



(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)



1-0031450

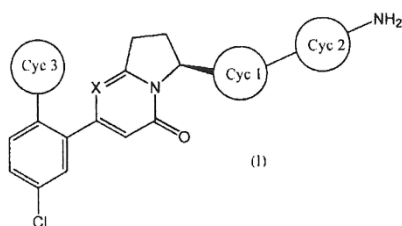
(51)⁷

C07D 471/04; A61P 7/02; A61K 31/444; (13) **B**
A61P 43/00

- (21) 1-2017-02609 (22) 09/12/2015
(86) PCT/JP2015/084573 09/12/2015 (87) WO2016/093285 A1 16/06/2016
(30) 2014-249822 10/12/2014 JP; 2014-263251 25/12/2014 JP; 2015-046150 09/03/2015 JP; 2015-160632 17/08/2015 JP
(45) 25/04/2022 409 (43) 25/09/2017 354A
(73) ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
1-5, Doshomachi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-8526, Japan
(72) TANAKA, Motoyuki (JP); KONDO, Takashi (JP); HIROOKA, Yasuo (JP);
NISHIYAMA, Taihei (JP); HIRAMATSU, Atsushi (JP); KODA, Tomoyuki (JP);
KOUYAMA, Sho (JP).
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

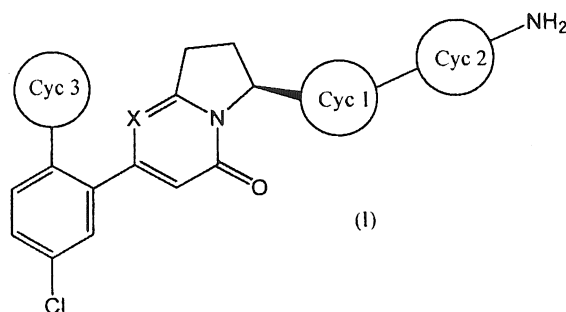
(54) HỢP CHẤT DIHYDROINDOLIZINON, DƯỢC PHẨM VÀ THUỐC ĐỀ PHÒNG NGỪA VÀ/HOẶC ĐIỀU TRỊ BỆNH THUYỀN TẮC HUYẾT KHỐI CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (I) (trong đó tất cả các ký hiệu là như được định nghĩa trong phần mô tả) hoặc muối, solvat, dạng N-oxit hoặc tiền dược chất của nó mà là chất ức chế FXIa hiệu nghiệm. Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm và thuốc đề phòng ngừa và/hoặc điều trị hữu hiệu các bệnh thuyền tắc huyết khối chứa hợp chất này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (I):



(trong đó, tất cả các ký hiệu có cùng định nghĩa như được mô tả sau đây), muối của nó, solvat của nó, N-oxit của nó hoặc tiền dược chất của nó (sau đây còn được gọi tắt là hợp chất theo sáng chế).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Chứng huyết khối và thuyên tắc huyết khối mà là biến chứng của chứng huyết khối (sau đây còn gọi là bệnh thuyên tắc huyết khối) được xếp vào loại có nguy cơ cao cùng với ung thư là nguyên nhân gây ra tử vong ở người trưởng thành, và có các vấn đề nghiêm trọng trong những năm gần đây. Bệnh thuyên tắc huyết khối xảy ra bởi sự tạo thành của cục đông ở vị trí mạch máu tổn thương. Ngoài ra, bệnh thuyên tắc huyết khối xảy ra khi cục đông được giải phóng và được thực hiện bởi dòng máu trong cơ thể vào trong mạch máu khác nơi mà cục đông làm tắc mạch máu ở vị trí khác. Bệnh thuyên tắc huyết khối bao gồm, ví dụ như thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch mà là thuật ngữ chung dùng cho bệnh huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc động mạch phổi, tai biến mạch máu não, đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim, chứng huyết khối động mạch và tĩnh mạch khác và tương tự.

Yếu tố mô được biểu hiện trên thành mạch do tổn thương của mạch máu và tương tự trở thành điểm bắt đầu của con đường đông máu và tạo thành phức với yếu tố đông máu VII mà có trong máu ở một lượng rất nhỏ. Phức này hoạt

hóa yếu tố đông máu IX và yếu tố đông máu X, và yếu tố đông máu X được hoạt hóa chuyển hóa protrombin thành thrombin. Thrombin chuyển hóa fibrinogen thành fibrin và cuối cùng fibrin không tan được tạo thành (giai đoạn đầu). Có giả thiết là thrombin được tạo ra trong quá trình thúc đẩy sự tạo thành của cục đông ở giai đoạn đầu và quan trọng đối với sự cầm máu. Mặt khác, đã có báo cáo là thrombin hoạt hóa yếu tố đông máu XI và gây ra sự bùng nổ sản sinh thrombin qua yếu tố đông máu XI được hoạt hóa (sau đây còn được gọi là FXIa) (giai đoạn mở rộng), mà dẫn đến sự gia tăng các cục đông (xem các tài liệu phi sáng chế 1 đến 3).

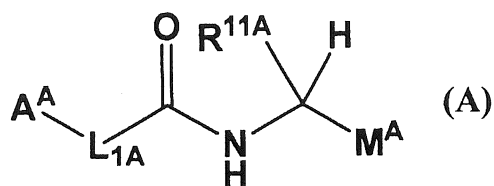
Để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh thuyên tắc huyết khối, thuốc kháng đông tụ thường được sử dụng. Mặc dù các thuốc kháng đông tụ thể hiện các tác dụng kháng huyết khối vượt trội, các biến chứng chảy máu, mà là các tác dụng phụ nghiêm trọng là các vấn đề. Ngoài ra, để không gây ra các biến chứng chảy máu, các liều dùng thuốc bị hạn chế và có khả năng là các thuốc không thể hiện đủ các hoạt tính kháng huyết khối. Dưới các điều kiện như vậy, thuốc để điều trị và/hoặc thuốc để điều trị và/hoặc phòng ngừa chứng huyết khối và thuyên tắc huyết khối có cơ chế hoạt động mới, mà ngăn sự phát triển hoặc sự gia tăng cục đông bệnh lý và không gây ảnh hưởng đến sự hình thành cục đông cầm máu, nếu cần. Là một trong các mục tiêu của thuốc này, FXIa đang được chú ý trong những năm gần đây. Yếu tố đông máu XI là một trong các serin proteaza huyết tương mà có liên quan trong việc điều chỉnh sự đông tụ máu và trở thành FXIa bằng yếu tố đông máu XII được hoạt hóa, thrombin hoặc chính nó. FXIa là một trong các thành phần cấu tạo của con đường đông máu mà còn được gọi là hệ nội sinh hoặc hệ tiếp xúc trong chuỗi phản ứng đông máu truyền thống và hoạt hóa yếu tố đông máu IX bằng cách cắt các liên kết peptit có chọn lọc của Arg-Ala và Arg-Val. Độ an toàn của FXIa được củng cố bằng các quan sát là sự thiếu hụt yếu tố đông máu XI ở người, mà được gọi là hemophilia C, dẫn đến sự xuất huyết nhẹ đến vừa có đặc điểm chủ yếu là sự xuất huyết hậu phẫu hoặc sau chấn thương. Ngoài ra, các tác dụng và độ an toàn cao của FXIa được thể hiện bằng các kết quả thử nghiệm của các mẫu thử chứng huyết khối và xuất huyết mà đã sử dụng chuột thiếu hụt yếu tố đông máu XI và các kết quả thử nghiệm của kháng thể làm trung hòa kháng yếu tố đông máu XI hoặc chất đối mã trong các mẫu chứng huyết khối và xuất huyết thử nghiệm mà sử dụng khỉ hoặc chuột,

ngoài các kết quả quan sát sự thiếu hụt yếu tố đông máu XI ở người (xem tài liệu phi sáng chế 4 đến 8).

Dựa trên các kết quả nêu trên, có kỳ vọng là FXIa là mục tiêu vô cùng hấp dẫn khi không thể hiện tác dụng phụ xuất huyết khi phát triển thuốc kháng huyết khối để điều trị và/hoặc phòng ngừa và chất ức chế FXIa trở thành thuốc kháng huyết khối rất tiềm năng và an toàn để điều trị hoặc phòng ngừa mà không có các tác dụng phụ không mong muốn như xuất huyết.

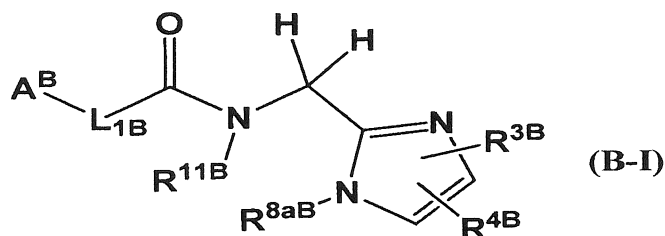
Theo đây, đối với các hợp chất trong lĩnh vực kỹ thuật đã biết so với sáng chế, các hợp chất sau đây được mô tả:

Tài liệu sáng chế 1 mô tả hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (A):

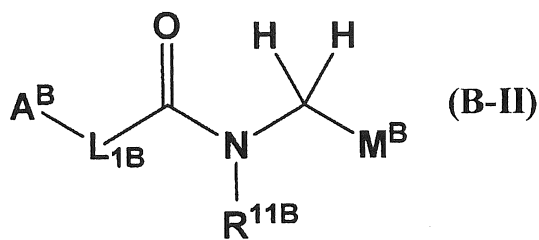


(trong đó, A^A là dị vòng có từ 5 đến 12 cạnh hoặc tương tự; L_{1A} là $-\text{CH}=\text{CH}-$ hoặc tương tự; R^{11A} là benzyl hoặc tương tự; và M^A là imidazolyl hoặc tương tự) hữu ích làm chất ức chế có chọn lọc của FXIa hoặc chất ức chế kép FXIa và kallikrein huyết tương.

Ngoài ra, tài liệu sáng chế 2 mô tả hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (B-I):

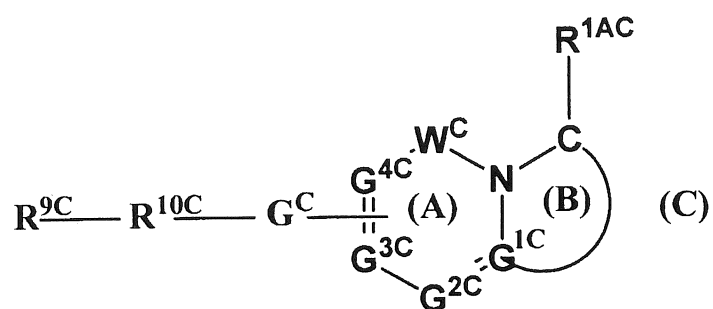


(trong đó, A^B là dị vòng có từ 5 đến 12 cạnh hoặc tương tự; L_{1B} là $-\text{CH}=\text{CH}-$ hoặc tương tự; R^{11B} là benzyl hoặc tương tự; R^{3B} là phenyl hoặc tương tự; R^{4B} là clo hoặc tương tự; R^{8aB} là hydro hoặc tương tự); hoặc công thức chung (B-II):



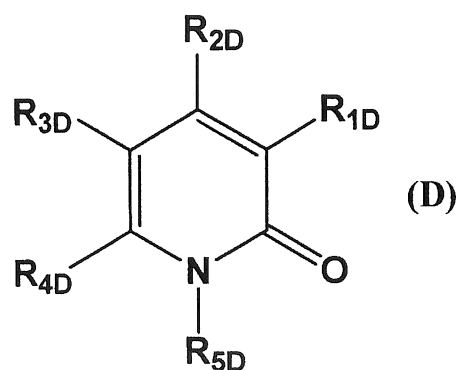
(trong đó, M^B là pyridyl hoặc tương tự; và các ký hiệu còn lại có cùng ý nghĩa như được mô tả nêu trên) ức chế FXIa và/hoặc kallikrein huyết tương.

Ngoài ra, tài liệu sáng chế 3 mô tả hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (C):



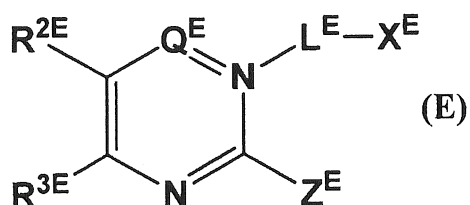
(trong đó, W^C là CO hoặc tương tự; G^C là liên kết trực tiếp hoặc tương tự; mỗi G^{1C} , G^{2C} , G^{3C} và G^{4C} độc lập là C hoặc N hoặc tương tự; R^{9C} là aryl hoặc tương tự; R^{10C} là heteroaryl hoặc tương tự; và R^{1AC} là heteroarylalkyl hoặc tương tự) hữu ích làm chất điều biến secretaza γ . Tuy nhiên, không có báo cáo là hợp chất được thể hiện bằng công thức (C) này có hoạt tính ức chế FXIa.

Hơn nữa, tài liệu sáng chế 4 mô tả hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (D):



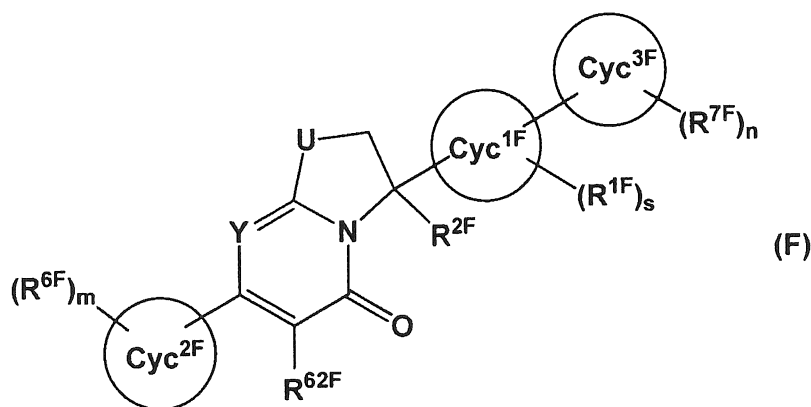
(trong đó, R_{1D} là hydro hoặc tương tự; R_{2D} là aryl hoặc tương tự; R_{3D} là hydro hoặc tương tự; R_{4D} là hydro hoặc tương tự; và R_{5D} là heteroarylalkyl hoặc tương tự) hữu ích làm chất điều biến p38 MAP kinaza.

Ngoài ra, tài liệu sáng chế 5 mô tả hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (E):



(trong đó, L^E là cầu nối cho 0 đến 6 nguyên tử hoặc tương tự; X^E là heteroaryl hoặc tương tự; Z^E là halogen hoặc tương tự; Q^E là CO hoặc tương tự; và mỗi R^{2E} và R^{3E} độc lập là hydro, aryl hoặc tương tự) hữu ích làm chất ức chế dipeptidyl peptidaza.

Hơn nữa, tài liệu sáng chế 6 mô tả hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (F):



(trong đó, Cyc^{1F} là heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh hoặc tương tự, Cyc^{2F} là C5-C10 aryl hoặc tương tự, Cyc^{3F} là C5-C10 aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh hoặc tương tự, U là CH_2 hoặc tương tự, Y là N hoặc $C(R^{5F})$ hoặc tương tự, và R^{6F} là heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh hoặc tương tự) hữu ích làm chất ức chế có chọn lọc FXIa hoặc chất ức chế kép FXIa và kallikrein huyết tương.

Tuy nhiên, không có tài liệu nào cụ thể mô tả hợp chất theo sáng chế.

Danh mục tài liệu

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: WO 2007070826 A

Tài liệu sáng chế 2: WO 2008076805 A

Tài liệu sáng chế 3: WO 2009076337 A

Tài liệu sáng chế 4: WO 2003068230 A

Tài liệu sáng chế 5: EP 1 506 967 A1

Tài liệu sáng chế 6: WO 2013093484 A

Tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: Blood Coagulation and Fibrinolysis, 2006, tập 17, trang 251-257

Tài liệu phi sáng chế 2: Science, 1991, tập 253, trang 909-912

Tài liệu phi sáng chế 3: Blood, 2003, tập 102, trang 953-955

Tài liệu phi sáng chế 4: Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2005, tập 3, trang 695-702

Tài liệu phi sáng chế 5: Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2006, tập 4, trang 1982-1988

Tài liệu phi sáng chế 6: Blood, 2012, tập 119, trang 2401-2408

Tài liệu phi sáng chế 7: Blood, 2009, tập 113, trang 936-944

Tài liệu phi sáng chế 8: Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2006, tập 4, trang 1496-1501

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật cần giải quyết

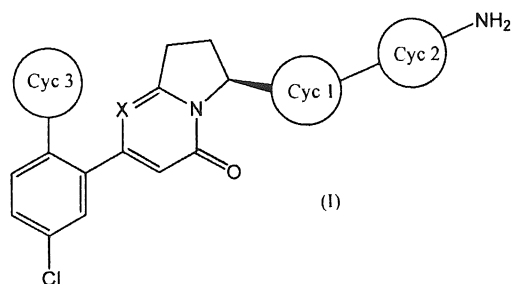
Mục đích của sáng chế là để phát triển hợp chất mà là chất ức chế FXIa tiềm năng, vượt trội về khả năng hấp thụ qua đường miệng và động học trong máu, thể hiện hoạt tính kháng đông tiềm năng trong một chu kỳ thời gian dài sau khi dùng qua đường miệng và có sự khác nhau giữa hoạt tính kháng đông và hoạt tính ức chế CYP.

Cách thức giải quyết vấn đề

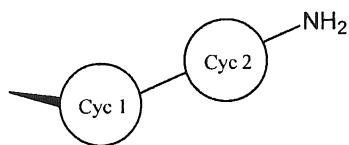
Các tác giả sáng chế đã tiến hành các nghiên cứu chuyên sâu để đạt được mục đích nêu trên. Kết quả là các tác giả sáng chế đã tìm ra hợp chất theo sáng chế có thể đạt được mục đích nêu trên, và hoàn thiện sáng chế.

Theo cách khác, sáng chế đề cập đến các khía cạnh sau đây:

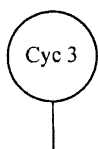
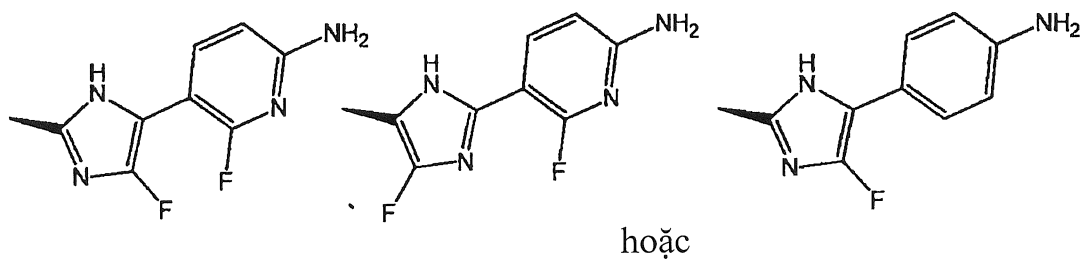
1. Hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (I):



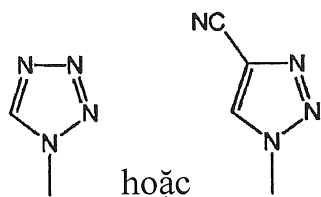
trong đó:



là:



là:



và X là CH hoặc N;

muối của nó, solvat của nó, N-oxit của nó hoặc tiền dược chất của nó.

2. Hợp chất theo mục 1 nêu trên, trong đó hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (I) là (3S)-3-[5-(6-amino-2-fluoro-3-pyridinyl)-4-fluoro-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-cyano-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon, muối của

nó, solvat của nó, N-oxit của nó hoặc tiền dược chất của nó.

3. Hợp chất theo mục 1 nêu trên, trong đó hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (I) là (3S)-3-[2-(6-amino-2-flo-3-pyridinyl)-4-flo-1H-imidazol-5-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon, muối của nó, solvat của nó, N-oxit của nó hoặc tiền dược chất của nó.

4. Hợp chất theo mục 1 nêu trên, trong đó hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (I) là (6S)-6-[2-(6-amino-2-flo-3-pyridinyl)-4-flo-1H-imidazol-5-yl]-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-7,8-dihydropyrol[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on, muối của nó, solvat của nó, N-oxit của nó hoặc tiền dược chất của nó.

5. Hợp chất theo mục 1 nêu trên, trong đó hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (I) là 1-(2-{(3S)-3-[5-(4-aminophenyl)-4-flo-1H-imidazol-2-yl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-7-indolizinyl}-4-clophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitril, muối của nó, solvat của nó, N-oxit của nó hoặc tiền dược chất của nó.

6. Dược phẩm chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 5, muối của nó, solvat của nó, N-oxit của nó hoặc tiền dược chất của nó làm thành phần hoạt tính.

7. Thuốc ức chế FXIa chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 5, muối của nó, solvat của nó, N-oxit của nó hoặc tiền dược chất của nó làm thành phần hoạt tính.

8. Thuốc để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh thuyên tắc huyết khối chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 5, muối của nó, solvat của nó, N-oxit của nó hoặc tiền dược chất của nó làm thành phần hoạt tính.

9. Thuốc theo mục 8 nêu trên, trong đó bệnh thuyên tắc huyết khối là rối loạn thuyên tắc huyết khối động mạch vành, rối loạn thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch vành, rối loạn thuyên tắc huyết khối động mạch não, rối loạn thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch não hoặc rối loạn thuyên tắc huyết khối trong buồng tim hoặc trong sự tuần hoàn máu ngoại vi.

10. Thuốc theo mục 8 hoặc 9 nêu trên, trong đó bệnh thuyên tắc huyết khối là bệnh tim mạch vành, đau thắt ngực không ổn định, hội chứng vành cấp, rung tâm nhĩ, nhồi máu cơ tim, đột tử do thiếu máu cục bộ, thiếu máu tạm thời, tai biến mạch máu não, bệnh động mạch ngoại biên, xơ vữa động mạch, bệnh tắc động mạch ngoại biên, chứng huyết khối tĩnh mạch, thuyên tắc huyết khối tĩnh

mạch, bệnh huyết khối tĩnh mạch sâu, viêm tĩnh mạch huyết khối, thuyên tắc động mạch, chứng huyết khối động mạch vành, chứng huyết khối động mạch não, nghẽn mạch não, nghẽn mạch thận, chứng huyết khối tĩnh mạch cửa, thuyên tắc động mạch phổi, nhồi máu phổi, nghẽn mạch gan, bệnh gây tắc tĩnh mạch gan/hội chứng tắc mạch máu sinusoid, bệnh lý huyết khối vi mạch, chứng đông máu rải rác nội mạch, nhiễm khuẩn huyết, hội chứng suy hô hấp cấp, tổn thương phổi cấp tính, hội chứng kháng thể kháng phospholipid, chứng huyết khối bắt nguồn từ phẫu thuật bắc cầu động mạch vành hoặc chứng huyết khối do việc điều trị mà trong đó máu phôi ra trước bề mặt nhân tạo mà thúc đẩy sự hình thành cục đông.

11. Thuốc theo mục bất kỳ trong số các mục từ 8 đến 10, trong đó bệnh thuyên tắc huyết khối là thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch, đột quỵ do thiếu máu cục bộ, bệnh thuyên tắc huyết khối do việc điều trị mà trong đó máu phôi ra trước bề mặt nhân tạo mà thúc đẩy sự hình thành cục đông, hội chứng vành cấp, bệnh tim mạch vành hoặc bệnh động mạch ngoại biên.

12. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 5, muối của nó, solvat của nó, N-oxit của nó hoặc tiền dược chất của nó để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh thuyên tắc huyết khối.

Hiệu quả của sáng chế

Hợp chất theo sáng chế là chất ức chế FXIa hiệu nghiệm, và vì vậy, là thuốc hữu hiệu để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh thuyên tắc huyết khối.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là đồ thị thể hiện thay đổi nồng độ của hợp chất trong huyết tương của hợp chất được mô tả trong ví dụ 2 (10) khi được cho dùng qua đường miệng ở chuột (1 mg/kg) và mối liên hệ với $APTT \times 2$ trong thử nghiệm in vitro. Trục dọc thể hiện nồng độ của hợp chất trong huyết tương và trục ngang thể hiện thời gian sau khi dùng qua đường miệng.

Fig.2 là đồ thị thể hiện thay đổi nồng độ của hợp chất trong huyết tương của hợp chất được mô tả trong ví dụ 4 (10) khi được cho dùng qua đường miệng ở chuột (1 mg/kg) và mối liên hệ với $APTT \times 2$ trong thử nghiệm in vitro. Trục dọc thể hiện nồng độ của hợp chất trong huyết tương và trục ngang thể hiện thời

gian sau khi dùng qua đường miệng.

Fig.3 là đồ thị thể hiện thay đổi nồng độ của hợp chất trong huyết tương của hợp chất được mô tả trong ví dụ so sánh 2 (3) khi được cho dùng qua đường miệng ở chuột (1 mg/kg) và mối liên hệ với $APTT \times 2$ trong thử nghiệm in vitro. Trục dọc thể hiện nồng độ của hợp chất trong huyết tương và trục ngang thể hiện thời gian sau khi dùng qua đường miệng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết dưới đây.

Theo sáng chế, trừ khi được quy định khác, ký hiệu:



là phân tử thể liên kết với mặt sau của mặt giấy (theo cách khác là hình dạng α), ký hiệu:



là phân tử thể liên kết với mặt trước của mặt giấy (theo cách khác là hình dạng β), và ký hiệu:



là hỗn hợp tùy ý của hình dạng α và hình dạng β là hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Ví dụ, nhóm alkyl bao gồm các nhóm mạch thẳng và nhánh. Ngoài ra, tất cả các chất đồng phân do sự có mặt của cacbon không đối xứng và tương tự (các hình dạng R-, S-, α - và β , đồng phân đối hình và đồng phân phi đối hình, các chất hoạt quang có sự quay quang (các dạng D-, L-, d- và l-), các chất có cực bằng việc tách sắc ký (các chất nhiều và ít cực hơn), các hợp chất ở trạng thái cân bằng (ví dụ, các chất hồ biến do liên kết amit và tương tự), các đồng phân quay, hỗn hợp của chúng theo tỷ lệ bất kỳ và hỗn hợp racemic được bao gồm trong sáng chế.

Hơn nữa, các chất đồng phân quang học theo sáng chế có thể bao gồm,

không chỉ các đồng phân tinh khiết 100% mà còn các cả các đồng phân quang học tinh khiết ít hơn 50%.

Hợp chất theo sáng chế có thể được chuyển hóa thành muối tương ứng bằng phương pháp đã biết. Muối tốt hơn là muối được dụng và tốt hơn nữa là muối tan trong nước. Các ví dụ về muối thích hợp bao gồm muối cộng axit (như muối của axit vô cơ như hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, sulfat, phosphat và nitrat cũng như muối của axit hữu cơ như axetat, lactat, tactrat, benzoat, xitrat, metansulfonat, etansulfonat, benzensulfonat, toluensulfonat, isethionat, glucuronat và gluconat), muối của kim loại kiềm (như kali và natri), muối của kim loại kiềm thổ (như canxi và magie), muối amoni hoặc muối của amin hữu cơ được dụng (như tetrametylamoni, trietylamin, metylamin, dimetylamin, xyclopentylamin, benzylamin, phenetylamin, piperidin, monoetanolamin, dietanolamin, tris(hydroxymetyl)aminometan, lizin, acginin và N-metyl-D-glucamin) và tương tự.

Hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó cũng có thể được chuyển hóa thành solvat. Solvat tốt hơn là có độ tốt thấp và là solvat tan trong nước. Các ví dụ về solvat thích hợp bao gồm solvat của nước và solvat của dung môi trên cơ sở rượu (như solvat của etanol).

N-oxit của hợp chất theo sáng chế là hợp chất thu được bằng sự oxy hóa của nguyên tử nitơ trong hợp chất theo sáng chế. Ngoài ra, N-oxit của hợp chất theo sáng chế có thể được chuyển hóa thêm thành muối kim loại kiềm (kiềm thổ) nêu trên, muối amoni, muối amin hữu cơ hoặc muối cộng axit.

Ngoài ra, tiền dược chất của hợp chất theo sáng chế là hợp chất mà được chuyển hóa thành hợp chất theo sáng chế bằng phản ứng do enzym, axit gastric và tương tự in vivo. Cụ thể là, các ví dụ về tiền dược chất của hợp chất theo sáng chế bao gồm hợp chất thu được bằng cách làm cho nhóm amino của hợp chất theo sáng chế được eicosanoyl hóa, alanyl hóa, pentylaminocarbonyl hóa, (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metoxycarbonyl hóa, tetrahydrofuranyl hóa, pyrrolidylmetyl hóa, pivaloyloxymetyl hóa, axetoxymetyl hóa, tert-butyl hóa và tương tự. Các hợp chất này có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết. Ngoài ra, tiền dược chất của hợp chất theo sáng chế có thể hoặc là hydrat hoặc là phi hydrat. Hơn nữa, tiền dược chất của hợp chất theo sáng chế có thể là hợp chất mà được chuyển hóa thành hợp chất theo sáng chế dưới điều kiện sinh lý

như được mô tả trong tài liệu "Iyakuhin no kaihatsu (Pharmaceutical research and development)", Vol. 7, " Bunshi sekkei (Molecular Design)", trang 163 - 198, Hirokawa-Shoten Ltd., xuất bản năm 1990.

Hơn nữa, mỗi nguyên tử cấu tạo thành hợp chất theo sáng chế cũng có thể được thay thế bằng chất đồng vị (như ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{16}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{77}Br và ^{125}I) và tương tự.

Hợp chất theo sáng chế có thể tạo thành muối đồng tinh thể hoặc đồng kết tinh được dụng. Theo đó, muối đồng tinh thể hoặc đồng kết tinh nghĩa là vật liệu kết tinh mà được cấu tạo thành bởi hai hoặc nhiều loại chất rắn đơn nhất ở nhiệt độ trong phòng mà mỗi loại có các đặc tính vật lý khác nhau (ví dụ, cấu tạo, điểm chảy, nhiệt tổng hợp, đặc tính hút ẩm, độ tan, độ ổn định và tương tự). Muối đồng tinh thể hoặc đồng kết tinh có thể được điều chế bằng phương pháp đồng kết tinh có bản chất đã biết.

Các quy trình điều chế hợp chất theo sáng chế

Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách cải thiện và kết hợp một cách thích hợp các phương pháp được mô tả sau đây, các phương pháp được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế hoặc phương pháp được mô tả trong tài liệu Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999 và tương tự.

Độc tố

Độc tố của hợp chất theo sáng chế là thấp vừa đủ, và hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng một cách an toàn về mặt dược lý.

Ứng dụng cho dược phẩm

Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế FXIa hiệu nghiệm. Theo đó, hợp chất theo sáng chế hữu ích để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh thuyên tắc huyết khối như rối loạn thuyên tắc huyết khối động mạch vành, rối loạn thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch vành, rối loạn thuyên tắc huyết khối động mạch não, rối loạn thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch não và rối loạn thuyên tắc huyết khối trong buồng tim hoặc trong sự tuần hoàn máu ngoại vi.

Các ví dụ về rối loạn thuyên tắc huyết khối động mạch vành bao gồm bệnh tim mạch vành, bệnh cơ tim do thiếu máu cục bộ, hội chứng vành cấp,

chứng huyết khối động mạch vành, các biến chứng thiếu máu cục bộ của đau thắt ngực không ổn định và nhồi máu cơ tim không có sóng Q, nhồi máu cơ tim cấp tính với ST chênh lên và/hoặc ST không chênh lên mà được chăm sóc y tế hoặc liên quan đến sự can thiệp mạch vành qua da, đau thắt ngực như đau thắt ngực ổn định (do vận động), đau thắt ngực biến thể, đau thắt ngực không ổn định, nhồi máu cơ tim (như nhồi máu cơ tim nguyên phát và nhồi máu cơ tim tái phát), nhồi máu cơ tim cấp tính, sự tái truyền tắc và hẹp mạch máu sau khi phẫu thuật bắc cầu động mạch vành, sự tái truyền tắc và chứng hẹp sau khi nong tạo hình lòng mạch qua da, đặt stent mạch vành/tim và sau liệu pháp tan huyết khối động mạch vành, đột tử do thiếu máu cục bộ và tương tự.

Các ví dụ về bệnh truyền tắc huyết khối tĩnh mạch tim bao gồm bệnh huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và/hoặc truyền tắc động mạch phổi (PE) trong đại phẫu tổng quát, phẫu thuật bụng, chỉnh hình thay khớp, chỉnh hình thay thế khớp gối, phẫu thuật gãy xương hông, gãy nhiều xương, đa chấn thương, thương tổn do chấn thương, tổn thương tủy sống, tổn thương do bỏng hoặc lúc bắt đầu đơn vị hồi sức tích cực, DVT và/hoặc PE ở người bệnh mắc các bệnh cấp tính với các hoạt động thể lực giới hạn đáng kể, DVT và/hoặc PE ở người bệnh đang hóa trị ung thư, DVT và/hoặc PE ở người bệnh mắc tai biến mạch máu não, DVT có triệu chứng hoặc không có triệu chứng bệnh bất kể sự có mặt/không có mặt của PE và tương tự.

Các ví dụ về rối loạn truyền tắc huyết khối động mạch não bao gồm tai biến mạch máu não, đột quỵ do thiếu máu cục bộ, giai đoạn cấp tính của nhồi máu não, tai biến mạch máu não ở người bệnh mắc rung tâm nhĩ không do van tim hoặc rung tâm nhĩ do van tim, chứng huyết khối động mạch não, nhồi máu não, thiếu máu tạm thời (TIA), nhồi máu ổ khuyết, nhồi máu não do truyền tắc não, truyền tắc động mạch não, chứng huyết khối não, bệnh mạch não, nhồi máu não không có triệu chứng bệnh, sa sút trí tuệ não mạch và tương tự.

Các ví dụ về rối loạn truyền tắc huyết khối tĩnh mạch não bao gồm chứng huyết khối tĩnh mạch trong sọ, nghẽn mạch não, chứng huyết khối não, chứng huyết khối tĩnh mạch não, chứng huyết khối xoang tĩnh mạch hộp sọ, chứng huyết khối xoang hang và tương tự.

Các ví dụ về bệnh truyền tắc huyết khối trong buồng tim hoặc trong tuần hoàn ngoại vi bao gồm chứng huyết khối tĩnh mạch, truyền tắc huyết khối tĩnh

mạch cục bộ, thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tái phát, viêm tĩnh mạch huyết khối, rung tâm nhĩ không do van tim và do van tim, nghẽn mạch do tim, chứng đông máu rải rác nội mạch (DIC), nhiễm khuẩn huyết, hội chứng suy hô hấp cấp (ARDS), tổn thương phổi cấp tính (ALI), phổi tắc nghẽn mạn tính, hội chứng kháng thể kháng phospholipid, nghẽn mạch gan, bệnh gây tắc tĩnh mạch gan (VOD), nghẽn mạch thận, chứng huyết khối tĩnh mạch thận, thuyên tắc động mạch thận, hội chứng hư thận dai dẳng do bệnh màng thận hoặc viêm thận tiểu cầu gây cứng khu trú, chứng huyết khối tĩnh mạch lách, thuyên tắc động mạch mạc treo tràng trên, chứng huyết khối tĩnh mạch cửa, thuyên tắc tĩnh mạch võng mạc, xơ vữa động mạch, chứng huyết khối, bệnh tắc động mạch ngoại biên (PAOD), bệnh động mạch ngoại biên, thuyên tắc động mạch, đái tháo đường và hội chứng chuyển hóa cũng như dị tật của chúng, chứng huyết khối do việc điều trị mà trong đó máu phơi ra trước bề mặt nhân tạo (như thiết bị cấy dưới da, thiết bị y tế, ống thông đường tiểu, stent, van tim nhân tạo và thiết bị thẩm tách máu) mà thúc đẩy sự hình thành cục đông và tương tự.

Các ví dụ ưu tiên về bệnh thuyên tắc huyết khối bao gồm bệnh tim mạch vành, đau thắt ngực không ổn định, hội chứng vành cấp, rung tâm nhĩ, nhồi máu cơ tim (như nhồi máu cơ tim nguyên phát và nhồi máu cơ tim tái phát), đột tử do thiếu máu cục bộ, thiếu máu tạm thời, tai biến mạch máu não, bệnh động mạch ngoại biên, xơ vữa động mạch, bệnh tắc động mạch ngoại biên, chứng huyết khối tĩnh mạch, thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch, bệnh huyết khối tĩnh mạch sâu, viêm tĩnh mạch huyết khối, thuyên tắc động mạch, chứng huyết khối động mạch vành, chứng huyết khối động mạch não, nghẽn mạch não, nghẽn mạch thận, chứng huyết khối tĩnh mạch cửa, thuyên tắc động mạch phổi, nhồi máu phổi, nghẽn mạch gan, bệnh gây tắc tĩnh mạch gan (VOD)/hội chứng tắc mạch máu sinusoid (SOS), bệnh lý huyết khối vi mạch (TMA), chứng đông máu rải rác nội mạch (DIC), nhiễm khuẩn huyết, hội chứng suy hô hấp cấp (ARDS), tổn thương phổi cấp tính (ALI), hội chứng kháng thể kháng phospholipid, chứng huyết khối do phẫu thuật bắc cầu động mạch vành, chứng huyết khối do việc điều trị mà trong đó máu phơi ra trước bề mặt nhân tạo (như thiết bị cấy dưới da, thiết bị y tế, ống thông đường tiểu, stent, van tim nhân tạo và thiết bị thẩm tách máu) mà thúc đẩy sự hình thành cục đông và tương tự.

Theo sáng chế, rung tâm nhĩ, xơ vữa động mạch hoặc nhiễm khuẩn huyết

bao gồm bệnh thuyên tắc huyết khối do rung tâm nhĩ, xơ vữa động mạch hoặc nhiễm khuẩn huyết.

Các ví dụ ưu tiên hơn về bệnh thuyên tắc huyết khối bao gồm thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE), đột quỵ do thiếu máu cục bộ, bệnh thuyên tắc huyết khối do việc điều trị mà trong đó máu phổi ra trước bề mặt nhân tạo mà thúc đẩy sự hình thành cục đông, hội chứng vành cấp, bệnh tim mạch vành, bệnh động mạch ngoại biên và tương tự.

Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) bao gồm bệnh huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT), thuyên tắc động mạch phổi (PE) và thuyên tắc động mạch phổi mà liên quan đến bệnh huyết khối tĩnh mạch sâu. Việc phòng ngừa và/hoặc điều trị VTE bao gồm sự ức chế khởi phát của VTE ở người bệnh đang được phẫu thuật chỉnh hình chi dưới (như chỉnh hình thay toàn bộ khớp gối, thay toàn bộ khớp háng và phẫu thuật gãy khớp háng), sự ức chế khởi phát của DVT và/hoặc PE ở người bệnh mắc bệnh cấp tính với hoạt động thể lực cực kỳ giới hạn, sự ức chế khởi phát trong khi phẫu thuật và/hoặc sau khi phẫu thuật của VTE ở người bệnh đang được phẫu thuật bụng và sự ức chế khởi phát của DVT và/hoặc PE ở người bệnh đang được hóa trị ung thư.

Việc phòng ngừa và/hoặc điều trị đột quỵ do thiếu máu cục bộ bao gồm sự ức chế khởi phát của đột quỵ do thiếu máu cục bộ và sự nghẽn mạch toàn thân ở người bệnh mắc rung tâm nhĩ không do van tim, sự ức chế khởi phát của tai biến mạch máu não tái phát và sự nghẽn mạch toàn thân ở người bệnh mắc bệnh đột quỵ do nghẽn mạch có nguồn gốc chưa xác định (ESUS), sự ức chế khởi phát của đột quỵ do thiếu máu cục bộ và sự nghẽn mạch toàn thân ở người bệnh mắc rung tâm nhĩ đi kèm với hội chứng vành cấp (ACS), sự ức chế khởi phát của đột quỵ do thiếu máu cục bộ và sự nghẽn mạch toàn thân ở người bệnh mắc rung tâm nhĩ và bệnh thận mạn tính (CKD) hoặc bệnh thận giai đoạn cuối và sự ức chế sự tái phát của đột quỵ do thiếu máu cục bộ (ngoại trừ nghẽn mạch do tim).

Việc phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh thuyên tắc huyết khối do việc điều trị mà trong đó máu phổi ra trước bề mặt nhân tạo mà thúc đẩy sự hình thành cục đông bao gồm việc phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh thuyên tắc huyết khối ở người bệnh đang được thay thế bộ phận giả, việc phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh thuyên tắc huyết khối ở người bệnh mà việc lắp thiết bị hỗ trợ tâm thất như

thiết bị hỗ trợ tâm thất có thể cấy vào, thiết bị hỗ trợ tâm thất loại thay thế toàn bộ, thiết bị hỗ trợ tâm thất dưới da và thiết bị hỗ trợ tâm thất ngoài thân thể và việc phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh truyền tắc huyết khối ở người bệnh với stent động mạch vành giữ lưu.

Việc phòng ngừa và/hoặc điều trị hội chứng vành cấp (ACS), bệnh tim mạch vành hoặc bệnh động mạch ngoại biên bao gồm sự ức chế biến cố tim mạch ở người bệnh mắc hội chứng vành cấp (ACS), sự ức chế biến cố tim mạch ở người bệnh mắc bệnh tim mạch vành hoặc bệnh động mạch ngoại biên và sự ức chế biến cố tim mạch ở người bệnh mắc bệnh đái tháo đường với nguy cơ tim mạch cao (tốt hơn nữa là ở người bệnh mắc đái tháo đường typ 2).

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế kallikrein huyết tương, và vì vậy hữu ích để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh liên quan đến kallikrein huyết tương.

Các ví dụ về bệnh liên quan đến kallikrein huyết tương bao gồm bệnh võng mạc, bệnh võng mạc do đái tháo đường, bệnh võng mạc do cao huyết áp, bệnh võng mạc tăng sinh và không tăng sinh, bệnh thoái hóa điểm vàng do lão hóa (AMD), rối loạn liên quan đến việc phòng ngừa và/hoặc điều trị khối tụ máu hoặc độ thấm thấu mạch tăng, bệnh liên quan đến chứng phù, phù mạch di truyền (HAE), phù điểm vàng của võng mạc do đái tháo đường (DME), phù điểm vàng của võng mạc có ý nghĩa lâm sàng (CSME), phù điểm vàng của võng mạc dạng bong (CME), phù võng mạc, phù do thần kinh đệm, phù não, phù bạch huyết, phù mạch, chấn thương sọ não, đột quỵ chảy máu não, xuất huyết não, phình động mạch não, dị dạng động tĩnh mạch, tổn thương tủy sống, chứng thiếu máu cục bộ- tổn thương tái tưới máu, chứng thiếu máu cục bộ, chứng thiếu máu não cục bộ, đau, rối loạn đi kèm với các yếu tố viêm, viêm não, đa xơ cứng, bệnh ngứa, viêm khớp, bệnh viêm ruột, bệnh thống phong, bệnh vẩy nến, bệnh liên quan đến sự hoạt hóa của các tế bào hình sao, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, xơ cứng teo cơ một bên, bệnh Creutzfeldt-Jakob, chứng động kinh, tăng huyết áp vô căn, tăng huyết áp do đái tháo đường hoặc mỡ máu cao, suy thận, suy thận mạn tính, suy tim, bệnh đạm niệu, mất máu trong khi phẫu thuật và tương tự.

Các ví dụ ưu tiên về bệnh liên quan đến kallikrein huyết tương bao gồm bệnh liên quan đến chứng phù, phù mạch di truyền, phù hoàng điểm, phù não,

bệnh vớng mạc, sự hình thành phù do chứng thiếu máu cục bộ- tổn thương tái tưới máu cũng như sự mất máu trong khi phẫu thuật như phẫu thuật ghép tim phổi nhân tạo và mạch vành nhân tạo.

Nếu hợp chất theo sáng chế được dùng làm dược phẩm thì hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng không chỉ ở dạng đơn chất mà còn ở dạng thuốc kết hợp bằng cách kết hợp với (các) thành phần hoạt tính khác ví dụ như (các) thuốc và tương tự mà được liệt kê dưới đây nhằm mục đích ví dụ như:

- (1) bổ sung và/hoặc gia tăng các hiệu quả phòng ngừa, điều trị và/hoặc làm giảm các triệu chứng,
- (2) sự cải thiện động học hoặc sự hấp phụ, và sự giảm liều dùng, và/hoặc
- (3) sự giảm các tác dụng phụ.

Nếu hợp chất theo sáng chế được sử dụng để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh truyền tắc huyết khối, các ví dụ về (các) thuốc kết hợp mà được sử dụng trong hỗn hợp với hợp chất theo sáng chế bao gồm thuốc kháng đông, thuốc kháng đông cầu vón lại, thuốc làm tan huyết khối, thuốc phân hủy fibrin, thuốc ức chế serin proteaza, thuốc ức chế elastaza, steroid, hỗn hợp của chúng và tương tự.

Các ví dụ về thuốc kháng đông bao gồm thuốc ức chế thrombin, thuốc hoạt hóa kháng thrombin III, thuốc hoạt hóa heparin đồng yếu tố II, các thuốc ức chế FXIa khác, thuốc ức chế huyết tương và/hoặc kallikrein trong mô, thuốc ức chế thuốc ức chế hoạt hóa plasminogen (PAI-1), thuốc ức chế thuốc ức chế phân hủy fibrin có thể hoạt hóa thrombin (TAFI), thuốc ức chế yếu tố VIIa, thuốc ức chế yếu tố VIIIa, thuốc ức chế yếu tố IXa, thuốc ức chế yếu tố Xa, thuốc ức chế yếu tố XIIa, hỗn hợp của chúng và tương tự.

Các ví dụ về thuốc kháng đông cầu vón lại bao gồm chất chặn GPII/IIIa, chất đối kháng thụ thể hoạt hóa proteaza (PAR-1), chất đối kháng PAR-4, chất ức chế phosphodiesteraza III, các chất ức chế phosphodiesteraza khác, chất đối kháng P2X1, chất đối kháng thụ thể P2Y1, chất đối kháng P2Y12, chất đối kháng thụ thể thromboxan, thuốc ức chế thromboxan A2 synthetaza, thuốc ức chế xyclooxygenaza-1, thuốc ức chế phospholipaza D1, thuốc ức chế phospholipaza D2, thuốc ức chế phospholipaza D, chất đối kháng glycoprotein VI (GPVI), chất đối kháng glycoprotein Ib (GPIB), chất đối kháng GAS6, aspirin, hỗn hợp của chúng và tương tự.

Tốt hơn là thuốc kết hợp là thuốc kháng đông cầu vón lại.

Các ví dụ ưu tiên về thuốc kháng đông cầu vón lại bao gồm clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, cangrelor, elinogrel, cilostazol, sarpogrelate, iloprost, beraprost, limaprost và/hoặc aspirin, hỗn hợp của chúng và tương tự.

Tốt hơn là thuốc kết hợp là warfarin, heparin chưa cắt phân đoạn, heparin trọng lượng phân tử thấp, enoxaparin, dalteparin, bemiparin, tinzaparin, natri semuloparin (AVE-5026), danaparoid, pentasaccarit tổng hợp, fondaparinux, hirudin, disulfatohirudin, lepirudin, bivalirudin, desirudin, argatroban, aspirin, ibuprofen, naproxen, sulindac, indomethacin, mefenamate, droxicam, diclofenac, sulfinpyrazon, piroxicam, ticlopidin, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, cangrelor, elinogrel, cilostazol, sarpogrelate, iloprost, beraprost, limaprost, tirofiban, eptifibatide, abciximab, melagatran, ximelagatran, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, darexaban, betrixaban, TAK-442, chất hoạt hóa mô plasminogen, chất hoạt hóa mô plasminogen được cải biến, anistreplaza, urokinaza, streptokinaza, gabexate, gabexate mesilat, nafamostat, sivelestat, sivelestat natri hydrat, alvelestat (AZD-9668), ZD-8321/0892, ICI-200880, elafin người (tiprelestat), elafin, α 1-antitrypsin (A1AT), cortisone, betamethasone, dexamethasone, hydrocortisone, methylprednisolone, prednisolone, triamcinolone hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác, các ví dụ về thuốc kết hợp theo sáng chế bao gồm chất mở kênh kali, chất chặn kênh kali, chất chặn kênh canxi, thuốc ức chế chất trao đổi ion natri-hydro, thuốc chống loạn nhịp tim, thuốc chống chứng xơ cứng động mạch, thuốc kháng đông, thuốc kháng đông cầu vón lại, thuốc kháng huyết khối, thuốc làm tan huyết khối, chất đối kháng fibrinogen, thuốc lợi tiểu chống tăng huyết áp, thuốc ức chế ATPaza, chất đối kháng thụ thể corticoid khoáng, thuốc ức chế phosphodiesteraza, thuốc chống bệnh đái tháo đường, thuốc ức chế proteaza, thuốc ức chế elastaza, thuốc kháng viêm, chất chống oxy hóa, thuốc điều chỉnh quá trình hình thành mạch, thuốc để điều trị chứng loãng xương, liệu pháp điều trị thay thế hoocmon, thuốc điều chỉnh hoocmon thụ thể, thuốc tránh thai dùng qua đường miệng, thuốc chống béo phì, thuốc chống trầm cảm, thuốc chống lo âu, thuốc chống loạn thần kinh, thuốc tăng sinh nội mạc, thuốc kháng khối u, thuốc chống loét và chống trào ngược dạ dày-thực quản, thuốc hoocmon tăng trưởng và/hoặc hoocmon tăng trưởng secretagogue, thuốc bắt chước

thyroid, thuốc chống lây nhiễm, thuốc chống virus, thuốc chống vi trùng, thuốc trị nấm, thuốc để điều trị tăng cholesterol máu/rối loạn mỡ máu và liệu pháp điều trị để cải thiện đánh giá về chuyển hóa lipid máu trong cơ thể (lipid profile), thuốc tiền thích nghi với chứng thiếu máu cục bộ được tái tạo và/hoặc thuốc điều trị vùng cơ tim choáng váng, hỗn hợp của chúng và tương tự.

Theo một phương án khác, các ví dụ về thuốc kết hợp theo sáng chế còn bao gồm thuốc chống loạn nhịp tim, thuốc chống tăng huyết áp, thuốc kháng đông, thuốc kháng đông cầu vón lại, thuốc làm tan huyết khối, thuốc phân hủy fibrin, chất chẹn kênh canxi, chất chẹn kênh kali, thuốc làm giảm cholesterol/lipid, thuốc ức chế serin proteaza, thuốc ức chế elastaza, thuốc kháng viêm, hỗn hợp của chúng và tương tự.

Các ví dụ về thuốc chống loạn nhịp tim bao gồm thuốc ức chế IKur, thuốc ức chế elastaza, thuốc ức chế serin proteaza, steroid và tương tự.

Các ví dụ về thuốc chống tăng huyết áp bao gồm thuốc ức chế ACE, chất đối kháng thụ thể AT-1, chất đối kháng thụ thể β gây tiết adrenali, chất đối kháng thụ thể ETA, chất đối kháng thụ thể kép ETA/AT-1, vasopeptidaza và tương tự.

Theo phương án ưu tiên, các ví dụ về thuốc kết hợp theo sáng chế bao gồm thuốc kháng đông cầu vón lại và hỗn hợp của chúng.

Thuốc kết hợp của hợp chất theo sáng chế với (các) thuốc khác được mô tả nêu trên có thể được sử dụng ở dạng thuốc phức hợp mà trong đó cả hai thành phần được pha trộn hoặc có thể được dùng ở dạng các chế phẩm riêng biệt theo cùng đường dùng hoặc các đường dùng khác nhau. Nếu các chế phẩm riêng được dùng thì các chế phẩm này không cần thiết phải được dùng đồng thời, tuy nhiên nếu cần, mỗi chế phẩm có thể được dùng với sự chênh lệch thời gian. Ngoài ra, trong trường hợp dùng với sự chênh lệch thời gian, trình tự sử dụng không bị giới hạn cụ thể, tuy nhiên có thể được điều chỉnh một cách thích hợp miễn là có thể được điều chỉnh một cách thích hợp để cải thiện hiệu quả thuốc mong muốn.

Liều dùng (các) thuốc khác được mô tả nêu trên mà được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế có thể được làm tăng hoặc giảm một cách thích hợp dựa trên liều dùng được sử dụng trong lâm sàng của (các) thuốc hoặc thuốc tương tự chúng. Ngoài ra, tỷ lệ được pha trộn của hợp chất theo sáng chế và

(các) thuốc khác có thể được điều chỉnh một cách thích hợp bằng cách xem xét độ tuổi và trọng lượng cơ thể của đối tượng dùng, phương pháp dùng, khoảng thời gian dùng, bệnh đích, triệu chứng và tương tự. Khoảng từ 0,01 đến 100 phần trọng lượng (các) thuốc khác có thể được kết hợp với 1 phần trọng lượng của hợp chất theo sáng chế. Hai hoặc nhiều loại thuốc khác có thể được sử dụng. Ngoài ra, các ví dụ về các thuốc khác bao gồm không chỉ các loại được liệt kê nêu trên mà còn các loại thuốc có cùng cơ chế hoạt động như các loại được liệt kê nêu trên. (Các) thuốc có cùng cơ chế hoạt động như các loại được liệt kê nêu trên bao gồm không chỉ các loại mà đã được tìm ra đến thời điểm này mà còn cả các loại sẽ được tìm ra trong tương lai.

Hợp chất theo sáng chế thường được dùng cho toàn thân hoặc khu trú, ở dạng chế phẩm dùng đường miệng hoặc chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa. Các ví dụ về chế phẩm dùng qua đường miệng bao gồm chế phẩm lỏng dùng đường miệng (như cốm ngọt, xiro, thuốc lỏng được dụng, hỗn dịch và nhũ tương), chế phẩm rắn dùng qua đường miệng (như viên nén (bao gồm viên nén dùng dưới lưỡi và viên nén gây rã dùng qua đường miệng), viên tròn, viên nang (bao gồm viên nang cứng, viên nang mềm, viên nang gelatin và vi nang), thuốc dạng bột, hạt và viên ngậm) và tương tự. Các ví dụ về chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm chế phẩm lỏng (như chế phẩm tiêm (như chế phẩm tiêm qua thủy tinh thể, chế phẩm tiêm dưới da, chế phẩm tiêm qua tĩnh mạch, chế phẩm tiêm qua cơ, chế phẩm tiêm qua màng bụng và chế phẩm để truyền nhỏ giọt), thuốc nhỏ mắt (như thuốc nước nhỏ mắt (như dung dịch nước dùng cho mắt, hỗn dịch nước dùng cho mắt, thuốc nhỏ mắt loại nhót và thuốc nhỏ mắt loại hòa tan) và thuốc nhỏ mắt không chứa nước (như dung dịch dùng cho mắt không chứa nước và hỗn dịch dùng cho mắt không chứa nước))), chế phẩm dùng ngoài (như thuốc mỡ (như thuốc mỡ dùng cho mắt)), thuốc nhỏ tai và tương tự. Chế phẩm được mô tả nêu trên có thể là chế phẩm giải phóng kéo dài như chế phẩm giải phóng trực tiếp và chế phẩm giải phóng kéo dài. Chế phẩm được mô tả nêu trên có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết, ví dụ bằng phương pháp được mô tả trong Dược điển thư của Nhật Bản hoặc tương tự.

Chế phẩm lỏng dùng qua đường miệng làm chế phẩm dùng đường miệng được điều chế, ví dụ bằng cách hòa tan, tạo hỗn dịch hoặc nhũ hóa thành phần hoạt tính trong chất pha loãng thường được dùng (như nước tinh chế, etanol và

chất lỏng hỗn hợp của chúng). Ngoài ra, chế phẩm lỏng có thể còn chứa chất làm ướt, chất tạo hỗn dịch, chất nhũ hóa, chất tạo ngọt, chất tạo hương vị, chất thơm, chất bảo quản, chất đệm và tương tự.

Chế phẩm rắn dùng qua đường miệng làm chế phẩm dùng đường miệng được điều chế, ví dụ bằng cách trộn thành phần hoạt tính với tá dược (như lactoza, manitol, glucoza, xenluloza vi tinh thể và tinh bột), chất bám dính (như hydroxypropyl xenluloza, polyvinylpyrrolidon và magie aluminometasilicat), chất gây rã (như canxi xenluloza glycolat), chất bôi trơn (như magie stearat), chất làm ổn định, chất hòa tan (như axit glutamic và axit aspartic) và tương tự bằng quy trình thường dùng. Ngoài ra, nếu cần, thành phần hoạt tính có thể được bao bằng chất phủ (như đường mềm trắng, gelatin, hydroxypropyl xenluloza và hydroxypropyl metylxenluloza phtalat) hoặc có thể được bao bằng hai hoặc nhiều lớp.

Chế phẩm dùng ngoài làm chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa được điều chế bằng phương pháp đã biết hoặc theo cách pha chế thường được sử dụng. Ví dụ, thuốc mỡ được bào chế bằng cách nghiền thành bột hoặc nấu chảy thành phần hoạt tính trong chất nền. Chất nền thuốc mỡ được chọn từ các loại đã biết và các loại mà thường được sử dụng. Ví dụ, một loại được chọn từ các loại sau đây được sử dụng hoặc hai hoặc nhiều loại được chọn từ các loại sau đây được sử dụng bằng cách trộn cùng nhau: axit béo cao hoặc este của axit béo cao (như axit adipic, axit myristic, axit palmitic, axit stearic, axit oleic, adipat, myristat, palmitat, stearat và oleat), chất sáp (như sáp ong, sáp cá voi và xeresin), chất hoạt động bề mặt (như este phosphoric của polyoxyetylen alkyl), rượu bậc cao (như xetanol, rượu stearyl và rượu cetostearyl), dầu silicon (như dimetyl polysiloxan), hydrocarbon (như mỡ khoáng ưa nước, mỡ khoáng trắng, mỡ lỏng cừu được tinh chế và parafin lỏng), glycol (như etylen glycol, dietylen glycol, propylen glycol, polyetylen glycol và macrogol), dầu thực vật (như dầu thầu dầu, dầu oliu, dầu vừng và dầu thông), dầu động vật (như dầu lông chồn, dầu lòng đỏ trứng, dầu squalane và dầu gan cá), nước, chất thúc đẩy hấp thụ và thuốc để cải thiện chứng phát ban trên da. Ngoài ra, chất tạo độ ẩm, chất bảo quản, chất hòa tan, chất chống oxy hóa, chất tạo hương và tương tự có thể được bao gồm.

Chế phẩm tiêm dùng làm chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm

dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương và chế phẩm tiêm dạng rắn mà được sử dụng lúc dùng bằng cách hòa tan hoặc tạo hỗn dịch trong dung môi. Chế phẩm tiêm được sử dụng, ví dụ bằng cách hòa tan, tạo hỗn dịch hoặc nhũ hóa thành phần hoạt tính trong dung môi. Các ví dụ về dung môi được sử dụng bao gồm nước cất để tiêm, nước muối, dầu thực vật, rượu như propylen glycol, polyetylen glycol và etanol và tương tự cũng như hỗn hợp của chúng. Ngoài ra, chế phẩm tiêm có thể chứa chất làm ổn định, chất hòa tan (như axit glutamic, axit aspartic và polysorbat 80 (nhãn hiệu đã được đăng ký)), chất tạo hỗn dịch, chất nhũ hóa, chất giảm đau, chất đệm, chất bảo quản và tương tự. Chế phẩm tiêm được mô tả nêu trên được điều chế bằng cách được khử trùng ở quy trình cuối cùng hoặc bằng phương pháp thao tác vô trùng. Ngoài ra, chế phẩm tiêm được mô tả nêu trên cũng có thể được sử dụng bằng cách điều chế chế phẩm rắn vô trùng, ví dụ chế phẩm được làm khô lạnh, và hòa tan chế phẩm rắn vô trùng trong nước cất được khử trùng hoặc vô trùng để tiêm hoặc dung môi khác trước khi dùng chế phẩm.

Để sử dụng hợp chất theo sáng chế hoặc thuốc hỗn hợp của hợp chất theo sáng chế với (các) thuốc khác nhằm mục đích nêu trên, hợp chất theo sáng chế hoặc thuốc hỗn hợp của hợp chất theo sáng chế với (các) thành phần khác thường được dùng toàn thân hoặc khu trú, ở dạng chế phẩm dùng đường miệng hoặc chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa. Liều dùng thay đổi phụ thuộc vào độ tuổi, trọng lượng cơ thể, triệu chứng, hiệu quả điều trị, phương pháp dùng, thời gian điều trị và tương tự. Tuy nhiên, thông thường, liều dùng cho mỗi người trưởng thành là từ 1ng đến 1.000mg mỗi lần sử dụng, từ một đến vài lần dùng qua đường miệng mỗi ngày hoặc liều dùng cho người trưởng thành là nằm trong khoảng từ 0,1ng đến 10mg mỗi lần dùng, từ một đến vài lần dùng ngoài đường tiêu hóa mỗi ngày. Ngoài ra, liều dùng được dùng tiếp tục qua tĩnh mạch trong một khoảng thời gian trong khoảng từ 1 đến 24 giờ mỗi ngày. Tất nhiên là liều dùng thay đổi phụ thuộc vào nhiều yếu tố như được mô tả nêu trên, và vì vậy có một số trường hợp mà trong đó liều dùng dưới đây là liều dùng được mô tả nêu trên là đủ và có các trường hợp khác mà trong đó cần việc dùng liều dùng vượt quá khoảng được mô tả nêu trên.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết bằng cách viện dẫn đến các ví dụ dưới đây, tuy nhiên sáng chế không bị giới hạn bởi các ví dụ này.

Liên quan đến phương pháp tách sắc ký hoặc TLC, dung môi trong đầu ngoặc tương ứng với dung môi rửa giải hoặc dung môi khai triển được dùng và tỷ lệ được biểu hiện bằng tỷ lệ thể tích.

Liên quan đến NMR, dung môi trong ngoặc tương ứng với dung môi được dùng trong việc đo lường.

Tên hợp chất được sử dụng trong bản mô tả sáng chế được chỉ ra bằng cách sử dụng chương trình máy tính ACD/Name (nhãn hiệu đã đăng ký) của Advanced Chemistry Development mà thường gọi tên hợp chất theo danh pháp IUPAC hoặc bằng cách gọi tên theo danh pháp IUPAC.

Thời gian đo, các dung môi và các điều kiện cột được sử dụng cho các phân tích LC/MS trong các ví dụ sau đây được thể hiện dưới đây. Trong khi đó thì t_R nghĩa là thời gian lưu.

Điều kiện a. cột YMC-Triart C18, 2,0mm x 30mm, 1,9 μ m; nhiệt độ cột 30°C; pha động (Chất lỏng A) dung dịch nước axit trifloaxetic 0,1% và (Chất lỏng B) dung dịch axit trifloaxetic-axetonitril 0,1%; lưu lượng 1,0mL/phút; thời gian phân tích 1,5 phút; gradien: 0 phút (Chất lỏng A/Chất lỏng B = 95/5), 0,1 phút (Chất lỏng A/Chất lỏng B = 95/5), 1,2 phút (Chất lỏng A/Chất lỏng B = 5/95), 1,4 phút (Chất lỏng A/Chất lỏng B = 5/95), 1,41 phút (Chất lỏng A/Chất lỏng B = 95/5), 1,5 phút (Chất lỏng A/Chất lỏng B = 95/5)

Điều kiện b. cột Waters ACQUITY UPLC (nhãn hiệu đã được đăng ký) BEH C18, 2,1mm x 30mm, 1,7 μ m; nhiệt độ cột 40°C; pha động (Chất lỏng A) dung dịch nước axit focmic 0,1% và (Chất lỏng B) dung dịch axit focmic-axetonitril 0,1%; lưu lượng 1,0mL/phút; thời gian phân tích 1,5 phút; gradien: 0 phút (Chất lỏng A/Chất lỏng B = 95/5), 0,1 phút (Chất lỏng A/Chất lỏng B = 95/5), 1,2 phút (Chất lỏng A/Chất lỏng B = 5/95), 1,4 phút (Chất lỏng A/Chất lỏng B = 5/95), 1,41 phút (Chất lỏng A/Chất lỏng B = 95/5), 1,5 phút (Chất lỏng A/Chất lỏng B = 95/5).

Ví dụ thử nghiệm

Ví dụ 1 (1): 2-metyl-2-propanyl (6-flo-5-iodo-2-pyridinyl)carbammat

Dung dịch axetonitril (150mL) chứa 6-flo-5-iodopyridin-2-amin (17g)

được thêm di-tert-butyl dicacbonat (17,14g) và 4-dimethylaminopyridin (0,87g), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hơn nữa, hỗn hợp này được thêm di-tert-butyl dicacbonat (7,8g), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng thêm 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được thêm dung dịch nước amoni clorua bão hòa và etyl axetat, và các chất không tan được loại bỏ. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và sau đó được cô. Phần cặn được tinh chế bằng hai loại cột sắc ký (etyl axetat : hexan = 0 : 100 đến 25 : 75), (aminosilica, etyl axetat : hexan = 10 : 90 đến 50 : 50) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (9,2g) có đặc tính vật lý như sau.

TLC: R_f 0,69 (etyl axetat : hexan = 25 : 75).

Ví dụ 1 (2): 2-metyl-2-propanyl [5-(1-etoxyvinyl)-6-flo-2-pyridinyl]carbamit

Dung dịch N,N-dimetylformamit (200mL) chứa hợp chất (40g) được điều chế trong ví dụ 1 (1) được thêm tributyl(1-etoxyetenyl)thiếc (50g). Hỗn hợp này được khử khí bằng agon, và hỗn hợp này được thêm

tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (3,24g), và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải với etyl axetat (200mL), và được rót vào dung dịch nước kali florua 1M (500mL). Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút, và sau đó, được lọc qua Celite (nhãn hiệu đã được đăng ký), và dịch lọc được chiết với etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô, và sau đó được cô. Phần cặn được tinh chế bằng cột sắc ký (aminosilica, etyl axetat : hexan = 3 : 97 đến 5 : 95) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (34,4g) có các đặc tính vật lý sau đây.

LC/MS t_R 1,15 phút: MS (ES⁺) m/z 227 [M-CH₂C(CH₃)₂+H] (Điều kiện a).

Ví dụ 1 (3): 2-metyl-2-propanyl [5-(bromoaxetyl)-6-flo-2-pyridinyl]carbamit

Hợp chất (34,4g) được điều chế trong ví dụ 1 (2) được hòa tan trong tetrahydrofuran (150mL) và nước (50mL), và hỗn hợp này được thêm N-bromosuccinimit (21,7g) dưới điều kiện làm mát bằng đá. Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút dưới điều kiện làm mát bằng đá, và sau đó, được rửa giải với etyl axetat, và được rửa hai lần bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và sau đó được cô. Phần cặn được tinh chế bằng cột sắc ký (etyl axetat : hexan = 10 : 90 đến 30 : 70) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (27,58g) có đặc tính vật lý như sau.

TLC: R_f 0,26 (etyl axetat : hexan = 10 : 90).

Ví dụ 1 (4): 2-metyl-2-propanyl [5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indoliziny]-1H-imidazol-5-yl)-6-flo-2-pyridinyl]carbammat

Dung dịch N-metylpyrrolidon (200mL) chứa axit (3S)-7-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-carboxylic (được mô tả trong ví dụ 9 của tài liệu sáng chế 6) (27,58g) và hợp chất (25,68g) được điều chế trong ví dụ 1 (3) được thêm N,N-diisopropyletylamin (26,7mL) dưới điều kiện làm mát bằng đá. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, và sau đó, hỗn hợp phản ứng được rửa giải với etyl axetat (200mL) và được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa (500mL). Lớp nước được chiết với etyl axetat, và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (500mL) và nước muối bão hòa (500mL), được làm khô, và sau đó, được cô. Phần cặn được hòa tan trong toluen (500mL) và axit axetic băng (50mL), và hỗn hợp này được thêm amoni axetat (59,4g), và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm, được rửa giải với etyl axetat, và được rửa bằng dung dịch nước kali cacbonat bão hòa (500mL). Lớp nước được chiết với etyl axetat, và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô, và sau đó, được cô. Phần cặn được tinh chế bằng cột sắc ký (etyl axetat : hexan = 50 : 50 đến 100 : 0) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (33,5g) có các đặc tính vật lý sau đây.

LC/MS t_R 0,84 phút: MS (ES⁺) m/z 590 (M+H) (Điều kiện a).

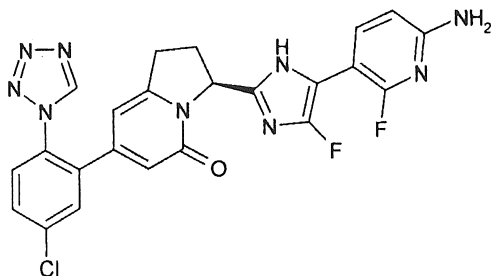
Ví dụ 1 (5): 2-metyl-2-propanyl [5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indoliziny]-4-flo-1H-imidazol-5-yl)-6-flo-2-pyridinyl]carbammat

Hợp chất (350mg) được điều chế trong ví dụ 1 (4) được hòa tan trong tetrahydrofuran (1,2mL) và axetonitril (3,6mL), và hỗn hợp này được thêm pyridin (0,14mL), và hỗn hợp được thêm 1-clometyl-4-flo-1,4-diazoniabixyclo[2.2.2]octan bis(tetrafloroborat) (315mg) ở -18°C, và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải với etyl axetat, và dung dịch nước natri sulfit được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy. Nước được thêm vào hỗn hợp này, và hỗn hợp được cho tham gia quy trình tách chất lỏng, và lớp nước được chiết với etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp, và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng axit clohydric, dung dịch nước natri bicacbonat

bảo hòa và nước muối bão hòa, được làm khô, và sau đó, được cô. Phần cặn được tinh chế bằng cột sắc ký (etyl axetat : hexan = 30 : 70 đến 100 : 0) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (138mg) có đặc tính vật lý như sau.

TLC: R_f 0,51 (etyl axetat : hexan = 80 : 20).

Ví dụ 1 (6): (3S)-3-[5-(6-amino-2-fluor-3-pyridinyl)-4-fluoro-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon



Dung dịch 1,4-dioxan (100mL) chứa hợp chất (12,2g) được điều chế trong ví dụ 1 (5) được thêm axit clohydric đậm đặc (5mL), và hỗn hợp này được khuấy ở 40°C trong 1 giờ. Bổ sung thêm axit clohydric đậm đặc (5mL), và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ và 30 phút, và sau đó, hỗn hợp này được cô. Phần cặn được rửa giải với etyl axetat, và được rửa bằng dung dịch nước natri cacbonat bão hòa. Lớp nước được chiết với 17% metanol/etyl axetat, và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô, và sau đó, được cô. Phần cặn được tinh chế bằng cột sắc ký (metanol : etyl axetat = 5 : 95 đến 10 : 90) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (8,27g) có các đặc tính vật lý sau đây.

TLC: R_f 0,48 (etyl axetat);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 9,34 (s, 1H), 7,76 - 7,62 (m, 4H), 6,45 (dd, 1H), 6,13 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,71 (d, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,42 (m, 1H).

Ví dụ 2 (1): 6-Flo-5-iodo-2-pyridinamin

N-iodosucxinimit (56,5g) được thêm thành nhiều phần (3 phần) vào dung dịch N,N-dimetylformamit (200mL) chứa 6-flo-2-pyridinamin (25,6g) dưới điều kiện làm mát bằng đá. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, và sau đó, chất lỏng phản ứng được thêm nước máy (0,5L). Hỗn hợp này được chiết ba lần với etyl axetat/hexan (1/1, 300mL), và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước axit sunfuro bão hòa (0,5L), dung dịch nước natri cacbonat

bão hòa (0,5L, hai lần), nước máy (0,5L) và nước muối bão hòa (0,5L), được làm khô, và sau đó được cô. Phần cặn thu được được thêm hexan/etyl axetat (3/1, 150mL), và bột nhão được rửa ở nhiệt độ trong phòng, và được lọc. Chất rắn thu được được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (36,7g) có đặc tính vật lý như sau.

TLC: R_f 0,56 (etyl axetat : hexan = 1 : 2).

Ví dụ 2 (2): Bis(2-metyl-2-propanyl) (6-flo-5-iodo-2-pyridinyl)imidodicacbonat

Dung dịch axetonitril (300mL) chứa hợp chất (36,7g) được điều chế trong ví dụ 2 (1) và 4-dimetylaminopyridin (0,9g) được thêm dung dịch axetonitril (100mL) chứa di-tert-butyl dicacbonat (74,0g), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được cô, và phần cặn thu được được hòa tan trong etyl axetat (500mL), và hỗn hợp này được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa (400mL), và lớp nước được chiết với etyl axetat (200mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô, và sau đó, được cô. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat : hexan = 5 : 95 đến 10 : 90) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (45,06g) có các đặc tính vật lý sau đây.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,14 (t, 1H), 7,03 (dd, 1H), 1,47 (s, 18H).

Ví dụ 2 (3): 2-metyl-2-propanyl (5-xyano-6-flo-2-pyridinyl)carbammat

Dung dịch 1-metyl-2-pyrrolidinon (60mL) chứa hợp chất (9,1g) được điều chế trong ví dụ 2 (2), kẽm (II) xyanua (7,32g) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (1,2g) được khử khí dưới áp suất giảm. Dưới sự chiếu xạ bằng vi sóng, hỗn hợp này được khuấy ở 130°C trong 1 giờ, và sau đó được để nguội. Dung dịch phản ứng được rửa giải với etyl axetat (100mL), và sau đó, được lọc qua Celite để loại bỏ các chất không tan, và các chất không tan được rửa bằng etyl axetat (50mL). Dịch lọc được cho tham gia quy trình tách chất lỏng, và lớp nước được chiết lại với etyl axetat (100mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô, và sau đó, được cô. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat : hexan = 5 : 95 đến 80 : 20) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,1g) có đặc tính vật lý như sau.

TLC: R_f 0,25 (etyl axetat : hexan = 10 : 90).

Ví dụ 2 (4): 2-metyl-2-propanyl [6-flo-5-(N-hydroxycarbamimidoyl)-2-pyridinyl]carbammat

Dung dịch etanol (40mL) chứa hợp chất (1,56g) được điều chế trong ví dụ 2 (3) và hydroxylamin hydroclorua (0,91g) được thêm N,N-diisopropyletylamin (2,84mL), và hỗn hợp này được khuấy ở 40°C qua đêm. Dung dịch phản ứng được cô, và phần cặn thu được được hòa tan trong etyl axetat (50mL). Hỗn hợp này được thêm nước máy (50mL) để rửa, và sau đó, lớp hữu cơ được làm khô, và sau đó, được cô để tạo ra hợp chất thô nêu ở đề mục (1,93g) có các đặc tính vật lý sau đây.

LC/MS t_R 0,60 phút; MS (ES+) m/z 271 (M+H) (Điều kiện a).

Ví dụ 2 (5): 2-metyl-2-propanyl (5-carbamimidoyl-6-flo-2-pyridinyl)carbammat axetat

Dung dịch axit axetic (10mL) chứa hợp chất (1,93g) được điều chế trong ví dụ 2 (4) được thêm axetic anhydrit (0,75mL), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Chất lỏng phản ứng được thêm paladi (II) hydroxit (20%, 250mg), và hỗn hợp này được khuấy dưới khí hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Chất lỏng phản ứng được lọc qua Celite, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô nêu ở đề mục (2,99g) có các đặc tính vật lý sau đây.

LC/MS t_R 0,59 phút; MS (ES+) m/z 255 (M+H) (Điều kiện a).

Ví dụ 2 (6): 2-metyl-2-propanyl (5-carbamimidoyl-6-flo-2-pyridinyl)carbammat hydroclorua

Dung dịch metanol (10mL) chứa hợp chất (2,6g) được điều chế trong ví dụ 2 (5) được thêm dung dịch 10% hydro clorua/metanol (6,5mL), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Chất lỏng phản ứng được thêm toluen, và hỗn hợp này được cô để tạo ra hợp chất thô nêu ở đề mục (2,63g) có các đặc tính vật lý sau đây.

LC/MS t_R 0,58 phút; MS (ES+) m/z 255 (M+H) (Điều kiện a).

Ví dụ 2 (7): (3S)-3-(cloaxetyl)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Dung dịch diclometan (15mL) chứa axit (3S)-7-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-carboxylic (được mô tả trong ví dụ 9 của tài liệu sáng chế 6) (3,0g) được thêm 1-clo-N,N,2-trimetyl-1-propen-1-amin (1,33mL) dưới điều kiện làm mát bằng đá, và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 40 phút. Hỗn hợp này được thêm

trimethylsilyldiazometan (dung dịch hexan 2M, 8,4mL), và sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở 0°C thêm 1 giờ. Hỗn hợp này được thêm axit clohydric đậm đặc (0,87mL) dưới điều kiện làm mát bằng đá, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Chất lỏng phản ứng này được thêm nước máy (50mL), và hỗn hợp được chiết hai lần với diclometan (50mL). Lớp hữu cơ được làm khô, và sau đó được cô, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat : hexan = 40 : 60 đến 100 : 0) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,32g) có các đặc tính vật lý sau đây.

LC/MS t_R 0,80 phút; MS (ES+) m/z 390 (M+H) (Điều kiện a).

Ví dụ 2 (8): 2-metyl-2-propanyl [5-(5-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)]phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyll}-1H-imidazol-2-yl)-6-flo-2-pyridinyl]carbammat

Dung dịch axetonitril (50mL) chứa hợp chất (1,5g) được điều chế trong ví dụ 2 (6) và hợp chất (1,0g) được điều chế trong ví dụ 2 (7) được thêm kali cacbonat (0,70g), và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 17 giờ. Dung dịch phản ứng này được rửa giải với etyl axetat (100mL), và sau đó, dung dịch này được rửa bằng nước máy (100mL) và nước muối bão hòa (200mL), được làm khô, và sau đó được cô. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat : hexan = 50 : 50 đến 100 : 0, sau đó bằng metanol : etyl axetat = 5 : 95) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,11g) có các đặc tính vật lý sau đây.

LC/MS t_R 0,81 phút; MS (ES+) m/z 590 (M+H) (Điều kiện a).

Ví dụ 2 (9): 2-metyl-2-propanyl [5-(5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)]phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyll}-4-flo-1H-imidazol-2-yl)-6-flo-2-pyridinyl]carbammat và 2-metyl-2-propanyl [5-(5-{(3R)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)]phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyll}-4-flo-1H-imidazol-2-yl)-6-flo-2-pyridinyl]carbammat

Hỗn dịch chứa hợp chất (264mg) được điều chế trong ví dụ 2 (8) và natri cacbonat (118mg) trong axetonitril (10mL)/tetrahydrofuran (5mL) được thêm 1-clometyl-4-flo-1,4-diazoniabixyclo[2.2.2]octan bis(tetrafloroborat) (selectfluor (nhãn hiệu đã được đăng ký)) (95mg), và hỗn hợp này được khuấy dưới điều kiện làm mát trong bể đá/nước muối trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được rửa giải với etyl axetat (20mL), và dung dịch này được thêm dung dịch nước natri sulfit (40mL). Lớp nước được chiết hai lần với etyl axetat (50mL), và các lớp

hữu cơ kết hợp được làm khô, và sau đó được cô. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (aminosilica, etyl axetat : hexan = 50 : 50 đến 100 : 0, sau đó bằng metanol : etyl axetat = 5 : 95) để tạo ra hỗn hợp (71,2mg) của hợp chất cấu dạng S và hợp chất cấu dạng R của ví dụ 2 (9). Hỗn hợp thu được (20mg) được tinh chế bằng quy trình phân giải quang học (DAICEL, cột CHIRALFLASH (nhãn hiệu đã được đăng ký) IC, (kích cỡ hạt: 20 μ m; chiều dài cột: 100 x 30mm I.D.), lưu lượng: 24mL/phút; nhiệt độ cột: nhiệt độ trong phòng; pha động (A): axetonitril; pha động (B): metanol; đẳng dòng (pha động (A) : pha động (B) = 90 : 10), 20 phút; thiết bị dò: UV Yamazen *UV-254W UV-Detector*) để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục (hợp chất cấu dạng S của ví dụ 2 (9): 7,9mg, và hợp chất cấu dạng R của ví dụ 2 (9): 7,7mg). Trong khi đó thì nếu quy trình phân giải quang học được thực hiện dưới các điều kiện nêu trên thì thời gian lưu của các hợp chất nêu ở đề mục tương ứng là 13 phút (hợp chất cấu dạng S của ví dụ 2 (9)) và 9,5 phút (hợp chất cấu dạng R của ví dụ 2 (9)).

Các đặc tính vật lý của mỗi trong số các hợp chất nêu ở đề mục khi được phân tích dưới các điều kiện sắc ký chất lỏng trong ngoặc dưới đây được thể hiện dưới đây.

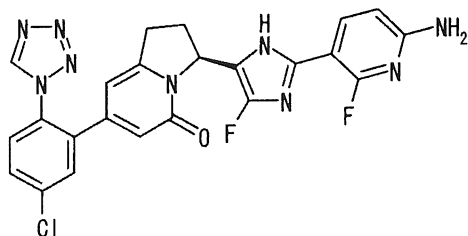
Hợp chất cấu dạng S của ví dụ 2 (9):

LC_{TR} 10,4 phút (cột: DAICEL CHIRALPAK (nhãn hiệu đã được đăng ký) IC 5 μ m 4,6mm x 250mm, pha động: axetonitril/metanol = 90/10, lưu lượng: 1,0mL/phút).

Hợp chất cấu dạng R của ví dụ 2 (9):

LC_{TR} 7,95 phút (cột: DAICEL CHIRALPAK (nhãn hiệu đã được đăng ký) IC 5 μ m 4,6mm x 250mm, pha động: axetonitril/metanol = 90/10, lưu lượng: 1,0mL/phút).

Ví dụ 2 (10): (3S)-3-[2-(6-amino-2-fluoro-3-pyridinyl)-4-fluoro-1H-imidazol-5-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon



Hỗn dịch ethyl axetat (6mL) chứa hợp chất cấu dạng S (436mg) của ví dụ 2 (9) được thêm axit clohydric đậm đặc (2mL), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được hòa tan lại trong tetrahydrofuran (10mL). Dung dịch này được thêm dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (20mL), và hỗn hợp này được chiết với ethyl axetat (20mL, hai lần). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô, và sau đó được cô. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (aminosilica, metanol : ethyl axetat = 0 : 100 đến 5 : 95) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (321mg) có các đặc tính vật lý sau đây. Ngoài ra, cấu hình tuyệt đối của hợp chất này được xác định bằng tinh thể học tia X mà sử dụng tinh thể đơn của phức của hợp chất theo sáng chế và FXIa.

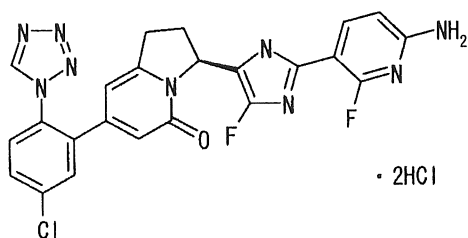
TLC: R_f 0,60 (metanol : ethyl axetat = 5 : 95);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 9,31 (s, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,74 - 7,65 (m, 3H), 6,44 (dd, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,83 (dd, 1H), 3,39 - 3,06 (m, 2H), 2,62 - 2,48 (m, 2H);

LC t_R 22,5 phút (cột DAICEL CHIRALPAK (nhãn hiệu đã được đăng ký) IC 5μm 4,6mm × 250mm, pha động: hexan/ethyl axetat = 30/70, lưu lượng: 1,0mL/phút);

[α]_D²⁵ = +44,1° (CH₃OH, c = 1,00).

Ví dụ 2 (11): (3S)-3-[2-(6-amino-2-fluor-3-pyridinyl)-4-fluor-1H-imidazol-5-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon dihydroclorua



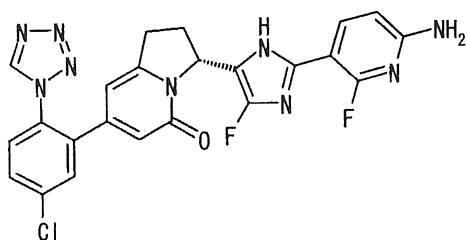
Dung dịch diclometan (4mL) chứa hợp chất cấu dạng S (43mg) của ví dụ 2 (9) được thêm axit trifloaxetic (1mL), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 70 phút. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được cho tham gia quy trình tinh chế cắt phân đoạn bằng sắc ký chất lỏng hiệu năng cao (pha động B (0,1% axit trifloaxetic/axetonitril) : pha động A (dung dịch nước axit trifloaxetic 0,1%) = 5 : 95 đến 95 : 5). Sản phẩm thu được

được hòa tan lại trong etyl axetat, và hỗn hợp này được thêm lượng dư dung dịch axit clohydric/etyl axetat 4M, và hỗn hợp này được cô và được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (28mg) có các đặc tính vật lý sau đây.

LC/MS t_R 0,83 phút; MS (ES⁺) m/z 508 (M+H) (Điều kiện a);

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ 11,7 (brs, 1H), 9,64 (s, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,79 (brs, 2H), 7,75 (brs, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,69 (d, 1H), 3,23 - 2,96 (m, 2H), 2,58 - 2,22 (m, 2H).

Ví dụ 2 (12): (3R)-3-[2-(6-amino-2-fluor-3-pyridinyl)-4-fluor-1H-imidazol-5-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon



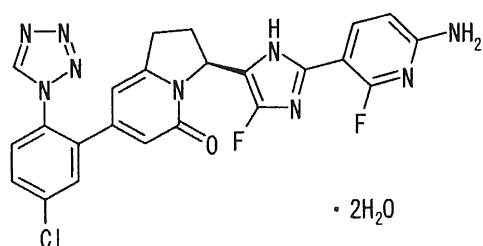
Quy trình tương tự như trong ví dụ 2 (10) được thực hiện bằng cách sử dụng hợp chất cấu dạng R của ví dụ 2 (9) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục có các đặc tính vật lý sau đây.

¹H-NMR (CD₃OD): δ 9,31 (s, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,74 - 7,65 (m, 3H), 6,44 (dd, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,83 (dd, 1H), 3,39 - 3,06 (m, 2H), 2,62 - 2,48 (m, 2H);

LC t_R 13,6 phút (cột DAICEL CHIRALPAK (nhãn hiệu đã được đăng ký) IC 5 μ m 4,6mm $\times$ 250mm, pha động: hexan/etyl axetat = 30/70, lưu lượng: 1,0mL/phút);

$[\alpha]^{23}_D = -39,6^\circ$ (CH₃OH, c = 1,00).

Ví dụ 2 (13): (3S)-3-[2-(6-amino-2-fluor-3-pyridinyl)-4-fluor-1H-imidazol-5-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon dihydrat

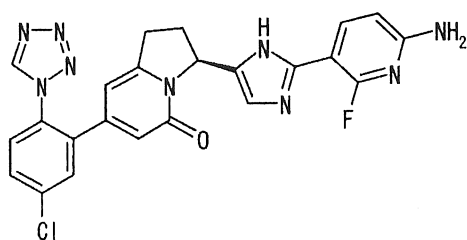


Hợp chất (100mg) của ví dụ 2 (10) được hòa tan trong axetonitril (1,0mL) và nước (0,018mL) bằng cách gia nhiệt ở 75°C, và sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở 40°C trong 2 giờ, và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và thu được kết tủa được tạo ra bằng cách lọc, và được làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (76mg).

¹H-NMR (CD₃OD): δ 9,31 (s, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,74 - 7,65 (m, 3H), 6,44 (dd, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,83 (dd, 1H), 3,39 - 3,06 (m, 2H), 2,62 - 2,48 (m, 2H);

LC/MS t_R 0,82 phút; MS (ES⁺) m/z 508 (M+H) (Điều kiện a).

Ví dụ so sánh 2 (1): (3S)-3-[2-(6-amino-2-flo-3-pyridinyl)-1H-imidazol-5-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon



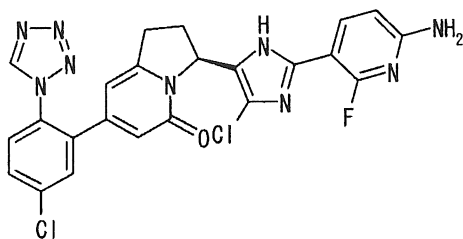
Hợp chất được điều chế trong ví dụ 2 (8) được cho tham gia quy trình phân giải quang học, và quy trình tương tự như trong ví dụ 2 (10) được thực hiện để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ so sánh 2 (2): 2-metyl-2-propanyl[5-(4-clo-5-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-2-yl)-6-flo-2-pyridinyl]carbammat

Dung dịch THF (28mL) chứa hợp chất (1,47g) được điều chế trong ví dụ 2 (8) được làm mát đến 0°C, và dung dịch này được thêm 1,3-diclo-5,5-dimethylhydantoin (491mg), và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được thêm dung dịch nước natri sulfit để làm thoái biến chất phản ứng, và hỗn hợp này được thêm nước, và hỗn hợp được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước, dung dịch nước natri hydroxit 1M và nước muối bão hòa, được làm khô qua natri sulfat khan, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat : hexan = 70 : 30 đến 100 : 0) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,10g).

Ví dụ so sánh 2 (3): (3S)-3-[2-(6-amino-2-flo-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-5-

yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

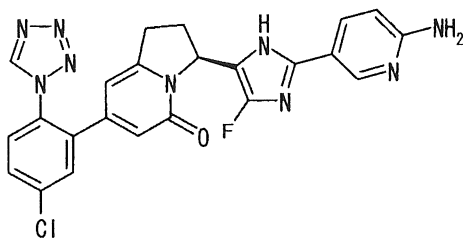


Hợp chất được điều chế trong ví dụ so sánh 2 (2) được cho tham gia quy trình phân giải quang học, và quy trình tương tự như trong ví dụ 2 (10) được thực hiện để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ so sánh 2 (4): Bis(2-metyl-2-propanyl) (5-carbamimidoyl-2-pyridinyl)imitdicacbonat hydroclorua

Quy trình tương tự như trong ví dụ 2 (2) → ví dụ 2 (4) → ví dụ 2 (5) → ví dụ 2 (6) được thực hiện bằng cách sử dụng 6-aminonicotinonitril thay vì hợp chất được điều chế trong ví dụ 2 (1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ so sánh 2 (5): (3S)-3-[2-(6-amino-3-pyridinyl)-4-fluor-1H-imidazol-5-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon



Quy trình tương tự như trong ví dụ 2 (8) → ví dụ 2 (9) → ví dụ 2 (10) được thực hiện bằng cách sử dụng hợp chất được điều chế trong ví dụ 2 (7) và hợp chất được điều chế trong ví dụ so sánh 2 (4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 3 (1): (6S)-6-(cloaxetyl)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-7,8-dihydropyrol[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on

Quy trình tương tự như trong ví dụ 2 (7) được thực hiện bằng cách sử dụng axit (6S)-2-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4H,6H,7H,8H-pyrol[1,2-a]pyrimidin-6-carboxylic (được mô tả trong ví dụ 336 của tài liệu sáng chế 6) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục có các đặc tính vật lý

sau đây.

LC/MS t_R 0,75 phút; MS (ES+) m/z 391 (M+H) (Điều kiện a).

Ví dụ 3 (2): 2-metyl-2-propanyl [5-(5-{2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)]phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrol[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-2-yl)-6-flo-2-pyridinyl]carbamát

Quy trình tương tự như trong ví dụ 2 (8) được thực hiện bằng cách sử dụng hợp chất được điều chế trong ví dụ 2 (6) và hợp chất của ví dụ 3 (1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục có các đặc tính vật lý sau đây.

LC/MS t_R 0,79 phút; MS (ES+) m/z 591 (M+H) (Điều kiện a).

Ví dụ 3 (3): 2-metyl-2-propanyl [5-(5-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)]phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrol[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-4-flo-1H-imidazol-2-yl)-6-flo-2-pyridinyl]carbamát và 2-metyl-2-propanyl [5-(5-{(6R)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)]phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrol[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-4-flo-1H-imidazol-2-yl)-6-flo-2-pyridinyl]carbamát

Quy trình tương tự như trong ví dụ 2 (9) được thực hiện bằng cách sử dụng hợp chất được điều chế trong ví dụ 3 (2) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục có các đặc tính vật lý sau đây. Trong khi đó thì nếu sự phân giải quang học (DAICEL, cột CHIRALFLASH (nhãn hiệu đã được đăng ký) IC, (kích cỡ hạt: 20 μ m; chiều dài cột: 100 x 30mm I.D.), lưu lượng: 24mL/phút; nhiệt độ cột: nhiệt độ trong phòng; pha động: axetonitril; thiết bị dò: UV Yamazen *UV-254W* UV-Detector) được thực hiện thì thời gian lưu của các hợp chất nêu ở đề mục tương ứng là 13,7 phút (hợp chất cấu dạng S của ví dụ 3 (3)) và 8,1 phút (hợp chất cấu dạng R của ví dụ 3 (3)).

Các đặc tính vật lý của mỗi trong số các hợp chất nêu ở đề mục khi được phân tích dưới các điều kiện sắc ký chất lỏng trong ngoặc dưới đây được thể hiện dưới đây.

Hợp chất cấu dạng S của ví dụ 3 (3):

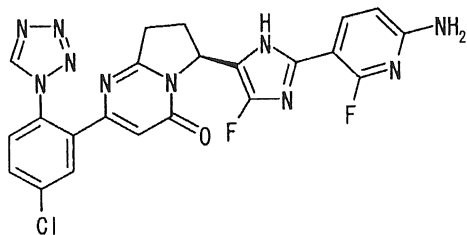
LC t_R 4,15 phút (cột DAICEL CHIRALPAK (nhãn hiệu đã được đăng ký) IC 3 μ m 4,6mm x 250mm, pha động: metanol, lưu lượng: 1,0mL/phút).

Hợp chất cấu dạng R của ví dụ 3 (3):

LC t_R 3,75 phút (cột DAICEL CHIRALPAK (nhãn hiệu đã được đăng ký) IC 3 μ m 4,6mm x 250mm, pha động: metanol, lưu lượng: 1,0mL/phút).

Ví dụ 3 (4): (6S)-6-[2-(6-amino-2-flo-3-pyridinyl)-4-flo-1H-imidazol-5-yl]-2-[5-

clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-7,8-dihydropyrido[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on



Quy trình tương tự như trong ví dụ 2 (10) được thực hiện bằng cách sử dụng hợp chất cấu dạng S của ví dụ 3 (3) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục có các đặc tính vật lý sau đây.

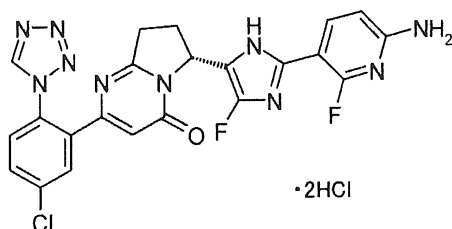
TLC: R_f 0,65 (metanol : etyl axetat = 5 : 95);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 9,40 (s, 1H), 7,95 - 7,86 (m, 2H), 7,76 (dd, 1H), 7,68 (d, 1H), 6,44 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,78 (dd, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,62 (m, 1H) 2,41 (m, 1H);

LC t_R 4,23 phút (cột DAICEL CHIRALPAK (nhãn hiệu đã được đăng ký) IC 3μm 4,6mm × 250mm, pha động: metanol, lưu lượng: 1,0mL/phút);

[α]_D²⁵ = +74,6° (CH₃OH, c = 1,00).

Ví dụ 3 (5): (6R)-6-[2-(6-amino-2-fluoropyridin-3-yl)-4-fluoro-1H-imidazol-5-yl]-2-[5-(clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)-7,8-dihydropyrido[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on dihydroclorua



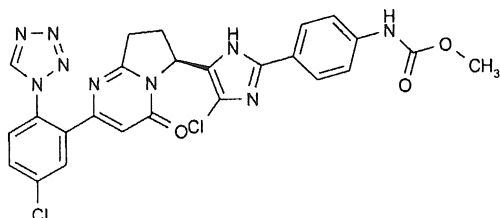
Quy trình tương tự như trong ví dụ 2 (11) được thực hiện bằng cách sử dụng hợp chất cấu dạng R của ví dụ 3 (3) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục có các đặc tính vật lý sau đây.

¹H-NMR (CD₃OD): δ 9,44 (s, 1H), 7,95 - 7,85 (m, 2H), 7,78 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 6,50 (dd, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,80 (dd, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,72 (m, 1H) 2,43 (m, 1H);

LC t_R 4,63 phút (cột DAICEL CHIRALPAK (nhãn hiệu đã được đăng ký) IC

3 μ m 4,6mm $\times$ 250mm, pha động: metanol, lưu lượng: 1,0mL/phút).

Ví dụ so sánh 3 (1): metyl[4-(4-clo-5-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrol[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-2-yl)phenyl]carbamát



Hợp chất thu được bằng cách thực hiện quy trình tương tự như trong ví dụ 2 (8) đến ví dụ so sánh 2 (2) bằng cách sử dụng hợp chất được tổng hợp trong ví dụ 3 (1) và hợp chất được mô tả trong ví dụ 237 của tài liệu sáng chế 6 được cho tham gia quy trình phân giải quang học để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 4 (1): etyl (3S)-7-(2-azido-5-clophenyl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizincarboxylat

Dung dịch axetonitril (15mL) chứa etyl (3S)-7-(2-amino-5-clophenyl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-carboxylat (được mô tả trong ví dụ 7 của tài liệu sáng chế 6) (2,0g) được thêm trimethylsilyl azit (1,39g) và amyl nitrit (1,41g) cùng với điều kiện làm mát (0°C). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và sau đó được cô. Phần cặn được tinh chế bằng cột sắc ký (etyl axetat : hexan = 10 : 90 đến 100 : 0) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,89g) có đặc tính vật lý như sau.

TLC: R_f 0,75 (metanol : etyl axetat = 5 : 95).

Ví dụ 4 (2): etyl (3S)-7-[2-(4-carbamoyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-clophenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizincarboxylat

Dung dịch N,N-dimetylformamit (45mL) chứa hợp chất (15,0g) được điều chế trong ví dụ 4 (1) được thêm propiolamit (3,18g), (R)-3,4-dihydroxy-5-((S)-1,2-dihydroxyetyl)furan-2(5H)-on (1,47g) và đồng (II) sulfat (0,33g). Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 10 phút, và sau đó hỗn hợp này được thêm nước. Thu được chất kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước, và sau đó được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (17,5g) có các đặc tính vật lý sau đây.

LC/MS t_R 0,69 phút: MS (ES⁺) m/z 428 (M+H) (Điều kiện b).

Ví dụ 4 (3): axit (3S)-7-[2-(4-carbamoyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-clophenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizincarboxylic

Dung dịch 1,4-dioxan (10mL) chứa hợp chất (100mg) được điều chế trong ví dụ 4 (2) được thêm axit clohydric 5M (5mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 5 giờ, và sau đó hỗn hợp này được thêm dung dịch nước natri hydroxit 5M (5mL) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp này được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô, và sau đó được cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (61,7mg) có các đặc tính vật lý sau đây.

LC/MS t_R 0,60 phút: MS (ES⁺) m/z 400 (M+H) (Điều kiện b).

Ví dụ 4 (4): 2-[4-({[(2-metyl-2-propanyl)oxy]carbonyl}amino)phenyl]-2-oxoetyl (3S)-7-[2-(4-carbamoyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-clophenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizincarboxylat

Dung dịch N,N-dimetylformamit (61mL) chứa hợp chất (6,10g) được điều chế trong ví dụ 4 (3) được thêm tert-butyl N-[4-(2-bromoaxetyl)phenyl]carbammat (7,19g) và N,N-diisopropyletylamin (5,3mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày, và sau đó hỗn hợp này được thêm nước và etyl axetat. Chất kết tủa được gom bằng cách lọc, và được rửa bằng nước, và sau đó, được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (3,93g) có các đặc tính vật lý sau đây.

LC/MS t_R 0,90 phút: MS (ES⁺) m/z 633 (M+H) (Điều kiện b).

Ví dụ 4 (5): 2-metyl-2-propanyl [4-(2-{{(3S)-7-[2-(4-carbamoyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-clophenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indoliziny}}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbammat

Hợp chất (3,93g) được điều chế trong ví dụ 4 (4) được hòa tan trong toluen (79mL) và axit axetic băng (3,9mL), và hỗn hợp này được thêm amoni axetat (9,57g). Hỗn hợp được khuấy dưới điều kiện hồi lưu bằng cách gia nhiệt trong 4 giờ, và sau đó hỗn hợp này được thêm nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, và sau đó được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (3,98g) có các đặc tính vật lý sau đây.

LC/MS t_R 0,73 phút: MS (ES⁺) m/z 613 (M+H) (Điều kiện b).

Ví dụ 4 (6): 2-metyl-2-propanyl [4-(2-{{(3S)-7-[5-clo-2-(4-xyano-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indoliziny}}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbammat

Dung dịch pyridin chứa (76mL) hợp chất (3,81g) được điều chế trong ví dụ 4 (5) được thêm trifloacetic anhydrit (4,3mL) cùng với điều kiện làm mát (0°C). Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 2 giờ, và sau đó hỗn hợp này được thêm nước, và hỗn hợp được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, và sau đó, được làm khô và được cô, và phần cặn thu được được hòa tan trong tetrahydrofuran, và hỗn hợp này được thêm nước amoniac, và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp này được cô, và phần cặn được tinh chế bằng cột sắc ký (diol silica gel, etyl axetat : hexan = 50 : 50 đến 80 : 20) (aminosilica gel, etyl axetat : hexan = 50 : 50 đến 80 : 20) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,39g) có các đặc tính vật lý sau đây.

LC/MS t_R 0,83 phút: MS (ES⁺) m/z 595 (M+H) (Điều kiện b).

Ví dụ 4 (7): 2-metyl-2-propanyl [4-(2-((3S)-7-[5-clo-2-(4-xyano-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indoliziny)-1-([2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl)-1H-imidazol-4-yl)phenyl]carbamate

Dung dịch N,N-dimetylformamit (20mL) chứa hợp chất (2,00g) được điều chế trong ví dụ 4 (6) được thêm N,N-diisopropyletylamin (0,87mL) và 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl clorua (0,66mL) cùng với điều kiện làm mát (0°C). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 8 giờ, và sau đó hỗn hợp này được thêm dung dịch nước amoni clorua bão hòa, và hỗn hợp được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, và sau đó, được làm khô và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng cột sắc ký (diol silica gel, etyl axetat : hexan = 30 : 70 đến 50 : 50) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,27g) có các đặc tính vật lý sau đây.

LC/MS t_R 1,17 phút: MS (ES⁺) m/z 725 (M+H) (Điều kiện b).

Ví dụ 4 (8): 2-metyl-2-propanyl [4-(2-((3S)-7-[5-clo-2-(4-xyano-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indoliziny)-5-flo-1-([2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl)-1H-imidazol-4-yl)phenyl]carbamate

Hợp chất (560mg) được điều chế trong ví dụ 4 (7) được hòa tan trong tetrahydrofuran (5,6mL) và axetonitril (2,8mL), và hỗn hợp này được thêm natri cacbonat (205mg) và 1-clometyl-4-flo-1,4-diazoniabixyclo[2.2.2]octan bis(tetrafloroborat) (219mg) ở -10°C, và hỗn hợp này được khuấy trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải với etyl axetat, và hỗn hợp này được thêm nước, và hỗn hợp được cho tham gia quy trình tách chất lỏng, và lớp nước được

chiết với etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và sau đó được cô. Phần cặn được tinh chế bằng cột sắc ký (etyl axetat : hexan = 30 : 70 đến 50 : 50) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (277mg) có các đặc tính vật lý sau đây.

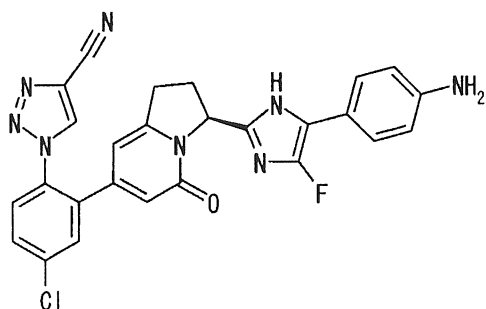
LC/MS t_R 1,30 phút: MS (ES⁺) m/z 743 (M+H) (Điều kiện a).

Ví dụ 4 (9): 2-metyl-2-propanyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(4-xyano-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indoliziny]l}-4-flo-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamate

Dung dịch 1,4-dioxan (4,3mL) chứa hợp chất (427mg) được điều chế trong ví dụ 4 (8) được thêm dung dịch nước axit clohydric 5M (0,43mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, và sau đó hỗn hợp này được thêm dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, và hỗn hợp này được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, và sau đó, được làm khô và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng cột sắc ký (diol silica gel, etyl axetat : hexan = 35 : 65 đến 50 : 50) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (320mg) có các đặc tính vật lý sau đây.

LC/MS t_R 1,11 phút: MS (ES⁺) m/z 613 (M+H) (Điều kiện a).

Ví dụ 4 (10): 1-(2-{(3S)-3-[5-(4-aminophenyl)-4-flo-1H-imidazol-2-yl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-7-indoliziny]l}-4-clophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitril



Dung dịch diclometan (6,4mL) chứa hợp chất (320mg) được điều chế trong ví dụ 4 (9) được thêm axit trifloaxetic (0,96mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút, và sau đó hỗn hợp này được thêm toluen và hỗn hợp này được cô. Phần cặn được tinh chế bằng cột sắc ký (aminosilica gel, etyl axetat : hexan = 65 : 35 đến 100 : 0) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (232mg) có các đặc tính vật lý sau đây.

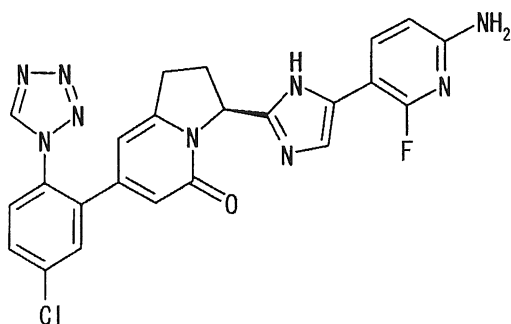
LC/MS t_R 0,79 phút: MS (ES⁺) m/z 513 (M+H) (Điều kiện a);

^1H NMR (300 MHz, metanol- d_4); δ 8,88 (s, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 3H), 7,30 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 6,11 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,70 (d, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,39 (m, 1H).

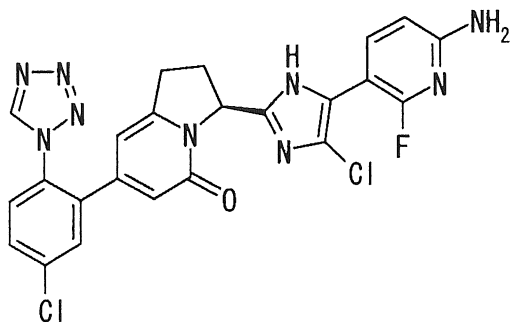
Các ví dụ thử nghiệm sinh học sẽ được mô tả dưới đây, và các tác dụng của hợp chất theo sáng chế được xác nhận dựa trên các phương pháp thử nghiệm.

Trong khi đó đối với các hợp chất so sánh, các hợp chất sau đây được mô tả trong tài liệu sáng chế 6 được sử dụng. Liên quan đến các ví dụ thử nghiệm sinh học sau đây, các hợp chất so sánh được đánh giá theo cùng cách thức như hợp chất theo sáng chế.

(3S)-3-[5-(6-amino-2-fluoro-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-chloro-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon (được gọi là ví dụ so sánh 1 (1)):

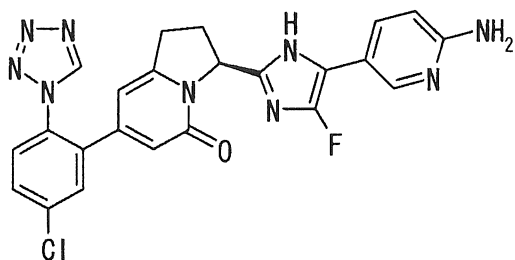


(3S)-3-[5-(6-amino-2-fluoro-3-pyridinyl)-4-chloro-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-chloro-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon (được gọi là ví dụ so sánh 1 (2)):

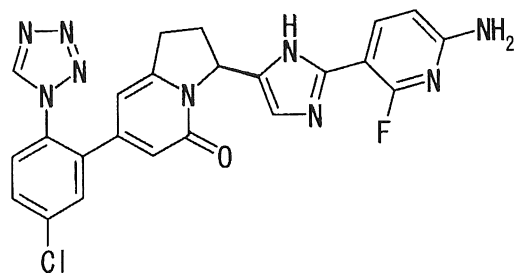


(3S)-3-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-4-fluoro-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-chloro-2-(1H-

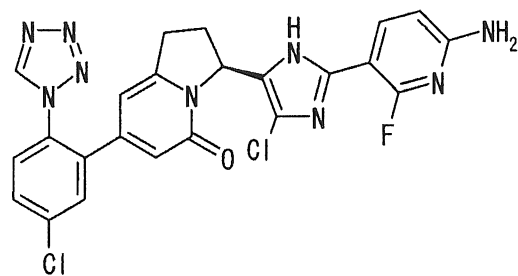
tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon (được gọi là ví dụ so sánh 1 (3)):



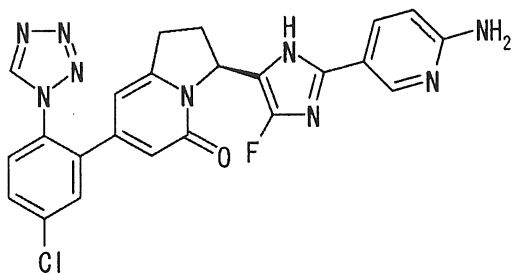
(3S)-3-[2-(6-amino-2-fluoro-3-pyridinyl)-1H-imidazol-5-yl]-7-[5-chloro-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon (Ví dụ so sánh 2 (1)):



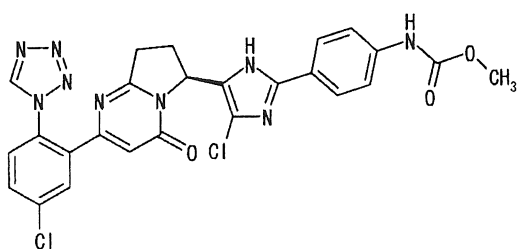
(3S)-3-[2-(6-amino-2-fluoro-3-pyridinyl)-4-chloro-1H-imidazol-5-yl]-7-[5-chloro-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon (Ví dụ so sánh 2 (3)):



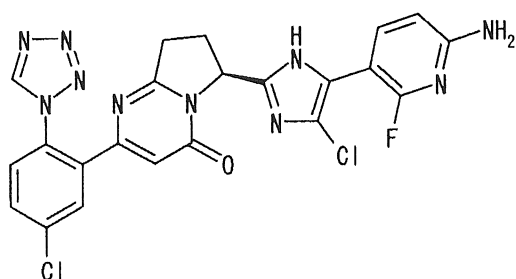
(3S)-3-[2-(6-amino-3-pyridinyl)-4-fluoro-1H-imidazol-5-yl]-7-[5-chloro-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon (Ví dụ so sánh 2 (5)):



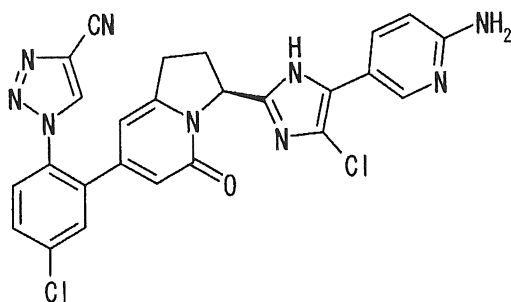
metyl [4-(4-clo-5-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrido[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-2-yl)phenyl]carbamat (Ví dụ so sánh 3 (1)):



(6S)-6-[5-(6-amino-2-flo-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-7,8-dihydropyrido[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on (Ví dụ so sánh 3 (2)):



1-(2-{(3S)-3-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-7-indolizinyl}-4-clophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitril (được gọi là ví dụ so sánh 4):



Ví dụ sinh học 1:

(1) Thử nghiệm in vitro

Các hoạt tính ức chế của hợp chất theo sáng chế đối với yếu tố đông máu người XIa, yếu tố VIIa, yếu tố IXa, yếu tố Xa, yếu tố XIIa, kallikrein huyết tương và thrombin được đánh giá. Dung dịch chất nền sinh màu được thêm vào mỗi dung dịch enzym, độ hấp thụ bức xạ ở 405nm được đo liên tục ở 37°C trong 5 phút với các khoảng thời gian 15 giây, và tỷ lệ phân hủy của mỗi chất nền (mOD/phút) được tính. Nồng độ ức chế nửa tối đa (50%) (IC50) của hợp chất theo sáng chế đối với mỗi enzym được tính bằng sự hồi quy tuyến tính bằng cách sử dụng phương pháp bình phương tối thiểu từ nồng độ của hợp chất theo sáng chế mà được chuyển đổi theo logarit tự nhiên và tỷ lệ ức chế enzym được tính theo công thức sau đây.

Tỷ lệ ức chế enzym (%) của hợp chất theo sáng chế được tính bằng cách sử dụng công thức sau đây:

$$\text{Tỷ lệ ức chế enzym (\%)} = 100 \times \{ (\text{Cont (e)} - \text{BL (e)}) - (\text{Comp (e)} - \text{BL (e)}) / (\text{Cont (e)} - \text{BL (e)}) \}$$

Cont (e): Tỷ lệ phân hủy của chất nền (mOD/phút) khi dung dịch enzym và dung dịch chất nền được thêm vào nước muối sinh lý chứa dimetyl sulfoxit 5%

BL (e): Tỷ lệ phân hủy của chất nền (mOD/phút) khi dung dịch chất đệm mà không chứa enzym và dung dịch chất nền được thêm vào nước muối sinh lý chứa dimetyl sulfoxit 5%

Comp (e): Tỷ lệ phân hủy của chất nền (mOD/phút) khi dung dịch enzym và dung dịch chất nền được thêm vào nước muối sinh lý chứa 5% dimetyl sulfoxit và hợp chất theo sáng chế

(1-1) Đo hoạt tính ức chế đối với yếu tố đông máu XIa người:

Hoạt tính ức chế đối với yếu tố đông máu XIa người (Haematologic

Technologies Inc.) được đo bằng cách sử dụng dung dịch enzym được điều chỉnh đến 0,1U/mL bằng dung dịch chất đệm chứa 300mM NaCl, 10mM KCl, 2mg/mL PEG 6000 và 100mM HEPES-NaOH (độ pH 7,4) cũng như S-2366 (pyroglu-Pro-Arg-pNA, CHROMOGENIX) được điều chỉnh đến 1mM bằng nước cất.

(1-2) Đo hoạt tính ức chế kallikrein huyết tương người:

Hoạt tính ức chế đối với kallikrein huyết tương người (Enzyme Research Laboratories Ltd.) được đo bằng cách sử dụng dung dịch enzym được điều chỉnh đến 20mU/mL bằng dung dịch chất đệm chứa 400mM NaCl, 10mg/mL PEG 6000 và 200mM dung dịch chất đệm phosphat (độ pH 7,4) cũng như S-2302 (H-D-Pro-Phe-Arg-pNA, CHROMOGENIX) được điều chỉnh đến 500 μ M bằng nước cất.

(1-3) Đo các hoạt tính ức chế đối với yếu tố đông máu Xa người và thrombin người:

Hoạt tính ức chế đối với yếu tố đông máu Xa người (Sekisui Diagnostics LLC.) và hoạt tính ức chế đối với thrombin người (Sigma) được đo bằng cách sử dụng mỗi dung dịch enzym được điều chỉnh tương ứng đến 0,5U/mL hoặc 0,25U/mL bằng dung dịch chất đệm chứa 300mM NaCl, 4mg/mL PEG 6000 và 100mM Tris-HCl (độ pH 7,4) cũng như S-2222 [Bz-Ile-Glu(γ -OR)-Gly-Arg-pNA·HCl, R = H (50%) và R = CH₃ (50%), CHROMOGENIX] hoặc S-2366 mà mỗi loại được điều chỉnh đến 1mM bằng nước cất.

(1-4) Đo hoạt tính ức chế đối với yếu tố đông máu XIIa người:

Hoạt tính ức chế đối với yếu tố đông máu XIIa người (Enzyme Research Laboratories Ltd.) được đo bằng cách sử dụng dung dịch enzym được điều chỉnh đến 0,78U/mL bằng dung dịch chất đệm chứa 300mM NaCl và 100mM Tris-HCl (độ pH 7,4) cũng như S-2302 được điều chỉnh đến 1mM bằng nước cất.

(1-5) Hoạt tính ức chế đối với yếu tố đông máu IXa người:

Hoạt tính ức chế đối với yếu tố đông máu IXa người (Sekisui Diagnostics LLC.) được đo bằng cách sử dụng dung dịch enzym được điều chỉnh đến 30U/mL bằng dung dịch chất đệm chứa 200mM NaCl, 10mM CaCl₂, 60% etylen glycol và 100mM Tris-HCl (độ pH 7,4) cũng như Spectrozyme FIXa (H-D-Leu-Ph'Gly-Arg-pNA·2AcOH, Sekisui Diagnostics LLC.) được điều chỉnh đến 10mM bằng nước cất.

(1-6) Hoạt tính ức chế đối với yếu tố đông máu VIIa người:

Hoạt tính ức chế đối với yếu tố đông máu VIIa người (Sekisui Diagnostics LLC.) được đo bằng cách sử dụng dung dịch enzym được điều chỉnh đến 200U/mL bằng dung dịch chất đệm chứa 300mM NaCl, 10mM CaCl₂, 10mg/mL PEG 6000, 100mM HEPES-NaOH (độ pH 7,4) và yếu tố mô người tái tổ hợp (được điều chế theo phương pháp của tài liệu Alireza R. Rezaie et al., (Protein expression and purification, 1992, tập 3, No. 6, các trang 453 - 460)) cũng như S-2288 (H-D-Ile-Pro-Arg-pNA, CHROMOGENIX) được điều chỉnh đến 10mM bằng nước cất.

(2) Đo thời gian thromboplastin hoạt hóa từng phần và thời gian prothrombin

Thời gian thromboplastin hoạt hóa từng phần (Activated partial thromboplastin time-APTT) và thời gian (prothrombin time-PT) được đo bằng cách sử dụng thiết bị hoàn toàn tự động để đo sự đông máu (CA-1500, Sysmex Corporation). Trong việc đo APTT hoặc PT, huyết tương người tiêu chuẩn dùng cho các thử nghiệm đông máu (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH) được trộn với dung dịch pha loãng chứa hợp chất theo sáng chế, và sau đó, chất phản ứng APTT (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH) và 0,02M canxi clorua hoặc chất phản ứng PT (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH) được tự động thêm vào hỗn hợp này để bắt đầu sự tạo thành cục nghẽn. Hoạt tính kháng đông ($APTT \times 2$ hoặc $PT \times 2$) của hợp chất theo sáng chế được thể hiện là nồng độ cần để gấp đôi thời gian đông trong nhóm dùng chất dẫn thuốc (1% DMSO). $APTT \times 2$ hoặc $PT \times 2$ được xác định bằng cách vẽ đồ thị nồng độ của hợp chất theo sáng chế đối với sự gia tăng gấp đôi thời gian đông.

Bảng 1

	Hoạt tính ức chế FXIa IC ₅₀ (μM)	APTT × 2 (μM)
Ví dụ 1 (6)	0,0017	0,80
Ví dụ 2 (10)	0,0017	0,49
Ví dụ 3 (4)	0,0019	0,47
Ví dụ 4 (10)	0,0054	1,8
Ví dụ so sánh 1 (1)	0,0038	1,2
Ví dụ so sánh 1 (2)	0,0048	1,8
Ví dụ so sánh 1 (3)	0,0014	0,55
Ví dụ so sánh 2 (1)	0,019	4,0
Ví dụ so sánh 2 (3)	0,0044	2,1
Ví dụ so sánh 2 (5)	0,0016	0,21
Ví dụ so sánh 3 (1)	0,0016	0,64
Ví dụ so sánh 3 (2)	0,011	3,7
Ví dụ so sánh 4	0,0027	2,0

Đối với kết quả của các thử nghiệm nêu trên, xác nhận là hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế FXIa hiệu nghiệm và hoạt tính kháng đông. Trong khi đó các hoạt tính ức chế của hợp chất theo sáng chế đối với yếu tố đông máu người Xa, yếu tố XIIa, yếu tố IXa, yếu tố VIIa và thrombin người đủ thấp.

Ví dụ thử nghiệm sinh học 2: các thử nghiệm dược động học (PK) ở chuột

Hợp chất theo sáng chế được dùng cho chuột đực bị bỏ đói Crj:CD(SD) bằng cách tiêm qua tĩnh mạch ở dạng liều dùng tĩnh mạch đơn với lượng 0,1mg/kg (chất dẫn thuốc: dung dịch HP-β-CD 20%) và bằng các liều dùng ép buộc qua đường miệng với liều dùng 1mg/kg mỗi con (chất dẫn thuốc: 0,5% dung dịch metylxenluloza). Các mẫu thử máu được gom từ tĩnh mạch cổ vào ống tiêm được heparin hóa vào lúc 0,08, 0,25, 0,5, 1, 3 hoặc 7 giờ sau khi dùng bằng cách tiêm qua tĩnh mạch hoặc lúc 0,08, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 hoặc 24 giờ sau khi dùng qua đường miệng. Huyết tương thu được bằng cách quay li tâm, và huyết tương được bảo quản ở -20°C cho đến khi đo nồng độ huyết tương.

Để đo nồng độ huyết tương của hợp chất theo sáng chế, mẫu thử huyết tương được cho tham gia khử protein hóa bằng cách sử dụng axetonitril được lọc bằng cách sử dụng thiết bị lọc, và sau đó, được rửa giải với nước tinh chế, và sau đó được phân tích bằng LC/MS/MS. Cột dùng để phân tích (Shim-pack XR-ODSII, 2,0mm × 75mm, 2,2μm) và các pha động (axit focmic 0,1% trong nước

và 0,1% axit focmic trong axetonitril, lưu lượng: 0,5mL/phút) được sử dụng. Hệ thống này được sử dụng bằng cách dò các cation theo chế độ Multiple Reaction Monitoring (MRM).

Vùng dưới nồng độ máu so với biểu đồ thời gian (AUC) và tính sinh khả dụng (BA) của hợp chất theo sáng chế được tính. Ngoài ra, đối với các chỉ số của thời gian duy trì hoạt tính kháng đông trong trường hợp dùng qua đường miệng, $AUC/APTT \times 2$ mà thu được bằng cách lấy AUC chia $APTT \times 2$, và $C8h/APTT \times 2$, mà thu được bằng cách lấy C8h (nồng độ huyết tương lúc 8 giờ sau khi sử dụng) chia $APTT \times 2$, được tính.

Bảng 2

	AUC ($\mu\text{M}\cdot\text{h}$)	Nồng độ huyết tương C8h (μM)	$AUC/APTT \times 2$	$C8h/APTT \times 2$
Ví dụ 1 (6)	33	0,88	41	1,1
Ví dụ 2 (10)	15	1,0	30	2,1
Ví dụ 3 (4)	28	1,6	61	3,4
Ví dụ 4 (10)	45	2,5	25	1,4
Ví dụ so sánh 1 (1)	4,7	0,17	4,0	0,15
Ví dụ so sánh 1 (2)	0,69	0,026	0,39	0,014
Ví dụ so sánh 1 (3)	1,7	0,081	3,0	0,15
Ví dụ so sánh 2 (1)	0,056	BLQ*	0,014	-
Ví dụ so sánh 2 (3)	23	1,1	11	0,52
Ví dụ so sánh 2 (5)	1,6	0,073	7,5	0,34
Ví dụ so sánh 3 (1)	4,2	0,18	6,5	0,29
Ví dụ so sánh 3 (2)	1,4	0,027	0,39	0,0073
Ví dụ so sánh 4	8,4	0,35	4,2	0,18

* BLQ: dưới giới hạn định tính (0,0024 μM)

Ngoài ra, khoảng thời gian khi nồng độ hợp chất trong huyết tương của hợp chất theo sáng chế vượt quá $APTT \times 2$ (thời gian duy trì $APTT \times 2$) được tính từ thay đổi về nồng độ hợp chất trong huyết tương trong trường hợp khi hợp chất theo sáng chế được dùng qua đường miệng với liều dùng 1mg/kg. Thời gian duy trì $APTT \times 2$ càng lâu thì khoảng thời gian mà hoạt tính kháng đông được duy trì sau khi dùng qua đường miệng càng lâu. Theo đó, có gợi ý là hợp chất mà thể hiện thời gian duy trì $APTT \times 2$ dài có thể là thuốc vượt trội để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh thuyên tắc huyết khối mà cần ít lần sử dụng.

Bảng 3

	Thời gian duy trì APTT $\times$ 2 (giờ)
Ví dụ 1 (6)	> 8
Ví dụ 2 (10)	> 8
Ví dụ 3 (4)	> 8
Ví dụ 4 (10)	> 8
Ví dụ so sánh 1 (1)	0^*
Ví dụ so sánh 1 (2)	0^*
Ví dụ so sánh 1 (3)	< 1
Ví dụ so sánh 2 (1)	0^*
Ví dụ so sánh 2 (3)	< 2
Ví dụ so sánh 2 (5)	< 2
Ví dụ so sánh 3 (1)	< 2
Ví dụ so sánh 3 (2)	0^*
Ví dụ so sánh 4	0^*

* Nồng độ huyết tương ở thời điểm bất kỳ lúc lấy máu không vượt quá APTT $\times$ 2 (μ M).

Ngoài ra, sự liên hệ giữa các thay đổi về nồng độ hợp chất trong huyết tương của các hợp chất được mô tả trong ví dụ 2 (10), ví dụ 4 (10) và ví dụ so sánh 2 (3) với APTT $\times$ 2 được thể hiện trong Fig.1, Fig.2 và Fig.3.

Đối với kết quả của các thử nghiệm nêu trên, xác nhận rằng hợp chất theo sáng chế thể hiện động học tốt trong máu. Ngoài ra, nếu hợp chất theo sáng chế được dùng qua đường miệng với liều dùng 1mg/kg thì hợp chất theo sáng chế thể hiện C_{8h}/APTT $\times$ 2 bằng hoặc lớn hơn 1. Hơn nữa, khi hợp chất theo sáng chế duy trì nồng độ huyết tương bằng hoặc cao hơn APTT $\times$ 2 trong 8 giờ hoặc lâu hơn thì thời gian duy trì APTT $\times$ 2 của mỗi hợp chất so sánh là ngắn hơn 2 giờ.

Từ các kết quả được mô tả nêu trên, xác nhận rằng hợp chất theo sáng chế thể hiện cả động học tốt trong máu và hoạt tính kháng đông hiệu nghiệm và có thể thể hiện hoạt tính kháng đông trong một chu kỳ thời gian dài sau khi dùng qua đường miệng.

Ví dụ thử nghiệm sinh học 3: Sự tương tác của thuốc

(1) Hoạt tính ức chế CYP

Hoạt tính ức chế mang tính cạnh tranh

Midazolam và hợp chất theo sáng chế được thêm vào hỗn dịch chứa vi lập thể gan người và hỗn hợp này được lắc ở 37°C trong 3 phút, và sau đó nồng độ của 1'-hydroxymidazolam trong mẫu thử được phân tích bằng LC/MS/MS.

Hoạt tính ức chế phụ thuộc thời gian (TDI)

Hợp chất theo sáng chế được thêm vào hỗn dịch chứa vi lập thể gan người và hỗn hợp này được lắc ở 37°C trong 30 phút, và sau đó, midazolam được thêm vào hỗn hợp này, và hỗn hợp được lắc thêm trong 3 phút. Nồng độ của 1'-hydroxymidazolam trong mẫu thử sau khi lắc được phân tích bằng LC/MS/MS.

Liên quan đến cả hoạt tính ức chế cạnh tranh và hoạt tính TDI, cột dùng để phân tích (Shim-pack XR-ODSII, 2,0mm × 75mm, 2,2μm) và các pha động (0,1% axit focmic trong nước và 0,1% axit focmic trong axetonitril, lưu lượng: 0,5mL/phút) được sử dụng. Hệ thống được sử dụng bằng cách dò các cation theo chế độ Multiple Reaction Monitoring (MRM). Đối với chỉ số của hoạt tính ức chế CYP của sự ức chế cạnh tranh và TDI, các trị số IC₅₀ được tính theo các công thức sau đây bằng cách sử dụng nhiều nồng độ của hợp chất theo sáng chế trong mẫu được chọn từ 1, 3, 10, 15, 30 và 50μmol/L. Tuy nhiên, nếu tỷ lệ ức chế là bằng hoặc cao hơn 50% trong trường hợp mà mỗi trong số các hợp chất được đánh giá ở nồng độ tối thiểu của 1 hoặc 5μmol/L, trị số IC₅₀ được đánh giá là < 1 hoặc < 5μmol/L, và nếu tỷ lệ ức chế là bằng hoặc dưới 50% trong trường hợp mà mỗi trong số các hợp chất được đánh giá ở nồng độ tối đa ở 10, 30 hoặc 50μmol/L, trị số IC₅₀ được đánh giá tương ứng là > 10, > 30 hoặc > 50μmol/L.

$$IC_{50} = (50 - a) / b$$

$$a = (B \times C - D \times A) / (B - D)$$

$$b = (A - C) / (B - D)$$

Tỷ lệ ức chế (%) = 100 - (nồng độ của 1'-hydroxymidazolam vào thời điểm khi hợp chất theo sáng chế được thêm vào) / (nồng độ của 1'-hydroxymidazolam vào thời điểm khi hợp chất theo sáng chế không được thêm vào) × 100

Tỷ lệ ức chế thấp nhất mà vượt quá tỷ lệ ức chế 50% được lấy là A (%), và nồng độ của hợp chất theo sáng chế vào lúc đó được lấy là B (μmol/L). Mặt khác, tỷ lệ ức chế cao nhất mà thấp hơn tỷ lệ ức chế 50% được lấy là C (%), và

nồng độ của hợp chất theo sáng chế vào lúc đó được lấy là D ($\mu\text{mol/L}$).

Ngoài ra, đối với chỉ số về chênh lệch giữa nồng độ mà ở đó hoạt tính kháng đông có thể được thể hiện và hoạt tính ức chế CYP, trị số CYP IC50 (TDI)/APTT $\times 2$ được tính.

Bảng 4

	CYP IC50 (μM)	CYP IC50 (TDI) (μM)	CYP IC50 (TDI)/ APTT $\times 2$
Ví dụ 1 (6)	28	3,8	4,8
Ví dụ 2 (10)	> 50	31	64
Ví dụ 3 (4)	18	14	31
Ví dụ 4 (10)	9,1	5,0	2,8

Đối với kết quả của các thử nghiệm nêu trên, xác nhận rằng hoạt tính ức chế CYP của hợp chất theo sáng chế là thấp. Ngoài ra, xác nhận rằng có sự khác nhau giữa hoạt tính kháng đông và hoạt tính ức chế CYP.

Từ các kết quả nêu trên, xác nhận rằng hợp chất theo sáng chế là hợp chất mà là chất ức chế FXIa hiệu nghiệm, vượt trội về sự hấp thu qua đường miệng và động học trong máu, thể hiện hoạt tính kháng đông hiệu nghiệm trong một chu kỳ thời gian dài sau khi dùng qua đường miệng và thể hiện sự khác nhau giữa hoạt tính kháng đông và hoạt tính ức chế CYP.

(2) Đánh giá sự ức chế CYP3A4 bằng cách sử dụng các tế bào gan được tạo hỗn dịch trong huyết thanh

Hợp chất theo sáng chế được thêm vào hỗn dịch của các tế bào gan người được tạo hỗn dịch trong huyết thanh người và hỗn hợp này được lắc ở 37°C trong 10 phút. Sau đó, midazolam được thêm vào hỗn hợp và hỗn hợp được lắc thêm trong 90 phút. Nồng độ của 1'-hydroxymidazolam trong mẫu sau khi lắc được phân tích bằng LC/MS/MS. Cột để phân tích (Shim-pack XR-ODSII, 2,0mm $\times$ 75mm, 2,2 μm) và các pha động (0,1% axit focmic trong nước và 0,1% axit focmic trong axetonitril, lưu lượng: 0,5mL/phút) được sử dụng. Hệ thống này được sử dụng bằng cách dò các cation theo chế độ Multiple Reaction Monitoring (MRM). Nồng độ của hợp chất theo sáng chế trong mẫu được tạo ra là 10 $\mu\text{mol/L}$, 30 $\mu\text{mol/L}$ hoặc 100 $\mu\text{mol/L}$.

Ví dụ thử nghiệm sinh học 4: độc tố

(1) Hoạt tính ức chế hERG

Hoạt tính ức chế hERG của hợp chất theo sáng chế được đo bằng quy trình sau đây.

Dòng điện kênh hERG (IKr) do xung động kích thích được đo bằng cách sử dụng các tế bào CHO-K1 được chuyển nạp với gen hERG và sử dụng hệ kẹp ráp nối hoàn toàn tự động theo kỹ thuật kẹp ráp nối đột lỗ amphotericin. Các xung động kích thích được thiết lập như sau: điện thế duy trì: -80 mV, điện thế không phân cực: +40mV (2 giây) và điện thế phân cực lại: -50mV (2 giây). Dòng điện cuối cực đại được cảm biến sau khi sử dụng điện thế phân cực lại được đo. Các xung động kích thích được áp dụng hai lần, tức là trước khi thêm hợp chất theo sáng chế và 5 phút sau khi thêm hợp chất theo sáng chế. Tỷ lệ thay đổi dòng điện cuối cực đại so với dòng điện trước khi thêm hợp chất theo sáng chế được tính. Hợp chất theo sáng chế được sử dụng làm dung dịch trong dimethyl sulfoxit (DMSO) và được thêm vào ở nồng độ 1% vào chất lỏng ngoại bào. Tỷ lệ ức chế (%) của kênh hERG được tính bằng cách điều chỉnh tỷ lệ thay đổi dòng điện cuối cực đại trước và sau khi thêm hợp chất theo sáng chế bằng tỷ lệ thay đổi trong nhóm được điều trị bằng chất dẫn thuốc.

Tỷ lệ ức chế (%) = $[1 - (\text{tỷ lệ thay đổi dòng điện trước và sau khi thêm hợp chất theo sáng chế}) / (\text{tỷ lệ thay đổi dòng điện trước và sau khi thêm chất dẫn thuốc})] \times 100$

Kết quả là nếu hợp chất theo sáng chế được thêm vào các tế bào ở nồng độ 10 μ M thì tỷ lệ ức chế hERG là dưới 51%. Từ kết quả nêu trên, có thể xác nhận là hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế hERG thấp, và vì vậy là hợp chất vượt trội về độ an toàn.

(2) Đánh giá chứng nhiễm mỡ

Tác động gây ra chứng nhiễm mỡ của hợp chất theo sáng chế được đo bằng quy trình sau đây.

Môi trường chứa dòng tế bào gan người Fa2N-4 được nuôi cấy dài ngày được thêm 1% dung dịch DMSO chứa hợp chất theo sáng chế với nồng độ 6,25, 12,5, 25, 50 hoặc 100 μ M, và các tế bào được phơi trong 72 giờ. Sau đó, Nile Red được thêm vào mỗi trường, và cường độ huỳnh quang của các tế bào này được đo ở chiều dài bước sóng kích thích là 485nm và cường độ huỳnh quang 570nm. Khi giá trị huỳnh quang được đo là bằng hoặc lớn hơn 160% của giá trị thu được bằng việc điều trị dùng chất dẫn thuốc thì xác định là hợp chất thể hiện

tác động gây ra chứng nhiễm mỡ.

Kết quả là nồng độ của hợp chất theo sáng chế trong môi trường là 25 μ M, giá trị huỳnh quang đo được là nhỏ hơn 160% giá trị huỳnh quang đo được trong trường hợp điều trị bằng chất dẫn thuốc. Từ kết quả được mô tả nêu trên, có thể xác nhận rằng hợp chất theo sáng chế thể hiện tác động thấp gây ra chứng mỡ máu và là hợp chất vượt trội về độ an toàn.

Các ví dụ bào chế

Ví dụ bào chế 1

Các thành phần sau đây được trộn theo cách thông thường và được đúc ép để tạo ra 10.000 viên nén mà mỗi viên chứa 10mg thành phần hoạt tính.

- (3S)-3-[5-(6-amino-2-flo-3-pyridinyl)-4-flo-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon ... 100g
- Carboxymetyl xenluloza canxi ... 20g
- Magie stearat ... 10g
- Xenluloza vi tinh thể ... 870g

Ví dụ bào chế 2

Các thành phần sau đây được trộn theo cách thông thường. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua thiết bị lọc bụi, và 5ml phân ước được nạp vào ống thuốc tiêm. Các ống thuốc tiêm được vô trùng bằng nhiệt bằng nồi chung áp để tạo ra 10.000 ống thuốc tiêm mà mỗi ống chứa 20mg thành phần hoạt tính.

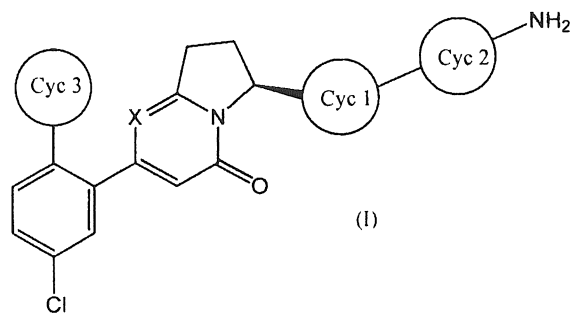
- (3S)-3-[5-(6-amino-2-flo-3-pyridinyl)-4-flo-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon ... 200g
- Manitol ... 20g
- Nước cất ... 50L

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

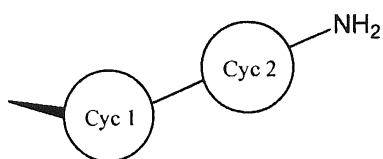
Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế FXIa hiệu nghiệm, và vì vậy hữu ích cho việc phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh thuyên tắc huyết khối.

YÊU CẦU BẢO HỘ

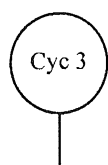
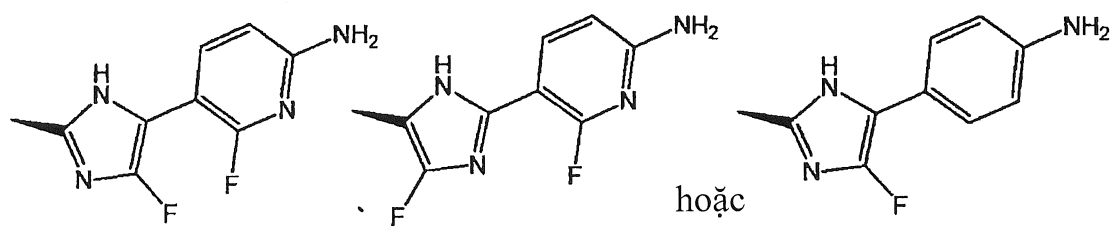
1. Hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (I):



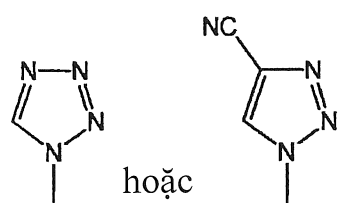
trong đó:



là:



là:



và X là CH hoặc N;

muối của nó, solvat của nó, hoặc N-oxit của nó.

2. Hợp chất theo điểm theo điểm 1, trong đó hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (I) là (3S)-3-[5-(6-amino-2-flo-3-pyridinyl)-4-flo-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon, muối của nó, solvat của nó, hoặc N-oxit của nó.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (I) là (3S)-3-[2-(6-amino-2-flo-3-pyridinyl)-4-flo-1H-imidazol-5-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon, muối của nó, solvat của nó, hoặc N-oxit của nó.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (I) là (6S)-6-[2-(6-amino-2-flo-3-pyridinyl)-4-flo-1H-imidazol-5-yl]-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-7,8-dihydropyrol[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on, muối của nó, solvat của nó, hoặc N-oxit của nó.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (I) là 1-(2-{(3S)-3-[5-(4-aminophenyl)-4-flo-1H-imidazol-2-yl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-7-indolizinyl}-4-clophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitril, muối của nó, solvat của nó, hoặc N-oxit của nó.

6. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, muối của nó, solvat của nó, hoặc N-oxit của nó làm thành phần hoạt tính.

7. Thuốc ức chế yếu tố đông máu XI được hoạt hóa (FXIa) chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, muối của nó, solvat của nó, hoặc N-oxit của nó làm thành phần hoạt tính.

8. Thuốc phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh truyền tác huyết khối, chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, muối của nó, solvat của nó, hoặc N-oxit của nó làm thành phần hoạt tính.

FIG. 1

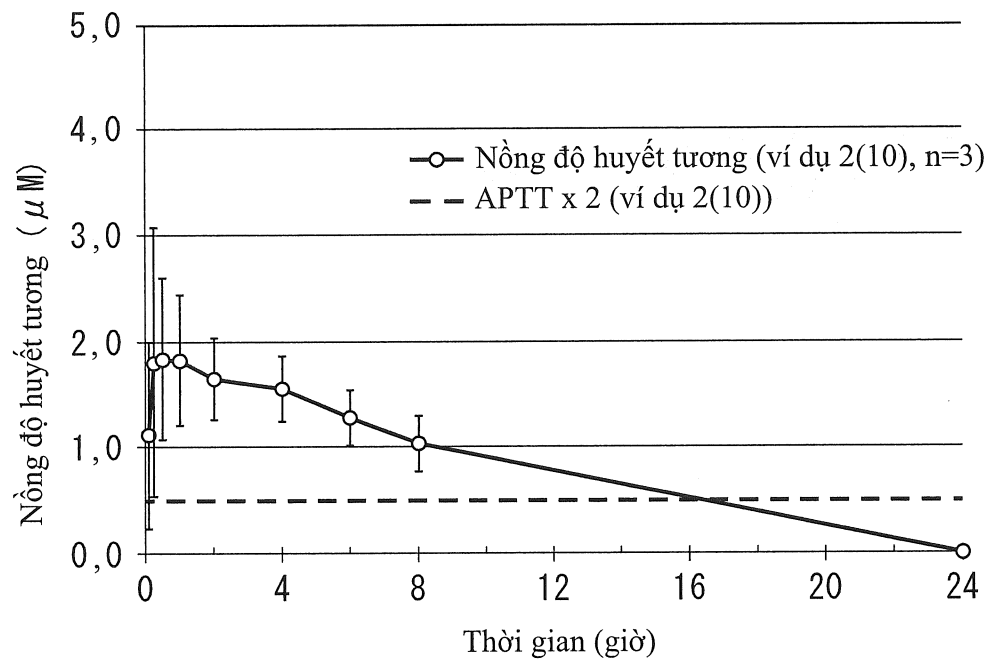


FIG. 2

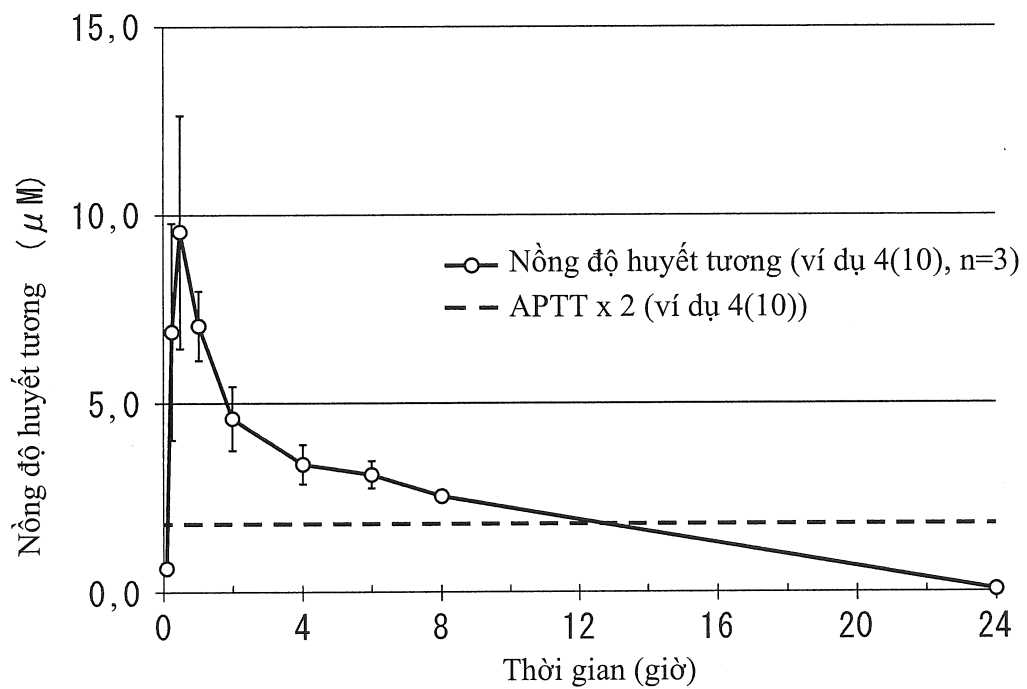


FIG. 3

