



(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)



1-0026097

(51)⁷ C07D 403/12; A61K 31/4353; C07D 487/04; A61P 25/00; A61K 31/4184; A61K 31/519 (13) B

(21) 1-2011-03362

(22) 17/06/2010

(86) PCT/DK2010/050147 17/06/2010

(87) WO 2010/145668 23/12/2010

(30) PCT/DK2009/050134 19/06/2009 DK

(45) 26/10/2020 391

(43) 25/05/2012 290A

(73) H. LUNDBECK A/S (DK)

Ottiliavej 9, DK-2500 Valby, Denmark

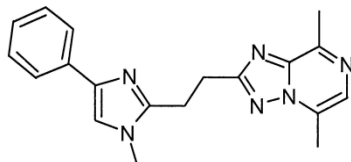
(72) RITZEN, Andreas (SE); KEHLER, Jan (DK); LANGGAARD, Morten (DK);

NIELSEN, Jacob (DK); KILBURN, John Paul (GB); FARAH, Mohamed M. (DK).

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

(54) HỢP CHẤT PHENYLIMIDAZOL DÙNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ ENZYM
PHOSPHODIESTERAZA 10A (PDE10A) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất 5,8-dimetyl-2-[2-(1-metyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-etyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin



và các muối cộng axit được dụng của chúng và dược phẩm chứa nó.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất là chất ức chế enzym PDE10A, và như vậy là hữu ích để điều trị các bệnh thoái hóa thần kinh và rối loạn tâm thần. Sáng chế còn đề xuất được phẩm có chứa hợp chất của sáng chế và hợp chất của sáng chế này được sử dụng để điều trị các rối loạn.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Trong toàn bộ bản mô tả này, nhiều tài liệu công bố khác nhau được viện dẫn đến toàn bộ nội dung. Phần mô tả của các tài liệu công bố này được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn để mô tả một cách đầy đủ hơn tình trạng kỹ thuật của sáng chế này.

WO 2007/098169 A mô tả dẫn xuất xinnolin dùng làm chất ức chế phosphodiesteraza 10.

WO 2006/070284 A mô tả dẫn xuất pyrrolidyl của các hợp chất thiom khác loại dùng làm chất ức chế phosphodiesteraza.

WO 2005/082883 A mô tả dẫn xuất tetrahydroisoquinolinyll hoặc quinazol và isoquinolin dùng làm chất ức chế của PDE-10.

Kehler J et al (Expert Opinion on Therapeutic Patents, Informa Healthcare, GB, vol. 17, no. 2, 1 Feb 2007, 147-158) mô tả một số chất ức chế PDE-10 đã biết.

WO 2005/003129 mô tả pyrrolodihydroisoquinolin dùng làm chất ức chế PDE-10.

Các nucleotit vòng, adenosin monophosphat vòng (cAMP) và guanosin monophosphat vòng (cGMP) đóng vai trò làm chất truyền tin thứ hai trong tế bào mà điều hòa rất nhiều quá trình trong thần kinh. cAMP và cGMP nội bào được tạo ra bởi adenylyl và guanylyl xyclaza, và bị phân hủy bởi nucleotit phosphodiesteraza vòng (PDE). Mức cAMP và cGMP nội bào được kiểm soát bởi quá trình truyền tín hiệu nội bào, và quá trình kích thích/ức chế adenylyl và guanylyl xyclaza để đáp ứng với sự hoạt hóa GPCR là cách thức đã biết rõ để kiểm soát nồng độ nucleotit vòng (Antoni, F.A. Front.

Neuroendocrinol. 2000, 21, 103-132). Tiếp theo, mức cAMP và cGMP lại điều chỉnh hoạt tính của các kinaza phụ thuộc cAMP và cGMP cũng như các protein khác có các yếu tố đáp ứng nucleotit vòng, mà thông qua quá trình phosphoryl hóa sau đó của các protein và các quá trình khác sẽ điều hòa các chức năng của thần kinh chính, như quá trình truyền khớp thần kinh, quá trình biệt hóa và sống thần kinh.

Có 21 loại gen phosphodiesteraza mà có thể được chia thành 11 họ gen. Các PDE là nhóm các enzym nội bào điều hòa mức cAMP và cGMP thông qua sự thủy phân nucleotit vòng thành nucleotit monophosphat tương ứng của chúng. Một số PDE phân hủy cAMP, một số phân hủy cGMP và một số phân hủy cả cAMP và cGMP. Hầu hết các PDE đều biểu hiện rộng rãi và có các vai trò nhất định trong nhiều mô, trong khi một số PDE có tính đặc hiệu mô hơn.

Phosphodiesteraza 10A (PDE10A) là phosphodiesteraza đặc hiệu kép có thể chuyển hóa cả cAMP thành AMP và cGMP thành GMP (Loughney, K. et al. Gene 1999, 234, 109-117; Fujishige, K. et al. Eur. J. Biochem. 1999, 266, 1118-1127 và Soderling, S. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. 1999, 96, 7071-7076). PDE10A được biểu hiện chủ yếu trong các thần kinh ở thể vân, vùng nhân vòng và trong củ khứu (Kotera, J. et al. Biochem. Biophys. Res. Comm. 1999, 261, 551-557 và Seeger, T.F. et al. Brain Research, 2003, 985, 113-126).

PDE10A của chuột nhất là thành viên đầu tiên được xác định của họ PDE10 của phosphodiesteraza (Fujishige, K. et al. J. Biol. Chem. 1999, 274, 18438-18445 và Loughney, K. et al. Gene 1999, 234, 109-117) và biến thể ghép đầu tận cùng N của các gen ở cả chuột và người đã được xác định (Kotera, J. et al. Biochem. Biophys. Res. Comm. 1999, 261, 551-557 và Fujishige, K. et al. Eur. J. Biochem. 1999, 266, 1118-1127). Có mức độ tương đồng cao giữa các loài. PDE10A chỉ có mặt ở động vật có vú so với các họ PDE khác. mARN cho PDE10 được biểu hiện với mức cao ở tinh hoàn và não (Fujishige, K. et al. Eur J Biochem. 1999, 266, 1118-1127; Soderling, S. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. 1999, 96, 7071-7076 và Loughney, K. et al. Gene 1999, 234, 109-117). Những nghiên cứu này đã cho thấy rằng trong não, mức biểu hiện của PDE10 cao nhất trong thể vân (có đuôi và vỏ cứng), vùng nhân vòng và củ khứu. Gần đây hơn, đã tiến hành phân tích về mô hình biểu hiện ở não của loài gặm nhấm của PDE10A mARN (Seeger, T.F. et al. Abst. Soc. Neurosci. 2000, 26, 345.10) và protein

PDE10A (Menniti, F.S. et al. William Harvey Research Conference 'Phosphodiesteraza in Health and Disease', Porto, Portugal, Dec. 5-7, 2001).

PDE10A được biểu hiện ở mức cao ở thần kinh gai trung bình (MSN) của nhân có đuôi, nhân vòng và thần kinh tương ứng của củ khứu. Các thành phần này cấu tạo nên lõi của hệ hạch đáy não. MSN có vai trò quan trọng trong vỏ não-hạch đáy não-vòng dưới đồi vỏ, tích hợp đầu vào vỏ não/gò hội tụ, và gửi thông tin tích hợp này trở lại vỏ não. MSN biểu hiện hai nhóm thần kinh chức năng: nhóm D₁ biểu hiện thụ thể D₁ dopamin và nhóm D₂ biểu hiện thụ thể D₂ dopamin. Lớp thần kinh D₁ là một phần của con đường đi ra thể vân “trực tiếp”, mà thực hiện chức năng chung là tạo điều kiện thuận lợi cho các đáp ứng hành vi. Lớp thần kinh D₂ là một phần của con đường đi ra thể vân “gián tiếp”, mà thực hiện chức năng ngăn cản các phản ứng hành vi cạnh tranh với các đáp ứng hành vi được tạo điều kiện thuận lợi bởi con đường “trực tiếp”. Các con đường cạnh tranh này tác động giống như bộ hãm và bộ gia tốc trong ô tô. Xét một cách đơn giản nhất, khả năng hoạt động kém trong bệnh Parkinson là do sự hoạt động quá tích cực của con đường “gián tiếp”, trong khi trạng thái hoạt động quá mức trong các rối loạn như bệnh Huntington là do sự hoạt động quá mức của con đường trực tiếp. Việc điều hòa của PDE10A đối với quá trình truyền tín hiệu cAMP và/hoặc cGMP trong gian phân nhánh của các thần kinh này có thể liên quan đến việc lọc các đầu vỏ não/gò đi vào MSN. Ngoài ra, PDE10A có thể liên quan đến việc điều hòa giải phóng GABA trong chất đen và cầu nhện (Seeger, T.F. et al. Brain Research, 2003, 985, 113-126).

Cơ chế đối kháng thụ thể dopamin D₂ đã được biết rõ trong điều trị các rối loạn tâm thần phân liệt. Từ những năm 1950, cơ chế đối kháng thụ thể dopamin D₂ là cơ sở chính trong điều trị chứng rối loạn tâm thần và tất cả các thuốc chống chứng loạn tâm thần có hiệu quả đều đối kháng thụ thể D₂. Tác động của D₂ dường như được điều tiết chủ yếu thông qua các thần kinh trong thể vân, vùng nhân vòng và củ khứu, vì các vùng này nhận được sự phóng gây tiết dopamin dày đặc nhất và có mức biểu hiện các thụ thể D₂ cao nhất (Konradi, C. and Heckers, S. Society of Biological Psychiatry, 2001, 50, 729-742). Cơ chế chủ vận thụ thể dopamin D₂ dẫn đến việc làm giảm mức cAMP trong các tế bào mà tại đó cAMP được biểu hiện thông qua việc ức chế adenylat xyclaza, và đây chính là một thành phần của quá trình truyền tín hiệu D₂ (Stoof, J. C.; Kebabian J. W. Nature 1981, 294, 366-368 và Neve, K. A. et al. Journal

of Receptors and Signal Transduction 2004, 24, 165-205). Ngược lại, cơ chế đối kháng thụ thể D₂ làm tăng một cách hiệu quả mức cAMP, và tác động này có thể được bắt chước thông qua việc ức chế phosphodiesteraza gây phân hủy cAMP.

Phần lớn các gen trong số 21 gen phosphodiesteraza đều được biểu hiện một cách rộng rãi; do đó việc ức chế có thể tạo ra các tác dụng phụ. Vì PDE10A, trong điều kiện này, có profin biểu hiện mong muốn với mức biểu hiện cao và tương đối đặc hiệu trong thần kinh trong thể vân, vùng nhân vòng và củ khúu, nên việc ức chế PDE10A có thể có tác động tương tự như cơ chế đối kháng thụ thể D₂ và do đó, có tác dụng chống chứng loạn tâm thần.

Mặc dù việc ức chế PDE10A được mong đợi sẽ giống với cơ chế đối kháng thụ thể D₂ một phần, nhưng có thể vẫn mong đợi nó sẽ có profin khác biệt. Thụ thể D₂ có nhiều thành phần truyền tín hiệu ngoài cAMP (Neve, K. A. et al. Journal of Receptors and Signal Transduction 2004, 24, 165-205), vì nguyên nhân này, việc can thiệp vào cAMP thông qua ức chế PDE10A có thể điều biến giảm hơn là đối kháng trực tiếp sự truyền tín hiệu dopamin thông qua các thụ thể D₂. Điều này có thể làm giảm nguy cơ tạo ra các tác dụng phụ ngoài bó tháp mà đã quan sát thấy khi cơ chế đối kháng D₂ diễn ra mạnh mẽ. Ngược lại, việc ức chế PDE10A có thể có một số tác động mà không quan sát thấy khi xảy ra cơ chế đối kháng thụ thể D₂. PDE10A cũng được biểu hiện trong các thụ thể D₁ biểu hiện thần kinh thể vân (Seeger, T. F. et al. Brain Research, 2003, 985, 113-126). Vì cơ chế chủ vận thụ thể D₁ dẫn đến việc kích thích adenylat xyclaza và làm tăng mức cAMP, nên việc ức chế PDE10A có thể cũng có tác động giống như cơ chế chủ vận thụ thể D₁. Cuối cùng, việc ức chế PDE10A sẽ không chỉ làm tăng mức cAMP trong tế bào, mà có thể cũng được mong đợi làm tăng mức cGMP, vì PDE10A là phosphodiesteraza có tính đặc hiệu kép. cGMP hoạt hóa một số protein đích trong tế bào giống như cAMP và cũng tương tác với con đường truyền tín hiệu cAMP. Tóm lại, việc ức chế PDE10A có thể bắt chước cơ chế đối kháng thụ thể D₂ một phần và do đó có tác dụng chống chứng loạn tâm thần, nhưng profin có thể khác với profin được quan sát thấy đối với chất đối kháng thụ thể D₂ cổ điển.

Chất ức chế PDE10A, papaverin, được thấy là có hoạt tính trong một số mô hình thử nghiệm chống chứng loạn tâm thần. Papaverin có khả năng tạo ra hiệu ứng giữ nguyên thể do chất đối kháng thụ thể D₂ haloperidol gây ra ở chuột, nhưng bản thân nó lại không gây ra chứng giữ nguyên thể này (WO 03/093499). Papaverin làm

giảm chứng tăng động ở chuột do PCP gây ra, tuy nhiên lại làm giảm chứng tăng động do amphetamin gây ra với mức không đáng kể (WO 03/093499). Các mô hình thử nghiệm này gợi ý rằng việc ức chế PDE10A có khả năng chống chứng loạn tâm thần cổ điển mà được kỳ vọng trên lý thuyết. WO 03/093499 còn bộc lộ việc sử dụng các chất ức chế PDE10 chọn lọc để điều trị các rối loạn thần kinh và tâm thần có liên quan. Ngoài ra, việc ức chế PDE10A làm đảo ngược các thiếu hụt chức năng nhận thức dưới mạn tính do PCP gây ra trong phép thử thay đổi khuynh hướng tập trung chú ý ở chuột (Rodefer et al. Eur. J. Neurosci. 2005, 4, 1070-1076). Mô hình thử nghiệm này gợi ý rằng việc ức chế PDE10A có thể làm giảm các thiếu hụt chức năng nhận thức có liên quan đến rối loạn tâm thần phân liệt.

Sự phân bố của PDE10A trong mô đã cho thấy rằng các chất ức chế PDE10A có thể được sử dụng để làm tăng mức cAMP và/hoặc cGMP trong các tế bào có biểu hiện enzym PDE10, đặc biệt là thần kinh mà bao gồm hạch đáy não, và do đó, các chất ức chế PDE10A theo sáng chế sẽ hữu ích trong điều trị nhiều tình trạng bệnh có liên quan đến thần kinh-tâm thần kết hợp hạch đáy não như các rối loạn thần kinh và tâm thần, rối loạn tâm thần phân liệt, rối loạn lưỡng cực, rối loạn ám ảnh cưỡng chế, và các rối loạn tương tự, và có thể có ưu điểm là không có các tác dụng phụ không mong muốn, mà thường gắn với các thuốc hiện đang bán trên thị trường.

Ngoài ra, các tài liệu công bố gần đây (WO 2005/120514, WO 2005012485, Cantin et al, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 17 (2007) 2869-2873) đã gợi ý rằng chất ức chế PDE10A có thể hữu ích để điều trị bệnh béo phì và bệnh tiểu đường không phụ thuộc insulin.

Liên quan đến các chất ức chế PDE10A này, EP 1250923 cũng bộc lộ việc sử dụng chất ức chế PDE10 chọn lọc nói chung, và papaverin nói riêng, để điều trị một số rối loạn thần kinh và tâm thần nhất định.

WO 05/113517 bộc lộ hợp chất đặc hiệu lập thể benzodiazepin là các chất ức chế phosphodiesteraza, đặc biệt là loại 2 và 4, và để ngăn ngừa và điều trị các bệnh lý có liên quan đến rối loạn trung ương và/hoặc ngoại vi. WO 02/88096 bộc lộ dẫn xuất benzodiazepin và việc sử dụng chúng làm các chất ức chế phosphodiesteraza, đặc biệt là loại 4 trong lĩnh vực trị liệu. WO 04/41258 bộc lộ dẫn xuất benzodiazepinon và việc

sử dụng chúng làm chất ức chế phosphodiesteraza, đặc biệt là loại 2 trong lĩnh vực trị liệu.

Pyrolodihydroisoquinolin và các biến thể của chúng đã được mô tả là các chất ức chế PDE10 trong WO 05/03129 và WO 05/02579. Quinazolin và isoquinolin được thế piperidinyl có vai trò làm chất ức chế PDE10 đã được bộc lộ trong WO 05/82883. WO 06/11040 bộc lộ các hợp chất quinazolin và isoquinolin được thế mà đóng vai trò làm chất ức chế PDE10. US 20050182079 bộc lộ dẫn xuất tetrahydroisoquinolinyl được thế của quinazolin và isoquinolin mà đóng vai trò làm chất ức chế phosphodiesteraza (PDE) hiệu quả. Cụ thể, US 20050182079 đề cập đến các hợp chất đã nêu, mà là chất ức chế chọn lọc PDE10. Tương tự, US 20060019975 bộc lộ dẫn xuất piperidin của quinazolin và isoquinolin mà đóng vai trò làm chất ức chế phosphodiesteraza (PDE) hiệu quả. US 20060019975 còn đề cập đến các hợp chất là chất ức chế PDE10 chọn lọc. WO 06/028957 bộc lộ các dẫn xuất xinolin dùng làm chất ức chế phosphodiesteraza loại 10 để điều trị các hội chứng tâm thần và thần kinh. Tuy nhiên, các phần bộc lộ này không liên quan đến hợp chất của sáng chế, mà không có liên quan về mặt cấu trúc với bất kỳ trong số các chất ức chế PDE10 đã biết (Kehler, J. et al. Expert Opin. Ther. Patents 2007, 17, 147-158).

Hợp chất của sáng chế lần đầu tiên được bộc lộ trong WO09/152825, là đơn được yêu cầu hưởng quyền ưu tiên. Hợp chất của sáng chế chứng tỏ là chất ức chế enzym PDE10A hiệu quả và hợp chất có hoạt tính in vivo mà làm đảo ngược chứng tăng động do PCP gây ra xuống 99% và do đó có thể đem lại phương án trị liệu thay thế cho các điều trị hiện có đối với bệnh thoái hóa thần kinh và/hoặc rối loạn tâm thần, mà không có hiệu quả ở tất cả các bệnh nhân. Do đó, vẫn cần có các phương pháp điều trị thay thế.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

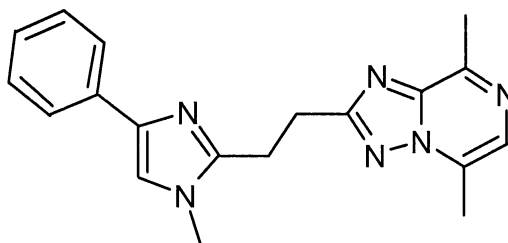
Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất là chất ức chế enzym PDE10A chọn lọc.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất hợp chất mà có hoạt tính này, và có độ ổn định chuyển hóa và/hoặc độ sinh khả dụng, độ hòa tan tốt, tốt hơn là được cải thiện so với các hợp chất đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật.

Mục đích khác nữa của sáng chế là đề xuất các hợp chất để dùng trong việc trị liệu hữu hiệu, cụ thể là điều trị bệnh nhân là con người trong khoảng thời gian dài, mà không gây ra các tác dụng phụ thường là có liên quan đến các trị liệu hiện có đối với các bệnh thần kinh và rối loạn tâm thần.

Các mục đích khác nữa của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng khi đọc bản mô tả.

Do vậy, sáng chế đề xuất hợp chất 5,8-dimetyl-2-[2-(1-metyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-etyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin có công thức I:



Công thức I – Hợp chất của sáng chế

Trong bản mô tả của sáng chế, thuật ngữ “hợp chất của sáng chế” gồm hợp chất 5,8-dimetyl-2-[2-(1-metyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-etyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin có công thức I và các muối của chúng.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất của sáng chế, hoặc muối cộng axit được dùng của chúng, dùng làm thuốc.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm có chứa hợp chất của sáng chế và chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược được dùng.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất của sáng chế để sử dụng để bào chế thuốc dùng để điều trị bệnh thoái hóa thần kinh hoặc rối loạn tâm thần.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất của sáng chế dùng làm thuốc.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất của sáng chế để dùng trong việc điều trị rối loạn tâm thần được chọn từ nhóm bao gồm rối loạn tâm thần phân liệt, ví dụ thuộc loại hoang tưởng, thiếu tổ chức, chứng giảm trương lực, không biệt hóa, hoặc bệnh di chứng; rối loạn tâm thần phân liệt; rối loạn phân liệt cảm xúc, ví dụ rối loạn ảo giác hoặc loại trầm cảm; rối loạn ảo giác; rối loạn lưỡng cực, ví dụ rối loạn lưỡng cực I, rối loạn lưỡng cực II, và rối loạn tâm thần chu kỳ; rối loạn tâm thần do chất gây ra, ví dụ chứng rối loạn tâm thần do rượu gây ra, amphetamin, cần sa, cocain, chất ma túy gây

ảo giác, thuốc xông, opioit, hoặc phenxycloidin; rối loạn nhân cách thuộc loại hoang tưởng; và rối loạn nhân cách thuộc loại tinh thần.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất hợp chất của sáng chế để dùng trong việc điều trị bệnh nhân bị bệnh thoái hóa thần kinh. Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất của sáng chế để dùng trong việc điều trị bệnh nhân bị rối loạn tâm thần. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất của sáng chế để dùng trong việc điều trị bệnh nhân bị nghiện chất gây độc, như rượu, amphetamin, cocain, hoặc nghiện thuốc phiện.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong toàn bộ bản mô tả này, thuật ngữ enzyme PDE 10, PDE 10A và PDE 10A được sử dụng thay thế lẫn nhau.

Khi được thử nghiệm như được mô tả trong phần thử nghiệm ức chế enzyme PDE10A, hợp chất của sáng chế có giá trị IC_{50} là khoảng 2,2 nM, giúp cho nó là hợp chất hữu ích để ức chế hoạt tính enzyme PDE 10A.

Ngoài ra, hợp chất này đã được thử nghiệm về khả năng của nó để làm đảo ngược chứng tăng động cho phenxycloidin (PCP) gây ra. Sự đảo ngược tác dụng của PCP được xác định như được mô tả trong phần “chứng tăng động do phenxycloidin (PCP) gây ra”. Thử nghiệm này cho thấy rằng hợp chất của sáng chế là hợp chất hoạt tính in vivo mà làm đảo ngược chứng tăng động do PCP gây ra xuống 99%.

Muối được dụng

Sáng chế còn đề cập đến các muối của các hợp chất của sáng chế, thường là các muối được dụng. Các muối này bao gồm các muối cộng axit được dụng. Các muối cộng axit gồm các muối của axit vô cơ cũng như axit hữu cơ.

Ví dụ minh họa về axit vô cơ thích hợp gồm axit clohydric, axit bromhydric, axit iohydric, axit phosphoric, axit sulfuric, axit sulfamic, axit nitric và các axit tương tự. Ví dụ minh họa về các axit hữu cơ thích hợp gồm axit formic, axit axetic, axit tricloaxetic, axit trifloaxetic, axit propionic, axit benzoic, axit xinamic, axit xitric, axit fumaric, axit glycolic, axit itaconic, axit lactic, axit metansulfonic, axit maleic, axit malic, axit malonic, axit mandelic, axit oxalic, axit picric, axit pyruvic, axit salixylic, axit succinic, axit metan sulfonic, axit etansulfonic, axit tartric, axit ascorbic,

axit pamoic, axit bismetylen salixylic, axit etandisulfonic, axit gluconic, axit xitraconic, axit aspartic, axit stearic, axit palmitic, EDTA, axit glycolic, axit p-aminobenzoic, axit glutamic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic, axit theophyllin axetic, cũng như 8-halothephylin, ví dụ 8-bromothephylin và các axit tương tự. Ví dụ khác về muối cộng axit vô cơ hoặc hữu cơ được dùng bao gồm muối được dùng được liệt kê trong ấn phẩm: Berge, S.M. et al., J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2, nội dung của các tài liệu được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng chưa được solvat cũng như dạng đã được solvat với các dung môi được dùng như nước, etanol và dung môi tương tự. Nhìn chung, các dạng đã được solvat được xem là tương đương với các dạng chưa được solvat hóa khi sử dụng cho mục đích của sáng chế.

Dược phẩm

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm có chứa hợp chất của sáng chế và chất mang hoặc chất pha loãng được dùng. Sáng chế còn đề xuất dược phẩm có chứa hợp chất của sáng chế và chất mang hoặc chất pha loãng được dùng.

Hợp chất của sáng chế có thể sử dụng một mình hoặc kết hợp với các chất mang, các chất pha loãng hoặc tá dược được dùng, ở dạng liều đơn hoặc liều đa. Dược phẩm theo sáng chế có thể được phối trộn với các chất mang hoặc chất pha loãng được dùng cũng như chất phụ trợ và tá dược đã biết khác bất kỳ theo kỹ thuật thông thường như kỹ thuật được nêu trong Remington: Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

Dược phẩm có thể được phối trộn đặc biệt để dùng qua đường dùng thích hợp bất kỳ như dùng qua đường miệng, trong trực tràng, trong mũi, trong phổi, dùng tại chỗ (bao gồm trong má và dưới lưỡi), qua da, trong bề lớn, trong bụng, trong âm đạo và ngoài đường tiêu hóa (bao gồm dưới da, trong cơ, nội tạng mạc, trong tĩnh mạch và trong da). Cần hiểu rằng đường dùng sẽ tùy thuộc vào tình trạng chung và độ tuổi của đối tượng cần phải điều trị, bản chất của tình trạng bệnh cần phải điều trị và thành phần hoạt tính.

Dược phẩm để dùng qua đường miệng bao gồm dạng liều rắn như viên nang, viên nén, viên bao đường, viên thuốc tròn, viên thuốc hình thoi, thuốc bột và hạt cốm. Khi cần, dược phẩm có thể được điều chế có các lớp bao như chất bao tan trong ruột

hoặc chúng có thể được phối trộn sao cho tạo ra chế phẩm giải phóng có kiểm soát thành phần hoạt tính như giải phóng chậm hoặc kéo dài theo các phương pháp đã được biết rõ trong lĩnh vực. Các dạng liều lượng lỏng để dùng qua đường miệng bao gồm dung dịch, nhũ tương, hỗn dịch, si rô và cồn ngọt.

Dược phẩm để sử dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dung dịch tiêm vô trùng chứa nước và không chứa nước, các thể phân tán, các hỗn dịch hoặc nhũ tương cũng như bột vô trùng cần được hoàn nguyên trong dung dịch tiêm vô trùng hoặc các thể phân tán trước khi sử dụng. Các dạng sử dụng thích hợp khác gồm, nhưng không giới hạn ở, viên thuốc đạn, thuốc xịt, thuốc mỡ, kem, gel, thuốc xông, miếng đắp qua da và thuốc cấy.

Liều lượng dùng qua đường miệng thông thường nằm trong khoảng từ 0,001 đến 100mg/kg thể trọng cho một ngày. Liều lượng dùng qua đường miệng thông thường còn nằm trong khoảng từ 0,01 đến 50mg/kg thể trọng cho một ngày. Liều lượng dùng qua đường miệng thông thường của hợp chất của sáng chế ngoài ra còn nằm trong khoảng từ 0,05 đến 10mg/kg thể trọng cho một ngày. Liều lượng dùng qua đường miệng thường được sử dụng thành một liều hoặc nhiều liều, thông thường, một đến ba liều cho một ngày. Liều lượng chính xác sẽ tùy thuộc vào số lần dùng và cách dùng, giới tính, độ tuổi, thể trọng và tình trạng chung của đối tượng được điều trị, bản chất và mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh được điều trị và bệnh đồng thời bất kỳ cần phải điều trị và các yếu tố khác là hiển nhiên đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực.

Các chế phẩm cũng có thể được trình bày ở dạng liều đơn vị bằng các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ. Để minh họa, dạng liều đơn vị điển hình để dùng qua đường miệng có thể chứa từ khoảng 0,01 đến 1000mg, từ khoảng 0,05 đến 500mg, hoặc từ khoảng 0,5mg đến 200mg hợp chất của sáng chế.

Đối với đường dùng ngoài đường tiêu hóa như trong tĩnh mạch, nội tủy mạc, trong cơ và đường dùng tương tự, các liều lượng điển hình thường bằng một nửa liều lượng được sử dụng để dùng qua đường miệng.

Sáng chế còn đề xuất quy trình bào chế dược phẩm, quy trình này bao gồm bước trộn hợp chất của sáng chế với ít nhất một chất mang hoặc tá dược được dùng.

Hợp chất của sáng chế thông thường được dùng dưới dạng chất tự do hoặc dưới dạng muối được dùng của nó.

Để dùng ngoài đường tiêu hóa, có thể sử dụng dung dịch của hợp chất của sáng chế trong dung dịch chứa nước vô trùng, propylen glycol chứa nước, vitamin E chứa nước hoặc dầu vừng hoặc dầu lạc. Dung dịch chứa nước này cần được đệm thích hợp nếu cần và chất pha loãng lỏng đầu tiên được làm đẳng trương với nước muối hoặc glucoza đủ. Dung dịch chứa nước là đặc biệt thích hợp để dùng trong tĩnh mạch, trong cơ, dưới da và trong bụng. Các hợp chất của sáng chế có thể được kết hợp một cách dễ dàng vào môi trường chứa nước vô trùng đã biết bằng cách sử dụng các kỹ thuật tiêu chuẩn được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ.

Các chất mang được dùng thích hợp bao gồm các chất pha loãng hoặc chất độn rắn trơ, dung dịch chứa nước vô trùng và dung môi hữu cơ khác nhau. Ví dụ về các chất mang rắn bao gồm lactoza, terra alba, sucroza, xyclodextrin, bột đá talc, gelatin, agar, pectin, acaxia, magie stearat, axit stearic và alkyl ete thấp của xenluloza. Ví dụ về các chất mang lỏng gồm, nhưng không giới hạn ở, si rô, dầu lạc, dầu ô liu, phospholipit, axit béo, axit amin béo, polyoxyetylen và nước. Tương tự, chất mang hoặc chất pha loãng có thể bao gồm nguyên liệu giải phóng chậm bất kỳ đã biết trong lĩnh vực, như glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat, một mình hoặc được trộn với sáp. Dược phẩm được tạo thành bằng cách kết hợp hợp chất của sáng chế và chất mang được dùng sau đó được sử dụng dễ dàng ở các dạng liều lượng khác nhau thích hợp cho đường dùng được mô tả. Các chế phẩm thông thường có thể có mặt ở dạng liều đơn vị theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực dược phẩm.

Các chế phẩm theo sáng chế thích hợp để dùng qua đường miệng có thể được trình bày dưới dạng các đơn vị riêng rẽ như viên nang hoặc viên nén, mỗi viên chứa lượng được xác định trước của thành phần hoạt tính, và tùy ý là tá dược thích hợp. Ngoài ra, các chế phẩm có sẵn dùng qua đường miệng có thể là dưới dạng bột hoặc hạt, dung dịch hoặc hỗn dịch trong chất lỏng chứa nước hoặc không chứa nước, hoặc nhũ tương lỏng dầu trong nước hoặc nước trong dầu.

Nếu chất mang rắn được sử dụng để dùng qua đường miệng, chế phẩm có thể được tạo viên nén, được đặt trong viên nang gelatin cứng ở dạng bột hoặc hạt nhỏ hoặc có thể ở dưới dạng viên thuốc dẹt hoặc viên thuốc hình thoi. Lượng chất mang rắn sẽ

thay đổi trong khoảng rộng nhưng nằm trong khoảng từ 25mg đến 1g cho mỗi đơn vị liều lượng. Nếu sử dụng chất mang lỏng, chế phẩm có thể ở dưới dạng si rô, nhũ tương, viên nang gelatin mềm hoặc chất lỏng tiêm vô trùng như hỗn dịch lỏng hoặc dung dịch chứa nước hoặc không chứa nước.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được điều chế bằng các phương pháp thông thường trong lĩnh vực. Ví dụ, viên nén có thể được điều chế bằng cách trộn thành phần hoạt tính với tá dược và/hoặc các chất pha loãng thông thường và tiếp đó dập hỗn hợp trong máy dập viên thông thường tạo ra viên nén. Ví dụ về tá dược hoặc các chất pha loãng gồm: tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, bột đá talc, magie stearat, gelatin, lactoza, gôm, và dạng tương tự. Các tá dược hoặc các chất phụ gia khác bất kỳ thường được sử dụng cho các mục đích này như các chất màu, các chất tạo hương, chất bảo quản v.v. có thể sử dụng với điều kiện là chúng có thể tương hợp với thành phần hoạt tính.

Điều trị bệnh

Như nêu trên, hợp chất của sáng chế là chất ức chế enzym PDE10A và do đó, chúng có tác dụng để điều trị các rối loạn thần kinh và tâm thần có liên quan.

Như vậy, sáng chế đề xuất hợp chất của có công thức I, hợp chất của sáng chế cũng như dược phẩm chứa hợp chất này, để sử dụng trong việc điều trị rối loạn thoái hóa thần kinh, rối loạn tâm thần hoặc nghiện thuốc ở bệnh nhân; trong đó rối loạn thoái hóa thần kinh được chọn từ nhóm bao gồm bệnh Alzheimer, bệnh sa sút trí tuệ do nhồi máu nhiều lần, bệnh sa sút trí tuệ do rượu hoặc bệnh sa sút trí tuệ có liên quan đến ma túy khác, bệnh sa sút trí tuệ có liên quan đến các khối u trong sọ hoặc chấn thương não, bệnh sa sút trí tuệ có liên quan đến bệnh Huntington hoặc bệnh Parkinson, hoặc bệnh sa sút trí tuệ có liên quan đến AIDS; cơn mê sảng; rối loạn chứng quên; rối loạn căng thẳng sau chấn thương; chậm tâm thần; khó học, ví dụ khó đọc, khó học toán, hoặc rối loạn biểu hiện bằng cách viết; rối loạn tăng động/giảm chú ý; và suy giảm nhận thức liên quan đến tuổi tác; và trong đó rối loạn tâm thần được chọn từ nhóm bao gồm rối loạn tâm thần phân liệt, ví dụ rối loạn ảo giác, thiếu tổ chức, chứng giảm trương lực, không biệt hóa, hoặc bệnh di chứng; rối loạn tâm thần phân liệt; rối loạn phân liệt cảm xúc, ví dụ rối loạn ảo giác hoặc loại trầm cảm; rối loạn ảo giác; rối loạn tâm thần do chất gây ra, ví dụ chứng rối loạn tâm thần do rượu gây ra, amphetamin, cần sa, cocain, chất ma túy gây ảo giác, thuốc xông, opioit, hoặc

phenxycclidin; rối loạn nhân cách thuộc loại rối loạn ảo giác; và rối loạn nhân cách thuộc loại loạn tinh thần; và trong đó nghiện chất gây độc là rượu, amphetamin, cocain, hoặc nghiện thuốc phiện.

Hợp chất của sáng chế có thể sử dụng ở dạng kết hợp với một hoặc nhiều thuốc khác trong việc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh mà các hợp chất của sáng chế là có ích đối với bệnh hoặc tình trạng bệnh đó, trong đó việc kết hợp của các thuốc cùng nhau là an toàn hơn và hữu hiệu hơn so với chỉ dùng một loại thuốc. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể sử dụng ở dạng kết hợp với một hoặc nhiều thuốc khác để điều trị, ngăn ngừa, khống chế, làm thuyên giảm, hoặc giảm nguy cơ tạo ra tác dụng phụ hoặc độc tính của hợp chất của sáng chế. Các thuốc khác này có thể được sử dụng, theo đường dùng và với lượng thường được sử dụng do vậy, đồng thời hoặc lần lượt với hợp chất theo sáng chế. Do vậy, dược phẩm theo sáng chế bao gồm dược phẩm chứa một hoặc nhiều thành phần hoạt tính khác, ngoài hợp chất của sáng chế. Hỗn hợp có thể sử dụng như là một phần của sản phẩm kết hợp dạng liều đơn vị, hoặc dưới dạng bộ kit hoặc phương pháp điều trị trong đó một hoặc nhiều thuốc khác được sử dụng dạng liều lượng riêng như một phần của chế độ điều trị.

Sáng chế đề xuất hợp chất của sáng chế để dùng trong việc điều trị bệnh nhân bị bệnh thoái hóa thần kinh được chọn từ rối loạn nhận thức hoặc rối loạn chuyển động.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất của sáng chế để dùng trong việc điều trị bệnh nhân bị rối loạn tâm thần. Các ví dụ về rối loạn tâm thần mà có thể được điều trị theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, rối loạn tâm thần phân liệt, ví dụ rối loạn ảo giác, thiếu tổ chức, chứng giảm trương lực, không biệt hóa, hoặc bệnh di chứng; rối loạn tâm thần phân liệt; rối loạn phân liệt cảm xúc, ví dụ rối loạn ảo giác hoặc loại trầm cảm; rối loạn ảo giác; rối loạn tâm thần do chất gây ra, ví dụ chứng rối loạn tâm thần do rượu gây ra, amphetamin, cần sa, cocain, chất ma túy gây ảo giác, thuốc xông, opioit, hoặc phenxycclidin; rối loạn nhân cách thuộc loại hoang tưởng; và rối loạn nhân cách thuộc loại tinh thần; rối loạn lo âu được chọn từ rối loạn do hoảng sợ; chứng sợ khoảng trống; chứng ám ảnh chuyên biệt; ám ảnh sợ xã hội; rối loạn xung lực cưỡng bức; rối loạn căng thẳng sau chấn thương; rối loạn căng thẳng cấp tính; và rối loạn lo âu chung.

Hợp chất của sáng chế có thể được dùng kết hợp với ít nhất một thuốc an thần (mà có thể là tác nhân chống loạn tâm thần điển hình hoặc không điển hình) để tạo ra việc điều trị gia tăng các rối loạn tâm thần như bệnh tâm thần phân liệt. Việc kết hợp các hợp chất và được phẩm chứa các hợp chất của sáng chế cũng có thể mang lại lợi ích trong việc điều trị cho bệnh nhân, những người không phản ứng thích hợp hoặc những người kháng với những điều trị đã biết.

Như vậy, sáng chế đề xuất hợp chất của sáng chế hoặc là một mình hoặc kết hợp với ít nhất một thuốc an thần để sử dụng để điều trị bệnh nhân bị rối loạn tâm thần, như bệnh tâm thần phân liệt.

Thuật ngữ "thuốc an thần" trong bản mô tả này chỉ các thuốc, mà có ảnh hưởng đến nhận thức và tập tính của các thuốc có tác nhân chống chứng loạn tâm thần mà làm giảm sự bối rối, ảo tưởng, ảo giác, và trạng thái kích động tâm thần-vận động ở bệnh nhân mắc chứng rối loạn tâm thần. Còn được biết đến là thuốc an thần quan trọng và các thuốc chống chứng loạn tâm thần, các thuốc an thần gồm, nhưng không giới hạn ở: các thuốc chống chứng loạn tâm thần điển hình, bao gồm phenothiazin, được chia tiếp thành các chất béo, piperidin, và piperazin, thioxanten (ví dụ, cisordinol), butyrophenon (ví dụ, haloperidol), dibenzoxazepin (ví dụ, loxapin), dihydroindolon (ví dụ, molindon), diphenylbutylpiperidin (ví dụ, pimozit), và các thuốc chống chứng loạn tâm thần không điển hình, bao gồm benzisoxazol (ví dụ, risperidon), sertindol, olanzapin, quetiapin, osanetant và ziprasidon.

Các thuốc an thần được đặc biệt ưu tiên để sử dụng trong sáng chế là sertindol, olanzapin, risperidon, quetiapin, aripiprazol, haloperidol, clozapin, ziprasidon và osanetant.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất của sáng chế để dùng trong việc điều trị bệnh nhân bị rối loạn nhận thức. Ví dụ về rối loạn nhận thức mà có thể điều trị theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh Alzheimer, bệnh sa sút trí tuệ do nhồi máu nhiều lần, bệnh sa sút trí tuệ do rượu hoặc bệnh sa sút trí tuệ có liên quan đến ma túy khác, bệnh sa sút trí tuệ có liên quan đến các khối u trong sọ hoặc chấn thương não, bệnh sa sút trí tuệ có liên quan đến bệnh Huntington hoặc bệnh Parkinson, hoặc bệnh sa sút trí tuệ có liên quan đến AIDS; cơn mê sáng; rối loạn chứng quên; rối loạn căng thẳng sau chấn thương; chậm tâm thần; khó học, ví dụ khó đọc, khó học toán,

hoặc rối loạn biểu hiện bằng cách viết; rối loạn tăng động/giảm chú ý; và suy giảm nhận thức liên quan đến tuổi tác.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất của sáng chế để dùng trong việc điều trị rối loạn chuyển động ở bệnh nhân. Các ví dụ về các rối loạn chuyển động mà có thể được điều trị theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh Huntington và loạn vận động liên quan đến trị liệu bằng chất chủ vận dopamin. Sáng chế này còn đề xuất hợp chất của sáng chế để dùng trong việc điều trị rối loạn chuyển động được chọn từ bệnh Parkinson và hội chứng chân không ngừng nghỉ ở bệnh nhân.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất của sáng chế để dùng trong việc điều trị rối loạn tâm trạng ở bệnh nhân. Ví dụ về rối loạn tâm trạng và giai đoạn tâm trạng mà có thể điều trị theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, giai đoạn trầm cảm nghiêm trọng thuộc loại nhẹ, vừa phải hoặc nghiêm trọng, giai đoạn hoảng sợ hoặc xáo trộn tâm trạng, giai đoạn tâm trạng hưng cảm nhẹ; giai đoạn trầm cảm với các đặc điểm điển hình; giai đoạn trầm cảm có các dấu hiệu u sầu; giai đoạn trầm cảm với các đặc điểm chứng giảm trương lực; giai đoạn tâm trạng với sự bắt đầu sau khi sinh con; trầm cảm sau đột quỵ; rối loạn trầm cảm nghiêm trọng; rối loạn loạn tiết tuyến ức; rối loạn trầm cảm nhẹ; rối loạn khó ở thời kỳ tiền kinh nguyệt; rối loạn trầm cảm sau chứng loạn thần kinh của rối loạn tâm thần phân liệt; rối loạn trầm cảm nghiêm trọng cộng với rối loạn thần kinh như rối loạn ảo giác hoặc rối loạn tâm thần phân liệt; rối loạn lưỡng cực, ví dụ rối loạn lưỡng cực I, rối loạn lưỡng cực II, và rối loạn rối loạn tâm thần chu kỳ. Cần hiểu rằng rối loạn tâm trạng là rối loạn tâm thần.

Sáng chế này còn đề xuất hợp chất của sáng chế để dùng trong việc điều trị nghiện chất gây độc, ví dụ rượu, amphetamin, cocain, hoặc nghiện thuốc phiện ở bệnh nhân, trong đó hợp chất đã nêu được đề xuất với lượng hữu hiệu để điều trị nghiện chất gây độc.

Thuật ngữ "nghiện chất gây độc", trong bản mô tả này, có nghĩa là sự mong muốn bất thường đối với chất gây độc và thường được đặc trưng bởi sự rối loạn chuyển động như sự thúc bách phải dùng chất gây độc mong muốn và giai đoạn thèm chất gây độc mãnh liệt.

Nghiện chất gây độc được xem là trạng thái bệnh lý rộng rãi. Rối loạn do nghiện liên quan đến quá trình sử dụng chất gây độc cấp tính đối với sự phát triển hành

vi tìm kiếm thuốc, dễ tái phát bệnh, và khả năng giảm hoặc chậm phản ứng với những kích thích tự nhiên. Ví dụ, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) đã chia thành ba giai đoạn nghiện: lo lắng/đề phòng, chèn say sưa/say xỉn, và ảnh hưởng của cai nghiện/cự tuyệt. Các giai đoạn này được đặc trưng, lần lượt là, thêm bất cứ chỗ nào, bất cứ nơi nào và lo lắng với việc dùng chất gây nghiện; sử dụng nhiều chất gây nghiện hơn cần thiết đến mức gây độc; và trải qua sự dung nạp, các triệu chứng cai nghiện, và sự năng động giảm đối với các hoạt động sống bình thường.

Sáng chế này còn đề xuất hợp chất của sáng chế để dùng trong việc điều trị rối loạn gồm triệu chứng thiếu tập trung và/hoặc nhận thức ở bệnh nhân, trong đó hợp chất được đề xuất với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh đã nêu.

Các rối loạn khác mà có thể điều trị theo sáng chế là các rối loạn xung lực/cưỡng bức, hội chứng Tourette và các rối loạn tật máy giặt khác.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, và trừ khi có quy định khác, "rối loạn hoặc tình trạng bệnh thoái hóa thần kinh" dùng để chỉ rối loạn hoặc tình trạng bệnh mà được gây ra bởi sự loạn chức năng và/hoặc chết thần kinh trong hệ thần kinh trung ương. Việc điều trị các rối loạn và các tình trạng bệnh này có thể dễ dàng bằng cách sử dụng tác nhân mà ngăn ngừa nguy cơ loạn chức năng hoặc chết thần kinh trong các rối loạn hoặc các tình trạng bệnh này và/hoặc làm tăng cường chức năng của các thần kinh bị tổn hại hoặc khỏe theo cách để bù cho sự mất chức năng được gây ra bởi sự loạn chức năng hoặc nguy cơ chết thần kinh. Thuật ngữ "tác nhân hướng thần kinh" như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ chất hoặc tác nhân mà có một số hoặc tất cả các tính chất này.

Các ví dụ về các rối loạn thoái hóa thần kinh và các tình trạng bệnh mà có thể được điều trị theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh Parkinson; bệnh Huntington; bệnh sa sút trí tuệ, ví dụ bệnh Alzheimer, bệnh sa sút tâm thần do nhồi máu nhiều lần, bệnh sa sút trí tuệ liên quan đến AIDS, và bệnh sa sút trí tuệ tiền đình-thái dương; bệnh thoái hóa thần kinh liên quan đến chấn thương não; bệnh thoái hóa thần kinh liên quan đến đột quỵ, bệnh thoái hóa thần kinh liên quan đến chứng nhồi máu não; bệnh thoái hóa thần do giảm glucoza huyết gây ra; bệnh thoái hóa thần kinh

liên quan đến động kinh trong u não; bệnh thoái hóa thần kinh liên quan đến nhiễm độc độc tính thần kinh; và teo đa hệ.

Theo một phương án của sáng chế, rối loạn hoặc tình trạng bệnh thoái hóa thần kinh liên quan đến sự thoái hóa thần kinh của các thần kinh gai trung bình của thể vân ở bệnh nhân.

Theo phương án khác của sáng chế, rối loạn hoặc tình trạng bệnh thoái hóa thần kinh là bệnh Huntington.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất của sáng chế để sử dụng trong việc điều trị cho bệnh nhân để làm giảm béo cơ thể hoặc khối lượng cơ thể, hoặc để điều trị bệnh tiểu đường không đòi hỏi insulin (NIDDM), hội chứng chuyển hóa, hoặc không dung nạp glucoza. Theo một số phương án, bệnh nhân quá cân hoặc béo phì và hợp chất của sáng chế được dùng qua đường miệng. Theo một phương án được ưu tiên khác nữa, tác nhân trị liệu thứ hai được sử dụng cho bệnh nhân, tốt hơn là tác nhân chống béo phì, chẳng hạn, rimonabant, orlistat, sibutramin, bromocriptin, ephedrin, leptin, giả ephedrin, hoặc peptit YY3-36, hoặc các chất tương tự của chúng.

Thuật ngữ “hội chứng chuyển hóa” như được sử dụng trong bản mô tả này đề cập đến chòm sao của các tình trạng bệnh mà đặt người có nguy cơ cao bị bệnh động mạch vành. Các tình trạng bệnh này bao gồm đái tháo đường typ 2, bệnh béo phì, huyết áp cao, và profin lipit kém với cholesterol LDL cao (“xấu”), cholesterol HDL thấp (“tốt”), và triglyxerit cao. Tất cả các tình trạng bệnh này có liên quan đến mức insulin trong máu cao. Sự thiếu nguyên tắc cơ bản trong hội chứng chuyển hóa là sự kháng insulin trong cả mô và cơ adipoza.

Tất cả các tài liệu viện dẫn, bao gồm các công bố, các đơn xin cấp patent và các patent, được đưa ra trong bản mô tả này bằng cách viện dẫn đến mức giống như nếu như mỗi tài liệu viện dẫn được chỉ ra một cách riêng rẽ và cụ thể được đưa vào đây bằng cách viện dẫn và được thiết lập trong toàn bộ bản mô tả (đến mức tối đa được phép của luật).

Các đề mục chính và các đề mục phụ được sử dụng trong bản mô tả này chỉ để thuận tiện, và không cần phải cấu trúc để làm giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế theo bất kỳ cách nào.

Việc sử dụng bất kỳ và tất cả các ví dụ, hoặc ngôn ngữ minh họa (bao gồm “ví dụ”, “ví dụ như”, “chẳng hạn”, và “như”) trong bản mô tả sáng chế được dùng chỉ để minh họa sáng chế tốt hơn, và không có nghĩa là làm giới hạn phạm vi của sáng chế trừ khi có quy định khác.

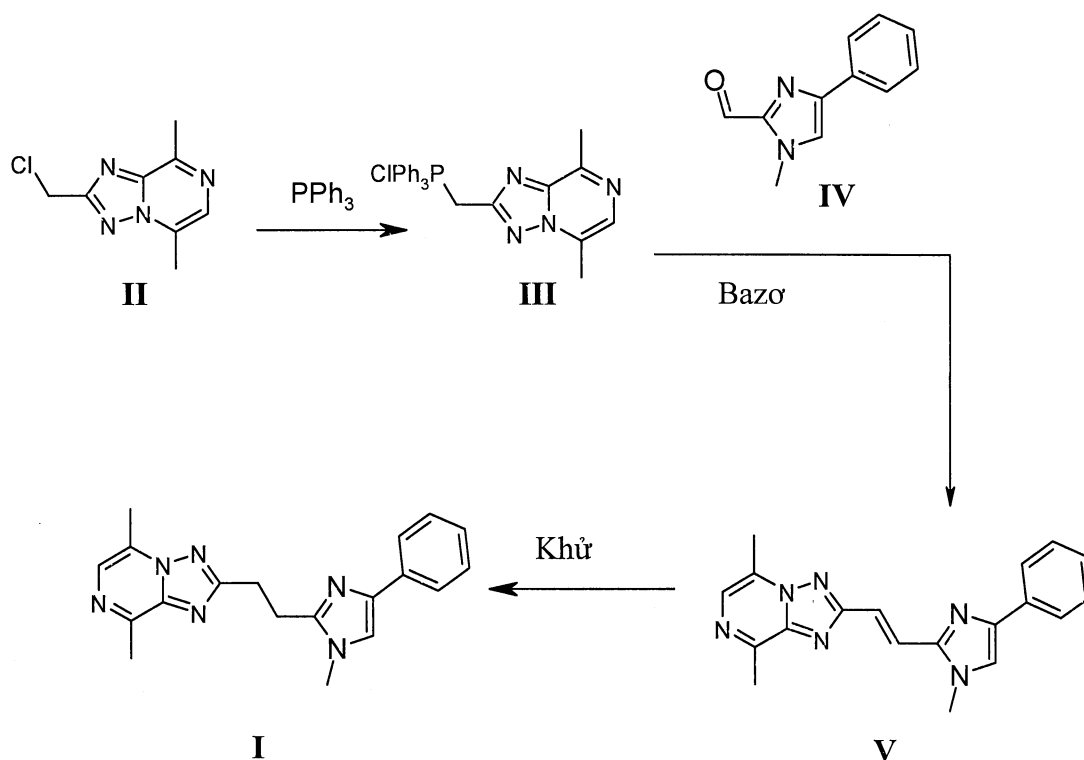
Việc trích dẫn và đưa các tài liệu sáng chế trong bản mô tả sáng chế này được thực hiện chỉ để thuận tiện, và không phản ánh bất kỳ khía cạnh nào về hiệu lực, khả năng bảo hộ và/hoặc hiệu lực thi hành của các tài liệu sáng chế đó.

Sáng chế gồm tất cả các cải biến và các biến thể tương đương của đối tượng bệnh nhân được nêu trong các điểm yêu cầu bảo hộ, như được phép bởi luật áp dụng.

Phân thử nghiệm

Điều chế hợp chất của sáng chế

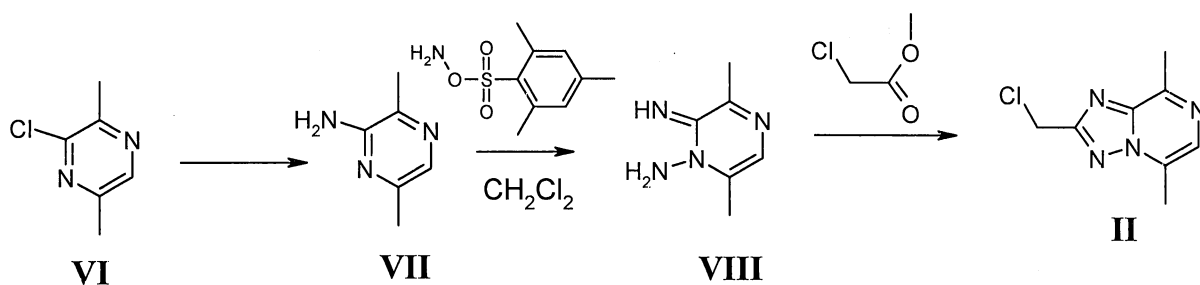
Hợp chất của sáng chế có thể được điều chế như được mô tả trong sơ đồ phản ứng 1 dưới đây:



Cụ thể là, các hợp chất của sáng chế có thể được điều chế bằng cách khử alken có công thức V bằng cách hydro hóa có sử dụng chất xúc tác là kim loại chuyển tiếp, như kim loại paladi, cùng với nguồn hydro, như khí hydro, amoni hydro cacbonat, hoặc xyclohexadien. Các alken đã nêu có công thức V có thể được điều chế bằng phản

ứng Wittig giữa muối phosphoni có công thức III và aldehyt có công thức IV trong dung môi thích hợp, như tetrahydrofuran, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, như 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en. Muối phosphoni có công thức III có sẵn phản ứng của các hợp chất có công thức II với triphenylphosphin bằng các phương pháp đã được người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật biết rõ. Các aldehyt có công thức IV có sẵn và được biết trong lĩnh vực kỹ thuật như được mô tả chẳng hạn trong tài liệu: Journal of Medicinal Chemistry (2009), 52(21), 6535-6538, hoặc WO-2004024705 và US -4826833.

Chất ái điện tử có công thức II (sơ đồ 2) có thể được điều chế từ dimethylclopiazin có công thức VI đã được biết trong lĩnh vực kỹ thuật như được mô tả chẳng hạn trong tài liệu: Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry 1996, (19), 2345-2350 và Journal of Heterocyclic Chemistry (1981), 18(3), 555-8. Hợp chất VI có thể được chuyển hóa thành aminopyrazin có công thức VII như được mô tả trong tài liệu chuyên ngành chẳng hạn trong: Science of Synthesis (2004), 16 751-844 và Synthesis 1994, (9), 931-4. Sự amin hóa của dị vòng có sáu cạnh như pyrazin có công thức VIII bằng cách sử dụng chất phản ứng amin hóa ái điện tử chẳng hạn như O-mesitylsulfonylhydroxylamin đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật như được mô tả chẳng hạn trong tài liệu: Organic Process Research & Development 2009, 13, 263-267. Cho hợp chất có công thức VIII phản ứng với methyl cloaxetat tạo ra chất ái điện tử có công thức II.



Sơ đồ 2.

Sáng chế được mô tả ở đây còn được minh họa bằng các ví dụ không làm giới hạn phạm vi sáng chế dưới đây.

Phương pháp chung:

Số liệu LC-MS phân tích thu được bằng cách sử dụng một trong các phương pháp sau:

Phương pháp A:

Dụng cụ PE Sciex API 150EX được trang bị nguồn ion hóa quang học ở áp suất khí quyển và sử dụng hệ thống Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC. Cột: cột 4,6 x 30mm Waters Symmetry C18 với cỡ hạt 3,5 μ m; Nhiệt độ cột: 60°C; Hệ dung môi: A = nước/axit trifloaxetic (100:0,05) và B = nước/axetonitril/axit trifloaxetic (5:95:0,035); Phương pháp: Rửa giải gradient tuyến tính với A:B = 90:10 đến 0:100 trong thời gian 2,4 phút và với tốc độ dòng là 3,3ml/phút.

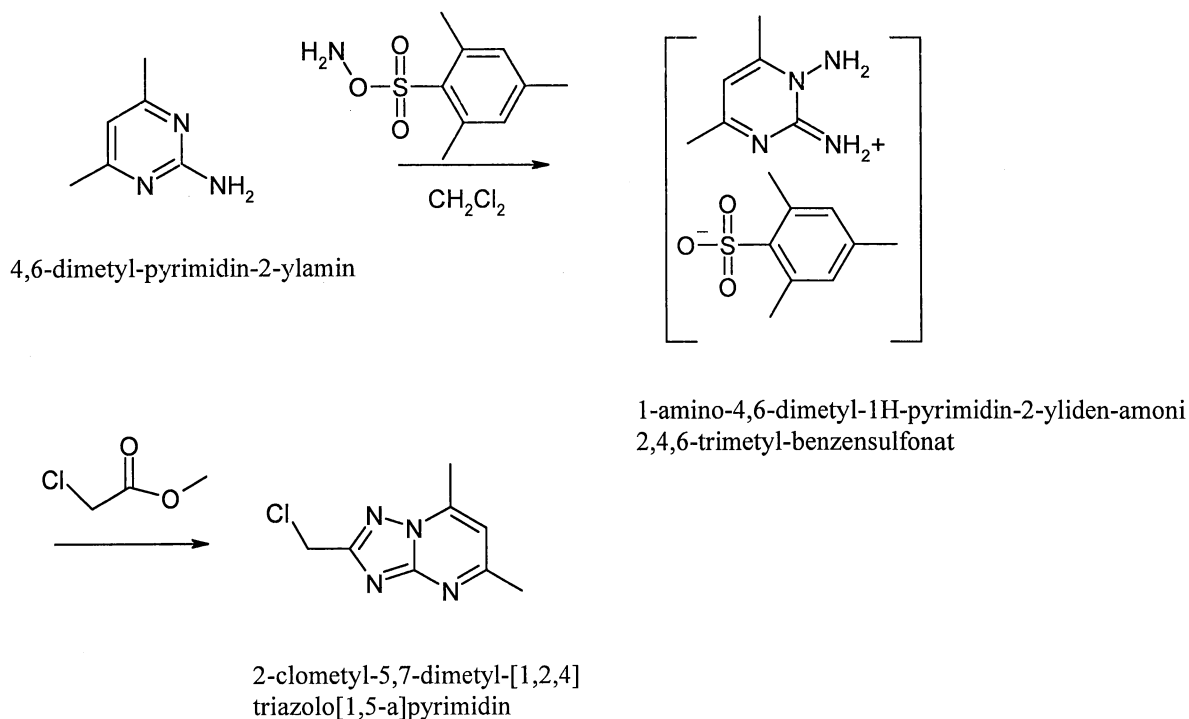
Tiến hành tinh chế LC-MS điều chế trên dụng cụ PE Sciex API 150EX bằng nguồn ion hóa hóa học ở áp suất khí quyển. Cột: 50 X 20mm YMC ODS-A với cỡ hạt 5 μ m; Phương pháp: Rửa giải gradient tuyến tính với A:B = 80:20 đến 0:100 trong 7 phút và với tốc độ dòng là 22,7mL/phút. Tiến hành thu gom các phân đoạn bằng cách phát hiện MS dòng chia tách.

Phổ ^1H NMR được ghi ở 500,13MHz trên dụng cụ Bruker Avance AV500 hoặc ở 250,13MHz trên dụng cụ Bruker Avance DPX250. TMS được dùng làm chất chuẩn nội. Độ dịch chuyển hóa học được biểu hiện theo ppm. Các chữ viết tắt sau được sử dụng cho các đa đỉnh của các tín hiệu NMR: s = đỉnh đơn, d = đỉnh đôi, t = đỉnh ba, q = đỉnh bốn, qui = đỉnh năm, h = đỉnh sáu, dd = đỉnh đôi kép, dt = đỉnh ba kép, dq = đỉnh bốn kép, tt = ba đỉnh ba, m = đỉnh bội, br s = đỉnh đơn rộng và br = tín hiệu rộng.

Các chữ viết tắt sau được sử dụng theo hướng dẫn ACS-ACS Style Guide: "The ACS Styleguide -A manual for authors and editors" Janet S. Dodd, Ed. 1997, ISBN: 0841234620.

Điều chế các chất trung gian

2-Clometyl-5,7-dimetyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin



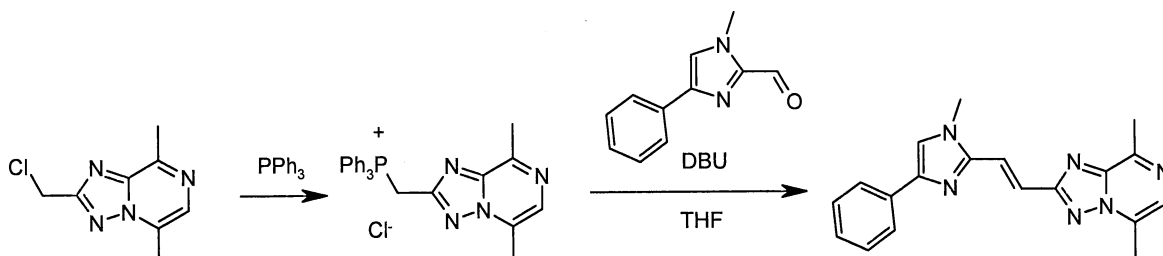
Bổ sung từng giọt dung dịch hydroxylamin-2,4,6-trimetyl-benzensulfonat (105 g, 488 mmol) trong 300 mL CH_2Cl_2 vào dung dịch của 4,6-dimetyl-pyrimidin-2-ylamin (25 g, 200 mmol) trong 400 mL CH_2Cl_2 ở 0°C , và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ và được lọc. Chất rắn được thu gom được rửa bằng CH_2Cl_2 (100 mL) tạo ra 1-amino-4,6-dimetyl-1H-pyrimidin-2-yliden-amoni 2,4,6-trimetyl-benzensulfonat (40 g, hiệu suất: 62%).

Hỗn hợp của 1-amino-4,6-dimetyl-1H-pyrimidin-2-yliden-amoni 2,4,6-trimetyl-benzensulfonat (40 g, 0,1 mol) và NaOH (10 g, 0,2 mol) trong 500 mL EtOH được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng $50\sim 60^\circ\text{C}$ trong 1 giờ. Sau khi bổ sung methyl este của axit cloaxetic (16,6 g, 0,15 mol), hỗn hợp tạo ra được khuấy ở hồi lưu trong 4 giờ. Sau khi được cô dưới áp suất giảm, phần cặn được pha loãng bằng nước (1000 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (300 mL $\times$ 3). Các lớp hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước muối (200 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc, và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (ete dầu mỏ/EtOAc = 2/1) tạo ra 2 g 2-clometyl-5,7-dimetyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin với hiệu suất là 9%. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,55 (s, 1H), 6,25 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,95 (s, 3H); LC-MS (MH^+): m/z = 196,9, t_R (phút, phương pháp A) = 0,52

Các chất trung gian sau đây được điều chế một cách tương tự:

2-Clometyl-5,8-dimetyl-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyrazin từ 2-amino-3,6-dimetylpyrazin. Hiệu suất 60%, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7,91 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), LC-MS: $m/z = 196,9$ (MH^+), $t_R = 0,64$ phút, phương pháp A

trans- 5,8-dimetyl-2-[(E)-2-(1-metyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-vinyl]-[1,2,4] triazolo[1,5-a]pyrazin



Dung dịch của 2-clometyl-5,8-dimetyl-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyrazin (1,351 g, 6,87 mmol) và triphenylphosphin (1,80 g, 6,87 mmol) trong axetonitril 150 mL được gia nhiệt ở hồi lưu trong 12 giờ. Các dung môi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được tạo huyền phù đặc trong ete, được lọc và được làm khô để tạo ra hợp chất (5,8-dimetyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-ylmetyl)-triphenyl-phosphoni; clorua dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (2,412 g, 74,9%). LC-MS: $m/z = 423,2$ ($[\text{M}-\text{Cl}]^+$), $t_R = 0,86$ phút, phương pháp A.

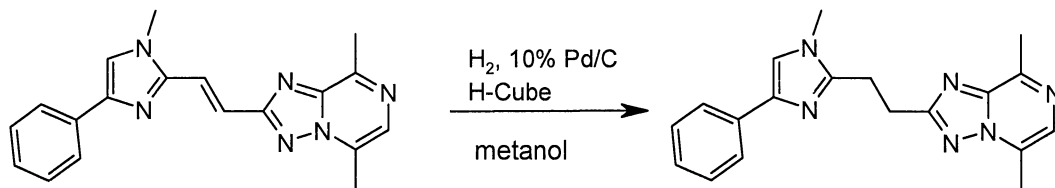
Bổ sung dung dịch của 1-metyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-carbaldehyt (220 mg, 1,18 mmol) trong THF khô vào hợp chất (5,8-dimetyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-ylmetyl)-triphenyl-phosphoni; clorua (500 mg, 1,18 mmol) trong môi trường argon và bổ sung hợp chất 1,8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7-en (176 μL , 1,18 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ sau đó nó được làm bay hơi trên silicagel (2 g). Sắc ký silicagel (rửa giải gradien; A:B 50:50 $\rightarrow$ 100:0, trong đó A là etyl axetat và B là heptan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (334 mg, 79%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: $m/z = 331,4$ (MH^+), $t_R = 0,65$ phút, phương pháp A.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Điều chế hợp chất của sáng chế

Ví dụ 1

5,8-dimetyl-2-[2-(1-metyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-etyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin



Dung dịch của trans-5,8-dimetyl-2-[(E)-2-(1-metyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-vinyl]-imidazo[1,2-a]pyrazin (330 mg, 1,0 mmol) trong metanol (50 mL) được cho qua lò phản ứng hydro hóa dòng liên tục H-Cube® - H-Cube® Continuous-flow Hydrogenation Reactor (ThalesNano) ở tốc độ dòng chảy là 1 mL/phút qua hộp đạn nhỏ chứa 10% Pd/C (THS01111) với nhiệt độ bên trong là 25°C và áp suất hydro là 1 bar. Bốc hơi chất bay hơi tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (178 mg, 51%). LC-MS: $m/z = 333,2$ (MH^+), $t_R = 0,57$ phút, phương pháp A.

Thử nghiệm được lý

Enzym PDE10A

Enzym PDE10A hoạt tính được chuẩn bị theo nhiều cách để sử dụng trong các thử nghiệm PDE (Loughney, K. et al. Gene 1999, 234, 109-117; Fujishige, K. et al. Eur J Biochem. 1999, 266, 1118-1127 và Soderling, S. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. 1999, 96, 7071-7076). PDE10A có thể được biểu hiện dưới dạng các protein có độ dài đầy đủ hoặc các protein được cắt bớt, miễn là chúng biểu hiện miễn xúc tác. PDE10A có thể được sản xuất trong các loại tế bào khác nhau, ví dụ các tế bào côn trùng hoặc E. coli. Một ví dụ về phương pháp để thu được PDE10A có hoạt tính xúc tác là như sau: Miền chất xúc tác của PDE10A ở người (các axit amin 440-779 từ trình tự với số truy cập NP 006652) được khuếch đại từ ARN tổng số ở não người bằng RT-PCR tiêu chuẩn và được tách dòng vào trong các điểm BamH1 và Xho1 của vector pET28a (Novagen). Sự biểu hiện trong coli được thực hiện theo quy trình chuẩn. Tóm lại, plasmit biểu hiện được biến nạp vào trong chủng E. coli BL21(DE3), và 50ml môi trường nuôi cấy được chủng các tế bào được phép phát triển đến khi OD600 bằng 0,4-0,6 trước khi việc biểu hiện protein được kích thích bằng 0,5mM IPTG. Sau khi kích thích, các tế bào này được ủ qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, sau đó các tế bào này được thu gom bằng ly tâm. Các tế bào biểu hiện PDE10A được tái huyền phù trong

12ml (50mM TRIS-HCl-pH=8,0, 1 nM $MgCl_2$ và các chất ức chế proteaza). Các tế bào được phân giải bằng siêu âm, và sau khi tất cả các tế bào được phân giải, thêm TritonX100 theo quy trình Novagen. PDE10A được tinh chế một phần trên Q sepharosa và các phân đoạn có hoạt tính cao nhất được gom lại.

Thử nghiệm ức chế PDE10A

Thử nghiệm PDE10A ví dụ có thể được thực hiện như sau: Thử nghiệm được tiến hành trong 60uL mẫu chứa một lượng cố định enzym PDE liên quan (đủ để chuyển hóa 20-25% cơ chất nucleotit dạng vòng), chất đệm (50mM HEPES 7,6; 10 nM $MgCl_2$; 0,02% Tween20), 0,1mg/ml BSA, 225 pCi cơ chất nucleotit dạng vòng được đánh dấu 3H , cAMP được đánh dấu triti đến nồng độ cuối cùng là 5nM và thay đổi lượng các chất ức chế. Phản ứng được khơi mào bằng cách thêm cơ chất nucleotit dạng vòng, và phản ứng được phép tiến hành trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng trước khi kết thúc bằng cách trộn với 15uL 8mg/mL hạt yttri silicat SPA (Amersham). Các hạt được để lắng trong một giờ trong bóng tối trước khi các đĩa được đếm trong máy đếm Wallac 1450 Microbeta. Tín hiệu đo được có thể được chuyển đổi thành hoạt tính so với đối chứng không bị ức chế (100%) và các giá trị IC_{50} có thể được tính toán bằng cách sử dụng đuôi mở rộng Xlfit với EXCEL.

Trong bối cảnh của sáng chế, thử nghiệm được tiến hành trong 60uL đệm thử nghiệm (50 mM HEPES pH 7,6; 10mM $MgCl_2$; 0,02% Tween20) có chứa PDE10A đủ để chuyển hóa 20-25% của 10 nM 3H -cAMP và thay đổi khối lượng của các chất ức chế. Sau khi ủ 1 giờ, các phản ứng được chấm dứt bằng cách bổ sung 15 uL 8 mg/mL các hạt yttri silicat SPA (Amersham). Các hạt được để lắng trong 1 giờ trong bóng tối trước khi các đĩa được đếm trong thiết bị đếm Wallac 1450 Microbeta. Giá trị IC_{50} được tính toán bằng phép hồi quy không tuyến tính bằng cách sử dụng XLfit (IDBS).

Các kết quả của các thử nghiệm cho thấy rằng hợp chất thử nghiệm của sáng chế ức chế enzym PDE10A với giá trị IC_{50} khoảng 2,2 nM.

Tăng động do phenxyclidin (PCP) gây ra

Sử dụng chuột đực (NMRI, Charles River) có trọng lượng 20-25g. Sử dụng tám con chuột trong mỗi nhóm dùng hợp chất thử nghiệm (5mg/kg) cộng với PCP (2,3mg/kg) bao gồm các nhóm đối chứng song song nhận chất dẫn thuốc lỏng của hợp chất thử nghiệm cộng với PCP hoặc chỉ tiêm chất dẫn thuốc lỏng này. Thể tích tiêm là

10ml/kg. Thử nghiệm được thực hiện trong điều kiện ánh sáng bình thường trong phòng yên tĩnh. Tiêm chất thử nghiệm cho mỗi oss 60 phút trước khi tiêm PCP, mà được dùng dưới da.

Ngay sau khi tiêm PCP, các con chuột được nhốt riêng trong các lồng thử nghiệm được thiết kế đặc biệt (20cm x 32cm). Hoạt động được đo bằng nguồn ánh sáng hồng ngoại 5X8 và các tế bào quang điện được đặt cách 4cm. Chùm ánh sáng xuyên qua lồng cao hơn 1,8cm so với đáy của lồng. Việc ghi số lần vận động yêu cầu phải tắt các chùm ánh sáng liền kề, như vậy tránh được những lần đếm do những chuyển động tĩnh của chuột gây ra.

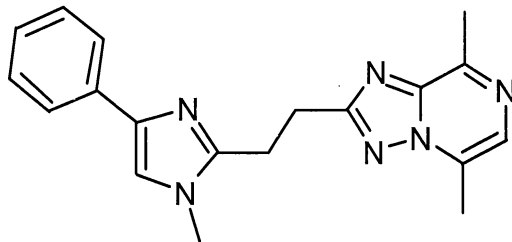
Chuyển động được ghi trong những khoảng 5 phút trong khoảng thời gian là 1 giờ. Tác dụng của thuốc được tính toán dựa trên tổng số đếm trong khoảng thời gian thử nghiệm hành vi trong 1 giờ theo cách sau:

Vận động trung bình do điều trị bằng chất dẫn thuốc lỏng khi không có mặt PCP được dùng làm giá trị cơ sở. Tác dụng 100% của PCP theo đó được tính toán là tổng số lần vận động trừ đi giá trị cơ sở. Đáp ứng của các nhóm dùng hợp chất thử nghiệm theo đó được xác định bằng tổng số đếm số lần vận động trừ đi giá trị cơ sở, được tính theo % của kết quả tương tự được ghi ở nhóm đối chứng PCP song song. Mức đáp ứng theo % được chuyển đổi thành % đảo ngược tăng động do phenxyclidin (PCP) gây ra

Các kết quả của các thử nghiệm thể hiện rằng hợp chất của sáng chế là hợp chất hoạt tính in vivo mà làm đảo ngược chứng tăng động do PCP gây ra xuống 99%.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất 5,8-dimetyl-2-[2-(1-metyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-etyl]-[1,2,4] triazolo [1,5-a]pyrazin



và các muối cộng axit được dùng của chúng.

2. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1, và một hoặc nhiều chất mang, chất pha loãng và tá dược được dùng.