và 1 – 2.000 mg, tương ứng, cho người lớn, theo cách sử dụng đồng thời, hoặc tách riêng, cách nhau một khoảng thời gian, làm một lần hoặc chia làm vài phần để sử dụng trong ngày.

Nếu, a) Hộp chất (I) hoặc muối được đựng của nó và b) L-DOPA và/hoặc chất chủ

vận dopamin được sử dụng hoặc sử dụng trong điều trị dưới dạng chế phẩm duy nhất cho các mục đích nêu trên, thì liều lượng và tần suất sử dụng sẽ thay đổi tùy thuộc vào tính hiệu quả của từng thành phần mang hoạt tính, dạng liều, tuổi và thể trọng của bệnh nhân, triệu chứng và yếu tố tương tự. Tốt hơn là bào chế một chế phẩm chứa liều của mỗi thành phần để sử dụng hoặc sử dụng trong điều trị thay cho tổ hợp của nhiều chế phẩm nêu trên và sử dụng hoặc sử dụng chế trong điều trị chế phẩm đó.

Tuy nhiên, liều lượng và tần suất sử dụng thuốc như thế sẽ là khác nhau tùy thuộc vào các điều kiện khác nhau đã nêu ở trên.

Dược phẩm, tác nhân điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh Parkinson, hợp thuốc chuyên dụng, phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh Parkinson và thuốc hỗn hợp theo sáng chế có thể được sử dụng, chẳng hạn, để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh Parkinson, cụ thể hơn là cho các bệnh nhân, ví dụ như các bệnh nhân mắc bệnh Parkinson ở giai đoạn tiến triển, các bệnh nhân mắc bệnh Parkinson đã biểu lộ các triệu chứng như: sự thay đổi thất thường “bật-tắt tác dụng”, hiện tượng hao mòn tác dụng, rối loạn vận động hoặc rối loạn tương tự do liệu pháp dùng L-DOPA hoặc liệu pháp tương tự, và cho các bệnh tương tự, và có thể điều trị có hiệu quả các bệnh này.

Tiếp theo, tác dụng điều trị của Hợp chất (I) hoặc muối được dụng của nó đối với các rối loạn vận động, tác dụng của việc sử dụng phối hợp thành phần a) Hợp chất (I) hoặc muối được dụng của nó và thành phần b) L-DOPA và/hoặc chất chủ vận dopamin và tác dụng tương tự được giải thích cụ thể bằng các Ví dụ thử nghiệm dưới đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ thử nghiệm 1: Tác dụng liên kết thụ thể adenosin

1) Thử nghiệm liên kết thụ thể adenosin A_{2A}

Có thể tiến hành thử nghiệm này, chẳng hạn, theo phương pháp của Varani *et al.* (xem tài liệu *British Journal of Pharmacology*, 1996, 117, p. 1693).

Chẳng hạn, cụ thể là: các thụ thể tái tổ hợp người được biểu hiện ở các tế bào HEK-293. Các màng tế bào của các tế bào biểu hiện thụ thể được thu lấy và điều chế huyền phù màng tế bào. Sau khi pha loãng bằng đệm tris(hydroxymetyl)aminometan hydroclorua (Tris HCl), thì CGS-21680 đã được đánh dấu bằng triti (^3H -2-[*p*-(2-carboxyetyl)phenethylamino]-5'-(*N*-ethylcarboxamido)adenosin: 50 mmol/l) và dung dịch hợp chất thử nghiệm (dung dịch trong dimetyl sulfoxit của hợp chất thử nghiệm) được thêm vào huyền phù màng tế bào để liên kết với các thụ thể. Sau phản ứng liên kết, hỗn hợp sinh ra được lọc hút nhanh qua giấy lọc làm bằng sợi thủy tinh và đo độ phóng xạ của giấy lọc sợi thủy tinh này. Bằng cách này, có thể xác định được tỷ lệ ức chế của hợp chất thử nghiệm đối với sự liên kết vào thụ thể adenosin A_{2A} của người (liên kết của ^3H -CGS21680).

Cũng có thể tiến hành thử nghiệm theo phương pháp của Bruns *et al.* (xem tài liệu *Molecular Pharmacology*, Vol. 29, p. 331, 1986).

Chẳng hạn, cụ thể là, thể vân trong não trước của chuột thân lớn được huyền phù hoá trong 50 ml đệm Tris HCl đã được làm lạnh bằng nước đá (50 mmol/l, pH 7,7) trên thiết bị đồng thể hoá Polytron và ly tâm huyền phù thu được. Kết tủa tạo thành được huyền phù hoá lại bằng cách thêm vào đó đệm Tris HCl (50 mmol/l), tiếp sau ly tâm theo cùng cách như trên. Huyền phù hoá kết tủa cuối cùng tạo thành trong đệm Tris HCl (50 mmol/l) [chứa magie clorua (10 mmol/l) và adenosin deaminaza (0,02 đơn vị/mg mô)] để tạo ra huyền phù có nồng độ mô là 5 mg (trọng lượng ướt)/ml. CGS-21680 đã được đánh dấu bằng triti (nồng độ cuối là 6,0 mmol/l) và dung dịch hợp chất thử nghiệm (dung dịch trong

dimethylsulfoxit của hợp chất thử nghiệm được pha loãng bằng đệm Tris HCl) được thêm vào đó. Để yên hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 120 phút, sau đó lọc hút nhanh qua giấy lọc làm bằng sợi thủy tinh, và tiếp theo, rửa ngay bằng đệm Tris HCl đã được làm lạnh bằng nước đá (50 mmol/l). Sau đó, cho giấy lọc bằng sợi thủy tinh vào lọ và thêm MicroScinti (PKI). Đo độ phóng xạ bằng thiết bị TopCount (PerkinElmer), nhờ vậy có thể xác định được tỷ lệ ức chế sự liên kết thụ thể adenosin A_{2A} chuột thân lớn (liên kết với ³H-CGS21680) bởi hợp chất thử nghiệm.

Có thể tính tỷ lệ ức chế bằng phương trình sau:

$$\text{Tỷ lệ ức chế (\%)} = 1 - \left[\frac{\text{Lượng liên kết khi có mặt thuốc} - \text{lượng liên kết không đặc hiệu}}{\text{Tổng lượng liên kết} - \text{lượng liên kết không đặc hiệu}} \right] \times 100$$

Trong phương trình này, tổng lượng liên kết chỉ độ phóng xạ được liên kết của ³H-CGS21680 khi vắng mặt hợp chất thử nghiệm. Lượng liên kết không đặc hiệu chỉ độ phóng xạ được liên kết của ³H-CGS21680 khi có mặt 50 µmol/l 5'-N-ethylcarboxamido-adenosin (NECA) hoặc 100 µmol/l xyclopentyladenosin (CPA). Lượng liên kết khi có mặt thuốc chỉ độ phóng xạ được liên kết của ³H-CGS21680 khi có mặt hợp chất thử nghiệm.

Trong thử nghiệm nêu trên, có thể tính toán tỷ lệ ức chế đối với thụ thể adenosin A_{2A} ở các nồng độ khác nhau của hợp chất thử nghiệm hoặc muối được dùng của nó và ở nồng độ hợp chất thử nghiệm mà tại đó hợp chất thử nghiệm ức chế sự liên kết với tỷ lệ 50% (IC₅₀) khi điều chỉnh thích hợp nồng độ của hợp chất thử nghiệm.

Hằng số ức chế (giá trị K_i) của hợp chất thử nghiệm đối với sự liên kết thụ thể adenosin A_{2A} có thể được tính toán theo phương trình sau:

$$K_i = IC_{50} / (1 + L/K_d)$$

Trong phương trình này, L chỉ nồng độ của ³H-CGS21680 được sử dụng trong thử nghiệm và K_d là hằng số phân ly của ³H-CGS21680 được sử dụng trong thử nghiệm.

Thay cho ^3H -CGS21680, có thể sử dụng ^3H -SCH58261 (^3H -5-amino-7-(2-phenylethyl)-2-(2-furyl)pyrazolo[4,3-*e*]-1,2,4-triazolo[1,5-*c*]pyrimidin) và hợp chất tương tự.

2) Thử nghiệm liên kết thụ thể adenosin A_1

Hằng số ức chế (giá trị K_i) của hợp chất thử nghiệm đối với thụ thể adenosin A_1 có thể được tính toán theo cùng cách như ở phần 1), khi sử dụng các vật liệu sau đây.

Cụ thể, chẳng hạn sử dụng màng tế bào CHO biểu hiện thụ thể A_1 của người, và chẳng hạn, sử dụng DPCPX (1,3-dipropyl-8- γ -cyclopentylxantin) được đánh dấu bằng triti làm hợp chất đánh dấu. Có thể xác định lượng liên kết không đặc hiệu bằng cách đo độ phóng xạ liên kết với ^3H -DPCPX khi có mặt, chẳng hạn, 100 $\mu\text{mol/l}$ R(-)-PIA((-)- N^6 -2-phenylisopropyladenosin). ái lực của hợp chất thử nghiệm đối với các thụ thể adenosin A_1 của người có thể được xác nhận theo cách này.

Hay theo cách khác, sử dụng, chẳng hạn, màng tế bào biểu hiện thụ thể A_1 chuột thân lớn (PerkinElmer) và sử dụng, chẳng hạn, CHA (N^6 - γ -cyclohexyladenosin) được đánh dấu bằng triti làm hợp chất đánh dấu. Để đo lượng liên kết không đặc hiệu, độ phóng xạ liên kết với ^3H -CHA được xác định với sự có mặt của, chẳng hạn, 10 $\mu\text{mol/l}$ DPCPX, và ái lực của hợp chất thử nghiệm đối với các thụ thể adenosin A_1 của chuột thân lớn có thể được xác nhận theo cách này.

Bằng các thử nghiệm 1) và 2) nêu trên, có thể xác nhận các ái lực chọn lọc của dẫn xuất thiazol hoặc muối được dụng của nó được sử dụng trong sáng chế đối với thụ thể adenosin A_{2A} .

3) Ái lực của Hợp chất (I) hoặc của muối được dụng của nó đối với các thụ thể adenosin

Một số ví dụ về ái lực của Hợp chất (I) hoặc muối được dụng của nó đối với thụ

thể adenosin A₁ và thụ thể adenosin A_{2A} được trình bày dưới đây. Chú ý là, các kết quả thử nghiệm nêu dưới đây là các kết quả được xác định bởi MDS Pharma Services Inc. theo các phương pháp nêu trên (xem Bảng 1).

Bảng 1: Các ái lực đối với các thụ thể adenosin

Hợp chất số	Tỷ lệ ức chế đối với sự liên kết thụ thể adenosin A _{2A} của người (liên kết với ³ H-CGS21680)*	Tỷ lệ ức chế đối với sự liên kết thụ thể adenosin A ₁ của người (liên kết với ³ H-DPCPX)*
(IA)	92%	14%
(IB)	98%	4%
(IC)	88%	29%
(ID)	100%	28%

- Tỷ lệ ức chế ở nồng độ hợp chất thử nghiệm là 100 nm/l

Ví dụ thử nghiệm 2: Hoạt tính liên kết thụ thể adenosin

Theo cùng cách như ở Ví dụ thử nghiệm 1 nêu trên, ái lực của hợp chất (IE) - (IAA) đối với thụ thể adenosin được xác nhận (các kết quả thử nghiệm là các kết quả được xác định bởi Ricerca Biosciences, LLC theo các phương pháp nêu trên) (xem Bảng 2).

Bảng 2: Các ái lực đối với các thụ thể adenosin

Hợp chất số	Tỷ lệ ức chế đối với sự liên kết thụ thể adenosin A _{2A} của người (liên kết với ³ H-CGS21680)*	Tỷ lệ ức chế đối với sự liên kết thụ thể adenosin A ₁ của người (liên kết với ³ H-DPCPX)*	Hợp chất số	Tỷ lệ ức chế đối với sự liên kết thụ thể adenosin A _{2A} của người (liên kết với ³ H-CGS21680)*	Tỷ lệ ức chế đối với sự liên kết thụ thể adenosin A ₁ của người (liên kết với ³ H-DPCPX)*
(IE)	93%	33%	(IF)	107%	50%
(IG)	102%	91%	(IH)	98%	67%
(II)	85%	19%	(IJ)	93%	21%
(IK)	92%	24%	(IL)	85%	20%
(IM)	98%	47%	(IN)	93%	21%

(IO)	97%	56%	(IP)	98%	18%
(IQ)	100%	18%	(IR)	107%	30%
(IS)	90%	10%	(IT)	91%	37%
(IU)	110%	36%	(IV)	98%	23%
(IW)	98%	23%	(IX)	101%	18%
(IY)	97%	8%	(IZ)	102%	21%
(IAA)	98%	9%			

* Tỷ lệ ức chế ở nồng độ hợp chất thử nghiệm là 100 nm/l

Từ các thử nghiệm nêu trên, xác nhận được rằng, Hợp chất (I) thể hiện ái lực chọn lọc đối với thụ thể adenosin A_{2A}.

Ví dụ thử nghiệm 3: Tác dụng điều trị của tổ hợp L-DOPA và dẫn xuất thiazol theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó trên khỉ sóc loại thông thường đã phát triệu chứng bệnh Parkinson khi xử lý bằng 1-metyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP).

Bệnh Parkinson là bệnh trên nền tảng sự thoái hoá tăng dần và sự mất noron chịu sự kích thích của dopamin ở chất đen-thể vân. ở các động vật linh trưởng, việc xử lý bằng MPTP (mà chất này là độc tố thần kinh đối với dopamin) gây ra sự thoái hoá chọn lọc và mất noron chịu sự kích thích của dopamin ở chất đen-thể vân, gây ra các triệu chứng mất vận động, chứng cứng đờ cơ và triệu chứng tương tự. Các động vật linh trưởng được xử lý bằng MPTP đã được biết là mô hình để nghiên cứu bệnh Parkinson [xem tài liệu Proceedings of the National Academy of Science USA, vol. 80, p.4546 (1983)]. Ngoài ra, khỉ sóc loại thông thường thuộc một nhánh của phân bộ Haplorhini và được biết là chúng thể hiện các triệu chứng của bệnh Parkinson do MPTP gây ra, tương tự như nhánh khác của phân bộ Haplorhini [xem tài liệu Neuroscience Letter, vol. 57, p.37 (1985)]. Liều 2 mg/kg thể trọng MPTP (Sigma-Aldrich Co. Ltd.) đã được tiêm dưới da vào lưng của khỉ sóc loại thông thường (CLEA Japan, Inc.), một lần mỗi ngày, trong thời gian 5 ngày, và

liều 1-2 mg/kg thể trọng MPTP được tiêm bổ sung dưới da vào lưng, một lần hoặc hai lần, sau lần dùng thuốc đầu tiên khoảng 3 tuần, để gây ra các triệu chứng mãn tính của bệnh Parkinson ở khỉ sóc loại thông thường (hoạt động vận động giảm thấp, sự vận động chậm chạp, rối loạn dáng đi, các tư thế bất thường, giảm sự phối hợp các vận động, phát âm khó và rối loạn tương tự) (khỉ sóc được xử lý bằng MPTP); khỉ sóc xử lý như vậy được sử dụng cho thử nghiệm. Các triệu chứng của bệnh Parkinsonian đã được đánh giá theo chỉ số được trình bày trong thông báo trước đây [xem tài liệu *Annales of Neurology*, vol. 43, p.507 (1998)]. Những dấu hiệu quan sát thấy và các điểm đánh giá được nêu ở Bảng 2. Tất cả các hợp chất đã được sử dụng dưới dạng huyền phù trong dung dịch nước glucoza 10% chứa 0,5% MC400. Con vật là đối tượng nghiên cứu được để trong lồng quan sát (có kèm thiết bị đo lường hoạt tính vận động) sớm một ngày trước khi cho sử dụng hợp chất thử nghiệm, để điều hoà môi trường trước khi tiến hành thử nghiệm. Các triệu chứng của bệnh Parkinson đã được theo dõi liên tục thông qua gương một hướng và trong thời gian 6 giờ, cứ 10 phút lại cho điểm đánh giá sự mất khả năng vận động (xem Bảng 3).

Bảng 3: Thang điểm đánh giá sự mất khả năng vận động ở khỉ sóc loại thông thường

Các mục đánh giá	Điểm số				
	0	1	2	3	4
Mức tỉnh táo	Bình thường	Giảm	Lơ mơ	-	-
Sự kiểm soát vận động	Có	Giảm	Không có	-	-
Sự chớp mắt chú ý	Bình thường	Không bình thường	-	-	-
Tư thế	Bình	Tư thế bất thường của thân, chi trên,			Cực kỳ

	thường	chi dưới, đuôi: mỗi bộ phận 1 điểm			không bình thường
Thăng bằng/Phối hợp vận động	Bình thường	Suy giảm	Không ổn định	Có nhiều lúc bị ngã	-
Phản ứng với các kích thích	Bình thường	Giảm	Chậm	Không có	-
Khả năng phát âm	Bình thường	Giảm	Không có	-	-

Hoạt tính vận động được xác định nhờ máy tính bằng thiết bị đo có trang bị tế bào quang điện. Khi các liều 2,5; 5,0; 7,7 và 10,0 mg/kg thể trọng L-DOPA (mỗi liều chứa 1/4 lượng chất ức chế dopadecarboxylaza (benserazit hydroclorua)) được sử dụng theo từng liều, thì các triệu chứng của bệnh Parkinsonian ở khi sóc đã xử lý bằng MPTP giảm đi theo chiều tăng liều. Liều 1 mg/kg thể trọng hợp chất (IC) và L-DOPA đã được sử dụng theo đường uống đồng thời. Sử dụng phối hợp trong điều trị hợp chất (IC) (1 mg/kg thể trọng) với các liều khác nhau của L-DOPA (2,5; 5,0; 7,7 và 10,0 mg/kg thể trọng: mỗi liều chứa 1/4 lượng benserazit hydroclorua) đã làm tăng được thời lượng hoạt tính kháng bệnh Parkinson của L-DOPA, và cũng làm tăng được tính hiệu quả tối đa của L-DOPA so với khi sử dụng đơn thuần một mình. Diễn biến theo thời gian của ảnh hưởng đến điểm đánh giá sự mất khả năng vận động khi liều 1 mg/kg thể trọng hợp chất (IC) và liều 10 mg/kg thể trọng L-DOPA được sử dụng theo đường uống đồng thời, phối hợp với nhau, được thể hiện trên Fig. 1. Khi 1 mg/kg thể trọng hợp chất (IC) và 10 mg/kg thể trọng L-DOPA được sử dụng đồng thời theo đường uống phối hợp với nhau, thì khoảng thời gian thể hiện tác dụng (thời gian bắt tác dụng) tăng lên so với điều trị bằng liều 10 mg/kg thể trọng L-DOPA đơn thuần một mình. Ngoài ra, các giá trị được cải thiện tối đa của điểm đánh giá sự mất khả năng vận động khi liều 1 mg/kg thể trọng hợp chất (IC) và từng liều L-DOPA (2,5; 5,0; 7,7 và 10,0 mg/kg thể trọng: mỗi liều chứa 1/4 lượng benserazit hydroclorua) được sử dụng

đồng thời theo đường uống phối hợp với nhau, và khi được điều trị bằng L-DOPA đơn thuần một mình, được thể hiện trên Fig. 2. Khi liều 1 mg/kg thể trọng hợp chất (IC) và từng liều L-DOPA được sử dụng đồng thời theo đường uống phối hợp với nhau, thì cường độ cải thiện tối đa hiệu quả cực đại bởi mỗi liều L-DOPA tăng lên.

Từ thử nghiệm nêu trên, Hợp chất (I) được xem là có tác dụng làm tăng hiệu quả điều trị của L-DOPA đối với bệnh Parkinson và làm tăng thời lượng tác dụng điều trị của L-DOPA đối với bệnh Parkinson.

Ví dụ thử nghiệm 4: Tác dụng điều trị của tổ hợp L-DOPA và dẫn xuất thiazol hoặc muối được dùng của nó theo sáng chế ở khi sóc loại thông thường được xử lý bằng MPTP đã phát lộ biến chứng vận động

Liều 10 mg/kg thể trọng L-DOPA (chứa liều 2,5 mg/kg thể trọng benserazid hydroclorua) được cho uống qua ống nuôi cho khi sóc loại thông thường, đã phát lộ các triệu chứng bệnh Parkinson mãn tính do xử lý bằng MPTP, theo phương pháp điều trị trình bày ở Ví dụ thử nghiệm 3 (cho khi sóc được xử lý bằng MPTP) hai lần mỗi ngày, cách nhau khoảng 6 giờ. L-DOPA đã được sử dụng nhắc lại trong thời gian hơn 3 tuần để gây biến chứng vận động (triệu chứng rối loạn vận động, hiện tượng hao mòn tác dụng, sự thay đổi thất thường “bật-tắt tác dụng” và rối loạn trương tự) ở khi sóc được xử lý bằng MPTP ngoài các triệu chứng của bệnh Parkinson; khi sóc được sử dụng cho thí nghiệm này. Các triệu chứng của bệnh Parkinson đã được đánh giá bằng thang điểm đánh giá trình bày trong thông báo trước đây [xem tài liệu *Annales of Neurology*, vol. 43, p.507 (1998)] như ở Ví dụ thử nghiệm 2. Hoạt tính vận động được đo tự động nhờ máy tính, bằng thiết bị đo có trang bị tế bào quang điện. Tất cả các hợp chất đã được sử dụng dưới dạng huyền phù trong dung dịch nước glucoza 10% chứa 0,5% MC400. Con vật là đối tượng thử nghiệm được

đặt trong lồng quan sát (có thiết bị đo hoạt tính vận động) sớm hơn một ngày trước khi sử dụng hợp chất thử nghiệm, để điều hoà trước môi trường thử nghiệm. Các triệu chứng của bệnh Parkinson được theo dõi liên tục qua gương một hướng và trong thời gian 6 giờ, cứ 10 phút lại cho điểm đánh giá sự mất khả năng vận động. Khi liều 2,5 mg/kg thể trọng hoặc 10 mg/kg thể trọng L-DOPA (chứa 0,625 hoặc 2,5 mg/kg thể trọng benserazid hydroclorua) được sử dụng để điều trị, thì các triệu chứng của bệnh Parkinson ở khỉ sóc được xử lý bằng MPTP giảm theo sự tăng liều. Liều 1 mg/kg thể trọng hợp chất (IC) và 2,5 mg/kg thể trọng L-DOPA đã được cho sử dụng theo đường uống đồng thời, phối hợp với nhau, qua ống nuôi. Kết quả là, đã nhận thấy sự tăng thời lượng (thời gian bất tác dụng) hoạt tính kháng bệnh Parkinson của L-DOPA (khoảng 50 phút khi điều trị bằng L-DOPA đơn thuần một mình với liều 2,5 mg/kg thể trọng, khoảng 150 phút khi điều trị phối hợp với liều 1 mg/kg thể trọng hợp chất (IC)), và sự tăng hiệu quả điều trị (điểm số thấp nhất để đánh giá sự mất khả năng vận động là $5,33 \pm 0,80$ khi điều trị bằng L-DOPA đơn thuần một mình với liều 2,5 mg/kg thể trọng; và $3,83 \pm 0,17$ khi điều trị phối hợp với liều 1 mg/kg thể trọng hợp chất (IC)).

Từ các kết quả trình bày ở Ví dụ thử nghiệm 4 nêu trên, Hợp chất (I) được xem là có tác dụng ức chế hiện tượng hao mòn tác dụng, mà sự hao mòn tác dụng này là tác dụng phụ của L-DOPA.

Ví dụ thử nghiệm 5: ảnh hưởng của sự phối hợp L-DOPA với dẫn xuất thiazol hoặc muối được dụng của nó theo sáng chế lên rối loạn vận động ở khỉ sóc loại thông thường được xử lý bằng MPTP đã phát lộ biến chứng vận động

Liều 10 mg/kg thể trọng L-DOPA (chứa 2,5 mg/kg thể trọng benserazid

hydroclorua) đã được sử dụng điều trị cho khỉ sóc loại thông thường, đã phát lộ các triệu chứng của bệnh Parkinson mãn tính do xử lý bằng MPTP, theo phương pháp điều trị được trình bày ở Ví dụ thử nghiệm 3 (cho khỉ sóc được xử lý bằng MPTP), hai lần mỗi ngày, cách nhau khoảng 6 giờ. L-DOPA được sử dụng nhắc lại trong thời gian hơn 3 tuần để gây biến chứng vận động (triệu chứng rối loạn vận động, hiện tượng hao mòn tác dụng, sự thay đổi thất thường “bật-tắt tác dụng” và rối loạn tương tự) ở khỉ sóc được xử lý bằng MPTP ngoài các triệu chứng của bệnh Parkinson; khỉ sóc được sử dụng cho thí nghiệm này. Mức độ nặng nhẹ của rối loạn vận động được đánh giá bằng thang đánh giá đã nêu trong thông báo trước đây [xem tài liệu *Annales of Neurology*, vol. 43, p.507 (1998)] như trình bày ở Ví dụ thử nghiệm 2. Các mục đánh giá và các điểm số đánh giá được trình bày ở Bảng 3. Tất cả các hợp chất đã được sử dụng dưới dạng huyền phù trong dung dịch nước glucoza 10% chứa 0,5% MC400. Con vật là đối tượng thử nghiệm được đặt trong lồng quan sát (có thiết bị đo hoạt tính vận động) sớm hơn một ngày trước khi sử dụng hợp chất thử nghiệm, để điều hoà trước môi trường thử nghiệm. Các triệu chứng rối loạn vận động đã được quan sát thông qua gương một hướng và trong thời gian 6 giờ, cứ 20 phút thì cho điểm một lần (xem Bảng 4).

Bảng 4: Thang điểm đánh giá rối loạn vận động được sử dụng ở khỉ sóc loại thông thường

Mục đánh giá	Điểm số	
Rối loạn vận động	Không có	0
Các tư thế rối loạn vận động hiếm và thoáng qua	Nhẹ	1
Các vận động bất thường rõ ràng hơn, nhưng không cản trở đáng kể cách xử sự bình thường	Vừa phải	2
Xuất hiện liên tục cách xử sự không bình thường có ảnh hưởng đến vận động bình thường	Rõ ràng	3

Thường bị chi phối bởi cách xử sự bất thường và không có sự vận động bình thường của động vật	Nặng	4
---	------	---

Hoạt tính vận động được xác định tự động nhờ máy tính, bằng thiết bị đo có trang bị tế bào quang điện. Khi mỗi liều 1,25; 2,5; 5,0; 7,5 và 10 mg/kg thể trọng L-DOPA (tương ứng, mỗi liều chứa 0,3125; 0,625; 1,25; 1,875 và 2,5 mg/kg thể trọng benserazit hydroclorua) được sử dụng trong điều trị, thì rối loạn vận động đã xảy ra ở khi sóc được xử lý bằng MPTP theo sự tăng liều L-DOPA. Tổ hợp của liều 1 mg/kg thể trọng hợp chất (IC) và L-DOPA đã được sử dụng đồng thời theo đường uống. Việc sử dụng phối hợp trong điều trị liều 1 mg/kg thể trọng hợp chất (IC) với từng liều L-DOPA (1,25, 2,5; 5,0; 7,7 và 10,0 mg/kg thể trọng: mỗi liều chứa 1/4 lượng benserazit hydroclorua) không làm tăng mức trầm trọng của rối loạn vận động, mà sự trầm trọng này là vấn đề khó giải quyết đối với việc sử dụng trong điều trị từng liều L-DOPA đơn thuần một mình. Khi hợp chất (IC) được sử dụng đơn thuần một mình trong điều trị với liều 0,1 đến 10 mg/kg thể trọng, thì rối loạn vận động không xảy ra.

Từ thử nghiệm nêu trên, thấy rằng, Hợp chất (I) không làm tăng rối loạn vận động là tác dụng phụ của L-DOPA. Từ các kết quả nêu ở các Ví dụ thử nghiệm 3 - 5, nhận thấy rằng, việc sử dụng phối hợp L-DOPA và dẫn xuất thiazol như Hợp chất (I) và hợp chất tương tự không làm tăng rối loạn vận động là tác dụng phụ của L-DOPA, mà làm tăng tác dụng điều trị của L-DOPA đối với bệnh Parkinson (làm tăng tác dụng và kéo dài thời gian tác dụng của L-DOPA).

Từ các Ví dụ thử nghiệm 3 – 5 nêu trên, thấy rằng, việc sử dụng trong điều trị Hợp chất (I) hoặc muối được dụng của nó có tác dụng ức chế hoặc làm giảm các tác dụng phụ (chẳng hạn như hiện tượng hao mòn tác dụng, sự thay đổi thất thường “bật-tắt tác dụng”,

rối loạn vận động hoặc rối loạn trương tự) của liệu pháp dùng L-DOPA và/hoặc dùng chất chủ vận dopamin để điều trị bệnh Parkinson hoặc rối loạn trương tự. Cụ thể, Hợp chất (I) hoặc muối được dùng của nó được cho là có hiệu quả làm giảm hiện tượng hao mòn tác dụng trong liệu pháp dùng L-DOPA và/hoặc dùng chất chủ vận dopamin.

Hơn nữa, việc sử dụng phối hợp Hợp chất (I) hoặc muối được dùng của nó với L-DOPA được cho là có tác dụng điều trị hữu hiệu các triệu chứng của bệnh Parkinson (các rối loạn vận động liên quan đến sự vận động chậm chạp, đáng đi, sự mất vận động hoặc rối loạn trương tự). Hơn nữa, khi Hợp chất (I) hoặc muối được dùng của nó được sử dụng phối hợp với L-DOPA, thì tác dụng cải thiện đối với các triệu chứng của bệnh Parkinson và hoạt tính vận động sẽ trở nên mạnh hơn tác dụng đó do sử dụng L-DOPA đơn thuần một mình. Như vậy, việc sử dụng phối hợp Hợp chất (I) hoặc muối được dùng của nó với L-DOPA có thể giúp giảm liều L-DOPA cần thiết để đạt được cùng một mức độ cải thiện như khi điều trị bằng L-DOPA đơn thuần một mình, và có thể ức chế hoặc làm chậm sự biểu hiện của các tác dụng phụ ở hệ tuần hoàn và hệ tiêu hoá, cũng như có thể ức chế hoặc làm chậm sự xuất hiện của rối loạn vận động và biến chứng vận động do L-DOPA gây ra.

Phần trình bày sau đây mô tả cụ thể hơn sáng chế thông qua các ví dụ. Tuy nhiên, cần lưu ý là phạm vi của sáng chế không bị giới hạn bởi các ví dụ đó được nêu ra dưới đây.

Ví dụ 1:

Các viên nén có các công thức bào chế dưới đây được bào chế theo cách thông thường. Hợp chất (IA) (40 g), lactoza (286,8 g) và tinh bột khoai tây (60 g) được phối trộn với nhau, rồi tiếp sau thêm vào đó dung dịch nước 10% của hydroxypropylxenluloza (120 g). Hỗn hợp sinh ra được nhào trộn theo cách thông thường, tạo hạt và sấy khô để thu được dạng hạt dùng cho việc dập viên nén. Sau khi thêm vào đó 1,2 g magie stearat và trộn, hỗn

hợp được dập bằng máy tạo viên nén có chày dập với đường kính 8 mm (mẫu RT-15; Kikusui) để được các viên nén (chứa 20 mg thành phần mang hoạt tính điều trị ứng với mỗi viên nén).

Bảng 5:

Công thức bào chế :

Hợp chất (IA)	20 mg
lactosa	143,4 mg
tinh bột khoai tây	30 mg
hydroxypropylxenluloza	6 mg
<u>magie stearat</u>	<u>0,6 mg</u>
Tổng cộng	200 mg

Ví dụ 2:

Các viên nén có công thức bào chế sau đây được tạo ra theo cùng cách như nêu ở

Ví dụ 1.

Bảng 6:

Công thức bào chế:

Hợp chất (IB)	20 mg
lactosa	143,4 mg
tinh bột khoai tây	30 mg
hydroxypropylxenluloza	6 mg
<u>magie stearat</u>	<u>0,6 mg</u>
Tổng cộng	200 mg

Ví dụ 3:

Các viên nén có công thức bào chế sau đây được tạo ra theo cùng cách như nêu ở

Ví dụ 1.

Bảng 7:

Công thức bào chế:

Hợp chất (IC)	20 mg
lactoza	143,4 mg
tinh bột khoai tây	30 mg
hydroxypropylxenluloza	6 mg
<u>magie stearat</u>	<u>0,6 mg</u>
Tổng cộng	200 mg

Ví dụ 4:

Các viên nén có công thức bào chế sau đây được tạo ra theo cách thông thường.

Hợp chất (IA) (40 g), L-DOPA (40 g), lactoza (246,8 g) và tinh bột khoai tây (60 g) được phối trộn và tiếp sau thêm vào đó dung dịch nước 10% của hydroxypropylxenluloza (120 g). Hỗn hợp tạo thành được nhào trộn theo cách thông thường, tạo hạt và sấy khô để được dạng hạt dùng cho việc dập viên nén. Sau khi thêm vào đó 1,2 g magie stearat và trộn, hỗn hợp được dập bằng máy dập viên nén có chày dập đường kính 8 mm (mẫu RT-15; Kikusui) để được các viên nén (chứa hợp chất (IA) (20 mg) và L-DOPA (20 mg) ứng với mỗi viên nén).

Bảng 8:

Công thức bào chế:

Hợp chất (IA)	20 mg
---------------	-------

L-DOPA	20 mg
lactoza	123,4 mg
trinh bột khoai tây	30 mg
hydroxypropylxenluloza	6 mg
<u>magie stearat</u>	<u>0,6 mg</u>
Tổng cộng	200 mg

Ví dụ 5:

Các viên nén có công thức bào chế sau đây được tạo ra theo cùng cách như nêu ở Ví dụ 4.

Bảng 9:

Công thức bào chế:

Hợp chất (IB)	20 mg
L-DOPA	20 mg
lactoza	123,4 mg
trinh bột khoai tây	30 mg
hydroxypropylxenluloza	6 mg
<u>magie stearat</u>	<u>0,6 mg</u>
Tổng cộng	200 mg

Ví dụ 6:

Các viên nén có công thức bào chế sau đây được tạo ra theo cùng cách như nêu ở Ví dụ 4.

Bảng 10:

Công thức bào chế:

Hợp chất (IC)	20 mg
L-DOPA	20 mg
lactoza	123,4 mg
tinh bột khoai tây	30 mg
hydroxypropylxenluloza	6 mg
<u>magie stearat</u>	<u>0,6 mg</u>
Tổng cộng	200 mg

Ví dụ 7:

Các thuốc tiêm có công thức bào chế dưới đây được pha chế theo cách thông thường. Hợp chất (IA) (1 g) được thêm vào nước cất tiêm và hoà trộn. Sau khi điều chỉnh độ pH của hỗn hợp tạo thành đến trị số 7 bằng cách thêm axit clohydric và dung dịch nước của natri hydroxit vào hỗn hợp, thì điều chỉnh tổng thể tích tới 1.000 ml bằng nước cất tiêm. Hỗn hợp thu được được nạp vô khuẩn vào các lọ thuỷ tinh thành từng phần 2 ml một để được thuốc tiêm (chứa 2 mg thành phần mang hoạt tính điều trị mỗi lọ).

Bảng 11:

Công thức bào chế:

Hợp chất (IA)	2 mg
axit clohydric	Lượng thích hợp
dung dịch nước của natri hydroxit	Lượng thích hợp
<u>nước cất tiêm</u>	<u>Lượng thích hợp</u>
Tổng thể tích mỗi lọ	2,00 ml

Ví dụ 8:

Các thuốc tiêm có công thức bào chế dưới đây được pha chế theo cùng cách như nêu ở Ví dụ 7.

Bảng 12:

Công thức bào chế:

Hợp chất (IB)	2 mg
axit clohydric	Lượng thích hợp
dung dịch nước của natri hydroxit	Lượng thích hợp
<u>nước cất tiêm</u>	<u>Lượng thích hợp</u>
Tổng thể tích mỗi lọ	2,00 ml

Ví dụ 9:

Các thuốc tiêm có công thức bào chế dưới đây được pha chế theo cùng cách như nêu ở Ví dụ 7.

Bảng 13:

Công thức bào chế :

L-DOPA	2 mg
axit clohydric	Lượng thích hợp
dung dịch nước của natri hydroxit	Lượng thích hợp
<u>nước cất tiêm</u>	<u>Lượng thích hợp</u>
Tổng thể tích mỗi lọ	2,00 ml

Ví dụ 10:

Các thuốc tiêm có công thức bào chế dưới đây được pha chế theo cách thông thường. Hợp chất (IA) (1 g) và L-DOPA (1 g) được thêm vào nước cất tiêm và hoà trộn. Sau khi điều chỉnh độ pH của hỗn hợp tạo thành đến trị số 7 bằng cách thêm axit clohydric và dung dịch nước của natri hydroxit vào hỗn hợp, thì điều chỉnh tổng thể tích tới 1.000 ml bằng nước cất tiêm. Hỗn hợp thu được được nạp vô khuẩn vào các lọ thủy tinh thành từng phần 2 ml một để được thuốc tiêm (chứa hợp chất (IA) (2 mg) và L-DOPA (2 mg) mỗi lọ).

Bảng 14:

Công thức bào chế :

Hợp chất (IA)	2 mg
L-DOPA	2 mg
axit clohydric	Lượng thích hợp
dung dịch nước của natri hydroxit	Lượng thích hợp
<u>nước cất tiêm</u>	<u>Lượng thích hợp</u>
Tổng thể tích mỗi lọ	2,00 ml

Ví dụ 11:

Các thuốc tiêm có công thức bào chế dưới đây được pha chế theo cùng cách như nêu ở Ví dụ 10.

Bảng 15:

Công thức bào chế:

Hợp chất (IC)	2 mg
L-DOPA	2 mg
axit clohydric	Lượng thích hợp

dung dịch nước của natri hydroxit	Lượng thích hợp
<u>nước cất tiệt</u>	<u>Lượng thích hợp</u>
Tổng thể tích mỗi lọ	2,00 ml

Ví dụ 12:

Tổng hợp N-[4-(2-furyl)-5-(tetrahydropyran-4-carbonyl)thiazol-2-yl]-6-vinyl-pyridin-3-carboxamid (Hợp chất IE)

Bước 1: Metyl 6-cloronicotinat (1,51 g, 8,79 mmol) được hoà tan trong DMF (35 ml), vinyltributyl; thêm vào đó thiếc (3,32 ml, 11,4 mmol), điclorobis(tri-*o*-tolylphosphin)paladi (206 mg, 0,262 mmol) và liti clorua (554 mg, 13,1 mmol), rồi khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 2 giờ. Để hỗn hợp nguội xuống nhiệt độ phòng, rồi thêm vào đó dung dịch nước kali florua. Lọc hỗn hợp qua celite và rửa cặn thu được bằng etyl axetat. Thêm dung dịch nước bão hoà của natri hydrocacbonat vào dịch lọc thu được và chiết hỗn hợp tạo thành bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaCl bão hoà, làm khan bằng magie sulfat khan và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế cặn thu được bằng sắc ký cột trên silicagel (hexan : etyl axetat = 70:30), cho metyl 6-vinylnicotinat (1,22 g, hiệu suất 85%) là một chất dầu trong suốt không màu.

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 3,95 (s, 3H); 5,63 (dd, J = 1,1; 10,8 Hz, 1H); 6,35 (dd, J = 1,1; 17,4 Hz, 1H); 6,87 (dd, J = 10,8; 17,4 Hz, 1H); 7,40 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 8,25 (dd, J = 2,1; 8,2 Hz, 1H); 9,15-9,18 (m; 1H).

Bước 2: Metyl 6-vinylnicotinat (491 mg, 2,97 mmol) thu được ở trên được hoà tan vào dung dịch 50% metanol trong nước (8 ml). Thêm vào đó liti hydroxit monohydrat (276 mg, 6,57 mmol) và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Làm

lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ 0°C, rồi thêm vào đó dung dịch axit clohydric có nồng độ 3 mol/l (3 ml) và lọc thu lấy chất rắn kết tủa, cho axit 6-vinylnicotinic (309 mg, hiệu suất 70%) là một chất rắn màu trắng.

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 5,61 (dd; $J = 1,5; 10,8$ Hz; 1H); 6,37 (dd, $J = 1,5; 17,4$ Hz; 1H); 6,89 (dd; $J = 10,8; 17,4$ Hz; 1H); 7,62 (d; $J = 8,2$ Hz; 1H); 8,22 (dd; $J = 2,2; 8,2$ Hz; 1H); 9,01 (d; $J = 2,2$ Hz; 1H); 13,35 (s rộng; 1H).

Bước 3: 2-Amino-4-(2-furyl)-thiazol-5-yl tetrahydropyran-4-yl xeton (301 mg, 1,08 mmol) nêu trong tài liệu WO2005/063743 được hoà tan trong DMF (1,5 ml), rồi thêm vào đó EDC hydroclorua (412 mg, 2,15 mmol), DMAP (66 mg, 0,54 mmol) và axit 6-vinylnicotinic (306 mg, 1,65 mmol); khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 5 giờ. Để hỗn hợp nguội xuống nhiệt độ phòng, thêm vào đó nước và dung dịch nước bão hoà của natri hydrocacbonat, rồi chiết hỗn hợp tạo thành bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaCl bão hoà, làm khan bằng magie sulfat khan và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế cạn thu được bằng sắc ký cột trên silicagel (hexan : etyl axetat=50:50) và kết tinh lại sản phẩm thô từ hỗn hợp etanol-nước, cho Hợp chất IE (1,22 g, hiệu suất 85%) dưới dạng các tinh thể màu trắng.

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1,80-2,01 (m; 4H); 3,11-3,25 (m; 1H); 3,51 (ddd; $J = 3,1; 11,4; 11,4$ Hz; 2H); 4,02-4,11 (m, 2H); 5,71 (dd; $J = 0,8; 10,7$ Hz; 1H); 6,43 (dd; $J = 0,8; 17,5$ Hz; 1H); 6,57 (dd; $J = 1,7; 3,8$ Hz; 1H); 6,90 (dd; $J = 10,7; 17,5$ Hz; 1H); 7,51 (d; $J = 8,2$ Hz; 1H); 7,58 (dd; $J = 0,5; 1,7$ Hz; 1H); 7,84 (d; $J = 3,8$ Hz; 1H); 8,21 (dd; $J = 2,4; 8,2$ Hz; 1H); 9,13 (d; $J = 2,4$ Hz; 1H); 9,84 (s rộng; 1H). ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ 410$.

Ví dụ 13:

Tổng hợp N-[4-(2-furyl)-5-(tetrahydropyran-4-carbonyl)-thiazol-2-yl]-2-(pyridin-3-yl)-axetamit (Hợp chất IF)

2-Amino-4-(2-furyl)thiazol-5-yl tetrahydropyran-4-yl xeton (105 mg, 0,377 mmol) trình bày trong tài liệu WO2005/063743 được hoà tan trong DMF (2,0 ml), rồi thêm vào đó EDC hydroclorua (421 mg, 2,20 mmol), HOBt monohydrat (340 mg, 2,21 mmol) và axit 3-pyridylaxetic hydroclorua (370 mg, 2,14 mmol); khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Để hỗn hợp nguội xuống nhiệt độ phòng, rồi thêm vào đó nước và dung dịch nước bão hoà của natri hydrocacbonat. Lọc thu lấy chất rắn kết tủa và làm khô dưới áp suất giảm. Tinh chế chất rắn thu được bằng sắc ký cột trên silicagel (hexan : etyl axetat = 50:50) và kết tinh lại từ etanol-nước, cho Hợp chất IF (112 mg, hiệu suất 75%) dưới dạng các tinh thể màu trắng.

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1,80-2,01 (m; 4H); 3,05-3,16 (m; 1H); 3,45 (ddd; $J = 2,8; 11,4; 11,4$ Hz; 2H); 3,81 (s, 2H); 3,97-4,06 (m, 2H); 6,54 (dd; $J = 1,8; 3,6$ Hz; 1H), 7,32 (dd; $J = 7,8; 4,8$ Hz; 1H); 7,52-7,54 (m, 1H); 7,62-7,68 (m; 2H); 8,55-8,64 (m; 2H); 9,21 (s; 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 398.

Ví dụ 14:

Tổng hợp N-[4-(2-furyl)-5-(tetrahydropyran-4-carbonyl)-thiazol-2-yl]-1H-pyrol-2-carboxamit (Hợp chất IG)

Theo cùng cách điều chế như nêu ở Ví dụ 13, thu được Hợp chất IG (86,0 mg, hiệu suất 65%) dưới dạng các tinh thể màu nâu nhạt từ hợp chất 2-amino-4-(2-furyl)-thiazol-5-yl tetrahydropyran-4-yl xeton (100 mg, 0,360 mmol) nêu trong tài liệu WO2005/063743 và axit pyrol-2-carboxylic (240 mg, 2,18 mmol).

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1,80-2,01 (m; 4H); 3,08-3,24 (m; 1H); 3,47 (ddd; $J = 2,7; 11,5; 11,5$ Hz; 2H); 4,00-4,09 (m; 2H); 6,34-6,36 (m; 1H); 6,56 (dd; $J = 1,8; 3,6$ Hz; 1H); 6,86-6,88 (m; 1H); 7,06-7,10 (m; 1H); 7,55-7,57 (m; 1H); 7,71 (dd; $J = 0,7; 3,7$ Hz; 1H); 9,49 (s rộng; 1H); 9,65 (s rộng; 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 372.

Ví dụ 15:

Tổng hợp N-[4-(2-furyl)-5-(tetrahydropyran-4-cacbonyl)-thiazol-2-yl]-1H-indol-4-carboxamit (Hợp chất IH)

Theo cùng cách điều chế như nêu ở Ví dụ 13, thu được Hợp chất IH (97,6 mg, hiệu suất 63%) dưới dạng các tinh thể màu trắng sữa từ hợp chất 2-amino-4-(2-furyl)thiazol-5-yl tetrahydropyran-4-yl xeton (102 mg, 0,367 mmol) nêu trong tài liệu WO2005/063743 và axit indol-4-carboxylic (331 mg, 2,05 mmol).

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1,80-2,01 (m; 4H); 3,17-3,28 (m; 1H); 3,50 (ddd; $J = 3,0; 11,2; 11,2$ Hz; 2H); 4,02-4,11 (m; 2H); 6,58 (dd; $J = 1,7; 3,5$ Hz; 1H); 7,23-7,36 (m; 2H); 7,43-7,48 (m; 1H); 7,58-7,60 (m; 1H); 7,67 (dd; $J = 4,2; 7,7$ Hz; 2H); 7,76 (dd; $J = 0,7; 3,5$ Hz; 1H); 8,46 (s rộng; 1H); 9,70 (s rộng; 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 422.

Ví dụ 16:

Tổng hợp N-[4-(2-furyl)-5-(tetrahydropyran-4-cacbonyl)-thiazol-2-yl]-2-(morpholin-4-ylmetyl)-pyridin-4-carboxamit (Hợp chất II)

Bước 1: 2-Amino-4-(2-furyl)thiazol-5-yl tetrahydropyran-4-yl xeton (2,00 g, 7,19 mmol) trình bày trong tài liệu WO2005/063743 được hoà tan trong DMF (35 ml), rồi thêm vào đó EDC hydroclorua (5,50 g, 28,6 mmol), HOBt monohydrat (4,40 g, 28,8 mmol) và

axit 2-(clorometyl)isonicotinic (4,93 g, 28,7 mmol) được điều chế theo phương pháp nêu trong tài liệu WO03/043636; khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Để hỗn hợp nguội xuống nhiệt độ phòng, rồi thêm vào đó nước và dung dịch nước bão hoà của natri hydrocacbonat. Lọc thu lấy chất rắn kết tủa và làm khô dưới áp suất giảm. Tinh chế chất rắn thu được bằng sắc ký cột trên silicagel (hexan : etyl axetat = 50:50), cho 2-(clorometyl)-N-[4-(2-furyl)-5-(tetrahydropyran-4-cacbonyl)thiazol-2-yl]pyridin-4-carboxamit (700 mg, hiệu suất 23%) là một chất rắn màu nâu nhạt.

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1,84-1,97 (m; 4H); 3,12-3,23 (m; 1H); 3,46-3,57 (m; 2H); 4,02-4,11 (m; 2H); 4,75 (s; 2H); 6,52 (dd; $J = 3,6; 1,7$ Hz; 1H); 7,50 (dd; $J = 1,7; 0,7$ Hz; 1H); 7,70 (dd; $J = 5,1; 1,7$ Hz; 1H); 7,79 (dd; $J = 3,6; 0,7$ Hz; 1H); 7,92-7,95 (m; 1H); 8,79 (dd; $J = 5,1; 0,7$ Hz, 1H).

Bước 2: 2-(Clorometyl)-N-[4-(2-furyl)-5-(tetrahydropyran-4-cacbonyl)thiazol-2-yl]pyridin-4-carboxamit (70,0 mg, 0,162 mmol) thu được ở Bước 1 được hoà tan trong axetonitril (2,0 ml), tiếp theo thêm vào đó morpholin (70,0 μl , 2,15 mmol) và khuấy hỗn hợp, đồng thời đun hồi lưu trong thời gian 1 giờ. Để hỗn hợp nguội xuống nhiệt độ phòng, rồi thêm vào đó nước và dung dịch nước bão hoà của natri hydrocacbonat. Chiết hỗn hợp tạo thành bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaCl bão hoà, làm khan bằng magie sulfat khan và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế cạn thu được bằng sắc ký cột trên silicagel (clorofoc : metanol=95:5) và lại tạo thành huyền phù đặc với hexan-etyl axetat, cho Hợp chất II (54,6 mg, hiệu suất 71%) là chất rắn màu nâu nhạt.

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1,80-2,01 (m; 4H); 2,51-2,59 (m; 4H); 3,10-3,24 (m; 1H); 3,51 (ddd; $J = 3,0; 11,3; 11,3$ Hz; 2H); 3,75-3,82 (m; 6H); 4,01-4,13 (m; 2H); 6,59 (dd; $J = 1,8; 3,6$ Hz; 1H); 7,60 (dd; $J = 0,7; 1,8$ Hz; 1H); 7,69 (dd; $J = 1,8; 5,1$ Hz; 1H);

7,84 (dd; $J = 0,7; 3,6$ Hz; 1H); 7,93-7,95 (m; 1H); 8,82 (dd; $J = 0,7; 5,1$ Hz; 1H). ESIMS m/z : $[M+H]^+$ 483.

Ví dụ 17:

Tổng hợp N-[4-(2-furyl)-5-(tetrahydropyran-4-carbonyl)-thiazol-2-yl]-2-metoxymethylpyridin-4-carboxamit (Hợp chất IJ)

Trong khi được làm lạnh bằng nước đá, hệ phân tán 60% natri hydrua (10,0 mg, 0,250 mmol) được hoà tan vào DMF (1,0 ml), rồi thêm nhỏ giọt từ từ vào đó metanol (110 μ l, 2,72 mmol) và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 10 phút. Sau đó, thêm nhỏ giọt từ từ 2-(clorometyl)-N-[4-(2-furyl)-5-(tetrahydropyran-4-carbonyl)thiazol-2-yl]pyridin-4-carboxamit (81,0 mg, 0,189 mmol) thu được như nêu ở Bước 1 của Ví dụ 16, mà hợp chất này đã được hoà tan trong DMF (1,0 ml), rồi khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ phòng trong thời gian 5 giờ. Thêm vào hỗn hợp tạo thành nước và dung dịch nước bão hoà của natri hydrocacbonat và chiết hỗn hợp sinh ra bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaCl bão hoà, làm khan bằng magie sulfat khan và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế cạn thu được bằng sắc ký cột trên silicagel (hexan:etyl axetat = 50:50) và kết tinh lại từ etanol-nước, cho Hợp chất IJ (45,0 mg, hiệu suất 56%) dưới dạng các tinh thể màu trắng.

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1,80-2,01 (m; 4H); 3,14-3,23 (m; 1H); 3,52 (ddd; $J = 3,0; 11,2; 11,2$ Hz; 2H); 3,53 (s; 3H); 4,02-4,18 (m; 2H); 4,65 (s; 2H); 6,52 (dd; $J = 1,8; 3,6$ Hz; 1H); 7,50 (d; $J = 1,1$ Hz; 1H); 7,71 (dd; $J = 1,3; 5,1$ Hz; 1H); 7,79 (d; $J = 3,6$ Hz; 1H); 7,85 (s; 1H); 8,77 (d; $J = 5,1$ Hz; 1H); 10,41 (s rộng; 1H), APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 428.

Ví dụ 18:

Tổng hợp 2-etoxyethyl-N-[4-(2-furyl)-5-(tetrahydropyran-4-carbonyl)thiazol-2-yl]-pyridin-4-carboxamid (Hợp chất IK)

Theo cùng cách điều chế như nêu ở Ví dụ 17, thu được Hợp chất IK (47,0 mg, hiệu suất 57%) dưới dạng các tinh thể màu trắng từ 2-(clorometyl)-N-[4-(2-furyl)-5-(tetrahydropyran-4-carbonyl)thiazol-2-yl]pyridin-4-carboxamid (80,0 mg, 0,185 mmol) và ethanol (200 μ l, 3,54 mmol).

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1,36 (t; $J = 7,1$ Hz; 3H); 1,80-2,01 (m; 4H); 3,11-3,28 (m; 1H); 3,51 (ddd; $J = 3,2; 11,4; 11,4$ Hz; 2H); 3,72 (q; $J = 7,1$ Hz; 2H); 4,00-4,12 (m; 2H); 4,73 (s; 2H); 6,58 (dd; $J = 1,7; 3,6$ Hz; 1H); 7,58 (dd; $J = 0,7; 1,7$ Hz; 1H); 7,72 (dd; $J = 1,7; 5,0$ Hz; 1H); 7,84 (dd; $J = 0,7; 3,6$ Hz; 1H); 7,92 (dd; $J = 0,7; 1,7$ Hz; 1H); 8,80 (d; $J = 5,0$ Hz; 1H); 9,95 (s rộng; 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ 442$.

Ví dụ 19:

Tổng hợp N-[4-(2-furyl)-5-(tetrahydropyran-4-carbonyl)thiazol-2-yl]-2-isopropoxy-methylpyridin-4-carboxamid (Hợp chất IL)

Theo cùng cách điều chế như nêu ở Ví dụ 17, thu được Hợp chất IL (30,2 mg, hiệu suất 36%) dưới dạng các tinh thể màu trắng từ 2-(clorometyl)-N-[4-(2-furyl)-5-(tetrahydropyran-4-carbonyl)thiazol-2-yl]pyridin-4-carboxamid (80,1 mg, 0,185 mmol) và 2-propanol (350 μ l, 4,60 mmol).

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1,31 (d; $J = 6,0$ Hz; 6H); 1,80-2,01 (m; 4H); 3,15-3,22 (m; 1H); 3,51 (ddd; $J = 2,8; 11,4; 11,4$ Hz; 2H); 3,78-3,86 (qq; $J = 6,0; 6,0$ Hz; 1H); 4,01-4,11 (m; 2H); 4,73 (s; 2H); 6,58 (dd; $J = 1,8; 3,6$ Hz; 1H); 7,59 (dd; $J = 0,6; 1,8$ Hz; 1H); 7,71 (dd; $J = 1,5; 5,1$ Hz; 1H); 7,85 (dd; $J = 0,4; 3,5$ Hz; 1H); 7,93 (d; $J = 0,6$ Hz; 1H); 8,79

(dd; J = 0,4; 5,1 Hz; 1H); 9,91 (s rộng; 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 456.

Ví dụ 20:

Tổng hợp N-[4-(2-furyl)-5-(tetrahydropyran-4-cacbonyl)thiazol-2-yl]furo[2,3-b]pyridin-5-carboxamit (Hợp chất IM)

2-Amino-4-(2-furyl)thiazol-5-yl tetrahydropyran-4-yl xeton (125 mg, 0,450 mmol) trình bày trong tài liệu WO2005/063743 được hoà tan trong DMF (2,2 ml), rồi thêm vào đó EDC hydroclorua (173 mg, 0,900 mmol), HOBt monohydrat (138 mg, 0,900 mmol) và axit furo[2,3-b]pyridin-5-carboxylic (147 mg, 0,900 mmol) được điều chế theo phương pháp nêu trong tài liệu Tetrahedron Letters, vol. 35, p.9355 (1994); khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 2 giờ, sau đó ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 1 giờ. Thêm vào hỗn hợp tạo thành EDC hydroclorua (173 mg, 0,900 mmol), HOBt monohydrat (138 mg, 0,900 mmol) và axit furo[2,3-b]pyridin-5-carboxylic (147 mg, 0,900 mmol), rồi khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 1,5 giờ. Thêm hỗn hợp thu được vào hỗn hợp nước-dung dịch nước bão hoà của natri hydrocacbonat (1:1), rồi lọc thu lấy chất rắn kết tủa và làm khô. Tinh chế chất rắn thu được bằng sắc ký cột trên silicagel (hexan : etyl axetat=50:50) và kết tinh lại sản phẩm thô từ etanol-nước, cho Hợp chất IM (81,2 mg, hiệu suất 43%).

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 1,56-1,77 (m; 4H); 3,16-3,26 (m; 1H); 3,37-3,47 (m; 2H); 3,87-3,92 (m; 2H); 6,71 (dd; J = 1,9; 3,5 Hz; 1H); 7,21 (d; J = 2,4 Hz; 1H); 7,45 (dd; J = 0,9; 3,5 Hz; 1H); 7,91 (dd; J = 0,9; 1,9 Hz; 1H); 8,27 (d; J = 2,4 Hz; 1H); 8,86 (d; J = 2,4 Hz; 1H); 9,04 (d; J = 2,4 Hz; 1H). ESIMS m/z: [M+H]⁺ 424.

Ví dụ 21:

Tổng hợp N-[4-(2-furyl)-5-(tetrahydropyran-4-carbonyl)thiazol-2-yl]-2-(pyridin-2-yl)acetamid (Hợp chất IN)

Theo cùng cách điều chế như nêu ở Bước 3 của Ví dụ 12, thu được Hợp chất IN (125 mg, hiệu suất 58%) dưới dạng các tinh thể màu trắng từ 2-amino-4-(2-furyl)thiazol-5-yl tetrahydropyran-4-yl xeton (154 mg, 0,553 mmol) nêu trong tài liệu WO2005/063743 và axit 2-pyridylacetic hydrochlorua (196 mg, 1,13 mmol).

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1,78-1,95 (m; 4H); 3,01-3,21 (m; 1H); 3,47 (ddd; $J = 2,6; 11,4; 11,4$ Hz; 2H); 3,98-4,09 (m; 2H); 4,03 (s; 2H); 6,57 (dd; $J = 1,8; 3,6$ Hz; 1H); 7,25-7,34 (m; 2H); 7,59 (dd; $J = 0,7; 1,8$ Hz; 1H); 7,70 (dd; $J = 0,7; 3,5$ Hz; 1H); 7,74 (ddd; $J = 1,8; 7,7; 7,7$ Hz; 1H); 8,69-8,73 (m; 1H); 12,09 (s rộng; 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 398.

Ví dụ 22:

Tổng hợp N-[4-(2-furyl)-5-(tetrahydropyran-4-carbonyl)thiazol-2-yl]-6-metoxypyridin-3-carboxamid (Hợp chất IO)

Theo cùng cách điều chế như nêu ở Bước 3 của Ví dụ 12, thu được Hợp chất IO (121 mg, hiệu suất 54%) dưới dạng các tinh thể màu trắng từ 2-amino-4-(2-furyl)thiazol-5-yl tetrahydropyran-4-yl xeton (150 mg, 0,539 mmol) trình bày trong tài liệu WO2005/063743 và axit 6-metoxynicotinic (101 mg, 0,659 mmol).

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1,80-2,01 (m; 4H); 3,10-3,25 (m; 1H); 3,51 (ddd; $J = 2,9; 11,4; 11,4$ Hz; 2H); 4,02-4,11 (m; 2H); 4,04 (s; 3H); 6,55 (dd; $J = 1,7; 3,5$ Hz; 1H); 6,87 (d; $J = 8,8$ Hz; 1H); 7,53-7,57 (m; 1H); 7,83 (dd; $J = 0,6; 3,5$ Hz; 1H); 8,10 (dd; $J =$

2,6; 8,8 Hz; 1H); 8,77 (dd; J = 0,6; 2,6 Hz; 1H); 9,93 (s rộng; 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 414.

Ví dụ 23:

Tổng hợp N-[4-(2-furyl)-5-(tetrahydropyran-4-cacbonyl)thiazol-2-yl]quinolin-3-carboxamit (Hợp chất IP)

Theo cùng cách điều chế như nêu ở Bước 3 của Ví dụ 12, thu được Hợp chất IP (178 mg, hiệu suất 76%) dưới dạng các tinh thể màu vàng nhạt từ 2-amino-4-(2-furyl)thiazol-5-yl tetrahydropyran-4-yl xeton (151 mg, 0,543 mmol) nêu trong tài liệu WO2005/063743 và axit quinolin-3-carboxylic (142 mg, 0,820 mmol).

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,80-2,01 (m; 4H); 3,15-3,25 (m; 1H); 3,52 (ddd; J = 2,9; 11,4; 11,4 Hz; 2H); 4,06-4,10 (m; 2H); 6,47 (dd; J = 1,7; 3,5 Hz; 1H); 7,47 (dd; J = 0,7; 1,6 Hz; 1H); 7,66-7,74 (m; 2H); 7,87-7,95 (m; 2H); 8,20 (dd; J = 0,9; 8,4 Hz; 1H); 8,71 (d; J = 1,8 Hz; 1H); 9,43 (d; J = 2,4 Hz; 1H); 10,55 (s; 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 434.

Ví dụ 24:

Tổng hợp N-[4-(2-furyl)-5-(tetrahydropyran-4-cacbonyl)thiazol-2-yl]-5,6-dimethylpyridin-3-carboxamit (Hợp chất IQ)

Bước 1: 5,6-Dimethylpyridin-3-cacbonitril (502 mg, 3,79 mmol) thu được bằng phương pháp trình bày trong tài liệu J. Heterocyclic Chem., vol. 24, p. 351 (1987) được huyền phù hoá trong dung dịch ethanol 70% trong nước (4,5 ml), rồi thêm vào đó natri hydroxit (444 mg, 11,1 mmol) và khuấy hỗn hợp, đồng thời đun hồi lưu trong thời gian 3

giờ. Làm nguội hỗn hợp bằng nước đá đến nhiệt độ 0°C, rồi thêm vào đó axit clohydric có nồng độ 6 mol/l (1,9 ml). Hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm và huyền phù hoá cạn thu được trong clorofoc-metanol. Lọc bỏ muối vô cơ và cô dịch lọc thu được dưới áp suất giảm, cho axit 5,6-dimethylpyridin-3-carboxylic (569 mg, hiệu suất 99%) dưới dạng chất rắn thô màu hồng nhạt.

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,23 (s; 3H); 2,39 (s; 3H); 7,83 (d; $J = 1,7$ Hz; 1H); 8,64 (d; $J = 1,7$ Hz; 1H).

Bước 2: Theo cùng cách điều chế như nêu ở Bước 3 của Ví dụ 12, thu được Hợp chất IQ (112 mg, hiệu suất 49%) dưới dạng các tinh thể màu trắng từ 2-amino-4-(2-furyl)thiazol-5-yl tetrahydropyran-4-yl xeton (151 mg, 0,550 mmol) nêu trong tài liệu WO2005/063743 và axit 5,6-dimethylpyridin-3-carboxylic (166 mg, 1,10 mmol) thu được ở trên.

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1,80-2,01 (m; 4H); 2,34 (s; 3H); 2,59 (s; 3H); 3,12-3,23 (m; 1H); 3,51 (ddd; $J = 2,9; 11,3; 11,3$ Hz; 2H); 4,04-4,09 (m; 2H); 6,49 (dd; $J = 2,0; 3,6$ Hz; 1H); 7,47 (d; $J = 1,7$ Hz; 1H); 7,79 (dd; $J = 0,5; 3,5$ Hz; 1H); 7,89 (d; $J = 1,7$ Hz; 1H); 8,86 (d; $J = 2,0$ Hz; 1H). ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 412.

Ví dụ 25:

Tổng hợp 5-ethyl-N-[4-(2-furyl)-5-(tetrahydropyran-4-cacbonyl)thiazol-2-yl]pyridin-3-carboxamit (Hợp chất IR)

Theo cùng cách điều chế như nêu ở Bước 3 của Ví dụ 12, thu được Hợp chất IR (145 mg, hiệu suất 65%) dưới dạng các tinh thể màu trắng từ 2-amino-4-(2-furyl)thiazol-5-yl tetrahydropyran-4-yl xeton (151 mg, 0,543 mmol) nêu trong tài liệu WO2005/063743 và

axit 5-etylnicotinic (128 mg, 0,814 mmol).

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1,32 (t; $J = 7,6$ Hz; 3H); 1,83-2,01 (m; 4H); 2,77 (q; $J = 7,6$ Hz; 2H); 3,11-3,26 (m; 1H); 3,51 (ddd; $J = 2,9; 11,4; 11,4$ Hz; 2H); 4,01-4,11 (m; 2H); 6,54 (dd; $J = 1,8; 3,6$ Hz; 1H); 7,51-7,53 (m; 1H); 7,80 (dd; $J = 0,7; 3,6$ Hz; 1H); 8,03-8,06 (m; 1H); 8,70 (d; $J = 2,0$ Hz; 1H); 8,99 (d; $J = 2,0$ Hz; 1H); 10,24 (s rộng; 1H). ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 412.

Ví dụ 26:

Tổng hợp N-[4-(2-furyl)-5-(tetrahydropyran-4-cacbonyl)thiazol-2-yl]-7,8-dihydro-5H-pyrano[4,3-b]pyridin-3-carboxamit (Hợp chất IS)

Bước 1: Natri hydrua (2,06 g, 51,5 mmol) được huyền phù hoá trong diethyl ete (40 ml), rồi thêm từ từ vào đó metanol (2,1 ml, 51,8 mmol) ở nhiệt độ -5°C . Thêm ethanol (6 ml) vào hỗn hợp và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ phòng trong thời gian 5 phút, rồi làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C . Thêm từ từ tetrahydro-4H-pyran-4-on (4,61 ml, 49,9 mmol) và etyl format (4,11 ml, 51,1 mmol) vào hỗn hợp. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ, rồi chiết sản phẩm tạo thành bằng nước (30 ml) (được dung dịch nước A).

Sau đó, thêm dung dịch nước chứa piperidin - axit axetic (đã được pha chế bằng cách hoà tan axit axetic (1,5 ml) trong nước (3,5 ml) và thêm piperidin (2,6 ml)) và 2-xyanoaxetamit (4,62 g, 54,9 mmol) vào dung dịch nước A nêu trên, rồi khuấy hỗn hợp, đồng thời đun hồi lưu trong thời gian 4 giờ. Thêm axit axetic (3,6 ml) vào hỗn hợp và sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ and, after cooling 0°C , thì lọc thu lấy chất rắn kết tủa, cho 2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-2H-pyrano[4,3-b]pyridin-3-cacbonitril (1,72 g, hiệu suất 20%), là

một chất rắn màu trắng.

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2,89 (t; $J = 5,6$ Hz; 2H); 3,99 (t; $J = 5,6$ Hz; 2H); 4,54 (s; 2H); 7,59 (s; 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ 175.

Bước 2: 2-Oxo-1,5,7,8-tetrahydro-2H-pyrano[4,3-b]pyridin-3-cacbonitril (2,50 g, 14,4 mmol) thu được ở Bước 1 được hoà tan trong phosphoryl clorua (20 ml) và khuấy hỗn hợp tạo thành, đồng thời đun hồi lưu trong thời gian 4 giờ. Để hỗn hợp nguội xuống nhiệt độ phòng, rồi từ từ thêm hỗn hợp này vào dung dịch nước bão hoà của natri hydrocacbonat ở nhiệt độ 0°C ; tiếp sau chiết hỗn hợp bằng clorofoc. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaCl bão hoà, làm khan bằng magie sulfat khan, rồi cô dưới áp suất giảm. Tinh chế cạn thu được bằng sắc ký cột trên silicagel (hexan : etyl axetat=50:50), cho 2-cloro-7,8-dihydro-5H-pyrano[4,3-b]pyridin-3-cacbonitril (1,85 g, hiệu suất 66%), là một chất rắn màu trắng.

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 3,07 (t; $J = 5,8$ Hz; 2H); 4,07 (t; $J = 5,8$ Hz; 2H); 4,75-4,76 (m; 2H); 7,63 (s; 1H).

Bước 3: 2-Cloro-7,8-dihydro-5H-pyrano[4,3-b]pyridin-3-cacbonitril (1,77 g, 9,09 mmol) thu được ở Bước 2 được hoà tan trong etanol (30 ml), rồi thêm vào đó axit axetic (9 ml) và kẽm (2,60 g); khuấy hỗn hợp sinh ra, đồng thời đun hồi lưu trong thời gian 4 giờ. Để hỗn hợp nguội xuống nhiệt độ phòng, sau đó lọc qua celite và cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Thêm vào cạn thu được dung dịch nước bão hoà của natri hydrocacbonat, rồi chiết hỗn hợp bằng clorofoc. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaCl bão hoà, làm khan bằng magie sulfat khan và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế cạn thu được bằng sắc ký cột trên silicagel (hexan : etyl axetat = 50:50), cho 7,8-dihydro-5H-pyrano[4,3-b]pyridin-3-cacbonitril (1,06 g, hiệu suất 73%), là một chất rắn màu trắng.

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 3,10 (t; $J = 5,8$ Hz; 2H); 4,10 (t; $J = 5,8$ Hz; 2H); 4,79 (s;

2H); 7,59 (d; J = 1,7 Hz; 1H); 8,71 (d; J = 1,7 Hz; 1H). APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 161.

Bước 4: Theo cùng cách điều chế như nêu ở Bước 1 của Ví dụ 24, thu được axit 7,8-dihydro-5H-pyrano[4,3-b]pyridin-3-carboxylic (318 mg, hiệu suất 47%) là một chất rắn màu trắng từ 7,8-dihydro-5H-pyrano[4,3-b]pyridin-3-carbonitril (609 mg, 3,80 mmol) được điều chế như nêu ở trên.

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,86 (t; J = 5,8 Hz; 2H); 3,95 (t; J = 5,8 Hz; 2H); 4,70 (s; 2H); 7,80 (d; J = 1,7 Hz; 1H); 8,76 (d; J = 1,7 Hz; 1H). ESIMS m/z: $[M-H]^-$ 178.

Bước 5: Theo cùng cách điều chế như nêu ở Bước 3 của Ví dụ 12, thu được Hợp chất IS (178 mg, hiệu suất 74%) dưới dạng các tinh thể màu trắng từ 2-amino-4-(2-furyl)thiazol-5-yl tetrahydropyran-4-yl xeton (152 mg, 0,546 mmol) được nêu trong tài liệu WO2005/063743 và axit 7,8-dihydro-5H-pyrano[4,3-b]pyridin-3-carboxylic (432 mg, 2,00 mmol) được điều chế như nêu ở trên.

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1,80-2,01 (m; 4H); 3,10 (t; J = 5,6 Hz; 2H); 3,13-3,24 (m; 1H); 3,51 (ddd; J = 2,8; 11,4; 11,4 Hz; 2H); 4,03-4,14 (m; 4H); 4,79 (s; 2H); 6,50 (dd; J = 1,7; 3,6 Hz; 1H); 7,46 (dd; J = 0,6; 1,7 Hz; 1H); 7,78 (dd; J = 0,6; 3,6 Hz; 1H); 7,82 (d; J = 2,2 Hz; 1H); 8,94 (d; J = 2,2 Hz; 1H); 10,58 (s; 1H). ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 440.

Ví dụ 27:

Tổng hợp N-[4-(2-furyl)-5-(tetrahydropyran-4-carbonyl)thiazol-2-yl]-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-carboxamid (Hợp chất IT)

Bước 1: 6,7-Dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-carbonitril (901 mg, 6,25 mmol) điều chế theo phương pháp nêu trong tài liệu J. Heterocyclic Chem., vol. 24, p. 351 (1987) được huyền phù hoá trong axit clohydric có nồng độ là 6 mol/l (9 ml) và khuấy hỗn hợp

thu được, đồng thời đun hồi lưu trong thời gian 5 giờ. Làm lạnh hỗn hợp bằng nước đá xuống nhiệt độ 0°C và lọc thu lấy chất rắn kết tủa, cho axit 6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-carboxylic hydroclorua (543 mg, hiệu suất 44%) là một chất rắn màu nâu nhạt.

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 2,16 (tt; J = 7,4; 7,8 Hz; 2H); 3,02 (t; J = 7,4 Hz; 2H); 3,10 (t; J = 7,8 Hz; 2H); 8,34 (s; 1H); 8,92 (s; 1H).

Bước 2: Theo cùng cách điều chế như nêu ở Bước 3 của Ví dụ 12, thu được Hợp chất IT (134 mg, hiệu suất 58%) dưới dạng các tinh thể màu trắng từ 2-amino-4-(2-furyl)thiazol-5-yl tetrahydropyran-4-yl xeton (152 mg, 0,546 mmol) nêu trong tài liệu WO2005/063743 và axit 6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-carboxylic hydroclorua (165 mg, 0,827 mmol) được điều chế như nêu ở trên.

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,78-2,01 (m; 4H); 2,16-2,28 (m; 2H); 3,01 (t; J = 7,6 Hz; 2H); 3,10 (t; J = 7,7 Hz; 2H); 3,11-3,25 (m; 1H); 3,51 (ddd; J = 3,0; 11,4; 11,4 Hz; 2H); 4,00-4,10 (m; 2H); 6,52 (dd; J = 1,8; 3,6 Hz; 1H); 7,51 (dd; J = 0,7; 1,7 Hz; 1H); 7,80 (dd; J = 0,7; 3,6 Hz; 1H); 7,95-8,00 (m; 1H); 8,87-8,91 (m; 1H); 10,20 (s rộng; 1H). ESIMS m/z: [M+H]⁺ 424.

Ví dụ 28:

Tổng hợp N-[4-(2-furyl)-5-(tetrahydropyran-4-cacbonyl)thiazol-2-yl]-1H-indol-2-carboxamit (Hợp chất IU)

Theo cùng cách điều chế như nêu ở Ví dụ 13, thu được Hợp chất IU (97,5 mg, hiệu suất 63%) dưới dạng các tinh thể màu nâu nhạt từ 2-amino-4-(2-furyl)thiazol-5-yl tetrahydropyran-4-yl xeton (102 mg, 0,366 mmol) nêu trong tài liệu WO2005/063743 và

axit indol-2-carboxylic (350 mg, 2,17 mmol).

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1,80-2,01 (m; 4H); 3,10-3,24 (m; 1H); 3,50 (ddd; $J = 2,7; 11,5; 11,5$ Hz; 2H); 4,01-4,11 (m; 2H); 6,59 (dd; $J = 1,7; 3,5$ Hz; 1H); 7,14 (dd; $J = 0,9; 2,2$ Hz; 1H); 7,19-7,25 (m; 1H); 7,36-7,43 (m; 1H); 7,46-7,52 (m; 1H); 7,60 (dd; $J = 0,7; 1,7$ Hz; 1H); 7,72-7,77 (m; 1H); 7,83 (dd; $J = 0,7; 3,5$ Hz; 1H); 9,21 (s rộng; 1H); 9,66 (s rộng; 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 422.

Ví dụ 29:

Tổng hợp 6-ethyl-N-[4-(2-furyl)-5-(tetrahydropyran-4-carbonyl)thiazol-2-yl]pyridin-3-carboxamit (Hợp chất IV)

Hợp chất IE (90,0 mg, 0,220 mmol) điều chế như nêu ở Ví dụ 12 được hoà tan trong ethanol (10 ml) trong môi trường khí argon; thêm vào đó paladi 10% trên than (10%-Pd/C; có chứa nước) (88,9 mg) và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ phòng qua đêm trong môi trường khí hydro. Lọc hỗn hợp qua celite và cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Tinh chế cặn thu được bằng sắc ký lớp mỏng điều chế (hexan : ethyl axetat = 30:70) và kết tinh lại từ ethanol-nước, cho Hợp chất IV (70,0 mg, hiệu suất 77%) dưới dạng các tinh thể màu trắng.

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1,36 (t; $J = 7,6$ Hz; 3H); 1,80-2,01 (m; 4H); 2,94 (q; $J = 7,6$ Hz; 2H); 3,11-3,27 (m; 1H); 3,51 (ddd; $J = 3,0; 11,3; 11,3$ Hz; 2H); 3,99-4,13 (m; 2H); 6,54 (dd; $J = 1,7; 3,5$ Hz; 1H); 7,35 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 7,52 (dd; $J = 0,7; 1,7$ Hz; 1H); 7,81 (dd; $J = 0,7; 3,6$ Hz; 1H); 8,15 (dd; $J = 2,2; 8,2$ Hz; 1H); 9,08 (d; $J = 2,2$ Hz; 1H); 10,13 (s rộng; 1H). ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 412.

Ví dụ 30:

Tổng hợp N-[4-(2-furyl)-5-(tetrahydropyran-4-carbonyl)thiazol-2-yl]-6-propylpyridin-3-carboxamit (Hợp chất IW)

Bước 1: Theo cùng cách điều chế như nêu ở Bước 1 của Ví dụ 12, thu được methyl 6-(1-propenyl)nicotinat (327 mg, hiệu suất 37%) là một chất dầu trong suốt không màu từ methyl 6-cloronicotinat (862 mg, 6,48 mmol) và alyltributyl thiếc (2,20 ml, 7,09 mmol).

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1,97 (dd; $J = 1,7$; 6,8 Hz; 3H); 3,95 (s; 3H); 6,55 (dq; $J = 1,7$; 15,7 Hz; 1H); 6,92 (dq; $J = 6,8$; 15,7 Hz; 1H); 7,25-7,30 (m; 1H); 8,19 (dd; $J = 2,2$; 8,2 Hz; 1H); 9,11 (dd; $J = 0,5$; 2,2 Hz; 1H).

Bước 2: Theo cùng cách điều chế như nêu ở Bước 2 của Ví dụ 12, thu được axit 6-(1-propenyl)nicotinic (251 mg, hiệu suất 84%) dưới dạng các tinh thể màu trắng sữa từ methyl 6-(1-propenyl)nicotinat (326 mg, 1,84 mmol) được điều chế như nêu ở trên.

^1H NMR (DMSO-d_6 , δ ppm): 1,91 (dd; $J = 1,8$; 6,8 Hz; 3H); 6,58 (dq; $J = 1,8$; 15,5 Hz; 1H); 6,91 (dq; $J = 6,8$; 15,5 Hz; 1H); 7,48 (dd; $J = 0,5$; 8,3 Hz; 1H); 8,15 (dd; $J = 2,2$; 8,3 Hz; 1H); 8,95 (dd; $J = 0,5$; 2,2 Hz; 1H); 13,24 (s rộng; 1H). ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 164.

Bước 3: Theo cùng cách điều chế như nêu ở Bước 3 của Ví dụ 12, thu được N-[4-(2-furyl)-5-(tetrahydropyran-4-carbonyl)thiazol-2-yl]-6-(1-propenyl)pyridin-3-carboxamit (125 mg, hiệu suất 33%) dưới dạng các tinh thể màu trắng từ 2-amino-4-(2-furyl)thiazol-5-yl tetrahydropyran-4-yl xeton (257 mg, 0,908 mmol) nêu trong tài liệu WO2005/063743 và axit 6-(1-propenyl)nicotinic (251 mg, 1,26 mmol) được điều chế như nêu ở trên.

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1,82-1,96 (m; 4H); 2,01 (dd; $J = 1,4$; 6,8 Hz; 3H); 3,12-3,23 (m; 1H); 3,52 (ddd; $J = 3,0$; 11,2; 11,2 Hz; 2H); 4,02-4,11 (m; 2H); 6,54-6,62 (m; 2H);

7,00 (dd; J = 6,8; 15,5 Hz; 1H); 7,37 (d; J = 8,4 Hz; 1H); 7,55 (dd; J = 0,8; 1,6 Hz; 1H); 7,82 (d; J = 3,6 Hz; 1H); 8,15 (dd; J = 2,4; 8,3 Hz; 1H); 9,08 (d; J = 2,4 Hz; 1H); 10,00 (s rộng; 1H). ESIMS m/z: [M+H]⁺ 424.

Bước 4: Theo cùng cách điều chế như nêu ở Ví dụ 29, thu được Hợp chất IW nêu trong tiêu đề (96,0 mg, hiệu suất 76%) dưới dạng các tinh thể màu trắng từ N-[4-(2-furyl)-5-(tetrahydropyran-4-cacbonyl)thiazol-2-yl]-6-(1-propenyl)pyridin-3-carboxamit (125 mg, 0,296 mmol) được điều chế như nêu ở trên.

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,00 (t; J = 7,3 Hz; 3H); 1,75-1,97 (m; 6H); 2,88 (t; J = 7,6 Hz; 2H); 3,13-3,24 (m; 1H); 3,51 (ddd; J = 3,1; 11,4; 11,4 Hz; 2H); 4,02-4,11 (m; 2H); 6,55 (dd; J = 1,8; 3,6 Hz; 1H); 7,33 (d; J = 8,2 Hz; 1H); 7,53-7,55 (m; 1H); 7,81 (d; J = 3,6 Hz; 1H); 8,15 (dd; J = 2,5; 8,2 Hz; 1H); 9,09 (d; J = 2,1 Hz; 1H); 10,14 (s; 1H). ESIMS m/z: [M+H]⁺ 426.

Ví dụ 31:

Tổng hợp N-[4-(2-Furyl)-5-(tetrahydropyran-4-cacbonyl)thiazol-2-yl]-7,8-dihydro-5H-thiopyrano[4,3-b]pyridin-3-carboxamit (Hợp chất IX)

Bước 1: Theo cùng cách điều chế như nêu ở Bước 1 của Ví dụ 26, thu được 2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-5H-thiopyrano[4,3-b]pyridin-3-cacbonitril (3,06 g, hiệu suất 37%) là chất rắn màu vàng nhạt từ tetrahydro-4H-thiopyran-4-on (5,00 g, 43,0 mmol).

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 2,93 (t; J = 6,0 Hz; 2H); 3,11 (t; J = 6,0 Hz; 2H); 3,58 (s; 2H); 7,67 (s; 1H); 13,4 (s rộng; 1H),

Bước 2: Theo cùng cách điều chế như nêu ở Bước 2 của Ví dụ 26, thu được 2-cloro-7,8-dihydro-5H-thiopyrano[4,3-b]pyridin-3-cacbonitril (1,75 g, hiệu suất 58%) từ 2-

oxo-1,5,7,8-tetrahydro-5H-thiopyrano[4,3-b]pyridin-3-carbonitril (2,78 g, 14,4 mmol) được điều chế như nêu ở trên.

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 3,01 (t; $J = 6,1$ Hz; 2H); 3,27 (t; $J = 6,1$ Hz; 2H); 3,78 (s; 2H); 7,71 (s; 1H),

Bước 3: Theo cùng cách điều chế như nêu ở Bước 3 của Ví dụ 26, thu được 7,8-dihydro-5H-thiopyrano[4,3-b]pyridin-3-carbonitril (804 mg, hiệu suất 55%) từ 2-cloro-7,8-dihydro-5H-thiopyrano[4,3-b]pyridin-3-carbonitril (1,75 g, 8,31 mmol) được điều chế như nêu ở trên.

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 3,04 (t; $J = 6,2$ Hz; 2H); 3,30 (t; $J = 6,2$ Hz; 2H); 3,81 (s; 2H); 7,68 (d; $J = 2,0$ Hz; 1H); 8,69 (d; $J = 2,0$ Hz; 1H),

Bước 4: Theo cùng cách điều chế như nêu ở Bước 1 của Ví dụ 27, thu được axit 7,8-dihydro-5H-thiopyrano[4,3-b]pyridin-3-carboxylic hydroclorua (901 mg, hiệu suất 78%) từ 7,8-dihydro-5H-thiopyrano[4,3-b]pyridin-3-carbonitril (874 mg, 4,96 mmol) được điều chế như nêu ở trên.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 3,01 (t; $J = 6,2$ Hz; 2H); 3,24 (t; $J = 6,2$ Hz; 2H); 3,96 (s; 2H); 8,27-8,36(m; 1H); 8,92 (d; $J = 1,8$ Hz; 1H). ESIMS m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ 194.

Bước 5: Theo cùng cách điều chế như nêu ở Bước 3 của Ví dụ 12, thu được Hợp chất IX (79,0 mg, hiệu suất 68%), dưới dạng các tinh thể màu nâu nhạt, từ 2-amino-4-(2-furyl)thiazol-5-yl tetrahydropyran-4-yl xeton (70,7 mg, 0,254 mmol) nêu trong tài liệu WO2005/063743 và axit 7,8-dihydro-5H-thiopyrano[4,3-b]pyridin-3-carboxylic hydroclorua (90,9 mg, 0,392 mmol) được điều chế như nêu ở trên.

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1,81-2,01 (m; 4H); 3,05 (t; $J = 6,2$ Hz; 2H); 3,15-3,22 (m; 1H); 3,33 (t; $J = 6,0$ Hz; 2H); 3,51 (ddd; $J = 2,9; 11,4; 11,4$ Hz; 2H); 3,83 (s; 2H); 4,03-

4,10 (m; 2H); 6,53 (dd; J = 1,8; 3,5 Hz; 1H); 7,51 (dd; J = 0,7; 1,8 Hz; 1H); 7,81 (dd; J = 0,7; 3,5 Hz; 1H); 7,94-7,96 (m; 1H); 8,95 (d; J = 2,2 Hz; 1H). ESIMS m/z: [M+H]⁺ 456.

Ví dụ 32:

Tổng hợp 5-axetyl-N-[4-(2-furyl)-5-(tetrahydropyran-4-cacbonyl)thiazol-2-yl]-6-methylpyridin-3-carboxamit (Hợp chất IY)

Bước 1: Theo cùng cách điều chế như nêu ở Bước 2 của Ví dụ 12, thu được axit 5-axetyl-6-methylpyridin-3-carboxylic (462 mg, hiệu suất toàn lượng), là chất rắn màu vàng, từ etyl 5-axetyl-6-methylpyridin-3-carboxylat (561 mg, 2,71 mmol) điều chế theo phương pháp trình bày trong tài liệu Synthesis, vol. 5, p.400 (1986).

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 2,63 (s; 3H); 2,66 (s; 3H); 8,54 (d; J = 2,0 Hz; 1H); 9,01 (d; J = 2,0 Hz; 1H).

Bước 2: 2-Amino-4-(2-furyl)thiazol-5-yl tetrahydropyran-4-yl xeton (71,2 mg, 0,256 mmol) nêu trong tài liệu WO2005/063743 được hoà tan trong DMF (0,5 ml); thêm vào đó (benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphoni hexaflorophosphat (PyBOP) (262 mg, 0,10 mmol), diisopropyletylamin (DIPEA) (150 µl, 0,860 mmol) và axit 5-axetyl-6-methylpyridin-3-carboxylic (93,2 mg, 0,520 mmol) được điều chế như nêu ở trên, rồi khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Để hỗn hợp nguội xuống nhiệt độ phòng, thêm nước và dung dịch nước bão hoà của natri hydrocacbonat, rồi chiết hỗn hợp tạo thành bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaCl bão hoà và làm khan bằng magie sulfat khan. Cô đuổi dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế cạn thu được bằng sắc ký cột trên silicagel (hexan : etyl axetat = 50:50), lại tạo thành huyền phù đặc với etanol-nước, cho Hợp chất IY (87,4 mg, hiệu suất 77%) là chất rắn màu vàng nhạt.

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1,81-2,01 (m; 4H); 2,67 (s; 3H); 2,86 (s; 3H); 3,13-3,23 (m; 1H); 3,51 (ddd; $J = 2,9; 11,4; 11,4$ Hz; 2H); 4,03-4,10 (m; 2H); 6,56 (dd; $J = 1,7; 3,5$ Hz; 1H); 7,55 (dd; $J = 0,6; 1,7$ Hz; 1H); 7,82 (d; $J = 0,6; 3,5$ Hz; 1H); 8,54 (d; $J = 2,4$ Hz; 1H); 9,11 (d; $J = 2,4$ Hz; 1H). ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 440.

Ví dụ 33:

Tổng hợp 5-etyl-N-[4-(3-furyl)-5-(tetrahydropyran-4-carbonyl)thiazol-2-yl]pyridin-3-carboxamit (Hợp chất IZ)

Theo cùng cách điều chế như nêu ở Bước 3 của Ví dụ 12, thu được Hợp chất IZ (177 mg, hiệu suất 79%), dưới dạng các tinh thể màu trắng, từ 2-amino-4-(3-furyl)thiazol-5-yl tetrahydropyran-4-yl xeton (151 mg, 0,541 mmol) điều chế theo phương pháp trình bày trong tài liệu WO2005/063743 và axit 5-etylnicotinic (249 mg, 1,64 mmol).

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1,34 (t; $J = 7,6$ Hz; 3H); 1,80-2,01 (m; 4H); 2,80 (q; $J = 7,6$ Hz; 2H); 3,11-3,18 (m; 1H); 3,51 (ddd; $J = 2,8; 11,4; 11,4$ Hz; 2H); 4,01-4,10 (m; 2H); 7,01 (dd; $J = 0,7; 1,8$ Hz; 1H); 7,45-7,48 (m; 1H); 8,10-8,13 (m; 1H); 8,63 (dd; $J = 0,7; 1,5$ Hz; 1H); 8,71-8,76 (m; 1H); 9,02-9,05 (m; 1H). ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 412.

Ví dụ 34:

Tổng hợp N-[4-(3-furyl)-5-(tetrahydropyran-4-carbonyl)thiazol-2-yl]-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-carboxamit (Hợp chất IAA)

Theo cùng cách điều chế như nêu ở Bước 3 của Ví dụ 12, thu được Hợp chất IAA (71,1 mg, 39%), dưới dạng các tinh thể màu trắng, từ 2-amino-4-(3-furyl)thiazol-5-yl tetrahydropyran-4-yl xeton (120 mg, 0,432 mmol) và axit 6,7-dihydro-5H-

xyclopenta[b]pyridin-3-carboxylic hydrochlorua (172 mg, 0,870 mmol).

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1,80-2,01 (m; 4H); 2,18-2,30 (m; 2H); 3,03-3,20 (m; 5H); 3,52 (ddd; $J = 2,9; 11,3; 11,3$ Hz; 2H); 4,01-4,10 (m; 2H); 7,03 (dd; $J = 0,6; 2,0$ Hz; 1H); 7,48 (dd; $J = 1,7; 1,7$ Hz; 1H); 8,08-8,10 (m; 1H); 8,68-8,70 (m; 1H); 8,95-8,97 (m; 1H). ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 424.

Ví dụ quy chiếu 1

Các Hợp chất (IA) - (ID) đã được điều chế theo phương pháp trình bày trong tài liệu WO2005/063743.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Có thể vận dụng sáng chế để điều trị và/hoặc phòng ngừa, chẳng hạn, các rối loạn vận động (cụ thể, ví dụ như hội chứng ngoài bó tháp, các tác dụng phụ của liệu pháp dùng L-DOPA và/hoặc dùng chất chủ vận dopamin và rối loạn tương tự), hoặc điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh Parkinson.

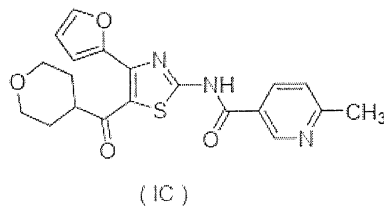
Giải thích các ký hiệu:

○ tổ hợp của dung môi và L-DOPA

● tổ hợp của hợp chất (IC) và L-DOPA

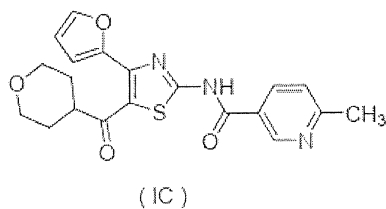
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm chứa: a) dẫn xuất thiazol có công thức (IC):



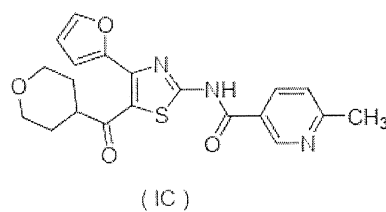
hoặc muối được dụng của dẫn xuất thiazol nêu trên, và b) L-DOPA và/hoặc chất chủ vận dopamin.

2. Chế phẩm điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh Parkinson, chứa: a) dẫn xuất thiazol có công thức (IC):



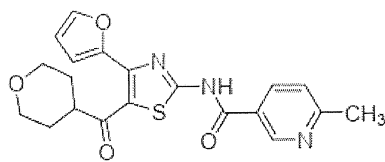
hoặc muối được dụng của dẫn xuất thiazol nêu trên, và b) L-DOPA và/hoặc chất chủ vận dopamin phối hợp với nhau.

3. Hộp thuốc chuyên dụng chứa: a) thành phần thứ nhất là dẫn xuất thiazol có công thức (IC):



hoặc muối được dụng của dẫn xuất thiazol nêu trên, và b) thành phần thứ hai là L-DOPA và/hoặc chất chủ vận dopamin.

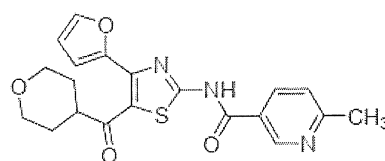
4. Tổ hợp của: a) dẫn xuất thiazol có công thức (IC):



(IC)

hoặc muối được dụng của dẫn xuất thiazol nêu trên, và b) L-DOPA và/hoặc chất chủ vận dopamin, để sử dụng trong điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh Parkinson.

5. Phương pháp bào chế chế phẩm điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh Parkinson bao gồm bước phối trộn: a) dẫn xuất thiazol có công thức (IC):



(IC)

hoặc muối được dụng của dẫn xuất thiazol nêu trên, và (b) L-DOPA và/hoặc chất chủ vận dopamin với chất mang/tá được dụng.

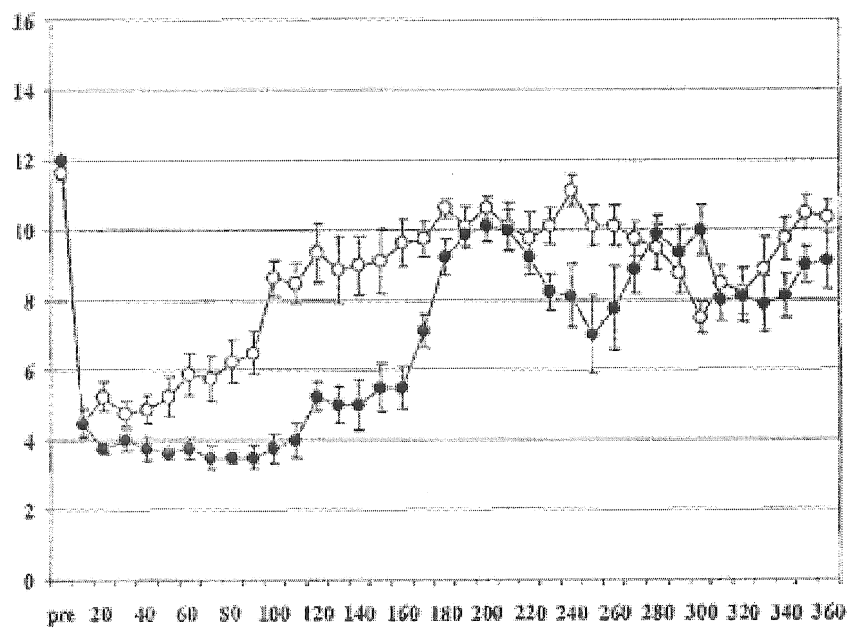


Fig. 1: ảnh hưởng của hợp chất (IC) đến điểm số đánh giá sự mất khả năng vận động (nêu ở Ví dụ thử nghiệm 3). Trục tung biểu diễn điểm đánh giá sự mất khả năng vận động; trục hoành biểu diễn thời gian (tính bằng phút) sau khi cho sử dụng thuốc. Ký hiệu O chỉ tổ hợp của dung môi và L-DOPA; ký hiệu ● chỉ tổ hợp của hợp chất (IC) và L-DOPA.

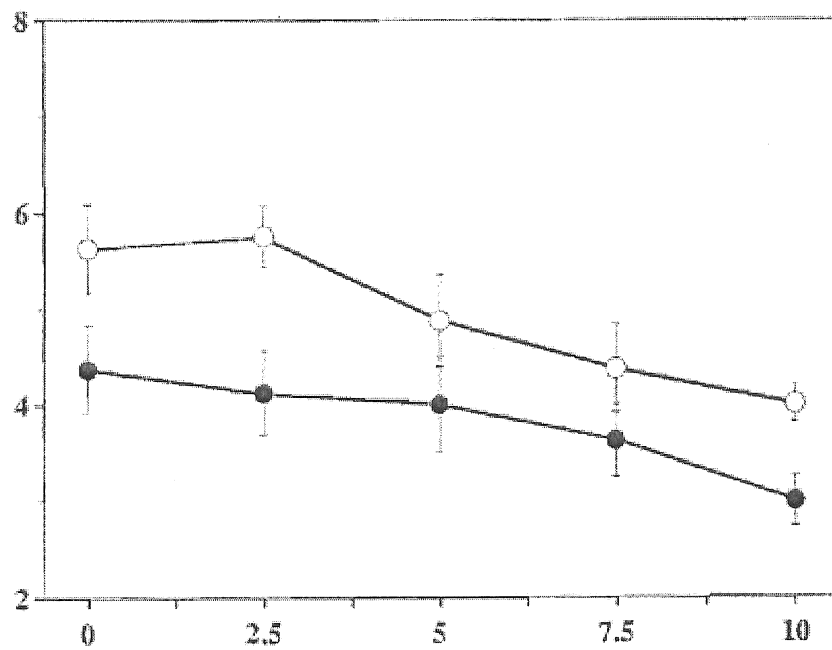


Fig. 2: ảnh hưởng của hợp chất (IC) đến tác dụng tối đa (tức điểm đánh giá sự mất khả năng vận động thấp nhất, nêu ở Ví dụ thử nghiệm 3). Trục tung biểu diễn điểm đánh giá sự mất khả năng vận động thấp nhất; trục hoành biểu diễn liều lượng L-DOPA. Ký hiệu O chỉ tổ hợp của dung môi và L-DOPA; ký hiệu ● chỉ tổ hợp của hợp chất (IC) và L-DOPA.