



(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)



1-0032608

(51)⁷ C07D 401/12; A61K 31/444; A61P
35/00

(13) B

(21) 1-2018-02579

(22) 24/11/2016

(86) PCT/IB2016/057105 24/11/2016

(87) WO 2017/089985 01/06/2017

(30) 15196542.3 26/11/2015 EP

(45) 25/07/2022 412

(43) 27/08/2018 365A

(73) NOVARTIS AG (CH)

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland

(72) THOMA, Gebhard (DE).

(74) Công ty TNHH Ban Ca (BANCA)

(54) HỢP CHẤT DIAMINO PYRIDIN, DƯỢC PHẨM VÀ CHẾ PHẨM KẾT HỢP
CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất diamino pyridin thể hiện tính chất điều biến Janus
kinaza (JAK), dược phẩm và chế phẩm kết hợp chứa các hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế mô tả các chất dẫn các chất dẫn xuất diamino pyridin có các đặc tính điều biến JAK. Sáng chế cũng đề cập đến các dược phẩm và chế phẩm kết hợp chứa các hợp chất này, và các quy trình điều chế các hợp chất được mô tả sau đây.

Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) hoặc các muối được dùng của chúng. Do đó, hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng trong việc điều trị bệnh và/ hoặc rối loạn nhạy đối với sự điều biến JAK. Các bệnh và/ hoặc rối loạn thông thường bao gồm viêm da dị ứng, bệnh vẩy nến và các bệnh và/ hoặc rối loạn khác ví dụ như được mô tả sau đây. Sáng chế còn đề cập đến các dược phẩm và các chế phẩm kết hợp chứa ví dụ các chất dẫn xuất diamino pyridin có công thức (I), và các quy trình điều chế các hợp chất đã nêu.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sự tải nạp tín hiệu mà được khởi đầu bởi nhiều xytokin và các thụ thể yếu tố tăng trưởng được trung gian bởi tyrosin kinaza không thụ thể chuyên dụng của họ Janus kinaza (JAK). Bốn thành viên của họ này (JAK 1–3 và Tyk2) là các protein nhiều miền kích thước khoảng 130 kDa và rất tương đồng về cấu trúc miền của chúng. Miền kinaza xúc tác mà được định vị ở đầu C- được bắt đầu bằng miền giả kinanaza miền, miền tương đồng Src 2 (SH2) và miền FERM tận cùng N- (tương đồng bốn-điểm-một, ezrin, radixin và moesin). Miền sau cùng hoạt động để tạo thuận lợi cho sự tương tác giữa protein JAK và thụ thể xytokin. Theo con đường truyền tín hiệu kinh điển phối tử gắn kết với thụ thể cùng nguồn gốc của chúng kích hoạt sự tham gia của các JAK kinaza, trong một chuỗi các sự kiện phosphoryl hóa nhắm đích thụ thể này, bản thân các JAK và một hoặc một vài trong số 6 đại diện điển hình của các thành viên họ STAT (chất chuyển đổi tín hiệu và chất hoạt hóa phiên mã) chuyển tiếp tín hiệu vào tế bào. Các TAT đã được phosphoryl hóa dime hóa và di chuyển đến nhân nơi mà chúng trở thành một phần của các phức hợp điều hòa phiên mã mà dẫn đến sự phiên mã của các gen đáp ứng. Con đường truyền tín hiệu JAK—STAT kinh điển được bảo

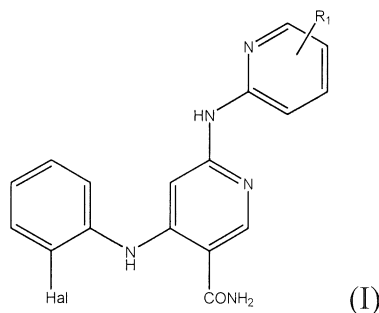
toàn có thay đổi và hoạt động trong nhiều loại tế bào nơi nó được sử dụng bởi một loạt các hormon, yếu tố tăng trưởng và xytokin và các thụ thể của chúng. Con đường truyền tín hiệu quang trọng này đã được làm sáng tỏ trong 25 năm qua và là đối tượng của nhiều đánh giá tốt. Xem Cytokine receptors và the involvement of JAK kinases (from Cox và Cools, Chemistry & Biology 18, March 25, 2011).

Do các vai trò quan trọng của chúng trong nhiều con đường xytokin, các chất ức chế JAK được cho là có giá trị trị liệu đối với các bệnh trong đó sự truyền tín hiệu phụ thuộc JAK bị tăng theo kiểu bệnh lý. Sự ức chế bốn JAK kinaza có thể là chiến lược trị liệu hấp dẫn để điều trị bệnh và/ hoặc rối loạn liên quan đến sự rối loạn hệ miễn dịch. Sự ức chế truyền tín hiệu JAK toàn cơ thể cũng như giới hạn ở cơ quan được coi là có giá trị trị liệu tốt.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) và/hoặc các muối được dùng của chúng.

Cụ thể hơn, theo phương án 1 sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dùng của nó;



trong đó,

R_1 là H hoặc C_1 - C_6 alkyl; và

Hal là halogen.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo phương án rộng nhất (phương án 1), sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và/ hoặc muối được dùng của nó như được mô tả ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế.

Phương án 2 của sáng chế đề cập đến hợp chất của phương án 1 hoặc muối được dụng của nó, trong đó Hal là clo hoặc flo.

Phương án 3 của sáng chế đề cập đến hợp chất của phương án 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Hal là clo.

Phương án 4 của sáng chế đề cập đến hợp chất của phương án 1, 2, hoặc 3, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R₁ là metyl.

Phương án 5 của sáng chế đề cập đến hợp chất của phương án 1, 2, hoặc 3, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R₁ là hydro.

Phương án 6 của sáng chế đề cập đến hợp chất của phương án 1, 2, 3, hoặc 4 hoặc muối được dụng của nó, trong đó R₁ là metyl ở vị trí 6 của vòng pyridin liên kết.

Phương án 7 của sáng chế đề cập đến hợp chất của phương án 1 hoặc 4 hoặc muối được dụng của nó, mà được chọn từ

4-((2-clophenyl)amino)-6-(pyridin-2-ylamino)nicotinamit; và

4-((2-clophenyl)amino)-6-((6-metylpyridin-2-yl)amino)nicotinamit.

Phương án 8 đề cập đến dược phẩm chứa lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 đến 7 và một hoặc nhiều chất mang được dụng.

Phương án 9 đề cập đến chế phẩm kết hợp chứa lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 đến 7 hoặc muối được dụng của nó và một hoặc nhiều đồng chất có hoạt tính điều trị bệnh.

Phương án 10 đề cập đến phương pháp điều biến hoạt tính JAK ở đối tượng, trong đó phương pháp này bao gồm cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả điều trị bệnh của

hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 đến 7 hoặc muối được dụng của nó.

Phương án 11 đề cập đến hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 đến 7 hoặc muối được dụng của nó, để dùng làm thuốc.

Các định nghĩa

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “C₁-C₆ alkyl” dùng để chỉ gốc hydrocacbon phân nhánh hoặc không phân nhánh no hoàn toàn có đến 6 nguyên tử cacbon. Nếu không được quy định khác, thuật ngữ này dùng để chỉ các gốc hydrocacbon có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, 1 đến 4 nguyên tử cacbon hoặc 1 đến 2 nguyên tử cacbon. Các ví dụ đại diện về alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở metyl, etyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *sec*-butyl, *iso*-butyl, *tert*-butyl, *n*-pentyl, isopentyl, neopentyl, *n*-hexyl và các hợp chất tương tự khác.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “halogen” hoặc “halo” dùng để chỉ flo, clo, bromo, và iodo; và đặc biệt là thuật ngữ này có thể dùng để chỉ clo, flo.

Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ “muối” hoặc “các muối” dùng để chỉ muối cộng axit hoặc muối cộng bazơ của hợp chất hợp chất theo sáng chế. Cụ thể là, “các muối” bao gồm “các muối được dụng”. Thuật ngữ “các muối được dụng” dùng để chỉ các muối mà vẫn giữ hiệu quả và đặc tính sinh học của các hợp chất theo sáng chế và, các hiệu quả và đặc tính không phải là không được mong đợi về mặt sinh học hoặc về mặt khác. Trong nhiều trường hợp, các hợp chất theo sáng chế có khả năng tạo muối axit và/ hoặc bazơ do sự có mặt của các nhóm amino và/ hoặc carboxyl hoặc các nhóm tương tự chúng.

Các muối cộng axit được dụng có thể được tạo ra bằng các axit vô cơ và axit hữu cơ, ví dụ, các muối axetat, clorua/hydroclorua, xitrat, fumarat, tartrat, tosylat và trifloraxetat.

Các axit vô cơ mà các muối có thể được tạo ra bao gồm, ví dụ, axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và các hợp chất tương tự khác.

Các axit hữu cơ mà các muối có thể được tạo ra bao gồm, ví dụ, axit acetic, axit propionic, axit glycolic, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit succinic, axit fumaric, axit tartaric, axit citric, axit benzoic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit toluensulfonic, axit sulfosalicylic, và các hợp chất tương tự khác.

Các muối được dùng theo sáng chế có thể được tổng hợp từ gốc bazơ hoặc gốc axit, bằng các phương pháp hóa học thông thường. Thông thường, các muối này có thể được điều chế bằng cách cho dạng axit tự do của các hợp chất này phản ứng với lượng cân bằng hóa học của bazơ thích hợp (chẳng hạn như Na, Ca, Mg, hoặc K hydroxit, cacbonat, bicacbonat hoặc tương tự), hoặc bằng cách cho dạng bazơ tự do của các hợp chất này phản ứng với lượng cân bằng hóa học của axit thích hợp. Các phản ứng này thường được thực hiện trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ, hoặc trong hỗn hợp của nước và dung môi hữu cơ. Thông thường, việc sử dụng môi trường không chứa nước như ete, etyl axetat, etanol, isopropanol, hoặc axetonitril là được mong đợi, nếu khả thi. Danh sách Lists of additional suitable salts can be found, *ví dụ*, in “Remington's Pharmaceutical Sciences”, 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); và in “Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, và Use” by Stahl và Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Công thức bất kỳ được xác định ở đây cũng nhằm thể hiện các dạng không được đánh dấu cũng như các dạng được đánh dấu đồng vị của các hợp chất này. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị có cấu trúc đã nêu bởi các công thức đã được xác định ở đây ngoại trừ là một hoặc nhiều nguyên tử được thay bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối đã được chọn. ví dụ về các đồng vị mà có thể được kết hợp vào các hợp chất theo sáng chế bao gồm các đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo, và clo, chẳng hạn như lần lượt là ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I . Sáng chế bao gồm các hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị khác nhau như được xác định ở đây, ví dụ các hợp chất mà các đồng vị phóng xạ, chẳng hạn như ^3H và ^{14}C , hoặc các hợp chất mà các đồng vị không có hoạt tính phóng xạ, chẳng hạn như ^2H và ^{13}C có mặt bên trong. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị này hữu dụng trong các nghiên cứu chuyển hóa (với ^{14}C), các nghiên cứu động học phản ứng (với, ví dụ ^2H hoặc ^3H), các kỹ thuật phát hiện hoặc chụp hình, chẳng hạn như chụp cắt lớp phát xạ positron (PET) hoặc chụp cắt lớp phát xạ đơn photon (SPECT) bao gồm các

thử nghiệm phân phối ở mô được chất hoặc cơ chất, hoặc trong điều trị bằng phóng xạ cho bệnh nhân. Cụ thể, ^{18}F hoặc hợp chất được đánh dấu có thể được mong đợi đặc biệt cho các nghiên cứu PET hoặc SPECT. Các hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị có công thức (I) thường có thể được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường đã biết đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực này hoặc bằng các quy trình tương tự các quy trình được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế và phần về điều chế sử dụng các chất phản ứng được đánh dấu bằng đồng vị thay cho chất phản ứng không được đánh dấu đã từng được sử dụng.

Ngoài ra, phân tử thể bằng các đồng vị nặng, cụ thể là đơteri (tức là, ^2H hoặc D) có thể thu được một số lợi ích điều trị bệnh mà thu được từ sự ổn định chuyển hóa tốt hơn, ví dụ chu kỳ bán rã in vivo tăng hoặc yêu cầu liều giảm hoặc sự cải thiện về chỉ số trị liệu. Cần hiểu rằng đơteri trong ngữ cảnh này được coi là phân tử thể của hợp chất có công thức (I). Nồng độ đồng vị nặng này, cụ thể là đơteri, có thể được xác định bằng yếu tố làm giàu đồng vị. Thuật ngữ "yếu tố làm giàu đồng vị" như được sử dụng ở đây có nghĩa là tỷ lệ giữa độ nhiều quá của đồng vị và độ nhiều quá trong tự nhiên của đồng vị cụ thể. Nếu phân tử thể trong hợp chất theo sáng chế được ký hiệu là đơteri, hợp chất này có yếu tố làm giàu đồng vị đối với mỗi nguyên tử được chỉ định ít nhất là 3500 (52,5% kết hợp đơteri ở mỗi nguyên tử đơteri được chỉ định), ít nhất là 4000 (60% kết hợp đơteri), ít nhất là 4500 (67,5% kết hợp đơteri), ít nhất là 5000 (75% kết hợp đơteri), ít nhất là 5500 (82,5% kết hợp đơteri), ít nhất là 6000 (90% kết hợp đơteri), ít nhất là 6333.3 (95% kết hợp đơteri), ít nhất là 6466.7 (97% kết hợp đơteri), ít nhất là 6600 (99% kết hợp đơteri), hoặc ít nhất là 6633,3 (99,5% kết hợp đơteri).

Các dung môi được dụng theo sáng chế bao gồm các dung môi trong đó dung môi của quy trình kết tinh có thể được thể bằng đồng vị, ví dụ D_2O , d_6 -axeton, d_6 -DMSO.

Các hợp chất theo sáng chế, tức là các hợp chất có công thức (I) mà bao gồm các nhóm có khả năng hoạt động dưới dạng chất cho và/ hoặc chất nhận đối với các liên kết hydro có khả năng tạo ra các đồng tinh thể với các chất cùng tạo đồng tinh thể. Các chất cùng tạo đồng tinh thể này có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức (I) bằng các quy trình tạo đồng tinh thể đã biết. Các quy trình này bao gồm nghiền, gia

nhiệt, cùng thăng hoa, cùng nóng chảy, hoặc cho tiếp xúc trong dung dịch các hợp chất có công thức (I) với chất cùng tạo tinh thể trong điều kiện kết tinh và phân lập các chất đồng tinh thể được tạo ra từ đó. Các chất tạo đồng tinh thể thích hợp bao gồm các chất đã được mô tả trong công bố đơn quốc tế số WO 2004/078163. Do đó, sáng chế còn đề xuất đồng tinh thể chứa hợp chất có công thức (I).

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chất mang dược dụng” bao gồm bất kỳ và tất cả các dung môi, môi trường phân tán, chất phủ, chất hoạt động bề mặt, chất chống oxy hóa, chất bảo quản (ví dụ, chất kháng khuẩn, chất kháng nấm), chất đẳng trương, chất trì hoãn hấp thụ, muối, chất bảo quản, chất ổn định dược chất, chất gắn kết, tá dược, chất gây rã, chất làm trơn, chất ngọt, chất tạo hương vị, chất tạo màu, và các chất tương tự khác và tổ hợp của chúng, như được biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này (xem, ví dụ, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329). Ngoại trừ khi chất mang thông thường bất kỳ không tương hợp với thành phần hoạt tính, việc sử dụng nó trong trị liệu hoặc trong các dược phẩm được bao gồm.

Thuật ngữ “lượng có hiệu quả điều trị bệnh” của hợp chất theo sáng chế dùng để chỉ lượng hợp chất theo sáng chế mà sẽ gọi ra đáp ứng sinh học hoặc y học của đối tượng của đối tượng, ví dụ, việc làm giảm hoặc sự ức chế hoạt tính enzym hoặc protein, hoặc cải thiện triệu chứng, làm giảm tình trạng bệnh, làm chậm hoặc trì hoãn sự tiến triển của bệnh, hoặc ngăn ngừa bệnh v.v. Theo một phương án không bị giới hạn, thuật ngữ “lượng có hiệu quả điều trị bệnh” dùng để chỉ lượng hợp chất theo sáng chế mà, khi được sử dụng cho đối tượng, có hiệu quả (1) ít nhất là làm giảm, ức chế, ngăn ngừa và/hoặc cải thiện một phần tình trạng bệnh, hoặc rối loạn hoặc bệnh (i) qua trung gian JAK, hoặc (ii) có liên quan đến hoạt tính JAK, hoặc (iii) được đặc trưng bởi hoạt tính (bình thường hoặc bất thường) của JAK; hoặc (2) làm giảm ức chế hoạt tính của JAK; hoặc (3) làm giảm hoặc ức chế sự biểu hiện của JAK. Theo một phương án không bị giới hạn khác, thuật ngữ “lượng có hiệu quả điều trị bệnh” dùng để chỉ lượng hợp chất theo sáng chế mà, khi được sử dụng cho tế bào, hoặc mô hoặc vật liệu sinh học phi tế bào hoặc môi trường, có hiệu quả ít nhất là làm giảm hoặc ức chế một phần hoạt tính của JAK; hoặc làm giảm hoặc ức chế sự biểu hiện của JAK một phần hoặc hoàn toàn.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “đối tượng” dùng để chỉ động vật. Thông thường, động vật là động vật có vú. Đối tượng cũng dùng để chỉ ví dụ, linh trưởng (*ví dụ*, người, nam hoặc nữ), bò, cừu, dê, ngựa, chó, mèo, thỏ, chuột cống, chuột nhỏ, cá, chim và các động vật khác. Theo một số phương án, đối tượng là linh trưởng. Vẫn theo phương án khác, đối tượng là người.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “ức chế”, “sự ức chế” hoặc “việc ức chế” dùng để chỉ sự làm giảm hoặc sự ngăn chặn tình trạng, triệu chứng, hoặc rối loạn, hoặc bệnh nào đó hoặc sự giảm đáng kể hoạt tính cơ sở của hoạt động hoặc quá trình sinh học.

Như được sử dụng ở đây, theo một phương án, thuật ngữ “điều trị”, “sự điều trị” hoặc “việc điều trị” bệnh hoặc rối loạn dùng để chỉ sự cải thiện bệnh hoặc rối loạn (tức là, làm chậm hoặc làm ngừng hoặc làm giảm sự phát triển của bệnh hoặc ít nhất là một trong số các triệu chứng lâm sàng của bệnh). The phương án khác, “điều trị”, “sự điều trị” hoặc “việc điều trị” dùng để chỉ sự làm giảm hoặc cải thiện ít nhất là một thông số vật lý bao gồm các thông số mà có thể không dễ nhận thấy bởi bệnh nhân. Vẫn theo phương án khác, “điều trị”, “sự điều trị” hoặc “việc điều trị” dùng để chỉ sự điều biến bệnh hoặc rối loạn, hoặc sinh lý, (*ví dụ*, sự ổn định triệu chứng rõ rệt), vật lý, (*ví dụ*, sự ổn định thông số vật lý), hoặc cả hai. Vẫn theo phương án khác, “điều trị”, “sự điều trị” hoặc “việc điều trị” dùng để chỉ sự ngăn ngừa hoặc trì hoãn sự khởi phát hoặc sự phát triển hoặc sự tiến triển của bệnh hoặc rối loạn.

Như được sử dụng ở đây, đối tượng “cần” điều trị nếu đối tượng này thu được lợi ích về mặt sinh học, y học hoặc chất lượng cuộc sống từ việc điều trị.

Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ dạng số ít mà được sử dụng trong nội dung của sáng chế (đặc biệt trong yêu cầu bảo hộ) cần được hiểu là bao gồm cả hai nghĩa số ít và số nhiều trừ trường hợp được chỉ ra ở đây hoặc mâu thuẫn rõ ràng với ngữ cảnh.

Tất cả các phương pháp được mô tả ở đây có thể được thực hiện theo trình tự thích hợp bất kỳ trừ trường hợp được chỉ ra ở đây hoặc mâu thuẫn rõ ràng với ngữ cảnh. Việc sử dụng ví dụ bất kỳ và tất cả các ví dụ, hoặc ngôn ngữ ví dụ (*ví dụ* “chẳng hạn như”) được cung cấp ở đây chỉ đơn thuần là nhằm minh họa rõ hơn sáng chế và không làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Nguyên tử bất đối xứng bất kỳ (*ví dụ*, cacbon hoặc tương tự) trong số (các) hợp chất theo sáng chế có thể có mặt ở dạng racemic hoặc được làm giàu đồng phân đối ảnh, ví dụ cấu hình (*R*)-, (*S*)- hoặc (*R,S*)-. The một số phương án nhất định, mỗi nguyên tử bất

đối xứng có ít nhất là lượng dư đồng phân đối ảnh 50% lượng dư đối ảnh, ít nhất là 60% lượng dư đối ảnh, ít nhất là 70% lượng dư đối ảnh, ít nhất là 80% lượng dư đối ảnh, ít nhất là 90% lượng dư đối ảnh, ít nhất là 95% lượng dư đối ảnh, hoặc ít nhất là 99% lượng dư đối ảnh trong cấu hình (*R*)- hoặc (*S*)-. Các phân tử thể ở các nguyên tử với các liên kết đôi không no, nếu có thể, có thể có mặt ở dạng *cis*- (*Z*)- hoặc *trans*- (*E*)-.

Do đó, như được sử dụng hợp chất theo sáng chế có thể ở dạng một trong số các rotame, atropisome, tautome, các chất đồng phân hình học (*cis* hoặc *trans*), chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân quang học (thể đối quang), raxemat hoặc hỗn hợp của chúng.

Các hỗn hợp thu được bất kỳ của các chất đồng phân có thể được tách trên cơ sở sự khác biệt hóa lý của các thành phần thành chất đồng phân hình học hoặc quang học tinh khiết hoặc về cơ bản là tinh khiết, chất đồng phân không đối quang, raxemat, ví dụ, bằng cách sắc ký và/ hoặc kết tinh phân đoạn.

Các raxemat thu được bất kỳ của sản phẩm cuối cùng hoặc chất trung gian có thể được phân giải thành các thể đối quang quang học bằng các phương pháp đã biết, ví dụ, bằng cách tách các muối đồng phân không đối quang của chúng, thu được bằng axit hoặc bazơ có hoạt tính quang học, và giải phóng hợp chất axit hoặc bazơ có hoạt tính quang học. Do đó, cụ thể là, gốc bazơ có thể được sử dụng để phân giải các hợp chất theo sáng chế thành các thể đối quang quang học, ví dụ, bằng cách kết tinh phân đoạn muối được tạo ra với axit có hoạt tính quang học, ví dụ, axit tartaric, axit dibenzoyl tartaric, axit diacetyl tartaric, axit di-*O,O'*-*p*-toluoyl tartaric, axit mandelic, axit malic hoặc axit camphor-10-sulfonic. Các sản phẩm raxemic cũng có thể được phân giải bằng cách sắc ký bất đối xứng, ví dụ, sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC) sử dụng pha tĩnh bất đối xứng.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế, bao gồm các muối của chúng, cũng có thể thu được ở dạng hydrat của chúng, hoặc bao gồm các dung môi khác được sử dụng cho sự kết tinh của chúng. Các hợp chất theo sáng chế vốn dĩ hoặc bằng cách thiết kế có thể tạo ra solvat với các dung môi được dụng (bao gồm nước); do đó, sáng chế bao gồm cả hai dạng solvat và dạng không solvat. Thuật ngữ “solvat” dùng để chỉ phức hợp phân tử chứa hợp chất theo sáng chế (bao gồm các muối được dụng thereof) với một hoặc nhiều phân tử dung môi. Các phân tử dung môi này là các phân tử thường được sử

dụng trong lĩnh vực dược, mà được biết là vô hại đối với người nhận, *ví dụ*, nước, etanol, và các hợp chất tương tự khác. Thuật ngữ “hydrat” dùng để chỉ phức hợp trong đó phân tử dung môi là nước.

Các hợp chất theo sáng chế, bao gồm muối, hydrat và solvat của chúng, vốn dĩ hoặc theo thiết kế tạo ra chất đa hình.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và chất mang dược dụng. Dược phẩm này có thể được bào chế cho các cách dùng cụ thể chẳng hạn như dùng qua đường miệng, dùng qua đường ngoài đường tiêu hóa, và qua đường trực tràng v.v. Ngoài ra, các dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế ở dạng rắn (bao gồm nhưng không bị giới hạn ở viên nang, viên nén, viên thuốc, cốm, bột hoặc thuốc đạn), hoặc ở dạng lỏng (bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở dung dịch, hỗn dịch hoặc nhũ tương). Các dược phẩm này có thể trải qua các quá trình bào chế thông thường chẳng hạn như khử trùng và/ hoặc có thể chứa các chất pha loãng trợ thông thường, chất làm trơn, hoặc chất đệm, cũng như các chất phụ trợ, chẳng hạn như chất bảo quản, chất làm ổn định, chất làm ẩm, chất nhũ hóa và chất đệm v.v.

Thông thường, các dược phẩm là viên nén hoặc viên nang gelatin chứa thành phần hoạt tính cùng với

- a) các chất pha loãng, *ví dụ*, lactoza, dextroza, sucroza, manitol, sorbitol, xenluloza và/ hoặc glyxin;
- b) các chất làm trơn, *ví dụ*, silica, talcum, stearic, muối magie hoặc canxi và/ hoặc polyetylenglycol; đối với viên nén cũng
- c) các chất gây dính, *ví dụ*, magie nhôm silicat, hồ bột, gelatin, tragacanth, metylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza và/ hoặc polyvinylpyrrolidon; nếu muốn
- d) các chất gây rã, *ví dụ*, tinh bột, aga, axit alginic hoặc muối natri của nó, hoặc hỗn hợp sủi bọt; và/ hoặc
- e) chất hấp thụ, chất tạo màu, chất tạo hương vị và chất tạo ngọt.

Viên nén có thể được bao phim hoặc được bao tan trong ruột theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực này.

Chế phẩm thích hợp để dùng qua đường miệng bao gồm lượng hiệu quả của hợp chất theo sáng chế ở dạng viên nén, viên ngậm, hỗn dịch chứa nước hoặc dầu, bột phân tán hoặc cốm, nhũ tương, viên nang cứng hoặc viên nang mềm, hoặc xiro hoặc cồn ngọt.

Chế phẩm để sử dụng qua đường miệng được bào chế theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực bào chế dược phẩm và dược phẩm này có thể chứa một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm chất làm ngọt, chất tạo hương vị, chất tạo màu và chất bảo quản để tạo ra chế phẩm đẹp mắt và ngon miệng. Viên nén có thể chứa thành phần hoạt tính trong hỗn hợp với tá dược được dụng không độc thích hợp để bào chế viên nén. Các tá dược này là, ví dụ, các chất pha loãng trợ, chẳng hạn như canxi cacbonat, natri cacbonat, lactoza, canxi phosphat hoặc natri phosphat; các chất tạo hạt và các chất làm rã, ví dụ, tinh bột ngô, hoặc axit alginic; các chất kết dính, ví dụ, tinh bột, gelatin hoặc acacia; và các chất làm trơn, ví dụ magie stearat, axit stearic hoặc talc. Viên nén không được bao hoặc được bao bằng kỹ thuật đã biết để trì hoãn sự rã và sự hấp thụ trong đường tiêu hóa và nhờ đó tạo ra hoạt tính duy trì trong thời gian dài. Ví dụ, nguyên liệu trì hoãn thời gian chẳng hạn như glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat có thể được sử dụng. Chế phẩm để sử dụng qua đường miệng có thể được thể hiện dưới dạng viên nang gelatin cứng trong đó thành phần hoạt tính được trộn với chất pha loãng rắn trợ, ví dụ, canxi cacbonat, canxi phosphat hoặc kaolin, hoặc dưới dạng viên nang gelatin mềm trong đó thành phần hoạt tính được trộn với nước hoặc môi trường dầu, ví dụ, dầu lạc, paraffin lỏng hoặc dầu oliu.

Một số dược phẩm tiêm là dung dịch hoặc hỗn dịch đẳng trương, và thuốc đạn được bào chế thuận lợi từ nhũ tương hoặc hỗn dịch béo. Dược phẩm này có thể được khử trùng và/ hoặc chứa các chất phụ trợ, chẳng hạn như chất bảo quản, chất làm ổn định, chất làm ẩm hoặc chất nhũ hóa, chất thúc đẩy hòa tan, muối để điều hòa áp suất thẩm thấu và/ hoặc chất đệm. Ngoài ra, chúng cũng có thể chứa chất có tác dụng điều trị bệnh khác. Dược phẩm này được bào chế lần lượt theo phương pháp trộn, tạo hạt hoặc bao thông thường, và chứa khoảng 0,1-75% thành phần hoạt tính, hoặc chứa khoảng 1-50% thành phần hoạt tính.

Dược phẩm thích hợp để sử dụng ngoài da bao gồm lượng hiệu quả của hợp chất theo sáng chế với chất mang thích hợp. Chất mang thích hợp để đưa vào qua da bao gồm dung môi được dụng hấp thụ được nhằm giúp đi qua da vật chủ. Ví dụ, dụng cụ dùng cho da ở dạng băng cứu thương bao gồm phần phía sau, một chỗ chứa hợp chất theo sáng chế tùy ý cùng với chất mang, tùy ý một lớp chặn kiểm soát tốc độ để phân phối hợp chất theo sáng chế đến da của vật chủ ở tốc độ được kiểm soát và được xác định trước trong thời gian dài, và phương tiện để gắn dụng cụ này vào da.

Dược phẩm thích hợp để sử dụng có tác dụng tại chỗ, *ví dụ*, cho da và mắt, bao gồm dung dịch chứa nước, hỗn dịch, thuốc mỡ, kem, gel hoặc chế phẩm phun xịt, *ví dụ*, để phân phối bằng đường xông hít hoặc tương tự. Cụ thể là, các hệ phân phối có tác dụng tại chỗ thích hợp để dùng ngoài da, *ví dụ*, để điều trị ung thư da, *ví dụ*, cho sử dụng dự phòng trong kem chống nắng, thuốc xức ngoài da, chế phẩm phun xịt và tương tự. Do đó, chúng đặc biệt thích hợp để sử dụng qua đường tại chỗ, bao gồm mỹ phẩm, chế phẩm đã biết rõ trong lĩnh vực này. Chế phẩm này có thể chứa chất hòa tan, chất làm ổn định, chất làm tăng độ đẳng trương, chất đệm và chất bảo quản.

Như được sử dụng ở đây, việc sử dụng khu trú cũng có thể liên quan đến việc dùng qua đường hít vào hoặc sử dụng cho mũi. Chúng có thể được phân phối thuận tiện ở dạng bột khô (hoặc một mình, dưới dạng hỗn hợp, *ví dụ* hỗn hợp khô với lactoza, hoặc tiểu phân thành phần hỗn hợp, *ví dụ* với phospholipit) từ thiết bị xông hít chứa bột khô hoặc dạng khí dung từ bình chứa, bơm, vật phun, bình xịt hoặc máy khí dung, có hoặc không sử dụng chất đẩy thích hợp.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm khan và dược phẩm dạng liều chứa các hợp chất theo sáng chế làm thành phần hoạt tính, bởi vì nước có thể tạo thuận lợi cho sự thoái biến một số hợp chất nhất định.

Dược phẩm khan và dược phẩm dạng liều theo sáng chế có thể được bào chế bằng cách sử dụng thành phần có độ ẩm thấp và điều kiện độ ẩm thấp hoặc điều kiện ẩm độ thấp. Dược phẩm khan có thể được bào chế và bảo quản sao cho bản chất khan của nó được duy trì. Do đó, dược phẩm khan được đóng gói bằng cách sử dụng nguyên liệu đã biết để ngăn sự tiếp xúc với nước sao cho chúng có thể được ở bên trong kit bào chế thích hợp. Ví dụ về bao gói thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở giấy bạc được hàn kín, vật chứa bằng nhựa, vật chứa liều đơn vị (*ví dụ*, lọ), thuốc dạng vi, và gói.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm và dược phẩm dạng liều chứa một hoặc nhiều chất làm giảm tốc độ hợp chất theo sáng chế dưới dạng thành phần hoạt tính sẽ phân hủy. Các chất này, ở đây được gọi là "chất làm ổn định," bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các chất chống oxy hóa chẳng hạn như ascorbic, chất đệm điều chỉnh pH, hoặc chất đệm muối v.v.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ký hiệu viết tắt:

BINAP:	(2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl)
Cs ₂ CO ₃ :	Xezi cacbonat
DMSO:	Dimetyl sulfoxit
g:	gram
h:	giờ
NaHMDS:	Natri bis(trimetylsilyl)amit
min:	phút
MS:	Mass spectrometry
mL hoặc ml:	mililit
Pd ₂ (dba) ₃ :	Tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi (0)
THF:	Tetrahydrofuran
UPLC:	sắc ký lỏng siêu hiệu năng

Các phương pháp phân tích

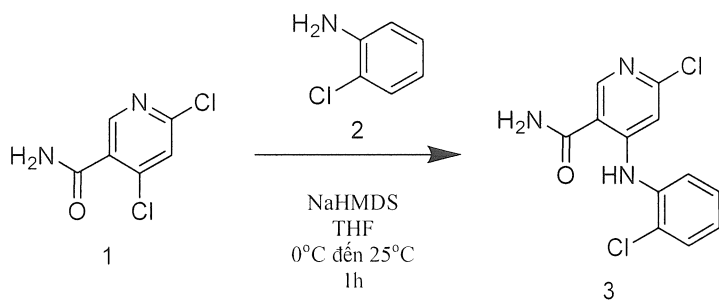
Sắc ký lỏng:

UPLC/MS:	Waters Acquity UPLC +Waters ZQ2000 MS
UV-PDA:	210 - 450 nM
Khoảng MS:	100 – 1200 Da
Cột:	Acquity HSS T3 2.1x50mm 1,8μ ở 60 °C
Pha di động:	A: nước + axit formic 0,05% B: axetonitril + 0,04% axit formic

Thời gian [phút]	Dòng [ml/phút]	A [%]	B [%]
0,00	1,000	95	5
1,40	1,000	2	98
1,80	1,000	2	98
1,90	1,000	95	5
2,00	1,000	95	5

Tổng hợp chất trung gian 3

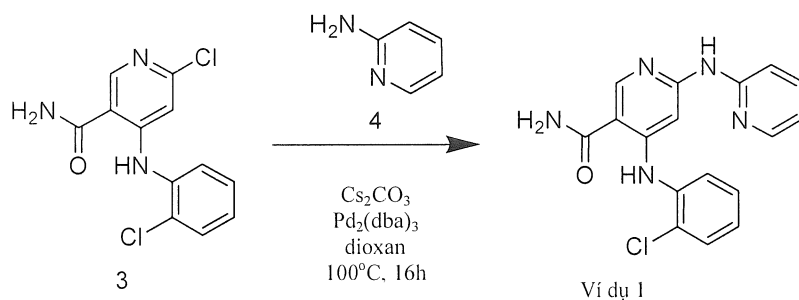
6-clo-4-((2-clophenyl)amino)nicotinamit:



Ở 0°C dung dịch 1M chứa natri bis(trimetylsilyl)amit (NaHMDS) trong THF (340,8mL) được thêm nhỏ giọt vào dung dịch hợp chất có công thức **1** (9,3g, 48,7mmol) và hợp chất có công thức **2** (7,68mL, 73mmol) trong THF (100mL) và hỗn hợp được khuấy trong 3 h ở 25°C trong khí quyển nitơ. Hỗn hợp được làm nguội bằng nước, chiết bằng etyl axetat, làm khô bằng natri sulfat và cô đặc trong áp suất giảm. Sản phẩm thô được khuấy bằng dietyl ete (200mL) trong 0,5h và lọc để thu được hợp chất có công thức **3** (12,8g, độ tinh khiết 95%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS: 282,0 ($\text{M}+1$)⁺; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ = 8,52 (1 H, s), 11,00 (1 H, s), 9,74 (1 H, m), 8,59 (1 H, s), 8,09 (2 H, m), 7,70 (1 H, d), 7,59 (1 H, d), 7,52 (1 H, t), 7,43 (1 H, t), 7,40 (1 H, m), 7,17 (2 H, m), 6,72 (1 H, d), 2,26 (3 H, s).

Tổng hợp của ví dụ 1

4-((2-clophenyl)amino)-6-(pyridin-2-ylamino)nicotinamit:

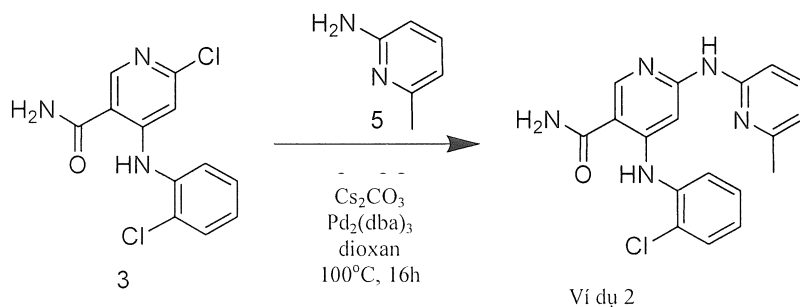


Dung dịch đã được khuấy chứa hợp chất **3** (5,9g, 20,9mmol) trong dioxan (150mL) được bổ sung ở nhiệt độ 25°C hợp chất có công thức **4** (2,95g, 31,4mmol), Cs_2CO_3 (17g, 52,3mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,92g, 2,09mmol), BINAP (1,95g, 3,14mmol) và trietylamin (4,4mL, 31,4mmol). Dung dịch thu được được khử khí và được gia nhiệt ở 100°C trong 16 h. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước, chiết bằng etyl axetat, rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô đặc trong chân không. Sự tinh chế bằng combi flash sử dụng cột Silicycle 40g (metanol 4% trong diclometan) thu được hợp chất của ví dụ 1 (1,6g, độ tinh khiết 98%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. Thời

gian duy trì: 0,67 phút; MS: 340,1 (M+1)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆/D₂O) δ= 8,52 (1 H, s), 8,11 (1 H, m), 7,72-7,62 (3 H, m), 7,56 (1 H, m), 7,41 (2 H, m), 7,18 (1 H, m), 6,90 (1 H, m).

Quy trình tổng hợp hợp chất ví dụ 2

4-((2-clophenyl)amino)-6-((6-metylpyridin-2-yl)amino)nicotinamit:



Dung dịch đã được khuấy có công thức **3** (5,9g, 20,9mmol) trong dioxan (150mL) được bổ sung ở nhiệt độ 25°C hợp chất có công thức **4** (3,39g, 31,4mmol), Cs₂CO₃ (17g, 52,3mmol), Pd₂(dba)₃ (1,92g, 2,09mmol), BINAP (1,95g, 3,14mmol) và triethylamin (4,4mL, 31,4mmol). Dung dịch thu được được khử khí và được gia nhiệt ở 100°C trong 16 h. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước, chiết bằng etyl axetat, rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô đặc trong chân không. Sự tinh chế bằng combi flash bằng cách sử dụng cột Silicycle 40g (metanol 4% trong diclometan) thu được hợp chất ví dụ 2 (2,9g, độ tinh khiết 99,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. Thời gian duy trì: 0,74 phút; MS: 354,2 (M+1)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ= 10,84 (1 H, s), 8,60 (1 H, s), 8,35 (1 H, m), 7,80 (1 H, m), 7,59 (2 H, m), 7,41 (1 H, m), 7,25 (1 H, m), 6,73 (1 H, s).

Phần sinh học

Thử nghiệm JAK enzym. Đối với thử nghiệm enzym thể dung hợp GST đã được tinh khiết ái lực của miền kinaza có hoạt tính (GST-JAK1 (866-1154), GST-JAK2 (808-1132), GST-JAK3 (811-1124), và GST-TYK2(888-1187) được biểu hiện trong tế bào côn trùng hoặc được mua từ Invitrogen (Carlsbad, USA). Tất cả các thử nghiệm được tiến hành trong đĩa vi chuẩn độ 384 giếng với các dây pha loãng điểm 8 của các hợp chất. Phản kinaza được bắt đầu bằng cách thêm từ từ 4,5μl/ giếng dung dịch 2x peptit/ATP và 4,5μl/ giếng dung dịch enzym 2x. Nồng độ ATP cuối cùng được sử

dụng trong thử nghiệm này tương ứng với KmATP đã được xác định riêng lẻ đối với enzym tương ứng. Chất đệm thử nghiệm: 50 mM HEPES, pH 7,5, 1 mM DTT, 0,02% Tween20, 0,02% BSA, 0,6% DMSO, 10 mM beta-glyxerophosphat, và 10 μ M natri orthovanadat. Các thành phần khác được điều chỉnh cụ thể đối với thử nghiệm kinaza tương ứng: JAK1: 16 nM enzym, 70 μ M ATP, 2 μ M cơ chất peptit, 12 mM MgCl₂. JAK2: 1,8nM enzym, 20 μ M ATP, 2 μ M cơ chất peptit, 9mM MgCl₂. JAK3: 13nM enzym, 18 μ M ATP, 2 μ M cơ chất peptit, 1,5mM MgCl₂. Tyk2: 3,5nM enzym, 35 μ M ATP, 2 μ M cơ chất peptit, 9mM MgCl₂. Dung dịch dừng lại là 100mM HEPES pH 7,5, 5% DMSO, chất phản ứng phủ 0,1% Caliper, 10mM EDTA, và 0,015% Brij35. Cơ chất peptit được sử dụng trong thử nghiệm JAK2 và Tyk2 là FITC-Ahx-KKSRGDYMTMQIG-NH₂ và Carboxyfluorescein-Ahx-GGEEEEYFELVKKKK đối với thử nghiệm JAK2 và thử nghiệm JAK3. Các phản ứng kinaza được ủ ở 30°C trong 60 phút và kết thúc bằng việc thêm 16 μ l/ giếng của dung dịch dừng. Peptit được phosphoryl hóa và peptit không được phosphoryl hóa được tách bằng cách sử dụng công nghệ dịch chuyển di động vi lỏng Caliper trên máy trạm Caliper LC3000 và hoạt tính kinaza được tính từ lượng phospho-peptit được tạo ra.

Dữ liệu IC₅₀ được xác định thông qua thử nghiệm enzym JAK:

	JAK1	JAK2	JAK3	Tyk2
Ví dụ 1	18 nM	14 nM	9 nM	14 nM
Ví dụ 2	12 nM	25 nM	15 nM	24 nM

Phân hữu ích

Các hợp chất theo sáng chế đặc biệt hữu dụng trong ngăn ngừa hoặc điều trị rối loạn hoặc bệnh trong đó JAK đóng vai trò, ví dụ trong các bệnh hoặc rối loạn được chọn từ bệnh dị ứng, các bệnh đường hô hấp, chẳng hạn như hen suyễn và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), viêm khớp dạng thấp, viêm khớp vô căn ở tuổi vị thành niên khởi phát toàn thân (SOJIA), bệnh gút, bệnh pemphigus thông thường, xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn, luput ban đỏ toàn thân, đa xơ cứng, nhược cơ, Hội chứng Sjögren, ban giảm tiểu cầu huyết khối, mày đay tự miễn mạn tính, dị ứng (viêm da dị ứng, viêm da tiếp xúc, viêm mũi dị ứng), xơ vữa động mạch, tiểu đường typ 1, tiểu đường typ 2,

bệnh viêm ruột, viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, viêm tụy, viêm cầu thận, Goodpasture's syndrome, Viêm tuyến giáp Hashimoto, Bệnh Grave, thải loại mảnh ghép qua trung gian kháng thể (AMR), bệnh vật chủ chống mảnh ghép, bệnh tối cấp qua trung gian tế bào B, và thải loại mảnh ghép cấp hoặc mạn tính.

Tốt hơn, nếu các hợp chất theo sáng chế đặc biệt hữu dụng trong ngăn ngừa và/ hoặc điều trị bệnh hoặc rối loạn ảnh hưởng đến hoặc qua trung gian hệ miễn dịch.

Liều lượng

Đối với các sử dụng nêu trên, liều lượng cần thiết dĩ nhiên sẽ thay đổi phụ thuộc vào đường dùng, tình trạng cụ thể được điều trị và hiệu quả mong đợi. Nói chung, kết quả khả quan được cho thấy là thu được một cách hệ thống toàn cơ thể ở liều hằng ngày từ khoảng 0,02 đến 25 mg/kg/thể trọng. Liều hằng ngày được chỉ định ở động vật có vú lớn, ví dụ người, thông thường có thể nằm trong phạm vi từ khoảng 0,2 mg đến khoảng 2g, được sử dụng thuận lợi, ví dụ, ở các liều được phân chia lên đến bốn lần một ngày hoặc ở dạng chậm. Dược phẩm dạng liều đơn vị thích hợp để sử dụng qua đường miệng thông thường có thể chứa từ khoảng 0,1 đến 500mg thành phần hoạt tính.

Đường dùng

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng theo đường dùng thông thường bất kỳ, cụ thể là qua đường ngoài đường tiêu hóa, ví dụ ở dạng dung dịch hoặc hỗn dịch tiêm, qua đường tiêu hóa, ví dụ qua đường miệng, ví dụ ở dạng viên nén hoặc viên nang, tại chỗ, ví dụ ở dạng thuốc xức ngoài da, gel, thuốc mỡ hoặc kem, hoặc trong mũi hoặc dạng thuốc đạn. Sử dụng khu trú ví dụ có thể là đối với da. Dạng khác của việc sử dụng khu trú có thể là đối với mắt. Các dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế kết hợp với ít nhất là một chất mang hoặc chất pha loãng được dùng có thể được bào chế theo cách thông thường bằng cách trộn với chất mang hoặc chất pha loãng được dùng.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dùng. Các muối hoặc hydrat có thể được điều chế theo cách thông thường và thông thường có thể có cùng thứ tự hoạt động như các hợp chất tự do.

Theo các nội dung trên, sáng chế cũng đề xuất:

- (1) Hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó, để dùng làm dược phẩm, hoặc để dùng làm thuốc;
- (2) Hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó, để dùng làm chất điều biến JAK, ví dụ để sử dụng theo chỉ định cụ thể bất kỳ nêu trên;
- (3) dược phẩm, ví dụ để sử dụng theo chỉ định bất kỳ nêu trên, chứa hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó, cùng với một hoặc nhiều chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng;
- (4) Phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng trong đó sự điều biến của JAK đóng vai trò hoặc có liên quan, ví dụ để điều trị chỉ định cụ thể bất kỳ đã nêu ở đối tượng cần điều trị bệnh mà bao gồm cho đối tượng này sử dụng lượng có hiệu quả của hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó;
- (5) Sử dụng hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó, để bào chế thuốc cho việc điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng trong đó sự điều biến của JAK đóng vai trò hoặc có liên quan; ví dụ như được chỉ định ở trên;
- (6) Sử dụng hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó cho việc điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng trong đó sự điều biến của JAK đóng vai trò hoặc có liên quan; ví dụ như được chỉ định ở trên.

Các chế phẩm kết hợp

Các hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng dưới dạng thành phần hoạt tính duy nhất hoặc kết hợp với, ví dụ dưới dạng chất phụ trợ đối với, các dược chất khác ví dụ chất ức chế miễn dịch hoặc chất điều biến miễn dịch hoặc các chất kháng viêm khác, ví dụ cho việc điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn thải loại cấp tính hoặc mạn tính đồng ghép hoặc dị ghép hoặc rối loạn do viêm hoặc rối loạn tự miễn, hoặc chất hóa trị liệu, ví dụ chất chống tăng sinh tế bào ác tính. Ví dụ, các hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng trong tổ hợp với chất ức chế calcineurin, ví dụ cyclosporin A hoặc FK 506; hoặc chất ức chế mTOR, ví dụ rapamycin.

Theo các nội dung trên, sáng chế còn đề xuất:

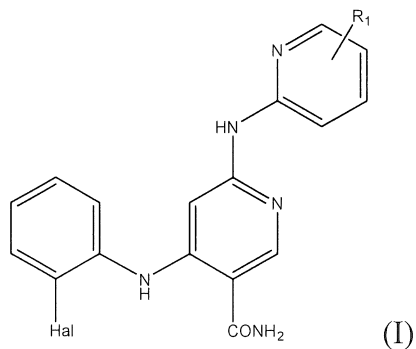
- (7) Phương pháp như được xác định ở trên bao gồm bước cùng sử dụng, ví dụ đồng thời hoặc theo thứ tự, lượng có hiệu quả điều trị bệnh của a) hợp chất có công thức I hoặc muối dược dụng của nó, và b) hoạt chất thứ hai, hoạt chất thứ hai này ví dụ để sử dụng theo chỉ định cụ thể bất kỳ đã nêu;

(8) Chế phẩm kết hợp, ví dụ kit, chứa lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng của nó, và dược chất thứ hai, dược chất thứ hai này ví dụ là như được bộc lộ ở trên.

Trong trường hợp hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất ức chế miễn dịch/chất điều biến miễn dịch, chất kháng viêm hoặc chất kháng ung thư khác, ví dụ như được bộc lộ ở trên, các liều của dược chất hoặc tác nhân cùng được sử dụng tất nhiên là sẽ phụ thuộc vào loại đồng dược chất hoặc đồng tác nhân được sử dụng, hoặc dược chất hoặc tác nhân được sử dụng, hoặc tình trạng được điều trị v.v..

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó;



trong đó,

R_1 là H hoặc C_1-C_6 alkyl; và

Hal là halogen.

2. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, trong đó Hal là clo hoặc flo.

3. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Hal là clo.

4. Hợp chất theo điểm 1, 2, hoặc 3, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R_1 là metyl.

5. Hợp chất theo điểm 1, 2, hoặc 3, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R_1 là hydro.

6. Hợp chất theo điểm 1, 2, 3, hoặc 4 hoặc muối được dụng của nó, trong đó R_1 là metyl ở vị trí 6 của vòng pyridin liên kết.

7. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, được chọn từ:

4-((2-clophenyl)amino)-6-(pyridin-2-ylamino)nicotinamit; và

4-((2-clophenyl)amino)-6-((6-metylpyridin-2-yl)amino)nicotinamit.

8. Dược phẩm chứa lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 7 và một hoặc nhiều chất mang được dụng.

9. Chế phẩm kết hợp chứa lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 7 hoặc muối được dụng của nó và một hoặc nhiều đồng chất có hoạt tính điều trị bệnh.