



(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)



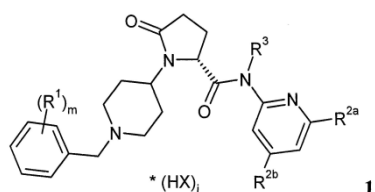
1-0023483

(51)⁷ C07D 401/14; A61P 31/00; C07D 213/81; C07D 401/04; A61K 31/454; C07D 211/58 (13) B

(21) 1-2013-00692 (22) 06/10/2011
(86) PCT/EP2011/067437 06/10/2011 (87) WO2012/045803 12/04/2012
(30) 10186901.4 07/10/2010 EP
(45) 27/04/2020 385 (43) 26/08/2013 305A
(73) ALKAHEST, INC (US)
75 Shoreway Road, Suite D, San Carlos, California 94070, United States of America
(72) FRANK, Markus (DE); HAEBERLE, Hans (DE); HENRY, Manuel (FR); PACHUR, Thorsten (DE); SANTAGOSTINO, Marco (IT); STERTZ, Uwe (DE); TREBING, Thomas (DE); WERTHMANN, Ulrike (DE)
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) ĐỒNG TINH THỂ VÀ MUỐI CỦA CHẤT ỨC CHẾ THỤ THỂ CHEMOKIN CC3 (CCR3) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG

(57) Sáng chế đề cập đến các đồng tinh thể và muối của chất ức chế thụ thể chemokin CC3 (CCR3) có công thức 1,



được phẩm chứa chúng để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh liên quan đến thụ thể CCR3.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các đồng tinh thể và muối của chất ức chế thụ thể chemokin CC3 (CCR3), được phẩm chứa một trong số chúng để điều trị và/hoặc ngăn ngừa một loạt các chứng rối loạn và bệnh viêm nhiễm, truyền nhiễm, và điều tiết miễn dịch, bao gồm bệnh hen suyễn và các bệnh dị ứng, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, nhiễm trùng bởi vi khuẩn gây bệnh (bao gồm các vi rút), các bệnh lý tự miễn như viêm khớp dạng thấp và xơ vữa động mạch, cũng như thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi tác (age-related macular degeneration - AMD), bệnh lý võng mạc do tiểu đường và chứng phù điểm vàng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các chemokin là các xytokin ứng động hóa học, có trọng lượng phân tử 6-15 kDa, chúng được giải phóng bởi một loạt các tế bào để hấp dẫn và hoạt hóa, trong số các loại tế bào khác, các đại thực bào, các lymphô bào T và B, tế bào ưa eosin, tế bào ái kiềm và tế bào ưa bạch cầu trung tính (xem trong Luster, New Eng. J Med., 338, 436-445 (1998); Rollins, Blood, 90, 909-928 (1997); Lloyd, Curr Opin Pharmacol., 3, 443-448 (2003); Murray, Current Drug Targets., 7, 579-588 (2006); Smit, Eur J Pharmacol., 533, 277-88 (2006).

Có hai nhóm chemokin chính, CXC và CC, tùy thuộc vào việc hai xystein đầu tiên trong trình tự axit amin bị tách ra bởi axit amin đơn (CXC) hoặc kề nhau (CC). Các chemokin CXC, ví dụ interleukin-8 (IL-8), protein-2 (NAP2) hoạt hóa tế bào ưa bạch cầu trung tính và protein hoạt tính kích thích sự phát triển u hắc sắc tố (MGSA) ứng động hóa học chủ yếu đối với bạch cầu trung tính và lympho bào T, trong khi đó các chemokin CC, ví dụ RANTES, MIP-1 α , MIP-1, protein ứng động hóa chất của bạch cầu đơn nhân (MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4, và MCP-5) và các eotaxin (-1, -2, và -3) ứng động hóa học đối với, trong số các loại tế bào khác, các đại thực bào, lympho bào T, các đại thực bào lympho, lympho bào T, tế bào ưa eosin, tế bào lớn, tế bào dendrit, và ưa bazơ. Ngoài ra còn có các chemokin, lymphotactin-1, lymphotactin-

2 (cả hai chemokin C), và fractalkin (chemokin CXXXC) mà không nằm trong họ nhỏ của chemokin chính.

Các chemokin liên kết với các thụ thể bề mặt tế bào đặc hiệu thuộc họ protein vùng xuyên màng 7 thụ thể cặp đôi protein G (xem trong Horuk, Trends Pharm. Sci., 15, 159-165 (1994); Murphy, Pharmacol Rev., 54 (2):227-229 (2002); Allen, Annu. Rev. Immunol., 25, 787-820 (2007)) mà được gọi là "thụ thể chemokin." Trên các phối tử liên kết cùng gốc, các thụ thể chemokin truyền tín hiệu nội bào qua protein G trimeric kết hợp, dẫn đến, trong số các phản ứng khác, sự tăng nhanh ở nồng độ canxi nội bào, sự hoạt hóa của các protein G, những thay đổi hình dạng tế bào, sự biểu hiện tăng của các phân tử bám dính tế bào, quá trình mất hạt nhỏ, thúc đẩy sự di chuyển của tế bào, sự sống sót và tăng sinh tế bào. Có ít nhất 7 thụ thể chemokin ở người mà liên kết hoặc đáp ứng với các chemokin CC với các mẫu đặc trưng sau: CCR-1 (hoặc "CKR-1" hoặc "CC-CKR-1") [MIP-1a, MCP-3, MCP-4, RANTES] (Ben-Barruch, et al., Cell, 72, 415-425 (1993), Luster, New Eng. J. Med., 338, 436-445 (1998)); CCR-2A và CCR-2B (hoặc "CKR-2A"/"CKR-2B" hoặc "CC-CKR-2A"/"CC-CKR-2B") [MCP-1, MCP2, MCP-3, MCP-4, MCP-5] (Charo et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, 2752-2756 (1994), Luster, New Eng. J. Med., 338, 436-445 (1998)); CCR3 (hoặc "CKR-3" hoặc "CC-CKR-3") [eotaxin-1, eotaxin-2, RANTES, MCP-3, MCP-4] (Combadiere, et al., J. Biol. Chem., 270, 16491-16494 (1995), Luster, New Eng. J. Med., 338, 436-445 (1998)); CCR-4 (hoặc "CKR-4" hoặc "CC-CKR-4") [TARC, MIP-1a, RANTES, MCP-1] (Power et al., J. Biol. Chem., 270, 19495-19500 (1995), Luster, New Eng. J. Med., 338, 436-445 (1998)); CCR-5 (hoặc "CKR-5" hoặc "CCCKR-5") [MIP-1a, RANTES, MIP-1p] (Sanson, et al., Biochemistry, 35, 3362-3367 (1996)); CCR-6 (hoặc "CKR-6" hoặc "CC-CKR-6") [LARC] (Baba et al., J. Biol. Chem., 272, 14893-14898 (1997)); CCR-7 (hoặc "CKR-7" hoặc "CC-CKR-7") [ELC] (Yoshie et al., J. Leukoc. Biol. 62, 634-644 (1997)); CCR-8 (hoặc "CKR-8" hoặc "CC-CKR-8") [1-309, TARC, MIP-1p] (Napolitano et al., J. Immunol., 157, 2759-2763 (1996), Bernardini et al., Eur. J. Immunol., 28, 582-588 (1998)); CCR-10 (hoặc "CKR-10" hoặc "CC-CKR-10") [MCP-1, MCP-3] (Bonini et al, DNA and Cell

Biol., 16, 1249-1256 (1997)); và CCR31 (hoặc "CKR-11" hoặc "CC-CKR-11") [MCP-1, MCP-2, MCP-4](Schweickart et al., J Biol Chem, 275 9550-9556 (2000)).

Ngoài các thụ thể chemokin ở động vật có vú, thụ thể Decoy CCX-CKR, D6 và DARC/Duffy cũng như các protein được biểu hiện bởi các virus cytomegalo, virus herpes và virus pox, thể hiện đặc tính liên kết của các thụ thể chemokin (được tổng kết bởi Wells and Schwartz, Curr. Opin. Biotech., 8, 741-748 (1997); Comerford, Bioessays., 29(3):237-47 (2007)). Các chemokin CC ở người, ví dụ RANTES và MCP-3, có thể gây ra sự biến đổi nhanh của canxi thông qua các thụ thể được ghi mã virus này. Sự biểu hiện thụ thể có thể không bắt buộc đối với sự nhiễm trùng bởi cho phép sự phá vỡ giám sát hệ miễn dịch bình thường và đáp ứng với nhiễm trùng. Ngoài ra, các thụ thể chemokin ở người, ví dụ CXCR-4, CCR2, CCR3, CCR5 và CCR8, có thể hoạt động như các đồng thụ thể đối với sự nhiễm trùng của các tế bào ở động vật có vú bởi các vi khuẩn như với, ví dụ virus gây suy giảm miễn dịch mắc phải ở người (human immunodeficiency viruses - HIV).

Các thụ thể chemokin được coi là các chất trung gian quan trọng của các chứng rối loạn và bệnh viêm nhiễm, nhiễm trùng và điều tiết miễn dịch, bao gồm bệnh hen suyễn và bệnh dị ứng, cũng như các bệnh lý tự miễn dịch, ví dụ viêm khớp dạng thấp, bệnh Grave, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, và chứng vữa xơ động mạch. Ví dụ, thụ thể chemokin CCR3 được biểu hiện trong số các thụ thể khác trên tế bào ưa eosin, tế bào ưa bazơ, tế bào TH2, các đại thực bào thuộc túi phổi, tế bào lớn, tế bào biểu mô, tế bào thuộc thần kinh đệm nhỏ, tế bào hình sao và nguyên bào sợi. CCR3 đóng vai trò chủ chốt trong việc hấp dẫn các tế bào ưa eosin vào các vị trí viêm nhiễm dị ứng và sau đó là trong việc hoạt hóa các tế bào này. Các phối tử chemokin cho CCR3 gây ra sự tăng nhanh ở nồng độ canxi nội bào, trao đổi GTP tăng của các protein G, sự phosphoryl hóa ERK tăng, quá trình nhập bào thụ thể được tăng cường, sự thay đổi hình dạng tế bào ưa eosin, sự biểu hiện tăng của các phân tử bám dính tế bào, sự mất dần hạt nhỏ của tế bào, và thúc đẩy sự di động. Theo đó, các chất mà ức chế mà ức chế các thụ thể chemokin sẽ hữu ích trong các chứng rối loạn và bệnh đã nói. Ngoài ra, các chất mà ức chế các thụ thể chemokin cũng có ích trong các bệnh truyền nhiễm, ví dụ bằng cách phong bế sự truyền nhiễm của các tế bào biểu hiện CCR3 bởi HIV hoặc trong việc ngăn ngừa thao tác đáp ứng tế bào miễn dịch bởi các virus, ví dụ các virus cytomegalo.

Do đó, CCR3 là đích quan trọng và cơ chế đối kháng của CCR3 có thể hữu ích trong điều trị các chứng rối loạn và bệnh viêm nhiễm, ura eosin, điều tiết miễn dịch và truyền nhiễm (Wegmann, Am J Respir Cell Mol Biol., 36(1):61-67 (2007); Fryer J Clin Invest., 116(1):228-236 (2006); De Lucca, Curr Opin Drug Discov Devel., 9(4):516-524 (2006).

Vì vậy, vấn đề theo sáng chế là cung cấp chất đối kháng CCR3, được ưu tiên với các tác dụng phụ giảm, mà không chỉ là các chất ức chế CCR3 hiệu nghiệm, mà còn hữu ích trong việc sản xuất thuốc để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh trong đó bao gồm hoạt tính của thụ thể CCR3.

Ngạc nhiên khi phát triển ra rằng các piperidin được thể có công thức 1 rất thích hợp làm chất đối kháng CCR3, có ít tác dụng phụ hơn, ví dụ sự ức chế của norepinephrin (NET), dopamin (DAT) hoặc chất vận chuyển tái hấp thụ serotonin (5-HTT) như được mô tả bởi Watson PS, Bioorg Med Chem Lett., 16(21):5695-5699 (2006), hoặc sự ức chế của 5HT2A, 5HT2C hoặc thụ thể Dopamine D2 như được mô tả bởi De Lucca, J Med Chem., 48(6):2194-2211(2005), hoặc sự ức chế của kênh hERG như được mô tả bởi De Lucca, Curr Opin Drug Discov Devel., 9(4):516-524 (2006), hoặc sự ức chế của thụ thể $\alpha 1B$ adrenergic.

Các chất đối kháng CCR3 chứa 4-benzyl-piperidin-4-yl-5-oxo-pyrrolidin được bộc lộ trong công bố đơn quốc tế số WO2010/115836 A1, được công bố hôm 14 tháng 10 năm 2010.

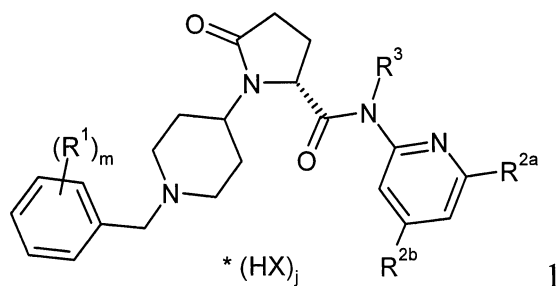
Tuy nhiên, các hợp chất này là các bazơ và do đó có thể không có lợi cho việc sản xuất thuốc do hoạt tính vật lý của chúng có thể gây ra vấn đề liên quan đến dạng được thích hợp. Vấn đề này có thể là vấn đề về cơ cấu như tính ổn định, tính nhạy ánh sáng hoặc sự tan ra, cũng như vấn đề về đặc tính vật lý, ví dụ, nếu hợp chất không hòa tan hoặc không thích hợp cho các quy trình sản xuất chung như nghiền.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất các đồng tinh thể hoặc muối của hợp chất có công thức 1 đáp ứng đủ tiêu chuẩn đối với sự phát triển dược phẩm để sản xuất thuốc như đã mô tả trên đây, ví dụ, tính ổn định thích đáng, tính tan chảy có thể kiểm soát

được, tính hòa tan đủ lớn để có thể dùng làm thuốc, trạng thái rắn hữu ích cho các quy trình sản xuất tiêu chuẩn hoặc dạng tinh thể được xác định đầy đủ.

Đối tượng của sáng chế là các đồng tinh thể của hợp chất có công thức 1



trong đó

R¹ là C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-haloalkyl, O-C₁₋₆-haloalkyl, halogen;

m là 1, 2 hoặc 3; tốt hơn là 1 hoặc 2;

R^{2a} và R^{2b} mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkenyl, C₁₋₆-alkynyl, C₃₋₆-xycloalkyl, COO-C₁₋₆-alkyl, O-C₁₋₆-alkyl, CONR^{2b.1}R^{2b.2}, halogen;

R^{2b.1} là H, C₁₋₆-alkyl, C₀₋₄-alkyl-C₃₋₆-xycloalkyl, C₁₋₆-haloalkyl;

R^{2b.2} là H, C₁₋₆-alkyl;

hoặc R^{2b.1} và R^{2b.2} cùng với nhóm C₃₋₆-alkylen tạo với nguyên tử nitơ thành vòng dị vòng, trong đó tùy ý một nguyên tử cacbon hoặc vòng được thế bằng nguyên tử oxy

R³ là H, C₁₋₆-alkyl;

X là anion được chọn từ nhóm gồm clorua, bromua, iodua, sulphat, phosphat, metansulphonat, nitrat, maleat, axetat, benzoat, xitrat, salixylat, fumarat, tartrat, dibenzoyltartrat, oxalat, succinat, benzoat và p-toluensulphonat; tốt hơn là clorua hoặc dibenzoyltartrat

j là 0,5, 1, 1,5 hoặc 2; tốt hơn là 1 hoặc 2;

với thành phần của đồng tinh thể được chọn từ nhóm bao gồm axit orotic, axit hippuric, axit L-pyroglutamic, axit D-pyroglutamic, axit nicotinic, axit L-(+)-ascorbic, saccharin, piperazin, axit 3-hydroxy-2-naphtoic, axit mucic (galactaric), axit pamoic (embonic), axit stearic, axit cholic, axit deoxycholic, nicotinamit, isonicotinamit, succinamit, uraxil, L-lysin, L-prolin, D-valin, L-arginin, glyxin, tốt hơn là axit ascorbic, axit mucic, axit pamoic, succinamit, axit nicotinic, nicotinamit, isonicotinamit, l-lysin, l-prolin.

Các đồng tinh thể này hữu ích để sản xuất thuốc để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh, trong đó bao gồm hoạt tính của thụ thể CCR3.

Khía cạnh khác của sáng chế là các đồng tinh thể của hợp chất có công thức 1, trong đó:

R^{2a} là H, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkenyl, C_{1-6} -alkynyl, C_{3-6} -xycloalkyl, O- C_{1-6} -alkyl, $CONR^{2a.1}R^{2a.2}$;

$R^{2a.1}$ là H, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -haloalkyl;

$R^{2a.2}$ là H, C_{1-6} -alkyl;

R^{2b} là H, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkenyl, C_{1-6} -alkynyl, C_{3-6} -xycloalkyl, COO- C_{1-6} -alkyl, O- C_{1-6} -alkyl, $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$, halogen;

$R^{2b.1}$ là H, C_{1-6} -alkyl, C_{0-4} -alkyl- C_{3-6} -xycloalkyl, C_{1-6} -haloalkyl;

$R^{2b.2}$ là H, C_{1-6} -alkyl;

hoặc $R^{2b.1}$ và $R^{2b.2}$ cùng với nhóm C_{3-6} -alkylen tạo với nguyên tử nitơ thành vòng dị vòng, trong đó tùy ý một nguyên tử cacbon hoặc vòng được thế bằng nguyên tử oxy

và các gốc còn lại được xác định như trên.

Khía cạnh khác của sáng chế là các đồng tinh thể của các hợp chất có công thức 1, trong đó

R^{2a} là H, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkynyl, C_{3-6} -xycloalkyl, O- C_{1-6} -alkyl, $CONR^{2a.1}R^{2a.2}$;

$R^{2a.1}$ là C_{1-6} -alkyl;

$R^{2a.2}$ là H;

R^{2b} là H, C_{1-6} -alkyl, O- C_{1-6} -alkyl, $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$;

$R^{2b.1}$ là C_{1-6} -alkyl, C_{0-4} -alkyl- C_{3-6} -xycloalkyl, C_{1-6} -haloalkyl;

$R^{2b.2}$ là H, C₁₋₆-alkyl;

hoặc $R^{2b.1}$ và $R^{2b.2}$ cùng với nhóm C₃₋₆-alkylen tạo với nguyên tử nitơ thành vòng dị vòng, trong đó tùy ý một nguyên tử cacbon hoặc vòng được thế bằng nguyên tử oxy

và các gốc còn lại được xác định như trên.

Khía cạnh khác của sáng chế là các đồng tinh thể của các hợp chất có công thức 1, trong đó

R^{2a} là H, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkynyl, C₃₋₆-xycloalkyl, O-C₁₋₄-alkyl, CONR^{2a.1}R^{2a.2};

$R^{2a.1}$ là C₁₋₄-alkyl;

$R^{2a.2}$ là H;

R^{2b} là H, C₁₋₄-alkyl, O-C₁₋₄-alkyl, CONR^{2b.1}R^{2b.2};

$R^{2b.1}$ là C₁₋₄-alkyl, C₀₋₄-alkyl-C₃₋₆-xycloalkyl, C₁₋₄-haloalkyl;

$R^{2b.2}$ là H, C₁₋₄-alkyl;

hoặc $R^{2b.1}$ và $R^{2b.2}$ cùng với nhóm C₃₋₆-alkylen tạo với nguyên tử nitơ thành vòng dị nguyên tử, trong đó tùy ý một nguyên tử cacbon hoặc vòng được thế bằng nguyên tử oxy

và các gốc còn lại được xác định như trên.

Khía cạnh khác của sáng chế là các đồng tinh thể của hợp chất có công thức 1, trong đó

R^{2a} là H, C₁₋₄-alkyl,

R^{2b} là H, CONR^{2b.1}R^{2b.2};

$R^{2b.1}$ là C₁₋₄-alkyl, C₀₋₄-alkyl-C₃₋₆-xycloalkyl, C₁₋₄-haloalkyl;

$R^{2b.2}$ là H, C₁₋₄-alkyl;

hoặc $R^{2b.1}$ và $R^{2b.2}$ cùng với nhóm C₃₋₆-alkylen tạo với nguyên tử nitơ thành vòng dị vòng, trong đó tùy ý một nguyên tử cacbon hoặc vòng được thế bằng nguyên tử oxy

và các gốc còn lại được xác định như trên.

Khía cạnh khác của sáng chế là các đồng tinh thể của hợp chất có công thức 1, trong đó

R^1 là C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-haloalkyl, O-C₁₋₆-haloalkyl, halogen;

m là 1 hoặc 2;

R^{2a} là H, C_{1-4} -alkyl;

R^{2b} là H, $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$;

$R^{2b.1}$ là C_{1-4} -alkyl, C_{0-4} -alkyl- C_{3-6} -xycloalkyl, C_{1-4} -haloalkyl;

$R^{2b.2}$ là H, C_{1-4} -alkyl;

hoặc $R^{2b.1}$ và $R^{2b.2}$ cùng với nhóm C_{3-6} -alkylen tạo với nguyên tử nitơ thành vòng dị vòng, trong đó tùy ý một nguyên tử cacbon hoặc vòng được thế bằng nguyên tử oxy

R^3 là H, C_{1-6} -alkyl;

X là anion được chọn từ nhóm gồm clorua hoặc dibenzoyltartrat

j là 1 hoặc 2.

Khía cạnh khác của sáng chế là các đồng tinh thể của hợp chất có công thức 1, trong đó

R^{2a} là H, C_{1-4} -alkyl; tốt hơn là Metyl, Etyl, Propyl;

R^{2b} là H, $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$;

$R^{2b.1}$ là C_{1-4} -alkyl; tốt hơn là Metyl, Etyl, Propyl;

$R^{2b.2}$ là C_{1-4} -alkyl; tốt hơn là Metyl, Etyl, Propyl;

và các gốc còn lại được xác định như trên.

Khía cạnh khác của sáng chế là các đồng tinh thể của hợp chất có công thức 1, trong đó:

R^{2a} là H, C_{1-4} -alkyl; tốt hơn là Metyl, Etyl, Propyl;

R^{2b} là H, $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$;

$R^{2b.1}$ là C_{0-4} -alkyl- C_{3-6} -xycloalkyl;

$R^{2b.2}$ là H, C_{1-4} -alkyl; tốt hơn là H, Metyl, Etyl, Propyl;

và các gốc còn lại được xác định như trên.

Khía cạnh khác của sáng chế là các đồng tinh thể của hợp chất có công thức 1, trong đó:

R^{2a} là H, C_{1-4} -alkyl; tốt hơn là Metyl, Etyl, Propyl;

R^{2b} là H, $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$;

$R^{2b.1}$ là C_{1-4} -haloalkyl;

$R^{2b.2}$ là H, C_{1-4} -alkyl; tốt hơn là H, Metyl, Etyl, Propyl;

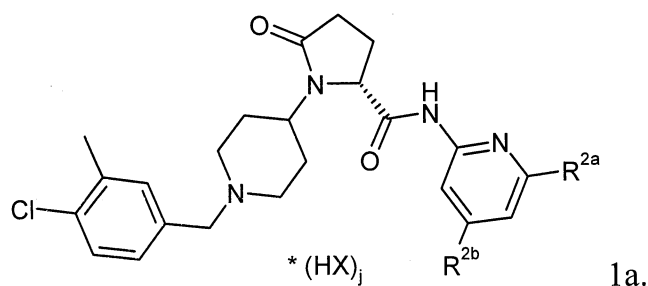
và các gốc còn lại được xác định như trên.

Khía cạnh khác của sáng chế là các đồng tinh thể của hợp chất có công thức 1, trong đó:

$R^{2b.1}$ và $R^{2b.2}$ cùng với nhóm C3-6-alkylen tạo với nguyên tử nitơ thành vòng dị vòng, trong đó tùy ý một nguyên tử cacbon hoặc vòng được thế bằng nguyên tử oxy và các gốc còn lại được xác định như trên.

Khía cạnh khác của sáng chế là các đồng tinh thể của hợp chất có công thức 1, trong đó R^1 , m, R^{2a} , R^{2b} , R^3 , X và j được xác định như ở trên và thành phần của đồng tinh thể được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic, axit mucic, axit pamoic, suxinamit, axit nicotinic, nicotinamit, isonicotinamit, l-lysin, l-prolin, hoặc các hydrat hoặc hydroclorua của chúng.

Khía cạnh khác của sáng chế là các đồng tinh thể của hợp chất có công thức 1a, trong đó R^{2a} , R^{2b} , R^3 , X và j được xác định như trên



Khía cạnh khác của sáng chế là các đồng tinh thể của hợp chất có công thức 1a, trong đó:

R^{2a} là H, C₁₋₄-alkyl; tốt hơn là Metyl, Etyl, Propyl;

R^{2b} là H, CONR^{2b.1}R^{2b.2};

$R^{2b.1}$ là C₁₋₄-alkyl; tốt hơn là Metyl, Etyl, Propyl;

$R^{2b.2}$ là C₁₋₄-alkyl; tốt hơn là Metyl, Etyl, Propyl;

và các gốc còn lại được xác định như trên.

Khía cạnh khác của sáng chế là các đồng tinh thể của hợp chất có công thức 1a, trong đó

R^{2a} là H, C₁₋₄-alkyl; tốt hơn là Metyl, Etyl, Propyl;

R^{2b} là H, CONR^{2b.1}R^{2b.2};

$R^{2b.1}$ là C₀₋₄-alkyl-C₃₋₆-xycloalkyl;

$R^{2b.2}$ là H, C₁₋₄-alkyl; tốt hơn là H, Metyl, Etyl, Propyl;

và các gốc còn lại được xác định như trên.

Khía cạnh khác của sáng chế là các đồng tinh thể của hợp chất có công thức 1a, trong đó

R^{2a} là H, C₁₋₄-alkyl; tốt hơn là Metyl, Etyl, Propyl;

R^{2b} là H, CONR^{2b.1}R^{2b.2};

$R^{2b.1}$ là C₁₋₄-haloalkyl;

$R^{2b.2}$ là H, C₁₋₄-alkyl; tốt hơn là H, Metyl, Etyl, Propyl;

và các gốc còn lại được xác định như trên.

Khía cạnh khác của sáng chế là các đồng tinh thể của hợp chất có công thức 1a, trong đó

$R^{2b.1}$ và $R^{2b.2}$ cùng với nhóm C3-6-alkylen tạo với nguyên tử nitơ thành vòng dị vòng, trong đó tùy ý một nguyên tử cacbon hoặc vòng được thế bằng nguyên tử oxy và các gốc còn lại được xác định như trên.

Các bazơ tự do của các hợp chất có công thức 1 ($j = 0$) thường là các chất vô định hình và được sử dụng cho quy trình sản xuất đồng tinh thể, bất kể các muối của hợp chất có công thức 1 được ưu tiên cho quy trình sản xuất đồng tinh thể. Do đó, khía cạnh khác của sáng chế là các muối của hợp chất có công thức 1 trong đó R^1 , m, R^{2a} , R^{2b} , R^3 được xác định như đối với các đồng tinh thể trên đây và

X là anion được chọn từ nhóm gồm clorua, bromua, iodua, sulphat, phosphat, metansulphonat, nitrat, maleat, axetat, benzoat, xitrat, salixylat, fumarat, tartrat, dibenzoyltartrat, oxalat, succinat, benzoat và p-toluensulphonat; tốt hơn là clorua, hoặc dibenzoyltartrat

j là 0, 0,5, 1, 1,5 hoặc 2; tốt hơn là 1 hoặc 2.

Khía cạnh khác của sáng chế là các muối của các hợp chất có công thức 1, trong đó R^1 , m, R^{2a} , R^{2b} , R^3 được xác định như đối với các đồng tinh thể trên đây và

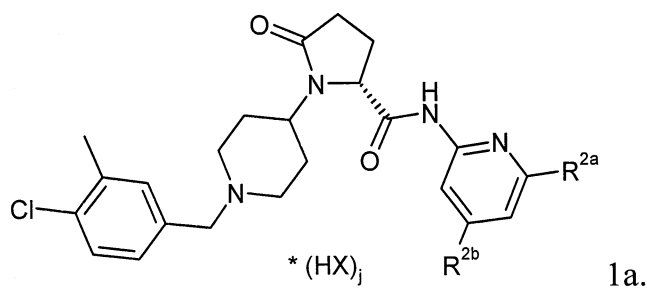
X là anion được chọn từ nhóm gồm clorua hoặc dibenzoyltartrat

j là 1 hoặc 2.

Khía cạnh khác của sáng chế là các muối của các hợp chất có công thức 1, trong đó R^1 , m, R^{2a} , R^{2b} , R^3 được xác định như đối với các muối trên đây và X là clorua và j là 2.

Khía cạnh khác của sáng chế là các muối của các hợp chất có công thức 1, trong đó R^1 , m , R^{2a} , R^{2b} , R^3 được xác định như đối với các muối ở trên và X là dibenzoyltartrat và j là 1.

Khía cạnh khác của sáng chế là các muối của các hợp chất có công thức 1a, trong đó R^{2a} , R^{2b} , R^3 , X và j được xác định như trên.



Khía cạnh khác của sáng chế là các muối của các hợp chất có công thức 1a, trong đó:

R^{2a} là H, C_{1-4} -alkyl; tốt hơn là Metyl, Etyl, Propyl;

R^{2b} là H, $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$;

$R^{2b.1}$ là C_{1-4} -alkyl; tốt hơn là Metyl, Etyl, Propyl;

$R^{2b.2}$ là C_{1-4} -alkyl; tốt hơn là Metyl, Etyl, Propyl;

và các gốc còn lại được xác định như trên.

Khía cạnh khác của sáng chế là các muối của các hợp chất có công thức 1a, trong đó:

R^{2a} là H, C_{1-4} -alkyl; tốt hơn là Metyl, Etyl, Propyl;

R^{2b} là H, $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$;

$R^{2b.1}$ là C_{0-4} -alkyl- C_{3-6} -xycloalkyl;

$R^{2b.2}$ là H, C_{1-4} -alkyl; tốt hơn là H, Metyl, Etyl, Propyl;

và các gốc còn lại được xác định như trên.

Khía cạnh khác của sáng chế là các muối của các hợp chất có công thức 1a, trong đó:

R^{2a} là H, C_{1-4} -alkyl; tốt hơn là Metyl, Etyl, Propyl;

R^{2b} là H, $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$;

$R^{2b.1}$ là C_{1-4} -haloalkyl;

$R^{2b.2}$ là H, C₁₋₄-alkyl; tốt hơn là H, Metyl, Etyl, Propyl;
và các gốc còn lại được xác định như trên.

Khía cạnh khác của sáng chế là các muối của các hợp chất có công thức 1a, trong đó:

$R^{2b.1}$ và $R^{2b.2}$ cùng với nhóm C₃₋₆-alkylen tạo với nguyên tử nitơ thành vòng dị vòng, trong đó tùy ý một nguyên tử cacbon hoặc vòng được thế bằng nguyên tử oxy và các gốc còn lại được xác định như trên.

Khía cạnh khác của sáng chế là các muối của các hợp chất có công thức 1a, trong đó R^1 , m, R^{2a} , R^{2b} , R^3 được xác định như đối với các muối ở trên và X là clorua và j là 2.

Khía cạnh khác của sáng chế là các muối của các hợp chất có công thức 1a, trong đó R^1 , m, R^{2a} , R^{2b} , R^3 được xác định như đối với các muối ở trên và X là dibenzoyltartrat và j là 1. Khía cạnh khác của sáng chế là các muối của các hợp chất có công thức 1a, trong đó R^1 , m, R^{2a} , R^{2b} , R^3 được xác định như đối với các muối ở trên và X là (S)-(S)-(+)-2,3-dibenzoyl-tartrat và j là 1.

Các muối trên đây cũng hữu ích để sản xuất thuốc để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh trong đó bao gồm hoạt tính của thụ thể CCR3.

Khía cạnh khác của sáng chế là các đồng tinh thể hoặc muối của các hợp chất của ví dụ từ 1 đến 36 từ Quy trình tổng hợp của phần Ví dụ dưới đây với axit (HX)_j trong đó X là anion được chọn từ nhóm gồm clorua, bromua, iodia, sulphat, phosphat, metansulphonat, nitrat, maleat, axetat, benzoat, xitrat, salixylat, fumarat, tartrat, dibenzoyltartrat, oxalat, succinat, benzoat và p-toluensulphonat; tốt hơn là clorua hoặc dibenzoyltartrat và j là 0, 0,5, 1, 1,5 hoặc 2; tốt hơn là 1 hoặc 2; và trong trường hợp của các đồng tinh thể với thành phần của đồng tinh thể được chọn từ nhóm bao gồm axit orotic, axit hippuric, axit L-pyroglutamic, axit D-pyroglutamic, axit nicotinic, L-(+)-axit ascorbic, saccharin, piperazin, axit 3-hydroxy-2-naphtic, axit mucic (galactaric), axit pamoic (embonic), axit stearic, axit cholic, axit deoxycholic, nicotinamit, isonicotinamit, succinamit, uraxil, L-lysin, L-prolin, D-valin, L-arginin, glyxin, tốt hơn là axit ascorbic, axit mucic, axit pamoic, succinamit, axit nicotinic, nicotinamit, isonicotinamit, l-lysin, l-prolin,

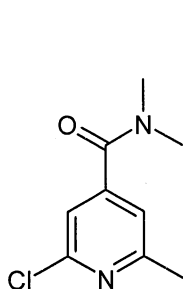
Khía cạnh khác của sáng chế là các đồng tinh thể hoặc muối của các hợp chất của ví dụ từ 1 đến 36 từ Quy trình tổng hợp của phần Ví dụ ở dưới với axit (HX)_j trong đó X là anion được chọn từ nhóm gồm clorua hoặc dibenzoyltartrat và j là 1 hoặc 2; và trong trường hợp của các đồng tinh thể với thành phần của đồng tinh thể được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic, axit mucic, axit pamoic, succinamit, axit nicotinic, nicotinamit, isonicotinamit, l-lysin, l-prolin,

Đặc biệt, muối dihydroclorua và muối (S)-(S)-(+)-2,3-dibenzoyl-tartrat của hợp chất có công thức 1, 1a hoặc ví dụ từ 1 đến 36 từ quy trình tổng hợp của phần Ví dụ dưới đây là các ví dụ ưu tiên của sáng chế mà hữu ích cho quy trình điều chế/sản xuất các đồng tinh thể và/hoặc để sản xuất thuốc để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh trong đó bao gồm hoạt tính của thụ thể CCR3.

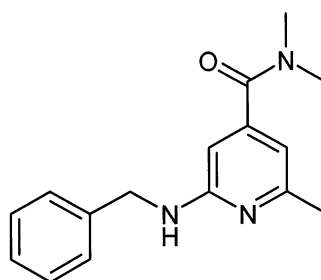
Trong ngữ cảnh của sáng chế nếu dibenzoyltartrat được đề cập, chất đồng phân đối ảnh được ưu tiên của dibenzoyltartrat luôn là (S)-(S)-(+)-2,3-dibenzoyl-tartrat.

Khía cạnh khác của sáng chế là các chất trung gian mới để sản xuất hợp chất có công thức 1. Các chất trung gian này có thể thu được từ các sản phẩm tách có bán trên thị trường như được mô tả trong phần thử nghiệm dưới đây.

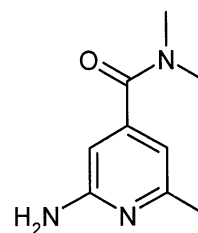
Các sản phẩm I12, I4' và A' không phải là một phần của sáng chế được bảo hộ và được trích dẫn ở đây là các hợp chất tham khảo.



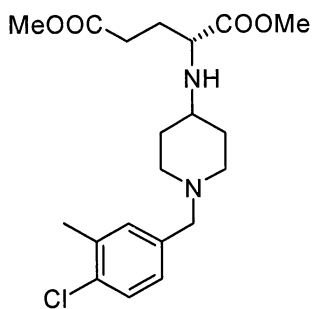
I12



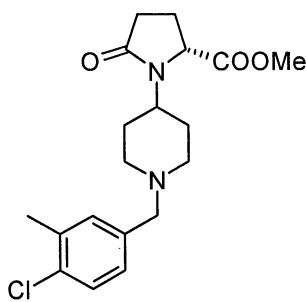
I13



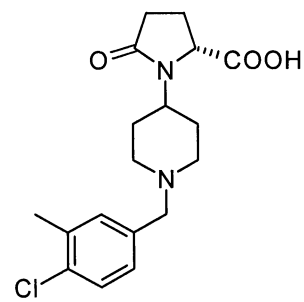
I14



13'-Me



14'



A'

Dấu nháy đơn ' trong ngữ cảnh này là ký hiệu thể hiện sự khác nhau giữa tên cấu trúc được thể hiện trong phần thực nghiệm và chất trung gian mới. Sự khác biệt là ở chỗ R¹ bị hạn chế ở Cl và Me và m là 1.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ và định nghĩa được sử dụng

Thuật ngữ mà không được định nghĩa cụ thể ở đây phải mang nghĩa mà người có trình độ trung bình trong lĩnh vực có thể hiểu được khi đọc dưới ngữ cảnh của bản mô tả này. Tuy nhiên, như được sử dụng trong bản mô tả, trừ khi có quy định cụ thể ngược lại, các thuật ngữ dưới đây có nghĩa đã nêu và các quy ước sau đây được đi kèm. Trong các nhóm, các gốc được xác định dưới đây, số nguyên tử cacbon thường số được xác định trước tên nhóm, ví dụ, C₁₋₆-alkyl có nghĩa là nhóm hoặc gốc alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Thông thường, đối với các nhóm bao gồm hai hoặc nhiều nhóm phụ, nhóm phụ có tên thứ nhất là điểm gắn gốc, ví dụ, phần tử thể "C₁₋₃-alkyl-aryl" có nghĩa là nhóm aryl mà được gắn vào nhóm C₁₋₃-alkyl, nhóm phụ sau được liên kết với lõi hoặc với nhóm mà phần tử thể được gắn vào.

Trong trường hợp hợp chất của sáng chế được mô tả ở dạng tên hóa học và ở dạng công thức trong trường hợp sai lệch thì công thức sẽ chiếm ưu thế. Dấu hoa thị có thể được sử dụng trong các công thức phụ để thể hiện liên kết mà được nối với phần tử lõi như được xác định.

Trừ khi có quy định cụ thể khác, trong bản mô tả và bộ yêu cầu bảo hộ đi kèm, công thức hóa học hoặc tên đã nêu sẽ bao gồm các chất hỗn biến và tất cả các chất đồng phân lập thể, quang học hoặc hình học (ví dụ, các chất đồng phân đối ảnh, chất đồng

phân không đối quang, chất đồng phân E/Z, vv.) và các raxemat của chúng cũng như các hỗn hợp trong các tỷ lệ khác nhau của các chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ, hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang hoặc hỗn hợp của dạng cận đề bất kỳ trong đó các chất đồng phân và chất đồng phân lập thể này tồn tại, cũng như các muối, bao gồm muối được dùng của chúng và các solvat của chúng, ví dụ các hydrat bao gồm các solvat của các hợp chất tự do hoặc các solvat của muối của hợp chất.

Thuật ngữ halogen thường chỉ flo, clo, brom, và iot.

Thuật ngữ " C_{1-n} -alkyl", trong đó n là số nguyên từ 2 đến n, hoặc là đơn độc hoặc là kết hợp với gốc khác chỉ gốc hydrocacbon mạch nhánh hoặc mạch thẳng không vòng, no với 1 đến n nguyên tử C. Ví dụ, thuật ngữ C_{1-5} -alkyl bao gồm các gốc H_3C- , H_3C-CH_2- , $H_3C-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH(CH_3)-$, $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-$, $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-$, $H_3C-C(CH_3)_2-$, $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$, $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$, $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH_2-C(CH_3)_2-$, $H_3C-C(CH_3)_2-CH_2-$, $H_3C-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$ và $H_3C-CH_2-CH(CH_2CH_3)-$.

Thuật ngữ " C_{1-n} -haloalkyl", trong đó n là số nguyên từ 2 đến n, hoặc đơn độc hoặc kết hợp với gốc khác chỉ gốc hydrocacbon không vòng, no mạch nhánh hoặc mạch thẳng với 1 đến n nguyên tử C trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thế bằng một nguyên tử halogen được chọn trong số flo, clo hoặc brom, tốt hơn là flo và clo, đặc biệt tốt hơn là flo. Các ví dụ bao gồm: CH_2F , CHF_2 , CF_3 .

Thuật ngữ " C_{1-n} -alkylen" trong đó n là số nguyên 2 đến n, hoặc đơn độc hoặc kết hợp với gốc khác, chỉ gốc alkyl hóa trị hai không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 1 đến n nguyên tử cacbon. Ví dụ, thuật ngữ C_{1-4} -alkylen bao gồm $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_2CH_3)-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH(CH_2CH_3)-$, $-CH(CH_2CH_3)-CH_2-$, $-CH(CH_2CH_2CH_3)-$, $-CH(CH(CH_3)_2)-$ và $-C(CH_3)(CH_2CH_3)-$.

Thuật ngữ " C_{2-n} -alkenyl", được sử dụng cho nhóm như được xác định trong định nghĩa đối với " C_{1-n} -alkyl" với ít nhất hai nguyên tử cacbon, nếu ít nhất hai trong số các nguyên tử cacbon của nhóm này được liên kết với nhau bằng liên kết đôi.

Thuật ngữ " C_{2-n} -alkynyl", được sử dụng cho nhóm như được xác định trong định nghĩa đối với " C_{1-n} -alkyl" với ít nhất hai nguyên tử cacbon, nếu ít nhất hai trong số nguyên tử cacbon của nhóm này được liên kết với nhau bằng liên kết ba.

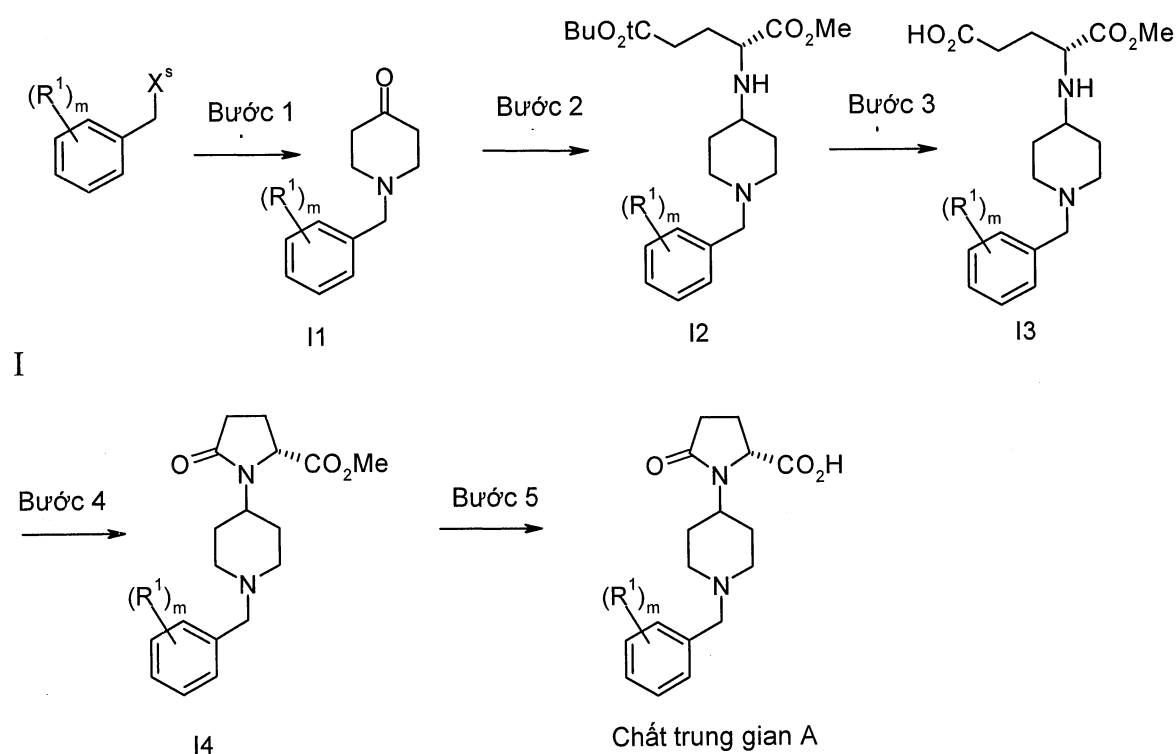
Thuật ngữ " C_{3-n} -xycloalkyl", trong đó n là số nguyên từ 4 đến n , hoặc là đơn độc hoặc kết hợp với gốc khác chỉ gốc hydrocacbon vòng, no, không phân nhánh với từ 3 đến n nguyên tử C. Ví dụ, thuật ngữ C_{3-7} -xycloalkyl bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và xycloheptyl.

Quy trình điều chế

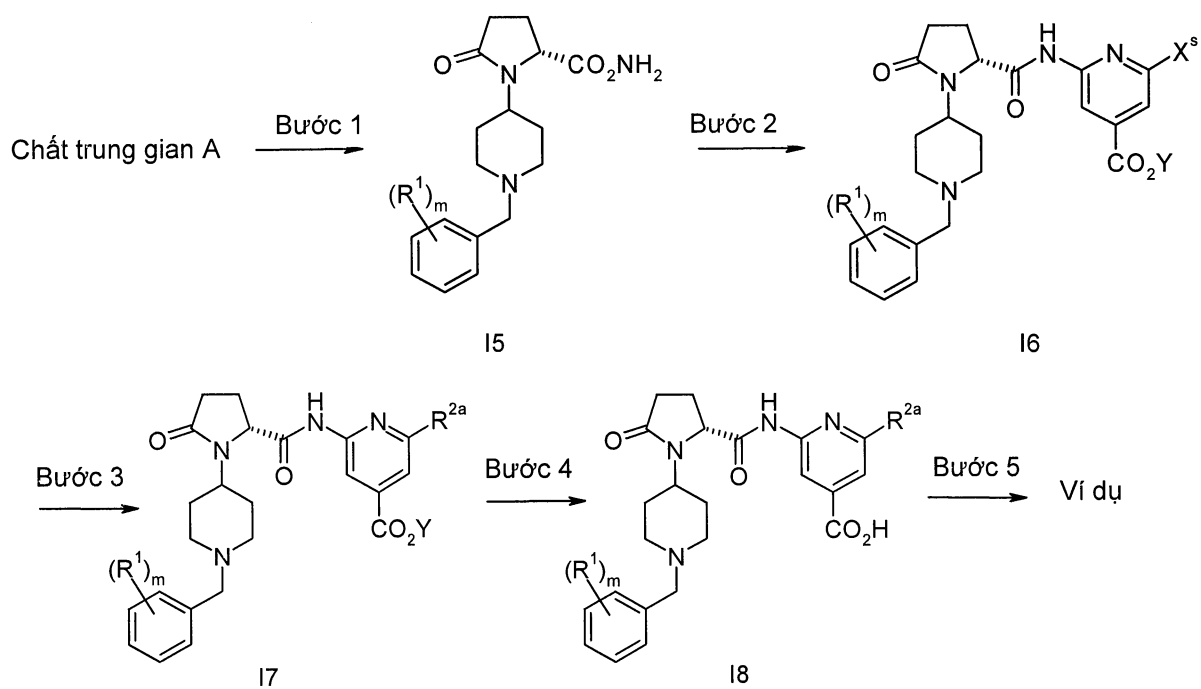
Điều chế các hợp chất có công thức 1

Các ví dụ của sáng chế, được thể hiện bằng cấu trúc chung **1**, có thể được tổng hợp bằng các phương pháp từ 1 đến 6 như được nêu dưới đây trong đó m , R^1 , R^{2a} và R^{2b} được xác định như trên và X^s là clo hoặc bromo và Y là metyl hoặc etyl. Các phương pháp này trực tiếp hoặc gián tiếp phụ thuộc vào chất trung gian **A** mà được tổng hợp theo sơ đồ I. Nếu không có quy định khác, các nguyên liệu có bán trên thị trường.

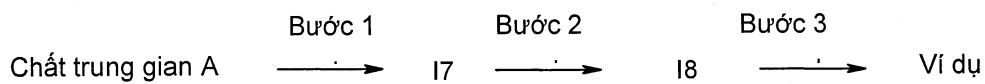
Sơ đồ



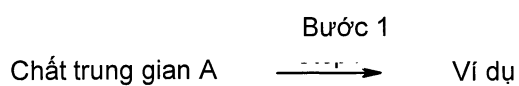
Phương pháp 1



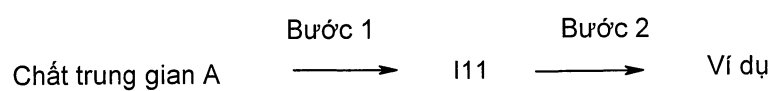
Phương pháp 2



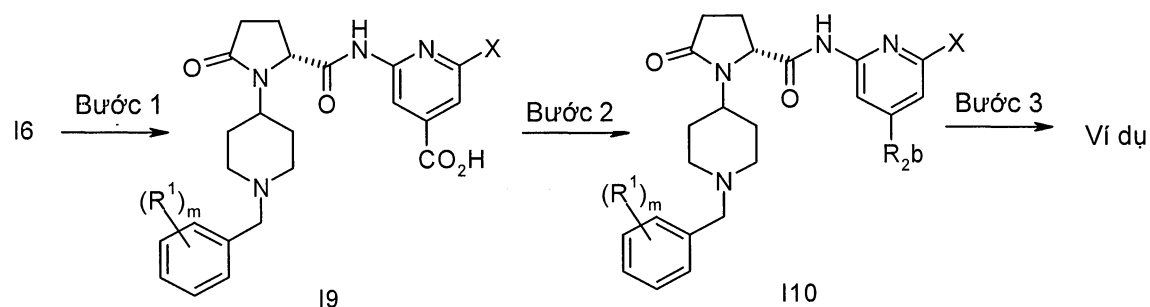
Phương pháp 3A



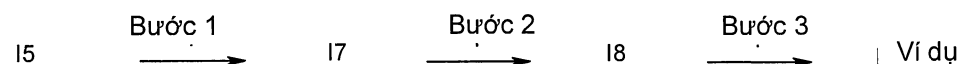
Phương pháp 3B



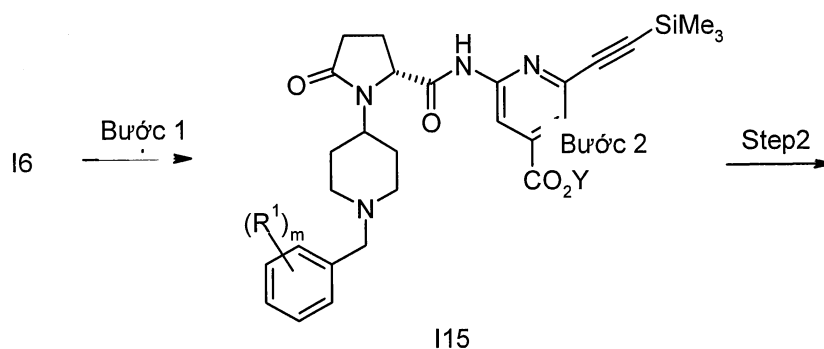
Phương pháp 4



Phương pháp 5



Phương pháp 6



Quy trình tổng hợp chất trung gian A (Được minh họa với R¹ là 4-clo-3-metyl)

Bước 1: 4-clo-3-metyl benzylbromua (20g) [được tổng hợp theo tài liệu kỹ thuật: J.L. Kelley, J.A. Linn, J.W.T. Selway, *J. Med. Chem.* 1989, 32(8), 1757-1763], 4-Piperidon (22g), K₂CO₃ (26g) trong axetonitril (300ml) được gia nhiệt tại nhiệt độ 50°C trong khoảng thời gian 14 giờ. Huyền phù được lọc và phần lọc được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (xyclohexan/ EtOAc 1:1) để tạo ra chất trung gian I1 (17,4g).

Bước 2: Chất trung gian I1 (10g) và D-H-Glu(O^tBu)-OMe (10,8g) được hòa tan trong DMF (200ml) và HOAc (5ml). Sau đó, rây phân tử (1g, 4Á, bột) được bổ sung vào và huyền phù được khuấy qua đêm. Natri triaxetoxymorhydrua (37,5g) được bổ sung vào và huyền phù được khuấy cho đến khi quan sát thấy sự biến đổi hoàn toàn của chất

trung gian được tạo thành imin. Độ pH bazơ đạt được bằng cách bổ sung từ từ dung dịch NaHCO_3 trong nước trước khi thêm nước và diclometan (500mL) được bổ sung vào. Pha hữu cơ được tách ra và pha nước được chiết với diclometan (500ml). Pha hữu cơ được rửa với nước muối, làm khô và cô đặc trong chân không để thu được chất trung gian I2 (19,5g).

Bước 3: Chất trung gian I2 (19,5g, độ tinh khiết 74%) được hòa tan trong diclometan (40ml) và axit trifloaxetic (20ml). Dung dịch được khuấy tại nhiệt độ 25°C trong khoảng thời gian 14 giờ trước khi TFA (40ml) được bổ sung và dung dịch tiếp tục khuấy trong khoảng thời gian thêm 7 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không, hòa tan trong toluen và cô đặc lại để tạo ra chất trung gian I3 (29,5g).

Bước 4: Chất trung gian I3 (29g, độ tinh khiết 55%) được hòa tan trong hỗn hợp của diclometan (100ml) và DIPEA (22ml). TBTU (15g) được bổ sung vào và dung dịch được khuấy trong khoảng thời gian 30 phút. Sau đó, diclometan (150ml), nước (100ml) và dung dịch NaHCO_3 bão hòa (100ml) được bổ sung vào, pha hữu cơ được chiết một lần với diclometan (100ml). Pha hữu cơ được làm khô và cô đặc để tạo ra dầu mà sau đó được cắt phân đoạn thông qua HPLC pha đảo. Các phân đoạn mong muốn được cô đặc trong chân không, sau đó độ pH bazơ được điều chỉnh bằng cách bổ sung dung dịch NaHCO_3 và sản phẩm được chiết với diclometan để thu được chất trung gian I4 (8.1g).

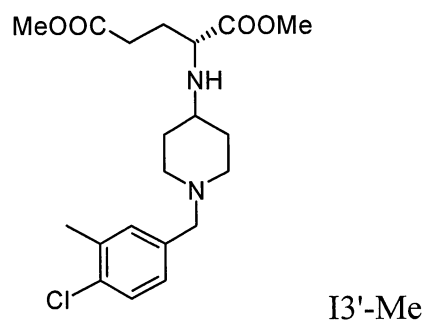
Bước 5: Chất trung gian I4 (7g) được hòa tan trong dioxan (50ml). LiOH (dung dịch trong nước 2,5M, 23ml) và nước (20ml) được bổ sung vào và khuấy tại nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch được axit hóa bằng HCl 4N và sau đó cô đặc trong chân không. Cặn được hòa tan trong nước, axetonitril và lượng nhỏ dioxan và làm khô lạnh để tạo ra chất trung gian A (10,4g, độ tinh khiết 71%).

Quy trình khác để tổng hợp chất trung gian A (được minh họa với R^1 là 4-clo-3-metyl)

Bước 1: 4-clo-3-metyl benzylclorua (85,7g), 4-piperidon-hydrat-hydroclorua (80,5g) và K_2CO_3 (141,8g) được gia nhiệt tại nhiệt độ hồi lưu trong khoảng thời gian 3,5 giờ trong hỗn hợp tỷ lệ 1:1 của dioxan/nước (600ml). Huyền phù được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và nước (200ml) được bổ sung vào. Sau đó, hỗn hợp được chiết với toluen (2 x 400ml). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (2 x 400ml), làm

khô bằng Na_2SO_4 và được lọc. Sau khi bay hơi đến khô, chất trung gian I1 [110,8g, $R_f = 0,27$ (TLC, silic dioxit, PE/EtOAc = 7:3)] thu được.

Bước 2+3+4: D-H-Glu(OMe)-OMe*HCl (11,4g) và chất trung gian I1 (11,4g) được hòa tan trong DMF (35ml) và khuấy tại nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 2 giờ. Sau đó, dung dịch chứa $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (36,8g) trong DMF (40ml) được khuấy tại nhiệt độ dưới 15°C . Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong khoảng thời gian 30 phút. Lúc này, hợp chất có công thức I3'-Me



có thể được phân tách hoặc AcOH (0,3ml) được bổ sung không có sự phân tách của sản phẩm chất trung gian và hỗn hợp được gia nhiệt đến 105°C trong khoảng thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và nước lạnh (188 ml) được bổ sung vào. Độ pH được điều chỉnh đến pH = 8 bằng cách bổ sung NaOH (dung dịch 50% trong nước). Cuối cùng, hỗn hợp được chiết với *tert*-butylmetylete (3 x 75ml), pha hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (1 x 50ml), làm khô bằng Na_2SO_4 và lọc. Sau khi làm bay hơi đến khô, chất trung gian I4 [15,9g, hiệu suất = 98,3%, $R_f = 0,30$ (TLC, silic dioxit, toluen/EtOH = 85:15)] thu được.

Bước 5: Chất trung gian I4 (150,3g) được hòa tan trong MeOH (526ml), 4N NaOH (145,7ml) được bổ sung và hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong khoảng thời gian 2 giờ. Sau đó, MeOH được chưng cất hết và nước (500ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp được chiết với *tert*-butylmetylete (2 x 300ml). Pha nước được pha loãng với nước (402ml) và độ pH được điều chỉnh đến độ pH=6,5 bằng cách bổ sung HCl 4N. Huyền phù được pha loãng đến nhiệt độ 5°C và được khuấy thêm trong khoảng thời gian 2 giờ. Cuối cùng, hỗn hợp được lọc, rửa được rửa với nước và được làm khô để thu được chất trung gian A [107,8g, hiệu suất $\geq 99\%$, m.p.: $260 \pm 3^\circ\text{C}$, $R_f = 0,2$ (TLC, silic dioxit, toluen/EtOH = 9:1)].

Quy trình tổng hợp các hợp chất ví dụ

Tổng hợp các hợp chất ví dụ bằng Phương pháp 1 (được minh họa với R^1 là 4-clo-3-metyl; R^{2a} là ethyl; R^{2b} là N,N-dimethylcarboxamido; X^S là bromo; Y là metyl).

Bước 1: Bước trung gian A, là muối N,N-diisopropyletylamin của nó (500mg), được tạo Huyền phù trong DMF khô (7ml) trong môi trường khí trơ và TBTU (836mg) được bổ sung vào, sau đó là N,N-diisopropyletylamin (0,53ml). Sau khi khuấy trong khoảng thời gian 1 giờ tại nhiệt độ trong phòng, hexametyldisilazan (0,44ml) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong khoảng thời gian 6 giờ. Các phần tiếp theo của TBTU (334mg) và hexametyldisilazan (0,22ml) được bổ sung và phản ứng được khuấy trong khoảng thời gian thêm 18 giờ. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và cặn được phân chia giữa dung dịch trong nước bão hòa của NaHCO_3 và EtOAc. Các lớp được tách ra và pha nước được chiết với EtOAc. Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối, làm khô dưới môi trường Na_2SO_4 , lọc và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (20g Isolute[®] silic dioxid gel cartridge; chất rửa giải: diclometan/MeOH/ NH_4OH 95/5/0,5) cho ra I5 (295mg). UPLC (R_t) = 1,24 phút (phương pháp M).

Bước 2: Dung dịch đã khuấy của axit xitrazinic (15g) được bổ sung phospho oxybromua (45g) và hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 140°C . Sau 14 giờ, hỗn hợp được làm mát tới nhiệt độ 0°C và MeOH (100ml) được bổ sung vào một cách cẩn thận dưới điều kiện khuấy mạnh. Sau đó, hỗn hợp được rót vào trong dung dịch natri cacbonat trong nước (0°C) đã làm lạnh (1M, 500ml), và cloroform (500ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp hai pha được lọc và lớp hữu cơ được tách ra. Sau khi lọc qua than đá, dung dịch được cô đặc trong chân không. Cặn được bổ sung vào. Hỗn hợp hai pha được lọc và lớp hữu cơ được tách ra. Sau khi lọc qua than đá, dung dịch được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng MPLC (diclometan:MeOH 100:3 đến 100:6) để thu được metyl 2,6-dibromoisonicotinat (13,7g). HPLC (R_t) = 1,62 (phương pháp D). Bổ sung metyl 2,6-dibromoisonicotinat (2,2g), paladi axetat (167mg), Xanthphos (432mg) và Cs_2CO_3 (5.6g) vào hỗn hợp đã khuấy chứa I5 (2,6g) trong dioxan (30ml) trong môi trường khí argon và hỗn hợp được hồi lưu trong khoảng thời

gian 1 giờ. Hỗn hợp được để mát tới nhiệt độ trong phòng và sau đó được bổ sung vào nước và được chiết với EtOAc. Các phần chiết hữu cơ được rửa với nước muối, làm khô dưới môi trường Na_2SO_4 , lọc và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Phương pháp E) để tạo ra I6 (0,6g).

Bước 3: Dung dịch đã khuấy chứa I5 (500mg) trong dioxan (10ml) dưới môi trường Argon được bổ sung 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocendiclopaladi(II) (65mg) và diethylzinc (1M trong hexan, 1,1ml). Hỗn hợp được hồi lưu trong khoảng thời gian 2 giờ, sau đó được để mát đến nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội bằng NH_4Cl (trong nước) và được chiết bằng EtOAc. Các phần chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô dưới môi trường Na_2SO_4 , lọc, và dung môi được làm bay hơi dưới điều kiện áp suất để thu được I7.

Bước 4: (Quy trình đối với Bước 5 trong quy trình tổng hợp chất trung gian A được sử dụng với nhiệt độ phản ứng 50°C). I8 được tạo ra (137mg). HPLC (R_t) = 1,32 phút (phương pháp D).

Bước 5: Dung dịch đã khuấy của I8 (800mg) trong DMF (10ml) được bổ sung TBTU (772mg), DIPEA (0,7ml) và dimethylamin (0,36g). Sau 2 giờ, phản ứng được làm nguội bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các phần chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô dưới môi trường Na_2SO_4 , lọc, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, cho ra ví dụ 25 (410mg). HPLC (R_t) = 1,32 phút (phương pháp D).

Tổng hợp các hợp chất ví dụ bằng Phương pháp 2 (Được minh họa với R^1 là 4-clo-3-metyl; R^{2a} là hydrogen; R^{2b} là N-metylcaboxamido; Y là etyl).

Bước 1: Dung dịch đã khuấy của chất trung gian A (0,48g) trong diclometan (5ml) được bổ sung oxalylclorua (2M trong diclometan, 2,5ml). Sau khoảng thời gian 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Huyền phù chứa etyl este của axit 2-amino-isonicotinic (0,51g) trong pyridin (1ml) và dioxan (2ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp tạo thành được khuấy trong khoảng thời gian 10 phút. Hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được I7 (0,3g). HPLC (R_t) = 1,37 phút (phương pháp D).

Bước 2: (Quy trình đối với Bước 5 trong quy trình tổng hợp Chất trung gian A được sử dụng).

I8 được tạo ra (55 mg). HPLC (R_t) = 1,23 phút (phương pháp D).

Bước 3: Dung dịch đã khuấy của I8 (55mg) tại nhiệt độ trong phòng được bổ sung HATU (60mg), DMF (1ml) và DIPEA (0,07ml). Sau 5 phút, metylamin (2M trong THF, 0,2ml) được bổ sung vào. Sau khoảng thời gian 5 phút, nước được bổ sung vào và hỗn hợp được axit hóa bằng TFA. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC, tạo ra hợp chất ví dụ 8 (50mg). HPLC (R_t) = 1,22 phút (phương pháp D).

Metyl este của axit 2-amino-6-metylisonicotinic cũng thích hợp cho Bước 1 được điều chế như sau:

Bước a: axit 2-clo-6-metylisonicotinic (9g), dung dịch nước amoniac (44ml), Cu(II)SO_4 (0,9g) và natri sulphua (0,32g) được bổ sung vào nồi hấp và gia nhiệt đến nhiệt độ 155°C qua đêm. Sản phẩm thô được tạo huyền phù trong nước để thu được axit 2-amino-6-metylisonicotinic (3,6g). HPLC: R_t = 0,37 phút (phương pháp D)

Bước b: 50ml dung dịch MeOH được bổ sung nhỏ giọt axetyl clorua (3ml) tại nhiệt độ trong phòng. Sau khoảng thời gian 15 phút, axit 2-amino-6-metylisonicotinic (2,3g) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy qua đêm tại nhiệt độ 50°C. Sau khi cô đặc dung dịch, cặn tạo thành được tạo huyền phù trong axeton và sau đó được lọc và làm khô tại nhiệt độ 50°C trong chân không, để tạo ra metyl este của axit 2-amino-6-metylisonicotinic (4,1g). HPLC: R_t = 0,91 phút (phương pháp D)

Tổng hợp các hợp chất ví dụ bằng Phương pháp 3A (được minh họa với R^1 là 4-clo-3-metyl; R^{2a} là metyl; R^{2b} là N,N-dimethylcarboxamido).

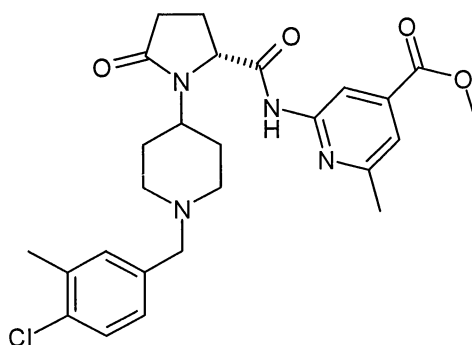
Bước 1: Chất trung gian A (8,30g), 2-amino-6,N,N-trimetylisonicotinamit (4,24g) và NEt_3 (43ml) được trộn trong THF_{abs} (66ml) và được gia nhiệt đến nhiệt độ 55°C. T3P (50% dung dịch trong EtOAc, 56ml) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy 1 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, EtOAc (66ml) và nước (50ml) được bổ sung vào. Các pha được tách ra và pha chính được chiết bằng EtOAc (1 x 50ml). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4 . Sau khi lọc, dung môi bị loại bỏ trong chân không để tạo ra hợp chất ví dụ 11 [9,78g, R_f = 0,55 (TLC, silic dioxid, toluen/EtOH = 3:2)].

Tổng hợp muối dibenzoyltartrat

Hợp chất ví dụ 11 (200mg), EtOH (0,8ml) và nước (0,4ml) được trộn và gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C. Dung dịch chứa axit (S)-(S)-(+)-2,3-dibenzoyl-tartaric (175mg) trong EtOH (0,6ml) và nước (0,6ml) được bổ sung vào. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, cặn được lọc, rửa bằng EtOH/H₂O (7:3) và làm khô để thu được (S)-(S)-(+)-2,3-dibenzoyl-tartrat của ví dụ 11 (200mg).

Tổng hợp các hợp chất ví dụ bằng phương pháp 3B (Được minh họa với R¹ là 4-clo-3-metyl; R^{2a} là metyl; R^{2b} là N,N-dimetylcarboxamido).

Bước 1: Chất trung gian A (73,3g) và NEt₃ (117ml) được trộn trong THF khô (440ml) và T3P (50% dung dịch trong EtOAc, 246ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ 50°C trong khoảng thời gian 30 phút và metyl este của axit 2-amino-6-metylisonicotinic (34,7g) được bổ sung vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và nước (440ml) và 4N NaOH (52ml) được bổ sung vào. Các pha được tách ra và pha nước được chiết bằng iPrOAc (2 x 220ml). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (2 x 220ml), làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và làm bay hơi đến khô để thu được chất trung gian I11. [99,1g, m.p.: 155 ± 3°C, R_f = 0,29 (TLC, silic dioxit, toluen/EtOH = 85:15)].



I11

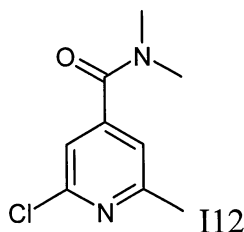
Bước 2: Chất trung gian I11 (138,6g) được tạo huyền phù trong iPrOH (415ml) và NaOH (50% dung dịch trong nước, 14,5ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 55°C trong khoảng thời gian 1 giờ. Sau đó, dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được đồng chưng cất bằng iPrOH (2 x 200ml) và MeTHF (1 x

500ml). Sau đó, MeTHF khô (701ml), Me₂NH (2M dung dịch trong THF, 208ml) và NEt₃ (117ml) được bổ sung vào và hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ 50°C. T3P (dung dịch 50% trong EtOAc, 327,4ml) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng thời gian thêm 1,5 giờ tại nhiệt độ 50°C. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng (818 ml) được bổ sung vào. Các pha được tách ra và pha nước được chiết bằng iPrOAc (2 x 281ml). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (2 x 281 ml), làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và làm bay hơi đến khô. Cặn (hợp chất của ví dụ 11 ở dạng thô) được hòa tan trong axeton (1,46L) và HCl (2,98M dung dịch trong EtOAc, 240ml) được định lượng. Huyền phù được khuấy trong khoảng thời gian 1 giờ tại nhiệt độ trong phòng. Cặn được lọc hết, rửa bằng axeton (100ml) và được tạo huyền phù trong hỗn hợp của axeton (1,53L) và EtOH_{abs.} (180ml) trong khoảng thời gian 30 phút tại nhiệt độ 50°C. Sau đó, huyền phù được làm mát đến nhiệt độ 10°C và được khuấy trong khoảng thời gian 30 phút. Chất kết tủa được lọc hết, rửa bằng axeton lạnh (200ml) và được làm khô tối đa để thu được hợp chất ví dụ 11 là muối dihydroclorua (117g, hiệu suất $\geq 99,9\%$, điểm nóng chảy: $194 \pm 5^\circ\text{C}$), tùy ý sản phẩm cũng có thể tồn tại là hydrat của dihydroclorua của ví dụ 11 mà không có điểm nóng chảy xác định.

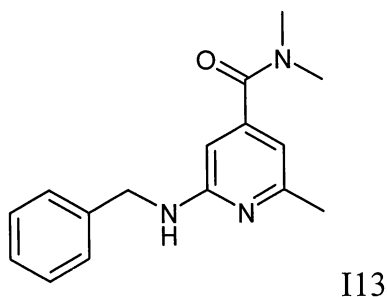
Quy trình tổng hợp 2-amino-6,*N,N*-trimetylisonicotinamit

Bước 1: Axit 2-clo-6-metyl-isonicotinic [Lit.: Sperber et al., *JACS* **1959**, 81, 704-707] (96,1g) được tạo huyền phù trong toluen (480ml) và DMF (0,5ml) được bổ sung vào. Sau khi làm ấm đến nhiệt độ 85°C, SOCl₂ (61,5ml) được định lượng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong khoảng thời gian 1,5 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi loại bỏ dung môi và chất phản ứng dư trong chân không, cặn được đồng chưng cất với toluen (2 x 200ml) và cuối cùng được hòa tan trong toluen (300ml). Sau đó, dung dịch đã điều chế trên đây được bổ sung vào hỗn hợp của Me₂NH (2M dung dịch trong THF, 336ml) và NEt₃ (94ml) tại nhiệt độ dưới 10°C. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong khoảng thời gian 30 phút. Nước (300ml) được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng toluen (3 x 200ml). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (1 x 200ml), làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và làm bay hơi. Cặn dầu được xử lý bằng n-heptan

(288ml) và các hạt được bổ sung vào. Sau khi khuấy 30 phút tại nhiệt độ trong phòng, chất kết tủa được lọc hết, rửa và làm khô trong chân không để thu được chất trung gian **I12** [93,7g, điểm nóng chảy: $85 \pm 3^\circ\text{C}$, $R_f = 0.22$ (TLC, silic dioxit, PE/EtOAc = 1:1)].

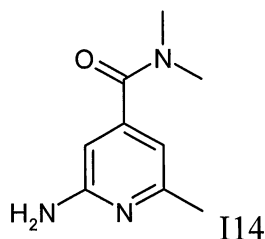


Bước 2: Chất trung gian **I12** (26,7g), Cs_2CO_3 (70g), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (302mg) và (2-Biphenyl)-di-*tert*.-butylphosphin (0.92g) được trộn trong dioxan_{abs.} (270ml) và benzyl amin (22,3ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 100°C qua đêm, được làm mát được nhiệt độ trong phòng và lọc. Dung dịch nước HCl (2M, 100ml) được bổ sung và hỗn hợp được chiết với *t*-butylmetylete (70ml). Bổ sung vào pha nước dung dịch NaOH (4N, 55ml). Sau khi chiết với *tert*-butylmetylete (3 x 70ml) các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và làm bay hơi đến khô để thu được chất trung gian **I13** [23g, điểm nóng chảy: $124 \pm 3^\circ\text{C}$, $R_f = 0.20$ (TLC, silic dioxit, PE/EtOAc = 2:3)].



Bước 3: Chất trung gian **I13** (37,0g) và $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ được tạo huyền phù trong $\text{EtOH}_{\text{abs.}}$ (185ml), và AcOH (16ml). Hỗn hợp được hydro hóa tại nhiệt độ 70°C và 60psi cho đến khi tiêu thụ hoàn toàn. Hỗn hợp được lọc và phần dịch lọc được làm bay hơi đến khô. Cặn còn lại được hòa tan trong diclometan (250ml), rửa bằng dung dịch Na_2CO_3 (10% trong nước, 150ml) và làm khô bằng Na_2SO_4 . Sau khi lọc và làm bay hơi 2-

amino-6,*N,N*-trimethylisonicotinamit I14 được tách ra [22,2g, điểm nóng chảy: $168 \pm 3^\circ\text{C}$, $R_f = 0,15$ (TLC, silic dioxid, khử hoạt tính bằng NEt_3/PE , EtOAc)].



Phương pháp khác: Chất trung gian I12 (26,6g), Cs_2CO_3 (48,9g), benzophenonimin (25,0g), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,60g) và raxemic BINAP (4,52g) được tạo huyền phù trong toluen (266ml) và được gia nhiệt đến nhiệt độ 100°C trong khoảng thời gian 2 ngày. Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và lọc. 4N HCl (67ml) được bổ sung vào phần dịch lọc và hỗn hợp được khuấy trong khoảng thời gian 30 phút tại nhiệt độ trong phòng. Nước (67ml) được bổ sung vào và các pha được tách ra. Pha hữu cơ được chiết bằng nước (50ml). Các pha nước kết hợp được rửa bằng toluen (100ml). Sau khi bổ sung 4N NaOH (70ml), pha nước kiềm được chiết bằng CH_2Cl_2 (4 x 100ml). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100ml), làm khô bằng Na_2SO_4 và lọc. Sau khi làm bay hơi đến khô, 2-amino-6,*N,N*-trimethylisonicotinamit I14 được tách ra [22.1 g, $R_f = 0,15$ (TLC, silic dioxid, khử hoạt tính bằng NEt_3/PE , EtOAc)].

Thay vì benzyl amin (như trong Bước 1) hoặc benzophenoimin (như trong Phương pháp khác) như được mô tả trên đây, các nguồn N khác như CH_3CONH_2 oder CF_3CONH_2 có thể được sử dụng cho quy trình tổng hợp 2-amino-6,*N,N*-trimethylisonicotinamit.

Tổng hợp các hợp chất ví dụ bằng Phương pháp 4 (Được minh họa với R1 là 3-metyl-4-clo; R2a là xyclopropyl; R2b là *N,N*-dimethylcarboxamido; X là bromo và Y là metyl).

Bước 1: Dung dịch đã khuấy của I6 (90mg) trong THF (3ml) tại nhiệt độ trong phòng được bổ sung LiOH (dung dịch nước 10%; 0,05ml). Sau 1 giờ, phản ứng được gia

nhiệt đến nhiệt độ 30°C và sau 30 nữa, được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được I9 (110mg). HPLC (R_t) = 1,34 phút (phương pháp D).

Bước 2: Dung dịch đã khuấy của I9 (80mg) trong diclometan (5ml) chứa một vài giọt DMF tại nhiệt độ trong phòng được bổ sung HATU (110mg). Sau 45 phút, dimethylamin (0,014ml) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong khoảng thời gian 2 giờ. Thêm HATU (110mg) và dimethylamin (1ml) được bổ sung vào và sau 2 giờ phản ứng được bổ sung vào nước/diclometan và pha được tách ra qua hộp Isolute HMN. Pha hữu cơ được làm khô dưới môi trường Na_2SO_4 , được lọc, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng HPLC tạo ra I10 (20mg). HPLC (R_t) = 1,32 phút (phương pháp D).

Bước 3: Dung dịch đã khuấy của bromoxyclopropan (0,039ml) trong THF tại nhiệt độ -78°C trong môi trường khí argon được bổ sung nhỏ giọt t-butyl lithi (0,056ml). Sau 25 phút, xyclopropyl kẽm bromua (0,5M trong THF, 0,096ml) được bổ sung vào và hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, I10 (23mg) và 1,1'-bis (diphenylphosphino)feroxendiclopaladi (II) (3mg). Sau khoảng thời gian thêm 35 phút, thêm xyclopropyl kẽm bromua (0,5M trong THF, 0,096ml) được bổ sung vào và 1 giờ sau đó, thêm xyclopropyl kẽm bromua (0,5M trong THF, 0,096ml) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy qua đêm. Thêm xyclopropyl kẽm bromua (0,5M trong THF, 0,24ml) được bổ sung vào và sau 4 giờ hỗn hợp được pha loãng bằng THF và được lọc. Tinh chế HPLC cho ra ví dụ 32 (7mg). HPLC (R_t) = 1,34 phút (phương pháp D).

Tổng hợp các hợp chất ví dụ bằng phương pháp 5 (Được minh họa với R1 là 4-clo-3-metyl; R2a là metoxy; R2b là N,N-dimethylcarboxamido; Y là metyl).

Bước 1: Dung dịch của natri metoxit (375mg) và metyl 2,6 dibromo-isonicotinat (1g) trong MeOH (20ml) được gia nhiệt trong lò vi sóng tại nhiệt độ 130°C trong khoảng thời gian 30 phút. Sau đó, thêm natri metoxit (281mg) được bổ sung và gia nhiệt liên tục trong khoảng thời gian thêm 15 phút tại nhiệt độ 130°C. Axit sulphuric đặc (1,86ml) sau đó được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và huyền phù tạo thành được gia nhiệt trong khoảng thời gian 4 giờ tại nhiệt độ 80-85°C. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được rót vào dung dịch nước natri cacbonat lạnh (100mL) và

được chiết bằng diclometan (100ml). Lốp hữu cơ được tách ra, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng MPLC (diclometan:MeOH = 100:3 to 100:5) để thu được 710mg hỗn hợp gồm 2-bromo-6-metoxiyisonicotinat (497mg) và axit trimetyl citrazinic tương ứng (213mg) ở tỷ lệ 7:3. HPLC (R_t) = 1,66 phút (phương pháp D). Hỗn hợp này sau đó được sử dụng trong quy trình tương tự Bước 2 trong Phương pháp 1.

Bước 2+3: (được thực hiện tương tự các Bước 2,3 tương ứng trong Phương pháp 2)

Cho ra ví dụ 26 (7mg). HPLC (R_t) = 1,29 phút (phương pháp D).

Tổng hợp các hợp chất ví dụ bằng Phương pháp 6 (Được minh họa với R^1 là 4-clo-3-metyl; R^{2a} là etynyl; R^{2b} là N,N-dimethylcarboxamido; X là bromo; Y là metyl).

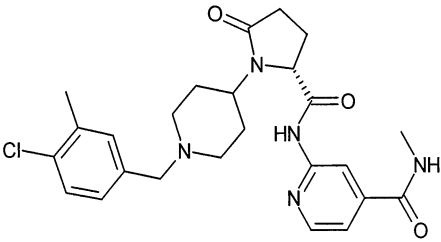
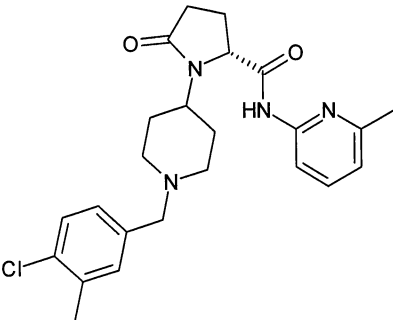
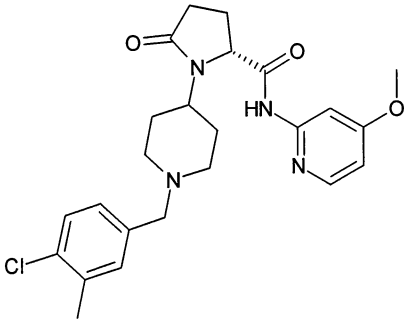
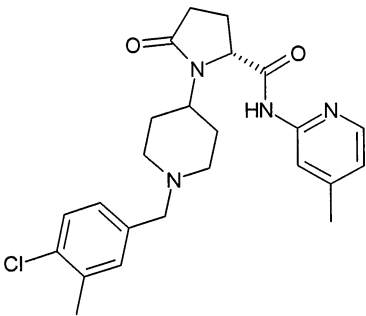
Bước 1: Dung dịch của I6 (3,5g) trong THF (20ml) tại nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí argon được bổ sung TEA (2ml), bistriphenylphosphinpaladichlorua (219mg) và đồng(I)iodua (59mg), tiếp đến là trimetylsilylaxetylen (1ml). Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp được bổ sung vào nước đá và được chiết bằng EtOAc. Lốp hữu cơ được tách ra, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô đặc trong chân không. Sắc ký nhanh (95:5 diclometan:MeOH) tạo ra I15 (3g). R_f (95:5 diclometan:MeOH) 0,22.

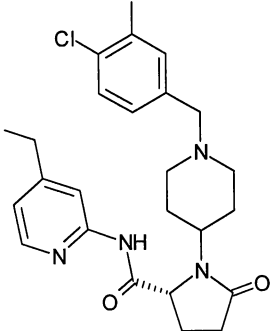
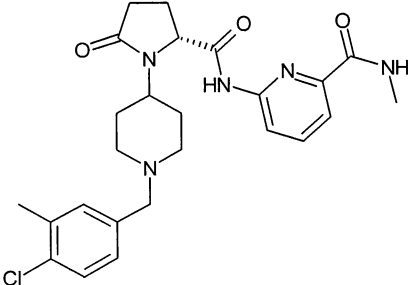
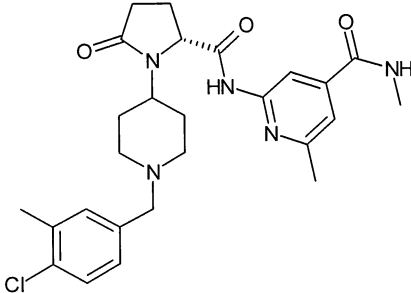
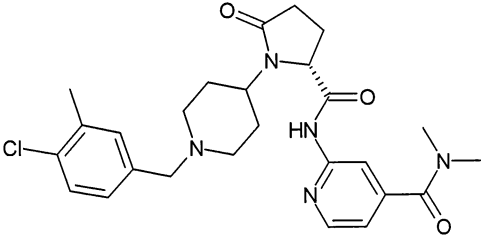
Bước 2: Dung dịch đã khuấy của I15 (3g) trong dioxan (30ml) tại nhiệt độ trong phòng được bổ sung LiOH (1M dung dịch nước, 10,4ml). Sau 2 giờ, HCl (dung dịch nước) được bổ sung vào pH trung hòa và Huyền phù tạo thành được lọc và làm khô. Tinh chế bằng HPLC tạo ra I8 (với R^{2a} là etynyl) (2,3g). HPLC (R_t) = 1,31 phút (phương pháp D)

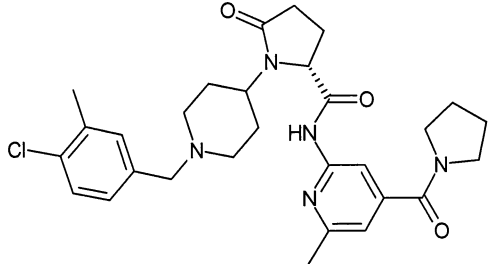
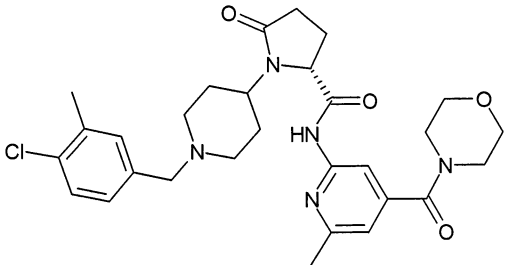
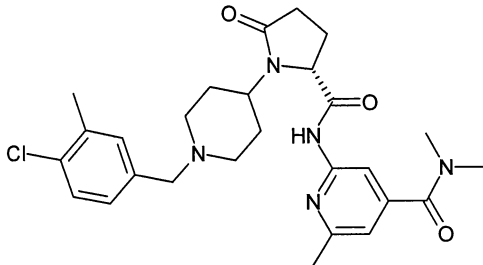
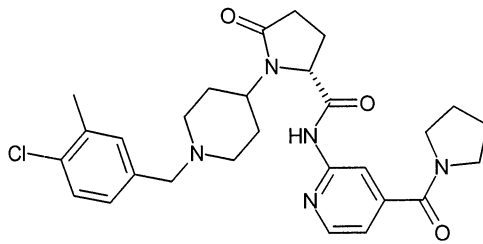
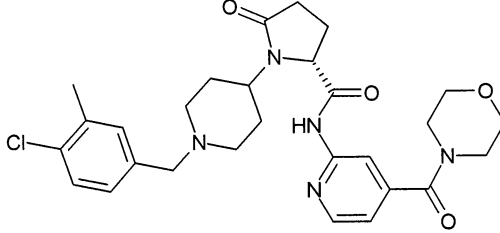
Bước 3: (Được thực hiện tương tự Bước 3 của Phương pháp 2).

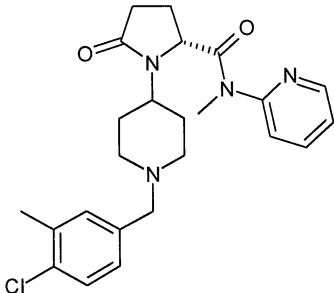
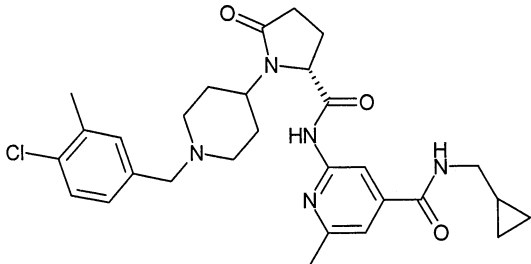
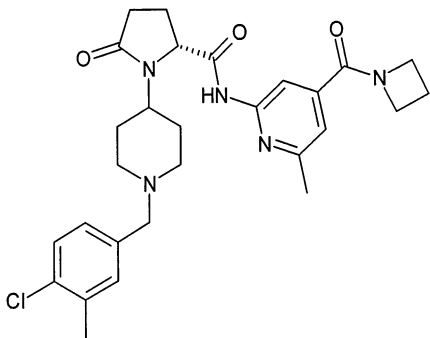
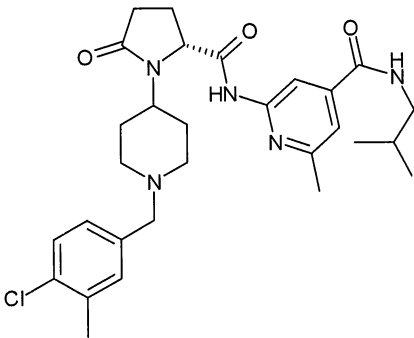
Tạo ra Ví dụ 34 (210mg). HPLC (R_t) = 1,23 phút (phương pháp E)

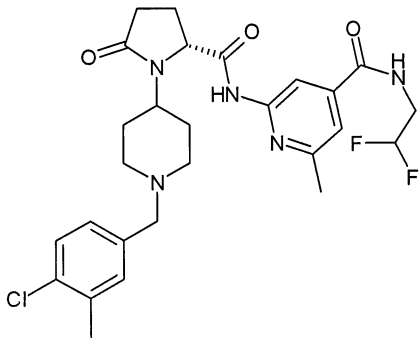
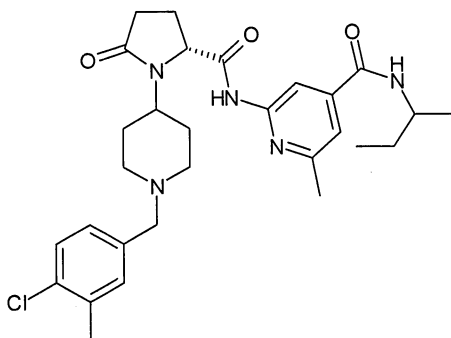
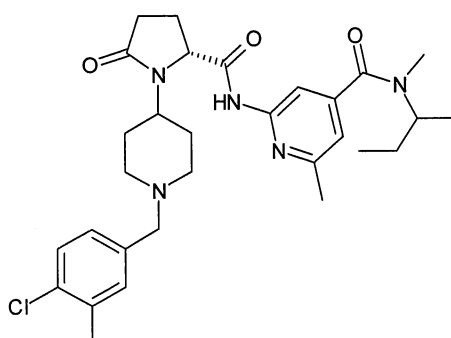
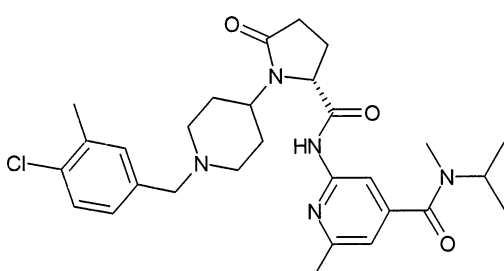
Các hợp chất ví dụ sau đây có thể được tổng hợp theo các phương pháp trên đây:

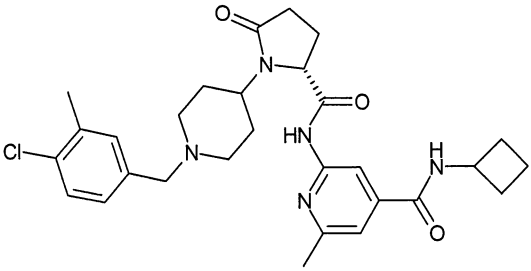
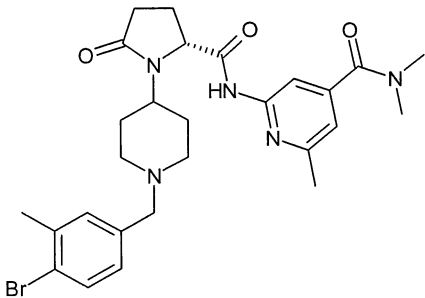
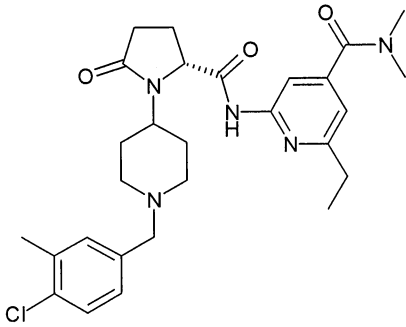
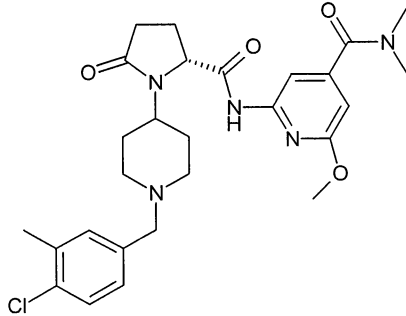
Ví dụ số	Công thức	Phương pháp tổng hợp	Phương pháp HPLC	HPLC Rt
1		2	d	1,24
2		3	b	1,49
3		3	b	1,36
4		3	B	1,37

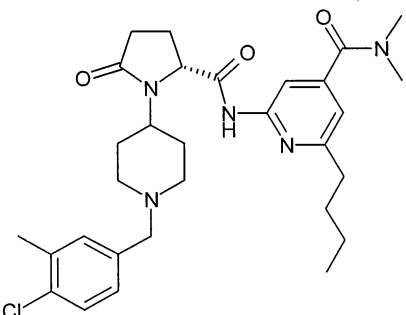
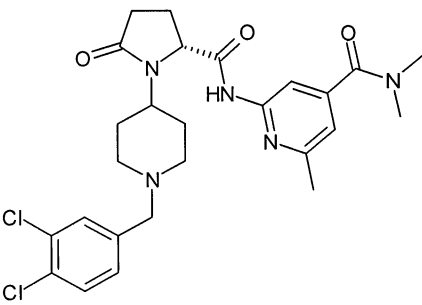
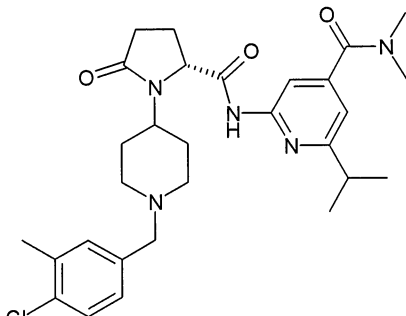
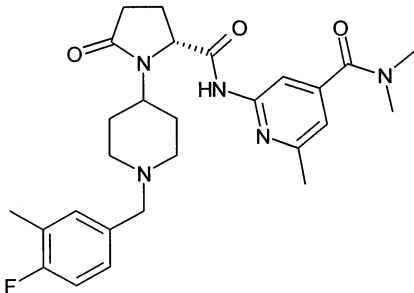
Ví dụ số	Công thức	Phương pháp tổng hợp	Phương pháp HPLC	HPLC Rt
5		3	B	1,50
6		3	D	1,25
7		2	d	1,26
8		2	d	1,22

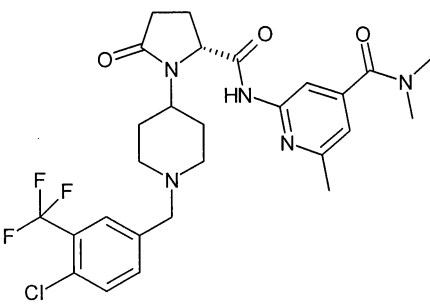
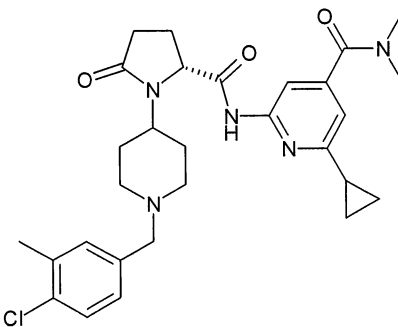
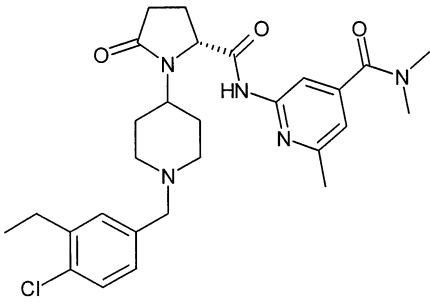
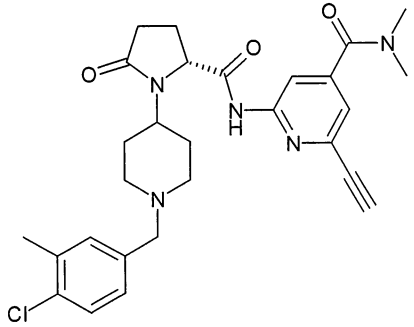
Ví dụ số	Công thức	Phương pháp tổng hợp	Phương pháp HPLC	HPLC Rt
9		2	D	1,29
10		2	d	1,26
11		3	d	1,28
12		2	d	1,32
13		2	d	1,24

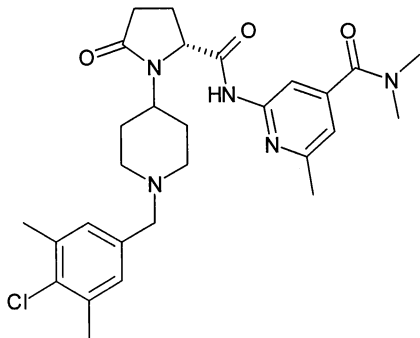
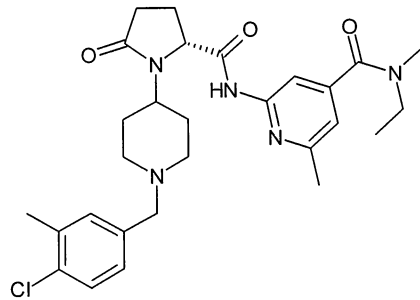
Ví dụ số	Công thức	Phương pháp tổng hợp	Phương pháp HPLC	HPLC Rt
14		3	D	1,27
15		2	D	1,38
16		2	B	1,53
17		2	B	1,66

Ví dụ số	Công thức	Phương pháp tổng hợp	Phương pháp HPLC	HPLC Rt
18		2	B	1,60
19		2	B	1,65
21		2	B	1,65
22		2	D	1,34

Ví dụ số	Công thức	Phương pháp tổng hợp	Phương pháp HPLC	HPLC Rt
23		2	D	1,36
24		2	d	1,28
25		1	d	1,31
26		5	d	1,29

Ví dụ số	Công thức	Phương pháp tổng hợp	Phương pháp HPLC	HPLC Rt
27		4	d	1,41
28		2	d	1,26
29		1	d	1,36
30		3	D	1,21

Ví dụ số	Công thức	Phương pháp tổng hợp	Phương pháp HPLC	HPLC Rt
31		3	D	1,30
32		4	d	1,34
33		3	D	1,30
34		6	e	1,23

Ví dụ số	Công thức	Phương pháp tổng hợp	Phương pháp HPLC	HPLC Rt
35		3	D	1,31
36		2	E	1,24

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ về các đồng tinh thể

Các đặc điểm và ưu điểm của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng từ các ví dụ chi tiết hơn dưới đây mà minh họa, qua ví dụ, nguyên lý của sáng chế.

Quy trình tổng hợp các đồng tinh thể bắt đầu từ dihydroclorua của các hợp chất có công thức 1: Các lượng đẳng mol của dihydroclorua của một hợp chất có công thức 1, tốt hơn là một trong số các Ví dụ từ 1 đến 36 trên đây, và chất tạo đồng tinh thể phù hợp (được chọn từ axit orotic, axit hippuric, axit L-pyroglutamic, axit D-pyroglutamic, axit nicotinic, L-(+)-axit ascorbic, saccharin, piperazin, axit 3-hydroxy-2-naphtoic, axit mucic (galactaric), axit pamoic (embonic), axit stearic, axit cholic, axit deoxycholic, nicotinamit, isonicotinamit, succinamit, uraxil, L-lysin, L-prolin, D-valin, L-arginin,

glyxin) được kết hợp trong dung môi phù hợp (được chọn trong số, ví dụ 2-butanon, axeton, axetonitril, isopropylaxetat) tại nhiệt độ 80-50°C. Sau khi khuấy 10-60 phút, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, nếu cần thêm dung môi được bổ sung vào để dễ khuấy hỗn hợp. Cuối cùng, chất rắn được thu hồi sau khi lọc, được rửa bằng dung môi hữu cơ phù hợp và sau đó được làm khô trong chân không để thu được đồng tinh thể tương ứng.

Quy trình tổng hợp các đồng tinh thể bắt đầu từ bazơ tự do của các hợp chất có công thức 1: Các lượng đẳng mol của bazơ tự do của một hợp chất có công thức 1, tốt hơn là một trong số các Ví dụ từ 1 đến 36 trên đây, đồng tinh thể phù hợp (được chọn từ axit orotic, axit hippuric, axit L-pyroglutamic, axit D-pyroglutamic, axit nicotinic, L-(+)-axit ascorbic, saccharin, piperazin, axit 3-hydroxy-2-naphtoic, axit mucic (galactaric), axit pamoic (embonic), axit stearic, axit cholic, axit deoxycholic, nicotinamit, isonicotinamit, succinamit, uraxil, L-lysin, L-prolin, D-valin, L-arginin, glyxin) và axit clohydric (1,5-2 đương lượng) được kết hợp trong dung môi phù hợp (được chọn trong số, ví dụ 2-butanon, axeton, axetonitril, isopropylaxetat) và hỗn hợp được đặt ở nhiệt độ 80-50°C. Sau khi khuấy 10-60 phút, hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, nếu cần thêm dung môi được bổ sung vào để dễ khuấy hỗn hợp. Cuối cùng, chất rắn được thu hồi sau khi lọc, được rửa bằng dung môi hữu cơ phù hợp và sau đó được làm khô trong chân không để thu được đồng tinh thể tương ứng.

Phân tích các đồng tinh thể và muối được minh họa

Các dạng đồng tinh thể tinh thể và các muối được đặc trưng bởi kiểu nhiễu xạ bột tia X, được tạo ra bằng cách sử dụng phóng xạ $\text{CuK}\alpha 1$, mà bao gồm các pic tại mức đặc trưng $2\Theta (\pm 0,05 \text{ độ } 2\Theta)$.

Kiểu nhiễu xạ bột tia X được ghi lại, trong phạm vi của sáng chế, bằng cách sử dụng máy đo nhiễu xạ STOE - STADI P trong chế độ truyền được trang bị đầu dò nhạy vị trí (OED) và anot Cu làm nguồn tia X (phóng xạ $\text{CuK}\alpha 1$, $\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$, 40kV, 40mA).

Bảng: 4 pic nhiễu xạ bột tia X đặc trưng cho các đồng tinh thể thu được Ví dụ 11 và đồng tinh thể tương ứng (ccf)

Hợp chất được sử dụng	Tỷ lệ giữa Ví dụ 11 : hợp chất	4 pic nhiễu xạ bột tia X đặc trưng cao nhất 2-theta [°]			
axit ascorbic	1:0,5	10,75	16,04	17,26	19,41
axit mucic	1:0.5-2	10,73	16,14	19,61	30,71
axit pamoic	1:1.25	9,45	15,63	26,27	29,90
sucxinamit	1:1-2	16,16	18,39	19,83	22,24
axit nicotinic	1:1.1-1.2	6,29	14,64	18,71	26,66
nicotinamit	1:1-1.1	14,68	18,58	24,11	26,51
isonicotinamit	1:1-1.1	13,30	14,70	17,46	18,60
l-lysin hydrat hóa	1:0.8-1	11,32	14,69	18,61	21,99
l-lysin hydrat hóa*	1:0.8-1	13,30*	23,98*	24,62*	31,45*
l-prolin	1:1.1	16,39	17,69	18,71	21,55

*đồng tinh thể l-lysin hydrat hóa thu được sau thử nghiệm hấp thụ động học của đồng tinh thể l-lysin (phoi nhiễm độ ẩm tương ứng trong khoảng từ 10 đến 90%)

Bảng: 4 pic nhiễu xạ bột tia X đặc trưng cao nhất cho các muối của ví dụ 11 (#Metyl-isobutyl-keton)

Muối	4 pic nhiễu xạ bột tia X đặc trưng 2-theta [°]			
(S)-(S)-(+)-2,3-dibenzoyl-tartrat	3,72	13,60	16,89	19,34
dihydroclorua	16,02	16,86	19,45	19,71
dihydroclorua*1.5H ₂ O	5,10	10,67	16,07	25,13
dihydroclorua*MIBK [#]	5,08	15,97	16,81	18,56

Phần dược lý

Trong khía cạnh khác, sáng chế có thể được sử dụng để đánh giá các chất chủ vận đặc trưng hoặc các chất đối kháng của thụ thể cặp đôi protein G. Sáng chế đề cập đến sự sử dụng các hợp chất này trong điều chế và thực hiện các thử nghiệm sàng lọc đối với các hợp chất mà điều biến hoạt tính của các thụ thể chemokin. Hơn nữa, các hợp chất của sáng chế hữu ích trong việc thiết lập hoặc xác định vị trí liên kết của các hợp chất khác với các thụ thể chemokin, ví dụ, bằng hoạt tính ức chế cạnh tranh hoặc làm chất chuẩn trong thử nghiệm để so sánh hoạt tính đã biết với hợp chất với hoạt tính chưa biết. Khi phát triển các thử nghiệm hoặc protocol mới, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để thử nghiệm tính hiệu quả của chúng.

Cụ thể, các hợp chất này có thể được cung cấp trong kit thương mại, ví dụ, để sử dụng trong nghiên cứu được liên quan đến các bệnh đã nói ở trên. Các hợp chất của sáng chế cũng hữu ích để đánh giá các chất điều biến đặc hiệu giả định của các thụ thể. Ngoài ra, có thể sử dụng các hợp chất của sáng chế để tìm hiểu tính đặc hiệu của các thụ thể cặp đôi protein G mà được cho là các thụ thể chemokin, hoặc là ví dụ của các hợp chất mà không liên kết hoặc là biến thể cấu trúc của các hợp chất hoạt hóa trên các thụ thể này mà có thể giúp xác định vị trí tương tác đặc hiệu.

Thử nghiệm liên kết thụ thể CCR3 dựa trên dòng tế bào K562 (dòng tế bào non ung thư bạch cầu) được biến nạp với thụ thể chemokin ở người CCR3 (tế bào hCCR3-C1). Các màng tế bào được tạo ra bằng cách phá vỡ các tế bào hCCR3-C1 bởi sự phân hủy nitơ. Chế phẩm được ly tâm tại 400g 4°C trong khoảng thời gian 30 phút. Chất nổi trên bề mặt được chuyển vào trong các ống mới, sau đó ly tâm lần thứ hai tại 48000g, 4°C trong khoảng thời gian 1 giờ. Các màng được tạo huyền phù lại trong đệm ủ SPA (25mM HEPES, 25mM MgCl₂ 6xH₂O, 1mM CaCl₂ 2xH₂O) không có albumin huyết thanh bò và được đồng nhất bằng cách cho qua kim sử dụng một lần (Terumo, 23Gx1''). Các màng được bảo quản dưới dạng các phân phân ước tại nhiệt độ -80°C.

Thử nghiệm liên kết thụ thể CCR3 được thực hiện trong thiết kế thử nghiệm cạnh nhấp nháy (SPA) với ¹²⁵Iodine-eotaxin-1 ở người tái tổ hợp phôi tử phóng xạ. Các màng tế bào của tế bào hCCR3 C1 được đồng nhất lại bằng cách chuyển qua kim sử

dụng một lần (Terumo, 23Gx1'') và được pha loãng trong đệm ủ SPA trong các nồng độ thích hợp (0,5 –10 μ g protein/giếng) trong các đĩa vi chuẩn độ 96 giếng (1450-514, Perkin Elmer). Thử nghiệm SPA được thiết lập trong đệm ủ SPA với thể tích cuối cùng là 200 μ l và nồng độ cuối cùng 25mM HEPES, 25mM MgCl₂ 6xH₂O, 1mM CaCl₂ 2xH₂O và 0,1% albumin huyết thanh thai bò. Hỗn hợp thử nghiệm SPA chứa 60 μ l huyền phù màng, 80 μ l hạt PVT được phủ Wheat Germ Agglutinin (chất lấp lánh hữu cơ, GE Healthcare, RPNQ-0001) 0,2mg/giếng), 40 μ l ¹²⁵Jodine-eotaxin-1 (Biotrend) ở người tái tổ hợp, được pha loãng trong đệm SPA đến nồng độ cuối cùng là 30.000 dpm trên giếng, và 20 μ l hợp chất thử nghiệm (được hòa tan trong các lần pha loãng DMSO). Hỗn hợp thử nghiệm SPA được ủ trong khoảng thời gian 2 giờ tại nhiệt độ trong phòng. Hoạt tính phóng xạ liên kết được xác định với máy đếm nhấp nháy (Micro Beta "Trilux", Wallac). Bao gồm sự kiểm soát đối với tổng liên kết (không bổ sung chất dịch chuyển, Bo) và không liên kết đặc hiệu (NSB) bằng cách bổ sung Eotaxin-1 ở người tái tổ hợp không được đánh dấu (Biotrend, Cat #300-21) hoặc hợp chất chuẩn.

Sự xác định ái lực của hợp chất thử nghiệm được tính bằng phép trừ liên kết không đặc hiệu (NSB) từ tổng liên kết (Bo) hoặc liên kết trong sự có mặt của hợp chất thử nghiệm (B) tại nồng độ hợp chất được nêu. Giá trị NSB được đặt tới tỷ lệ ức chế 100%. Giá trị Bo-NSB được đặt tới tỷ lệ ức chế 0%.

Hằng số phân ly K_i được tính bằng cách điều chỉnh lặp dữ liệu thử nghiệm thu được tại một số nồng độ hợp chất qua khoảng liều dùng từ 0,1 đến 10000nM bằng cách sử dụng định luật của chương trình dựa trên hoạt động khối lượng "easy sys" (Schittkowski, Num Math 68, 129-142 (1994)).

Tính hữu ích của các hợp chất theo sáng chế làm các chất ức chế hoạt tính thụ thể chemokin có thể được thể hiện bằng phương pháp luận đã biết trong tình trạng kỹ thuật, ví dụ các thử nghiệm đối với liên kết phối tử CCR3, như được bộc lộ bởi Ponath et al., J. Exp. Med., 183,2437-2448 (1996) và Ugucioni et al., J. Clin. Invest., 100,11371143 (1997). Các dòng tế bào để biểu hiện thụ thể đang nói tới bao gồm các dòng tế bào biểu hiện tự nhiên thụ thể chemokin, ví dụ EOL-3 hoặc THP-1, chúng được gây ra để biểu hiện thụ thể chemokin bằng cách bổ sung chất hóa học hoặc protein, ví dụ HL-60 hoặc tế bào AML14.3D10 đã được điều trị bằng, ví dụ axit

butyric với sự có mặt của interleukin-5, hoặc tế bào được thiết kế để biểu hiện thụ thể chemokin tái tổ hợp, ví dụ tế bào L1.2, K562, CHO hoặc HEK-293. Cuối cùng, tế bào máu hoặc tế bào mô, ví dụ tế bào ưa eosin của máu ngoại biên ở người, được phân lập bằng cách sử dụng các phương pháp như được mô tả bởi Hansel et al., J. Immunol. Các phương pháp này, 145,105-110 (1991), có thể được sử dụng trong các thử nghiệm này. Cụ thể, các hợp chất của sáng chế có hoạt tính trong quá trình liên kết với thụ thể CCR3 trong các thử nghiệm được đề cập ở trên và ức chế sự hoạt hóa của CCR3 bởi các phối tử CCR3, bao gồm eotaxin-1, eotaxin-2, eotaxin-3, MCP-2, MCP-3, MCP-4 hoặc RANTES.

Như được sử dụng ở đây, "hoạt tính" có nghĩa là hợp chất thể hiện tỷ lệ ức chế 50% tại nồng độ 1 μ M hoặc tỷ lệ ức chế lớn hơn khi được đo trong các thử nghiệm nêu trên. Kết quả thể hiện hoạt tính thực của các hợp chất làm chất ức chế hoạt tính thụ thể CCR3.

Giá trị K_i là (Eotaxin-1 ở người tại CCR3-Rezeptor ở người):

#	hCCR3 K_i (nM)
1	23,4
2	69,6
3	46,5
4	67,5
5	196,6
6	72,0
7	10,4
8	8,5
9	0,9
10	6,0
11	3,2

#	hCCR3 K_i (nM)
12	4,7
13	19,1
14	1401,6
15	3,5
16	6,8
17	4,3
18	4,6
19	4,0
20	121,5
21	5,2
22	2,3

#	hCCR3 Ki (nM)
23	4,2
24	5,8
25	8,3
26	231,6
27	413,8
28	17,8
29	4,1

#	hCCR3 Ki (nM)
30	70,3
31	87,2
32	2,3
33	7,9
34	7,9
35	61,3
36	1,7

Chỉ định

Các chất đồng tinh thể và các muối của hợp chất có công thức I như được mô tả trên đây hữu ích trong sản xuất thuốc và/hoặc điều trị bệnh, trong đó bao gồm hoạt tính của thụ thể CCR3.

Ưu tiên là sự sản xuất thuốc để ngăn ngừa và/hoặc điều trị một loạt các rối loạn viêm nhiễm, truyền nhiễm, và miễn dịch và các bệnh của đường hô hấp hoặc các chứng khó chịu ở đường tiêu hóa, bệnh viêm khớp và các bệnh dị ứng của vòm họng, mắt, da, bao gồm cả bệnh hen suyễn và các bệnh dị ứng, bệnh bạch cầu ái toan, nhiễm trùng bởi vi khuẩn gây bệnh (trong đó, theo định nghĩa, bao gồm các vi rút), cũng như các bệnh lý tự miễn như viêm khớp dạng thấp và xơ vữa động mạch, cũng như các bệnh liên quan đến sự hình thành mạch máu tăng cường bất thường, chẳng hạn thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi tác (AMD), bệnh lý võng mạc tiểu đường và điểm vàng tiểu đường, chứng phù thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi là một nguyên nhân hàng đầu dẫn đến mù lòa trên toàn thế giới. Hầu hết các bệnh mù lòa trong AMD là do sự xâm lấn của võng mạc bởi sự hình thành các mạch máu bất thường ở màng mạch. CCR3 được biểu hiện cụ thể trong tế bào nội mô của mạch máu mới hình thành ở màng mạch của bệnh nhân AMD. Trong một mô hình động vật chuột thường được sử dụng cho AMD, sự hình thành mạch máu bất thường ở màng mạch

do tổn thương lase gây ra được giảm thiểu bởi sự tiêu diệt phát sinh của các phổi từ CCR3 hoặc CCR3 cũng như bởi sự điều trị chuột bằng kháng thể chống CCR3 hoặc chất đối kháng CCR3 (Takeda et al, Nature 2009, 460(7252):225-30)

Ưu tiên nhất là sản xuất thuốc để ngăn ngừa và/hoặc điều trị, ví dụ bệnh và các chứng viêm hoặc dị ứng, bao gồm các bệnh đường hô hấp như hen suyễn dị ứng, viêm mũi dị ứng quanh năm và theo mùa, viêm kết mạc dị ứng, bệnh phổi quá mẫn cảm, viêm thành phế nang quá mẫn cảm, bạch cầu ái toan viêm mô tế bào (ví dụ, hội chứng Well), viêm phổi bạch cầu ái toan (ví dụ như, hội chứng Loeffler, viêm phổi bạch cầu ái toan mãn tính), viêm mạc bạch cầu ái toans (ví dụ, hội chứng Shulman), chứng quá mẫn cảm loại trì hoãn, bệnh phổi kẽ (ILD) (ví dụ, xơ hóa phổi vô căn, hoặc ILD liên quan đến viêm khớp dạng thấp, lupus đỏ hệ thống, viêm cột sống dính khớp, xơ cứng hệ thống, hội chứng Sjogren, viêm đa cơ hoặc viêm da), hen suyễn không dị ứng; co thắt phế quản do luyện tập gây ra, sốc phản vệ hệ thống hoặc phản ứng quá mẫn cảm, dị ứng thuốc (ví dụ, penicillin, cephalosporin), hội chứng tăng bạch cầu ái toan-đau cơ do uống tryptophan bị nhiễm bẩn, dị ứng côn trùng chích, các bệnh tự miễn, chẳng hạn như viêm khớp dạng thấp, viêm khớp vẩy nến, đa xơ cứng, lupus đỏ hệ thống, nhược cơ, giảm tiểu cầu miễn dịch (ITP ở người trưởng thành, giảm tiểu cầu ở trẻ sơ sinh, ITP ở trẻ em), thiếu máu tán huyết miễn dịch (tự miễn dịch và thuốc gây ra), hội chứng Evans (chứng giảm tế bào máu thuộc tiểu cầu và hồng miễn dịch), bệnh Rh của trẻ sơ sinh, hội chứng Goodpasture (bệnh kháng GBM), bệnh celiac, bệnh tiểu đường khởi phát ở tuổi chưa thành niên do bệnh tim-cơ tự miễn; viêm cầu thận, viêm tuyến giáp tự miễn, bệnh Behcet; thải ghép (ví dụ, trong cấy ghép), bao gồm thải ghép khi ghép khác gen cùng loại hoặc bệnh mảnh ghép chống lại ký chủ; bệnh ruột viêm, ví dụ bệnh Crohn và viêm loét đại tràng; bệnh viêm cột sống dính khớp, xơ cứng bì, bệnh vẩy nến (bao gồm cả bệnh vẩy nến do trung gian Tcell) và bệnh da viêm, ví dụ viêm da, eczema, viêm da dị ứng, viêm da tiếp xúc dị ứng, nổi mề đay; viêm mạch (ví dụ, hoại tử, da, và viêm mạch quá mẫn), hồng ban nút; viêm cơ toan tính, viêm bao cơ bạch cầu ái toan; các bệnh ung thư với sự xâm nhập bạch cầu của da hoặc các cơ quan, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, bệnh thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi tác (AMD), bệnh lý võng mạc do tiểu đường và bệnh chứng phù điểm vàng của võng mạc do tiểu đường.

Phương pháp điều trị

Theo đó, sáng chế hướng tới các đồng tinh thể và các muối của các hợp chất có công thức 1 như được mô tả ở trên mà hữu ích trong ngăn ngừa và/hoặc điều trị một loạt các rối loạn và bệnh viêm nhiễm, truyền nhiễm, và điều tiết, bao gồm bệnh hen suyễn và các bệnh dị ứng, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, nhiễm trùng bởi vi khuẩn gây bệnh (trong đó, theo định nghĩa, bao gồm các vi rút), các bệnh lý tự miễn như viêm khớp dạng thấp và xơ vữa động mạch, cũng như sự thoái do do bệnh nội ban liên quan đến tuổi tác (AMD), bệnh lý võng mạc do tiểu đường và bệnh chứng phù điểm vàng của võng mạc do tiểu đường.

Ví dụ, đồng tinh thể hoặc muối của hợp chất mới mà ức chế một hoặc nhiều chức năng của thụ thể chemokin ở động vật có vú (ví dụ, thụ thể chemokin ở người) có thể được dùng để ức chế (tức là, giảm hoặc ngăn ngừa) chứng viêm, bệnh truyền nhiễm hoặc sự hình thành mạch máu tăng cường bất thường. Vì vậy, một hoặc nhiều quá trình viêm, ví dụ sự di cư bạch cầu, sự bám dính, hướng hóa chất, sự xuất bào (ví dụ, của enzym, nhân tố phát triển, histamin) hoặc sự giải phóng chất trung gian gây viêm, sự sống sót hoặc tăng sản của các tế bào biểu hiện CCR3 bị ức chế. Ví dụ, sự xâm nhập ưa eosin vào các vị trí viêm (ví dụ, trong bệnh hen suyễn hoặc bệnh dị ứng) có thể bị ức chế theo phương pháp này. Cụ thể, đồng tinh thể hoặc muối của các ví dụ sau đây có hoạt tính trong việc phong bế sự hoạt hóa và di chuyển của các tế bào biểu hiện thụ thể CCR3 bằng cách sử dụng các chemokin chứng phù hợp trong các thử nghiệm nêu trên. Trong trường hợp khác, sự tăng sinh màng trong và sự hình thành mạch máu bất thường có thể bị ức chế (tức là bị giảm hoặc ngăn ngừa). Vì vậy, sự hình thành mạch máu tăng cường bất thường, tức là võng mạch, bị ức chế.

Ngoài động vật linh trưởng, ví dụ người, nhiều loại động vật có vú khác có thể được điều trị theo phương pháp của sáng chế. Ví dụ, động vật có vú, bao gồm nhưng không giới hạn ở bò, cừu, dê, ngựa, chó, mèo, chuột lang, chuột hoặc bò khác, cừu, ngựa, chó, mèo, động vật gặm nhấm hoặc các loại chuột khác có thể được điều trị. Tuy nhiên, phương pháp này cũng có thể được thực hiện ở các loài khác, ví dụ loài chim. Đối tượng được điều trị trong các phương pháp trên đây là động vật có vú, đực hoặc cái, trong đó mong muốn sự ức chế hoạt tính của thụ thể chemokin.

Các bệnh hoặc chứng rối loạn của người hoặc các loài khác mà có thể được điều trị bằng các chất ức chế chức năng của thụ thể chemokin, bao gồm nhưng không giới hạn ở: bệnh và tình trạng viêm hoặc dị ứng, bao gồm các bệnh dị ứng đường hô hấp như hen suyễn dị ứng, viêm mũi dị ứng quanh năm và theo mùa, viêm kết mạc dị ứng, bệnh phổi quá mẫn cảm, viêm thành phế nang quá mẫn cảm, bạch cầu ái toan viêm mô tế bào (ví dụ, hội chứng Well), viêm phổi bạch cầu ái toan (ví dụ như, hội chứng Loeffler, viêm phổi bạch cầu ái toan mãn tính), viêm mạc bạch cầu ái toan (ví dụ, hội chứng Shulman), chứng quá mẫn cảm loại trì hoãn, bệnh phổi kẽ (ILD) (ví dụ, xơ hóa phổi vô căn, hoặc ILD liên quan đến viêm khớp dạng thấp, lupus đỏ hệ thống, viêm cột sống dính khớp, xơ cứng hệ thống, hội chứng Sjogren, viêm đa cơ hoặc viêm da), hen suyễn không dị ứng; co thắt phế quản do luyện tập gây ra, sốc phản vệ hệ thống hoặc phản ứng quá mẫn cảm, dị ứng thuốc (ví dụ, penicillin, cephalosporin), hội chứng tăng bạch cầu ái toan-đau cơ do uống tryptophan bị nhiễm bẩn, dị ứng côn trùng chích, các bệnh tự miễn, chẳng hạn như viêm khớp dạng thấp, viêm khớp vảy nến, đa xơ cứng, lupus đỏ hệ thống, nhược cơ, giảm tiểu cầu miễn dịch (ITP ở người trưởng thành, giảm tiểu cầu ở trẻ sơ sinh, ITP ở trẻ em), thiếu máu tán huyết miễn dịch (tự miễn dịch và thuốc gây ra), hội chứng Evans (chứng giảm tế bào máu thuộc tiểu cầu và hồng cầu miễn dịch), bệnh Rh của trẻ sơ sinh, hội chứng Goodpasture (bệnh kháng GBM), bệnh celiac, bệnh tiểu đường khởi phát ở tuổi chưa thành niên do bệnh tim-cơ tự miễn; viêm cầu thận, viêm tuyến giáp tự miễn, bệnh Behcet; thái ghép (ví dụ, trong cấy ghép), bao gồm thái ghép khi ghép khác gen cùng loại hoặc bệnh mảnh ghép chống lại ký chủ; bệnh ruột viêm, ví dụ bệnh Crohn và viêm loét đại tràng; bệnh viêm cột sống dính khớp, xơ cứng bì, bệnh vẩy nến (bao gồm cả bệnh vẩy nến do trung gian Tcell) và bệnh da viêm, ví dụ viêm da, eczema, viêm da dị ứng, viêm da tiếp xúc dị ứng, nổi mề đay; viêm mạch (ví dụ, hoại tử, da, và viêm mạch quá mẫn), hồng ban nút; viêm cơ toan tính, viêm bao cơ bạch cầu ái toan; các bệnh ung thư với sự xâm nhập bạch cầu của da hoặc các cơ quan. Các bệnh hoặc tình trạng trong đó phản ứng viêm không thích hợp có thể được điều trị, bao gồm nhưng không giới hạn ở chấn thương tái tưới máu, xơ vữa động mạch, một số khối u ác tính huyết học, độc tính do cytokin gây ra (ví dụ, sốc nhiễm trùng, sốc nội độc tố), viêm đa cơ, viêm da. Bệnh truyền nhiễm hoặc tình trạng của người hoặc loài khác, mà có thể được điều trị

bằng chất ức chế chức năng thụ thể chemokin, bao gồm, nhưng không giới hạn ở HIV.

Ngoài ra, các bệnh liên quan đến sự hình thành mạch máu được tăng cường bất thường, ví dụ bệnh thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi tác (AMD), bệnh lý võng mạc do tiểu đường và bệnh chứng phù điểm vòng của võng mạc do tiểu đường có thể được điều trị.

Trong khía cạnh khác, sáng chế có thể được sử dụng để đánh giá các chất chủ vận giả định hoặc các chất đối kháng của thụ thể được ghép protein G. Sáng chế hướng đến sự sử dụng các hợp chất này trong quy trình chuẩn bị và thực hiện các thử nghiệm sàng lọc đối với các hợp chất mà điều biến hoạt tính của các thụ thể chemokin. Hơn nữa, các hợp chất của sáng chế này hữu ích trong việc thiết lập hoặc xác định vị trí liên kết của các hợp chất khác với các thụ thể chemokin, ví dụ, bởi sự ức chế cạnh tranh hoặc làm chất chuẩn trong thử nghiệm để so sánh hoạt tính đã biết của nó với hoạt tính chưa biết. Khi phát triển các thử nghiệm mới hoặc protocol mới, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để tìm hiểu tính hiệu quả của chúng.

Cụ thể, các hợp chất này có thể được cung cấp trong kit thương mại, ví dụ, để sử dụng trong nghiên cứu được liên quan đến các bệnh đã nói ở trên. Các hợp chất của sáng chế cũng hữu ích để đánh giá các chất điều biến đặc hiệu giả định của các thụ thể. Ngoài ra, có thể sử dụng các hợp chất của sáng chế để tìm hiểu tính đặc hiệu của các thụ thể cặp đôi protein G mà được cho là các thụ thể chemokin, hoặc là bằng cách sử dụng làm ví dụ về các hợp chất mà không liên kết hoặc làm các biến thể cấu trúc của các hợp chất hoạt hóa trên các thụ thể này mà có thể giúp xác định các vị trí tương tác đặc hiệu.

Tổ hợp

Các chất đồng tinh thể và các muối của hợp chất có công thức **1** như được mô tả trên đây có thể được sử dụng đơn độc hoặc được phối hợp với các hoạt chất khác có công thức **1** theo sáng chế. Các hợp chất có công thức chung **1** cũng có thể tùy ý được kết hợp với các hoạt chất được. Chúng bao gồm, các chất chủ vận β 2-adrenoceptor (tác dụng trong thời gian ngắn hoặc gian), các chất chống tiết axetylcholin (tác dụng trong thời gian ngắn hoặc gian), các chất steroid chống viêm (các chất corticosteroid đường uống và dùng tại chỗ), cromoglycat, metylxanthin,

glucocorticoidmimetics phân ly, chất ức chế PDE3, chất ức chế PDE4, chất ức chế PDE7, chất chủ vận LTD4, chất ức chế EGFR, chất chủ vận Dopamine, chất đối kháng PAF, dẫn xuất Lipoxin A4, chất điều biến FPRL1, thụ thể LTB4, chất đối kháng (BLT1, BLT2), chất đối kháng thụ thể Histamine H1, chất đối kháng thụ thể Histamine H4, chất đối kháng thụ thể Histamine H1/H3 kép, chất ức chế PI3-kinaza, chất ức chế các kinaza tyrosin không thụ thể, ví dụ LYN, LCK, SYK, ZAP-70, FYN, BTK hoặc ITK, chất ức chế các MAP kinaza, ví dụ p38, ERK1, ERK2, JNK1, JNK2, JNK3 hoặc SAP, chất ức chế con đường truyền tín hiệu NF- κ B, ví dụ các chất ức chế IKK2 kinaza, chất ức chế iNOS, chất ức chế MRP4, chất ức chế sự tổng hợp sinh học leukotrien, ví dụ chất ức chế 5-Lipoxygenaza (5-LO), chất ức chế cPLA2, chất ức chế Leukotrien A4 Hydrolase hoặc chất ức chế FLAP, chất chống viêm Non-steroidale (NSAIDs), chất đối kháng CRTH2, chất điều biến thụ thể DP1, chất đối kháng thụ thể Thromboxane, chất đối kháng CCR3, chất đối kháng CCR4, chất đối kháng CCR1, chất đối kháng CCR5, chất đối kháng CCR6, chất đối kháng CCR7, chất đối kháng CCR8, chất đối kháng CCR9, chất đối kháng CCR30, chất đối kháng CXCR3, chất đối kháng CXCR4, chất đối kháng CXCR2, chất đối kháng CXCR1, chất đối kháng CXCR5, chất đối kháng CXCR6, chất đối kháng CX3CR3, chất đối kháng Neurokinin (NK1, NK2), chất điều biến thụ thể Sphingosine 1-Phosphat, chất ức chế Sphingosine 1 phosphat lyase, chất điều biến thụ thể Adenosin, ví dụ chất đối kháng A2a, chất điều biến của thụ thể purinergic, ví dụ chất ức chế P2X7, chất hoạt hóa Histone Deacetylase (HDAC), chất đối kháng Bradykinin (BK1, BK2), chất ức chế TACE, chất điều biến PPAR gamma, chất ức chế Rho-kinaza, chất ức chế enzym biến đổi interleukin 1-beta (ICE), chất điều biến thụ thể Toll-Like (TLR), chất ức chế HMG-CoA reductaza, VLA-4 chất đối kháng, chất ức chế ICAM-1, chất chủ vận SHIP, chất đối kháng thụ thể GABAa, chất ức chế ENaC, chất điều biến thụ thể Melanocortin (MC1R, MC2R, MC3R, MC4R, MC5R), chất đối kháng CGRP, chất đối kháng Endothelin, chất đối kháng TNF α , các kháng thể kháng TNF, các kháng thể kháng GM-CSF, các kháng thể kháng CD46, các kháng thể kháng IL-1, các kháng thể kháng IL-2, kháng thể kháng IL-4, kháng thể kháng IL-5, kháng thể kháng IL-13, kháng thể kháng IL-4/IL-13, kháng thể kháng TSLP, kháng thể kháng OX40, các thuốc làm loãng đờm, chất trị liệu miễn dịch, các hợp chất chống sưng đường

không khí, các hợp chất chống ho, các chất ức chế VEGF, cũng như các hỗn hợp của hai hoặc ba hoạt chất.

Ưu tiên là các betamimetic, anticholinergic, corticosteroid, chất ức chế PDE4, chất đối kháng LTD4, chất ức chế EGFR, chất ức chế CRTH2, chất ức chế 5-LO, chất đối kháng thụ thể Histamin và chất ức chế SYK, cũng như hỗn hợp của hai hoặc ba hoạt chất, tức là:

- Betamimetic với corticosteroid, chất ức chế PDE4, chất ức chế CRTH2 hoặc chất đối kháng LTD4,
- Anticholinergic với betamimetic, corticosteroid, chất ức chế PDE4, chất ức chế CRTH2 hoặc chất đối kháng LTD4,
- Corticosteroid với chất ức chế PDE4, chất ức chế CRTH2 hoặc chất đối kháng LTD4,
- Chất ức chế PDE4 với chất ức chế CRTH2 hoặc chất đối kháng LTD4
- Chất ức chế CRTH2 với chất đối kháng LTD4.

Dạng dược lý

Các chế phẩm thích hợp để dùng các chất đồng tinh thể hoặc muối của các hợp chất có công thức 1 bao gồm, ví dụ, viên nén, nang, đạn, dung dịch và bột, v.v.. Hàm lượng của các hợp chất hoạt tính nằm trong khoảng từ 0,05 đến 90% trọng lượng, tốt hơn là từ 0,1 đến 50% trọng lượng của toàn bộ chế phẩm. Viên nén thích hợp có thể thu được, ví dụ, bằng cách trộn (các) hoạt chất với các tá dược đã biết, ví dụ chất pha loãng trơn như canxi cacbonat, canxi phosphat hoặc lactoza, chất phân rã như tinh bột ngô hoặc axit alginic, chất liên kết như tinh bột hoặc gelatin, chất bôi trơn như magie stearat hoặc đá tan và/hoặc các chất để trì hoãn sự giải phóng, ví dụ carboxymetyl xenluloza, xenluloza axetat phthalat, hoặc polyvinyl axetat. Các viên nén cũng có thể chứa nhiều lớp.

Viên nén được bọc có thể được điều chế theo đó bằng cách bọc lõi được sản xuất tương tự như viên nén với các chất thường được sử dụng cho lớp bọc viên nén, ví dụ collidon hoặc shellac, gum arabic, đá tan, titani dioxit hoặc đường. Để đạt được sự phóng thích chậm hoặc ngăn chặn khả năng không tương thích, lõi cũng có thể bao gồm một số lớp. Tương tự, lớp bọc viên nén có thể bao gồm một số hoặc các lớp để

đạt được phóng thích chậm, có thể bằng cách sử dụng tá dược đã đề cập ở trên đối với viên nén.

Nước xirô hoặc cồn ngọt chứa các hoạt chất hoặc hỗn hợp của chúng theo sáng chế có thể chứa thêm chất làm ngọt như sacarin, xyclamat, glycerol hoặc đường và chất tăng cường hương vị, ví dụ hương liệu như vanillin hoặc chiết xuất từ cam. Chúng cũng có thể chứa tá dược huyền phù hoặc chất làm đặc, ví dụ xenluloza natri carboxymetyl, chất làm ướt ví dụ, sản phẩm ngưng tụ của rượu béo với etylen oxit, hoặc các chất bảo quản như p-hydroxybenzoat

Dung dịch được điều chế theo cách thông thường, ví dụ với việc bổ sung các chất đặng trương, các chất bảo quản như p-hydroxybenzoat hoặc chất ổn định như muối kim loại kiềm của axit etylendiaminetetraaxetic, tùy ý bằng cách sử dụng chất nhũ hoá và/hoặc các chất phân tán, trong khi nếu nước được sử dụng làm chất pha loãng, ví dụ, các dung môi hữu cơ tùy ý có thể được sử dụng làm chất hòa tan hoặc chất trợ hòa tan, và các dung dịch này có thể được chuyển vào lọ tiêm, ống thuốc tiêm hoặc chai truyền dịch.

Viên nang có chứa một hoặc nhiều hoạt chất hoặc hỗn hợp của các hoạt chất có thể, ví dụ, được bào chế bằng cách trộn các hoạt chất với các chất mang trợ như lactoza hoặc sorbitol và đóng gói chúng thành các viên nang gelatin.

Viên đạn thích hợp có thể được bào chế, ví dụ, bằng cách trộn các chất mang cho mục đích này, ví dụ các chất béo trung hòa hoặc polyetylen glycol hoặc các chất dẫn xuất của chúng.

Tá dược vừa đủ mà có thể được sử dụng bao gồm, ví dụ, nước, dung môi hữu cơ được dùng như parafin (ví dụ các phần phân đoạn của dầu khí), dầu thực vật (ví dụ lạc hoặc dầu vừng), rượu đơn hoặc đa chức (ví dụ etanol hoặc glycerol), chất mang, ví dụ: bột khoáng thiên nhiên (ví dụ cao lanh, đất sét, đá tan, phấn), bột khoáng tổng hợp (ví dụ axit silixic được phân tán cao và các dioxite silic), đường (ví dụ đường mía, lactoza và glucoza), chất nhũ hoá (ví dụ lignin, rượu sulphit đã sử dụng, metylxenluloza, tinh bột và polyvinylpyrrolidon) và chất bôi trơn (ví dụ magie stearat, đá tan, axit stearic và natri lauryl sulphat).

Để sử dụng đường uống, viên nén có thể chứa, ngoài các chất mang quy định, phụ gia như Natri xitrat, canxi cacbonat và dicanxi phosphat cùng với các chất bổ sung khác nhau như tinh bột, tốt hơn là tinh bột ngô, gelatin và tương tự. Chất bôi

trộn như magiê stearate, natri laurylsulphat và đá tan cũng có thể được sử dụng để sản xuất viên nén. Trong trường hợp của các dung dịch nước huyền phù, các hoạt chất có thể được kết hợp với các hoạt chất tăng hương vị khác nhau hoặc chất tạo màu ngoài các tá dược nêu trên.

Để sử dụng các đồng tinh thể hoặc muối của các hợp chất có công thức 1, đặc biệt ưu tiên theo sáng chế là sử dụng các chế phẩm hoặc dược phẩm mà chúng phù hợp để hít. Chế phẩm hít bao gồm bột hít, sol khí được định lượng liều dùng chứa nhiên liệu phản lực hoặc dung dịch hít không chứa nhiên liệu phản lực. Trong phạm vi của sáng chế, thuật ngữ dung dịch hít không chứa nhiên liệu phản lực còn bao gồm chất cô đặc hoặc dung dịch hít vô trùng sử dụng ngay. Các chế phẩm mà có thể được sử dụng trong phạm vi của sáng chế được mô tả chi tiết hơn trong phần tiếp theo bản mô tả. Bột hít mà có thể được sử dụng theo sáng chế có thể chứa đồng tinh thể hoặc muối của 1 hoặc là đơn độc hoặc trong hỗn hợp với các tá dược chấp nhận về sinh lý chúng phù hợp.

Nếu hoạt chất 1 tồn tại trong hỗn hợp với các tá dược chấp nhận được về sinh lý, các tá dược chấp nhận được về sinh lý sau đây có thể được sử dụng để bào chế các bột hít này theo sáng chế: monosacarit (ví dụ glucoza hoặc arabinoza), disacarit (ví dụ lactoza, saccharoza, maltoza), oligo- và polysacarit (ví dụ dextran), rượu đa chức (ví dụ sorbitol, mannitol, xylitol), muối (ví dụ natri clorua, canxi cacbonat) hoặc hỗn hợp của các tá dược này. Tốt hơn là, mono hoặc disacarit được sử dụng, trong khi sử dụng lactoza hoặc glucoza được ưu tiên, cụ thể, nhưng không loại trừ ở dạng các hydrat của chúng. Vì mục đích của sáng chế, lactoza là tá dược được ưu tiên đặc biệt, trong khi lactoza monohydrat được ưu tiên đặc biệt nhất.

Trong phạm vi của bột hít theo sáng chế, các tá dược có kích thước hạt trung bình tối đa lên đến 250 μ m, tốt hơn là từ 10 đến 150 μ m, tốt nhất là nằm trong khoảng từ 15 đến 80 μ m. Đôi khi, có thể thích hợp để bổ sung phần phân đoạn tá dược mịn hơn với kích thước hạt trung bình 1-9 μ m vào tá dược đề cập ở trên. Cuối cùng, để bào chế bột hít theo sáng chế, hoạt chất micron hóa 1, tốt hơn là với kích thước hạt trung bình từ 0,5 đến 10 μ m, tốt hơn là từ 1 đến 5 μ m, được bổ sung vào hỗn hợp tá dược. Quy trình sản xuất bột hít theo sáng chế bằng cách mài và micron hóa và cuối cùng là pha trộn các thành phần với nhau đã được biết đến từ tình trạng kỹ thuật.

Bột hít theo sáng chế có thể được dùng bằng cách sử dụng các dụng cụ hít đã biết từ tình trạng kỹ thuật.

Sol khí chứa khí nhiên liệu phản lực theo sáng chế có thể chứa đồng tinh thể hoặc muối của 1 đã hòa tan trong khí nhiên liệu phản lực hoặc ở dạng phân tán. Các đồng tinh thể hoặc muối của 1 có thể được chứa trong các chế phẩm riêng rẽ hoặc trong một chế phẩm chung, trong đó các đồng tinh thể hoặc muối của 1 hoặc là đều hòa tan, phân tán hoặc trong mỗi trường hợp chỉ một thành phần được hòa tan và thành phần kia được phân tán. Đã biết từ tình trạng kỹ thuật các khí nhiên liệu phản lực có thể được sử dụng để điều chế sol khí hít đã biết. Đã biết từ tình trạng kỹ thuật khí nhiên liệu phản lực có thể được sử dụng để điều chế sol khí hít. Các khí nhiên liệu phản lực thích hợp được chọn trong số các hydrocarbon, ví dụ n-propan, n-butan hoặc isobutan và các halohydrocarbon, ví dụ các dẫn xuất được flo hóa của metan, etan, propan, butan, xyclopropan hoặc xyclobutan. Khí nhiên liệu phản lực nêu trên có thể được sử dụng đơn độc hoặc được trộn với nhau. Các khí nhiên liệu phản lực được ưu tiên đặc biệt là các dẫn xuất alkan halogen hóa được chọn từ TG134a và TG227 và hỗn hợp của chúng.

Các sol khí hít được dẫn động bằng nhiên liệu phản lực cũng có thể chứa các thành phần khác như các đồng dung môi, chất ổn định, chất hoạt động bề mặt, chất bôi trơn và chất điều chỉnh độ pH. Tất cả các thành phần này đã biết trong tình trạng kỹ thuật.

Sol khí hít được dẫn động bằng nhiên liệu phản lực theo sáng chế được đề cập ở trên có thể được dùng bằng cách sử dụng các dụng cụ hít đã biết trong tình trạng kỹ thuật (MDIs = dụng cụ hít định lượng liều dùng).

Hơn nữa, các hoạt chất 1 theo sáng chế có thể được dùng ở dạng các dung dịch hít không chứa nhiên liệu phản ứng và huyền phù. Dung môi được sử dụng có thể là dung dịch nước hoặc rượu, tốt hơn là dung dịch etanolic. Dung môi có thể là nước đơn độc hoặc hỗn hợp của nước và etanol. Thành phần tương ứng của etanol so với nước không bị giới hạn nhưng tốt đa tốt hơn là lên tới 70% thể tích, cụ thể hơn là lên tới 60% thể tích và tốt nhất là lên tới 30% thể tích. Phần còn lại của thể tích là nước. Các dung dịch hoặc huyền phù chứa đồng tinh thể hoặc muối của 1 được điều chỉnh đến độ pH từ 2 đến 7, tốt hơn là từ 2 đến 5, bằng cách sử dụng các axit thích hợp. Độ pH có thể được điều chỉnh bằng cách sử dụng các axit được chọn từ các axit vô cơ

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

Nếu muốn, sự bổ sung axit editic (EDTA) hoặc một trong các muối đã biết của chúng, natri edetat, làm chất ổn định hoặc phức chất có thể được bỏ qua trong các chế phẩm này. Các phương án khác có thể chứa hợp chất này hoặc các hợp chất này. Trong phương án ưu tiên, hàm lượng dựa trên natri edetat nhỏ hơn 100mg/100ml, tốt hơn là nhỏ hơn 50mg/100ml, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 20mg/100ml. Thông thường, các dung dịch hít trong đó hàm lượng của natri edetat từ 0 đến 10mg/100ml được ưu tiên. Các đồng dung môi và/hoặc các tá dược khác có thể được bổ sung vào các dung dịch hít không chứa nhiên liệu phản lực. Các đồng dung môi được ưu tiên là các chất mà chứa các nhóm hydroxyl hoặc nhóm phân cực khác, ví dụ các rượu – cụ thể rượu isopropyl, glycols – cụ thể propylenglycol, polyetylen glycol, polypropylenglycol, glycole, glycerol, rượu polyoxyetylen và este của axit béo polyoxyetylen. Thuật ngữ tá dược và phụ gia trong ngữ cảnh này chỉ chất được dùng bất kỳ mà không là hoạt chất nhưng có thể được bào chế với hoạt chất hoặc các chất trong dung môi thích hợp về sinh lý để cải thiện đặc tính chất lượng của chế phẩm chứa hoạt chất. Tốt hơn là, các chất này không có tác dụng dược hoặc, kết hợp với liệu pháp thích hợp, không có tác dụng dược đáng kể hoặc ít nhất không có tác dụng dược không mong muốn. Các tá dược và phụ gia bao gồm, ví dụ, các chất hoạt động bề mặt ví dụ lecithin đậu nành, axit oleic, este sorbitan, ví dụ polysorbat, polyvinylpyrrolidon, các chất ổn định khác, các phức chất, chất chống oxy hóa và/hoặc chất bảo quản có tác dụng đảm bảo hoặc kéo dài hạn sử dụng của dược phẩm thành phẩm, hương vị, vitamin và/hoặc các

phụ gia khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Ngoài ra, các phụ gia cũng bao gồm các muối được dụng, ví dụ natri clorua làm chất đẳng trương.

Các tá dược được ưu tiên bao gồm các chất chống oxy hóa, ví dụ axit ascorbic, ví dụ, miễn là chất này không được sử dụng để điều chỉnh độ pH, vitamin A, vitamin E, tocopherol và các vitamin tương tự và các provitamin được tổng hợp trong cơ thể người.

Chất bảo quản có thể được sử dụng để bảo vệ chế phẩm không bị nhiễm sinh vật gây bệnh. Các chất bảo quản thích hợp là các chất đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật, cụ thể xetyl pyridini clorua, benzalkoni clorua hoặc axit benzoic hoặc các benzoat, ví dụ natri benzoat trong nồng độ đã biết từ tình trạng kỹ thuật. Các chất bảo quản trên đây tốt hơn là tồn tại trong các nồng độ lên tới từ 50mg/100ml, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 5 đến 20mg/100ml.

Các chế phẩm được ưu tiên chứa, ngoài nước dung môi và đồng tinh thể hoặc muối của 1, chỉ benzalkoni clorua và natri edetat. Trong phương án được ưu tiên khác, natri edetat không có mặt.

Liều dùng của các hợp chất theo sáng chế phụ thuộc nhiều vào phương pháp dùng và chứng bệnh được điều trị. Khi được dùng bằng đường hít hợp chất có công thức 1 được đặc trưng bởi tính hiệu nghiệm cao ngay cả ở các liều dùng trong khoảng μg . Các đồng tinh thể hoặc muối của các hợp chất có công thức 1 cũng có thể được sử dụng một cách hiệu quả ở trên khoảng μg . Sau đó, liều dùng có thể ở khoảng đơn vị g.

Trong khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến các dược phẩm được đề cập ở trên mà khác biệt ở chỗ chúng chứa đồng tinh thể hoặc muối của hợp chất có công thức 1, cụ thể các dược phẩm được đề cập ở trên mà có thể được dùng bằng đường hít.

Ví dụ sau đây về các chế phẩm minh họa sáng chế mà không hạn chế phạm vi của sáng chế:

Ví dụ về dược phẩm

A)	Viên nén	trên viên nén
	hoạt chất 1	100mg
	lactosa	140mg
	tinh bột ngô	240mg

polyvinylpyrrolidon	15mg
magie stearat	5mg

500mg

Hoạt chất được nghiền mịn, lactoza và một số tinh bột ngô được trộn với nhau. Hỗn hợp được sàng lọc, sau đó được làm ẩm bằng dung dịch polyvinylpyrrolidon trong nước, trộn lẫn, tạo hạt ướt và làm khô. Các hạt, tinh bột ngô còn lại và magie stearat được sàng lọc và được trộn với nhau. Hỗn hợp được ép thành các viên nén có hình dạng và kích thước chứng phù hợp.

B)	Viên nén	trên viên nén
	hoạt chất 1	80mg
	lactoza	55mg
	tinh bột ngô	190mg
	xenluloza vi tinh thể	35mg
	polyvinylpyrrolidon	15mg
	tinh bột natri carboxymetyl	23mg
	magiê stearat	2mg

400mg

Hoạt chất được nghiền mịn, lactoza và một số tinh bột ngô, xenluloza vi tinh thể và polyvinylpyrrolidon được trộn với nhau. Hỗn hợp được sàng lọc và được kết hợp với tinh bột ngô còn lại và nước để tạo thành hạt, hạt này được làm khô và sàng lọc. Tinh bột natri carboxymetyl và magie stearat được bổ sung và trộn với nhau và hỗn hợp được nén để tạo thành viên nén có kích thước thích hợp.

C)	Dung dịch cho ống thuốc tiêm	
	hoạt chất 1	50mg
	natri clorua	50mg
	nước để tiêm	5ml

Hoạt chất được hòa tan trong nước tại độ pH của chính nó hoặc tùy ý tại độ pH từ 5,5 đến 6,5 và natri clorua được bổ sung vào để tạo thành dung dịch đẳng trương. Dung dịch tạo thành được lọc để loại bỏ các pyrogen và phần lọc được chuyển dưới điều kiện vô khuẩn vào trong ống thuốc tiêm mà sau đó được vô trùng và bịt kín bằng nhiệt. Các ống thuốc tiêm chứa 5mg, 25mg và 50mg hoạt chất.

D)	Sol khí định lượng	
	hoạt chất 1	0,005
	sorbitan trioleat	0,1
	monoflotriclometan và	
	TG134a : TG227 2:1	bổ sung 100

Huyền phù được chuyển vào trong bình chứa sol khí truyền thông với van định lượng. Tốt hơn là, 50µl huyền phù được giải phóng trong mỗi lần khởi động. Hoạt chất cũng có thể được giải phóng trong các liều dùng cao hơn nếu muốn (ví dụ 0,02% trọng lượng).

E)	Dung dịch (trong mg/100ml)	
	hoạt chất 1	333,3mg
	benzalkoni clorua	10mg
	EDTA	50mg
	HCl (1N)	bổ sung pH 2,4

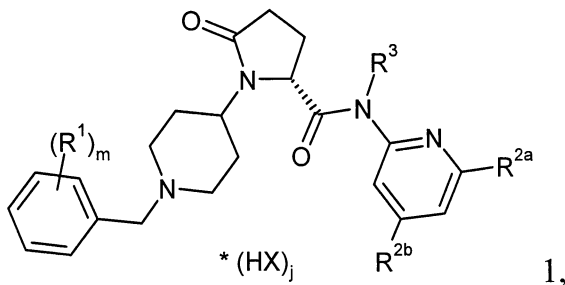
Dung dịch này có thể được điều chế theo cách thông thường.

F)	Bột hít	
	hoạt tính 1	12µg
	lactoza monohydrat	bổ sung 25mg

Bột hít được bào chế theo cách thông thường bằng cách trộn các thành phần riêng rẽ.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Đồng tinh thể của hợp chất có công thức 1:



trong đó:

R¹ là C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-haloalkyl, O-C₁₋₆-haloalkyl, halogen;

m là 1, 2 hoặc 3;

R^{2a} và R^{2b} mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkenyl, C₁₋₆-alkynyl, C₃₋₆-xycloalkyl, COO-C₁₋₆-alkyl, O-C₁₋₆-alkyl, CONR^{2b.1}R^{2b.2}, halogen;

R^{2b.1} là H, C₁₋₆-alkyl, C₀₋₄-alkyl-C₃₋₆-xycloalkyl, C₁₋₆-haloalkyl;

R^{2b.2} là H, C₁₋₆-alkyl;

hoặc R^{2b.1} và R^{2b.2} cùng với nhóm C₃₋₆-alkylen tạo với nguyên tử nitơ thành vòng dị vòng, trong đó tùy ý một nguyên tử cacbon hoặc vòng được thế bằng nguyên tử oxy

R³ là H, C₁₋₆-alkyl;

X là anion được chọn từ nhóm gồm clorua, bromua, iodua, sulphat, phosphat, metansulphonat, nitrat, maleat, axetat, benzoat, xitrat, salixylat, fumarat, tartrat, dibenzoyltartrat, oxalat, succinat, benzoat và p-toluensulphonat;

j bằng 0, 0,5, 1, 1,5 hoặc 2;

với chất tạo đồng tinh thể được chọn từ nhóm bao gồm axit orotic, axit hippuric, axit L-pyroglutamic, axit D-pyroglutamic, axit nicotinic, axit L-(+)-ascorbic, saccarin, piperazin, axit 3-hydroxy-2-naphtic, axit mucic (galactaric), axit pamoic (embonic),

axit stearic, axit cholic, axit deoxycholic, nicotinamit, isonicotinamit, succinamit, uraxil, L-lysin, L-prolin, D-valin, L-arginin, glyxin.

2. Đồng tinh thể của hợp chất có công thức 1 theo điểm 1, trong đó:

R^{2a} là H, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkenyl, C₁₋₆-alkynyl, C₃₋₆-xycloalkyl, O-C₁₋₆-alkyl, CONR^{2a.1}R^{2a.2};

$R^{2a.1}$ là H, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-haloalkyl;

$R^{2a.2}$ là H, C₁₋₆-alkyl;

R^{2b} là H, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkenyl, C₁₋₆-alkynyl, C₃₋₆-xycloalkyl, COO-C₁₋₆-alkyl, O-C₁₋₆-alkyl, CONR^{2b.1}R^{2b.2}, halogen;

$R^{2b.1}$ là H, C₁₋₆-alkyl, C₀₋₄-alkyl-C₃₋₆-xycloalkyl, C₁₋₆-haloalkyl;

$R^{2b.2}$ là H, C₁₋₆-alkyl;

hoặc $R^{2b.1}$ và $R^{2b.2}$ cùng với nhóm C₃₋₆-alkylen tạo với nguyên tử nitơ thành vòng dị vòng, trong đó tùy ý một nguyên tử cacbon hoặc vòng được thế bằng nguyên tử oxy.

3. Đồng tinh thể của các hợp chất có công thức 1 theo điểm 1 hoặc 2, trong đó:

R^1 là C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-haloalkyl, O-C₁₋₆-haloalkyl, halogen;

m bằng 1 hoặc 2;

R^{2a} là H, C₁₋₄-alkyl;

R^{2b} là H, CONR^{2b.1}R^{2b.2};

$R^{2b.1}$ là C₁₋₄-alkyl, C₀₋₄-alkyl-C₃₋₆-xycloalkyl, C₁₋₄-haloalkyl;

$R^{2b.2}$ là H, C₁₋₄-alkyl;

hoặc $R^{2b.1}$ và $R^{2b.2}$ cùng với nhóm C₃₋₆-alkylen tạo với nguyên tử nitơ thành vòng dị vòng, trong đó tùy ý một nguyên tử cacbon hoặc vòng được thế bằng nguyên tử oxy

R^3 là H, C₁₋₆-alkyl;

X là anion được chọn từ nhóm gồm clorua hoặc dibenzoyltartrat

j bằng 1 hoặc 2.

4. Đồng tinh thể của các hợp chất có công thức 1 theo một trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó:

R^{2a} là H, C_{1-4} -alkyl;

R^{2b} là H, $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$;

$R^{2b.1}$ là C_{1-4} -alkyl;

$R^{2b.2}$ là C_{1-4} -alkyl.

5. Đồng tinh thể của các hợp chất có công thức 1 theo một trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó:

R^{2a} là H, C_{1-4} -alkyl;

R^{2b} là H, $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$;

$R^{2b.1}$ là C_{0-4} -alkyl- C_{3-6} -xycloalkyl;

$R^{2b.2}$ là H, C_{1-4} -alkyl.

6. Đồng tinh thể của các hợp chất có công thức 1 theo một trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó:

R^{2a} là H, C_{1-4} -alkyl;

R^{2b} là H, $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$;

$R^{2b.1}$ là C_{1-4} -haloalkyl;

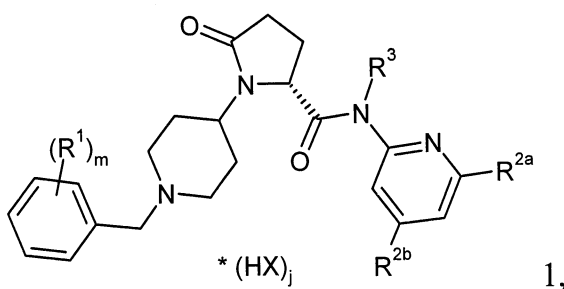
$R^{2b.2}$ là H, C_{1-4} -alkyl.

7. Đồng tinh thể của các hợp chất có công thức 1 theo một trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó $R^{2b.1}$ và $R^{2b.2}$ cùng với nhóm C_{3-6} -alkylen tạo với nguyên tử

nitơ thành vòng dị vòng, trong đó tùy ý một nguyên tử cacbon hoặc vòng được thế bằng nguyên tử oxy.

8. Đồng tinh thể của các hợp chất có công thức 1 theo một trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó chất tạo đồng tinh thể được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic, axit mucic, axit pamoic, succinamit, axit nicotinic, nicotinamit, isonicotinamit, l-lysin, l-prolin, hoặc các hydrat hoặc các hydroclorua của chúng.

9. Muối của các hợp chất có công thức 1:



trong đó R¹, m, R^{2a}, R^{2b}, R³ được xác định theo một trong số các điểm từ 1 đến 8 và

X là anion được chọn từ nhóm gồm clorua, bromua, iodia, sulphat, phosphat, metansulphonat, nitrat, maleat, axetat, benzoat, xitrat, salixylat, fumarat, tartrat, dibenzoyltartrat, oxalat, succinat, benzoat và p-toluensulphonat;

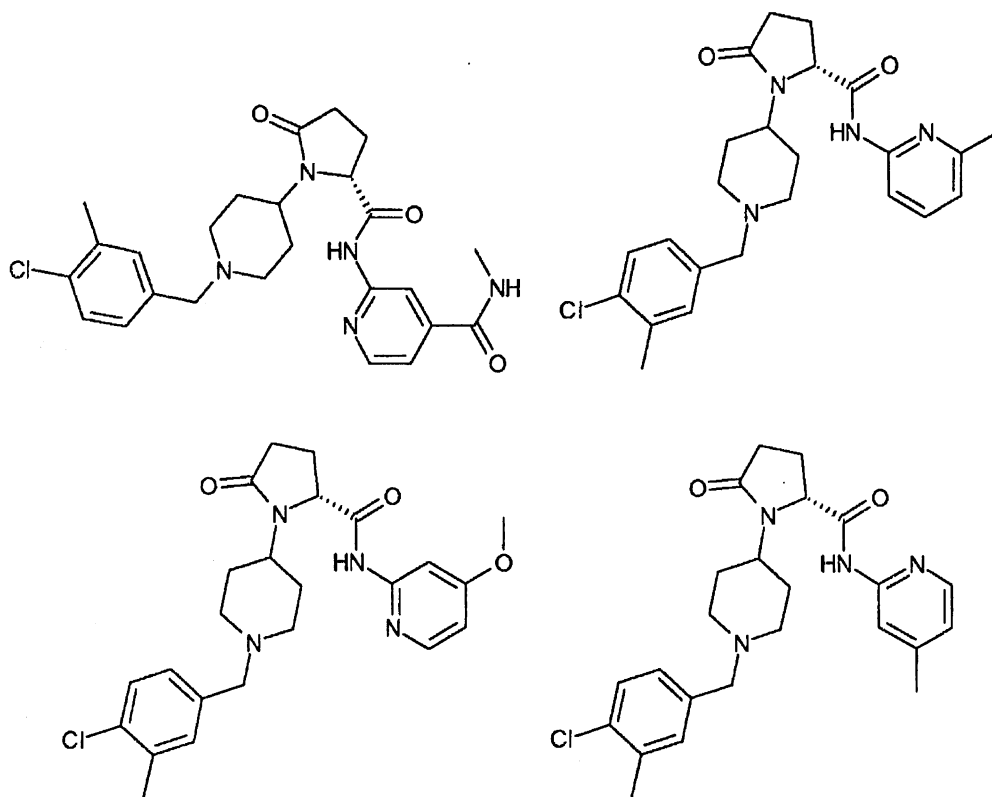
j bằng 0,5, 1, 1,5 hoặc 2.

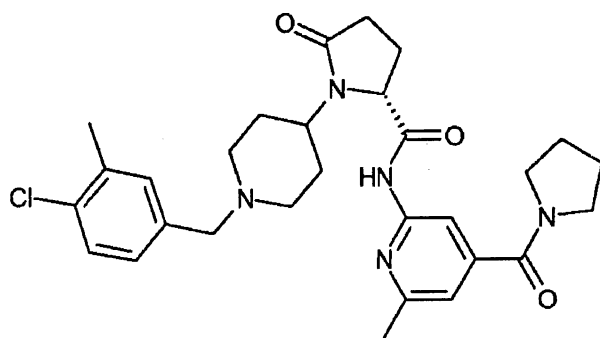
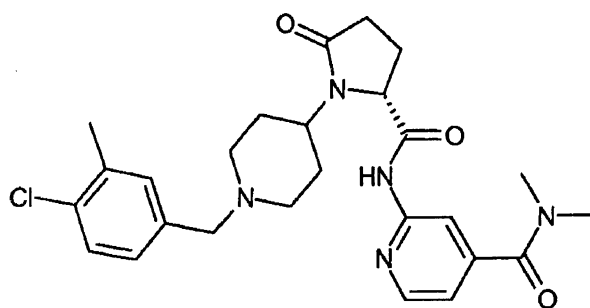
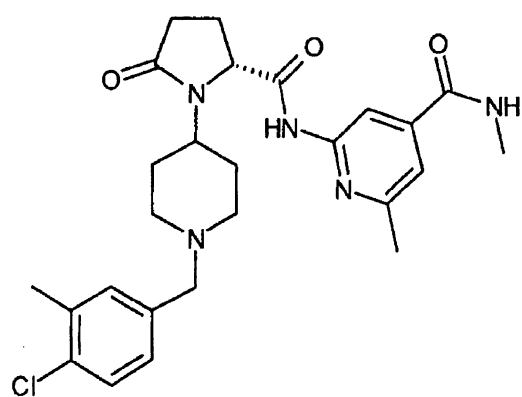
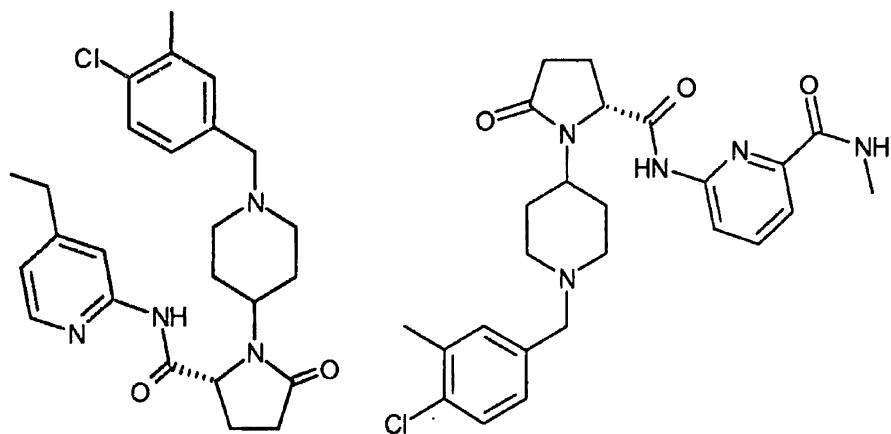
10. Muối của các hợp chất có công thức 1, trong đó R¹, m, R^{2a}, R^{2b}, R³ được xác định theo một trong các điểm từ 1 đến 8 và

X là anion được chọn từ nhóm gồm clorua hoặc dibenzoyltartrat

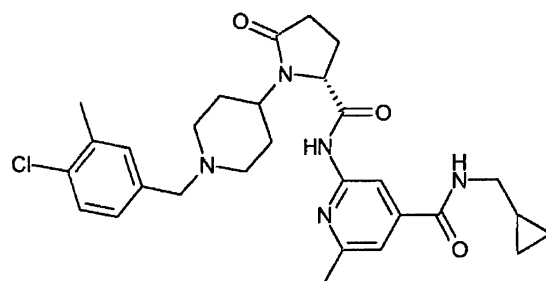
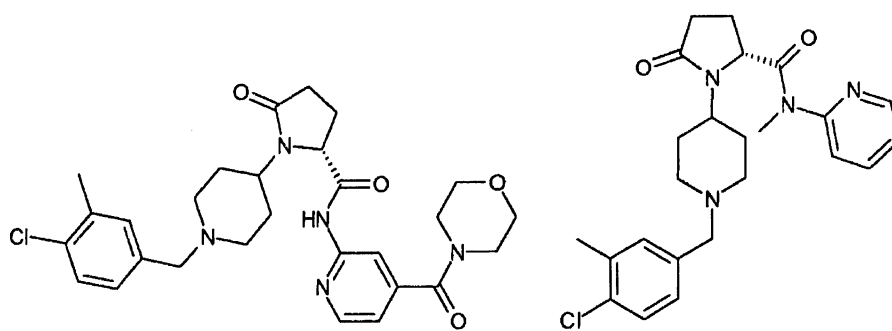
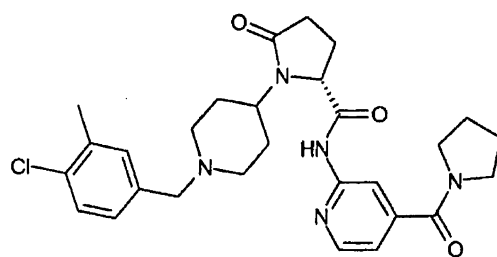
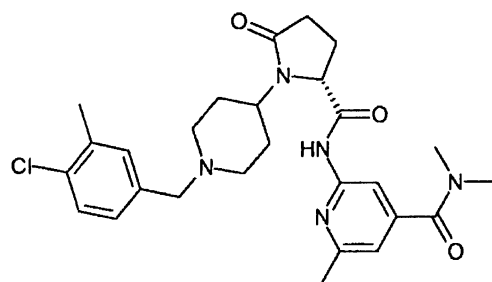
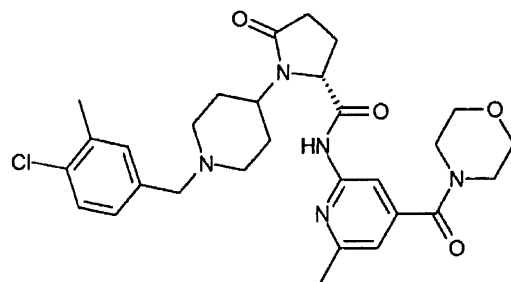
j bằng 1 hoặc 2.

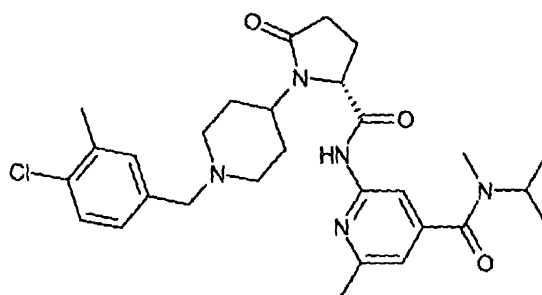
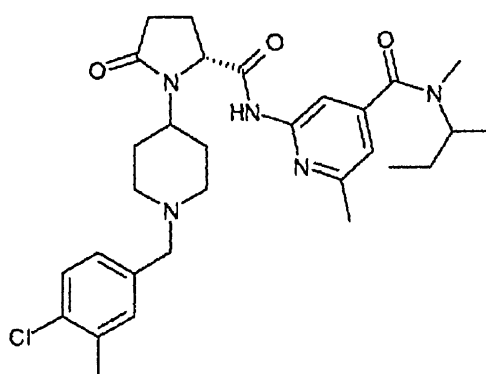
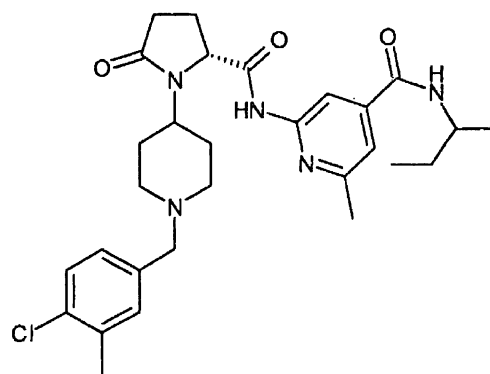
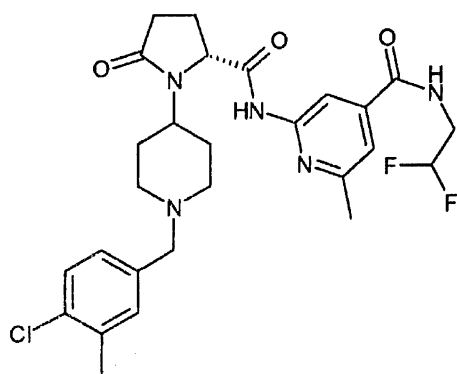
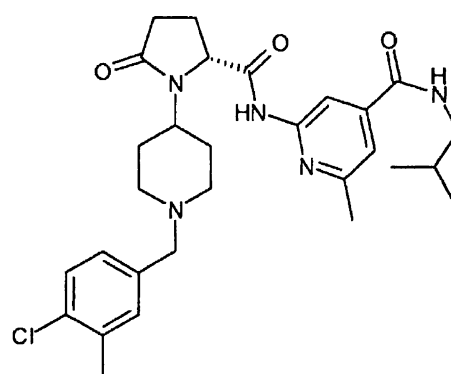
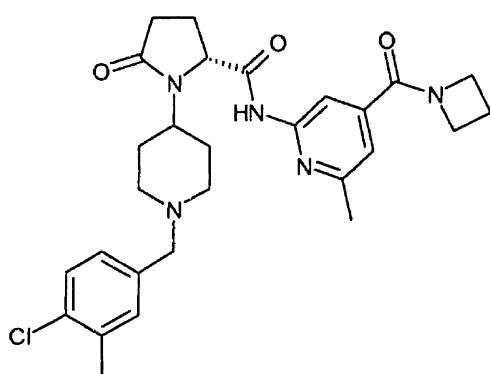
11. Đồng tính thể theo điểm bất kì trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

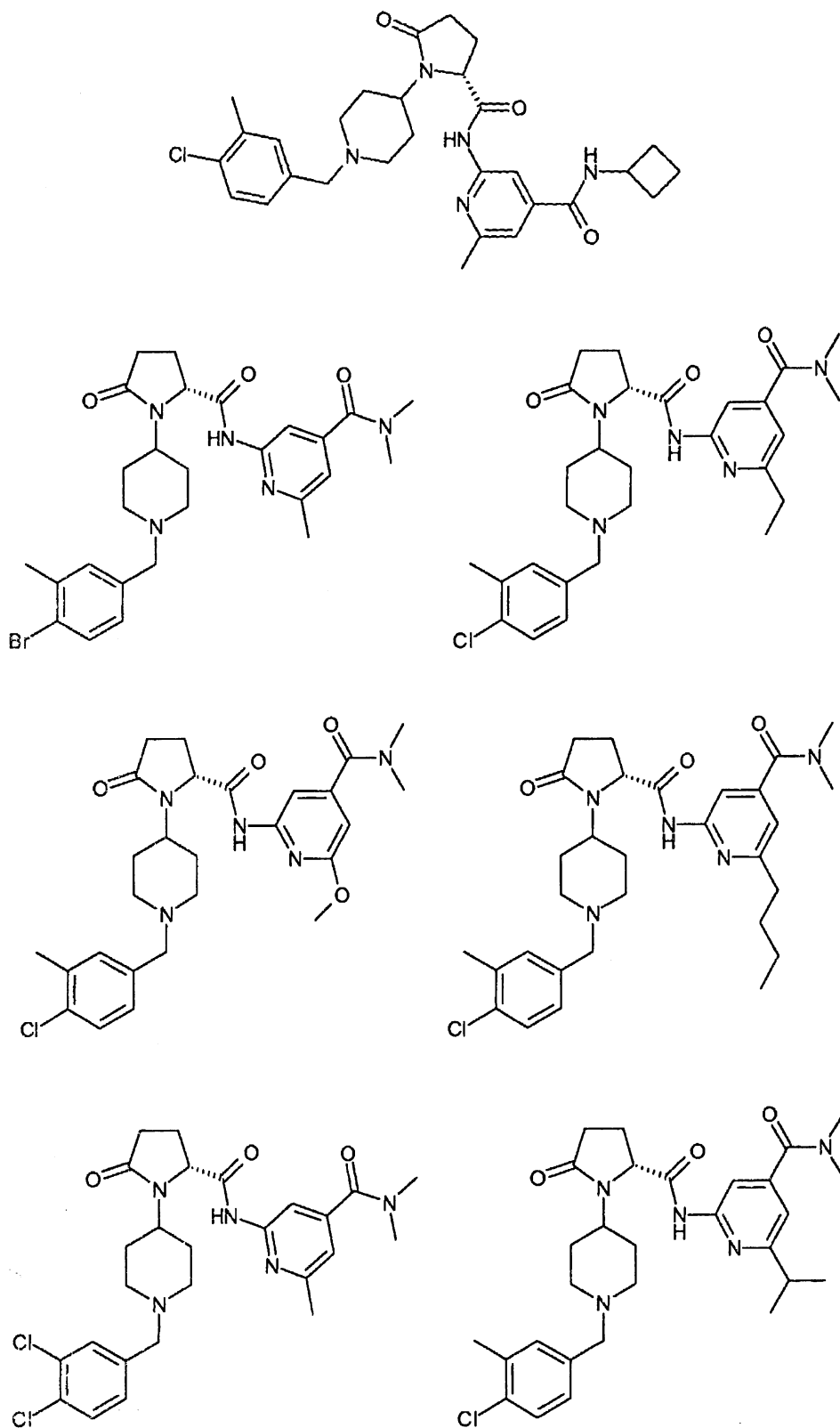


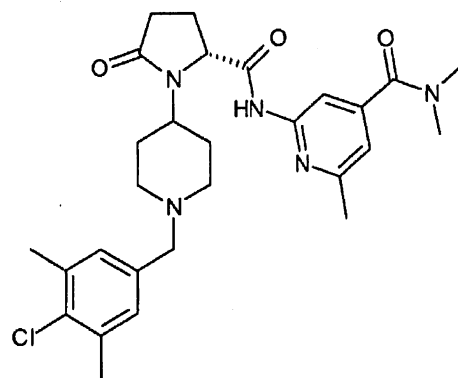
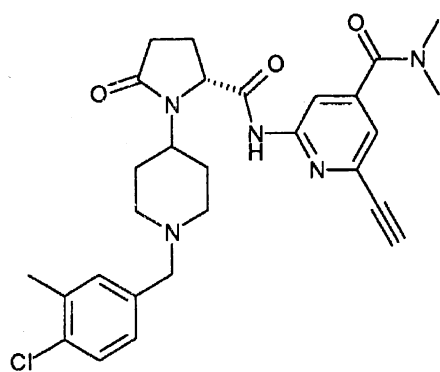
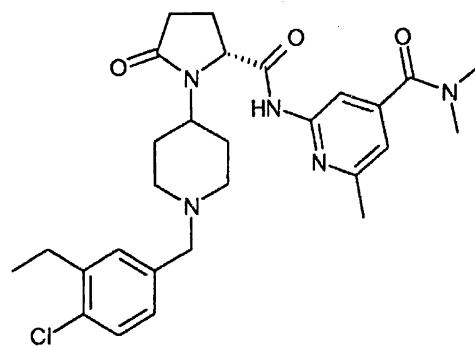
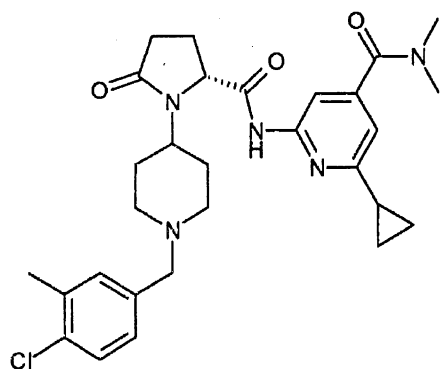
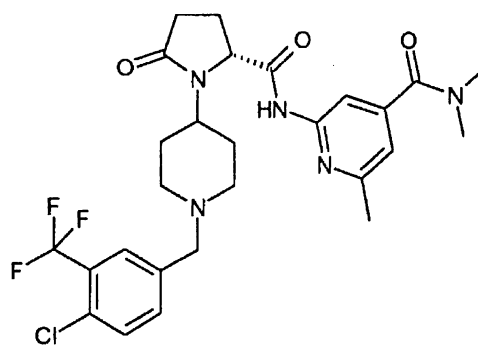
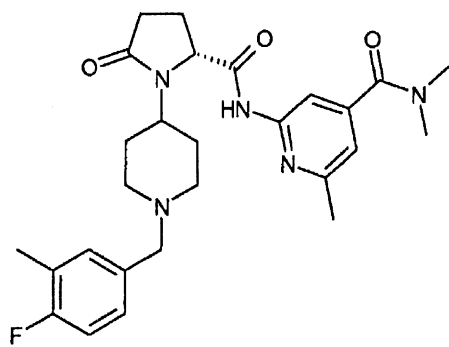


23483

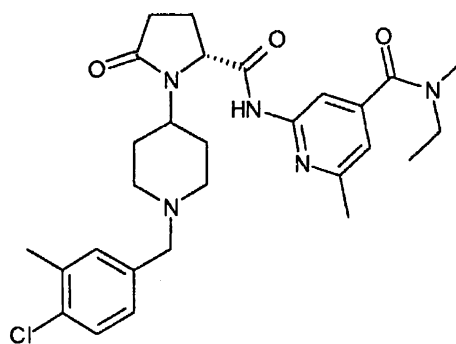




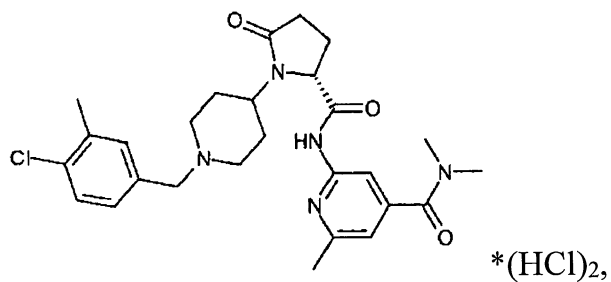




và

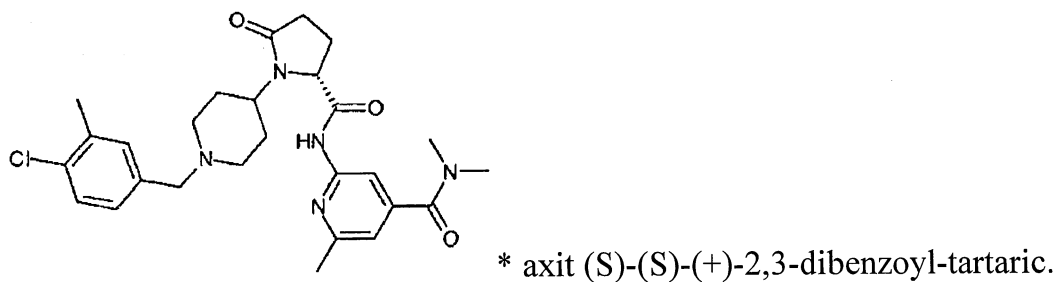


12. Đồng tinh thể theo điểm 8, trong đó hợp chất là

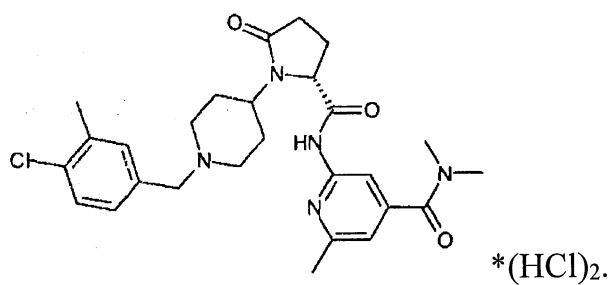


và thành phần của đồng tinh thể được lựa chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic, axit mucic, axit pamoic, succinamit, axit nicotinic, nicotinamit, isonicotinamit, l-lysin và l-prolin được hydrat hóa.

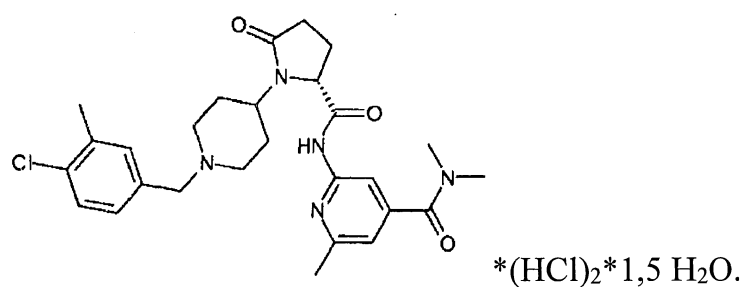
13. Muối theo điểm 9, trong đó muối là



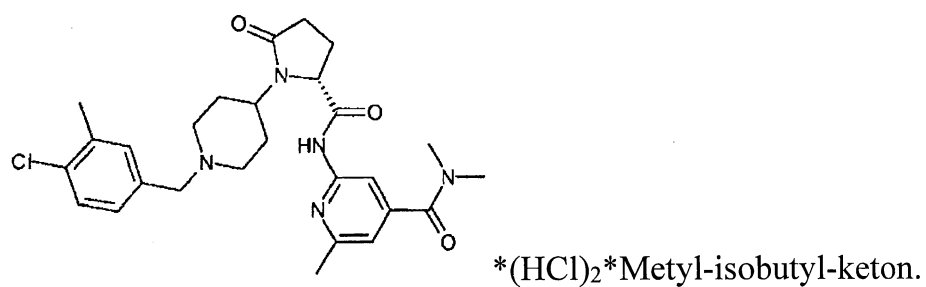
14. Muối theo điểm 9, trong đó muối là



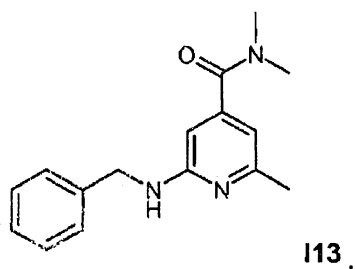
15. Muối theo điểm 9, trong đó muối là



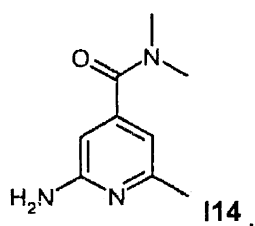
16. Muối theo điểm 9, trong đó muối là



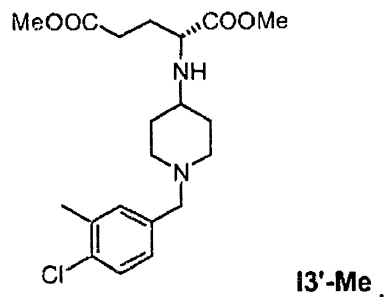
17. Hợp chất có công thức I13 để sản xuất đồng tinh thể có công thức 1 theo điểm bất kì trong số các điểm từ 1 đến 8 hoặc muối có công thức 1 theo điểm 9 hoặc 10



18. Hợp chất có công thức I14 để sản xuất đồng tinh thể có công thức 1 theo điểm bất kì trong số các điểm từ 1 đến 8 hoặc muối có công thức 1 theo điểm 9 hoặc 10



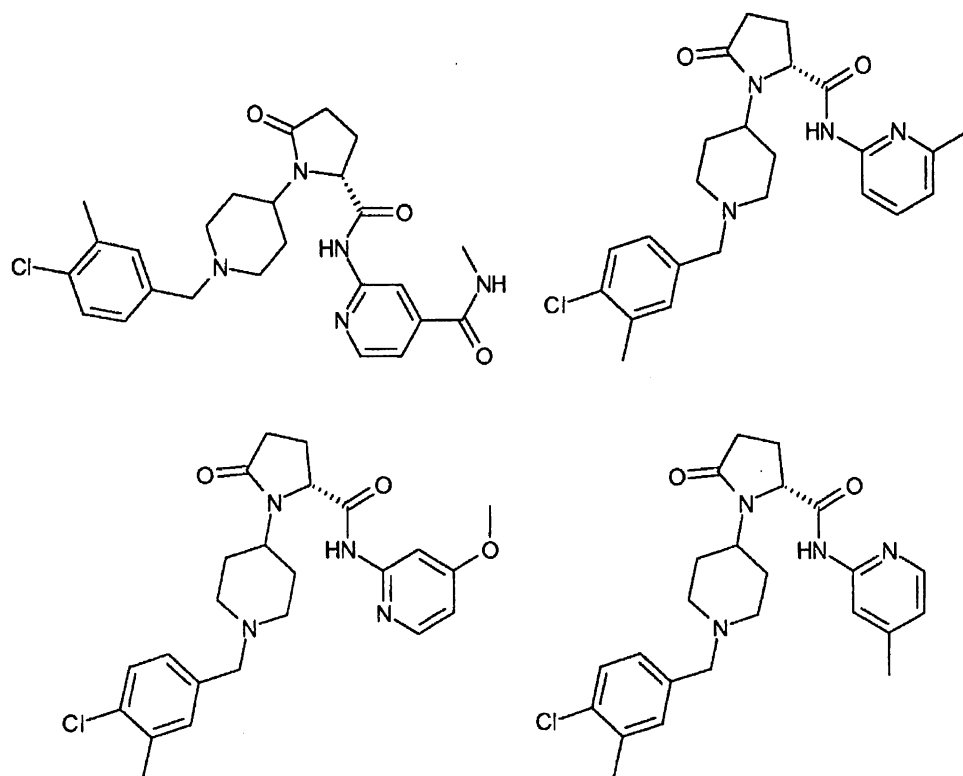
19. Hợp chất có công thức I3'-Me để sản xuất đồng tinh thể có công thức 1 theo điểm bất kì trong số các điểm từ 1 đến 8 hoặc muối có công thức 1 theo điểm 9 hoặc 10



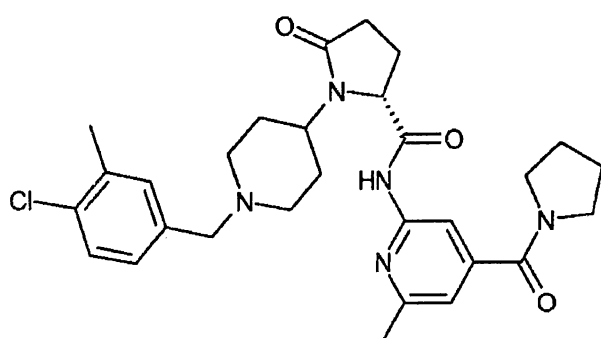
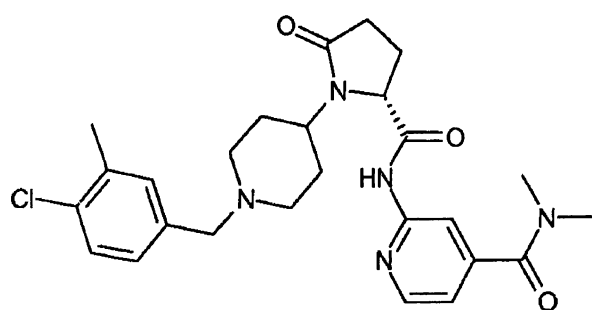
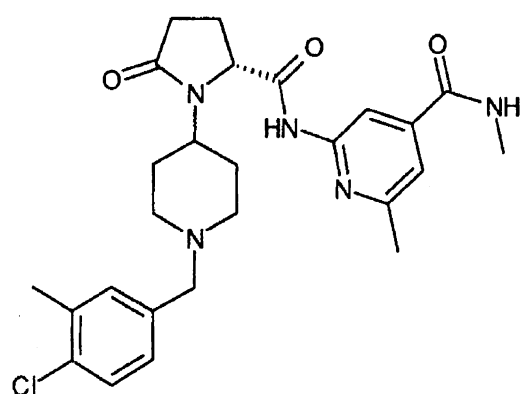
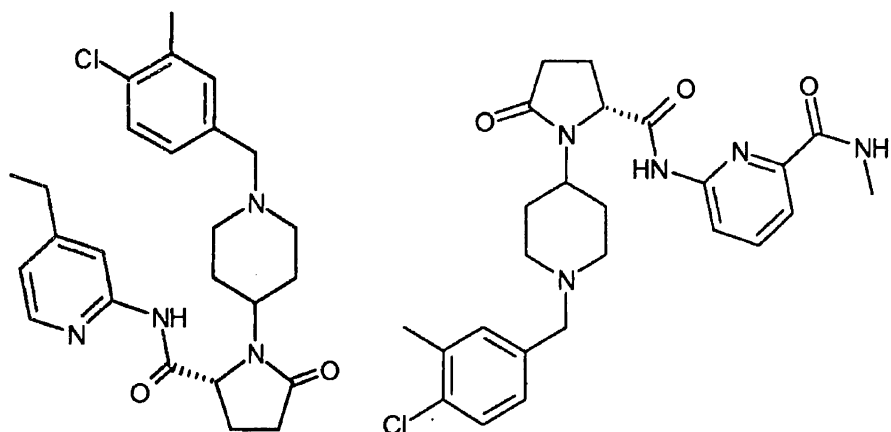
20. Dược phẩm chứa ít nhất một đồng tinh thể của hợp chất có công thức 1 theo một trong số các điểm từ 1 đến 8 và chất mang dược dụng.

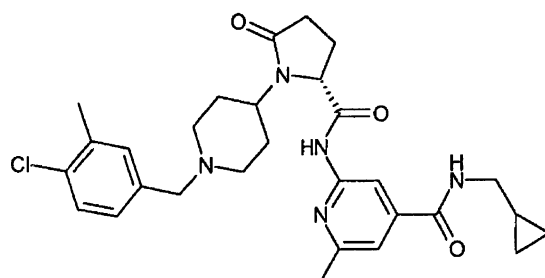
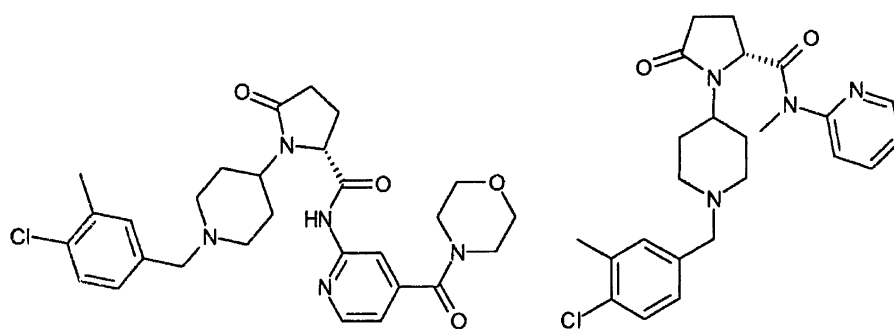
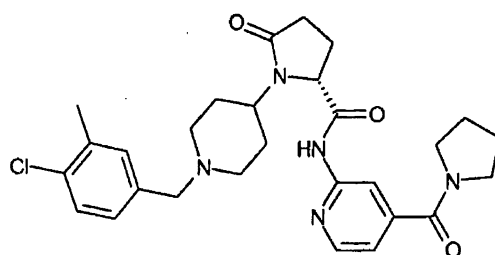
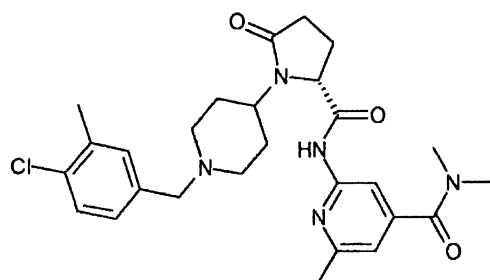
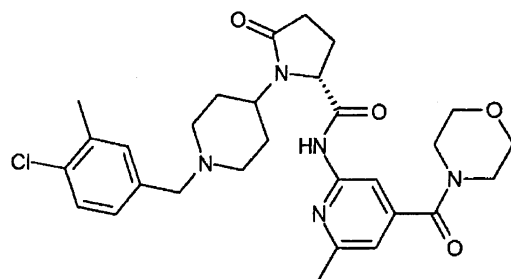
21. Dược phẩm chứa ít nhất một muối của hợp chất có công thức 1 theo điểm 9 hoặc 10 và chất mang dược dụng.

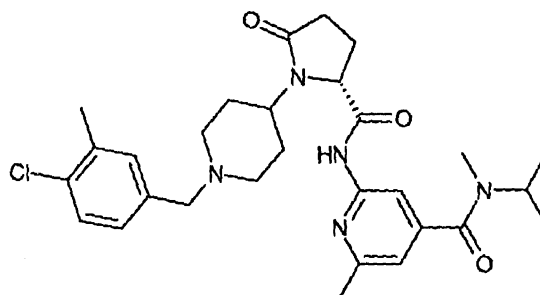
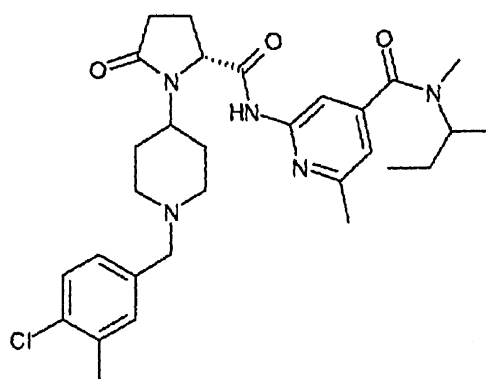
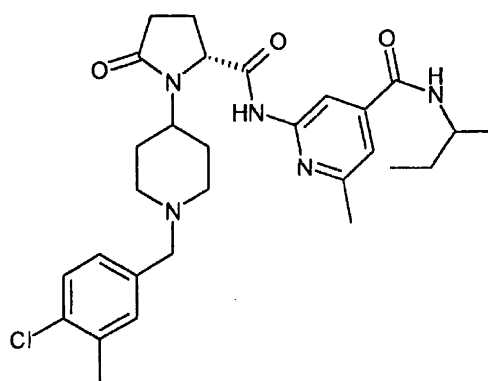
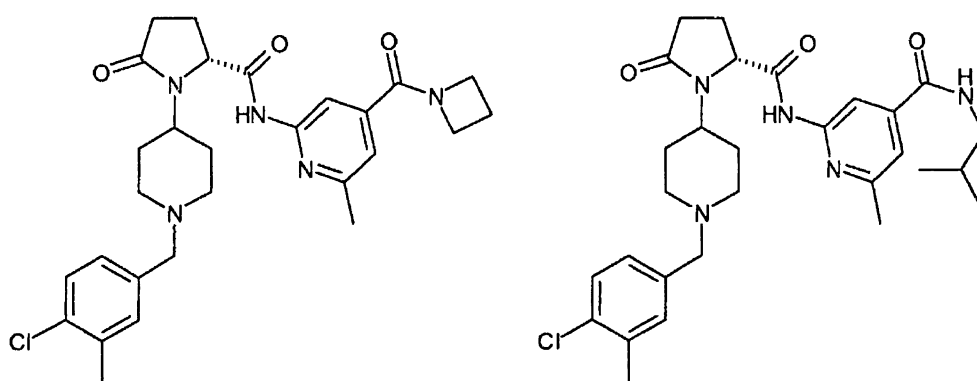
22. Muối của hợp chất có công thức 1 theo điểm 9 hoặc 10, trong đó hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:



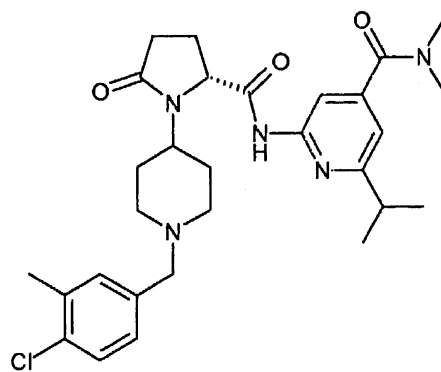
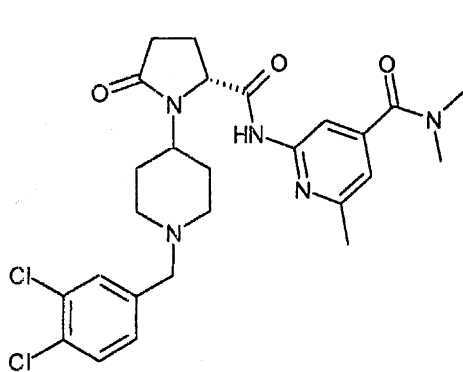
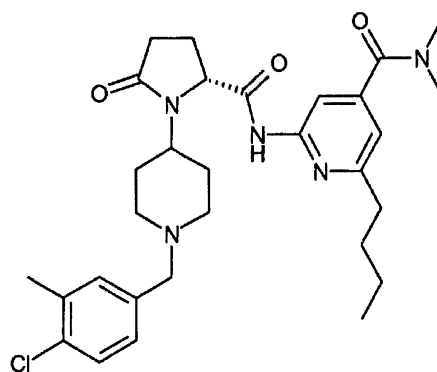
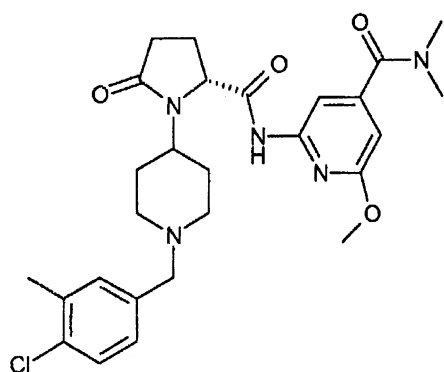
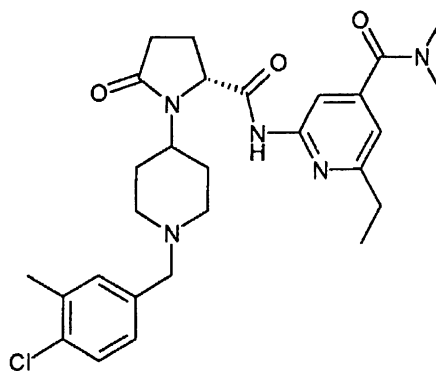
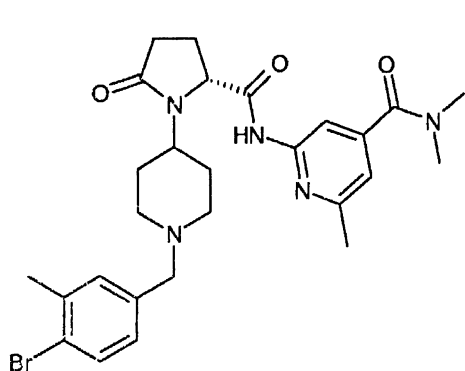
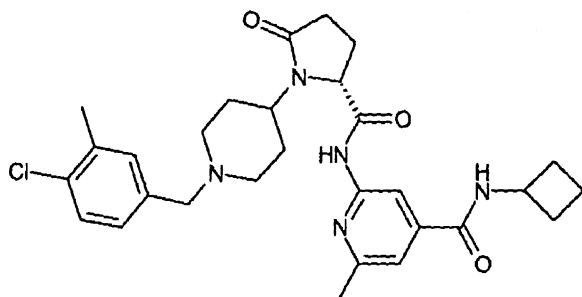
23483

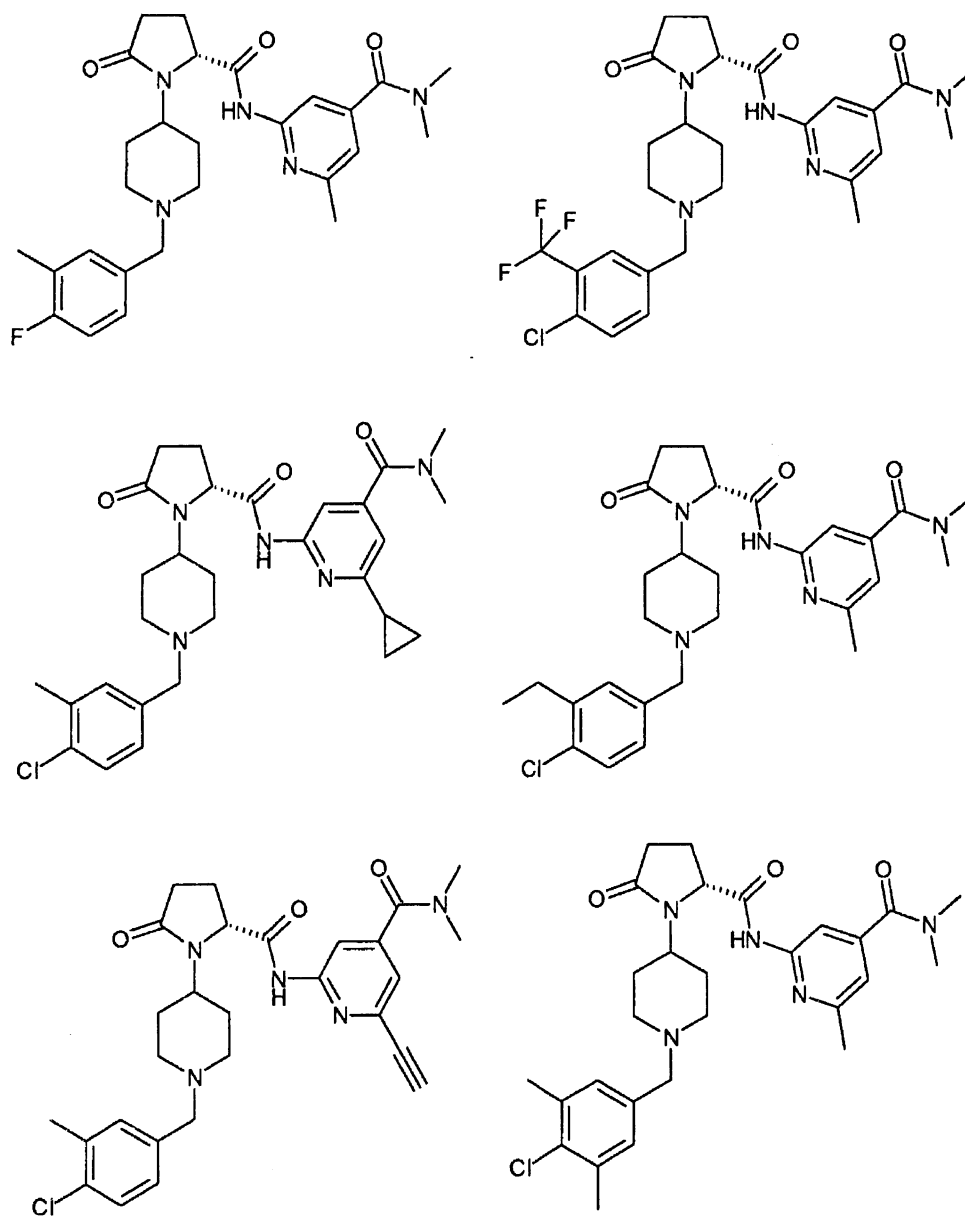






23483





và

