



(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)



1-0050407

(51)^{2020.01} C07D 205/04

(13) B

(21) 1-2022-00763

(22) 19/08/2020

(86) PCT/JP2020/031326 19/08/2020

(87) WO2021/033729 25/02/2021

(30) 62/889,091 20/08/2019 US

(45) 25/08/2025 449

(43) 25/05/2022 410A

(73) ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)

1-5, Doshomachi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5418526, Japan

(72) OTANI, Shuhei (JP); FUJITO, Takayuki (JP); IMURA, Naoko (JP); KIJIMA, Hideomi (JP); PARENT, Stephan D. (US); BEVILL, Melanie Janelle (US); JOHNSON, Courtney S. (US); HOUSTON, Travis Lee (US).

(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) MUỐI VÀ TINH THỂ CỦA HỢP CHẤT CÓ HOẠT TÍNH CHỦ VẬN ĐỐI VỚI THỤ THỂ S1P5, VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG

(21) 1-2022-00763

(57) Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có độ cân bằng đã được cải thiện về hoạt tính chủ vận của thụ thể S1P₅ so với thụ thể S1P₁, và dạng thích hợp đối với dược chất được. Sáng chế đề cập đến muối và tinh thể của axit 1-[[[(3S)-3-metyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl]metyl]azetidin-3-carboxylic (Hợp chất I) có hoạt tính chủ vận chọn lọc thụ thể S1P₅ cao trên thụ thể S1P₁ mà hữu dụng làm dùng dược chất được. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm và tác nhân phòng ngừa và/hoặc điều trị đối với bệnh qua trung gian S1P₅ chứa muối và tinh thể này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến muối của axit 1-[[[(3S)-3-methyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphthalen-2-yl]methyl]azetidin-3-carboxylic (dưới đây, có thể được viết tắt là Hợp chất I), các dạng tinh thể của chúng, và dạng tương tự.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Đã được đề xuất rằng axit sphingosin-1-phosphat [(2S,3R,4E)-2-amino-3-hydroxyoctadeca-4-enyl-1-phosphoric; dưới đây, có thể được viết tắt là S1P.] là lipid được tổng hợp bởi sự luân chuyển sphingolipit nội bào hoặc hoạt động của sphingosin kinaza đã được tiết ra bên ngoài các tế bào, và hoạt động như chất truyền dẫn gian bào và chất truyền dẫn thứ cấp nội bào.

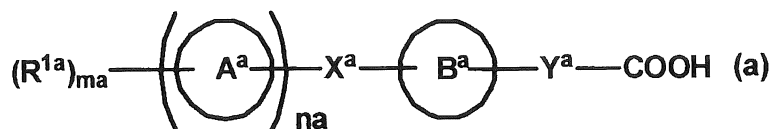
Trong số các thụ thể S1P, thụ thể S1P₅ (EDG-8) được biết đến là được biểu hiện nhiều trong tế bào thần kinh đệm ít gai và tế bào tiền thân tế bào thần kinh đệm ít gai, và đã được tiết lộ rằng khi thụ thể S1P₅ được hoạt hóa, cảm ứng biệt hóa từ tế bào tiền thân tế bào thần kinh đệm ít gai thành tế bào thần kinh đệm ít gai được cải thiện (xem các Tài liệu không phải sáng chế 1 và 2). Các tế bào thần kinh đệm ít gai là loại tế bào thần kinh đệm mà liên kết với các axon của các tế bào thần kinh để tạo thành vỏ bọc myelin (myelin). Do đó, hợp chất có hoạt tính chủ vận của thụ thể S1P₅ được coi là hữu dụng để điều trị các bệnh mất myelin như bệnh đa xơ cứng và các bệnh thoái hóa thần kinh do nó cải thiện sự tái tạo myelin mà đã biến mất (sự mất myelin) trong các tế bào thần kinh.

Ngoài ra, đã được biết rằng thụ thể S1P₅ cũng được biểu hiện nhiều trong các tế bào tiêu diệt tự nhiên (natural killer - NK), và đã phát hiện ra rằng sự di chuyển tế bào NK được gây ra bằng cách hoạt hóa thụ thể S1P₅ (xem Tài liệu không phải sáng chế 3).

Hơn nữa, do thụ thể S1P₅ được biểu hiện nhiều trong các bạch cầu đơn nhân tuần tra được biết là có liên quan đến miễn dịch khối u, nên việc hoạt hóa thụ thể S1P₅ có thể gồm sự hoạt hóa miễn dịch khối u (xem các Tài liệu không phải sáng chế 4 và 5).

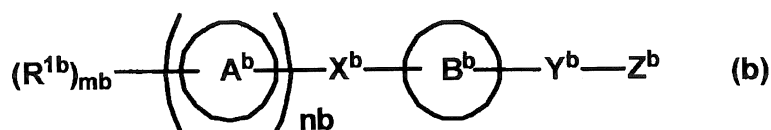
Mặt khác, thụ thể S1P₁ là thụ thể biểu hiện trên hệ tim mạch hoặc các tế bào lympho. Đã được biết đến rằng hợp chất có hoạt tính chủ vận của thụ thể S1P₁ có thể biểu hiện tác dụng giảm tế bào lympho và tác dụng hạ nhịp tim.

Trong khi đó, hợp chất dihydronaphtalen có khả năng liên kết với thụ thể S1P, đã được biết đến rằng hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (a):



trong đó vòng A^a là nhóm xyclic, vòng B^a là nhóm xyclic tùy ý thêm có nhóm thế, X^a là liên kết hoặc chất đệm có 1 đến 8 nguyên tử của mạch chính, Y^a là chất đệm có 1 đến 10 nguyên tử của liên kết hoặc mạch chính, na là 0 hoặc 1, khi na là 0, ma là 1, và R^{1a} là nguyên tử hydro hoặc nhóm thế, khi na là 1, ma là số nguyên là 0 hoặc 1 đến 7, và R^{1a} là nhóm thế (khi ma là 2 hoặc lớn hơn, nhiều R^{1a} có thể là giống hoặc khác nhau.) (với điều kiện là định nghĩa của mỗi nhóm được trích xuất.) đặc biệt là liên kết cụ thể với các thụ thể EDG-1 (S1P₁) và EDG-6 (S1P₄) (xem Tài liệu sáng chế 1).

Ngoài ra, là hợp chất dihydronaphtalen có khả năng liên kết với thụ thể S1P, đã được biết đến rằng hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (b):



trong đó vòng A^b là nhóm xyclic, vòng B^b là nhóm xyclic tùy ý thêm có nhóm thế, X^b là liên kết hoặc chất đệm có 1 đến 8 nguyên tử của mạch chính, Y^b là liên kết hoặc chất đệm có 1 đến 10 nguyên tử của mạch chính, Z^b là nhóm acidic tùy ý được bảo vệ, nb là 0 hoặc 1, khi nb là 0, mb là 1, và R^{1b} là nguyên tử hydro hoặc nhóm thế, khi nb là 1, mb là số nguyên là 0 hoặc 1 đến 7, và R^{1b} là nhóm thế (khi mb là 2 hoặc lớn hơn, nhiều R^{1b} có thể là giống hoặc khác nhau.) (với điều kiện là định nghĩa của mỗi nhóm

được trích xuất.)) cụ thể là liên kết với các thụ thể EDG-1 (S1P₁), EDG-6 (S1P₄) và/hoặc EDG-8 (S1P₅) (xem Tài liệu sáng chế 2).

Hơn nữa, WO 2019/163917 A (dưới đây, có thể được viết tắt là Tài liệu sáng chế 3.) bộc lộ Hợp chất I làm hợp chất có hoạt tính chủ vận của thụ thể S1P₅.

Tuy nhiên, muối của Hợp chất I và các dạng tinh thể của chúng được bộc lộ trong sáng chế không được mô tả trong bất kỳ tài liệu tình trạng kỹ thuật trước đây nào.

Danh sách các tài liệu trích dẫn

Các tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: WO 2005/020882 A

Tài liệu sáng chế 2: WO 2006/064757 A

Tài liệu sáng chế 3: WO 2019/163917 A

Các tài liệu không phải sáng chế

Tài liệu không phải sáng chế 1: The Journal of Neuroscience, vol. 25, no. 6, pp. 1459-1469, 2005

Tài liệu không phải sáng chế 2: The FASEB Journal, vol. 21, pp. 1503-1514, 2007

Tài liệu không phải sáng chế 3: Nature Immunology, vol. 8, no. 12, pp. 1337-1344, 2007

Tài liệu không phải sáng chế 4: European Journal of Immunology, vol. 43, pp. 1667-1675, 2013

Tài liệu không phải sáng chế 5: Science, vol. 350, no. 6263, pp. 985-990, 2015

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các vấn đề kỹ thuật

Mục tiêu của sáng chế là tạo ra hợp chất có độ cân bằng đã được cải thiện về hoạt tính chủ vận của thụ thể S1P₅ so với thụ thể S1P₁, và dạng thích hợp đối với dược chất được.

Các giải pháp giải quyết vấn đề

Là kết quả của các nghiên cứu chuyên sâu để giải quyết các vấn đề nêu trên, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng có tồn tại các dạng tinh thể của Hợp chất I, muối của Hợp chất I, và các dạng tinh thể của các muối của chúng mà thích hợp làm được chất được (có thể được viết tắt chung là hợp chất theo sáng chế).

Nghĩa là, ví dụ, sáng chế đề xuất các phương án như sau,

[1] muối của axit 1-[[[(3S)-3-metyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl]metyl]azetidin-3-carboxylic,

[2] muối theo mục [1], mà ở dạng tinh thể,

[3] tinh thể của 1-[[[(3S)-3-metyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl]metyl]azetidin-3-carboxylic,

và các dạng tương tự.

Hiệu quả đạt được của sáng chế

Hợp chất I có hoạt tính chủ vận chọn lọc thụ thể $S1P_5$ trên thụ thể $S1P_1$ và do đó, hữu dụng trong điều trị bệnh qua trung gian $S1P_5$, ví dụ, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh tự miễn, bệnh truyền nhiễm, hoặc ung thư. Ngoài ra, các dạng tinh thể của Hợp chất I, muối của Hợp chất I, và các dạng tinh thể của các muối của chúng được bộc lộ trong sáng chế là độ ổn định hóa học ưu việt, và do đó hữu dụng làm được chất được.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là biểu đồ phổ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể D của Hợp chất I (trục tung là cường độ (số đếm), và trục hoành là 2θ (độ)).

Fig.2 là biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai (phép đo nhiệt lượng quét vi sai - DSC) của tinh thể D của Hợp chất I (trục tung là dòng nhiệt (W/g), và trục hoành là nhiệt độ ($^{\circ}\text{C}$)).

Fig.3 là biểu đồ phổ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể B của hydrat của Hợp chất I (trục tung là cường độ (số đếm), và trục hoành là 2θ (độ)).

Fig.4 là biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của tinh thể B của hydrat của Hợp chất I (trục tung là dòng nhiệt (W/g), và trục hoành là nhiệt độ ($^{\circ}\text{C}$)).

Fig.5 là biểu đồ phổ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể A của monobenzoat của Hợp chất I (trục tung là cường độ (số đếm), và trục hoành là 2θ (độ)).

Fig.6 là biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của tinh thể A của monobenzoat của Hợp chất I (trục tung là dòng nhiệt (W/g), và trục hoành là nhiệt độ ($^{\circ}\text{C}$)).

Fig.7 là biểu đồ phổ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể A của mono(4-hydroxybenzoat) của Hợp chất I (trục tung là cường độ (số đếm), và trục hoành là 2θ (độ)).

Fig.8 là biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của tinh thể A của mono(4-hydroxybenzoat) của Hợp chất I (trục tung là dòng nhiệt (W/g), và trục hoành là nhiệt độ ($^{\circ}\text{C}$)).

Fig.9 là biểu đồ phổ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể B của mono(4-hydroxybenzoat) của Hợp chất I (trục tung là cường độ (số đếm), và trục hoành là 2θ (độ)).

Fig.10 là biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của tinh thể B của mono(4-hydroxybenzoat) của Hợp chất I (trục tung là dòng nhiệt (W/g), và trục hoành là nhiệt độ ($^{\circ}\text{C}$)).

Fig.11 là biểu đồ phổ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể C của hydrat của mono(4-hydroxybenzoat) của Hợp chất I (trục tung là cường độ (số đếm), và trục hoành là 2θ (độ)).

Fig.12 là biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của tinh thể C của hydrat của mono(4-hydroxybenzoat) của Hợp chất I (trục tung là dòng nhiệt (W/g), và trục hoành là nhiệt độ ($^{\circ}\text{C}$)).

Fig.13 là biểu đồ phổ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể B của hemisulfat của Hợp chất I (trục tung là cường độ (số đếm), và trục hoành là 2θ (độ)).

Fig.14 là biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của tinh thể B của hemisulfat của Hợp chất I (trục tung là dòng nhiệt (W/g), và trục hoành là nhiệt độ ($^{\circ}\text{C}$)).

Fig.15 là biểu đồ phổ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể A của muối mono-tryptophan của Hợp chất I (trục tung là cường độ (số đếm), và trục hoành là 2θ (độ)).

Fig.16 là biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của tinh thể A của muối mono-tryptophan của Hợp chất I (trục tung là dòng nhiệt (W/g), và trục hoành là nhiệt độ ($^{\circ}\text{C}$)).

Fig.17 là biểu đồ phổ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể A của hemisuccinat của Hợp chất I (trục tung là cường độ (số đếm), và trục hoành là 2θ (độ)).

Fig.18 là biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của tinh thể A của hemisuccinat của Hợp chất I (trục tung là dòng nhiệt (W/g), và trục hoành là nhiệt độ ($^{\circ}\text{C}$)).

Fig.19 là biểu đồ phổ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể B của hemiadipat của Hợp chất I (trục tung là cường độ (số đếm), và trục hoành là 2θ (độ)).

Fig.20 là biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của tinh thể B của hemiadipat của Hợp chất I (trục tung là dòng nhiệt (W/g), và trục hoành là nhiệt độ ($^{\circ}\text{C}$)).

Fig.21 là biểu đồ đo nhiệt trọng lượng (thermogravimetric - TG) của tinh thể B của hydrat của Hợp chất I (trục tung là trọng lượng (%), và trục hoành là nhiệt độ ($^{\circ}\text{C}$)).

Fig.22 là biểu đồ đo nhiệt trọng lượng (TG) của tinh thể C của hydrat của mono(4-hydroxybenzoat) của Hợp chất I (trục tung là trọng lượng (%), và trục hoành là nhiệt độ ($^{\circ}\text{C}$)).

Fig.23 là biểu đồ phổ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể A của Hợp chất I (trục tung là cường độ (số đếm), và trục hoành là 2θ (độ)).

Fig.24 là biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của tinh thể A của Hợp chất I (trục tung là dòng nhiệt (W/g), và trục hoành là nhiệt độ ($^{\circ}\text{C}$)).

Fig.25 là biểu đồ phổ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể D của hemi(4-hydroxybenzoat) của Hợp chất I (trục tung là cường độ (số đếm), và trục hoành là 2θ (độ)).

Fig.26 là biểu đồ phổ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể E của mono(4-hydroxybenzoat) của Hợp chất I (trục tung là cường độ (số đếm), và trục hoành là 2θ (độ)).

Fig.27 là biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của tinh thể E của mono(4-hydroxybenzoat) của Hợp chất I (trục tung là dòng nhiệt (W/g), và trục hoành là nhiệt độ ($^{\circ}\text{C}$)).

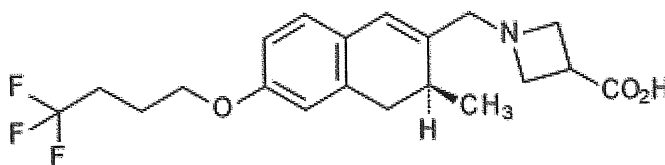
Fig.28 là biểu đồ phổ nhiễu xạ bột tia X được tính toán (Điều kiện 1) của hydrat của đồng tinh thể của Hợp chất I và axit 4-hydroxybenzoic (tinh thể I) (trục tung là cường độ (số đếm), và trục hoành là 2θ (độ)).

Fig.29 là biểu đồ phổ nhiễu xạ bột tia X được tính toán (Điều kiện 2) của hydrat của đồng tinh thể của Hợp chất I và axit 4-hydroxybenzoic (tinh thể I) (trục tung là cường độ (số đếm), và trục hoành là 2θ (độ)).

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả một cách cụ thể.

Theo sáng chế, axit 1-[[[(3S)-3-metyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl]metyl]azetidin-3-carboxylic (Hợp chất I) có nghĩa là hợp chất được biểu diễn bởi công thức cấu tạo dưới đây:



trong đó ký hiệu



thể hiện rằng nó liên kết với mặt sau của bề mặt giấy (chẳng hạn, cấu hình α), và ký hiệu



thể hiện rằng nó liên kết với mặt trước của bề mặt giấy (chẳng hạn, cấu hình β).

Theo sáng chế, hợp chất theo sáng chế tốt hơn là:

tinh thể của axit 1-[[[(3S)-3-metyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl]metyl]azetidin-3-carboxylic,

mono(4-hydroxybenzoat) của axit 1-[[[(3S)-3-metyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl]metyl]azetidin-3-carboxylic,

mono(4-hydroxybenzoat) của axit 1-[[[(3S)-3-metyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl]metyl]azetidin-3-carboxylic ở dạng tinh thể,

muối mono-tryptophan của axit 1-[[[(3S)-3-metyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl]metyl]azetidin-3-carboxylic,

muối mono-tryptophan của axit 1-[[[(3S)-3-metyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl]metyl]azetidin-3-carboxylic ở dạng tinh thể,

hemisuccinat của axit 1-[[[(3S)-3-metyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl]metyl]azetidin-3-carboxylic, hoặc

hemisuccinat của axit 1-[[[(3S)-3-metyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl]metyl]azetidin-3-carboxylic ở dạng tinh thể,

tốt hơn nữa là,

tinh thể của axit 1-[[[(3S)-3-metyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl]metyl]azetidin-3-carboxylic,

mono(4-hydroxybenzoat) của axit 1-[[[(3S)-3-metyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl]metyl]azetidin-3-carboxylic ở dạng tinh thể,

muối mono-tryptophan của axit 1-[[[(3S)-3-metyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl]metyl]azetidin-3-carboxylic ở dạng tinh thể,

hoặc

hemisuccinat của axit 1-[[[(3S)-3-metyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl]metyl]azetidin-3-carboxylic ở dạng tinh thể,

tốt hơn nữa là,

tinh thể D của axit 1-[[[(3S)-3-metyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl]metyl]azetidin-3-carboxylic,

tinh thể A của mono(4-hydroxybenzoat) của axit 1-[[[(3S)-3-metyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl]metyl]azetidin-3-carboxylic,

tinh thể B của mono(4-hydroxybenzoat) của axit 1-[[[(3S)-3-metyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl]metyl]azetidin-3-carboxylic,

tinh thể A của muối mono-tryptophan của axit 1-[[[(3S)-3-metyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl]metyl]azetidin-3-carboxylic,

hoặc

tinh thể A của hemisucxinat của axit 1-[[[(3S)-3-metyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl]metyl]azetidin-3-carboxylic, và

đặc biệt tốt hơn là,

tinh thể A của mono(4-hydroxybenzoat) của axit 1-[[[(3S)-3-metyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl]metyl]azetidin-3-carboxylic.

Theo sáng chế, làm hợp chất theo sáng chế,

tinh thể của axit 1-[[[(3S)-3-metyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl]metyl]azetidin-3-carboxylic cũng được ưu tiên, và

tinh thể D của axit 1-[[[(3S)-3-metyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl]metyl]azetidin-3-carboxylic được ưu tiên hơn.

Theo sáng chế, làm hợp chất theo sáng chế,

mono(4-hydroxybenzoat) của axit 1-[[[(3S)-3-metyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl]metyl]azetidin-3-carboxylic cũng được ưu tiên,

mono(4-hydroxybenzoat) của axit 1-[[[(3S)-3-metyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl]metyl]azetidin-3-carboxylic ở dạng tinh thể được ưu tiên hơn,

tinh thể A của mono(4-hydroxybenzoat) của axit 1-[[[(3S)-3-metyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl]metyl]azetidin-3-carboxylic hoặc

tinh thể B của mono(4-hydroxybenzoat) của axit 1-[[[(3S)-3-metyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl]metyl]azetidin-3-carboxylic được ưu tiên hơn nữa, và

tinh thể A của mono(4-hydroxybenzoat) của axit 1-[[[(3S)-3-metyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl]metyl]azetidin-3-carboxylic được đặc biệt ưu tiên.

Theo sáng chế, làm hợp chất theo sáng chế,

muối mono-tryptophan của axit 1-[[[(3S)-3-metyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl]metyl]azetidin-3-carboxylic cũng được ưu tiên,

muối mono-tryptophan của axit 1-[[[(3S)-3-metyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl]metyl]azetidin-3-carboxylic ở dạng tinh thể được ưu tiên hơn, và

tinh thể A của muối mono-tryptophan của axit 1-[[[(3S)-3-metyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl]metyl]azetidin-3-carboxylic được ưu tiên hơn nữa.

Theo sáng chế, làm hợp chất theo sáng chế,

hemisuccinat của axit 1-[[[(3S)-3-metyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl]metyl]azetidin-3-carboxylic cũng được ưu tiên,

hemisuccinat của axit 1-[[[(3S)-3-metyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl]metyl]azetidin-3-carboxylic ở dạng tinh thể được ưu tiên hơn, và

tinh thể A của hemisuccinat của axit 1-[[[(3S)-3-metyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl]metyl]azetidin-3-carboxylic được ưu tiên hơn nữa.

Theo sáng chế, hợp chất theo sáng chế tốt hơn là hợp chất có độ ổn định hóa học ưu việt. Hợp chất tốt hơn là hợp chất có tỷ lệ dư (%) là 95% hoặc lớn hơn, tốt hơn nữa là hợp chất có tỷ lệ dư (%) là 99% hoặc lớn hơn, và đặc biệt tốt hơn là hợp chất có tỷ lệ dư (%) là 99% hoặc lớn hơn trong Điều kiện 1 hoặc Điều kiện 2 được đo bằng phương pháp được mô tả trong thử nghiệm hóa học được mô tả dưới đây.

Theo sáng chế, các sự khác biệt ở dạng tinh thể được phân biệt bằng phổ nhiễu xạ bột tia X, phép đo nhiệt lượng quét vi sai (differential scanning calorimetry - DSC), dữ liệu tinh thể học và/hoặc các thông số vị trí (các tọa độ nguyên tử theo phân).

Tinh thể D của Hợp chất I được đặc trưng bởi dữ liệu hóa lý của ít nhất một trong các mục (a) và (b) dưới đây. Tốt hơn là, nó được đặc trưng bởi dữ liệu hóa lý của cả hai mục (a) và (b) dưới đây.

(a) Có (i) phổ nhiễu xạ bột tia X như được thể hiện trong Fig.1, (ii) góc nhiễu xạ (2θ) của phổ nhiễu xạ bột tia X như được thể hiện trong Fig.1, (iii) phổ nhiễu xạ bột tia X có góc nhiễu xạ (2θ) về cơ bản là giống góc nhiễu xạ (2θ) được thể hiện trong Bảng 1, (iv) phổ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc lớn hơn so với năm đỉnh của góc nhiễu xạ (2θ) về cơ bản là được chọn từ góc nhiễu xạ (2θ) giống như góc nhiễu xạ (2θ) được thể hiện trong Bảng 1, (v) phổ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc lớn hơn so với năm đỉnh của góc nhiễu xạ (2θ) được chọn từ khoảng 11,6, khoảng 15,2, khoảng 17,0, khoảng 18,8, khoảng 21,1, khoảng 22,8, khoảng 23,3, và khoảng 24,9 độ, hoặc (vi) phổ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc lớn hơn so với năm đỉnh của góc nhiễu xạ (2θ) được chọn từ khoảng 6,5, khoảng 7,8, khoảng 8,6, khoảng 11,6, khoảng 15,2, khoảng 17,0, khoảng 18,8, khoảng 21,1, khoảng 22,8, khoảng 23,3, và khoảng 24,9 độ.

(b) Có biểu đồ DSC được thể hiện trong Fig.2, hoặc đỉnh thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu là khoảng 128°C hoặc nhiệt độ đỉnh là khoảng 133°C trong DSC.

Tinh thể B của hydrat của Hợp chất I được đặc trưng bởi dữ liệu hóa lý của ít nhất một trong các mục (c) và (d) dưới đây. Tốt hơn là, nó được đặc trưng bởi dữ liệu hóa lý của cả hai mục (c) và (d) dưới đây.

(c) Có (i) phổ nhiễu xạ bột tia X như được thể hiện trong Fig.3, (ii) góc nhiễu xạ (2θ) của phổ nhiễu xạ bột tia X như được thể hiện trong Fig.3, (iii) phổ nhiễu xạ bột tia X có góc nhiễu xạ (2θ) về cơ bản là giống góc nhiễu xạ (2θ) được thể hiện trong Bảng 2, (iv) phổ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc lớn hơn so với năm đỉnh của góc nhiễu xạ (2θ) về cơ bản là được chọn từ góc nhiễu xạ (2θ) giống như góc nhiễu xạ (2θ) được thể hiện trong Bảng 2, hoặc (v) phổ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc lớn hơn so với năm đỉnh của góc nhiễu xạ (2θ) được chọn từ khoảng 10,3, khoảng 14,9, khoảng 17,9, khoảng 18,1, khoảng 18,6, khoảng 22,6, khoảng 23,4, và khoảng 24,4 độ.

(d) Có biểu đồ DSC được thể hiện trong Fig.4, hoặc (i) đỉnh thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu là khoảng 80°C hoặc nhiệt độ đỉnh là khoảng 97°C, và/hoặc (ii) đỉnh thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu là khoảng 110°C hoặc nhiệt độ đỉnh là khoảng 112°C trong DSC.

Tính thể A của monobenzoat của Hợp chất I được đặc trưng bởi dữ liệu hóa lý của ít nhất một trong các mục (e) và (f) dưới đây. Tốt hơn là, nó được đặc trưng bởi dữ liệu hóa lý của cả hai mục (e) và (f) dưới đây.

(e) Có (i) phổ nhiễu xạ bột tia X như được thể hiện trong Fig.5, (ii) góc nhiễu xạ (2θ) của phổ nhiễu xạ bột tia X như được thể hiện trong Fig.5, (iii) phổ nhiễu xạ bột tia X có góc nhiễu xạ (2θ) về cơ bản là giống góc nhiễu xạ (2θ) được thể hiện trong Bảng 3, (iv) phổ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc lớn hơn so với năm đỉnh của góc nhiễu xạ (2θ) về cơ bản là được chọn từ góc nhiễu xạ (2θ) giống như góc nhiễu xạ (2θ) được thể hiện trong Bảng 3, hoặc (v) phổ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc lớn hơn so với năm đỉnh của góc nhiễu xạ (2θ) được chọn từ khoảng 11,5, khoảng 17,1, khoảng 18,0, khoảng 18,4, khoảng 19,3, khoảng 20,4, khoảng 21,9, khoảng 22,1, và khoảng 24,1 độ.

(f) Có biểu đồ DSC được thể hiện trong Fig.6, hoặc đỉnh thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu là khoảng 137°C hoặc nhiệt độ đỉnh là khoảng 139°C trong DSC.

Tính thể A của mono(4-hydroxybenzoat) của Hợp chất I được đặc trưng bởi dữ liệu hóa lý của ít nhất một trong các mục (g) và (h) dưới đây. Tốt hơn là, nó được đặc trưng bởi dữ liệu hóa lý của cả hai mục (g) và (h) dưới đây.

(g) Có (i) phổ nhiễu xạ bột tia X như được thể hiện trong Fig.7, (ii) góc nhiễu xạ (2θ) của phổ nhiễu xạ bột tia X như được thể hiện trong Fig.7, (iii) phổ nhiễu xạ bột tia X có góc nhiễu xạ (2θ) về cơ bản là giống góc nhiễu xạ (2θ) được thể hiện trong Bảng 4, (iv) phổ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc lớn hơn so với năm đỉnh của góc nhiễu xạ (2θ) về cơ bản là được chọn từ góc nhiễu xạ (2θ) giống như góc nhiễu xạ (2θ) được thể hiện trong Bảng 4, (v) phổ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc lớn hơn so với năm đỉnh của góc nhiễu xạ (2θ) được chọn từ khoảng 5,4, khoảng 6,9, khoảng 13,9, khoảng 18,1, khoảng 19,4, khoảng 19,8, khoảng 20,9, và khoảng 24,7 độ, hoặc (vi) phổ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc

lớn hơn so với năm đỉnh của góc nhiễu xạ (2θ) được chọn từ khoảng 5,4, khoảng 6,9, khoảng 12,8, khoảng 13,9, khoảng 18,1, khoảng 19,4, khoảng 19,8, khoảng 20,9, và khoảng 24,7 độ.

(h) Có biểu đồ DSC được thể hiện trong Fig.8, hoặc đỉnh thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu là khoảng 150°C hoặc nhiệt độ đỉnh là khoảng 153°C trong DSC.

Tinh thể B của mono(4-hydroxybenzoat) của Hợp chất I được đặc trưng bởi dữ liệu hóa lý của ít nhất một trong các mục (k) và (l) dưới đây. Tốt hơn là, nó được đặc trưng bởi dữ liệu hóa lý của cả hai mục (k) và (l) dưới đây.

(k) Có (i) phổ nhiễu xạ bột tia X như được thể hiện trong Fig.9, (ii) góc nhiễu xạ (2θ) của phổ nhiễu xạ bột tia X như được thể hiện trong Fig.9, (iii) phổ nhiễu xạ bột tia X có góc nhiễu xạ (2θ) về cơ bản là giống góc nhiễu xạ (2θ) được thể hiện trong Bảng 5, (iv) phổ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc lớn hơn so với năm đỉnh của góc nhiễu xạ (2θ) về cơ bản là được chọn từ góc nhiễu xạ (2θ) giống như góc nhiễu xạ (2θ) được thể hiện trong Bảng 5, hoặc (v) phổ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc lớn hơn so với năm đỉnh của góc nhiễu xạ (2θ) được chọn từ khoảng 5,6, khoảng 11,3, khoảng 13,2, khoảng 15,9, khoảng 16,9, khoảng 18,8, khoảng 22,7, và khoảng 24,2 độ.

(l) Có biểu đồ DSC được thể hiện trong Fig.10, hoặc đỉnh thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu là khoảng 154°C hoặc nhiệt độ đỉnh là khoảng 158°C trong DSC.

Tinh thể C của hydrat của mono(4-hydroxybenzoat) của Hợp chất I được đặc trưng bởi dữ liệu hóa lý của ít nhất một trong các mục (m) và (n) dưới đây. Tốt hơn là, nó được đặc trưng bởi dữ liệu hóa lý của cả hai mục (m) và (n) dưới đây.

(m) Có (i) phổ nhiễu xạ bột tia X như được thể hiện trong Fig.11, (ii) góc nhiễu xạ (2θ) của phổ nhiễu xạ bột tia X như được thể hiện trong Fig.11, (iii) phổ nhiễu xạ bột tia X có góc nhiễu xạ (2θ) về cơ bản là giống góc nhiễu xạ (2θ) được thể hiện trong Bảng 6, (iv) phổ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc lớn hơn so với năm đỉnh của góc nhiễu xạ (2θ) về cơ bản là được chọn từ góc nhiễu xạ (2θ) giống như góc nhiễu xạ (2θ) được thể hiện trong Bảng 6, hoặc (v) phổ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc lớn hơn so với năm đỉnh của góc nhiễu xạ (2θ) được chọn từ

khoảng 12,3, khoảng 14,4, khoảng 15,0, khoảng 16,0, khoảng 16,7, khoảng 20,3, khoảng 23,9, và khoảng 24,8 độ.

(n) Có biểu đồ DSC được thể hiện trong Fig.12, hoặc (i) đỉnh thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu là khoảng 78°C hoặc nhiệt độ đỉnh là khoảng 93°C, (ii) đỉnh thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu là khoảng 105°C hoặc nhiệt độ đỉnh là khoảng 114°C, (iii) đỉnh thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu là khoảng 152°C hoặc nhiệt độ đỉnh là khoảng 155°C, (iv) đỉnh tỏa nhiệt với nhiệt độ bắt đầu là khoảng 114°C hoặc nhiệt độ đỉnh là khoảng 120°C, và/hoặc (v) đỉnh tỏa nhiệt ở nhiệt độ bắt đầu là khoảng 159°C hoặc nhiệt độ đỉnh là khoảng 165°C trong DSC.

Tinh thể B của hemisulfat của Hợp chất I được đặc trưng bởi dữ liệu hóa lý của ít nhất một trong các mục (o) và (p) dưới đây. Tốt hơn là, nó được đặc trưng bởi dữ liệu hóa lý của cả hai mục (o) và (p) dưới đây.

(o) Có (i) phổ nhiễu xạ bột tia X như được thể hiện trong Fig.13, (ii) góc nhiễu xạ (2 θ) của phổ nhiễu xạ bột tia X như được thể hiện trong Fig.13, (iii) phổ nhiễu xạ bột tia X có góc nhiễu xạ (2 θ) về cơ bản là giống góc nhiễu xạ (2 θ) được thể hiện trong Bảng 7, (iv) phổ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc lớn hơn so với năm đỉnh của góc nhiễu xạ (2 θ) về cơ bản là được chọn từ góc nhiễu xạ (2 θ) giống như góc nhiễu xạ (2 θ) được thể hiện trong Bảng 7, hoặc (v) phổ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc lớn hơn so với năm đỉnh của góc nhiễu xạ (2 θ) được chọn từ khoảng 5,7, khoảng 15,1, khoảng 16,7, khoảng 17,3, khoảng 18,9, khoảng 21,0, khoảng 21,5, và khoảng 23,1 độ.

(p) Có biểu đồ DSC được thể hiện trong Fig.14, hoặc đỉnh thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu là khoảng 161°C hoặc nhiệt độ đỉnh là khoảng 166°C trong DSC.

Tinh thể A của muối mono-tryptophan của Hợp chất I được đặc trưng bởi dữ liệu hóa lý của ít nhất một trong các mục (q) và (r) dưới đây. Tốt hơn là, nó được đặc trưng bởi dữ liệu hóa lý của cả hai mục (q) và (r) dưới đây.

(q) Có (i) phổ nhiễu xạ bột tia X như được thể hiện trong Fig.15, (ii) góc nhiễu xạ (2 θ) của phổ nhiễu xạ bột tia X như được thể hiện trong Fig.15, (iii) phổ nhiễu xạ bột tia X có góc nhiễu xạ (2 θ) về cơ bản là giống góc nhiễu xạ (2 θ) được thể hiện trong

Bảng 8, (iv) phổ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc lớn hơn so với năm đỉnh của góc nhiễu xạ (2θ) về cơ bản là được chọn từ góc nhiễu xạ (2θ) giống như góc nhiễu xạ (2θ) được thể hiện trong Bảng 8, hoặc (v) phổ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc lớn hơn so với năm đỉnh của góc nhiễu xạ (2θ) được chọn từ khoảng 8,0, khoảng 9,7, khoảng 16,0, khoảng 17,0, khoảng 18,9, khoảng 19,1, khoảng 22,2, và khoảng 24,6 độ.

(r) Có biểu đồ DSC được thể hiện trong Fig.16, hoặc (i) đỉnh thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu là khoảng 178°C hoặc nhiệt độ đỉnh là khoảng 183°C và/hoặc (ii) đỉnh tỏa nhiệt ở nhiệt độ bắt đầu là khoảng 185°C hoặc nhiệt độ đỉnh là khoảng 187°C trong DSC.

Tinh thể A của hemisuccinat của Hợp chất I được đặc trưng bởi dữ liệu hóa lý của ít nhất một trong các mục (s) và (t) dưới đây. Tốt hơn là, nó được đặc trưng bởi dữ liệu hóa lý của cả hai mục (s) và (t) dưới đây.

(s) Có (i) phổ nhiễu xạ bột tia X như được thể hiện trong Fig.17, (ii) góc nhiễu xạ (2θ) của phổ nhiễu xạ bột tia X như được thể hiện trong Fig.17, (iii) phổ nhiễu xạ bột tia X có góc nhiễu xạ (2θ) về cơ bản là giống góc nhiễu xạ (2θ) được thể hiện trong Bảng 9, (iv) phổ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc lớn hơn so với năm đỉnh của góc nhiễu xạ (2θ) về cơ bản là được chọn từ góc nhiễu xạ (2θ) giống như góc nhiễu xạ (2θ) được thể hiện trong Bảng 9, hoặc (v) phổ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc lớn hơn so với năm đỉnh của góc nhiễu xạ (2θ) được chọn từ khoảng 6,4, khoảng 6,9, khoảng 12,9, khoảng 13,8, khoảng 17,2, khoảng 18,1, khoảng 19,3, khoảng 23,9, và khoảng 24,3 độ.

(t) Có biểu đồ DSC được thể hiện trong Fig.18, hoặc (i) đỉnh thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu là khoảng 111°C hoặc nhiệt độ đỉnh là khoảng 114°C, và/hoặc (ii) đỉnh thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu là khoảng 137°C hoặc nhiệt độ đỉnh là khoảng 140°C trong DSC.

Tinh thể B của hemiadipat của Hợp chất I được đặc trưng bởi dữ liệu hóa lý của ít nhất một trong các mục (u) và (w) dưới đây. Tốt hơn là, nó được đặc trưng bởi dữ liệu hóa lý của cả hai mục (u) và (w) dưới đây.

(u) Có (i) phổ nhiễu xạ bột tia X như được thể hiện trong Fig.19, (ii) góc nhiễu xạ (2 θ) của phổ nhiễu xạ bột tia X như được thể hiện trong Fig.19, (iii) phổ nhiễu xạ bột tia X có góc nhiễu xạ (2 θ) về cơ bản là giống góc nhiễu xạ (2 θ) được thể hiện trong Bảng 10, (iv) phổ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc lớn hơn so với năm đỉnh của góc nhiễu xạ (2 θ) về cơ bản là được chọn từ góc nhiễu xạ (2 θ) giống như góc nhiễu xạ (2 θ) được thể hiện trong Bảng 10, hoặc (v) phổ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc lớn hơn so với năm đỉnh của góc nhiễu xạ (2 θ) được chọn từ khoảng 7,0, khoảng 8,6, khoảng 10,8, khoảng 15,9, khoảng 17,4, khoảng 18,6, và khoảng 24,2 độ.

(w) Có biểu đồ DSC được thể hiện trong Fig.20, hoặc đỉnh thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu là khoảng 123°C hoặc nhiệt độ đỉnh là khoảng 125°C trong DSC.

Tinh thể A của Hợp chất I được đặc trưng bởi dữ liệu hóa lý của ít nhất một trong các mục (aa) và (bb) dưới đây. Tốt hơn là, nó được đặc trưng bởi dữ liệu hóa lý của cả hai mục (aa) và (bb) dưới đây.

(aa) Có (i) phổ nhiễu xạ bột tia X như được thể hiện trong Fig.23, (ii) góc nhiễu xạ (2 θ) của phổ nhiễu xạ bột tia X như được thể hiện trong Fig.23, (iii) phổ nhiễu xạ bột tia X có góc nhiễu xạ (2 θ) về cơ bản là giống góc nhiễu xạ (2 θ) được thể hiện trong Bảng 14, (iv) phổ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc lớn hơn so với năm đỉnh của góc nhiễu xạ (2 θ) về cơ bản là được chọn từ góc nhiễu xạ (2 θ) giống như góc nhiễu xạ (2 θ) được thể hiện trong Bảng 14, hoặc (v) phổ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc lớn hơn so với năm đỉnh của góc nhiễu xạ (2 θ) được chọn từ khoảng 15,9, khoảng 17,0, khoảng 19,3, khoảng 20,1, khoảng 20,6, khoảng 22,8, và khoảng 28,4 độ.

(bb) Có biểu đồ DSC được thể hiện trong Fig.24, hoặc (i) đỉnh thu nhiệt rộng từ nhiệt độ bắt đầu là khoảng 53°C đến nhiệt độ cuối là khoảng 87°C và/hoặc (ii) đỉnh thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu là khoảng 108°C hoặc nhiệt độ đỉnh là khoảng 111°C trong DSC.

Tinh thể D của hemi(4-hydroxybenzoat) của Hợp chất I được đặc trưng bởi dữ liệu hóa lý của mục (cc) dưới đây.

(cc) Có (i) phổ nhiễu xạ bột tia X như được thể hiện trong Fig.25, (ii) góc nhiễu xạ (2θ) của phổ nhiễu xạ bột tia X như được thể hiện trong Fig.25, (iii) phổ nhiễu xạ bột tia X có góc nhiễu xạ (2θ) về cơ bản là giống góc nhiễu xạ (2θ) được thể hiện trong Bảng 15, (iv) phổ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc lớn hơn so với năm đỉnh của góc nhiễu xạ (2θ) về cơ bản là được chọn từ góc nhiễu xạ (2θ) giống như góc nhiễu xạ (2θ) được thể hiện trong Bảng 15, hoặc (v) phổ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc lớn hơn so với năm đỉnh của góc nhiễu xạ (2θ) được chọn từ khoảng 8,1, khoảng 10,8, khoảng 13,5, khoảng 16,1, khoảng 19,8, khoảng 22,5, khoảng 23,5, và khoảng 25,6 độ.

Tinh thể E của mono(4-hydroxybenzoat) của Hợp chất I được đặc trưng bởi dữ liệu hóa lý của ít nhất một trong các mục (dd) và (ee) dưới đây. Tốt hơn là, nó được đặc trưng bởi dữ liệu hóa lý của cả hai mục (dd) và (ee) dưới đây.

(dd) Có (i) phổ nhiễu xạ bột tia X như được thể hiện trong Fig.26, (ii) góc nhiễu xạ (2θ) của phổ nhiễu xạ bột tia X như được thể hiện trong Fig.26, (iii) phổ nhiễu xạ bột tia X có góc nhiễu xạ (2θ) về cơ bản là giống góc nhiễu xạ (2θ) được thể hiện trong Bảng 16, (iv) phổ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc lớn hơn so với năm đỉnh của góc nhiễu xạ (2θ) về cơ bản là được chọn từ góc nhiễu xạ (2θ) giống như góc nhiễu xạ (2θ) được thể hiện trong Bảng 16, hoặc (v) phổ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc lớn hơn so với năm đỉnh của góc nhiễu xạ (2θ) được chọn từ khoảng 8,9, khoảng 12,5, khoảng 15,3, khoảng 16,5, khoảng 17,5, khoảng 20,4, và khoảng 22,1 độ.

(ee) Có biểu đồ DSC được thể hiện trong Fig.27, hoặc (i) đỉnh thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu là khoảng 104°C hoặc nhiệt độ đỉnh là khoảng 113°C, (ii) đỉnh thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu là khoảng 147°C hoặc nhiệt độ đỉnh là khoảng 153°C trong DSC và/hoặc (iii) đỉnh tỏa nhiệt ở nhiệt độ bắt đầu là khoảng 117°C hoặc nhiệt độ đỉnh là khoảng 121°C trong DSC.

Hydrat của đồng tinh thể của Hợp chất I và axit 4-hydroxybenzoic (tinh thể I) được đặc trưng bởi dữ liệu hóa lý của ít nhất một trong các mục (ff), (gg), (hh), (kk), (mm),

và (nn) dưới đây. Tốt hơn là, nó được đặc trưng bởi ít nhất hai dữ liệu hóa lý trong các mục (ff), (gg), (hh), (kk), (mm), và (nn) dưới đây.

(ff) Có (i) phổ nhiễu xạ bột tia X được tính toán được thể hiện trong Fig.28 và (ii) góc nhiễu xạ (2θ) của phổ nhiễu xạ bột tia X được tính toán được thể hiện trong Fig.28.

(gg) Có (i) phổ nhiễu xạ bột tia X được tính toán được thể hiện trong Fig.29 và (ii) góc nhiễu xạ (2θ) của phổ nhiễu xạ bột tia X được tính toán được thể hiện trong Fig.29.

(hh) Có dữ liệu tinh thể học tương đương với dữ liệu sau đây.

Hằng số mạng: $a = 6,1374 (2)\text{\AA}$

$b = 12,8245 (3)\text{\AA}$

$c = 17,8596 (5)\text{\AA}$

$\alpha = 72,297 (2)^\circ$

$\beta = 85,002 (3)^\circ$

$\gamma = 79,591 (3)^\circ$

$V = 1316,35 (7)\text{\AA}^3$

Nhóm không gian: P1 (#1)

Yếu tố R: 0,0475

Trị số flack: -0,04 (7)

(kk) Có dữ liệu tinh thể học tương đương với dữ liệu sau đây.

Hằng số mạng: $a = 6,1599 (2)\text{\AA}$

$b = 12,9850 (6)\text{\AA}$

$c = 18,1997 (10)\text{\AA}$

$\alpha = 71,547 (5)^\circ$

$\beta = 86,306 (4)^\circ$

$\gamma = 80,124 (4)^\circ$

$V = 1360,33 (12)\text{\AA}^3$

Nhóm không gian: P1 (#1)

Yếu tố R: 0,0760

Trị số flack: 0,09 (14)

(mm) Có các thông số vị trí (các tọa độ nguyên tử theo phần) được thể hiện trong Bảng 17.

(nn) Có các thông số vị trí (các tọa độ nguyên tử theo phần) được thể hiện trong Bảng 18.

Theo sáng chế, mỗi dạng tinh thể của Hợp chất I được xác định bởi dữ liệu hóa lý được mô tả trong bản mô tả sáng chế, nhưng mỗi dữ liệu phổ có thể khác nhau một chút do bản chất của nó, do đó, nó có thể không được hiểu một cách chính xác. Ví dụ, trong dữ liệu phổ nhiễu xạ bột tia X, do bản chất của nó, góc nhiễu xạ (2θ) và mô hình tổng thể là quan trọng trong việc xác định danh tính tinh thể, và cường độ tương đối có thể khác nhau một chút tùy thuộc vào hướng phát triển tinh thể, kích cỡ hạt, và các điều kiện đo. Cũng trong dữ liệu DSC, mô hình tổng thể là quan trọng trong việc xác định danh tính tinh thể, và nó có thể khác nhau một chút tùy thuộc vào các điều kiện đo. Do đó, trong hợp chất theo sáng chế, hợp chất có mô hình tổng thể tương tự với phổ nhiễu xạ bột tia X hoặc DSC được bao gồm trong hợp chất theo sáng chế.

Trong bản mô tả này, phần mô tả góc nhiễu xạ (2θ (độ)) trong mẫu nhiễu xạ bột tia X và nhiệt độ bắt đầu ($^{\circ}\text{C}$) và nhiệt độ đỉnh ($^{\circ}\text{C}$) của đỉnh thu nhiệt trong phân tích DSC có nghĩa rằng khoảng sai số thường cho phép trong phương pháp đo đã được bao gồm, và có nghĩa là xấp xỉ góc nhiễu xạ và nhiệt độ bắt đầu và nhiệt độ đỉnh của đỉnh thu nhiệt. Ví dụ, “khoảng” của góc nhiễu xạ (2θ (độ)) trong nhiễu xạ bột tia X là $\pm 0,2$ độ trong một phương án và $\pm 0,1$ độ trong phương án khác. “Khoảng” của nhiệt độ bắt đầu ($^{\circ}\text{C}$) hoặc nhiệt độ đỉnh ($^{\circ}\text{C}$) của đỉnh thu nhiệt trong phân tích DSC là $\pm 2^{\circ}\text{C}$ trong một phương án, và $\pm 1^{\circ}\text{C}$ trong phương án khác.

Trong một phương án theo sáng chế, mỗi dạng tinh thể của Hợp chất I về cơ bản là tinh khiết. Tham chiếu đến “về cơ bản là tinh khiết” có nghĩa là dạng tinh thể cụ thể có ít nhất 50% của Hợp chất I đang được trình bày. Ngoài ra, trong phương án khác, mỗi

dạng tinh thể chiếm ít nhất 75%, ít nhất 85%, ít nhất 90%, ít nhất 95%, hoặc khoảng 94% to 98% của Hợp chất I đang được trình bày.

Trong một phương án theo sáng chế, tinh thể của Hợp chất I là tinh thể ở dạng tự do của Hợp chất I.

Theo sáng chế, tinh thể ở dạng tự do là tinh thể được cấu tạo từ thành phần đơn.

Theo sáng chế, các ví dụ về tinh thể của hydrat của Hợp chất I và/hoặc tinh thể của hydrat của mono(4-hydroxybenzoat) của Hợp chất I bao gồm 0,5 hydrat đến 5 hydrat. Trong một phương án theo sáng chế, hydrat là 0,5 hydrat, 1 hydrat, 1,5 hydrat, 2 hydrat, hoặc 2,5 hydrat. Trong một phương án theo sáng chế, hydrat là 0,5 hydrat đến 1,0 hydrat, và trong các phương án nhất định, hydrat là 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, hoặc 1 hydrat.

Theo sáng chế, hydrat không bị giới hạn cụ thể miễn là nó là tinh thể mà giữ ổn định lượng nước đáng kể trong môi trường (nhiệt độ, độ ẩm tương đối, và dạng tương tự) mà tại đó được phẩm thường được bảo quản và sử dụng. Ví dụ, ở bản mô tả này, monohydrat là tinh thể mà giữ ổn định 1 đương lượng nước trong môi trường (nhiệt độ, độ ẩm tương đối, và dạng tương tự) mà tại đó được phẩm thường được bảo quản và sử dụng.

Đối với ký hiệu của tên hợp chất, dấu gạch ngang (-) giữa Hợp chất I và axit 4-hydroxybenzoic có thể được thể hiện bằng dấu gạch ngang có độ rộng đủ (Dấu gạch ngang em) hoặc dấu gạch ngang đôi (--).

Theo sáng chế, hợp chất theo sáng chế có thể được sản xuất, ví dụ, theo phương pháp sau đây, phương pháp tương đương với phương pháp đó, hoặc phương pháp được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế. Khi tái kết tinh, tinh thể hạt có thể được sử dụng hoặc không.

Theo sáng chế, những gì được mô tả đối với muốn có thể là đồng tinh thể.

[Độc tính]

Hợp chất theo sáng chế có đủ độc tính thấp và có thể được sử dụng một cách an toàn làm dược phẩm.

[Ứng dụng cho dược phẩm]

Hợp chất theo sáng chế là thích hợp để phòng ngừa và/hoặc điều trị các bệnh qua trung gian S1P₅.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để phòng ngừa và/hoặc điều trị các bệnh qua trung gian S1P₅. Các ví dụ về các bệnh này bao gồm bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh tự miễn, bệnh nhiễm trùng, ung thư, và dạng tương tự.

Các ví dụ về bệnh thoái hóa thần kinh bao gồm các bệnh liên quan đến lo lắng (ví dụ, chứng rối loạn lo âu xã hội, chứng thần kinh lo âu, chứng rối loạn ám ảnh cưỡng chế, chứng rối loạn căng thẳng sau chấn thương (Post-Traumatic Stress Disorder - PTSD), và dạng tương tự), bệnh polyglutamin, chứng viêm võng mạc sắc tố, chứng thần kinh, chứng co giật, chứng rối loạn hoảng sợ, chứng rối loạn giấc ngủ, chứng trầm cảm, chứng trầm cảm phản ứng, chứng động kinh, bệnh Parkinson, hội chứng Parkinson, hội chứng Down, chứng tâm thần phân liệt, chứng mất điều hòa tự trị, bệnh Huntington, chứng sa sút trí tuệ kiểu Alzheimer, chứng rối loạn cảm xúc (bao gồm rối loạn trầm cảm hoặc rối loạn lưỡng cực), chứng suy giảm nhận thức, chứng đau nửa đầu, đau đầu do căng thẳng, đau đầu theo cụm, chứng rối loạn phân ly, chứng xơ cứng teo cơ bên, chứng viêm tủy thị thần kinh, chứng viêm thần kinh thị giác, chứng viêm não tủy rải rác cấp tính, chứng viêm não tủy dị ứng, bệnh Marchiafava-Bignami, bệnh Binswanger, bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển, chứng viêm não sau nhiễm trùng, chứng phân hủy myelin cầu não trung tâm, bệnh loạn dưỡng chất trắng thượng thân, bệnh teo đa hệ thống, bệnh Krabbe, bệnh loạn dưỡng chất trắng dị sắc, bệnh Alexander, bệnh Canavan, hội chứng Cockayne, bệnh Pelizaeus-Merzbacher, hội chứng Hurler, hội chứng Hunter, bệnh Pompe, bệnh Fabry, bệnh Farber, bệnh GM1 gangliosidosis, hội chứng Lowe, chứng tổn thương tủy sống cấp tính, chứng viêm tủy ngang, chứng thoái hóa tiểu não, chứng viêm đa dây thần kinh hủy myelin mãn tính (chronic inflammatory demyelinating polyradiculobệnh thần kinh - CIDP), hội chứng Guillain-Barre, bệnh rối loạn chuyển hóa Phenylalanin, bệnh Refsum, bệnh Charcot-Marie-Tooth, bệnh Gaucher, bệnh Niemann-Pick, bệnh Tay-sachs, bệnh Sandhoff, bệnh đa xơ cứng, hội chứng fragile X, chứng tự kỷ, chứng mất ngủ, chứng ho do thần kinh, chứng tai biến co giật do tâm lý, chứng ngất do tâm lý, chứng loạn trương lực cơ của người viết, chứng vẹo cổ do co thắt, bệnh thần kinh, chứng thoái hóa thần kinh do sự tích tụ sắt ở não, chứng mất trí thể Lewy, và dạng tương tự.

Các ví dụ về bệnh tự miễn bao gồm bệnh viêm loét đại tràng, chứng viêm khớp, bệnh lupus ban đỏ, bệnh thấp khớp, chứng viêm khớp vảy nến, chứng viêm xương khớp, bệnh Still, chứng viêm khớp ở thanh thiếu niên, viêm má ở bệnh tiểu đường tuýp 1, chứng nhược cơ, bệnh viêm tuyến giáp Hashimoto, bệnh viêm tuyến giáp do iốt, bệnh Basedow, hội chứng Sjogren, bệnh Addison, hội chứng rung giật nhãn cầu, bệnh viêm cột sống dính khớp, hội chứng kháng phospholipit, bệnh thiếu máu bất sản, bệnh viêm gan tự miễn, bệnh rối loạn tiêu hóa, hội chứng Goodpasture, bệnh giảm tiểu cầu miễn dịch nguyên phát, chứng xơ cứng bì, bệnh viêm gan ứ mật nguyên phát, bệnh Reiter, bệnh động mạch Takayasu, chứng viêm động mạch thái dương, thiếu máu tán huyết miễn dịch âm, bệnh u hạt Wegener, bệnh vảy nến, chứng rụng lông toàn thân, bệnh Behcet, hội chứng mệt mỏi mạn tính, bệnh tâm kinh thực vật, bệnh lạc nội mạc tử cung, chứng viêm bàng quang kẽ, bệnh rối loạn trương lực cơ, chứng đau âm hộ, bệnh lupus ban đỏ hệ thống, và dạng tương tự.

Các ví dụ về bệnh nhiễm trùng bao gồm các triệu chứng mà phát triển do sự lây nhiễm của tế bào bình thường in vivo bằng một hoặc nhiều loại vi sinh vật gây bệnh được đặc trưng bởi các virus, vi khuẩn, nấm và dạng tương tự và sự tăng sinh của vi sinh vật gây bệnh, và các dạng tương tự. Các vi sinh vật gây bệnh cũng bao gồm Rickettsia, Chlamydia, động vật nguyên sinh, kí sinh trùng, và dạng tương tự.

Các ví dụ về virus mà gây các bệnh nhiễm trùng bao gồm virus gây bệnh viêm gan ở người (ví dụ, virus gây bệnh viêm gan B, virus gây bệnh viêm gan C, virus gây bệnh viêm gan A và virus gây bệnh viêm gan E, và dạng tương tự), retrovirus ở người, virus suy giảm miễn dịch ở người (ví dụ, HIV1 và HIV2, và dạng tương tự), virus gây bệnh bạch cầu tế bào T hoặc virus T-lymphotropic gây bệnh ở người (ví dụ, HTLV1 và HTLV2, và dạng tương tự), virus herpes simplex loại 1 hoặc loại 2, virus Epstein-Barr (EB), virus cytomegalo, virus gây bệnh thủy đậu, virus herpes ở người (ví dụ, virus herpes 6 ở người và dạng tương tự), virus gây bệnh bại liệt, virus gây bệnh sởi, virus gây bệnh rubella, Virus gây bệnh viêm não Nhật Bản, virus gây bệnh quai bị, virus cúm, virus gây cảm lạnh thông thường (ví dụ, virus adeno, virus entero, virus rhino, và dạng tương tự), virus mà gây ra hội chứng hô hấp cấp tính nghiêm trọng (severe acute respiratory syndrome - SARS), virus gây bệnh Ebola, virus gây bệnh West Nile, virus flavi, virus echo, virus

Coxsackie, virus corona, virus hợp bào hô hấp, virus rota, virus noro, virus sapos, virus parvo, virus vaccinia, virus HTL, virus gây bệnh sốt xuất huyết, virus u nhú, virus u mềm lây, virus dại, virus JC, virus arbo, virus gây bệnh viêm não, virus hanta, virus Ebola, và dạng tương tự.

Các ví dụ về vi khuẩn mà gây ra bệnh nhiễm trùng bao gồm *Vibrio cholerae*, *Salmonella enterica*, *Escherichia coli*, *Legionella*, *Bacillus anthracis*, *Helicobacter pylori*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*, nontuberculous mycobacteria, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Brucella*, *Bartonella henselae*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Actinomyces*, *Borrelia burgdorferi*, *Clostridium perfringens*, *Shigella dysenteriae*, *Yersinia pestis*, *Clostridium tetani*, *Enterobacter*, và dạng tương tự.

Các ví dụ về nấm mà gây ra bệnh nhiễm trùng bao gồm *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Blastomyces*, *Coccidioides*, *Histoplasma*, *Paracoccidioides*, *Sporothrix*, và dạng tương tự.

Các ví dụ về động vật nguyên sinh mà gây ra bệnh nhiễm trùng bao gồm *Plasmodium*, *Toxoplasma gondii*, và dạng tương tự.

Các ví dụ về kí sinh trùng mà gây ra bệnh nhiễm trùng bao gồm *Entamoeba histolytica*, *Ascaris lumbricoides*, *Babesia*, *Cryptosporidium*, *Giardia lamblia*, *Ancylostoma*, *Enterobius vermicularis*, *Schistosoma*, *Cestoda*, *Trichinella spiralis*, *Trichuris trichiura*, và dạng tương tự.

Các ví dụ về các vi sinh vật khác mà gây ra bệnh nhiễm trùng bao gồm *Mycoplasma*, *Spirochaeta*, và dạng tương tự.

Ung thư bao gồm tất cả các khối u ác tính, và các ví dụ của chúng bao gồm ung thư liên quan với thần kinh não (ví dụ, u não ở trẻ em (chẳng hạn, u nguyên bào thần kinh, u nguyên bào tủy, u tế bào hình sao (u tế bào hình sao ở thanh thiếu niên), u màng nội tủy, u sọ hầu, u tế bào mầm, u thần kinh thị giác, u nhú dây đám rối màng mạch, và u thần kinh đệm cầu), u não ở người lớn (chẳng hạn, u tế bào hình sao ở người lớn, u tế bào hình sao ác tính ở người lớn, u nguyên bào đệm ở người lớn, u màng nội tủy ở người

lớn, u màng nội tử ác tính ở người lớn, u thần kinh đệm ít nhánh ác tính ở người lớn, u nguyên bào tử ở người lớn, u màng não ở người lớn, và u màng não ác tính ở người lớn), u thần kinh đệm (chẳng hạn, u tế bào hình sao, u thần kinh đệm ít nhánh, u màng nội tử, và u thần kinh đệm thân não), u tuyến yên, u bào sợi thần kinh thính giác, u nguyên bào võng mạc, ung thư tế bào hắc tố màng mạch nhỏ, và dạng tương tự), ung thư đường hô hấp (ví dụ, ung thư vòm họng (chẳng hạn, ung thư mũi họng, ung thư miệng họng, và ung thư hạ họng), ung thư thanh quản, ung thư xoang mũi, ung thư phổi (chẳng hạn, ung thư tế bào nhỏ và ung thư tế bào không nhỏ), u tuyến ức, u trung biểu mô, và dạng tương tự), ung thư đường tiêu hóa (ví dụ, ung thư thực quản, ung thư dạ dày, ung thư tá tràng, ung thư đại trực tràng (chẳng hạn, ung thư ruột, ung thư trực tràng, và ung thư hậu môn), và dạng tương tự), ung thư miệng (ví dụ, ung thư lợi, ung thư lưỡi, ung thư tuyến nước bọt, và dạng tương tự), ung thư hệ tiết niệu (ví dụ, ung thư dương vật, ung thư niệu quản bể thận, ung thư tế bào thận, u tinh hoàn, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư bàng quang, và dạng tương tự), ung thư mà ảnh hưởng đến phụ nữ (ung thư âm hộ, ung thư tử cung (chẳng hạn, ung thư cổ tử cung và ung thư nội mạc tử cung), u sacrom tử cung, bệnh nguyên bào nuôi (chẳng hạn, nốt ruột dạng nang sán, ung thư dạ con, u nguyên bào nuôi ở nhau thai, và bệnh nguyên bào nuôi dai dẳng), ung thư âm đạo, ung thư vú, u sacrom vú, ung thư buồng trứng, u tế bào mầm buồng trứng, và dạng tương tự), ung thư da (ví dụ, u melanin (u melanin ác tính) (chẳng hạn, u melanin lốm đốm ác tính, u melanin lan rộng bề mặt ngoài, u melanin dạng nốt, u melanin lốm đốm ở ngoài, và u melanin ăn mòn), nấm mycosis, ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư biểu mô tế bào đáy, các dấu hiệu báo trước của ung thư biểu mô nội bì ung thư da (chẳng hạn, chứng dày sừng quang hóa, bệnh Bowen, và bệnh Paget), u lympho dạng sẩn, u lympho tế bào lớn bất thực sản dương tính với CD30 tại da, hội chứng Sezary, u lympho tế bào B tại da, và dạng tương tự), ung thư xương và cơ (ví dụ, u sacrom xương, u sacrom mô mềm, u sacrom cơ vân, u sacrom hoạt dịch, u sacrom mỡ, và dạng tương tự), ung thư tuyến giáp, u carcinoid, ung thư gan (u gan), u nguyên bào gan, ung thư ống mật, ung thư túi mật, ung thư tuyến tụy, u nội tiết tuyến tụy (ví dụ, u tiết insulin, u tiết gastrin, u VIP, và dạng tương tự), ung thư biểu mô không rõ nguyên phát, u di truyền, u gia đình (ví dụ, ung thư đại trực tràng không đa polyp di truyền, chứng đa polyp tuyến vú gia đình, ung

thư vú di truyền, hội chứng ung thư buồng trứng, hội chứng Li-Fraumeni, u melanin di truyền, u Wilms, ung thư biểu mô tế bào thận dạng nướu di truyền, hội chứng von Hippel-Lindau, nhiều khối u mới nội tiết, và dạng tương tự), bệnh bạch cầu (ví dụ, bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính, hội chứng rối loạn sinh tủy, bệnh bạch cầu dòng tủy mạn tính · chứng rối loạn tăng sinh tủy mạn tính, u lympho-bạch cầu tế bào T ở người lớn, bệnh bạch cầu tế bào lympho mạn tính, u lympho tế bào lympho nhỏ, và dạng tương tự), đa u tủy, chứng tăng globulin đại phân tử nguyên phát, u lympho ác tính (ví dụ, u lympho Hodgkin, u lympho không Hodgkin (u lympho độ ác tính trung bình và độ ác tính cao, u lympho Burkitt, u lympho nguyên bào lympho, u lympho nang, u lympho tế bào lớp, u lympho MALT (mô lympho liên kết với niêm mạc), u lympho tế bào NK (natural killer) , và dạng tương tự)), và dạng tương tự.

Hợp chất theo sáng chế tốt hơn là thích hợp để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh thoái hóa thần kinh.

Hợp chất theo sáng chế tốt hơn là thích hợp để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh teo đa hệ thống hoặc bệnh Parkinson.

Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng dưới dạng thuốc kết hợp, trong tổ hợp với thuốc khác, để:

- 1) bổ sung và/hoặc tăng cường hiệu quả phòng ngừa và/hoặc trị liệu của hợp chất,
- 2) cải thiện động lực học và độ hấp thụ của hợp chất, giảm liều lượng, và/hoặc
- 3) giảm các tác dụng phụ của hợp chất.

Thuốc kết hợp của hợp chất theo sáng chế và thuốc khác có thể được dùng dưới dạng tác nhân kết hợp chứa cả hai thành phần trong một chế phẩm hoặc có thể được dùng dưới dạng các chế phẩm riêng biệt. Khi được dùng dưới dạng các chế phẩm riêng biệt, việc sử dụng đồng thời và sử dụng so le sẽ được bao gồm. Ngoài ra, đối với việc sử dụng so le, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng trước và thuốc khác có thể được dùng sau, hoặc thuốc khác có thể được dùng trước và hợp chất theo sáng chế có thể được dùng sau. Mỗi phương pháp dùng thuốc có thể là giống hoặc khác nhau.

Bệnh mà hiệu quả phòng ngừa và/hoặc trị liệu do thuốc kết hợp gây ra không bị giới hạn cụ thể, và có thể sử dụng cho bất kỳ bệnh nào mà để bổ sung và/hoặc tăng cường hiệu quả phòng ngừa và/hoặc trị liệu của hợp chất theo sáng chế.

Ngoài ra, thuốc kết hợp có thể được kết hợp với hợp chất theo sáng chế không chỉ bao gồm những loại đã được phát hiện cho đến nay mà còn bao gồm những loại được phát hiện ra trong tương lai.

Các ví dụ về thuốc khác để bổ sung và/hoặc tăng cường hiệu quả phòng ngừa và/hoặc trị liệu của hợp chất theo sáng chế đối với bệnh thoái hóa thần kinh bao gồm chất ức chế axetylcholinesteraza, chất điều biến thụ thể nicotinic, chất ngăn sản xuất, bài tiết, tích tụ, ngưng kết và/hoặc kết tủa protein β amyloid (ví dụ, chất ức chế β secretaza, chất ức chế γ secretaza, thuốc có tác dụng ức chế sự ngưng kết protein β , vacxin β amyloid, enzyme phân giải β amyloid, và dạng tương tự), chất hoạt hóa chức năng não (ví dụ, chất hoạt hóa sự chuyển hóa não, thuốc cải thiện tuần hoàn não, và dạng tương tự), chất chủ vận thụ thể dopamin (chất kích thích thụ thể dopamin), thuốc tăng tốc giải phóng dopamin (thuốc tăng tăng tiết dopamin hoặc thuốc tăng tốc giải phóng dopamin), chất ức chế hấp thu dopamin, chất chủ vận dopamin, chất đối kháng dopamin, liti cacbonat, chất chủ vận serotonergic, chất đối kháng serotonin (ví dụ, chất đối kháng 5-HT_{2A}, chất đối kháng 5-HT₃, chất đối kháng 5-HT₄, chất đối kháng 5-HT₇, và dạng tương tự), chất ức chế monoamin oxidaza (monoamin oxidase MAO), chất ức chế L-amino axit decarboxylaza thơm (DCI), chất bổ sung norepinephrin (noradrenalin), thuốc chống cholinergic, chất ức chế catechol-O-metyltransferaza (catechol-O-metyltransferase - COMT), thuốc trị liệu đối với chứng xơ cứng teo cơ bên, thuốc điều trị đối với tăng lipid máu, chất ức chế apoptosis, thuốc tăng tốc độ biệt hóa tái tạo thần kinh, thuốc chống tăng huyết áp, thuốc điều trị đối với tiểu đường, thuốc điều trị đối với biến chứng tiểu đường, thuốc chống trầm cảm (ví dụ, thuốc chống trầm cảm trixyclic, thuốc chống trầm cảm tetraxyclic, và dạng tương tự), thuốc chống lo âu, thuốc chống động kinh, thuốc chống co giật, thuốc chống co thắt, thuốc chống viêm không steroid, thuốc chống xytokin (ví dụ, chất ức chế TNF, chất ức chế MAP kinaza, và dạng tương tự), steroid, hooc môn sinh dục và các dẫn xuất của chúng (ví dụ, progesteron, estradiol, estradiol benzoat, và dạng tương tự), hooc môn tuyến giáp, hooc môn tuyến cận giáp (ví

dụ, PTH và dạng tương tự), chất chặn kênh canxi (chất đối kháng canxi), chất đối kháng thụ thể canxi, chất chủ vận thụ thể opioid, chất đối kháng thụ thể N-metyl-D-2-amino-5-D-aspartate (NMDA), chất chủ vận thụ thể VR-1, thuốc chặn nối thần kinh cơ, chất chủ vận thụ thể cannabinoid-2, chất điều biến thụ thể GABAA (ví dụ, chất chủ vận thụ thể GABAA và dạng tương tự), chất điều biến thụ thể GABAB, prostaglandin, chất đối kháng cholecystokinin, chất ức chế nitric oxit syntaza (NOS), thuốc gây tê cục bộ, yếu tố dưỡng thần kinh (ví dụ, neurotrophin, siêu họ TGF- β , họ neurokin, yếu tố tăng trưởng, và dạng tương tự), thuốc kích thích thần kinh giao cảm, thuốc kích thích thần kinh phó cảm, thuốc ức chế giao cảm, chất đối kháng thụ thể prostaglandin, chất chủ vận thụ thể prostaglandin, chất ức chế carbonic anhydrase, thuốc tăng thẩm thấu, thuốc giãn mạch, chất hoạt hóa chuyển hóa, thuốc lợi tiểu (ví dụ, thuốc lợi tiểu thiazit, thuốc lợi tiểu vòng, thuốc lợi tiểu kali đơn giản, và dạng tương tự), thuốc cải thiện lưu lượng máu ngoại vi, thuốc ức chế miễn dịch (ví dụ, dimethyl fumarat, glatiramer axetat, interferon beta-1a, interferon beta-1b, fingolimod), immunoglobulin, chất đối kháng thụ thể của axit α -amino-3-hydroxy-5-metyl-4-isoxazolepropionic (AMPA)/axit kainic, chất ức chế Rho-kinaza, vitamin (ví dụ, vitamin B6, vitamin B12, và dạng tương tự), chất ức chế xyclooxygenaza (COX)-2, thuốc chống chóng mặt, thuốc điều trị đối với chứng thiếu máu, thuốc điều trị đối với chứng ngộ độc kim loại nặng, chất chủ vận thụ thể muscarinic, chất ức chế aldose reductaza, thuốc tăng tốc tái tạo thần kinh, chất ức chế protein kinaza C (PKC), chất ức chế sản phẩm cuối quá trình glycat hóa bền vững (Advanced Glycation Endproducts - AGE), chất ăn mòn các loại oxy phản ứng, thuốc giãn cơ và dạng tương tự.

Liều lượng của thuốc khác có thể được chọn một cách thích hợp trên cơ sở liều lượng được sử dụng lâm sàng. Ngoài ra, tỷ lệ hỗn hợp của Hợp chất I và tác nhân khác có thể được chọn một cách thích hợp theo độ tối và trọng lượng cơ thể của đối tượng dùng thuốc, phương pháp dùng thuốc, thời gian dùng thuốc, bệnh mục tiêu cần điều trị, các triệu chứng, sự kết hợp, và dạng tương tự. Ví dụ, 0,01 đến 100 phần theo khối lượng của tác nhân khác có thể được sử dụng đối với 1 phần theo khối lượng của Hợp chất I. Bất kỳ hai hoặc lớn hơn tác nhân khác có thể được dùng kết hợp với tỷ lệ thích hợp.

Để sử dụng hợp chất theo sáng chế hoặc tác nhân kết hợp của hợp chất theo sáng chế và tác nhân khác vào mục đích nêu trên, nó thường được phối chế dưới dạng được phẩm thích hợp cùng với chất mang được dụng, và sau đó được dùng cho toàn thân hoặc tại chỗ ở dạng uống hoặc tiêm.

Hợp chất theo sáng chế được dùng cho động vật có vú (tốt hơn là người, tốt hơn nữa là bệnh nhân) ở lượng được dụng.

Liều lượng của hợp chất theo sáng chế thay đổi tùy thuộc vào độ tuổi, trọng lượng, triệu chứng, hiệu quả trị liệu, phương pháp dùng thuốc, thời gian điều trị, và dạng tương tự. Tuy nhiên, hợp chất theo sáng chế hoặc thuốc đồng thời của hợp chất theo sáng chế và thuốc khác được dùng đường uống, thông thường, trong khoảng từ 1 ng đến 1000 mg mỗi lần cho mỗi người lớn, một lần đến vài lần một ngày, hoặc được dùng theo đường tiêm, trong khoảng từ 0,1 ng đến 10 mg mỗi lần cho mỗi người lớn, một lần đến vài lần một ngày, hoặc tiêm tĩnh mạch liên tục, trong khoảng từ 1 đến 24 giờ một ngày. Như mô tả ở trên, do liều lượng thay đổi tùy thuộc vào các điều kiện khác nhau, liều lượng nhỏ hơn so với liều lượng ở trên có thể là đủ, hoặc có thể cần dùng vượt quá phạm vi.

Khi hợp chất theo sáng chế hoặc tác nhân kết hợp của hợp chất theo sáng chế và tác nhân khác được dùng, nó được dùng như một chế phẩm rắn bên trong hoặc chế phẩm lỏng bên trong để dùng qua đường uống, chế phẩm giải phóng duy trì hoặc chế phẩm giải phóng có kiểm soát để dùng qua đường uống, để tiêm, chế phẩm dùng ngoài, thuốc hít hoặc thuốc đạn để dùng đường tiêm, hoặc dạng tương tự.

Hợp chất theo sáng chế được sử dụng làm được chất của được phẩm nêu trên.

Sáng chế đề cập đến, ví dụ, các phương án sau đây.

[1] Muối của axit 1-[[[(3S)-3-metyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl]metyl]azetidin-3-carboxylic;

[2] hợp chất theo mục [1] nêu trên, trong đó muối là mono(4-hydroxybenzoat);

[3] hợp chất theo mục [2] nêu trên, mà ở dạng tinh thể;

[4] tinh thể theo mục [3] nêu trên, có, trong phổ nhiễu xạ bột tia X, ít nhất hai hoặc lớn hơn các đỉnh nhiễu xạ ở các góc nhiễu xạ (2θ) được chọn từ khoảng 5,4, khoảng 6,9,

khoảng 12,8, khoảng 13,9, khoảng 18,1, khoảng 19,4, khoảng 19,8, khoảng 20,9, và khoảng 24,7 độ;

[5] tính thể theo mục [3] hoặc [4] nêu trên, có, trong phổ nhiễu xạ bột tia X, các đỉnh nhiễu xạ ở các góc nhiễu xạ (2θ) ít nhất là khoảng 6,9, khoảng 12,8, khoảng 13,9, và khoảng 24,7 độ;

[6] tính thể theo mục bất kỳ trong số các mục từ [3] đến [5] nêu trên, có, trong phổ nhiễu xạ bột tia X, các đỉnh nhiễu xạ ở các góc nhiễu xạ (2θ) ít nhất là khoảng 5,4, khoảng 6,9, khoảng 13,9, khoảng 18,1, khoảng 19,4, khoảng 19,8, khoảng 20,9, và khoảng 24,7 độ;

[7] tính thể theo mục bất kỳ trong số các mục từ [4] đến [6] nêu trên, có, trong phổ nhiễu xạ bột tia X, không có đỉnh nhiễu xạ ở các góc nhiễu xạ (2θ) ở khoảng 11,3 và khoảng 14,4 độ;

[8] tính thể theo mục bất kỳ trong số các mục từ [4] đến [7] nêu trên, có, trong phổ nhiễu xạ bột tia X, không có đỉnh nhiễu xạ ở các góc nhiễu xạ (2θ) ở khoảng 7,5, khoảng 8,1, và khoảng 8,9 độ;

[9] tính thể theo mục bất kỳ trong số các mục từ [3] đến [8] nêu trên, có, trong phổ nhiễu xạ bột tia X, các đỉnh nhiễu xạ ở các góc nhiễu xạ (2θ) ở khoảng 5,4, khoảng 6,9, khoảng 10,3, khoảng 12,8, khoảng 13,9, khoảng 15,0, khoảng 15,3, khoảng 15,9, khoảng 16,6, khoảng 16,8, khoảng 18,1, khoảng 19,4, khoảng 19,8, khoảng 20,9, khoảng 21,8, khoảng 22,7, khoảng 23,6, khoảng 24,7, khoảng 25,4, khoảng 25,8, khoảng 26,3, khoảng 26,7, khoảng 27,6, khoảng 27,8, khoảng 30,3, khoảng 33,4, và khoảng 34,2 độ;

[10] tính thể theo mục bất kỳ trong số các mục từ [3] đến [9] nêu trên, đặc trưng bởi biểu đồ phổ nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trong Fig.7;

[11] tính thể theo mục bất kỳ trong số các mục từ [3] đến [10] nêu trên, có đỉnh thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu là khoảng 150°C hoặc nhiệt độ đỉnh là khoảng 153°C ở phép đo nhiệt lượng quét vi sai;

[12] tính thể theo mục bất kỳ trong số các mục từ [3] đến [11] nêu trên, đặc trưng bởi biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai được thể hiện trong Fig.8;

[13] tinh thể theo mục [3] nêu trên, có, trong phổ nhiễu xạ bột tia X, đỉnh nhiễu xạ ở góc nhiễu xạ (2θ) ít nhất là khoảng 11,3 độ;

[14] tinh thể theo mục [3] nêu trên, có, trong phổ nhiễu xạ bột tia X, ít nhất hai hoặc lớn hơn các đỉnh nhiễu xạ ở các góc nhiễu xạ (2θ) được chọn từ khoảng 5,6, khoảng 11,3, khoảng 13,2, khoảng 15,9, khoảng 16,9, khoảng 18,8, khoảng 22,7, và khoảng 24,2 độ;

[15] tinh thể theo mục bất kỳ trong số các mục từ [3], [13] hoặc [14] nêu trên, có, trong phổ nhiễu xạ bột tia X, các đỉnh nhiễu xạ ở các góc nhiễu xạ (2θ) ít nhất là khoảng 5,6, khoảng 11,3, khoảng 13,2, khoảng 15,9, khoảng 16,9, khoảng 18,8, khoảng 22,7, và khoảng 24,2 độ;

[16] tinh thể theo mục bất kỳ trong số các mục từ [3] hoặc [13] đến [15] nêu trên, có, trong phổ nhiễu xạ bột tia X, các đỉnh nhiễu xạ ở các góc nhiễu xạ (2θ) là khoảng 5,6, khoảng 7,0, khoảng 7,9, khoảng 11,3, khoảng 12,3, khoảng 13,2, khoảng 13,9, khoảng 15,9, khoảng 16,9, khoảng 17,4, khoảng 17,9, khoảng 18,4, khoảng 18,8, khoảng 19,4, khoảng 19,9, khoảng 20,4, khoảng 21,0, khoảng 21,2, khoảng 21,9, khoảng 22,7, khoảng 23,2, khoảng 23,4, khoảng 24,2, khoảng 25,2, khoảng 26,5, khoảng 27,5, khoảng 29,1, khoảng 29,8, khoảng 30,5, và khoảng 34,1 độ;

[17] tinh thể theo mục bất kỳ trong số các mục từ [3] hoặc [13] đến [16] nêu trên, đặc trưng bởi biểu đồ phổ nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trong Fig.9;

[18] tinh thể theo mục bất kỳ trong số các mục từ [3] hoặc [13] đến [17] nêu trên, có đỉnh thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu là khoảng 154°C hoặc nhiệt độ đỉnh là khoảng 158°C ở phép đo nhiệt lượng quét vi sai;

[19] tinh thể theo mục bất kỳ trong số các mục từ [3] hoặc [13] đến [18] nêu trên, đặc trưng bởi biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai được thể hiện trong Fig.10;

[20] hợp chất theo mục [1] nêu trên, trong đó muối là muối mono-tryptophan;

[21] hợp chất theo mục [20] nêu trên, mà ở dạng tinh thể;

[22] tinh thể theo mục [21] nêu trên, có, trong phổ nhiễu xạ bột tia X, ít nhất hai hoặc lớn hơn các đỉnh nhiễu xạ ở các góc nhiễu xạ (2θ) được chọn từ khoảng 8,0, khoảng

9,7, khoảng 16,0, khoảng 17,0, khoảng 18,9, khoảng 19,1, khoảng 22,2, và khoảng 24,6 độ;

[23] tinh thể theo mục [21] hoặc [22] nêu trên, có, trong phổ nhiễu xạ bột tia X, các đỉnh nhiễu xạ ở các góc nhiễu xạ (2θ) ít nhất là khoảng 8,0, khoảng 9,7, khoảng 16,0, khoảng 17,0, khoảng 18,9, khoảng 19,1, khoảng 22,2, và khoảng 24,6 độ;

[24] tinh thể theo mục bất kỳ trong số các mục từ [21] đến [23] nêu trên, có, trong phổ nhiễu xạ bột tia X, các đỉnh nhiễu xạ ở các góc nhiễu xạ (2θ) ở khoảng 8,0, khoảng 9,7, khoảng 12,8, khoảng 15,6, khoảng 16,0, khoảng 16,6, khoảng 17,0, khoảng 17,3, khoảng 17,6, khoảng 18,2, khoảng 18,6, khoảng 18,9, khoảng 19,1, khoảng 19,6, khoảng 20,9, khoảng 21,3, khoảng 21,7, khoảng 21,9, khoảng 22,2, khoảng 22,6, khoảng 23,4, khoảng 23,8, khoảng 24,6, khoảng 25,3, khoảng 25,7, khoảng 26,2, khoảng 26,6, khoảng 27,1, khoảng 27,4, khoảng 27,9, khoảng 28,2, khoảng 28,7, khoảng 29,1, khoảng 29,9, khoảng 30,2, khoảng 30,9, khoảng 32,0, khoảng 32,2, khoảng 32,5, khoảng 33,1, khoảng 34,1, khoảng 34,5, và khoảng 34,8 độ;

[25] tinh thể theo mục bất kỳ trong số các mục từ [21] đến [24] nêu trên, đặc trưng bởi biểu đồ phổ nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trong Fig.15;

[26] tinh thể theo mục bất kỳ trong số các mục từ [21] đến [25] nêu trên, có đỉnh thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu là khoảng 178°C hoặc nhiệt độ đỉnh là khoảng 183°C ở phép đo nhiệt lượng quét vi sai;

[27] tinh thể theo mục bất kỳ trong số các mục từ [21] đến [26] nêu trên, có đỉnh tỏa nhiệt với nhiệt độ bắt đầu là khoảng 185°C hoặc nhiệt độ đỉnh là khoảng 187°C ở phép đo nhiệt lượng quét vi sai;

[28] tinh thể theo mục bất kỳ trong số các mục từ [21] đến [27] nêu trên, đặc trưng bởi biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai được thể hiện trong Fig.16;

[29] hợp chất theo mục [1] nêu trên, trong đó muối là hemisuccinat;

[30] hợp chất theo mục [29] nêu trên, mà ở dạng tinh thể;

[31] tinh thể theo mục [30] nêu trên, có, trong phổ nhiễu xạ bột tia X, ít nhất hai hoặc lớn hơn các đỉnh nhiễu xạ ở các góc nhiễu xạ (2θ) được chọn từ khoảng 6,4, khoảng

6,9, khoảng 12,9, khoảng 13,8, khoảng 17,2, khoảng 18,1, khoảng 19,3, khoảng 23,9, và khoảng 24,3 độ;

[32] tinh thể theo mục [30] hoặc [31] nêu trên, có, trong phổ nhiễu xạ bột tia X, các đỉnh nhiễu xạ ở các góc nhiễu xạ (2θ) ít nhất là khoảng 6,4, khoảng 6,9, khoảng 12,9, khoảng 13,8, khoảng 17,2, khoảng 18,1, khoảng 19,3, khoảng 23,9, và khoảng 24,3 độ;

[33] tinh thể theo mục bất kỳ trong số các mục từ [30] đến [32] nêu trên, có, trong phổ nhiễu xạ bột tia X, các đỉnh nhiễu xạ ở các góc nhiễu xạ (2θ) ở khoảng 6,1, khoảng 6,4, khoảng 6,9, khoảng 12,9, khoảng 13,8, khoảng 16,6, khoảng 17,2, khoảng 18,1, khoảng 18,3, khoảng 18,7, khoảng 19,3, khoảng 19,9, khoảng 20,5, khoảng 20,7, khoảng 21,0, khoảng 21,4, khoảng 21,9, khoảng 22,1, khoảng 22,7, khoảng 23,0, khoảng 23,6, khoảng 23,9, khoảng 24,3, khoảng 24,6, khoảng 25,2, khoảng 25,8, khoảng 26,0, khoảng 27,4, khoảng 27,5, khoảng 27,8, khoảng 28,7, khoảng 29,5, khoảng 30,2, khoảng 30,5, khoảng 30,8, khoảng 31,3, khoảng 31,7, khoảng 32,3, khoảng 32,5, khoảng 33,8, khoảng 34,1, khoảng 34,5, và khoảng 34,9 độ;

[34] tinh thể theo mục bất kỳ trong số các mục từ [30] đến [33] nêu trên, đặc trưng bởi biểu đồ phổ nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trong Fig.17;

[35] tinh thể theo mục bất kỳ trong số các mục từ [30] đến [34] nêu trên, có đỉnh thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu là khoảng 111°C hoặc nhiệt độ đỉnh là khoảng 114°C ở phép đo nhiệt lượng quét vi sai;

[36] tinh thể theo mục bất kỳ trong số các mục từ [30] đến [35] nêu trên, có đỉnh thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu là khoảng 137°C hoặc nhiệt độ đỉnh là khoảng 140°C ở phép đo nhiệt lượng quét vi sai;

[37] tinh thể theo mục bất kỳ trong số các mục từ [30] đến [36] nêu trên, đặc trưng bởi biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai được thể hiện trong Fig.18;

[38] tinh thể của axit 1-[[[(3S)-3-metyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphthalen-2-yl]metyl]azetidin-3-carboxylic,

[39] tinh thể theo mục [38] nêu trên, có, trong phổ nhiễu xạ bột tia X, ít nhất hai hoặc lớn hơn các đỉnh nhiễu xạ ở các góc nhiễu xạ (2θ) được chọn từ khoảng 6,5, khoảng

7,8, khoảng 8,6, khoảng 11,6, khoảng 15,2, khoảng 17,0, khoảng 18,8, khoảng 21,1, khoảng 22,8, khoảng 23,3, và khoảng 24,9 độ;

[40] tinh thể theo mục [38] hoặc [39] nêu trên, có, trong phổ nhiễu xạ bột tia X, các đỉnh nhiễu xạ ở các góc nhiễu xạ (2θ) ít nhất là khoảng 6,5, khoảng 7,8, khoảng 8,6, và khoảng 11,6 độ;

[41] tinh thể theo mục bất kỳ trong số các mục từ [38] đến [40] nêu trên, có, trong phổ nhiễu xạ bột tia X, các đỉnh nhiễu xạ ở các góc nhiễu xạ (2θ) ít nhất là khoảng 11,6, khoảng 15,2, khoảng 17,0, khoảng 18,8, khoảng 21,1, khoảng 22,8, khoảng 23,3, và khoảng 24,9 độ;

[42] tinh thể theo mục bất kỳ trong số các mục từ [39] đến [41] nêu trên, có, trong phổ nhiễu xạ bột tia X, không có đỉnh nhiễu xạ ở các góc nhiễu xạ (2θ) ở khoảng 5,8 độ và khoảng 19,9 độ;

[43] tinh thể theo mục bất kỳ trong số các mục từ [38] đến [42] nêu trên, có, trong phổ nhiễu xạ bột tia X, các đỉnh nhiễu xạ ở các góc nhiễu xạ (2θ) ở khoảng 6,5, khoảng 7,8, khoảng 8,6, khoảng 11,6, khoảng 13,0, khoảng 13,1, khoảng 15,2, khoảng 15,8, khoảng 17,0, khoảng 17,3, khoảng 18,8, khoảng 18,9, khoảng 19,3, khoảng 20,9, khoảng 21,1, khoảng 21,3, khoảng 22,8, khoảng 23,3, khoảng 23,6, khoảng 23,8, khoảng 24,0, khoảng 24,9, khoảng 25,8, khoảng 26,4, khoảng 27,1, khoảng 27,9, khoảng 29,8, khoảng 30,4, khoảng 30,7, khoảng 31,6, khoảng 32,0, và khoảng 34,0 độ;

[44] tinh thể theo mục bất kỳ trong số các mục từ [38] đến [43] nêu trên, đặc trưng bởi biểu đồ phổ nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trong Fig.1;

[45] tinh thể theo mục bất kỳ trong số các mục từ [38] đến [44] nêu trên, có đỉnh thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu là khoảng 128°C hoặc nhiệt độ đỉnh là khoảng 133°C ở phép đo nhiệt lượng quét vi sai;

[46] tinh thể theo mục bất kỳ trong số các mục từ [38] đến [45] nêu trên, đặc trưng bởi biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai được thể hiện trong Fig.2;

[47] được phẩm chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [46] nêu trên và chất mang dược dụng;

[48] dược phẩm theo mục [47] nêu trên, mà là tác nhân phòng ngừa và/hoặc điều trị đối với bệnh qua trung gian S1P₅;

[49] dược phẩm theo mục [48] nêu trên, trong đó bệnh qua trung gian S1P₅ là bệnh thoái hóa thần kinh;

[50] dược phẩm theo mục [49] nêu trên, trong đó bệnh thoái hóa thần kinh là bệnh teo đa hệ thống hoặc bệnh Parkinson;

[51] tác nhân phòng ngừa và/hoặc điều trị đối với bệnh qua trung gian S1P₅, chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [46] nêu trên;

[52] phương pháp phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh qua trung gian S1P₅, bao gồm việc dùng lượng hiệu quả của hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [46] nêu trên cho động vật có vú;

[53] hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [46] nêu trên để sử dụng trong phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh qua trung gian S1P₅; và

[54] sử dụng hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [46] nêu trên để sản xuất tác nhân phòng ngừa và/hoặc điều trị đối với bệnh qua trung gian S1P₅.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết với sự tham chiếu đến các Ví dụ, nhưng sáng chế không bị giới hạn ở đó.

Các dung môi trong ngoặc đơn được thể hiện trong phần tách sắc ký và TLC cho biết các dung môi rửa giải đã được sử dụng hoặc các dung môi phát triển, và tỷ lệ thể hiện tỷ lệ thể tích.

Dung môi trong ngoặc đơn được thể hiện trong phần NMR cho biết dung môi đã được sử dụng trong phép đo.

Tên hợp chất được sử dụng trong bản mô tả này thường được sử dụng ở chương trình máy tính ACD/Name (nhãn hiệu đã được bảo hộ) của Advanced Chemistry Development, Lexichem Toolkit 1,4,2 của Phần mềm Khoa học OpenEye, hoặc ChemDraw (nhãn hiệu đã được bảo hộ) Ultra của PerkinElmer, mà thực hiện việc đặt tên theo các quy tắc IUPAC, hoặc được đặt trên theo danh pháp IUPAC.

LCMS được thực hiện bằng cách sử dụng hệ Waters i-lớp trong các điều kiện sau đây.

Cột: YMC Triart C₁₈ 2,0 mm × 30 mm, 1,9 µm;

Tốc độ dòng: 1,0 mL/phút;

Nhiệt độ: 30°C;

Pha di động A: dung dịch nước axit 0,1% trifloaxetic (TFA);

Pha di động B: dung dịch 0,1% TFA axetonitril:

Gradient (tỷ lệ của pha di động (A) và pha di động (B) được mô tả):

0 đến 0,10 phút: (95% : 5%); 0,10 đến 1,20 phút: từ (95% : 5%) đến (5% : 95%);
1,20 đến 1,50 phút: (5% : 95%).

Phổ nhiễu xạ bột tia X được đo trong điều kiện bất kỳ trong số các điều kiện sau đây.

Điều kiện 1

Thiết bị: SmartLab được sản xuất bởi Rigaku Corporation

Đích: Cu

Điện áp: 45 kV

Cường độ dòng điện: 200 mA

Tốc độ quét: 30 độ/phút

Điều kiện 2

Thiết bị: SmartLab được sản xuất bởi Rigaku Corporation

Đích: Cu

Điện áp: 45 kV

Cường độ dòng điện: 200 mA

Tốc độ quét: 10 độ/phút

Phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) được thực hiện trong điều kiện bất kỳ trong số các điều kiện sau đây.

Điều kiện 1

Thiết bị: Discovery DSC được sản xuất bởi TA Instruments

Ô mẫu: chảo nhôm

Tốc độ dòng khí nitơ: 40 mL/phút

Điều kiện 2

Thiết bị: TGA/DSC 3+ được sản xuất bởi Mettler Toledo

Ô mẫu: chảo nhôm

Tốc độ dòng khí nitơ: 40 mL/phút

Điều kiện 3

Thiết bị: DSC822e được sản xuất bởi Mettler Toledo

Ô mẫu: chảo nhôm

Tốc độ dòng khí nitơ: 40 mL/phút

Nhiều xạ tia X đơn được đo trong các điều kiện sau đây.

Điều kiện 1

Thiết bị: SuperNova được sản xuất bởi Rigaku Corporation

Đích: CuK α ($\lambda = 1,54184 \text{ \AA}$)

Điện áp: 50 kV

Cường độ dòng điện: 0,8 mA

Chiều rộng quét: 1°

Nhiệt độ: 100 K

Điều kiện 2

Thiết bị: SuperNova được sản xuất bởi Rigaku Corporation

Đích: CuK α ($\lambda = 1,54184 \text{ \AA}$)

Điện áp: 50 kV

Cường độ dòng điện: 0,8 mA

Chiều rộng quét: 1°

Nhiệt độ: 297 K

Ví dụ 1: 6-Metoxi-3-metyl-3,4-dihydronaphtalen-2-carbaldehyt

Bổ sung natri borohydrua (398 mg) ở 0°C được bổ sung vào dung dịch chứa 6-metoxi-3-metyl-3,4-dihydronaphtalen-1(2H)-on (số đăng ký CAS: 5563-21-3) (1 g) trong metanol (100 mL). Dung dịch phản ứng được làm nóng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 giờ, sau đó dung dịch nước amoni clorua được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, và làm khô qua natri sulfat khan, và sau đó dung môi được chưng cất. Phần cặn thu được được tinh chế mạnh bằng sắc ký cột silica gel (hexan : etyl axetat = 10 : 1), và được sử dụng như cũ cho phản ứng tiếp theo. Phospho oxyclorea (2,2 g) được bổ sung vào dung dịch N,N-dimetylformamit (DMF) (100 mL) của sản phẩm tinh chế thô thu được. Dung dịch phản ứng được làm nóng đến 60°C và khuấy trong 8 giờ. Sau đó, dung dịch phản ứng được rót vào nước đá và khuấy trong 5 phút, và sau lớp hữu cơ được tách ra. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa và làm khô qua natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan : etyl axetat = 10 : 1 $\rightarrow$ 5 : 1) để thu hợp chất nêu ở tiêu đề (299 mg) có các trị số tính chất vật lý sau đây.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 9,57, 7,30-7,24, 6,82-6,78, 3,85, 3,08, 2,65, 0,92.

Ví dụ 2: 6-Hydroxy-3-metyl-3,4-dihydronaphtalen-2-carbaldehyt

Boron tribromide (815 mg) được bổ sung từng giọt ở 0°C vào dung dịch chứa hợp chất (299 mg) được sản xuất ở Ví dụ 1 trong diclometan (DCM) (100 mL). Sau khi khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 3 giờ, dung dịch phản ứng được rót vào nước đá và khuấy trong 5 phút, và sau đó lớp hữu cơ được tách ra. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa và làm khô qua natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất. Phần cặn thu

được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan : etyl axetat = 5 : 1) để thu hợp chất nêu ở tiêu đề (200 mg) có các trị số tính chất vật lý sau đây.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 9,57, 7,18, 6,72, 3,08, 2,60, 0,94.

Ví dụ 3: (R)-6-Hydroxy-3-metyl-3,4-dihydronaphtalen-2-carbaldehyt

Hợp chất sản xuất ở Ví dụ 2 được phân giải quang học bằng cách sử dụng HPLC (cột được sử dụng: Daicel Corporation CHIRALCEL OJ-H (4,6 mm I.D. $\times$ 250 mmL), pha di động: hexan thông thường : 2-propanol = 80 : 20, tốc độ dòng: 1 mL/phút, nhiệt độ: 40°C, bước sóng: 245 nm), nhờ đó hợp chất nêu ở tiêu đề đã thu được ở đỉnh thứ nhất (thời gian lưu: khoảng 6,9 phút).

Ví dụ 3(1): (S)-6-Hydroxy-3-metyl-3,4-dihydronaphtalen-2-carbaldehyt

Bằng cách phân giải quang học ở Ví dụ 3, hợp chất nêu ở tiêu đề đã thu được ở đỉnh thứ hai (thời gian lưu: khoảng 8,1 phút).

Ví dụ 4: (S)-Metyl 1-((6-hydroxy-3-metyl-3,4-dihydronaphtalen-2-yl)metyl)azetidin-3-carboxylat

Bổ sung metyl azetidin-3-carboxylat hydroclorua (5,24 g) (số đăng ký CAS: 100202-39-9) và diisopropyletylamin (6,00 mL) vào dung dịch chứa hợp chất (5,00 g) được sản xuất ở Ví dụ 3(1) trong DCM (265 mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau khi làm mát bằng đá, natri triaxetoxymetaphorua (7,32 g) được bổ sung vào chất lỏng phản ứng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Chất lỏng phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Amino silica gel, hexan : etyl axetat = 50 : 50 $\rightarrow$ 0 : 100) để thu hợp chất nêu ở tiêu đề (6,00 g) có các trị số tính chất vật lý sau đây.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6,88, 6,63-6,56, 6,21, 3,71, 3,64-3,51, 3,42-3,22, 3,03, 2,94, 2,49, 2,37, 0,92;

LCMS: thời gian lưu 0,61 phút.

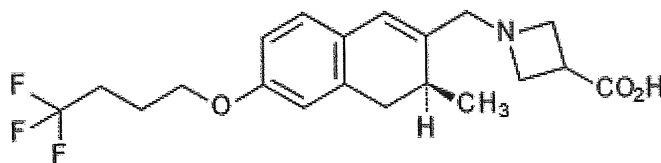
Ví dụ 5: Metyl 1-[(3S)-3-metyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl]metyl]azetidin-3-carboxylat

Bổ sung dung dịch toluene (0,97 mL) chứa 4,4,4-triflobutanol (273 mg), triphenylphosphin (559 mg) và 2,2 mol/L diethyl azodicarboxylate vào dung dịch tetrahydrofuran (THF) (5,0 mL) chứa hợp chất (511 mg) được sản xuất ở Ví dụ 4, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Chất lỏng phản ứng được cô đặc, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Amino silica gel, hexan : etyl axetat = 90 : 10 → 80 : 20) để thu hợp chất nêu ở tiêu đề (312 mg) có các trị số tính chất vật lý sau đây.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6,93, 6,69-6,61, 6,22, 3,99, 3,71, 3,65-3,50, 3,42-3,21, 3,02, 2,96, 2,52, 2,44-2,21, 2,10-1,96, 0,92;

LCMS: thời gian lưu 0,90 phút.

Ví dụ 6: axit 1-[[$(3S)$ -3-metyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl]metyl]azetidin-3-carboxylic



Dung dịch nước natri hydroxit 2N (4,5 mL) được bổ sung vào dung dịch metanol (3,0 mL) chứa hợp chất (1,20 g) được sản xuất ở Ví dụ 5, và chất lỏng phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Dung dịch nước axit hydrochloric 1N (9,0 mL) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được cô đặc trong áp suất giảm, sau đó phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Diol silica gel, DCM : MeOH = 10 : 0 → 5 : 5), và được tinh chế tiếp bằng sắc ký cột silica gel (ODS, H_2O : CH_3CN = 10 : 0 → 50 : 50) để thu hợp chất nêu ở tiêu đề (846 mg) có các trị số tính chất vật lý sau đây.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 6,95, 6,71, 6,68, 6,20, 3,98, 3,46-3,36, 3,24-3,12, 2,96, 2,82, 2,49, 2,39, 2,31, 1,89, 0,83;

LCMS: thời gian lưu 0,85 phút.

Ngẫu nhiên, Ví dụ 6 theo sáng chế là hợp chất giống với Ví dụ 15 (34) của Tài liệu sáng chế 3, và hợp chất của Ví dụ 6 theo sáng chế thu được bằng phương pháp được mô tả trong Tài liệu sáng chế 3 hoặc phương pháp được mô tả trong các Ví dụ 1 đến 6 theo sáng chế là chất vô định hình.

Ví dụ 7: Tinh thể của axit 1-[[[(3S)-3-metyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl]metyl]azetidin-3-carboxylic (tinh thể D)

Hợp chất (250 mg) được sản xuất ở Ví dụ 6 được hòa tan bằng cách bổ sung metanol ở nhiệt độ trong phòng, và thể tích được điều chỉnh đến thể tích không đổi là 5 mL. 200 μ L dung dịch này được phân phối vào ống nghiệm, và cô đặc trong áp suất giảm ở 35°C, sau đó axeton (50 μ L) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 tuần. Chất kết tủa trong ống nghiệm được làm khô trong áp suất giảm ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ để thu hợp chất nêu ở tiêu đề là chất rắn kết tinh màu trắng có các trị số tính chất vật lý sau đây.

Biểu đồ phổ nhiễu xạ bột tia X và biểu đồ DSC của tinh thể được đo trong các điều kiện sau đây là được thể hiện trong Fig.1 và Fig.2, một cách lần lượt.

(1) Phổ nhiễu xạ bột tia X

Điều kiện đo: Điều kiện 1

Kết quả của các góc nhiễu xạ (2θ) (độ) và các cường độ tương đối (%) thu được bởi phương pháp phổ nhiễu xạ bột tia X sử dụng tia Cu-K α là được thể hiện trong Bảng 1.

[Bảng 1]

Góc nhiễu xạ (2θ) (độ)	Cường độ tương đối (%)	Góc nhiễu xạ (2θ) (độ)	Cường độ tương đối (%)
6,5	8	22,8	47
7,8	5	23,3	100
8,6	9	23,6	13
11,6	27	23,8	15
13,0	8	24,0	9
13,1	7	24,9	36
15,2	31	25,8	5
15,8	5	26,4	15
17,0	31	27,1	5
17,3	21	27,9	3
18,8	39	29,8	9
18,9	30	30,4	4
19,3	12	30,7	7
20,9	9	31,6	6
21,1	31	32,0	4
21,3	16	34,0	6

(2) Phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC)

Điều kiện đo: Điều kiện 1

Lượng mẫu: 1,2 mg

Tốc độ làm nóng: 10°C/phút (20 đến 180°C)

Đỉnh thu nhiệt: nhiệt độ bắt đầu là khoảng 128°C, nhiệt độ đỉnh là khoảng 133°C

Ví dụ 8: Tinh thể của hydrat của axit 1-[[[(3S)-3-metyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl]metyl]azetidin-3-carboxylic (tinh thể B)

Hợp chất (250 mg) được sản xuất ở Ví dụ 6 được hòa tan bằng cách bổ sung metanol ở nhiệt độ trong phòng, và thể tích được điều chỉnh đến thể tích không đổi là 5 mL. 200 µL dung dịch này được phân phối vào ống nghiệm, và cô đặc trong áp suất giảm ở 35°C, sau đó dung dịch nước axeton 97% (20 µL) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 ngày. Chất kết tủa trong ống nghiệm

được làm khô trong áp suất giảm ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ để thu hợp chất nêu ở tiêu đề là chất rắn kết tinh màu trắng có các trị số tính chất vật lý sau đây.

Biểu đồ phổ nhiễu xạ bột tia X, biểu đồ DSC, và biểu đồ đo nhiệt trọng lượng (thermogravimetric - TG) của tinh thể được đo trong các điều kiện sau đây là được thể hiện trong Fig.3, Fig.4, và Fig.21, một cách lần lượt.

(1) Phổ nhiễu xạ bột tia X

Điều kiện đo: Điều kiện 1

Các kết quả của các góc nhiễu xạ (2θ) (độ) và các cường độ tương đối (%) thu được bởi phương pháp phổ nhiễu xạ bột tia X sử dụng tia Cu-K α là được thể hiện trong Bảng 2.

[Bảng 2]

Góc nhiễu xạ (2θ) (độ)	Cường độ tương đối (%)	Góc nhiễu xạ (2θ) (độ)	Cường độ tương đối (%)
10,3	76	23,1	25
10,7	10	23,4	40
11,9	8	23,6	23
13,0	21	24,4	43
13,6	41	25,3	21
14,9	63	25,5	13
15,3	21	27,0	19
15,8	42	27,6	10
16,6	14	27,9	8
17,9	71	28,6	11
18,1	100	29,6	14
18,6	62	30,0	8
19,5	45	30,4	8
19,9	21	31,1	8
20,7	37	31,5	6
20,9	31	32,2	7
21,4	31	33,9	9
22,1	48	34,8	7
22,6	69		

(2) Phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC)

Điều kiện đo: Điều kiện 1

Lượng mẫu: 1,0 mg

Tốc độ làm nóng: 10°C/phút (20 đến 180°C)

Đỉnh thu nhiệt thứ nhất: nhiệt độ bắt đầu là khoảng 80°C, nhiệt độ đỉnh là khoảng 97°C

Đỉnh thu nhiệt thứ hai: nhiệt độ bắt đầu là khoảng 110°C, nhiệt độ đỉnh là khoảng 112°C

(3) Phép đo nhiệt trọng lượng (TG)

Thiết bị: TGA/DSC 3+ được sản xuất bởi Mettler Toledo

Lượng mẫu: 2,1 mg

Ô mẫu: chảo nhôm

Tốc độ dòng khí nitơ: 40 mL/phút

Tốc độ làm nóng: 10°C/phút (25 to 180°C)

Tổn thất trọng lượng là khoảng 3,1% được thể hiện từ khoảng nhiệt độ trong phòng đến khoảng 100°C.

Ví dụ 9: Tinh thể của monobenzoat của axit 1-[[[(3S)-3-metyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl]metyl]azetidin-3-carboxylic (tinh thể A)

Hỗn hợp chứa hợp chất (1,5 g) được sản xuất ở Ví dụ 7 và axit benzoic (0,48 g) được hòa tan bằng cách bổ sung metanol (7,5 mL) ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó hỗn hợp được cô đặc trong áp suất giảm ở 35°C. Axetonitril (3,0 mL) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Các tinh thể lơ lửng được thu lại bằng cách lọc và làm khô ở 40°C trong áp suất giảm qua đêm để thu 1,86 g hợp chất nêu ở tiêu đề là chất rắn kết tinh màu trắng có các trị số tính chất vật lý sau đây.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7,95, 7,62, 7,50, 6,97, 6,73-6,67, 6,21, 4,00, 3,44-3,37, 3,25-3,12, 2,95, 2,84, 2,45-2,31, 1,95-1,88, 0,85.

Biểu đồ phổ nhiễu xạ bột tia X và biểu đồ DSC của tinh thể được đo trong các điều kiện sau đây là được thể hiện trong Fig.5 và Fig.6, một cách lần lượt.

(1) Phổ nhiễu xạ bột tia X

Điều kiện đo: Điều kiện 1

Các kết quả của các góc nhiễu xạ (2θ) (độ) và các cường độ tương đối (%) thu được bởi phương pháp phổ nhiễu xạ bột tia X sử dụng tia Cu-K α là được thể hiện trong Bảng 3.

[Bảng 3]

Góc nhiễu xạ (2θ) (độ)	Cường độ tương đối (%)	Góc nhiễu xạ (2θ) (độ)	Cường độ tương đối (%)
9,6	9	22,1	71
11,0	12	22,3	12
11,5	46	23,1	20
14,1	9	24,1	59
14,7	13	24,5	14
16,1	17	25,0	9
16,3	21	25,4	38
16,7	11	26,2	10
17,1	42	26,8	16
17,8	49	27,1	13
18,0	72	27,3	33
18,2	58	28,0	10
18,4	70	28,3	13
18,6	35	28,7	9
19,3	100	29,5	9
19,6	22	29,9	7
20,1	49	30,9	19
20,4	63	31,6	10
21,0	27	32,5	12
21,3	16	33,3	10
21,9	65	34,5	9

(2) Phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC)

Điều kiện đo: Điều kiện 2

Lượng mẫu: 1,8 mg

Tốc độ làm nóng: 10°C/phút (25 đến 180°C)

Đỉnh thu nhiệt: nhiệt độ bắt đầu là khoảng 137°C, nhiệt độ đỉnh là khoảng 139°C

Ví dụ 10: Tinh thể của mono(4-hydroxybenzoat) của axit 1-[[[(3S)-3-metyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl]metyl]azetidin-3-carboxylic (tinh thể A)

Axetonitril (30 mL) được bổ sung vào hỗn hợp chứa hợp chất (3,0 g) được sản xuất ở Ví dụ 7 và axit 4-hydroxybenzoic (1,08 g) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy qua đêm. Sau đó, các tinh thể lơ lửng được thu lại bằng cách lọc và làm khô ở 50°C trong áp suất giảm trong 3 giờ để thu 4,0 g hợp chất nêu ở tiêu đề là chất rắn kết tinh màu trắng có các trị số tính chất vật lý sau đây.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 12,76-12,01, 10,46-10,00, 7,78, 6,97, 6,81, 6,75-6,65, 6,21, 4,04-3,95, 3,45-3,33, 3,25-3,09, 2,94, 2,84, 2,48-2,27, 1,96-1,85, 0,84.

Biểu đồ phổ nhiễu xạ bột tia X và biểu đồ DSC của tinh thể được đo trong các điều kiện sau đây là được thể hiện trong Fig.7 và Fig.8, một cách lần lượt.

(1) Phổ nhiễu xạ bột tia X

Điều kiện đo: Điều kiện 1

Các kết quả của các góc nhiễu xạ (2θ) (độ) và các cường độ tương đối (%) thu được bởi phương pháp phổ nhiễu xạ bột tia X sử dụng tia Cu-Kα là được thể hiện trong Bảng 4.

[Bảng 4]

Góc nhiễu xạ (2 θ) (độ)	Cường độ tương đối (%)	Góc nhiễu xạ (2 θ) (độ)	Cường độ tương đối (%)
5,4	23	21,8	21
6,9	30	22,7	39
10,3	10	23,6	15
12,8	9	24,7	28
13,9	21	25,4	9
15,0	9	25,8	9
15,3	9	26,3	10
15,9	32	26,7	9
16,6	34	27,6	21
16,8	30	27,8	20
18,1	50	30,3	10
19,4	68	33,4	12
19,8	100	34,2	9
20,9	86		

(2) Phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC)

Điều kiện đo: Điều kiện 2

Lượng mẫu: 2,1 mg

Tốc độ làm nóng: 10°C/phút (25 đến 180°C)

Đỉnh thu nhiệt: nhiệt độ bắt đầu là khoảng 150°C, nhiệt độ đỉnh là khoảng 153°C

Ví dụ 11: Tinh thể của mono(4-hydroxybenzoat) của axit 1-[[[(3S)-3-metyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl]metyl]azetidin-3-carboxylic (tinh thể B)

Metanol (300 μ L) và nước cất (30 μ L) được bổ sung vào hỗn hợp chứa hợp chất (150 mg) được sản xuất ở Ví dụ 7 và axit 4-hydroxybenzoic (54 mg) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy qua đêm. Sau đó, huyền phù được cô đặc và làm khô trong áp suất giảm để thu 204 mg của hợp chất nêu ở tiêu đề là chất rắn kết tinh màu trắng có các trị số tính chất vật lý sau đây.

Biểu đồ phổ nhiễu xạ bột tia X và biểu đồ DSC của tinh thể được đo trong các điều kiện sau đây là được thể hiện trong Fig.9 và Fig.10, một cách lần lượt.

(1) Phổ nhiễu xạ bột tia X

Điều kiện đo: Điều kiện 2

Các kết quả của các góc nhiễu xạ (2θ) (độ) và các cường độ tương đối (%) thu được bởi phương pháp phổ nhiễu xạ bột tia X sử dụng tia Cu-K α là được thể hiện trong Bảng 5.

[Bảng 5]

Góc nhiễu xạ (2θ) (độ)	Cường độ tương đối (%)	Góc nhiễu xạ (2θ) (độ)	Cường độ tương đối (%)
5,6	39	20,4	8
7,0	6	21,0	23
7,9	5	21,2	16
11,3	28	21,9	5
12,3	3	22,7	39
13,2	15	23,2	11
13,9	4	23,4	20
15,9	21	24,2	69
16,9	37	25,2	11
17,4	6	26,5	4
17,9	15	27,5	13
18,4	25	29,1	3
18,8	100	29,8	9
19,4	8	30,5	5
19,9	11	34,1	75,

(2) Phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC)

Điều kiện đo: Điều kiện 2

Lượng mẫu: 3,0 mg

Tốc độ làm nóng: 10°C/phút (25 đến 180°C)

Đỉnh thu nhiệt: nhiệt độ bắt đầu là khoảng 154°C, nhiệt độ đỉnh là khoảng 158°C

Ví dụ 12: Tinh thể của hydrat của mono(4-hydroxybenzoat) của axit 1-[[[(3S)-3-methyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl]metyl]azetidin-3-carboxylic (tinh thể C)

Nước cất (30 mL) được bổ sung vào hỗn hợp chứa hợp chất (3,0 g) được sản xuất ở Ví dụ 7 và axit 4-hydroxybenzoic (1,08 g) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy qua đêm. Sau đó, các tinh thể lơ lửng được thu lại bằng cách lọc và làm khô ở nhiệt độ trong phòng trong áp suất giảm trong 3 giờ để thu 4,14 g hợp chất nêu ở tiêu đề là chất rắn kết tinh màu trắng có các trị số tính chất vật lý sau đây.

Biểu đồ phổ nhiễu xạ bột tia X, biểu đồ DSC, và biểu đồ TG của tinh thể được đo trong các điều kiện sau đây là được thể hiện trong Fig.11, Fig.12, và Fig.22, một cách lần lượt.

(1) Phổ nhiễu xạ bột tia X

Điều kiện đo: Điều kiện 1

Các kết quả của các góc nhiễu xạ (2θ) (độ) và các cường độ tương đối (%) thu được bởi phương pháp phổ nhiễu xạ bột tia X sử dụng tia Cu-K α là được thể hiện trong Bảng 6.

[Bảng 6]

Góc nhiễu xạ (2 θ) (độ)	Cường độ tương đối (%)	Góc nhiễu xạ (2 θ) (độ)	Cường độ tương đối (%)
5,0	32	21,2	17
8,6	6	21,5	25
10,1	5	21,8	17
10,3	6	22,2	8
12,3	35	22,5	40
14,1	6	23,5	23
14,4	43	23,9	76
15,0	49	24,8	73
15,1	16	25,4	16
16,0	58	26,1	9
16,7	50	27,2	7
17,4	43	28,6	6
18,4	7	28,9	24
19,1	45	29,2	23
19,7	9	29,4	9
20,3	100	30,3	5
20,8	48	34,9	6

(2) Phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC)

Điều kiện đo: Điều kiện 2

Lượng mẫu: 2,2 mg

Tốc độ làm nóng: 10°C/phút (25 đến 200°C)

Đỉnh thu nhiệt thứ nhất: nhiệt độ bắt đầu là khoảng 78°C, nhiệt độ đỉnh là khoảng 93°C

Đỉnh thu nhiệt thứ hai: nhiệt độ bắt đầu là khoảng 105°C, nhiệt độ đỉnh là khoảng 114°C

Đỉnh thu nhiệt thứ ba: nhiệt độ bắt đầu là khoảng 152°C, nhiệt độ đỉnh là khoảng 155°C

Đỉnh tỏa nhiệt thứ nhất: nhiệt độ bắt đầu là khoảng 114°C, nhiệt độ đỉnh là khoảng 120°C

Đỉnh tỏa nhiệt thứ hai: nhiệt độ bắt đầu là khoảng 159°C, nhiệt độ đỉnh là khoảng 165°C

(3) Phép đo nhiệt trọng lượng (TG)

Thiết bị: TGA/DSC 3+ được sản xuất bởi Mettler Toledo

Lượng mẫu: 2,2 mg

Ô mẫu: chảo nhôm

Tốc độ dòng khí nitơ: 40 mL/phút

Tốc độ làm nóng: 10°C/phút (25 đến 200°C)

Tổn thất trọng lượng là khoảng 3,1% được thể hiện từ khoảng nhiệt độ trong phòng đến khoảng 100°C.

Ví dụ 13: Tinh thể của hemisulfat của axit 1-[[[(3S)-3-metyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl]metyl]azetidin-3-carboxylic (tinh thể B)

1 mL metanol được bổ sung vào hợp chất (150 mg) được sản xuất ở Ví dụ 6, và hỗn hợp được khuấy. Trong bể đá, 0,39 mL của dung dịch nước axit sulfuric 0,5 mol/L được bổ sung từng giọt vào dung dịch này từng chút một, và hỗn hợp được khuấy trong 5 phút. Dung môi được chưng cất trong áp suất giảm và làm khô trong áp suất giảm ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Sau đó bổ sung 1,5 mL axetonitril, và hỗn hợp được chiếu xạ bằng sóng siêu âm và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 21 giờ. 1,0 mL axetonitril được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất rắn được thu lại bằng cách lọc và làm khô ở nhiệt độ trong phòng trong áp suất giảm để thu 114 mg hợp chất nêu ở tiêu đề là chất rắn kết tinh màu trắng có các trị số tính chất vật lý sau đây.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 13,38-12,76, 11,03-10,33, 7,06, 6,81-6,73, 6,53, 4,42-4,23, 4,22-4,11, 4,11-3,92, 3,91-3,78, 3,75-3,57, 2,92, 2,61-2,34, 1,98-1,87, 0,84.

Biểu đồ phổ nhiễu xạ bột tia X và biểu đồ DSC của tinh thể được đo trong các điều kiện sau đây là được thể hiện trong Fig.13 và Fig.14, một cách lần lượt.

(1) Phổ nhiễu xạ bột tia X

Điều kiện đo: Điều kiện 1

Các kết quả của các góc nhiễu xạ (2θ) (độ) và các cường độ tương đối (%) thu được bởi phương pháp phổ nhiễu xạ bột tia X sử dụng tia Cu-K α là được thể hiện trong Bảng 7.

[Bảng 7]

Góc nhiễu xạ (2θ) (độ)	Cường độ tương đối (%)	Góc nhiễu xạ (2θ) (độ)	Cường độ tương đối (%)
5,7	85	21,0	100
8,6	27	21,5	63
11,3	36	21,8	47
12,6	32	23,1	63
14,4	31	23,8	43
15,1	52	24,6	37
16,1	43	25,4	24
16,7	62	26,0	23
17,3	59	26,6	24
18,9	84	26,9	24
20,0	44	29,0	20
20,2	44		

(2) Phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC)

Điều kiện đo: Điều kiện 1

Lượng mẫu: 1,0 mg

Tốc độ làm nóng: 10°C/phút (25 đến 180°C)

Đỉnh thu nhiệt: nhiệt độ bắt đầu là khoảng 161°C, nhiệt độ đỉnh là khoảng 166°C

Ví dụ 14: Tinh thể của muối mono-tryptophan của axit 1-[[[(3S)-3-metyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphthalen-2-yl]metyl]azetidin-3-carboxylic (tinh thể A)

Dung môi được trộn chứa metanol (1,5 mL) và axetonitril (8,5 mL) được bổ sung vào hỗn hợp chứa hợp chất (0,99 g) được sản xuất ở Ví dụ 7 và tryptophan (0,53 g), và hỗn hợp được khuấy ở 55°C trong 3 ngày. Metanol (0,75 mL), axetonitril (4,25 mL) và nước cất (1 mL) được bổ sung thêm vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 15 phút. Các tinh thể lơ lửng được thu lại bằng cách lọc và làm khô trong áp suất giảm ở

nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước cất (7 mL) được bổ sung vào các tinh thể, và hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 1 ngày. Các tinh thể lơ lửng được thu lại bằng cách lọc và làm khô trong áp suất giảm ở nhiệt độ trong phòng trong 4 ngày để thu 1,40 g hợp chất nêu ở tiêu đề là chất rắn kết tinh màu trắng có các trị số tính chất vật lý sau đây.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 10,87, 7,55, 7,34, 7,19, 7,09-7,05, 7,00-6,96, 6,73-6,67, 6,21, 4,00, 3,43-3,11, 2,97-2,91, 2,87-2,81, 2,44-2,32, 1,95-1,88, 0,85.

Biểu đồ phổ nhiễu xạ bột tia X và biểu đồ DSC của tinh thể được đo trong các điều kiện sau đây là được thể hiện trong Fig.15 và Fig.16, một cách lần lượt.

(1) Phổ nhiễu xạ bột tia X

Điều kiện đo: Điều kiện 1

Các kết quả của các góc nhiễu xạ (2θ) (độ) và các cường độ tương đối (%) thu được bởi phương pháp phổ nhiễu xạ bột tia X sử dụng tia Cu-K α là được thể hiện trong Bảng 8.

[Bảng 8]

Góc nhiễu xạ (2 θ) (độ)	Cường độ tương đối (%)	Góc nhiễu xạ (2 θ) (độ)	Cường độ tương đối (%)
8,0	22	224,6	19
9,7	20	25,3	3
12,8	3	25,7	9
15,6	5	26,2	4
16,0	23	26,6	6
16,6	16	27,1	3
17,0	100	27,4	4
17,3	11	27,9	11
17,6	6	28,2	7
18,2	5	28,7	9
18,6	9	29,1	5
18,9	40	29,9	5
19,1	26	30,2	4
19,6	5	30,9	4
20,9	7	32,0	8
21,3	11	32,2	7
21,7	7	32,5	7
21,9	12	33,1	3
22,2	18	34,1	2
22,6	5	34,5	3
23,4	7	34,8	4
23,8	11		

(2) Phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC)

Điều kiện đo: Điều kiện 1

Lượng mẫu: 0,8 mg

Tốc độ làm nóng: 10°C/phút (20 đến 200°C)

Đỉnh thu nhiệt: nhiệt độ bắt đầu là khoảng 178°C, nhiệt độ đỉnh là khoảng 183°C

Đỉnh tỏa nhiệt: nhiệt độ bắt đầu là khoảng 185°C, nhiệt độ đỉnh là khoảng 187°C

Ví dụ 15: Tinh thể của hemisuccinat của axit 1-[[[(3S)-3-metyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl]metyl]azetidín-3-carboxylic (tinh thể A)

Hỗn hợp chứa hợp chất (1,0 g) được sản xuất ở Ví dụ 7 và axit succinic (0,32 g) được hòa tan trong isopropanol (7 mL) ở 70°C. Hỗn hợp được làm mát đến 25°C và khuấy trong 3 ngày. Các tinh thể đã được kết tủa được thu lại bằng cách lọc và làm khô ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển trong 40 phút để thu 1,0 g hợp chất nêu ở tiêu đề là chất rắn kết tinh màu trắng có các trị số tính chất vật lý sau đây.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 12,25, 6,97, 6,73-6,68, 6,22, 4,00, 3,44-3,39, 3,24-3,14, 2,97, 2,87-2,82, 2,44-2,32, 1,93-1,89, 0,85.

Biểu đồ phổ nhiễu xạ bột tia X và biểu đồ DSC của tinh thể được đo trong các điều kiện sau đây là được thể hiện trong Fig.17 và Fig.18, một cách lần lượt.

(1) Phổ nhiễu xạ bột tia X

Điều kiện đo: Điều kiện 1

Các kết quả của các góc nhiễu xạ (2θ) (độ) và các cường độ tương đối (%) thu được bởi phương pháp phổ nhiễu xạ bột tia X sử dụng tia Cu-K α là được thể hiện trong Bảng 9.

[Bảng 9]

Góc nhiễu xạ (2 θ) (độ)	Cường độ tương đối (%)	Góc nhiễu xạ (2 θ) (độ)	Cường độ tương đối (%)
6,1	5	24,3	51
6,4	17	24,6	22
6,9	14	25,2	7
12,9	49	25,8	16
13,8	19	26,0	7
16,6	23	27,4	9
17,2	41	27,5	8
18,1	100	27,8	15
18,3	24	28,7	5
18,7	17	29,5	3
19,3	43	30,2	4
19,9	30	30,5	4
20,5	7	30,8	3
20,7	10	31,3	6
21,0	6	31,7	3
21,4	16	32,3	3
21,9	5	32,5	4
22,1	7	33,8	5
22,7	23	34,1	4
23,0	8	34,5	5
23,6	16	34,9	4
23,9	76		

(2) Phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC)

Điều kiện đo: Điều kiện 1

Lượng mẫu: 0,8 mg

Tốc độ làm nóng: 10°C/phút (20 đến 180°C)

Đỉnh thu nhiệt thứ nhất: nhiệt độ bắt đầu là khoảng 111°C, nhiệt độ đỉnh là khoảng 114°C

Đỉnh thu nhiệt thứ hai: nhiệt độ bắt đầu là khoảng 137°C, nhiệt độ đỉnh là khoảng 140°C

Ví dụ 16: Tinh thể của hemiadipat của axit 1-[[[(3S)-3-metyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl]metyl]azetidin-3-carboxylic (tinh thể B)

Hỗn hợp chứa hợp chất (1,0 g) được sản xuất ở Ví dụ 7 và axit adipic (0,20 g) được hòa tan trong etanol (7 mL) ở 45°C. Hỗn hợp được làm mát đến 25°C, dietyl ete (60 mL) được bổ sung vào đó, hỗn hợp được khuấy trong 2 ngày, và các tinh thể lơ lửng được thu lại bằng cách lọc và làm khô trong áp suất giảm ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Axit adipic (0,084 g) và axeton (8 mL) được bổ sung thêm vào các tinh thể, và hỗn hợp được khuấy trong 6 ngày. Các tinh thể lơ lửng được thu lại bằng cách lọc và làm khô trong áp suất giảm ở nhiệt độ trong phòng qua đêm để thu 0,87 g hợp chất nêu ở tiêu đề là chất rắn kết tinh màu trắng có các trị số tính chất vật lý sau đây.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 12,16, 6,97, 6,73-6,67, 6,21, 4,00, 3,44-3,37, 3,24-3,12, 2,95, 2,87-2,82, 2,47-2,31, 2,23-2,18, 1,95-1,88, 1,54-1,46, 0,85.

Biểu đồ phổ nhiễu xạ bột tia X và biểu đồ DSC của tinh thể được đo trong các điều kiện sau đây là được thể hiện trong Fig.19 và Fig.20, một cách lần lượt.

(1) Phổ nhiễu xạ bột tia X

Điều kiện đo: Điều kiện 1

Các kết quả của các góc nhiễu xạ (2θ) (độ) và các cường độ tương đối (%) thu được bởi phương pháp phổ nhiễu xạ bột tia X sử dụng tia Cu-Kα là được thể hiện trong Bảng 10.

[Bảng 10]

Góc nhiễu xạ (2 θ) (độ)	Cường độ tương đối (%)	Góc nhiễu xạ (2 θ) (độ)	Cường độ tương đối (%)
5,8	10	23,3	14
6,4	8	23,4	17
7,0	17	23,6	13
8,6	31	24,2	49
10,8	13	24,7	15
11,6	4	25,2	13
12,8	5	25,5	11
13,1	5	25,9	6
13,2	6	26,4	21
14,1	8	26,7	6
15,5	17	27,0	11
15,9	33	27,3	7
17,4	100	27,8	8
17,7	11	28,2	7
18,6	56	28,4	11
19,4	21	28,9	5
19,6	5	29,3	16
20,3	11	29,7	7
20,4	13	30,0	10
20,7	20	30,2	6
21,1	12	31,3	7
21,4	30	32,0	7
21,7	10	32,3	11
21,9	15	33,0	16
22,3	31	33,6	5
22,5	32	34,5	5

(2) Phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC)

Điều kiện đo: Điều kiện 1

Lượng mẫu: 0,6 mg

Tốc độ làm nóng: 10°C/phút (20 đến 180°C)

Đỉnh thu nhiệt: nhiệt độ bắt đầu là khoảng 123°C, nhiệt độ đỉnh là khoảng 125°C

Ví dụ 17: Tinh thể của axit 1-[[[(3S)-3-metyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphthalen-2-yl]metyl]azetidin-3-carboxylic (tinh thể A)

Một phần của hợp chất được sản xuất ở Ví dụ 6 được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (ODS, H₂O : CH₃CN = 90 : 10 → 0 : 10). Sau đó, hỗn hợp được cô đặc và làm khô ở 40°C để thu 113 mg hợp chất nêu ở tiêu đề là chất rắn kết tinh màu trắng có các trị số tính chất vật lý sau đây.

Biểu đồ phổ nhiễu xạ bột tia X và biểu đồ DSC của tinh thể được đo trong các điều kiện sau đây là được thể hiện trong Fig.23 và Fig.24, một cách lần lượt.

(1) Phổ nhiễu xạ bột tia X

Điều kiện đo: Điều kiện 2

Các kết quả của các góc nhiễu xạ (2θ) (độ) và các cường độ tương đối (%) thu được bởi phương pháp phổ nhiễu xạ bột tia X sử dụng tia Cu-Kα là được thể hiện trong Bảng 14.

[Bảng 14]

Góc nhiễu xạ (2 θ) (độ)	Cường độ tương đối (%)	Góc nhiễu xạ (2 θ) (độ)	Cường độ tương đối (%)
5,8	24	19,3	85
6,4	21	20,1	63
7,9	17	20,6	84
8,9	20	21,3	38
9,6	18	22,0	64
10,0	13	22,8	92
11,2	13	23,6	44
13,3	16	23,9	39
13,9	18	24,7	29
14,6	33	25,3	35
14,9	35	26,3	28
15,4	39	26,9	27
15,9	98	28,4	41
16,5	54	28,7	28
17,0	100	29,5	25
17,6	64	30,6	21
17,9	69	31,4	19
18,4	73	32,0	20
18,6	78	32,8	20

(2) Phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC)

Điều kiện đo: Điều kiện 3

Lượng mẫu: 1,29 mg

Tốc độ làm nóng: 10°C/phút (5 đến 120°C)

Đỉnh thu nhiệt thứ nhất: đỉnh rộng từ khoảng 50°C đến khoảng 90°C

Đỉnh thu nhiệt thứ hai: nhiệt độ bắt đầu là khoảng 108°C, nhiệt độ đỉnh là khoảng 111°C

Ví dụ 18: Tinh thể hemi(4-hydroxybenzoat) của axit 1-[[[(3S)-3-metyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl]metyl]azetidin-3-carboxylic (tinh thể D)

88 μL DMSO và 112 mL nước được bổ sung vào 20 mg của hợp chất được sản xuất ở Ví dụ 11. Hỗn hợp được khuấy ở 40°C trong 1 tuần, và các tinh thể được thu lại bằng cách lọc để thu hợp chất nêu ở tiêu đề là chất rắn kết tinh màu trắng có các trị số tính chất vật lý sau đây.

$^1\text{H-NMR}$ (METANOL- d_4): δ 7,81-7,74, 6,99-6,93, 6,75-6,62, 6,44, 4,24-4,04, 3,99-3,86, 3,82-3,73, 3,41-3,28, 2,93, 2,58-2,52, 2,36-2,19, 1,97-1,87, 0,85.

Biểu đồ phổ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể được đo trong các điều kiện sau đây là được thể hiện trong Fig.25.

(1) Phổ nhiễu xạ bột tia X

Điều kiện đo: Điều kiện 1

Các kết quả của các góc nhiễu xạ (2θ) (độ) và các cường độ tương đối (%) thu được bởi phương pháp phổ nhiễu xạ bột tia X sử dụng tia Cu- $K\alpha$ là được thể hiện trong Bảng 15.

[Bảng 15]

Góc nhiễu xạ (2 θ) (độ)	Cường độ tương đối (%)	Góc nhiễu xạ (2 θ) (độ)	Cường độ tương đối (%)
8,1	25	21,5	26
8,4	8	21,7	28
9,2	9	22,5	58
10,8	15	23,1	13
12,9	8	23,5	86
13,5	23	24,2	13
13,8	9	24,8	16
14,6	16	25,2	14
15,1	14	25,6	96
15,7	30	26,1	12
16,1	46	26,5	8
17,0	27	27,8	23
17,2	10	28,2	13
17,5	14	28,9	7
18,4	24	29,4	12
19,0	46	30,5	10
19,3	11	31,0	10
19,8	100	31,7	8
20,7	10	32,6	14
21,1	37	33,0	7

Ví dụ 19: Tinh thể mono(4-hydroxybenzoat) của axit 1-[[[(3S)-3-metyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl]metyl]azetidin-3-carboxylic (tinh thể E)

Hợp chất được sản xuất ở Ví dụ 12 được làm khô trong các điều kiện áp suất giảm ở 90°C trong 2 giờ để thu hợp chất nêu ở tiêu đề là chất rắn kết tinh màu trắng có các trị số tính chất vật lý sau đây.

Biểu đồ phổ nhiễu xạ bột tia X và biểu đồ DSC của tinh thể được đo trong các điều kiện sau đây là được thể hiện trong Fig.26 và Fig.27, một cách lần lượt.

(1) Phổ nhiễu xạ bột tia X

Điều kiện đo: Điều kiện 1

Các kết quả của các góc nhiễu xạ (2θ) (độ) và các cường độ tương đối (%) thu được bởi phương pháp phổ nhiễu xạ bột tia X sử dụng tia Cu-K α là được thể hiện trong Bảng 16.

[Bảng 16]

Góc nhiễu xạ (2θ) (độ)	Cường độ tương đối (%)	Góc nhiễu xạ (2θ) (độ)	Cường độ tương đối (%)
5,1	21	21,1	25
7,3	9	22,1	53
7,7	9	22,6	16
8,9	13	23,0	16
9,9	7	23,3	22
10,1	9	23,8	16
10,5	10	24,2	34
11,8	5	25,0	15
12,5	16	25,4	15
14,4	22	25,8	18
14,6	22	26,5	17
15,3	28	27,3	12
15,7	9	27,9	9
16,5	36	28,4	12
16,9	18	29,2	15
17,5	22	29,7	12
18,0	14	30,1	8
18,4	16	30,8	8
19,3	32	31,0	7
19,6	25	31,8	9
19,8	33	32,4	6
20,4	100	34,2	7

(2) Phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC)

Điều kiện đo: Điều kiện 2

Lượng mẫu: 2,05 mg

Tốc độ làm nóng: 10°C/phút (35 đến 185°C)

Đỉnh thu nhiệt thứ nhất: nhiệt độ bắt đầu là khoảng 104°C, nhiệt độ đỉnh là khoảng 113°C

Đỉnh thu nhiệt thứ hai: nhiệt độ bắt đầu là khoảng 147°C, nhiệt độ đỉnh là khoảng 153°C

Đỉnh tỏa nhiệt thứ nhất: nhiệt độ bắt đầu là khoảng 117°C, nhiệt độ đỉnh là khoảng 121°C

Ví dụ 20: Tinh thể của axit 1-[[[(3S)-3-metyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl]metyl]azetidin-3-carboxylic-axit 4-hydroxybenzoic (1 : 1) monohydrat (tinh thể I)

(Monohydrat của đồng tinh thể của Hợp chất I và axit 4-hydroxybenzoic (1 : 1) (tinh thể I))

20 mg của hợp chất được sản xuất ở Ví dụ 10 được hòa tan trong 800 μL isopropanol. Dung dịch được chia thành 100 μL (dung dịch A) và 150 μL (dung dịch B) và được cô đặc trong không khí trong 1 ngày. Các hạt tinh thể thu được từ dung dịch thu được bằng cách cô đặc dung dịch A được cho vào dung dịch thu được bằng cách cô đặc dung dịch B, và để yên trong vài giờ để thu hợp chất nêu ở tiêu đề chất rắn kết tinh có các trị số tính chất vật lý sau đây.

Các kết quả của phép đo tia X tinh thể đơn của các tinh thể được thể hiện dưới đây.

(1) Dữ liệu tinh thể học

Điều kiện đo: Điều kiện 1

Hằng số mạng: $a = 6,1374$ (2)Å

$b = 12,8245$ (3)Å

$c = 17,8596$ (5)Å

$\alpha = 72,297$ (2)°

$\beta = 85,002$ (3)°

$\gamma = 79,591$ (3)°

$$V = 1316,35 (7) \text{\AA}^3$$

Nhóm không gian: P1 (#1)

Yếu tố R: 0,0475

Trị số flack: -0,04 (7)

(2) Các thông số vị trí (các tọa độ nguyên tử theo phần)

Điều kiện đo: Điều kiện 1

Các kết quả của các thông số vị trí (các tọa độ nguyên tử theo phần) thu được bởi nhiễu xạ tia X tinh thể đơn sử dụng tia Cu-K α là được thể hiện trong Bảng 17 ($\times 10^4$). Lưu ý rằng số nguyên tử trong Bảng 17 không liên quan đến số nguyên tử trong Bảng 18.

[Bảng 17-1]

Nguyên tử	X	Y	Z	Nguyên tử	X	Y	Z
O12	32433(5)	-12514(2)	9622,8(16)	C30	23961(6)	-3866(3)	8310(2)
O9	28642(5)	-4521(2)	8945,4(17)	C42	19197(7)	-2487(3)	7320(2)
O13	27413(5)	-7579(2)	8244,4(17)	C33	20236(6)	-3144(3)	6905(2)
O11	35037(4)	-11515(2)	9645,9(17)	C34	19590(7)	-2953(3)	6068(2)
O3	-3447(5)	8634(2)	3642,0(16)	C39	14017(7)	-363(3)	7178(1)
O8	28698(5)	-5753(2)	8298,6(18)	C23	-19565(7)	20513(3)	1048(2)
O14	38140(5)	-13236(2)	9931,2(17)	C6	-11515(7)	12723(3)	2970(2)
O10	11903(5)	684(2)	6012,5(16)	C31	23947(7)	-5548(3)	8358(3)
F1	994(6)	5264(3)	4786,2(18)	C27	-22220(7)	19569(3)	730(2)
F2	2835(5)	5328(3)	3701(2)	C15	-9892(7)	12417(3)	2501(2)
O4	-24981(5)	21543(3)	236,1(19)	C13	-6262(8)	11253(4)	2332(2)
O5	-22400(5)	22546(2)	283(2)	C7	-11732(7)	12066(3)	3827(2)
F6	3956(5)	2990(3)	5659(2)	C11	-4961(7)	9576(3)	3320(2)
N2	22395(5)	-4467(2)	8048(2)	C12	-4647(7)	10335(4)	2600(2)
O7	-28143(5)	23230(3)	75(2)	C25	-18914(7)	18525(3)	1388(2)
O1	-18918(5)	15718(3)	1752(2)	C10	-6876(7)	9738(3)	3374(2)
O6	-17575(6)	17579(3)	1743(2)	C9	-8503(7)	10663(3)	3513(2)
F3	95(7)	4429(3)	4013(3)	F5	4034(11)	4080(6)	6323(3)
O2	-18430(6)	14476(3)	1100(3)	C24	-18244(7)	19513(4)	1387(2)
N1	-12688(6)	14516(3)	1929(2)	C29	25205(6)	-4998(3)	8795(2)
C48	33004(6)	-11610(3)	9496(2)	C17	46(7)	7440(4)	3615(3)
C52	28843(6)	-8515(3)	8539(2)	C43	10338(8)	1188(4)	6490(2)
C36	17074(6)	-1239(3)	6189(2)	C26	-20874(8)	18557(3)	1057(2)
C54	29557(6)	-10498(3)	8860(2)	C1	-17758(7)	15165(3)	1344(3)
C21	-22951(7)	21633(3)	395(2)	C8	-10653(7)	10844(3)	3968(2)
F4	6079(7)	4175(3)	5284(4)	C2	-15367(7)	15338(3)	1140(2)
C38	13680(7)	-45(3)	6377(2)	C32	21909(6)	-4166(3)	7208(2)
C50	32252(6)	-9537(3)	9145(2)	C16	-1448(7)	8484(4)	3176(2)
C28	27711(6)	-5121(3)	8679(2)	C18	-762(8)	6388(4)	3626(3)
C53	28202(7)	-9519(3)	8547(2)	C44	8636(8)	2008(4)	5954(3)
C37	15230(7)	-484(3)	5884(2)	C19	771(9)	5357(4)	4036(3)
C40	15842(7)	-1127(3)	7483(2)	C5	-13075(8)	13818(3)	2738(2)
C14	-8203(7)	11429(3)	2775(2)	C3	-14164(7)	15642(3)	1734(3)
C51	30868(7)	-8538(3)	8833(2)	C20	-14161(7)	12111(3)	4132(2)
C22	-21556(7)	20559(3)	717(2)	C46	5285(11)	3463(5)	5938(4)
C49	31597(6)	-10531(3)	9167(2)	C47	17771(8)	-3626(4)	6058(3)
C41	17379(6)	-1588(3)	7003(2)	C4	-13669(8)	14271(4)	1270(3)
C35	18824(7)	-1720(3)	5684(2)	C45	7065(13)	2653(7)	6409(4)

[Bảng 17-2]

Nguyên tử	X	Y	Z	Nguyên tử	X	Y	Z
O12	32433(5)	-12514(2)	9622,8(16)	C30	23961(6)	-3866(3)	8310(2)
O9	28642(5)	-4521(2)	8945,4(17)	C42	19197(7)	-2487(3)	7320(2)
O13	27413(5)	-7579(2)	8244,4(17)	C33	20236(6)	-3144(3)	6905(2)
O11	35037(4)	-11515(2)	9645,9(17)	C34	19590(7)	-2953(3)	6068(2)
O3	-3447(5)	8634(2)	3642,0(16)	C39	14017(7)	-363(3)	7178(1)
O8	28698(5)	-5753(2)	8298,6(18)	C23	-19565(7)	20513(3)	1048(2)
O14	38140(5)	-13236(2)	9931,2(17)	C6	-11515(7)	12723(3)	2970(2)
O10	11903(5)	684(2)	6012,5(16)	C31	23947(7)	-5548(3)	8358(3)
F1	994(6)	5264(3)	4786,2(18)	C27	-22220(7)	19569(3)	730(2)
F2	2835(5)	5328(3)	3701(2)	C15	-9892(7)	12417(3)	2501(2)
O4	-24981(5)	21543(3)	236,1(19)	C13	-6262(8)	11253(4)	2332(2)
O5	-22400(5)	22546(2)	283(2)	C7	-11732(7)	12066(3)	3827(2)
F6	3956(5)	2990(3)	5659(2)	C11	-4961(7)	9576(3)	3320(2)
N2	22395(5)	-4467(2)	8048(2)	C12	-4647(7)	10335(4)	2600(2)
O7	-28143(5)	23230(3)	75(2)	C25	-18914(7)	18525(3)	1388(2)
O1	-18918(5)	15718(3)	1752(2)	C10	-6876(7)	9738(3)	3374(2)
O6	-17575(6)	17579(3)	1743(2)	C9	-8503(7)	10663(3)	3513(2)
F3	95(7)	4429(3)	4013(3)	F5	4034(11)	4080(6)	6323(3)
O2	-18430(6)	14476(3)	1100(3)	C24	-18244(7)	19513(4)	1387(2)
N1	-12688(6)	14516(3)	1929(2)	C29	25205(6)	-4998(3)	8795(2)
C48	33004(6)	-11610(3)	9496(2)	C17	46(7)	7440(4)	3615(3)
C52	28843(6)	-8515(3)	8539(2)	C43	10338(8)	1188(4)	6490(2)
C36	17074(6)	-1239(3)	6189(2)	C26	-20874(8)	18557(3)	1057(2)
C54	29557(6)	-10498(3)	8860(2)	C1	-17758(7)	15165(3)	1344(3)
C21	-22951(7)	21633(3)	395(2)	C8	-10653(7)	10844(3)	3968(2)
F4	6079(7)	4175(3)	5284(4)	C2	-15367(7)	15338(3)	1140(2)
C38	13680(7)	-45(3)	6377(2)	C32	21909(6)	-4166(3)	7208(2)
C50	32252(6)	-9537(3)	9145(2)	C16	-1448(7)	8484(4)	3176(2)
C28	27711(6)	-5121(3)	8679(2)	C18	-762(8)	6388(4)	3626(3)
C53	28202(7)	-9519(3)	8547(2)	C44	8636(8)	2008(4)	5954(3)
C37	15230(7)	-484(3)	5884(2)	C19	771(9)	5357(4)	4036(3)
C40	15842(7)	-1127(3)	7483(2)	C5	-13075(8)	13818(3)	2738(2)
C14	-8203(7)	11429(3)	2775(2)	C3	-14164(7)	15642(3)	1734(3)
C51	30868(7)	-8538(3)	8833(2)	C20	-14161(7)	12111(3)	4132(2)
C22	-21556(7)	20559(3)	717(2)	C46	5285(11)	3463(5)	5938(4)
C49	31597(6)	-10531(3)	9167(2)	C47	17771(8)	-3626(4)	6058(3)
C41	17379(6)	-1588(3)	7003(2)	C4	-13669(8)	14271(4)	1270(3)
C35	18824(7)	-1720(3)	5684(2)	C45	7065(13)	2653(7)	6409(4)

(3) Phổ nhiễu xạ bột tia X được tính toán

Biểu đồ phổ nhiễu xạ bột tia X được tính toán từ các thông số vị trí (các tọa độ nguyên tử theo phần) được đo trong Điều kiện 1 là được thể hiện trong Fig.28.

(4) Dữ liệu tinh thể học

Điều kiện đo: Điều kiện 2

Hằng số mạng: $a = 6,1599$ (2) Å

$b = 12,9850$ (6) Å

$c = 18,1997$ (10) Å

$\alpha = 71,547$ (5)°

$\beta = 86,306$ (4)°

$\gamma = 80,124$ (4)°

$V = 1360,33$ (12) Å³

Nhóm không gian: P1 (#1)

Yếu tố R: 0,0760

Trị số flack: 0,09 (14)

(5) Các thông số vị trí (các tọa độ nguyên tử theo phần)

Điều kiện đo: Điều kiện 2

Các kết quả của các thông số vị trí (các tọa độ nguyên tử theo phần) thu được bởi nhiễu xạ tia X tinh thể đơn sử dụng tia Cu-K α là được thể hiện trong Bảng 18 ($\times 10^4$). Lưu ý rằng số nguyên tử trong Bảng 18 không liên quan đến số nguyên tử trong Bảng 17.

[Bảng 18]

Nguyên tử	X	Y	Z	Nguyên tử	X	Y	Z
O1	27347(9)	-7576(4)	8310(4)	C22	15884(14)	-1209(6)	7559(4)
O2	28590(7)	-4534(4)	8950(4)	C23	23904(11)	-3926(6)	8391(5)
O3	28632(7)	-5760(4)	8351(4)	C24	-19580(11)	20466(6)	1120(5)
O4	34955(8)	-11499(4)	9667(4)	C25	18834(15)	-1608(8)	5781(5)
O5	-22477(10)	22492(5)	393(4)	C26	-8094(13)	11506(6)	2796(4)
O6	32376(8)	-12462(4)	9607(3)	C27	-18873(12)	18533(6)	1403(4)
O7	38098(8)	-13198(4)	9870(3)	C28	19191(13)	-2488(6)	7387(4)
N1	22368(9)	-4472(4)	8087(4)	C29	-6256(16)	11290(7)	2363(5)
O9	-25039(8)	21536(4)	305(4)	C30	19569(14)	-2841(7)	6125(5)
O10	11995(11)	721(6)	6112(3)	C31	30785(11)	-8557(5)	8907(5)
C1	28786(11)	-8516(5)	8601(4)	C32	-18260(13)	19485(7)	1423(5)
O11	-3535(14)	8684(6)	3691(4)	F3	4331(19)	3126(11)	5624(8)
O8	-28153(9)	23231(5)	143(4)	F5	4050(30)	3863(17)	6454(9)
O13	32946(9)	-11571(5)	9510(4)	C33	-9700(14)	12491(7)	2521(5)
O12	-18770(9)	15752(5)	1691(4)	C34	10415(17)	1153(8)	6582(5)
C2	28117(11)	-9494(5)	8603 (4)	C35	-12761(19)	13942(8)	2715(6)
N2	-12539(9)	14565(5)	1919(4)	C36	20233(12)	-3099(6)	6957(4)
C4	23919(11)	-5561(5)	8388(5)	C37	5360(30)	3350(14)	6101(9)
O13	-18401(10)	14542(5)	1068(5)	C38	-15268(11)	15305(6)	1136(5)
O14	-17504(11)	17594(5)	1713(4)	C39	-4710(17)	10347(7)	2639(5)
C5	31517(10)	-10512(5)	9204(4)	C40	21886(14)	-4104(7)	7241(5)
C6	-20898(12)	18558(6)	1082(4)	C41	-8375(15)	10756(7)	3534(5)
C7	29491(11)	-10470(5)	8902(4)	C42	8769(18)	1991(9)	6070(6)
C8	27674(10)	-5150(5)	8703(4)	C43	-6769(16)	9829(7)	3809(5)
C9	-21629(12)	20535(6)	789(4)	C44	-14051(12)	15663(7)	1699(6)
C10	-22246(11)	19562(5)	783(4)	C45	-1620(30)	8465(14)	3237(8)
C11	17392(12)	-1604(5)	7091(4)	C46	-11412(16)	12174(8)	3823(5)
C12	25190(11)	-5063(6)	8827(5)	C47	-13644(13)	14251(8)	1341(6)
C13	13764(13)	-38(6)	6471(4)	C48	-10476(17)	10960(8)	3970(5)
C14	32155(11)	-9534(5)	9199(4)	C49	-90(60)	7423(19)	3740(12)
C15	17105(13)	-1191(6)	6280(4)	C50	17846(19)	-3509(10)	6080(7)
F4	6230(20)	4156(9)	5587(13)	C51	-13880(20)	12250(11)	4126(7)
C16	-23012(12)	21608(6)	483(4)	C52	7020(30)	2493(15)	6511(8)
C17	15252(15)	-417(7)	5990(4)	C53	-200(70)	6640(18)	3612(14)
C18	-11256(15)	12834(7)	2976(5)	F1	3190(30)	5488(13)	3732(10)
C19	14045(13)	-437(6)	7268(4)	F2	1680(50)	5519(13)	4737(8)
C20	-4995(17)	9629(7)	3363(5)	C54	1430(70)	5610(30)	4080(20)
C21	-17655(12)	15199(6)	1300(5)	F4	640(60)	4724(18)	3997(19)

(6) Phổ nhiễu xạ bột tia X được tính toán

Biểu đồ phổ nhiễu xạ bột tia X được tính toán từ thông số vị trí (các tọa độ nguyên tử theo phần) được đo trong Điều kiện 2 là được thể hiện trong Fig.29.

Ví dụ so sánh: Axit (S)-3-fo-1-[(6-metoxi-3-metyl-3,4-dihydronaphtalen-2-yl)metyl]azetidin-3-carboxylic

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 6,99, 6,71, 6,68, 6,27, 3,82-3,64, 3,63-3,35, 3,30-3,15, 2,86, 2,52, 2,36, 0,85;

LCMS: thời gian lưu 0,65 phút.

Hiệu quả của Hợp chất I có thể được minh họa chứng minh bằng các thí nghiệm sau đây, nhưng không giới hạn ở đó.

(1) Ví dụ thử nghiệm sinh học 1: Đánh giá hoạt tính chủ vận thụ thể S1P của các hợp chất theo sáng chế bằng cách theo dõi nồng độ canxi nội bào

Các tế bào trứng chuột hamster Trung Quốc (Chinese hamster ovary - CHO) mà các gen S1P₁ (EDG-1) hoặc S1P₅ (EDG-8) ở người được biểu hiện quá mức được nuôi cấy trong môi trường Ham's F-12 chứa 10% FBS (huyết thanh thai bò), penixilin/streptomycin, và genetixin (0,25 mg/mL). Môi trường được thay đổi một ngày trước khi xét nghiệm canxi được thực hiện và vào ngày xét nghiệm. Bốn giờ sau khi trao đổi môi trường, môi trường được loại bỏ và rửa một lần bằng nước muối đệm phosphat. 0,05% Trypsin EDTA được bổ sung vào đó để tẩy các tế bào, và sau đó môi trường được bổ sung vào để hồi phục các tế bào. Huyền phù tế bào thu được được ly tâm để loại bỏ phần nổi phía trên, và tạo huyền phù trong nước muối đệm phosphate để đếm số lượng các tế bào. Các tế bào được tạo huyền phù trong dung dịch Hanks chứa chất thử xét nghiệm Canxi 6 (được sản xuất bởi Molecular Devices), 20 mM HEPES và 2,5 mM Probenecid để đạt $1,1 \times 10^6$ tế bào/mL, và ủ ở 37°C trong khoảng 1 giờ. Sau đó, phần nổi phía trên được loại bỏ bằng cách ly tâm, và các tế bào được tạo huyền phù trong dung dịch Hanks chứa 20 mM HEPES, 2,5 mM Probenecid và 0,1% BSA để đạt $2,2 \times 10^6$ tế bào/mL. Huyền phù được gieo vào đĩa 96 giếng ở 80 µL/giếng. Đĩa được đặt trong hệ sàng lọc thuốc huỳnh quang (FDSS6000), Hợp chất I hoặc hợp chất so sánh, và S1P được thêm vào tuần tự, và sự gia tăng nồng độ canxi nội bào trước và sau khi bổ sung được đo ở bước sóng kích thích 480 nm và bước sóng huỳnh quang 540 nm. Sự gia tăng nồng độ canxi nội bào được đánh giá bằng cường độ tín hiệu ở bước sóng huỳnh quang,

và hoạt tính chủ vận của mỗi hợp chất được tính toán bằng cường độ tín hiệu khi S1P được bổ sung vào thay vì hợp chất là 100% hoạt tính.

[Các kết quả]

Các hoạt tính chủ vận (các trị số EC_{50}) của Hợp chất I và các hợp chất so sánh chống lại thụ thể S1P₁ hoặc thụ thể S1P₅ được thể hiện trong Bảng 11.

Đối với các hợp chất so sánh, ngoài ví dụ ví dụ so sánh được mô tả trong bản mô tả sáng chế, hydroclorua của axit 1-{[1-metyl-6-(octyloxy)-3,4-dihydro-2-naphtalenyl]metyl}-3-azetidin carboxylic được mô tả trong Ví dụ 31 (58) của Tài liệu sáng chế 1 được sử dụng làm Hợp chất so sánh A, và axit 1-({6-[(2-Metoxi-4-propylbenzyl)oxy]-1-metyl-3,4-dihydro-2-naphtalenyl}metyl)-3-azetidin carboxylic được mô tả trong Ví dụ 37 của Tài liệu sáng chế 2 được sử dụng làm Hợp chất so sánh B.

Các Ví dụ so sánh không có các hoạt tính chủ vận thụ thể S1P₁ và S1P₅. Cả Hợp chất so sánh A và Hợp chất so sánh B đều có các hoạt tính chủ vận thụ thể S1P₁ và S1P₅, với hoạt tính chủ vận thụ thể S1P₁ là mạnh hơn so với hoạt tính chủ vận thụ thể S1P₅.

Ngược lại, đã phát hiện ra rằng Hợp chất I có hoạt tính chủ vận chọn lọc trên thụ thể S1P₅, và sự cân bằng hoạt tính chủ vận của thụ thể S1P₅ đối với thụ thể S1P₁ đã được cải thiện.

[Bảng 11]

Hợp chất	Hoạt tính chủ vận EC_{50} (nmol/L)	
	S1P ₁	S1P ₅
Ví dụ 6	>3000	20
Ví dụ so sánh	>10000	>10000
Hợp chất so sánh A	<3	3
Hợp chất so sánh B	0,2	2

(2) Ví dụ thử nghiệm sinh học 2: Đo độ thanh thải ở Chuột

Dung dịch chứa Hợp chất I được tiêm tĩnh mạch ở đuôi vào chuột SD đực trong các điều kiện bị nhịn ăn. Sau khi dùng thuốc, chuột được giữ lại bằng phương pháp thủ công trong các khoảng thời gian đều đặn, và máu được thu lại từ tĩnh mạch cảnh bằng

natri heparin. Máu được ly tâm ở 10.000 g, 3 phút, 4°C để thu huyết tương. Nồng độ của Hợp chất I trong huyết tương được đo bằng LC/MS/MS. Độ thanh thải được tính toán từ quá trình chuyển đổi nồng độ trong huyết tương bằng cách sử dụng phần mềm phân tích tác dụng hóa học vật lý của thuốc với cơ thể Phoenix WinNonlin (Certara USA, Inc.).

[Các kết quả]

Do Hợp chất I có độ thanh thải thấp, tính sinh khả dụng cao có thể được mong đợi.

(3) Ví dụ thử nghiệm sinh học 3: Đo hoạt động ức chế của Hợp chất so sánh C đối với Liên kết [³³P]S1P với S1P₅ (EDG-8)

Bằng cách sử dụng phân đoạn màng tế bào buồng trứng của chuột hamster Trung Quốc (Chinese hamster ovary - CHO) trong đó gen S1P₁ (EDG-1) ở người hoặc S1P₅ ở người được biểu hiện quá mức, phản ứng được thực hiện trong đĩa 96 giếng bằng cách sử dụng phân đoạn màng có 60 µg protein/mL. Với mỗi giếng, 100 µL dung dịch dẫn thuốc (DMSO) được pha loãng bằng Đệm Liên kết (50 mmol/L, Tris độ pH 7,5, 5 mmol/L, MgCl₂, 0,5% BSA, hoàn toàn không có EDTA (1 viên nén/50 mL)) hoặc dung dịch hợp chất có nồng độ gấp 2 lần và 50 µL [³³P]-S1P 0,16 nmol/L (được sản xuất bởi American Radiolabeled Chemicals) được pha loãng bằng Đệm Liên kết được bổ sung vào, sau đó dung dịch phân đoạn màng (50 µL) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 60 phút. Sau khi phản ứng, hỗn hợp được lọc hút bằng cách sử dụng UNIFILTER 96 giếng, được rửa bằng đệm rửa (50 mmol/L, Tris pH độ 7,5, 0,5% BSA) (150 mL), và sau đó làm khô ở 50 đến 60°C trong 30 đến 60 phút. MicroScint (tên thương mại) 20 (50 µL/giếng) được bổ sung vào đó, và đĩa được phủ bằng TopSeal-A, sau đó độ phóng xạ được đo bằng TopCount (được sản xuất bởi Perkin Elmer).

[Đánh giá]

Nồng độ hợp chất mà tại đó 50% liên kết đặc hiệu của [³³P]-S1P với S1P₁ ở người và S1P₅ ở người được thay thế (trị số IC₅₀ value) được sử dụng làm mục đánh giá. Lượng liên kết đặc hiệu được xác định bằng cách trừ lượng liên kết không đặc hiệu [³³P]-S1P (cpm) từ trị số trung bình (cpm) của lượng liên kết tổng [³³P]-S1P (cpm) và lượng liên

kết [^{33}P]-S1P (cpm) trong chất dẫn thuốc hoặc chất xử lý hợp chất. Lượng liên kết đặc hiệu của [^{33}P]-S1P được giả định là 100%, và trị số tương đối (%) của lượng liên kết đặc hiệu ở mỗi nồng độ hợp chất được tính toán. Trong số các nồng độ xử lý của chất dẫn thuốc hoặc hợp chất thể hiện trị số tương đối (%) là 25 đến 75%, nồng độ xử lý mà tại đó trị số tương đối gần nhất với 50% được thể hiện đã được chọn, và trị số IC_{50} được tính toán bằng cách thể trị số tương đối (%) và nồng độ xử lý đối với Y và X, một cách lần lượt, trong công thức dưới đây.

$$Y = 100 / (1 + 10^{X - \log \text{IC}_{50}})$$

[Các kết quả]

Đối với Hợp chất so sánh hydroclorua của axit C, 3-({[6-(3-xyclohexylpropoxy)-1-metyl-3,4-dihydro-2-naphtalenyl]metyl}amino)propanoic được mô tả trong Ví dụ 31 (45) của Tài liệu sáng chế 1 được sử dụng. Hợp chất so sánh C thể hiện hoạt tính ức chế (trị số IC_{50}) là 1,0 nmol/L hoặc 8,5 nmol/L để liên kết [^{33}P]-S1P to S1P₁ hoặc S1P₅, một cách lần lượt.

(4) Ví dụ thử nghiệm sinh học 4: Hiệu quả trong Mô Hình Viêm não Tự miễn Thử nghiệm ở Chuột

Chuột C57BL/J cái (Charles River Laboratories Japan, Inc., tuổi bắt đầu thử nghiệm: 7 hoặc 8 tuần tuổi) được sử dụng. Glycoprotein tế bào thần kinh đệm ít gai myelin [trình tự 35-55 MEVGWYRSPFSRVVHLYRNGK (AnaSpec, Inc., sau đây MOG35-55)] được hòa tan trong nước muối sinh lý (Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.) để điều chế dung dịch 2 mg/mL. Dung dịch 2 mg/mL chứa MOG35-55 và lượng tương đương chứa FCA H37Ra (Difco Laboratories) được trộn để điều chế nhũ tương, và nhũ tương được sử dụng làm tác nhân gây cảm ứng. Việc tiêm chủng được thực hiện bằng cách tiêm dưới da 0,2 mL tác nhân gây cảm ứng vào sườn chuột bằng cách sử dụng ống tiêm thủy tinh gắn với mũi tiêm 26G. Ngày tiêm chủng được xác định là ngày 0 của việc tiêm chủng, và 0,2 mL dung dịch 1 $\mu\text{g/mL}$ độc tố Ho gà (List Biological Laboratories) được tiêm qua đường tĩnh mạch vào tĩnh mạch đuôi ở ngày 0 và ngày 2 của việc tiêm chủng (xem Cell Mol Immunol, Vol. 2, pp. 439-448, 2005).

Vào ngày trước khi tiêm chủng, trọng lượng cơ thể được đo, và chuột được chia đều thành các nhóm sao cho không có sự khác biệt đáng kể được quan sát thấy về trị số trung bình của trọng lượng cơ thể của mỗi nhóm. Sau khi chia thành các nhóm, việc dùng chất nền thí nghiệm (Hợp chất I), hợp chất đối chứng dương (FTY720; fingolimod), hoặc chất dẫn thuốc (nước đề tiêm) được bắt đầu trong cùng ngày, và mỗi chất nền thí nghiệm được dùng qua đường miệng lặp lại mỗi ngày một lần trong vòng 30 ngày từ ngày trước khi tiêm chủng đến ngày 28 của việc tiêm chủng. Lượng dung dịch được dùng được tính toán dựa trên trọng lượng cơ thể của mỗi con chuột vào ngày dùng.

Để đánh giá các triệu chứng thần kinh học, mức độ liệt được ấn định cho điểm mà được sử dụng làm điểm triệu chứng thần kinh học (0: bình thường, 1: đuôi mềm, 2: liệt nhẹ các chi sau, 3: liệt các chi sau, 4: liệt cả bốn chi, 5: gần chết). Thời gian quan sát được xác định vào ngày trước tiêm chủng và hàng ngày từ ngày 5 đến ngày 29 của việc tiêm chủng, và quá trình quan sát được thực hiện trước khi dùng chất nền thí nghiệm hoặc dạng tương tự (xem Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 103, pp. 13451-13456, 2006).

[Các kết quả]

Hợp chất I thể hiện hiệu quả trong mô hình này.

(5) Thử nghiệm độ ổn định hóa học

Độ ổn định của các muối và/hoặc các dạng tinh thể theo sáng chế được nghiên cứu trong các điều kiện bảo quản theo Điều kiện 1 hoặc Điều kiện 2. Sau khi bảo quản, tỷ lệ còn lại (%) của mẫu được bảo quản trong mỗi điều kiện được tính toán bằng HPLC dựa trên phần trăm diện tích của mẫu được bảo quản ở -20°C.

<Các điều kiện bảo quản và thời gian >

Điều kiện 1 60°C: 1 tháng: được nghiền thành bột

Điều kiện 2 80°C: 1 tuần: không được nghiền thành bột

Đối tượng so sánh của mỗi mẫu được bảo quản ở -20°C.

[Các kết quả]

Tỷ lệ còn lại (%) của các hợp chất theo sáng chế sau khi bảo quản trong Điều kiện 1 là được thể hiện trong Bảng 12, và tỷ lệ còn lại (%) của các hợp chất theo sáng chế sau khi bảo quản trong Điều kiện 2 là được thể hiện trong Bảng 13.

[Bảng 12]

Hợp chất	Tỷ lệ còn lại (%)
	60°C: 1 tháng: nghiền thành bột
Ví dụ 10	99,4
Ví dụ 7	99,1
Ví dụ 14	99,1
Ví dụ 9	97,9
Ví dụ 8	97,8
Ví dụ 13	97,1
Ví dụ 12	95,3

[Bảng 13]

Hợp chất	Tỷ lệ còn lại (%)
	80°C: 1 tuần: không nghiền thành bột
Ví dụ 10	99,6
Ví dụ 11	99,6
Ví dụ 14	99,6
Ví dụ 15	99,1
Ví dụ 16	95,8

Đã phát hiện ra rằng hợp chất theo sáng chế có độ ổn định hóa học ưu việt. Hợp chất có tỷ lệ dư là 99% hoặc lớn hơn sau khi bảo quản trong Điều kiện 1 và/hoặc Điều kiện 2 là đặc biệt được ưu tiên là dược chất của dược phẩm.

[Các ví dụ điều chế]

Ví dụ điều chế 1

Bằng cách trộn các thành phần dưới đây theo cách thông thường và sau đó tạo viên nén, thu được khoảng 10.000 viên nén mà mỗi viên chứa 10 mg thành phần hoạt tính.

- Tinh thể D của axit 1-[[[(3S)-3-metyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl]metyl]azetidin-3-carboxylic ... 100 g
- Carboxymetylxenluloza canxi (chất phân tán) ... 20 g
- Magie stearat (chất bôi trơn) ... 10 g
- Xenluloza vi tinh thể ... 870 g

Ví dụ điều chế 2

Sau khi trộn các thành phần sau đây theo cách thông thường, sau đó hỗn hợp được lọc qua bộ lọc bụi, và các phần được chia 5 ml được nạp vào các ống, và các ống được khử trùng bằng nhiệt trong nồi hấp để thu khoảng 10,000 ống, mỗi ống chứa 20 mg thành phần hoạt tính.

- Tinh thể D của axit 1-[[[(3S)-3-metyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl]metyl]azetidin-3-carboxylic ... 200 g
- Manitol ... 20 g
- Nước cất ... 50L

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Hợp chất I có hoạt tính chủ vận thụ thể S1P₅ chọn lọc và do đó hữu dụng trong điều trị các bệnh qua trung gian S1P₅, ví dụ, bệnh thoái hóa thần kinh và dạng tương tự. Ngoài ra, muối và/hoặc các dạng tinh thể theo sáng chế hữu dụng làm được chất được.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất, mà là muối của axit 1-[[[(3S)-3-methyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphthalen-2-yl]methyl]azetidin-3-carboxylic, trong đó

(i) muối là mono(4-hydroxybenzoat),

(ii) muối là muối mono-tryptophan, hoặc

(iii) muối là hemisuccinat.

2. Hợp chất theo điểm 1(i), mà ở dạng tinh thể.

3. Hợp chất theo điểm 2,

(i) trong đó tinh thể có, trong phổ nhiễu xạ bột tia X, các đỉnh nhiễu xạ ở các góc nhiễu xạ (2θ) ít nhất là $6,9 \pm 0,2$, $12,8 \pm 0,2$, $13,9 \pm 0,2$, và $24,7 \pm 0,2$ độ,

tùy ý có, trong phổ nhiễu xạ bột tia X, không có đỉnh nhiễu xạ ở các góc nhiễu xạ (2θ) ở $11,3 \pm 0,2$ và khoảng $14,4 \pm 0,2$ độ;

hoặc

(ii) trong đó tinh thể có, trong phổ nhiễu xạ bột tia X, các đỉnh nhiễu xạ ở các góc nhiễu xạ (2θ) ít nhất là $5,4 \pm 0,2$, $6,9 \pm 0,2$, $13,9 \pm 0,2$, $18,1 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $19,8 \pm 0,2$, $20,9 \pm 0,2$, và $24,7 \pm 0,2$ độ,

tùy ý có, trong phổ nhiễu xạ bột tia X, không có đỉnh nhiễu xạ ở các góc nhiễu xạ (2θ) ở $11,3 \pm 0,2$ và khoảng $14,4 \pm 0,2$ độ.

4. Hợp chất theo điểm 2 hoặc 3,

(i) trong đó tinh thể có, trong phổ nhiễu xạ bột tia X, các đỉnh nhiễu xạ ở các góc nhiễu xạ (2θ) ở $5,4 \pm 0,2$, $6,9 \pm 0,2$, $10,3 \pm 0,2$, $12,8 \pm 0,2$, $13,9 \pm 0,2$, $15,0 \pm 0,2$, $15,3 \pm 0,2$, $15,9 \pm 0,2$, $16,6 \pm 0,2$, $16,8 \pm 0,2$, $18,1 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $19,8 \pm 0,2$, $20,9 \pm 0,2$, $21,8 \pm 0,2$, $22,7 \pm 0,2$, $23,6 \pm 0,2$, $24,7 \pm 0,2$, $25,4 \pm 0,2$, $25,8 \pm 0,2$, $26,3 \pm 0,2$, $26,7 \pm 0,2$, $27,6 \pm 0,2$, $27,8 \pm 0,2$, $30,3 \pm 0,2$, $33,4 \pm 0,2$, và $34,2 \pm 0,2$ độ; và/hoặc

(ii) trong đó tinh thể được đặc trưng bởi biểu đồ phổ nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trong Fig.7; và/hoặc

(iii) trong đó tinh thể có đỉnh thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu là khoảng 150°C hoặc nhiệt

độ đỉnh là khoảng 153°C ở phép đo nhiệt lượng quét vi sai; và/hoặc

(iv) trong đó tinh thể được đặc trưng bởi biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai được thể hiện trong Fig.8.

5. Hợp chất theo điểm 2, trong đó tinh thể có, trong phổ nhiễu xạ bột tia X, đỉnh nhiễu xạ ở góc nhiễu xạ (2θ) ít nhất là $11,3\pm 0,2$ độ.

6. Hợp chất theo điểm 2 hoặc 5,

(i) trong đó tinh thể có, trong phổ nhiễu xạ bột tia X, các đỉnh nhiễu xạ ở các góc nhiễu xạ (2θ) ít nhất là $5,6\pm 0,2$, $11,3\pm 0,2$, $13,2\pm 0,2$, $15,9\pm 0,2$, $16,9\pm 0,2$, $18,8\pm 0,2$, $22,7\pm 0,2$, và $24,2\pm 0,2$ độ; và/hoặc

(ii) trong đó tinh thể có, trong phổ nhiễu xạ bột tia X, các đỉnh nhiễu xạ ở các góc nhiễu xạ (2θ) ở $5,6\pm 0,2$, $7,0\pm 0,2$, $7,9\pm 0,2$, $11,3\pm 0,2$, $12,3\pm 0,2$, $13,2\pm 0,2$, $13,9\pm 0,2$, $15,9\pm 0,2$, $16,9\pm 0,2$, $17,4\pm 0,2$, $17,9\pm 0,2$, $18,4\pm 0,2$, $18,8\pm 0,2$, $19,4\pm 0,2$, $19,9\pm 0,2$, $20,4\pm 0,2$, $21,0\pm 0,2$, $21,2\pm 0,2$, $21,9\pm 0,2$, $22,7\pm 0,2$, $23,2\pm 0,2$, $23,4\pm 0,2$, $24,2\pm 0,2$, $25,2\pm 0,2$, $26,5\pm 0,2$, $27,5\pm 0,2$, $29,1\pm 0,2$, $29,8\pm 0,2$, $30,5\pm 0,2$, và $34,1\pm 0,2$ độ; và/hoặc

(iii) trong đó tinh thể được đặc trưng bởi biểu đồ phổ nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trong Fig.9; và/hoặc

(iv) trong đó tinh thể có đỉnh thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu là khoảng 154°C hoặc nhiệt độ đỉnh là khoảng 158°C ở phép đo nhiệt lượng quét vi sai; và/hoặc

(v) trong đó tinh thể được đặc trưng bởi biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai được thể hiện trong Fig.10.

7. Hợp chất theo điểm 1(ii), mà ở dạng tinh thể.

8. Hợp chất theo điểm 7,

(i) trong đó tinh thể có, trong phổ nhiễu xạ bột tia X, các đỉnh nhiễu xạ ở các góc nhiễu xạ (2θ) ít nhất là $8,0\pm 0,2$, $9,7\pm 0,2$, $16,0\pm 0,2$, $17,0\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$, $19,1\pm 0,2$, $22,2\pm 0,2$, và $24,6\pm 0,2$ độ; và/hoặc

(ii) trong đó tinh thể có, trong phổ nhiễu xạ bột tia X, các đỉnh nhiễu xạ ở các góc nhiễu xạ

xạ (2θ) ở $8,0\pm0,2$, $9,7\pm0,2$, $12,8\pm0,2$, $15,6\pm0,2$, $16,0\pm0,2$, $16,6\pm0,2$, $17,0\pm0,2$, $17,3\pm0,2$, $17,6\pm0,2$, $18,2\pm0,2$, $18,6\pm0,2$, $18,9\pm0,2$, $19,1\pm0,2$, $19,6\pm0,2$, $20,9\pm0,2$, $21,3\pm0,2$, $21,7\pm0,2$, $21,9\pm0,2$, $22,2\pm0,2$, $22,6\pm0,2$, $23,4\pm0,2$, $23,8\pm0,2$, $24,6\pm0,2$, $25,3\pm0,2$, $25,7\pm0,2$, $26,2\pm0,2$, $26,6\pm0,2$, $27,1\pm0,2$, $27,4\pm0,2$, $27,9\pm0,2$, $28,2\pm0,2$, $28,7\pm0,2$, $29,1\pm0,2$, $29,9\pm0,2$, $30,2\pm0,2$, $30,9\pm0,2$, $32,0\pm0,2$, $32,2\pm0,2$, $32,5\pm0,2$, $33,1\pm0,2$, $34,1\pm0,2$, $34,5\pm0,2$, và $34,8\pm0,2$ độ; và/hoặc

(iii) trong đó tinh thể được đặc trưng bởi biểu đồ phổ nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trong Fig.15; và/hoặc

(iv) trong đó tinh thể có đỉnh thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu là khoảng 178°C hoặc nhiệt độ đỉnh là khoảng 183°C ở phép đo nhiệt lượng quét vi sai; và/hoặc

(v) trong đó tinh thể có đỉnh tỏa nhiệt với nhiệt độ bắt đầu là khoảng 185°C hoặc nhiệt độ đỉnh là khoảng 187°C ở phép đo nhiệt lượng quét vi sai; và/hoặc

(vi) trong đó tinh thể được đặc trưng bởi biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai được thể hiện trong Fig.16.

9. Hợp chất theo điểm 1(iii), mà ở dạng tinh thể.

10. Hợp chất theo điểm 9,

(i) trong đó tinh thể có, trong phổ nhiễu xạ bột tia X, các đỉnh nhiễu xạ ở các góc nhiễu xạ (2θ) ít nhất là $6,4\pm0,2$, $6,9\pm0,2$, $12,9\pm0,2$, $13,8\pm0,2$, $17,2\pm0,2$, $18,1\pm0,2$, $19,3\pm0,2$, $23,9\pm0,2$, và $24,3\pm0,2$ độ; và/hoặc

(ii) trong đó tinh thể có, trong phổ nhiễu xạ bột tia X, các đỉnh nhiễu xạ ở các góc nhiễu xạ (2θ) ở $6,1\pm0,2$, $6,4\pm0,2$, $6,9\pm0,2$, $12,9\pm0,2$, $13,8\pm0,2$, $16,6\pm0,2$, $17,2\pm0,2$, $18,1\pm0,2$, $18,3\pm0,2$, $18,7\pm0,2$, $19,3\pm0,2$, $19,9\pm0,2$, $20,5\pm0,2$, $20,7\pm0,2$, $21,0\pm0,2$, $21,4\pm0,2$, $21,9\pm0,2$, $22,1\pm0,2$, $22,7\pm0,2$, $23,0\pm0,2$, $23,6\pm0,2$, $23,9\pm0,2$, $24,3\pm0,2$, $24,6\pm0,2$, $25,2\pm0,2$, $25,8\pm0,2$, $26,0\pm0,2$, $27,4\pm0,2$, $27,5\pm0,2$, $27,8\pm0,2$, $28,7\pm0,2$, $29,5\pm0,2$, $30,2\pm0,2$, $30,5\pm0,2$, $30,8\pm0,2$, $31,3\pm0,2$, $31,7\pm0,2$, $32,3\pm0,2$, $32,5\pm0,2$, $33,8\pm0,2$, $34,1\pm0,2$, $34,5\pm0,2$, và $34,9\pm0,2$ độ; và/hoặc

(iii) trong đó tinh thể được đặc trưng bởi biểu đồ phổ nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trong Fig.17; và/hoặc

- (iv) trong đó tinh thể có đỉnh thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu là khoảng 111°C hoặc nhiệt độ đỉnh là khoảng 114°C ở phép đo nhiệt lượng quét vi sai; và/hoặc
- (v) trong đó tinh thể có đỉnh thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu là khoảng 137°C hoặc nhiệt độ đỉnh là khoảng 140°C ở phép đo nhiệt lượng quét vi sai; và/hoặc
- (vi) trong đó tinh thể được đặc trưng bởi biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai được thể hiện trong Fig.18.

11. Hợp chất, mà là tinh thể của axit 1-[[[(3S)-3-metyl-6-(4,4,4-triflobutoxy)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl]metyl]azetidin-3-carboxylic,

- (i) trong đó tinh thể có, trong phổ nhiễu xạ bột tia X, các đỉnh nhiễu xạ ở các góc nhiễu xạ (2θ) ít nhất là $6,5\pm 0,2$, $7,8\pm 0,2$, $8,6\pm 0,2$, và $11,6\pm 0,2$ độ; và/hoặc
- (ii) trong đó tinh thể có, trong phổ nhiễu xạ bột tia X, các đỉnh nhiễu xạ ở các góc nhiễu xạ (2θ) ở $6,5\pm 0,2$, $7,8\pm 0,2$, $8,6\pm 0,2$, $11,6\pm 0,2$, $13,0\pm 0,2$, $13,1\pm 0,2$, $15,2\pm 0,2$, $15,8\pm 0,2$, $17,0\pm 0,2$, $17,3\pm 0,2$, $18,8\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$, $19,3\pm 0,2$, $20,9\pm 0,2$, $21,1\pm 0,2$, $21,3\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$, $23,3\pm 0,2$, $23,6\pm 0,2$, $23,8\pm 0,2$, $24,0\pm 0,2$, $24,9\pm 0,2$, $25,8\pm 0,2$, $26,4\pm 0,2$, $27,1\pm 0,2$, $27,9\pm 0,2$, $29,8\pm 0,2$, $30,4\pm 0,2$, $30,7\pm 0,2$, $31,6\pm 0,2$, $32,0\pm 0,2$, và $34,0\pm 0,2$ độ; và/hoặc
- (iii) trong đó tinh thể được đặc trưng bởi biểu đồ phổ nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trong Fig.1; và/hoặc
- (iv) trong đó tinh thể có đỉnh thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu là khoảng 128°C hoặc nhiệt độ đỉnh là khoảng 133°C ở phép đo nhiệt lượng quét vi sai; và/hoặc
- (v) trong đó tinh thể được đặc trưng bởi biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai được thể hiện trong Fig.2.

12. Dược phẩm bao gồm hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 và chất mang dược dụng.

1/25

Fig.1

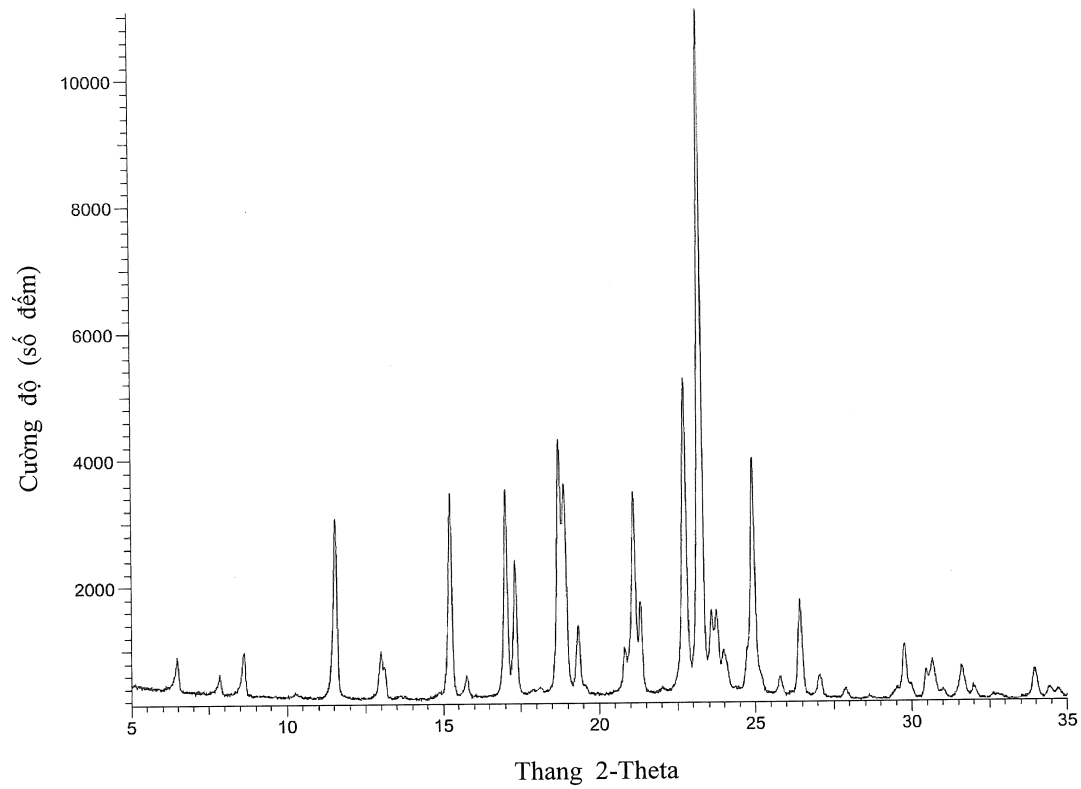
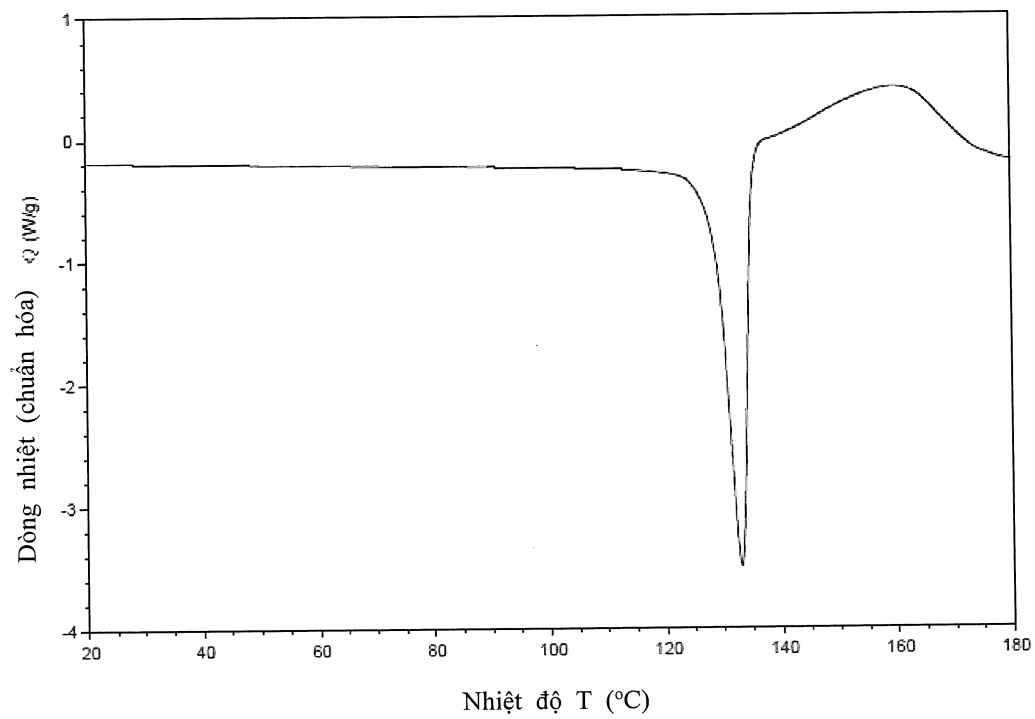
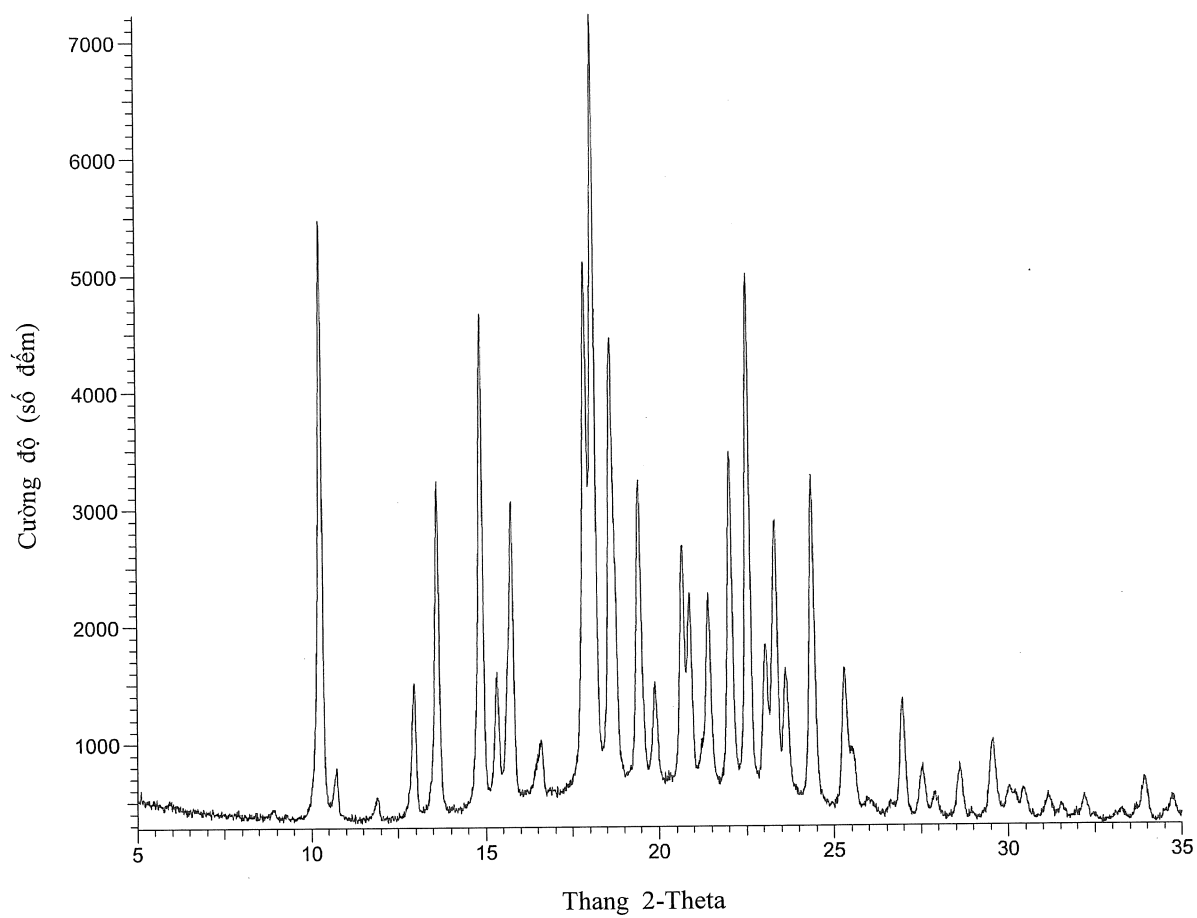


Fig.2



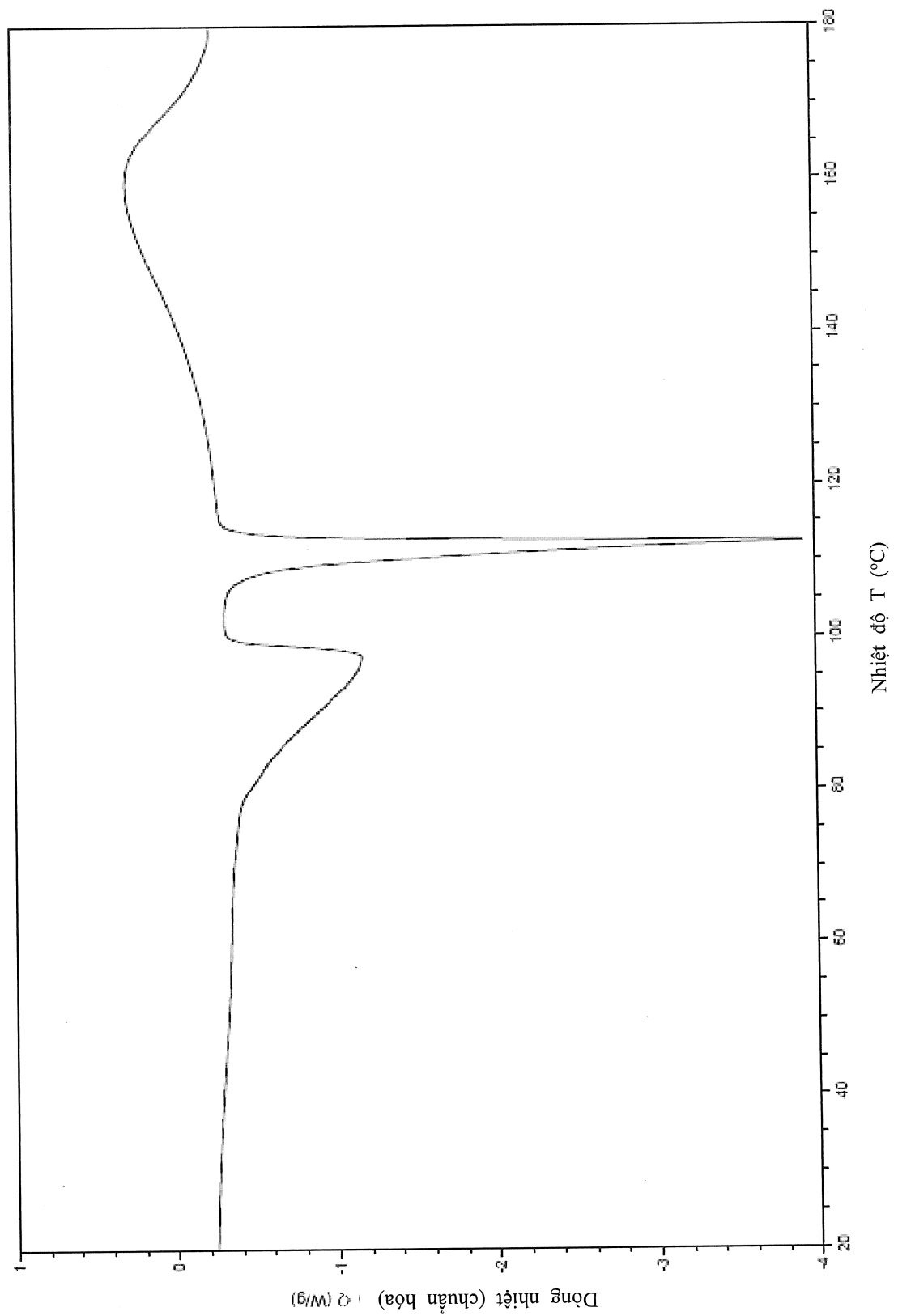
2/25

Fig.3



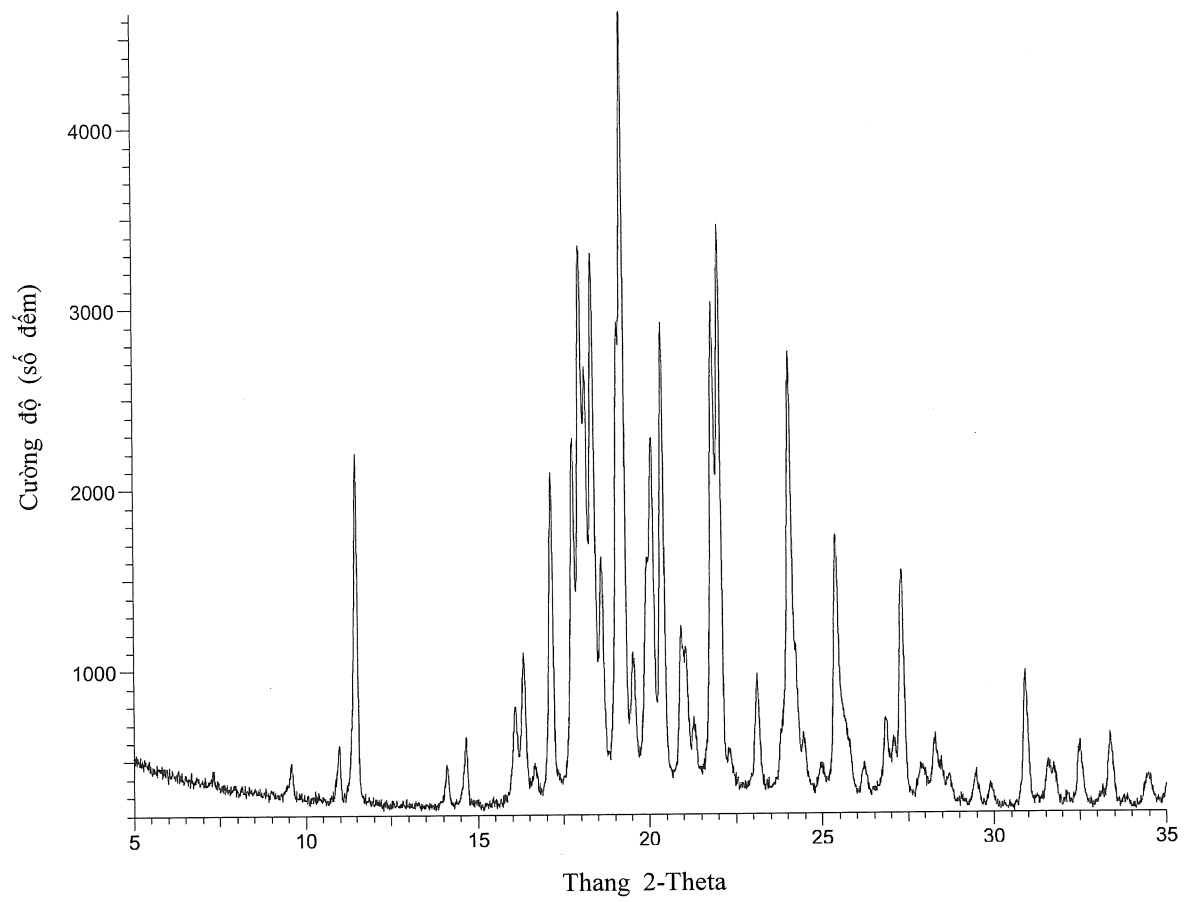
3/25

Fig.4



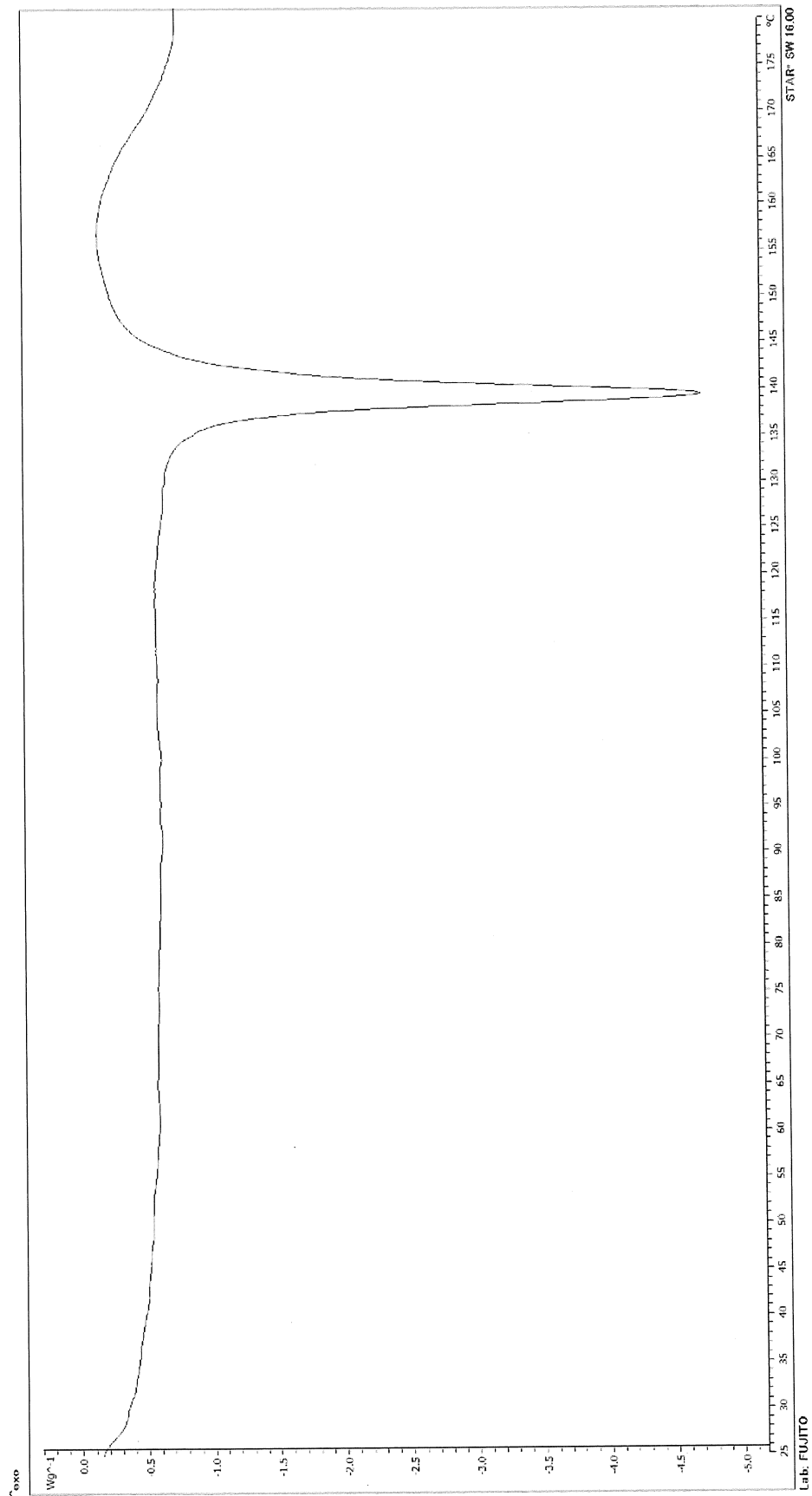
4/25

Fig.5



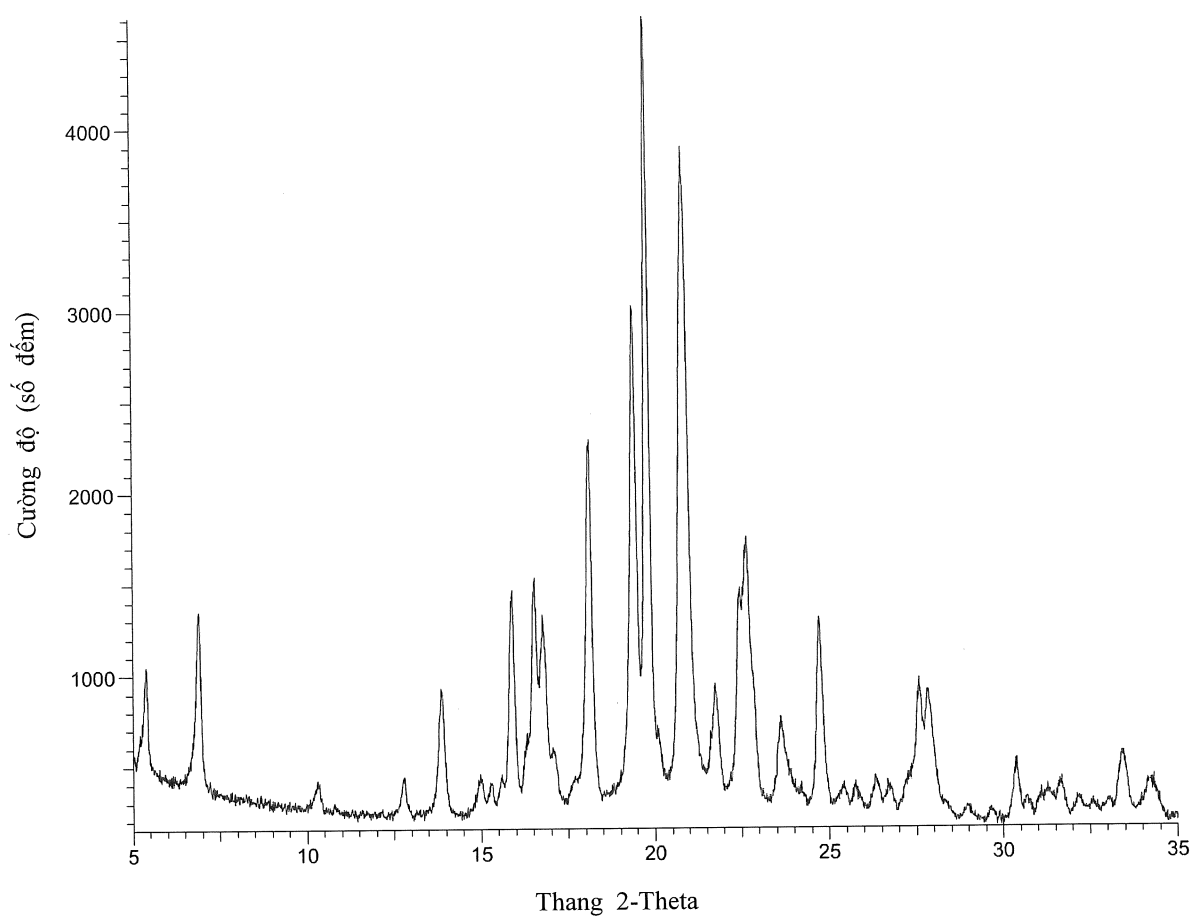
5/25

Fig.6



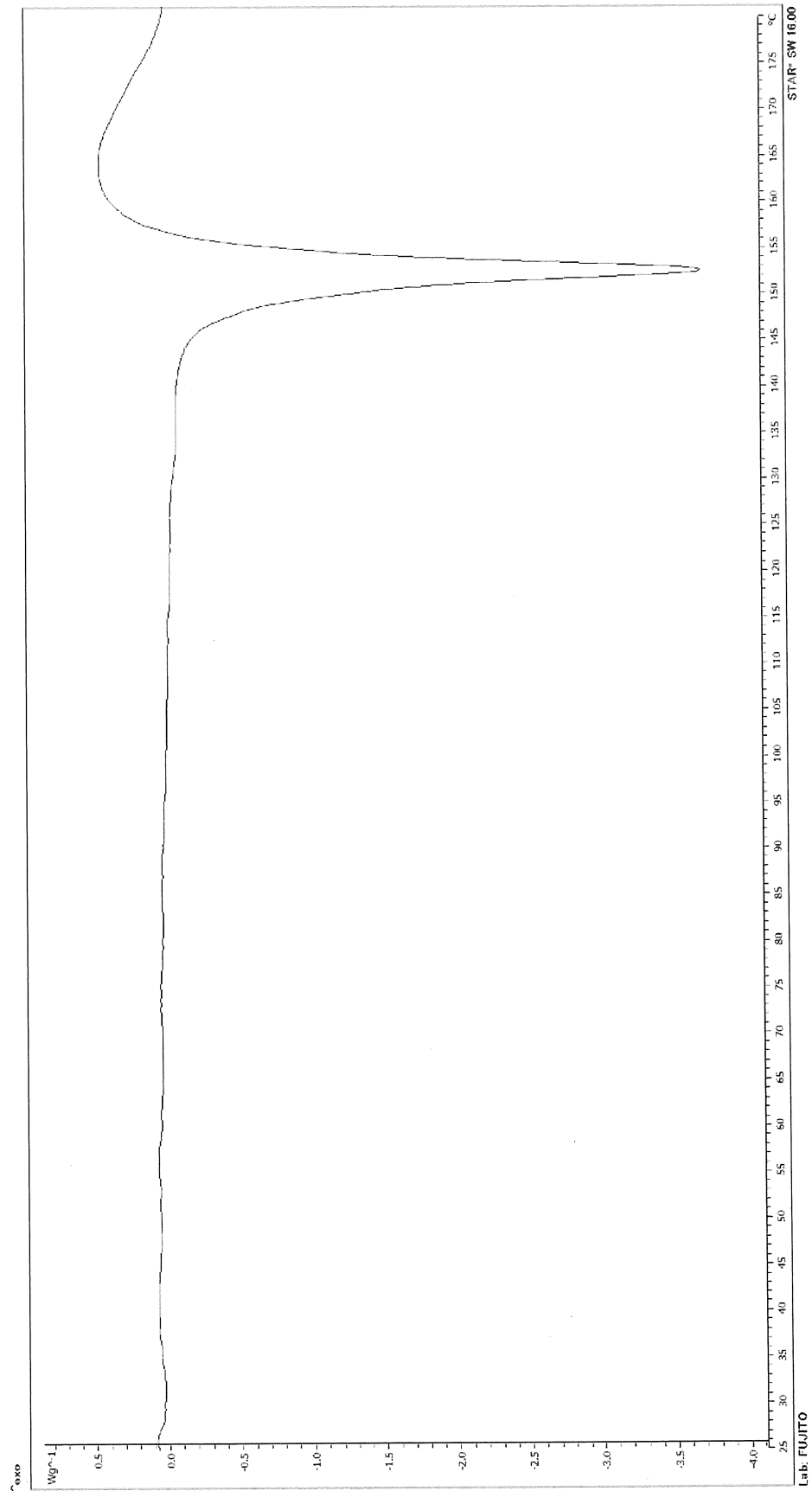
6/25

Fig.7



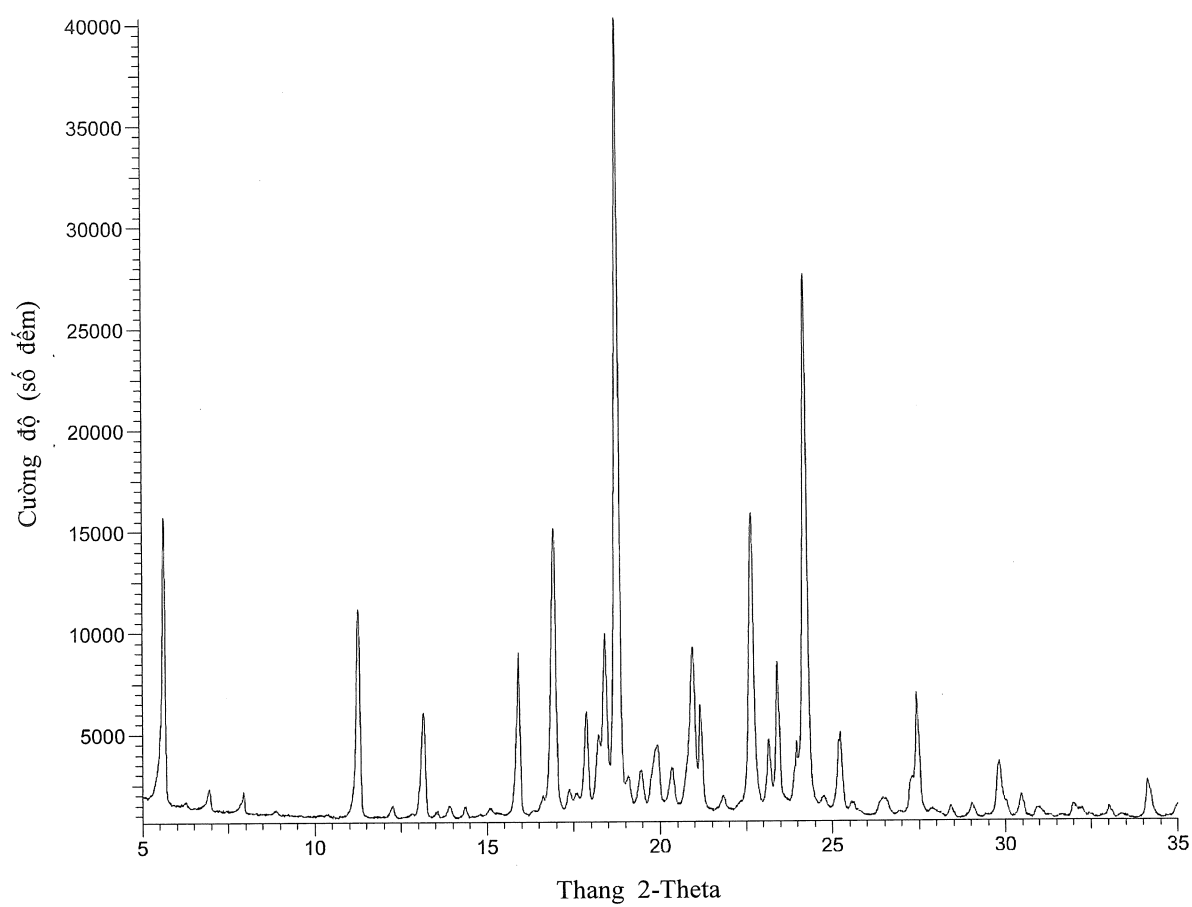
7/25

Fig.8



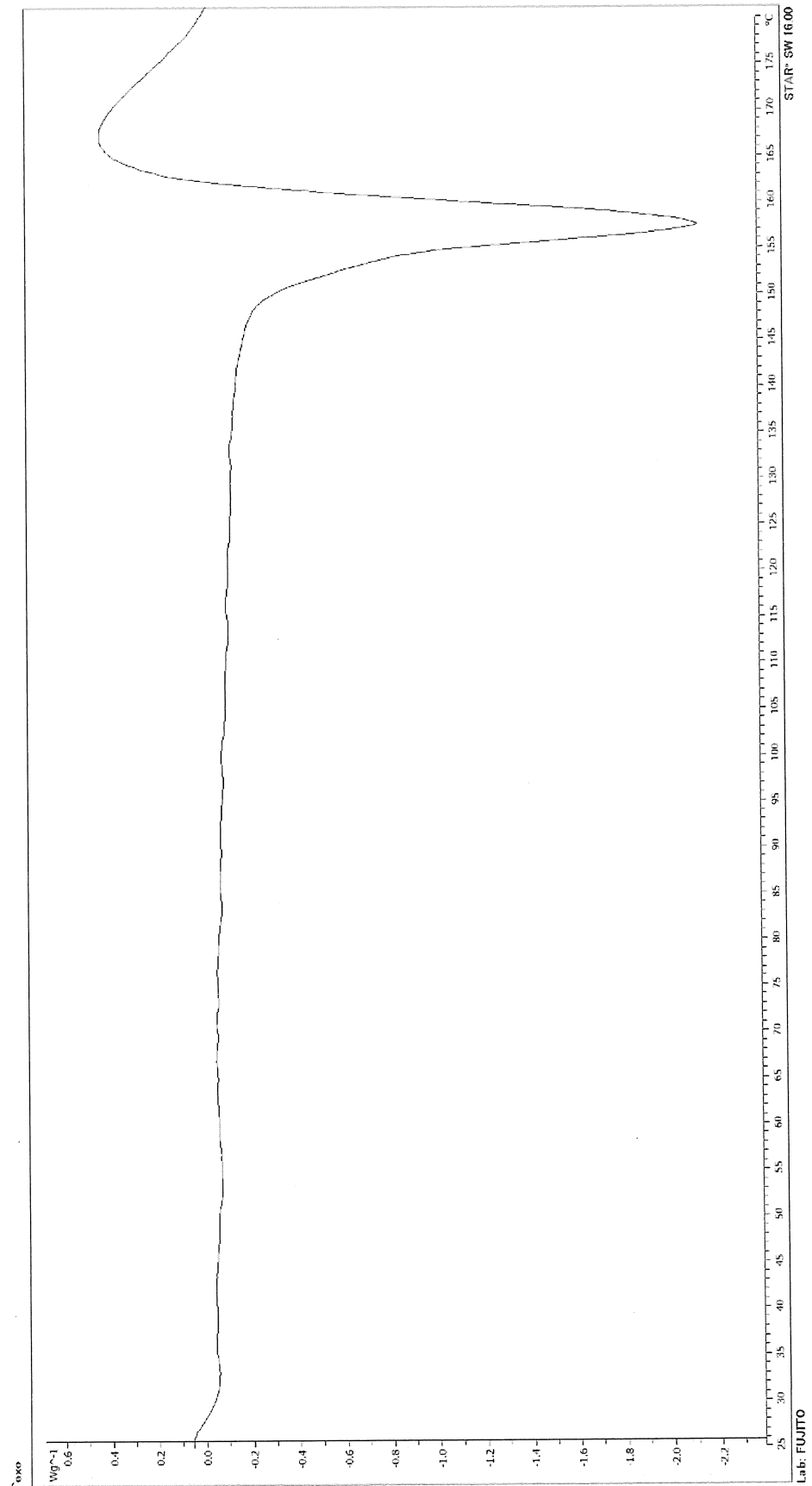
8/25

Fig.9



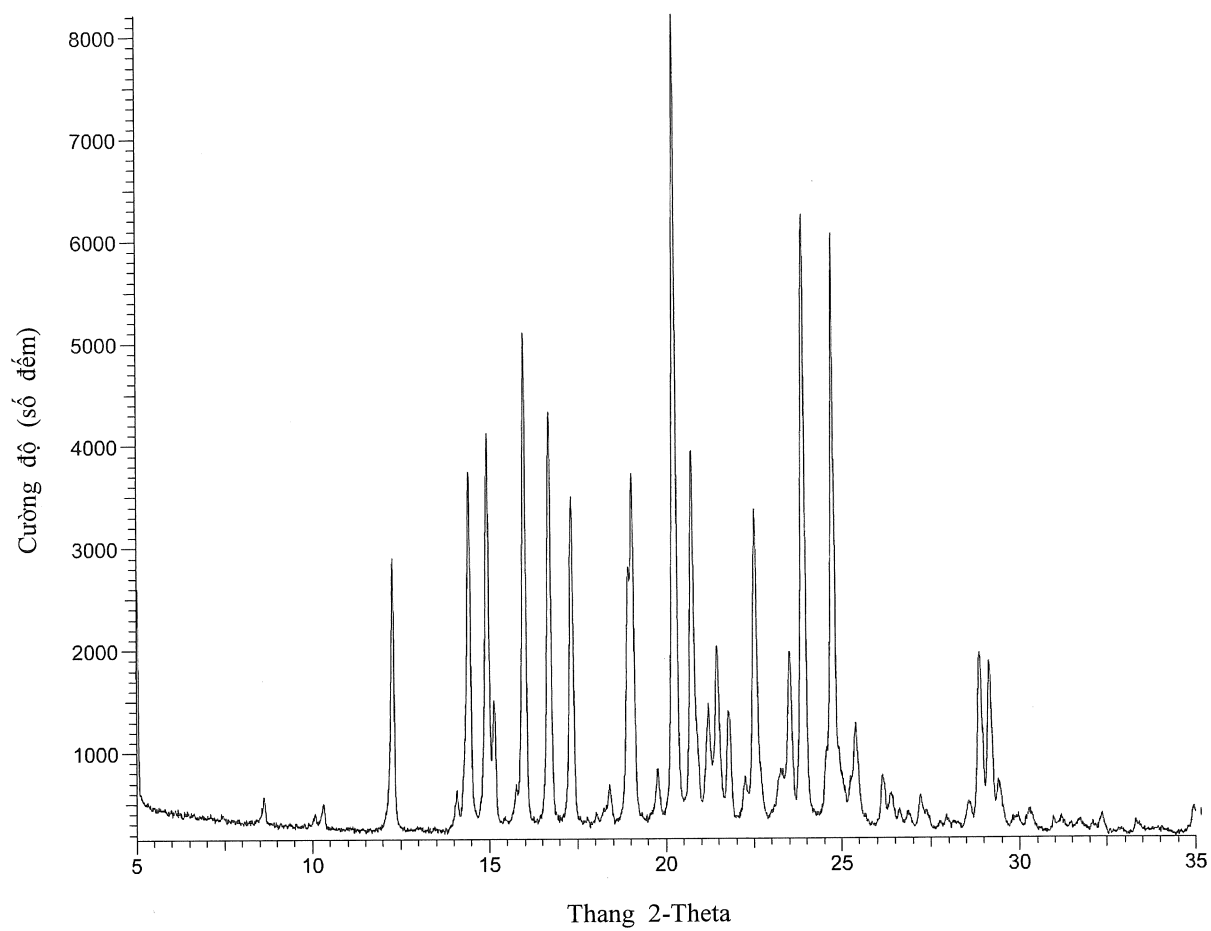
9/25

Fig.10



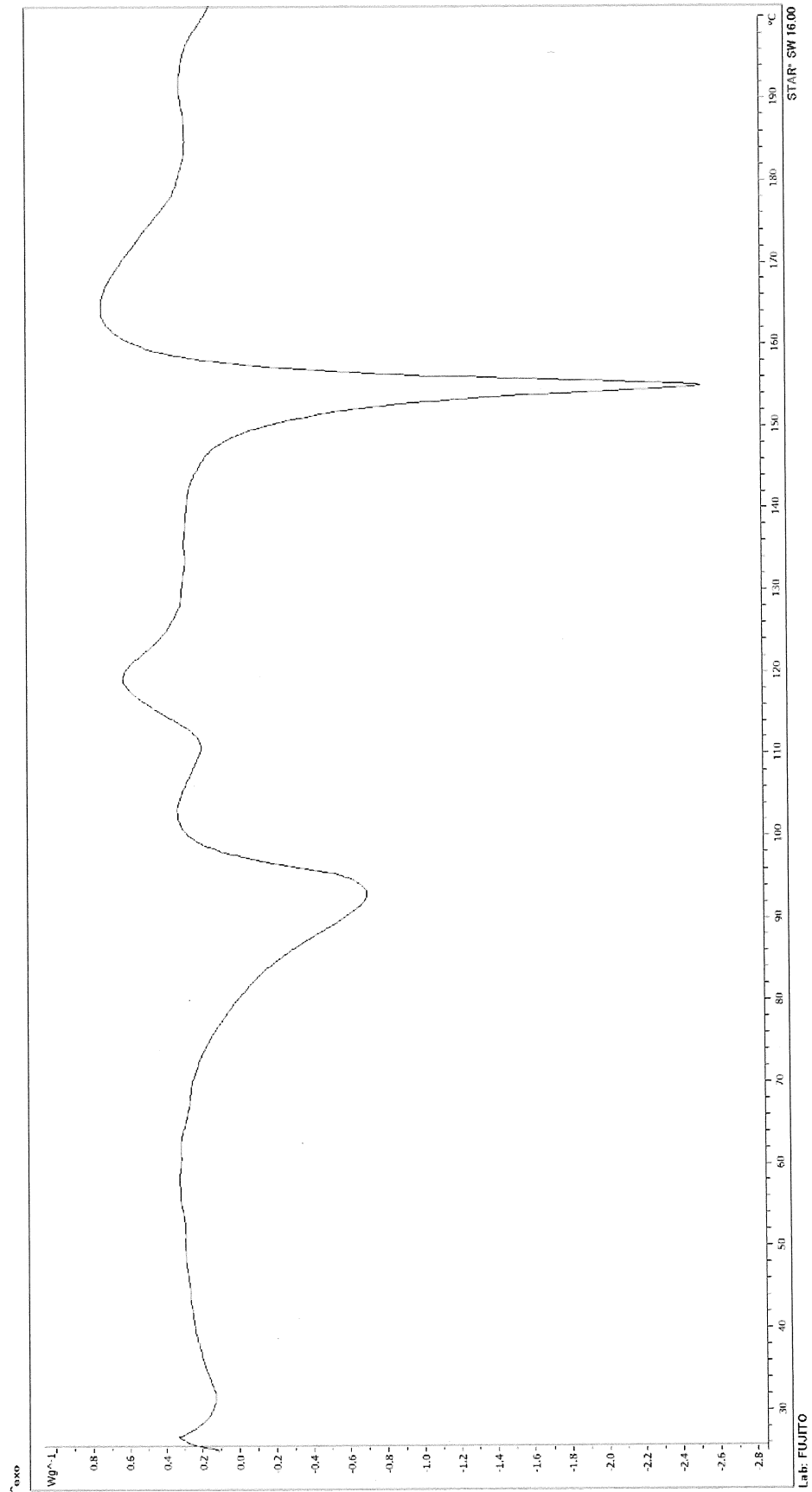
10/25

Fig.11



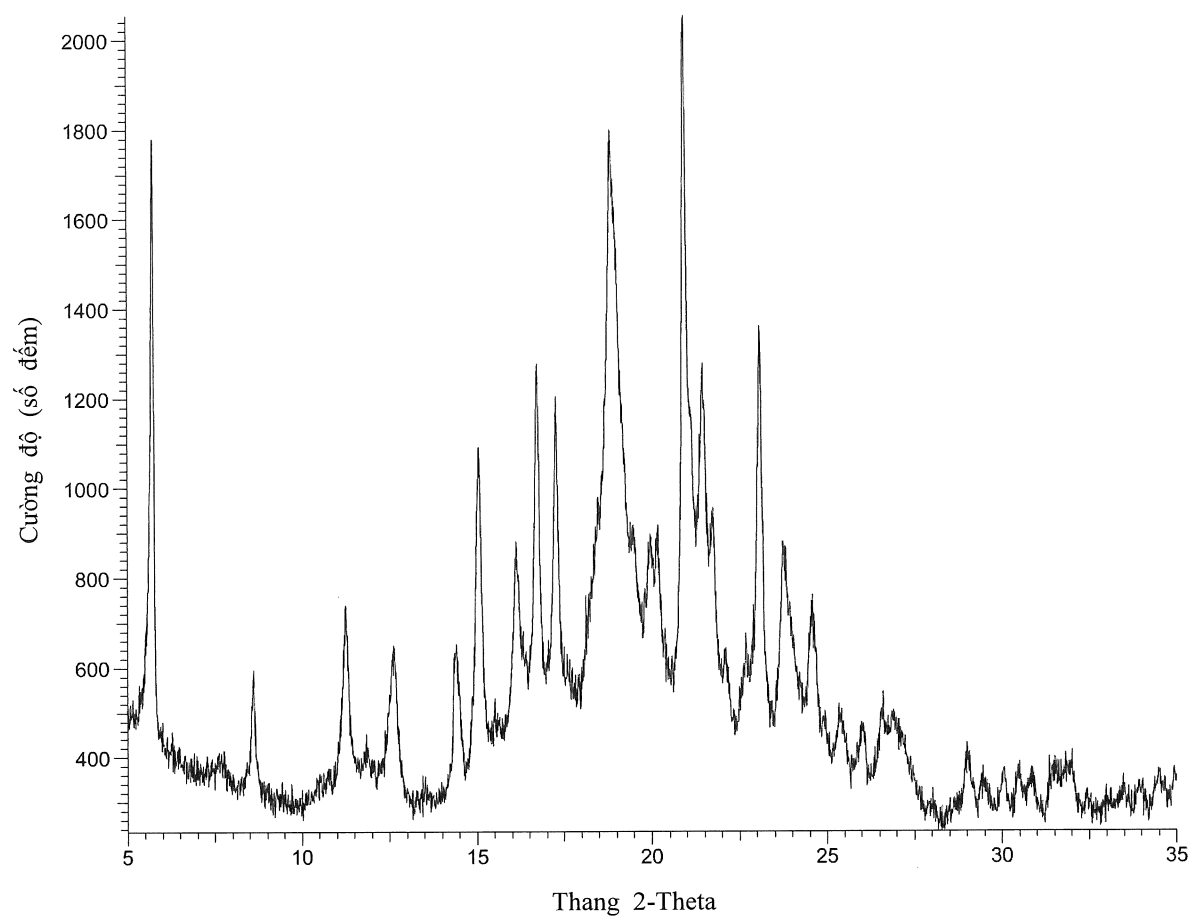
11/25

Fig.12



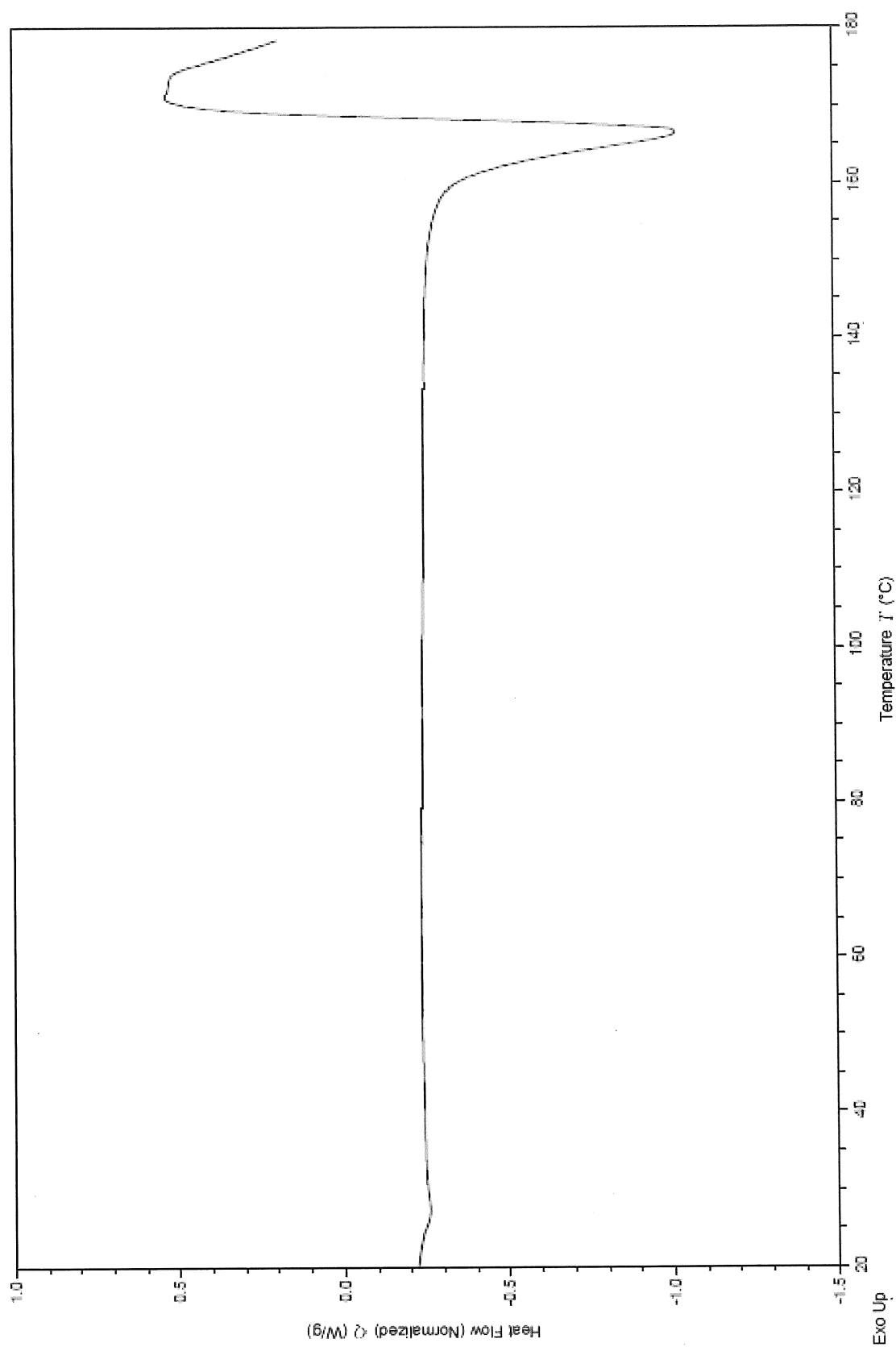
12/25

Fig.13



13/25

Fig.14



14/25

Fig.15

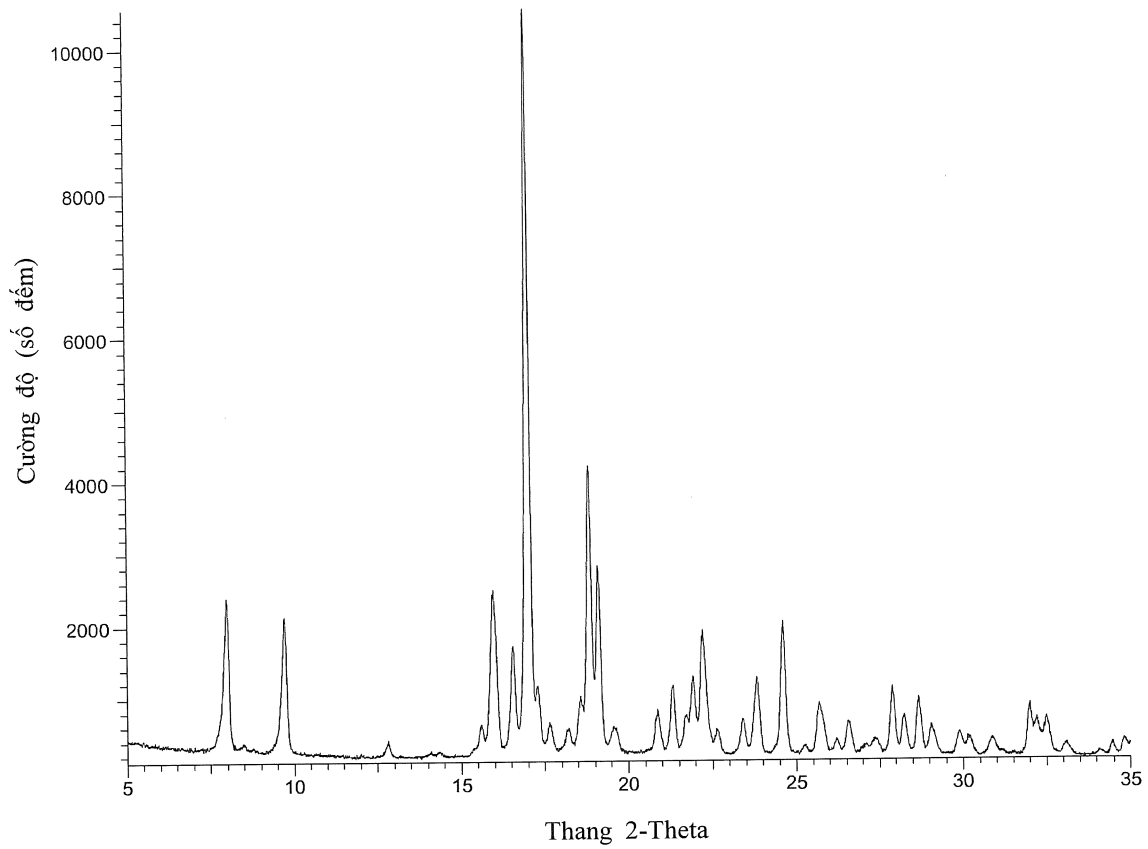
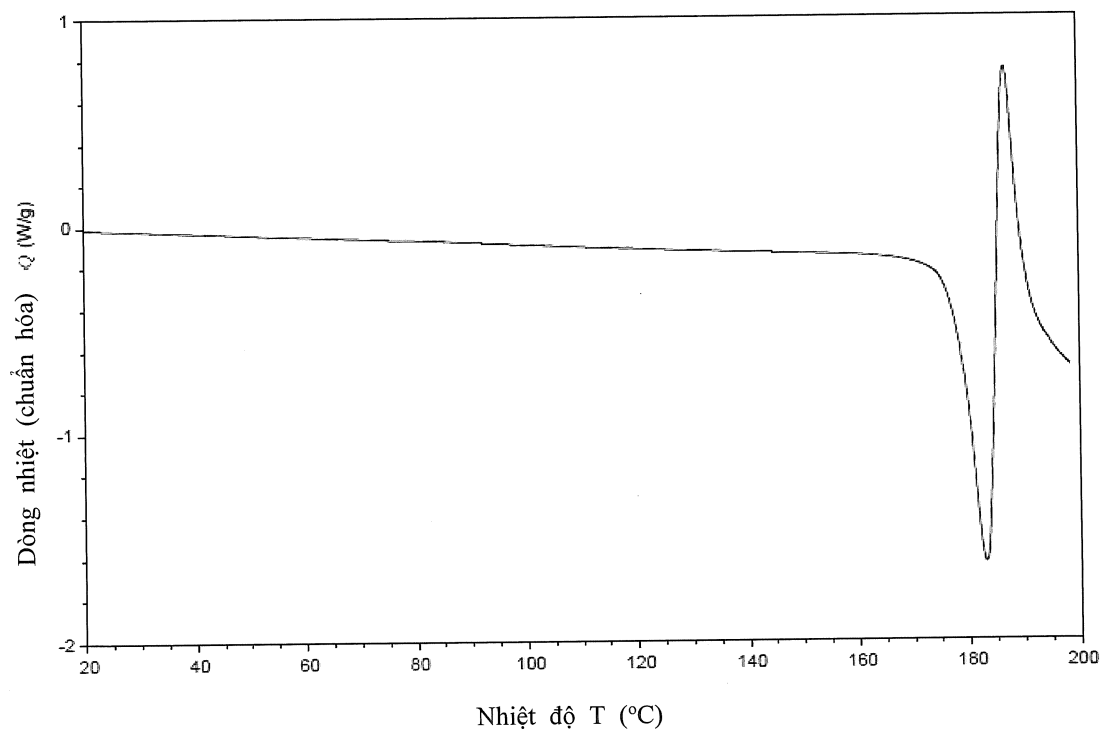


Fig.16



15/25

Fig.17

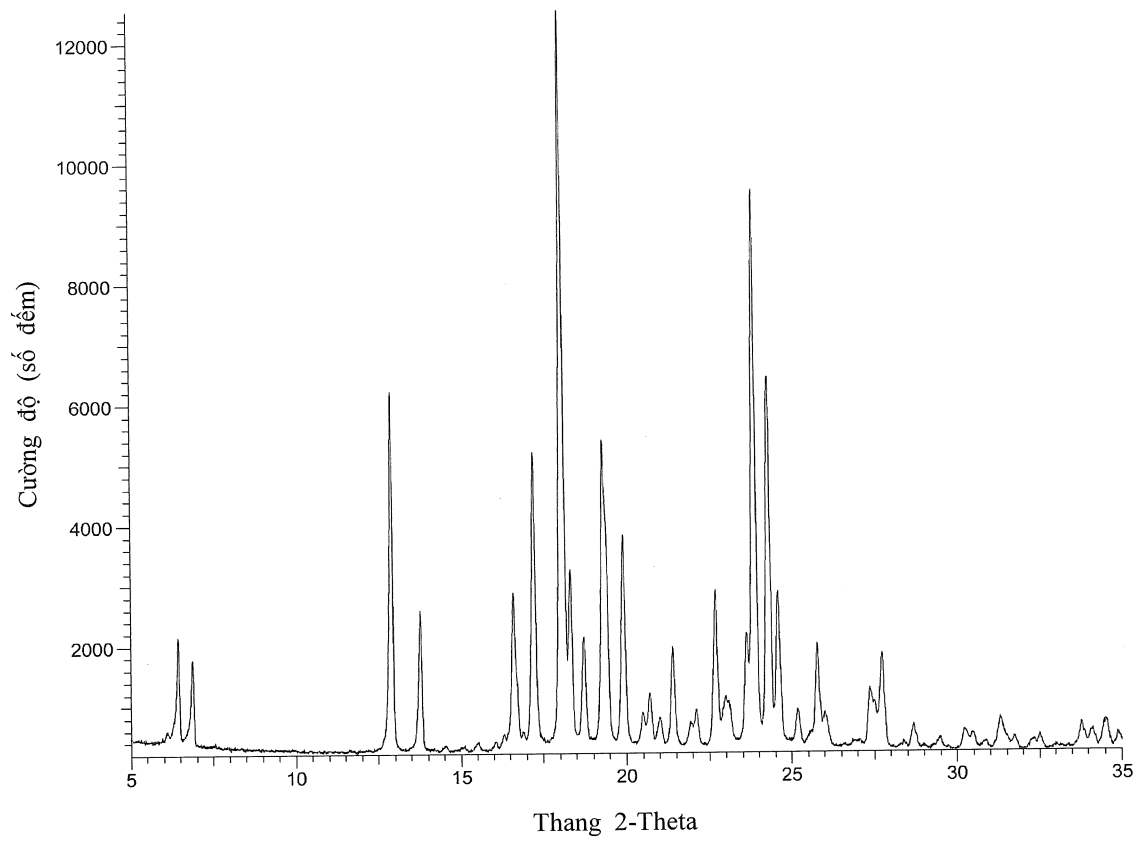
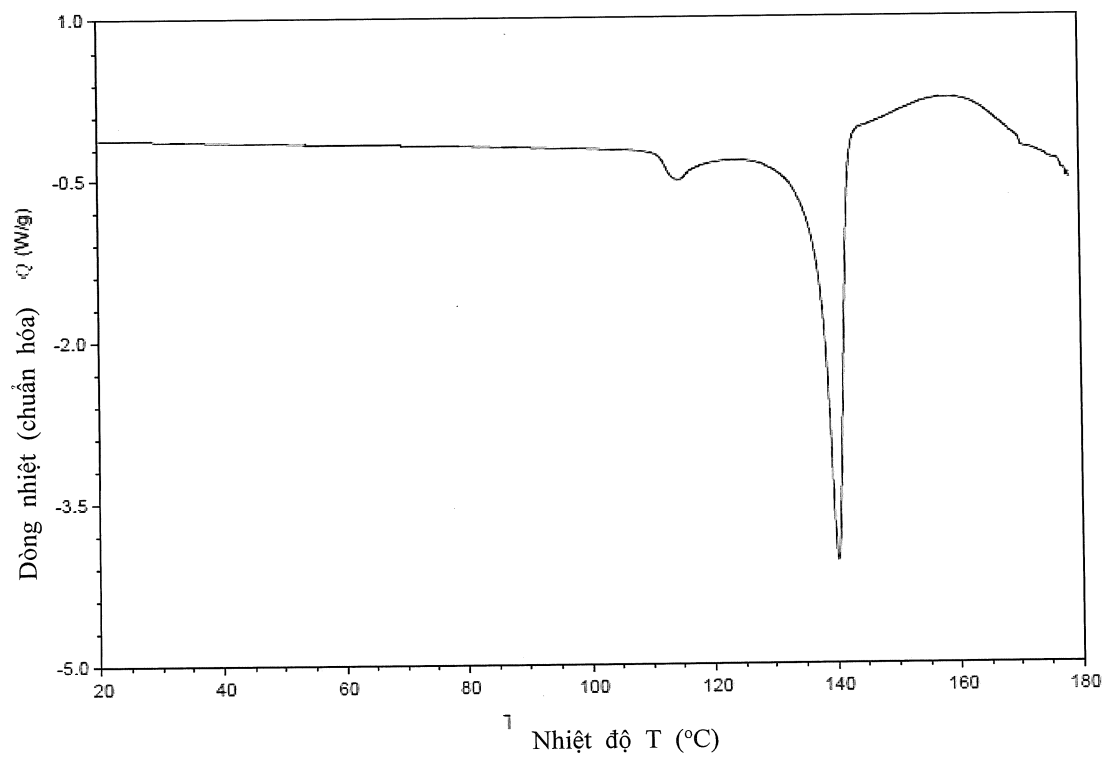


Fig.18



16/25

Fig.19

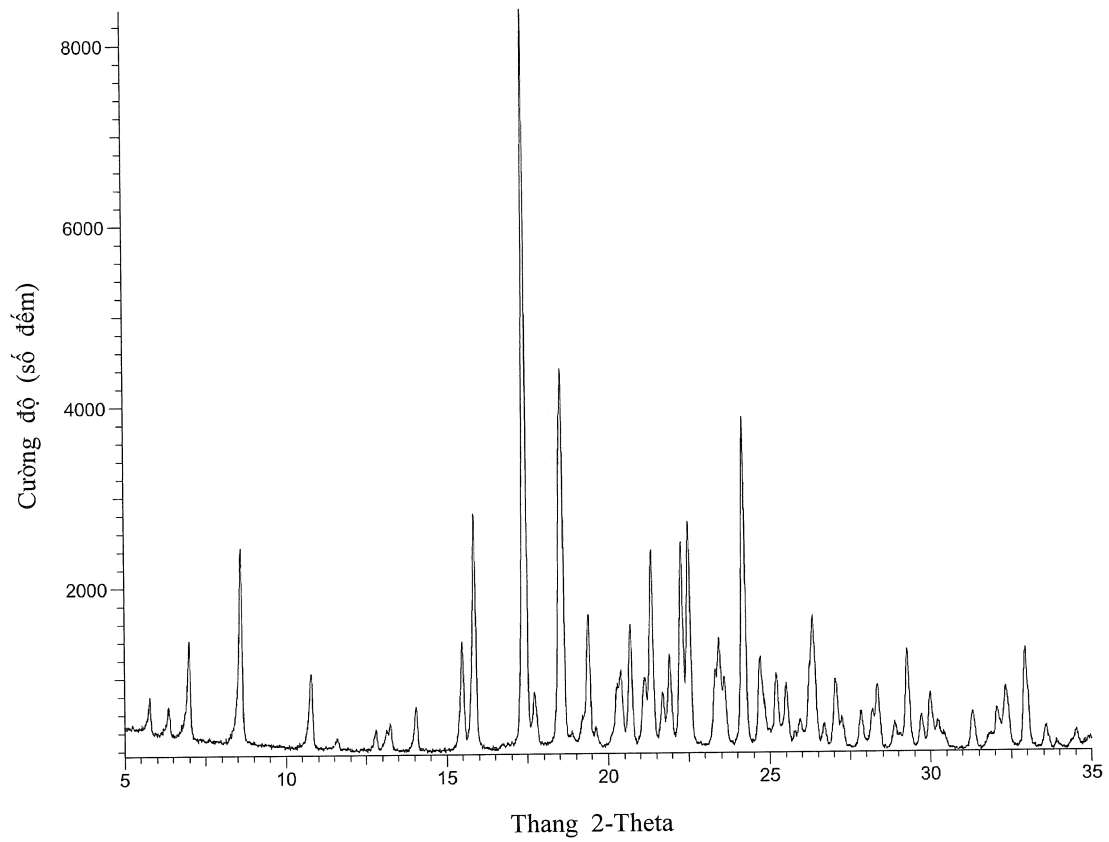
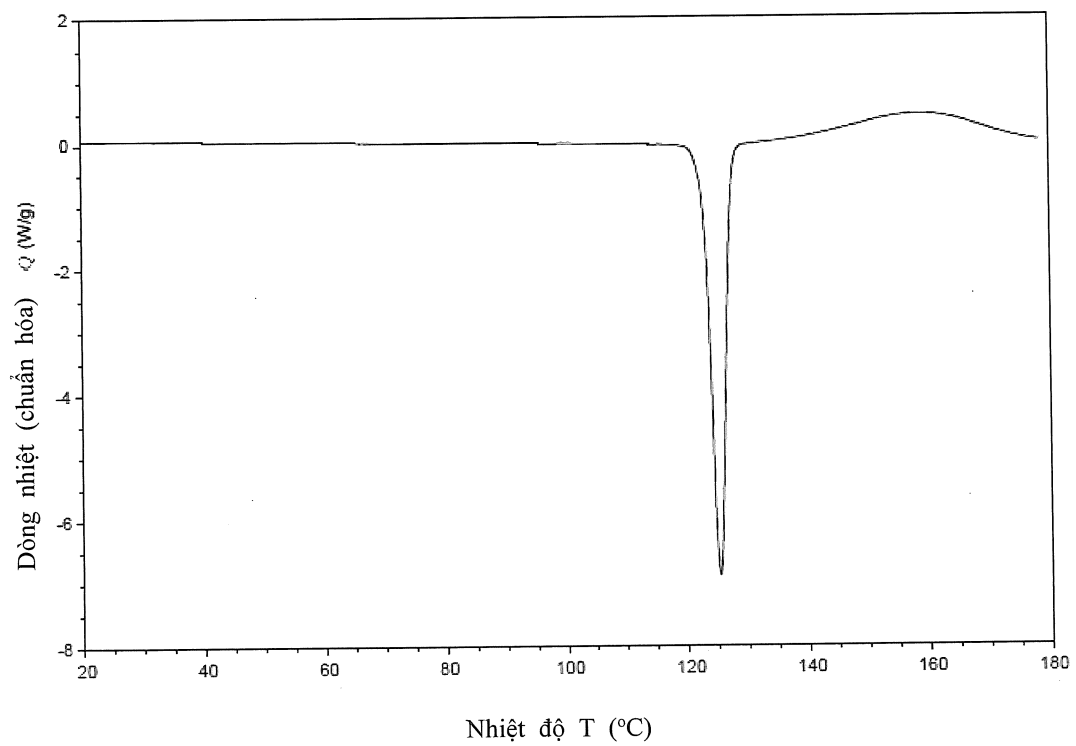
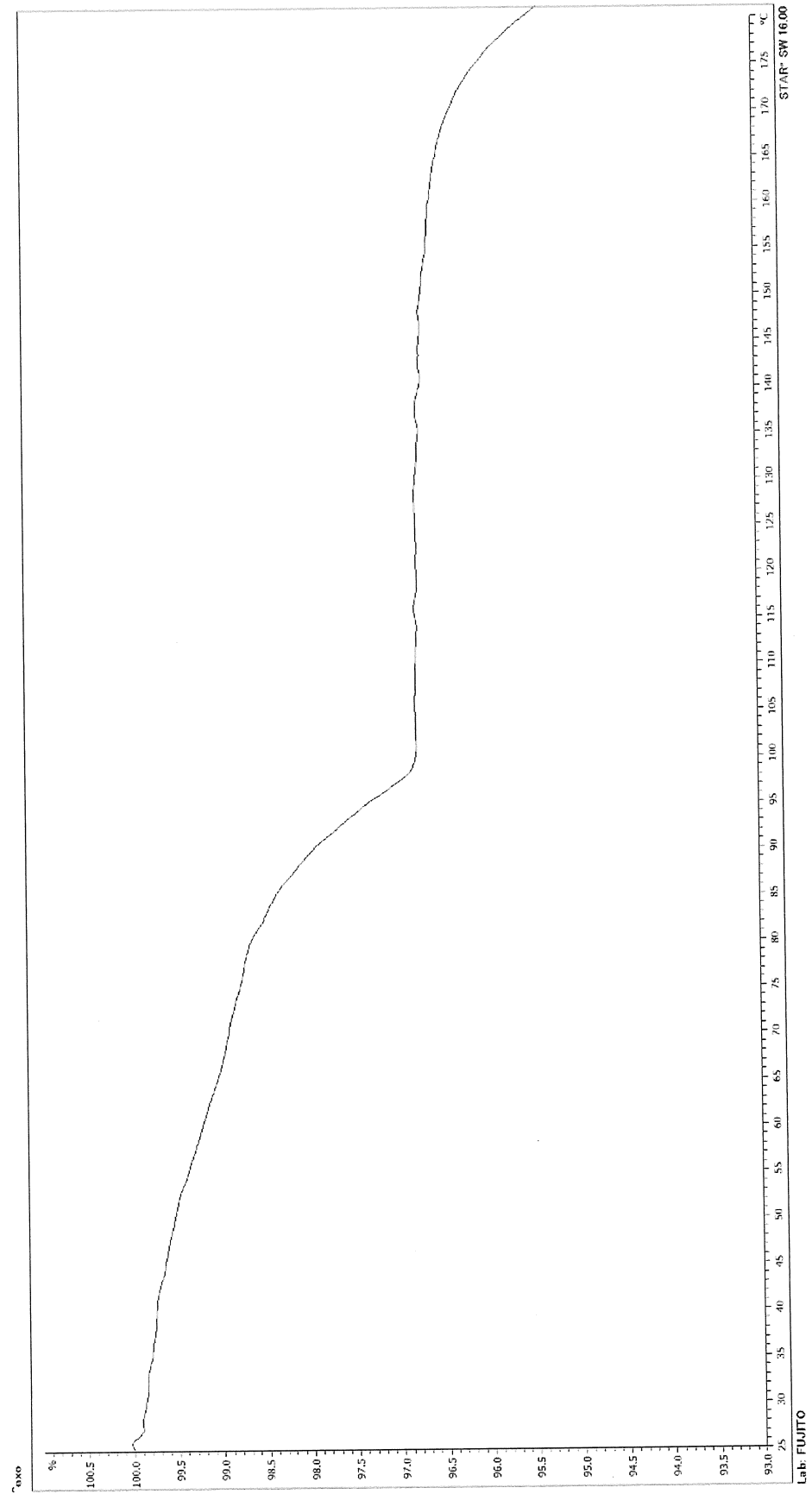


Fig.20



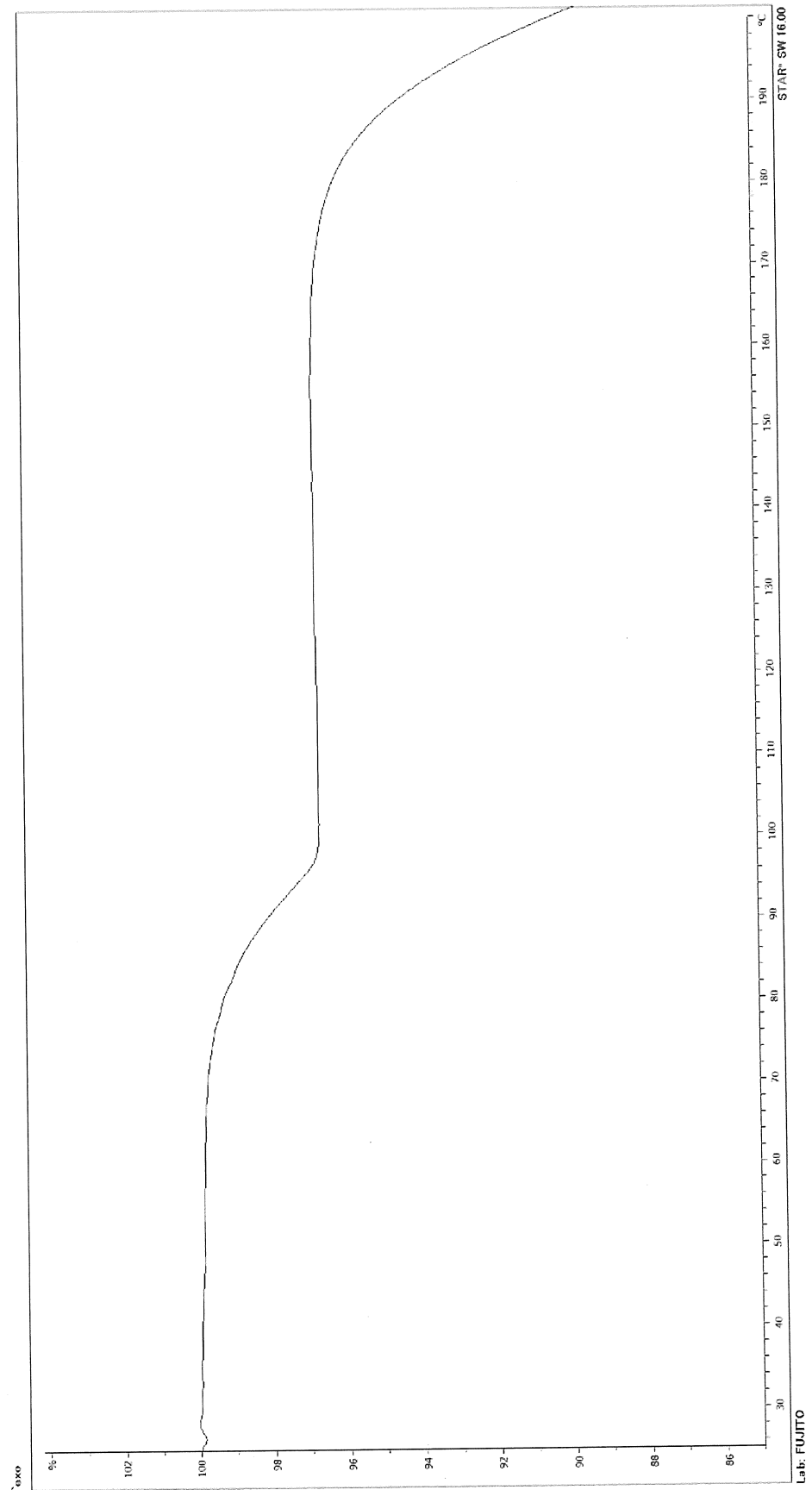
17/25

Fig.21



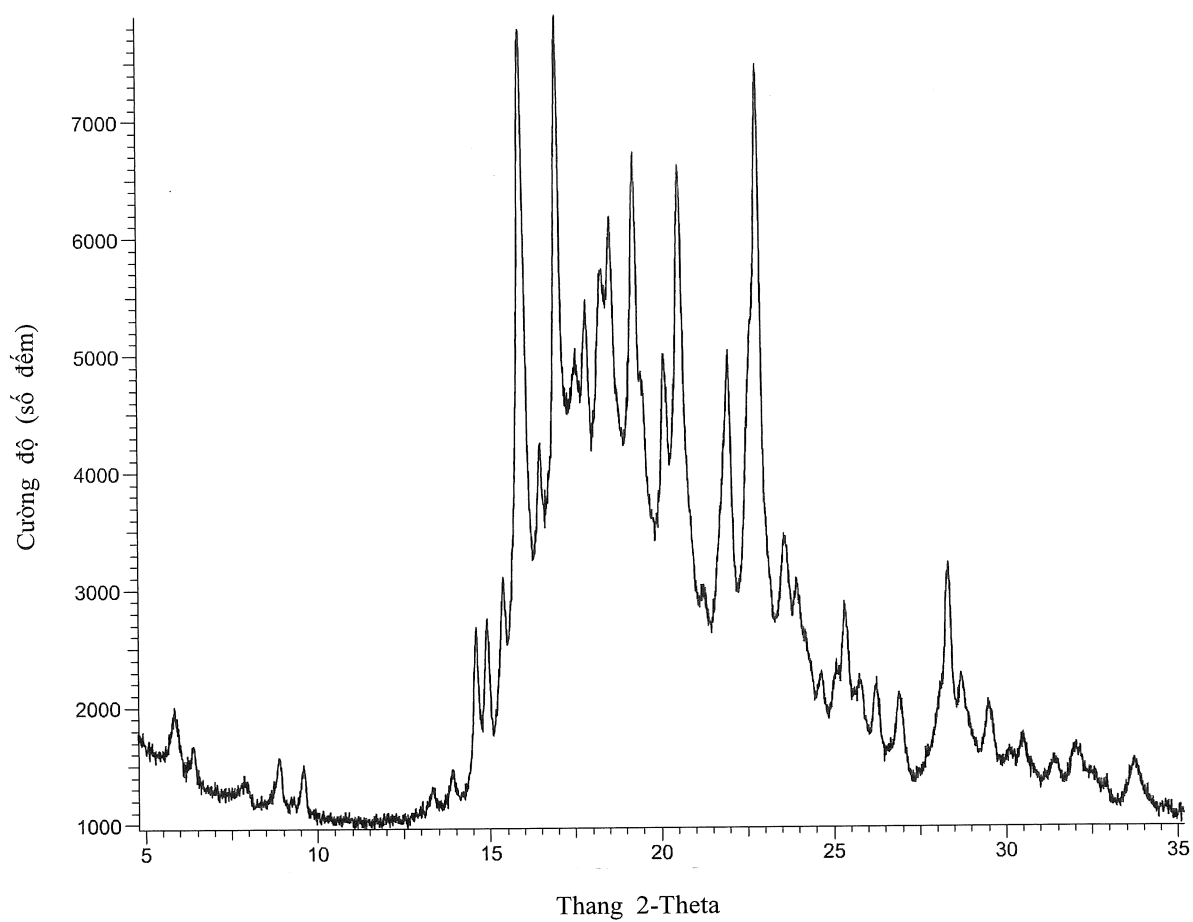
18/25

Fig.22



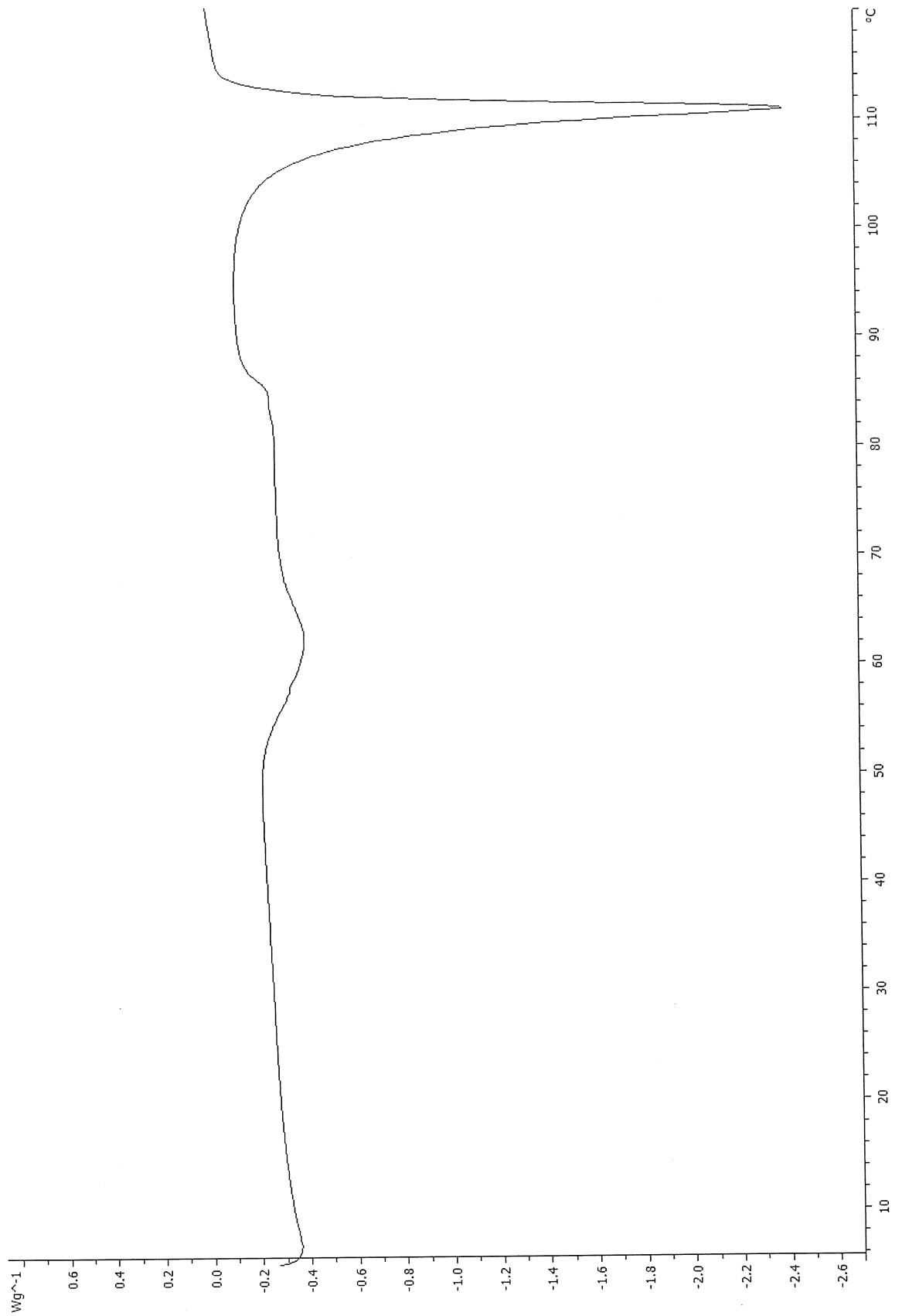
19/25

Fig.23



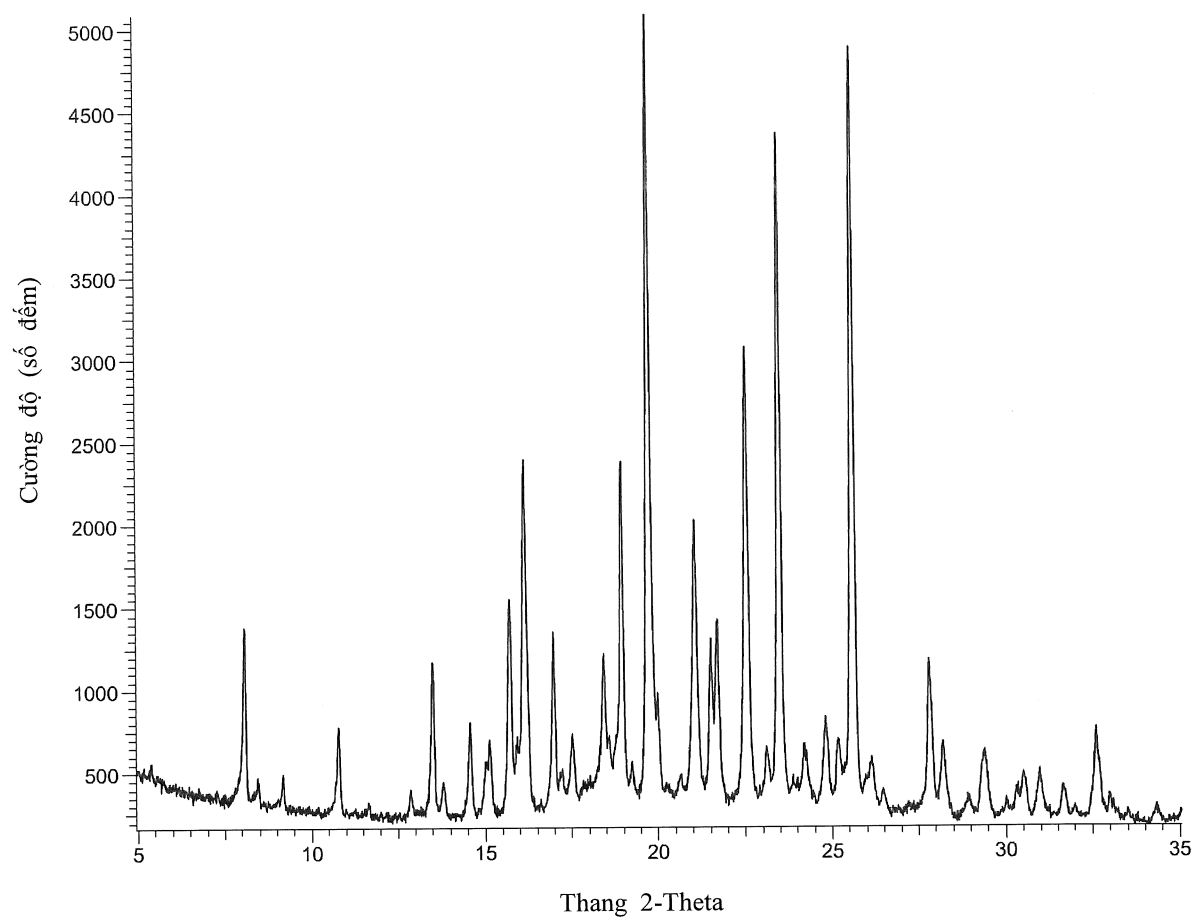
20/25

Fig.24



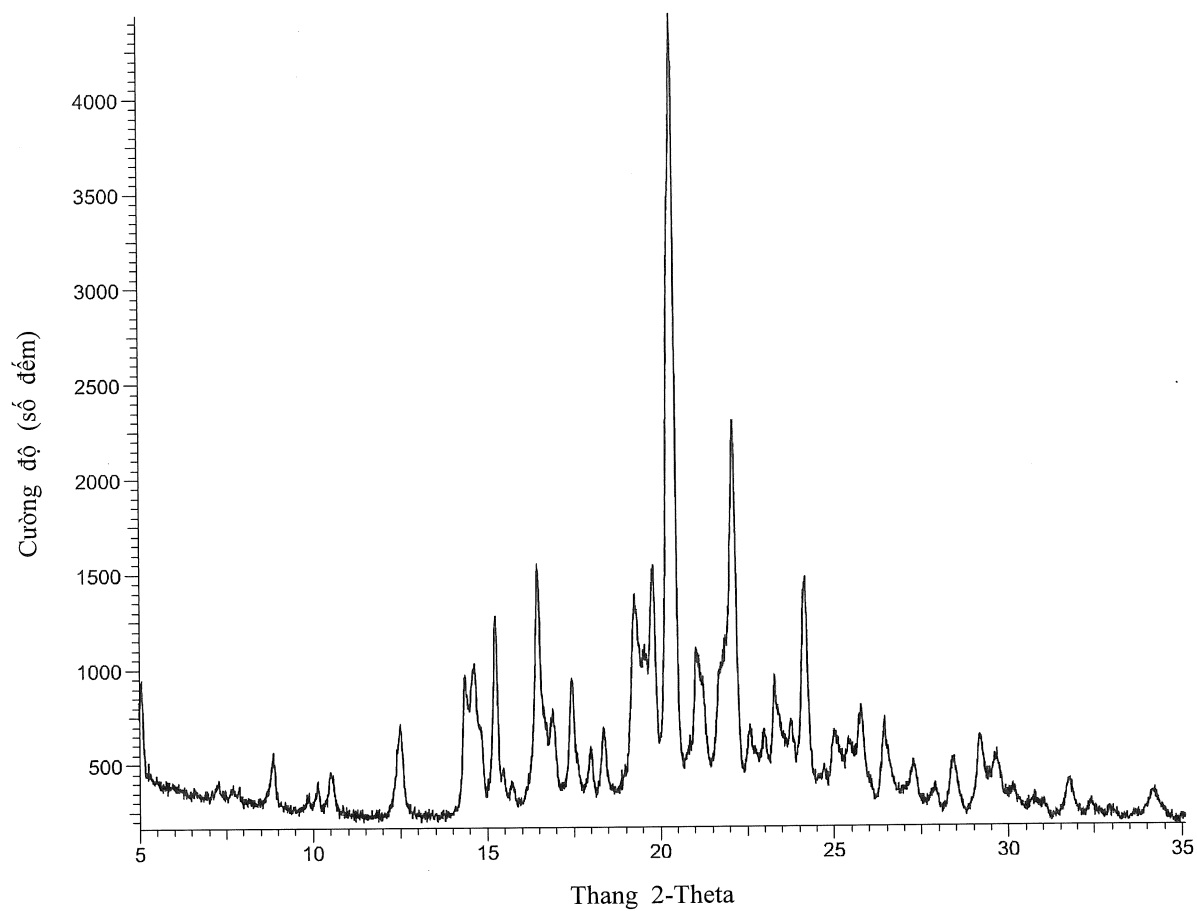
21/25

Fig.25



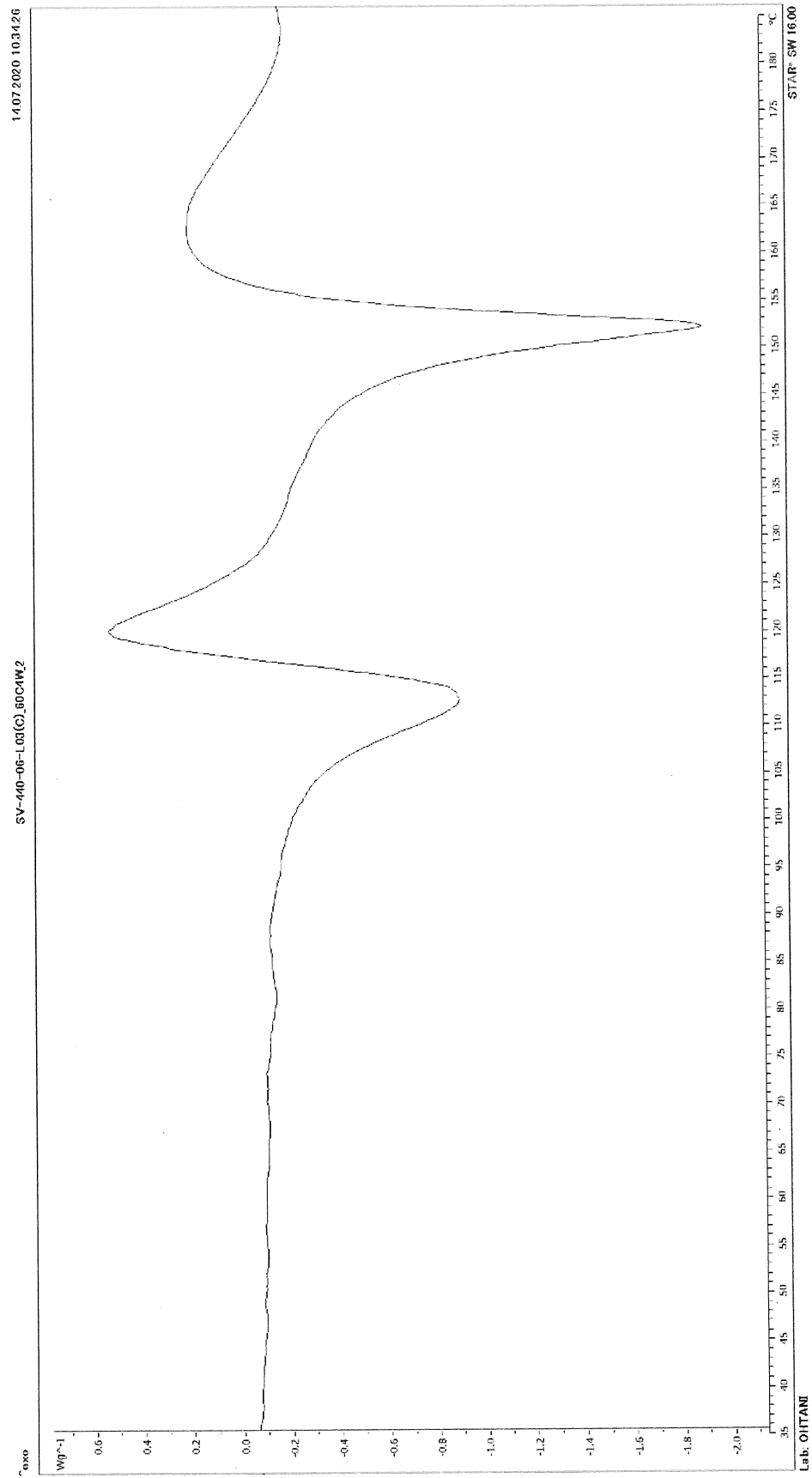
22/25

Fig.26



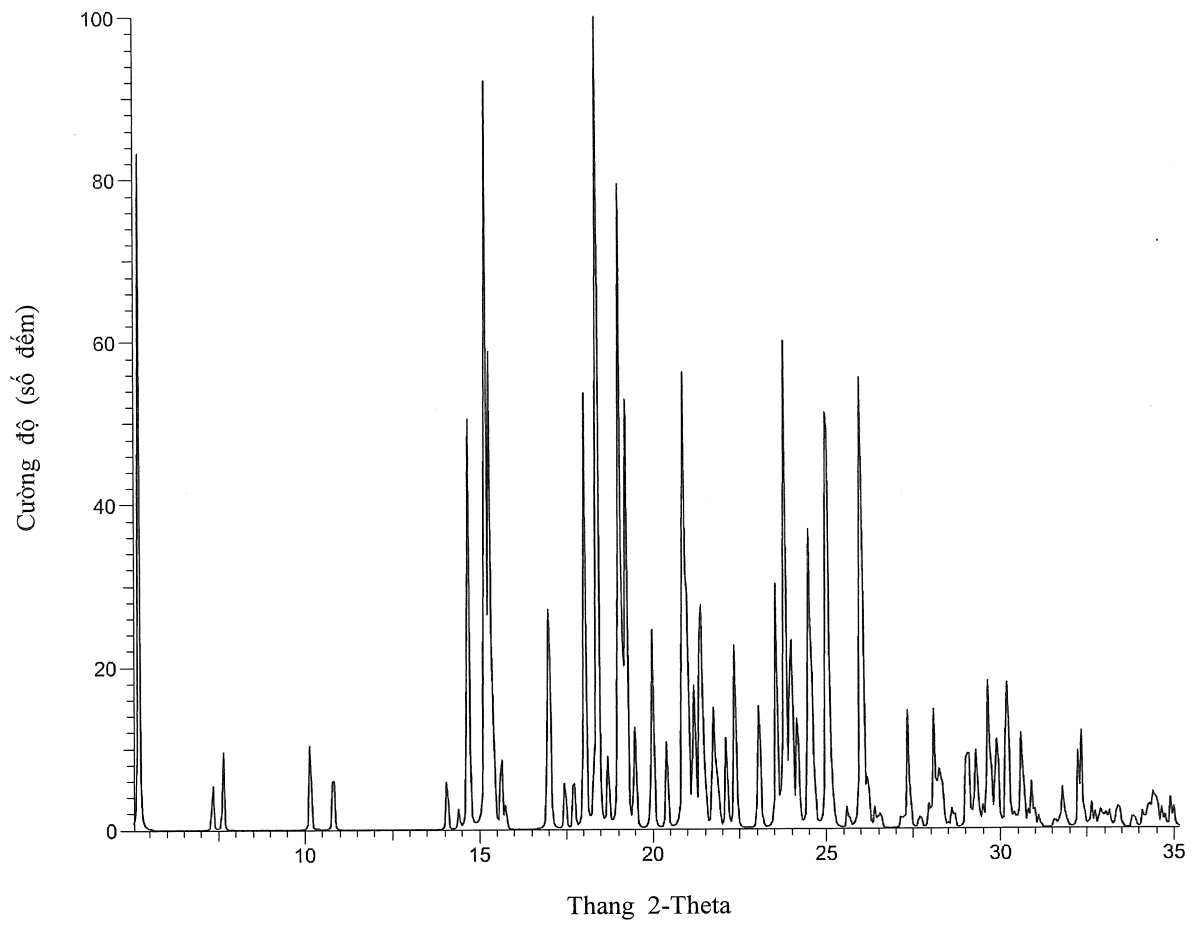
23/25

Fig.27



24/25

Fig.28



25/25

Fig.29

