



(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)



1-0033614

(51)⁷ C07C 235/06; A61K 31/16; A61P 25/32 (13) B

(21) 1-2018-00902

(22) 03/08/2016

(86) PCT/EP2016/068517 03/08/2016

(87) WO 2017/021438 09/02/2017

(30) 102015000041820 04/08/2015 IT

(45) 25/10/2022 415

(43) 25/07/2018 364A

(73) LABORATORIO FARMACEUTICO C.T. S.R.L. (IT)

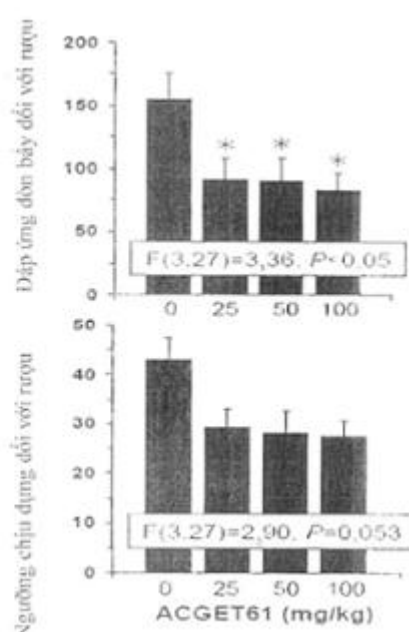
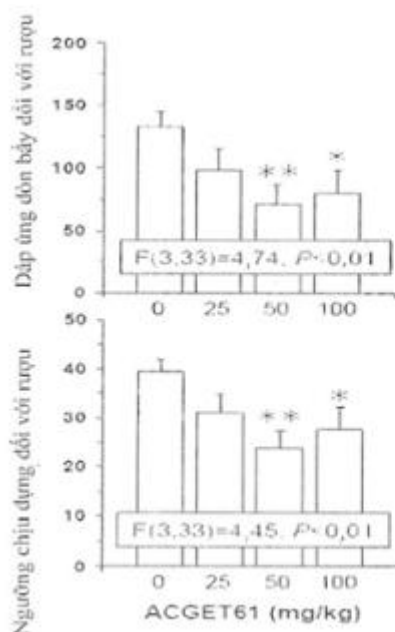
Via Dante Alighieri, 71, 18038 Sanremo, Italy

(72) CACCIAGLIA, Roberto (IT); LOCHE, Antonella (IT).

(74) Công ty TNHH Ban Ca (BANCA)

(54) AMIT ĐƯỢC CHỌN CỦA AXIT γ -HYDROXYBUTYRIC, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến amit được chọn của axit γ -hydroxybutyric và quy trình điều chế hợp chất này. Sáng chế cũng bao gồm dược phẩm chứa lượng hữu hiệu hợp chất được chọn theo sáng chế.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến amit được chọn của axit γ -hydroxybutyric, quy trình sản xuất và dược phẩm chứa hợp chất này.

Sáng chế bắt nguồn từ các loại thuốc chống nghiện, đặc biệt trong lĩnh vực được đề điều trị rối loạn sử dụng rượu (Alcohol Use Disorder-AUD).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Axit gamma-hydroxybutyric hoặc GHB là một thành phần nội sinh của não động vật có vú, ở đó, nó thể hiện vai trò làm chất dẫn truyền xung thần kinh và chất điều biến thần kinh.

GHB hiện đang được sử dụng trong điều trị nghiện rượu, đặc biệt là để giảm thiểu và ngăn ngừa triệu chứng của việc cai rượu và tỷ lệ nghiện lại.

Thông thường, sử dụng trong dược lý, GHB được dùng dưới dạng muối natri của nó, được biết đến là natri oxybat.

Đặc tính dược lý của natri oxybat đặc trưng bởi một vài khía cạnh không đạt yêu cầu, bao gồm tính sinh khả dụng thấp (khoảng 30%) và bị bài tiết nhanh chóng. Thực tế là, mặc dù natri oxybat được hấp thụ nhanh chóng qua đường miệng, đạt nồng độ cao nhất trong huyết tương trong vòng 30-45 phút, nhưng nó lại bị bài tiết nhanh chóng, với thời gian bán hủy rất ngắn (khoảng 30 phút). Đặc tính dược động học cần việc dùng thường xuyên tương ứng với 3 lần/ngày để thu được kết quả trị liệu đạt yêu cầu.

Thời gian bán hủy ngắn của chất này là một trở ngại nghiêm trọng vì nó làm giảm đáng kể sự hài lòng của bệnh nhân và hiệu quả điều trị.

Do đó, nhu cầu về một loại thuốc bổ sung nhằm vào việc điều trị AUD, và cho một loại thuốc có đặc tính động dược học có lợi so với natri oxybat.

Một mục tiêu của sáng chế là đề xuất một loại thuốc mới an toàn và hiệu quả trong việc điều trị AUD.

Một trong những mục tiêu chung của sáng chế là đề xuất một hợp chất cho việc điều trị nghiện rượu hoặc lạm dụng rượu, hợp chất có hoạt tính tăng cường so với hợp chất 4-metoxi-N-[[4-(triflometyl)phenyl]metyl]-butanamit được bộ lộ trong công bố đơn sáng chế quốc tế số WO 98/06690 A1.

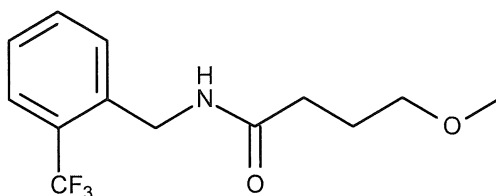
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng amit được chọn của axit γ -hydroxybutyric được đề xuất với hiệu suất cao hơn mong đợi so với các hợp chất chưa biết, trong phòng và điều trị sự phụ thuộc vào rượu và/hoặc thuốc.

Người ta đã phát hiện ra rằng, hợp chất được chọn theo sáng chế có thời gian hoạt động dài hơn GHB và muối của nó.

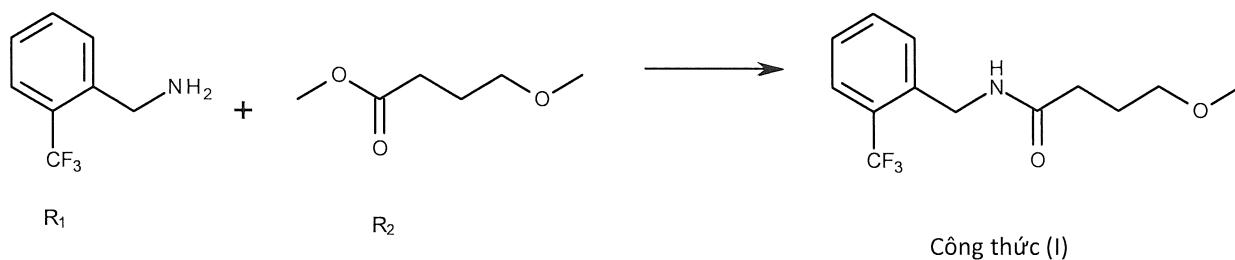
Hợp chất theo sáng chế để ứng dụng trong lĩnh vực y học, đặc biệt trong việc điều trị nghiện các chất an thần và/hoặc trong việc điều trị nghiện rượu và hội chứng cai rượu.

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn có công thức sáng chế (I):



Công thức (I)

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức trên (I), quy trình đã nêu bao gồm bước cho hợp chất có công thức R1 phản ứng với metyl 4-metoxibutyrat có công thức R2 theo sơ đồ phản ứng sau:



Công thức (I)

Theo một khía cạnh tiếp theo, sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I) như được minh họa ở trên và ít nhất một chất mang sinh lý dụng.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Các dấu hiệu và thuận lợi của sẽ rõ ràng hơn trong phần mô tả chi tiết sáng chế và từ các ví dụ được cung cấp như quy trình minh họa và không hạn chế và từ các Fig.1-7 kèm theo, trong đó:

- Fig.1 thể hiện các biểu đồ minh họa tác động của hợp chất có công thức (I) được xác định là ACGET61 đối với việc uống rượu ở chuột sP tiếp xúc với phác đồ chọn tự do 2 chai.
- Fig.2 thể hiện biểu đồ minh họa tác động của ACGET61 lên tự kiểm soát việc dùng rượu FR4 ở chuột sP.
- Fig.3 thể hiện biểu đồ minh họa tác động của ACGET61 lên tự kiểm soát việc dùng rượu PR ở chuột sP.
- Fig.4 và 5 thể hiện biểu đồ minh họa dòng glutamat do K⁺ trong lát cắt hồi hải mã.
- Fig.6 thể hiện tác động của ACGET61 lên sự sống sót của tế bào trong nuôi cấy tế bào hồi hải mã tiếp xúc với etanol (EtOH; 75mM, 4 ngày).
- Fig.7 thể hiện tác động của ACGET61 lên sự sản sinh ROS trong nuôi cấy tế bào hồi hải mã tiếp xúc với etanol (EtOH; 75mM, 4 ngày).

Mô tả chi tiết sáng chế

Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng amit được chọn của axit γ -hydroxybutyric có công thức (I) được minh họa ở dưới đây, làm chất điều biến âm hiệu quả của thụ thể glutamat hướng chuyển hóa subtyp 5 (mGluR5) và hữu ích đặc biệt trong việc điều trị rối loạn sử dụng rượu.

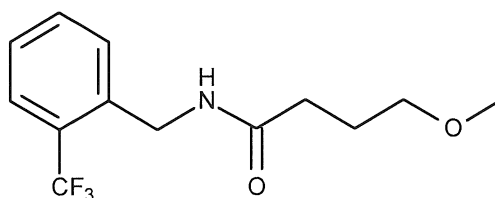
Hơn nữa, chủ đơn đã phát hiện ra rằng, không bất ngờ là, hợp chất có công thức (I) theo sáng chế có đặc tính kháng rượu tăng cường so với chất đồng phân vị trí của nó, chẳng hạn GET 73.

Cơ chế hoạt động của hợp chất có công thức (I) theo sáng chế dựa trên sự điều

biến phức tạp nhằm vào thụ thể hướng chuyển hóa glutamat của nhóm I, subtyp 5 (mGluR5). Nhóm thụ thể CNS có liên quan dược lý. Các bằng chứng thực nghiệm chỉ ra rằng sự biến đổi cấu trúc nhỏ của hợp chất đã biết có thể ảnh hưởng đáng kể đến cả hiệu lực, và loại điều biến của các thụ thể nêu trên (Melancon et al., 2012).

Các bằng chứng thực nghiệm cho thấy rằng hợp chất có công thức (I) theo sáng chế có tính đặc hiệu cao đối với thụ thể của nhóm I, subtyp 5 (mGluR5). Tính đặc hiệu này dựa trên các đặc tính dược lý thần kinh, chẳng hạn như khả năng làm giảm sự tiêu thụ rượu/uống ở các mô hình tiền lâm sàng khác nhau và khả năng ảnh hưởng đến sự dẫn truyền thần kinh glutamat thông qua sự điều biến mGluR5. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế thể hiện tác dụng bảo vệ thần kinh.

Do đó, theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) như sau:



Công thức (I)

Hợp chất có công thức (I) khi so sánh với amit của axit γ -hydroxybutyric GET 73 đã biết cho thấy hoạt tính kéo dài hơn trong việc giảm uống rượu (24 giờ so với 3 giờ), hiệu quả của một vài mô hình tự kiểm soát việc sử dụng rượu (xem bảng 1), và hiệu lực lớn hơn trong việc ức chế tăng glutamat ở lát cắt hồi hải mã cảm ứng bởi CHPG (300pM so với 500nM). Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có hiệu lực lớn hơn trong việc bảo vệ neuron hồi hải mã khỏi những tổn thương cảm ứng bởi sự phơi nhiễm thường xuyên với rượu (0,1 so với 1 μ M) khi so sánh với các amit của axit γ -hydroxybutyric đã biết.

Những tác động và hoạt tính cải thiện theo sáng chế dựa trên sự điều biến nhắm vào thụ thể hướng chuyển hóa glutamat của nhóm I, subtyp 5 (mGluRs5). Những thụ thể này thuộc họ C của các thụ thể bắt cặp với protein G (GPCRs). Chúng đặc trưng bởi bảy miền xoắn α xuyên màng (7TM) nối với miền ngoại bào hai thùy to đầu N. Vị trí gắn kết ortho nằm trong miền ngoại bào, trong khi các vị trí gắn kết dị lập thể đã biết cư trú ở miền 7TM.

Họ mgluR bao gồm loại thụ thể 8, tiếp tục chia thành 3 nhóm, (Nhóm I, II và III) dựa trên cấu trúc, cơ chế truyền tín hiệu ưu tiên, và dược học (Schoepp et al., 1999).

Thụ thể nhóm I (mGluR1 và mGluR5) được bắt cặp với Gαq, dẫn đến sự kích hoạt phospholipaza C và đến sự tăng canxi nội bào và mức độ inositol phosphat. mGluR5 liên quan đến một loạt các rối loạn thần kinh và/hoặc tâm thần, bao gồm nghiện.

Trong CNS, mGluR5 được chứng minh là biểu hiện chủ yếu trong vỏ não, hồi hải mã, trung tâm sọ não và vùng đuôi-vỏ hén, các vùng não được biết đến là có liên quan đến đáp ứng cảm xúc và động lực, trí nhớ và chức năng nhận thức.

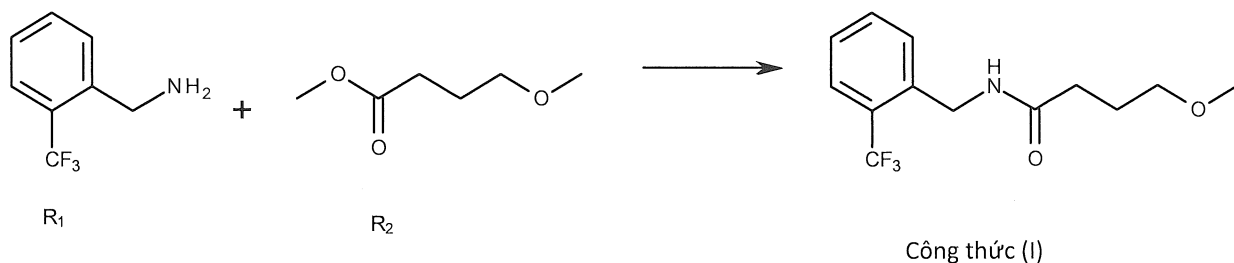
Đối với việc nghiện rượu, các bằng chứng thực nghiệm cho thấy tầm quan trọng của thụ thể mGlu5 trong rượu trong việc tăng cường rượu và đặc tính động lực và khôi phục lại hành vi tìm kiếm rượu. Ngoài ra, các chất điều biến âm (NAMs) của thụ thể mGlu5 chẳng hạn MPEP, và MTEP chứng minh sự hiệu quả trong việc làm giảm hành vi tìm kiếm rượu và hành vi tái nghiện.

Dựa trên các kết quả này, thụ thể mGluR5 được coi là một đích có giá trị trong việc phát triển các thuốc mới nhằm vào các rối loạn sử dụng rượu (Olive, 2009). Cuối cùng, MPEP và MTEP đã được chứng minh là có tính bảo vệ thần kinh, đề xuất một sự hỗ trợ bổ sung cho sự phát triển thuốc một cách có tiềm năng có khả năng chống lại những tác động bất lợi do rượu gây ra đối với chức năng và sự toàn vẹn của CNS.

Đặc tính kháng rượu của hợp chất có công thức (I) được chứng minh bằng thực nghiệm thể hiện trong ví dụ 2 mà được thực hiện trong các mô hình động vật đã được thiết lập tốt sử dụng trong việc đánh giá những khía cạnh khác nhau của việc sử dụng rượu, lạm dụng và lệ thuộc rượu.

Theo một khía cạnh khác của nó, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất công thức (I), bao gồm bước:

Cho hợp chất có công thức R1 phản ứng với methyl 4-metoxymethylbutyrate có công thức R2 theo sơ đồ phản ứng sau:

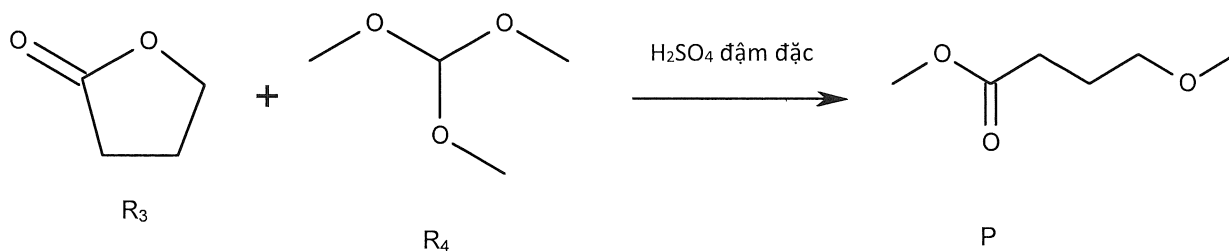


Theo các phương án nhất định, phản ứng nêu trên được thực hiện với sự có mặt của chất xúc tác, đặc biệt là NH_4Cl , điển hình là với một lượng 1:5 đến 1:20 so với lượng R1. Tốt hơn là, chất xúc tác, đặc biệt là NH_4Cl được thêm vào với lượng từ 8 đến 12% theo khối lượng tương ứng với khối lượng của chất thử R1.

Theo một vài phương án của quy trình, chất thử R1 và R2 là đẳng mol.

Theo những phương án nhất định, phản ứng được thực hiện dưới điều kiện làm nóng, ví dụ trong phạm vi nhiệt độ từ 120 đến 170°C, tốt hơn là từ 140° đến 160°C.

Theo một vài phương án, methyl 4-methoxybutyrate R2 được điều chế bằng cách cho γ -butyrolacton R3 phản ứng với methyl orthoformat R4, thường là trong môi trường axit, tốt hơn là sử dụng axit sulphuric và metanol như là dung môi theo sơ đồ phản ứng sau: 8. 7



Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng hoặc muối ăn được của nó và chất mang được dụng hoặc chất mang ăn được và/hoặc tá được.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “muối” dùng để chỉ muối bất kỳ của hợp chất theo sáng chế được điều chế từ axit hoặc bazơ vô cơ hoặc hữu cơ và muối hình thành nội bào. Điển hình là, các muối này có anion hoặc cation sinh lý dụng.

Hợp chất có công thức (I) có thể là dạng tinh thể. Theo phương án cụ thể, dạng tinh thể của hợp chất công thức (I) là đa hình.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I) như được minh họa ở trên và ít nhất một chất mang sinh lý dụng.

Diễn hình là, chế phẩm này là dược phẩm trong đó hợp chất có công thức (I) có mặt với lượng có hiệu quả điều trị.

Hợp chất có công thức (I) có thể được dùng riêng lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất chẳng hạn các amit của axit γ -hydroxybutyric đặc biệt trong việc điều trị nghiện chất gây nghiện hoặc nghiện rượu hoặc sử dụng để giảm thiểu sự thèm rượu thường xuyên và thói quen tiêu thụ thức uống có cồn hoặc hội chứng cai nghiện.

Dược phẩm theo sáng chế bao gồm chế phẩm bất kỳ tạo thành do phối trộn hợp chất theo sáng chế và chất mang dược dụng. Các chế phẩm này thích hợp cho sử dụng trong dược phẩm ở động vật hoặc người.

Dược phẩm có thể tùy ý chứa các hoạt chất khác. Thuật ngữ “chất mang” dùng để chỉ một chất dẫn thuốc, tá dược, chất pha loãng hoặc bổ trợ, với chúng, các thành phần trị liệu hoặc hoạt chất được dùng. Chất mang bất kỳ và/hoặc tá dược thích hợp cho chế phẩm mong muốn cho việc sử dụng được dự tính để sử dụng với các hợp chất được bộc lộ ở đây.

Chất mang có thể có nhiều dạng, phụ thuộc vào chế phẩm mong muốn cho việc sử dụng, ví dụ, qua miệng hoặc qua đường tiêu hóa (bao gồm qua tĩnh mạch).

Khi bào chế chế phẩm cho dạng liều dùng qua đường miệng, bất cứ phương tiện dược phẩm thông thường nào có thể sử dụng, chẳng hạn, ví dụ, nước, glycol, dầu, rượu, chất hương liệu, chất bảo quản, chất tạo màu và các chất tương tự trong trường hợp dạng bào chế dạng lỏng, chẳng hạn, huyền phù, cồn ngọt và dung dịch; hoặc các chất mang chẳng hạn như tinh bột, đường, xenluloza vi tinh thể, chất pha loãng, chất tạo hạt, chất bôi trơn, chất kết dính, chất rã, và các chất tương tự trong trường hợp dạng bào chế dạng rắn dùng qua đường miệng chẳng hạn, ví dụ, bột, viên nang cứng hoặc mềm và viên nén, với dạng bào chế rắn dùng qua đường miệng thường được yêu thích hơn so với dạng bào chế dạng lỏng.

Theo phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế có thể kết hợp thành dưới dạng hoạt chất trong hỗn hợp phụ gia cùng với chất mang dược dụng và/hoặc tá dược theo các kỹ thuật phối trộn dược phẩm truyền thống.

Chế phẩm bao gồm chế phẩm thích hợp cho đường tiêu hóa, kể cả cho dùng dưới da, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch, dạng xịt mũi, trực tràng, tại chỗ và qua đường miệng.

Đường dùng thích hợp trong trường hợp bất kỳ sẽ phụ thuộc một phần vào bản chất và sự nghiêm trọng của tình trạng mà được xử lý và vào bản chất của hoạt chất. Đường dùng điển hình là qua đường miệng. Chế phẩm có thể được sản xuất một cách thuận tiện ở dạng liều đơn và bào chế bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực được. Chế phẩm được ưu tiên bao gồm chế phẩm thích hợp cho việc dùng qua đường miệng. Chế phẩm qua đường miệng có thể bào chế bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực được.

Dược phẩm dạng rắn có thể dưới dạng viên nén, viên, viên nang, bột, thuốc đạn và các chế phẩm giải phóng kéo dài.

Nếu muốn, các viên nén có thể bao bằng các kỹ thuật có nước hoặc không có nước tiêu chuẩn. Theo phương án nhất định, các chế phẩm và các dạng bào chế này có thể chứa ít nhất 0,5 hoặc 1% hoạt chất. Tỷ lệ phần trăm hoạt chất trong các chế phẩm này có thể, tất nhiên, khác nhau và thường từ 1 đến 60%, 5 đến 50%, 10 đến 30% theo khối lượng của đơn vị. Lượng hoạt chất trong chế phẩm hữu ích trong trị liệu là liều có hoạt tính điều trị sẽ đạt được. Các hoạt chất cũng có thể được dùng trong mũi, ví dụ, giọt chất lỏng, hoặc xịt.

Viên nén, viên, viên nang và các loại tương tự có thể còn bao gồm chất kết dính như nhựa cây dương hoàng kỳ, cây keo, tinh bột ngô hoặc gelatin; các tá dược chẳng hạn dicanxi phosphat; chất rắn chẳng hạn, tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, axit alginic; chất làm trơn chẳng hạn, kẽm stearat; và chất làm ngọt chẳng hạn, sucroza, lactoza hoặc saccharin. Khi dạng liều đơn vị là viên nang, nó có thể bao gồm, ngoài các loại vật liệu nêu trên, chất mang lỏng chẳng hạn, dầu béo. Nhiều loại vật liệu khác cũng có thể xuất hiện làm vỏ bao hoặc làm thay đổi dạng lý học của đơn vị liều. Ví dụ, viên nén được bao bằng sen lác (shellac), đường hoặc cả hai. Xiro hoặc hoặc còn ngọt có thể bao gồm, ngoài hoạt chất, sucroza là chất làm ngọt, metyl và propylparaben làm chất bảo quản, chất nhuộm và chất tạo hương liệu, chẳng hạn, vị hương vị anh đào hoặc cam. Để ngăn ngừa sự cố trong suốt quá trình vận chuyển qua phần trên của đường tiêu hóa, chế phẩm là dạng bào chế được bao tan trong ruột.

Chế phẩm để dùng tại chỗ bao gồm, nhưng không chỉ hạn chế ở thuốc mỡ, kem, dịch đặc, dịch lỏng, dạng hồ, keo, que, liposom, hạt nano, miếng vá, băng vết thương. Theo phương án nhất định, dạng bào chế dùng tại chỗ bao gồm chất tăng cường thâm nhập.

Việc dùng chế phẩm được thực hiện theo quy trình và liều hiệu quả để giảm thiểu sự phụ thuộc vào việc tiêu thụ được chất hoặc rượu.

Theo phương án nhất định được phẩm theo sáng chế chứa từ 5% đến 50% theo khối lượng, tốt hơn là từ 10 đến 30% theo khối lượng của hợp chất có công thức (I) tương ứng với khối lượng tổng của chế phẩm.

Theo một vài phương án, trong dược phẩm theo sáng chế, hoạt chất hoặc các hoạt chất thường được bào chế ở dạng đơn vị liều. Đơn vị liều có thể chứa từ 1 đến 2000mg, từ 10 đến 1000mg, đặc biệt là từ 50 đến 500mg hợp chất có công thức (I) cho từng đơn vị liều cho việc dùng hàng ngày.

Đối với các dạng bào chế liên quan đến đường dùng bất kỳ, phương pháp và dạng bào chế cho việc dùng thuốc đã được bộc lộ trong Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition, Gennaro et al. Eds., Mack Publishing Co., 1985, và Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro AR ed. 20th Edition, 2000, Williams & Wilkins PA, USA, và Remington: The Science và Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins Eds., 2005; và trong Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms và Drug Delivery Systems, 8th Edition, Lippincott Williams & Wilkins Eds., 2005, được đưa vào đây để tham chiếu.

Khi được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất khác, hợp chất theo sáng chế và hoạt chất khác này có thể được sử dụng với liều thấp hơn khi mỗi hợp chất được sử dụng riêng lẻ.

Dược phẩm được ưu tiên là dạng bào chế ở dạng dùng qua đường miệng mỗi ngày của hoạt chất theo sáng chế trong hỗn hợp với chất mang dược dụng, thường được dùng một ngày/lần, hoặc trong tình trạng cụ thể hai lần hoặc hơn/ngày.

Theo một vài phương án, hợp chất có công thức (I) được sử dụng trong việc điều trị bệnh CNS và/hoặc trong điều trị nghiện chất gây nghiện, rượu.

Theo một vài phương án, hợp chất có công thức (I) được sử dụng trong việc

điều trị một hoặc nhiều bệnh hoặc rối loạn CNS được chọn từ viêm màng não, mất ngủ, hội chứng ngưng thở trong giấc ngủ, trầm cảm, lo lắng, mất ngủ liên quan đến tâm thần phân liệt, gây mê quá mức, run cơ, hội chứng mệt mỏi mãn tính, chứng mất ngủ thường xuyên và bảo vệ thần kinh khỏi những chất có hại.

Theo phương án được ưu tiên, hợp chất có công thức (I) hoặc dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) này làm hoạt chất để sử dụng trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị nghiện rượu, các dạng phụ thuộc vào rượu, lạm dụng rượu, hoặc kiêng rượu.

Thông thường, hợp chất có công thức (I) hoặc dược phẩm chứa lượng có hiệu quả của hợp chất (I) này làm hoạt chất có thể được sử dụng để ngăn ngừa sự tái nghiện ở những đối tượng phụ thuộc vào rượu, để vượt qua giai đoạn cai uống rượu, để giới hạn lượng rượu tiêu thụ bởi đối tượng và/hoặc tạo động lực cho đối tượng thay đổi thói quen của đối tượng đối với việc uống rượu.

Cần phải hiểu rằng tất cả các khía cạnh như đã được xác định là được ưu tiên và thuận lợi cho biến thể của sáng chế cũng sẽ được coi là được ưu tiên và thuận lợi cho quy trình sản xuất, dược phẩm và các ứng dụng có liên quan.

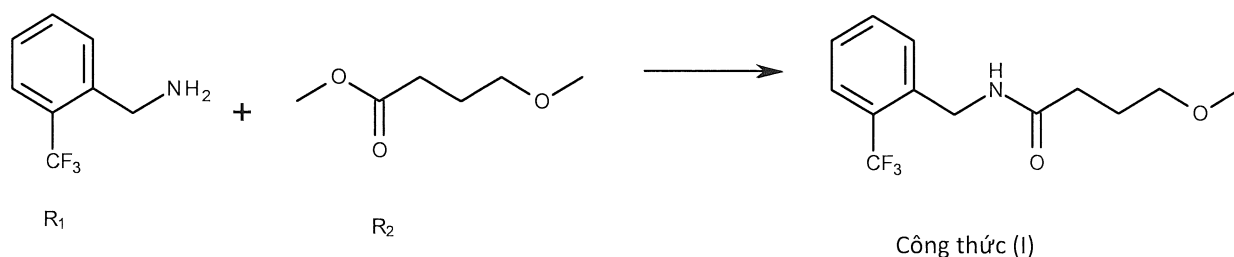
Theo một vài phương án, hợp chất có công thức (I), dược phẩm của nó và phương pháp dùng chúng, và hữu ích trong việc điều trị nghiện chất gây nghiện hoặc nghiện rượu khi dùng kết hợp với các chất dược lý hoặc hoạt chất khác.

Các ví dụ sau đây được cung cấp để chứng minh và không nhằm mục đích hạn chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1:

Điều chế hợp chất có công thức (I) (gọi là ACGET61)



Trong bình đáy bằng trang bị bình ngưng hiệu quả và khuấy từ, R₁ (MW:

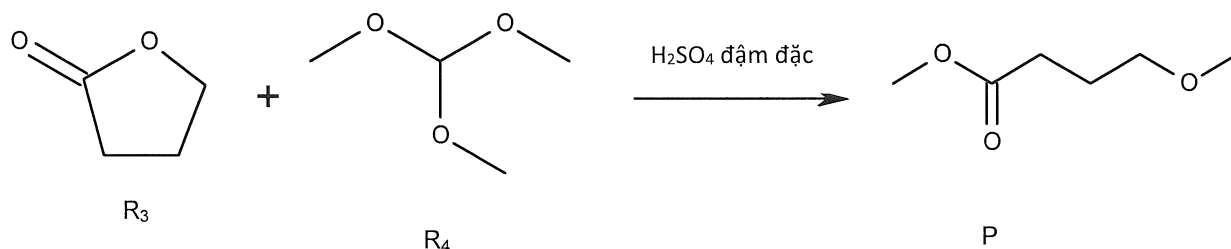
175,088; 4,43g) và R_2 (MW:132,16; 3,347g) được thêm vào với tỷ lệ mol là 1:1. Sau đó, NH_4Cl (443mg) được thêm vào như chất xúc tác (10% theo khối lượng tương ứng với R_1). Hỗn hợp được làm nóng ở $150^\circ C$ trong 45 giờ và giả định là có màu xanh lá cây đậm hoặc màu tím đậm. Sự biến mất của chất thử được đo bằng TLC (AcOEt:hexan 1:2) sử dụng ninhydrin làm chất phát hiện (điều chế bằng cách hòa tan 200mg ninhydrin trong 150ml EtOH).

Khi chất thử biến mất hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được hòa tan trong DCM, rửa 3 lần bằng HCl 3N, sau đó với nước cho đến khi pH đạt trung tính.

Do đó, sản phẩm thô thu được tinh chế bằng cột sắc ký rửa giải bằng gradient của AcOEt:hexan (từ 1:10 đến 1:1).

Sản phẩm tinh khiết (ACGET61, MW 275,11) thu được là một chất rắn màu trắng/hồng nhạt với hiệu suất 64%.

Tổng hợp methyl 4-metoxymethylbutyrat (chất phản ứng R_2):



Trong bình đáy bằng trang bị bình ngưng hiệu quả và một máy khuấy từ, γ -butyrolacton R_3 (MW: 86,06; 1 eq; $d=1.12$), trimethylorthoformat R_4 (MW:106,12; 1,9 eq; $d=0.97$) và axit sulphuric đậm đặc (1ml trong 10ml γ -butyrolacton R_3) được trộn với MeOH (4 ml trên g γ -butyrolacton R_3). Hỗn hợp được làm nóng $60^\circ C$ trong 26 giờ kèm khuấy. Sự biến mất của chất thử được đo bằng TLC (AcOEt:hexan 1:1) sử dụng dung dịch Pancaldi làm tác nhân phát hiện (điều chế bằng cách hòa tan 25g amoni molybdat và 5g xeri sulphat trong 450ml H_2O và 50ml axit sulphuric đậm đặc).

Cuối phản ứng, dung môi được làm bốc hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được hòa tan trong AcOEt và được rửa trong dung dịch bão hòa $NaHCO_3$ cho đến khi pH=8.

Dầu thô màu vàng sáng được chưng cất trong chân không (BP: $163-164^\circ C$, p:

760 Torr).

Sản phẩm tinh khiết (P, MW: 132,16) thu được là dầu không màu với hiệu suất 80%.

Ví dụ 2:

Đặc tính kháng rượu của hợp chất có công thức (I) (gọi là ACGET 61) ở chuột thích rượu Sardinian (sP).

Đặc tính kháng rượu của ACGET61 ở chuột thích rượu Sardinian:

Chuột thích rượu Sardinian đại diện cho một trong số ít dòng chuột được chọn trên toàn thế giới về việc ưa thích và tiêu thụ etanol (Colombo et al., 2006) và được sử dụng trong nhiều quy trình thực nghiệm đã được xác nhận cho việc đánh giá các khía cạnh khác nhau của việc uống rượu. Những quy trình thực nghiệm này bao gồm Duy trì việc tiêu thụ rượu, và Tự dùng rượu có kiểm soát.

Duy trì việc uống rượu:

Trong quá trình này, chuột sP được phơi nhiễm với phác đồ chọn 2 chai tự do giữa rượu (10% thể tích/thể tích) và nước. Trong điều kiện này, động vật có thể chọn một chai chứa dung dịch rượu và một chai chứa nước, và tự nguyện tiêu thụ khoảng 6g rượu/kg/ngày, tốt hơn là rượu khoảng 90%. Quá trình này đóng góp một mô hình thí nghiệm có giá trị về giai đoạn uống chủ động của việc nghiện rượu ở người; việc uống rượu của chuột sP phơi nhiễm với mô hình này được phát hiện là bị giảm bởi, chẳng hạn, GHB, naltrexon, và baclofen, mà làm giảm sự thèm muốn và sự tiêu thụ các chất có cồn ở người, điều này giải thích cho tính hiệu lực dự đoán của mô hình này.

Nói chung, các kết quả thí nghiệm giải thích rằng việc dùng ACGET61 cấp tính theo đường miệng với liều nằm trong khoảng từ 25 đến 100mg/kg làm giảm việc uống rượu lâu dài và không làm ảnh hưởng đến việc ăn và uống. Đáng chú ý là, sự giảm gây ra bởi ACGET61 vẫn tiếp tục kéo dài trong 24 giờ, như đã quan sát lặp lại ở ít nhất 3 thí nghiệm độc lập. Kết quả của những thí nghiệm này, thể hiện sự tiêu thụ rượu, nước, và thực phẩm và được thể hiện trong Fig 1.

Tóm lại, sự cải thiện nhiều hơn hoạt tính kháng rượu của ACGET61 so với chất đồng phân vị trí GET 73, thống nhất trong suốt quá trình hoạt động: GET 73 thể hiện gần như cùng hiệu lực trong việc giảm uống rượu (10, 25, 50mg/kg), nhưng tác động

của nó chỉ kéo dài 03 giờ (xem bảng 1 để so sánh; Loche et al., 2012).

Tự dùng rượu có kiểm soát:

Trong các quá trình này, chuột sP được huấn luyện để tự dùng rượu hoặc sucroza bằng cách nhấn một đòn bẩy và một lượng được yêu cầu để thu được rượu, khác nhau phụ thuộc vào mục tiêu của từng quy trình tăng cường, Tỷ lệ cố định (Fixed ratio-FR) hoặc tỷ lệ tiến triển (Progressive-PR).

Dung dịch sucroza (3% khối lượng/thể tích) được sử dụng có hệ thống trong các thí nghiệm này làm chất tăng cường thay thế, để đánh giá liệu các hợp chất thử có tác dụng chọn đối với việc tự dùng dung dịch rượu (15% thể tích/thể tích).

Trong FR, chuột thu được đáp ứng với rượu và sucroza với đáp ứng với việc nhấn bốn đòn bẩy liên tiếp (FR4), trong khi ở PR Số lần nhấn đòn bẩy cần để làm cho việc uống rượu tăng dần cho đến khi chuột dừng nhấn đòn bẩy (Break point; BP). Mỗi FR4 hoặc PR/BP tuần tự kéo dài 30 phút.

Trong các điều kiện thực nghiệm này, chuột sP thể hiện hình vi nhấn đòn bẩy mạnh mẽ, chứng tỏ rằng rượu có trong dòng chuột này có đặc tính tăng cường và tạo động lực (Colombo et al., 2006).

FR4:

ACGET61 100mg/kg cho thấy tác động làm giảm được chọn tăng cường đặc tính của rượu ở chuột sP phơi nhiễm với lịch tăng cường FR4, như được thể hiện trong Fig. 2, trong đó lượng tổng các đáp ứng đòn bẩy và lượng rượu tiêu thụ (g/kg) và sucroza tiêu thụ (ml/kg) trong theo phiên 30 phút đã được thông báo. Cụ thể, fig. 2 cho thấy tác động của ACGET61 đối với FR4 tự dùng rượu có kiểm soát ở chuột sP. Số đòn bẩy và lượng rượu hoặc sucroza tiêu thụ được thông báo. * $p < 0,05$ so với nhóm được xử lý bằng chất dẫn thuốc.

PR/BP:

ACGET61 50 và 100mg/kg làm giảm cả số lượng nhấn đòn bẩy, và ngưỡng chịu đựng đối với rượu, ở chuột sP phơi nhiễm với PR, thậm chí là nếu tác động không đặc hiệu đối với rượu, hợp chất có khả năng làm giảm đáp ứng đối với sucroza, như được chứng minh trong Fig. 3. Cụ thể, fig. 3 cho thấy tác động của ACGET61 đối với PR Tự dùng rượu có kiểm soát ở chuột sP. Số lần nhấn đòn bẩy và ngưỡng chịu đựng

đối với rượu và sucroza được thông báo. * $p < 0,05$ và ** $p < 0,01$ so với vật truyền-nhóm được xử lý.

Đáng chú ý là, GET73 không cho thấy tác động bất kỳ trong cùng một mô hình, ngoại trừ sự giảm đáng kể sự tiêu thụ sucroza ở chuột sP phơi nhiễm với PR và được dùng 50mg/kg (xem bảng 1 sau đây để so sánh).

Bảng 1 – Đặc tính kháng rượu của GET 73 và ACGET61 ở chuột sP

	GET 73		ACGET61	
Mô hình thí nghiệm	Liều hiệu quả mg/kg	Thời gian tác dụng	Liều hiệu quả mg/kg	Thời gian tác dụng
Duy trì	10 - 25 - 50	3 giờ	25 - 50 - 100	24 giờ
FR4	Không có hiệu lực (cho tới 50)	nd	100	nd
PR/BP	50 #	nd	50 – 100*	nd
nd: không xác định được; # hạn chế với sucroza; * đối với rượu và sucroza.				

Đặc tính hóa thần kinh in vitro của ACGET61:

Dựa trên những kết quả thu được trước đây đối với GET 73, mà ảnh hưởng tới sự dẫn truyền thần kinh dị ứng axit amin trong hồi hải mã của chuột, có thể thông qua sự điều biến phức tạp của thụ thể glutamat hướng chuyển hóa subtyp 5 (mGluR5) (Beggiato et al., 2013; Ferraro et al., 2011, 2013), đồng phân vị trí ACGET61 được đánh giá ở lát cắt hồi hải mã in vitro, bằng cách đo GABA và mức độ glutamat ở những điều kiện thực nghiệm khác nhau.

Tác động của ACGET61 trên GABA nền và dòng đầu ra glutamat:

Không có tác động nào gây ra bởi ACGET61 (10 và 100 μ M) tới sự giải phóng GABA và glutamat nền.

Tác động của ACGET61 tới GABA do K⁺ và dòng đầu ra glutamat:

Các nghiên cứu khác mà nhằm mục đích khám phá ra tác động của ACGET61 (10pM - 10 μ M) lát cắt hồi hải mã kích thích bởi KCl đã được thực hiện.

ACGET61 ở nồng độ giữa 10nM và 10 μ M không cho thấy tác động quá mức, ngoại trừ việc giảm đáng kể GABA cảm ứng bởi nồng độ cao nhất (dữ liệu không thể hiện). Nồng độ ACGET61 thấp hơn 10nM, cụ thể là 100, 300, và 500pM cảm ứng giảm không đáng kể dòng đầu ra glutamat do K⁺ được minh họa trong Fig. 4. Cụ thể, Fig. 4 cho thấy tác động của ACGET61 ở nồng độ pM tới dòng đầu ra glutamat do K⁺ trong lát cắt hồi hải mã kích thích bởi KCl.

Tác động của ACGET61 tới việc làm tăng dòng đầu ra glutamat do K⁺ cảm ứng bởi chất chủ vận thụ thể mGluR5 CHPG:

Tương tác của ACGET61 với chất chủ vận thụ thể mGluR5 CHPG được phối nhiệm ở lát cắt hồi hải mã kích thích bởi KCL. Việc thêm ACGET61 300pM vào môi trường truyền dịch (nồng độ không hiệu quả) có khả năng chống lại, ít nhất một phần với sự tăng của dòng đầu ra glutamat sinh ra bởi K⁺ gây ra bởi CHPG, như được thể hiện trong Fig. 5. Cụ thể, Fig. 5 - Lát cắt hồi hải mã kích thích bởi KCL – dòng glutamat đầu ra do K⁺. Tác động của ACGET61 300pM lên sự tăng dòng ra của glutamat gây ra bởi CHPG 100 μ M. ** p<0,01 so với đối chứng; °p<0,05 so với ACGET61+CHPG.

Kết quả đầu tiên này cho thấy rằng ACGET61 có đặc tính hóa thần kinh gợi ra sự điều biến âm ở mGluR5. Đáng chú ý là, mặc dù các nghiên cứu khác nhằm phát hiện ra những nồng độ pM khác nhau nên được thực hiện, hiệu lực của ACGET61 dường như là lớn hơn khi so sánh với hiệu lực của GET 73 ở 500nM trong cùng một mô hình.

Đặc tính bảo vệ thần kinh in vitro của ACGET61:

Tác động gây độc thần kinh của rượu đã được ghi nhận đầy đủ, ở cả động vật và người, và hồi hải mã có vùng não đặc biệt mẫn cảm với tác động bất lợi của rượu. các mô hình tiền lâm sàng khác nhau đã được sử dụng để nghiên cứu tác động gây độc thần kinh của rượu. Một trong những mô hình này bao gồm việc phối nhiệm nuôi cấy cơ quan hồi hải mã với rượu, mà có nhiều tác động khác nhau, bao gồm việc giảm sự sống của tế bào, và tăng các dạng oxi hoạt động (ROS).

Dựa trên những kết quả thu được cho GET 73, giải thích đặc tính bảo vệ thần kinh thú vị trong nuôi cấy hồi hải mã phối nhiệm với rượu, ACGET61 được đánh giá trong cùng một mô hình.

Một cách ngắn gọn, nuôi cấy sơ cấp noron hồi hải mã được phơi nhiễm thường xuyên với etanol (75mM; 4 ngày) và tác động bảo vệ thần kinh của ACGET61 được ước định bằng cách đánh giá sự sống sót của tế bào (thử nghiệm MTT), và các dạng oxi hoạt động (huỳnh quang rhodamin 123).

ACGET61 được đánh giá ở các nồng độ khác nhau nằm trong khoảng 0,01 và 10 μ M và ảnh hưởng dương tính lên các thông số thực nghiệm, làm tăng sự sống sót của tế bào, và làm giảm sản sinh ROS trong uôi cấy các nơra phơi nhiễm với etanol.

Thử nghiệm MTT:

Sự phơi nhiễm với etanol cảm ứng sự tăng sự sống sót của tế bào như được chỉ ra bởi sự giảm đáng kể ($p < 0,01$) giá trị hấp phụ so với giá trị nuôi cấy tế bào. ACGET61 0,1, 1, và 10 μ M được thêm vào 1 giờ trước khi và trong suốt quá trình phơi nhiễm thường xuyên với etanol ngăn ngừa sự tổn thương do etanol gây ra, sự sống sót của tế bào không khác biệt đáng kể với nhóm đối chứng, nhưng khác biệt đáng kể với nhóm etanol ($p < 0,05$). Bản thân ACGET61 (0,01-10 μ M) không ảnh hưởng đến sự sống sót của việc nuôi cấy tế bào hồi hải mã mà không phơi nhiễm với etanol. Kết quả thể hiện dưới dạng tỷ lệ phần trăm của sự sống sót của noron đo được ở các mẫu nuôi cấy đối chứng, được thể hiện trong Fig. 6. Cụ thể, hình 6 cho thấy tác động của ACGET61 lên sự sống sót của việc nuôi cấy tế bào hồi hải mã phơi nhiễm với etanol (EtOH; 75mM, 4 ngày) ** $p < 0,01$ so với đối chứng; ° $p < 0,05$ so với EtOH 75mM.

Sự sản sinh ROS:

Sự phơi nhiễm với rượu gây ra sự tăng đáng kể trong việc sản sinh ROS ($p < 0,001$), đo bằng sự phát xạ huỳnh quang của rhodamin 123.

Việc thêm ACGET61 0,1, 1, và 10 μ M 1h trước khi và trong khi bị phơi nhiễm mãn tính với rượu ngăn cản sự tăng sản sinh ROS gây ra bởi etanol, sự sản sinh ROS không khác biệt đáng kể so với nhóm đối chứng, nhưng khác biệt đáng kể so với nhóm etanol ($p < 0,01$; $p < 0,001$).

Bản thân ACGET61 (0,01-10 μ M) không gây ảnh hưởng tới sự sản sinh ROS ở mẫu nuôi cấy tế bào hồi hải mã mà không phơi nhiễm với etanol. Kết quả thể hiện dưới dạng tỷ lệ phần trăm của sự sản sinh ROS đo được trong mẫu nuôi cấy đối chứng được thể hiện trong Fig. 7. Cụ thể, Fig. 7 cho thấy tác động của ACGET61 đối với sự

sản sinh ROS trong nuôi cấy tế bào hồi hải mã phơi nhiễm với etanol (EtOH; 75mM, 4 ngày). ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ so với đối chứng; °° $p < 0,01$, °°° $p < 0,001$ so với EtOH 75mM.

Đáng chú ý là, những tác động bảo vệ thần kinh này gây ra bởi ACGET61 ở 0,1, 1, và 10 μ M, gợi ý hiệu lực lớn so với chất đồng phân vị trí GET 73: thực tế là nồng độ có hiệu quả tối thiểu cho ACGET61 là 0,1 μ M so với 1 μ M cho GET 73.

Ví dụ 3:

Dược phẩm

N-[(2-triflometyl)benzyl]-4-metoxibutyramit (ACGET61)	50mg
Xenluloza vi tinh thể (làm chất rã thích hợp)	60mg
Talc (làm chất bôi trơn)	10mg
Natri laurylsulfat (làm chất hoạt động bề mặt)	5mg
Canxi phosphat (làm chất pha loãng kết hợp)	200mg
Magie carbonat (làm chất pha loãng-kết dính)	100mg

Ví dụ 4:

Dược phẩm

N-[(2-triflometyl)benzyl]-4-metoxibutyramit (ACGET61)	150mg
Tinh bột ngô (làm chất rã thích hợp)	100mg
Glyxeryl behenat (làm chất bôi trơn)	10mg
Polysorbat (làm chất hoạt động bề mặt)	10mg
Magie carbonat (làm chất pha loãng-kết dính)	150mg
Lactose (làm chất pha loãng)	150mg

Ví dụ 5:

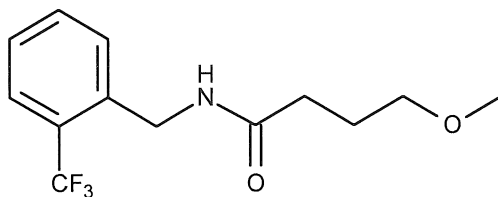
Dược phẩm bao phim/giải phóng thay đổi

N-[(2-triflometyl)benzyl]-4-metoxibutyramit (ACGET61)	500mg
Xenluloza vi tinh thể (làm chất rã thích hợp)	200mg

Crospovidon (chất chống ngưng kết)	50mg
Tinh bột (chất pha loãng-làm loãng)	50mg
Colloidal silica (làm chất làm khô)	10mg
Kẽm stearat (làm chất bôi trơn)	10mg
Hypromellose (làm chất bao)	50mg
Macrogol (chất làm dẻo)	10mg
Titan dioxide (làm thuốc nhuộm)	10mg

YÊU CẦU BẢO HỘ

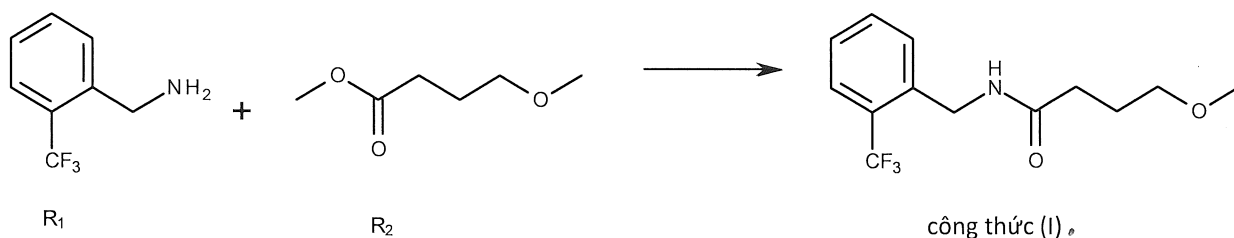
1. Hợp chất có công thức (I):



công thức (I)

hoặc muối được dụng của nó.

2. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I), trong đó quy trình này bao gồm bước cho hợp chất có công thức R1 phản ứng với methyl 4-methoxybutyrrat có công thức R2 theo sơ đồ phản ứng sau:



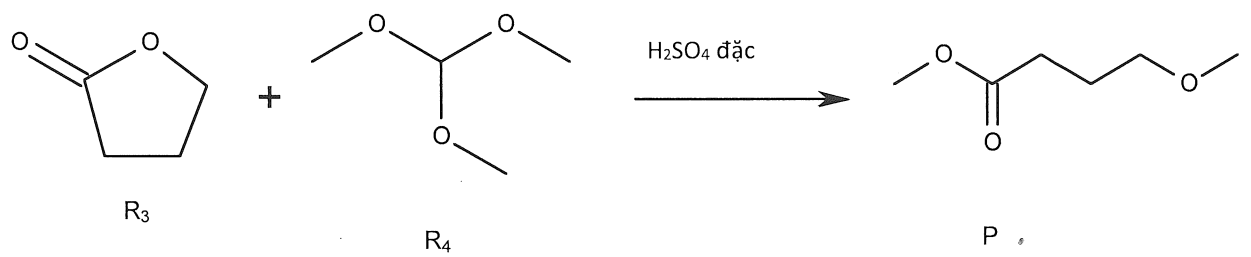
3. Quy trình theo điểm 2, trong đó phản ứng được thực hiện khi có mặt chất xúc tác là NH_4Cl .

4. Quy trình theo điểm 3, trong đó NH_4Cl được thêm vào với lượng 8 đến 12% theo khối lượng tương ứng với khối lượng của chất phản ứng R1.

5. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm 2 đến 4, trong đó các chất phản ứng R1 và R2 là đẳng mol.

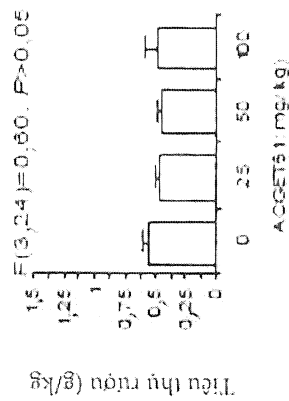
6. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm 2 đến 5, trong đó phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ 120 đến 170°C.

7. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm 2 đến 6, trong đó chất phản ứng methyl 4-methoxybutyrrat R2 được điều chế bằng cách cho γ -butyrolacton R3 phản ứng với methyl orthoformat R4 trong môi trường axit, tốt hơn là sử dụng axit sulphuric và metanol làm dung môi theo sơ đồ phản ứng sau:

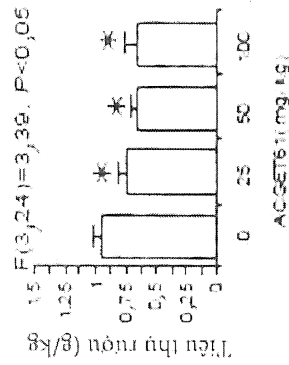


8. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, tốt hơn là với lượng 50 đến 500mg, và chất mang dược dụng.

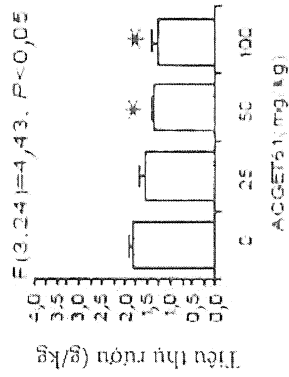
0-1 Giờ



0-2 Giờ



0-4 Giờ



0-6 Giờ

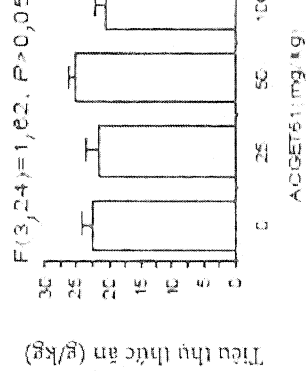
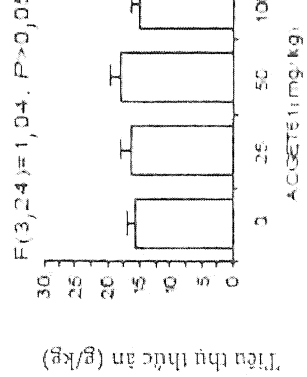
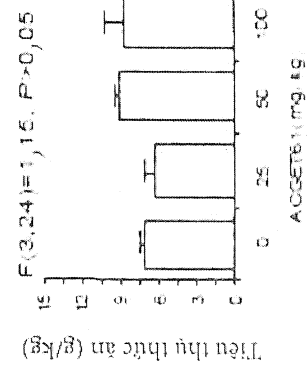
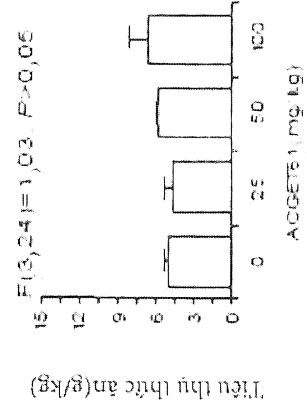
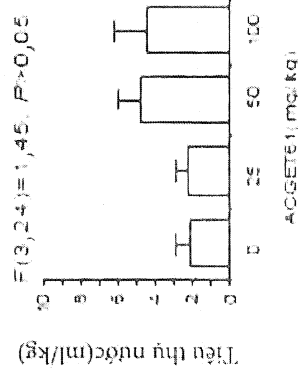
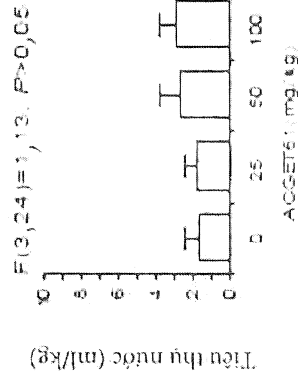
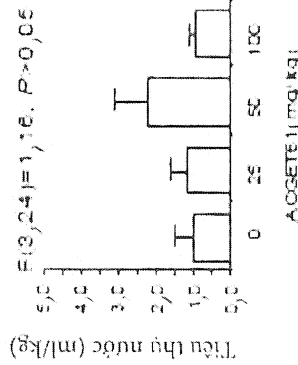
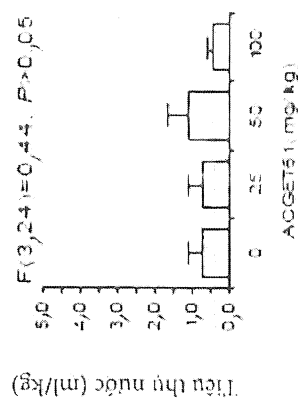
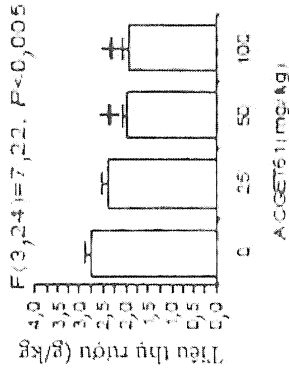
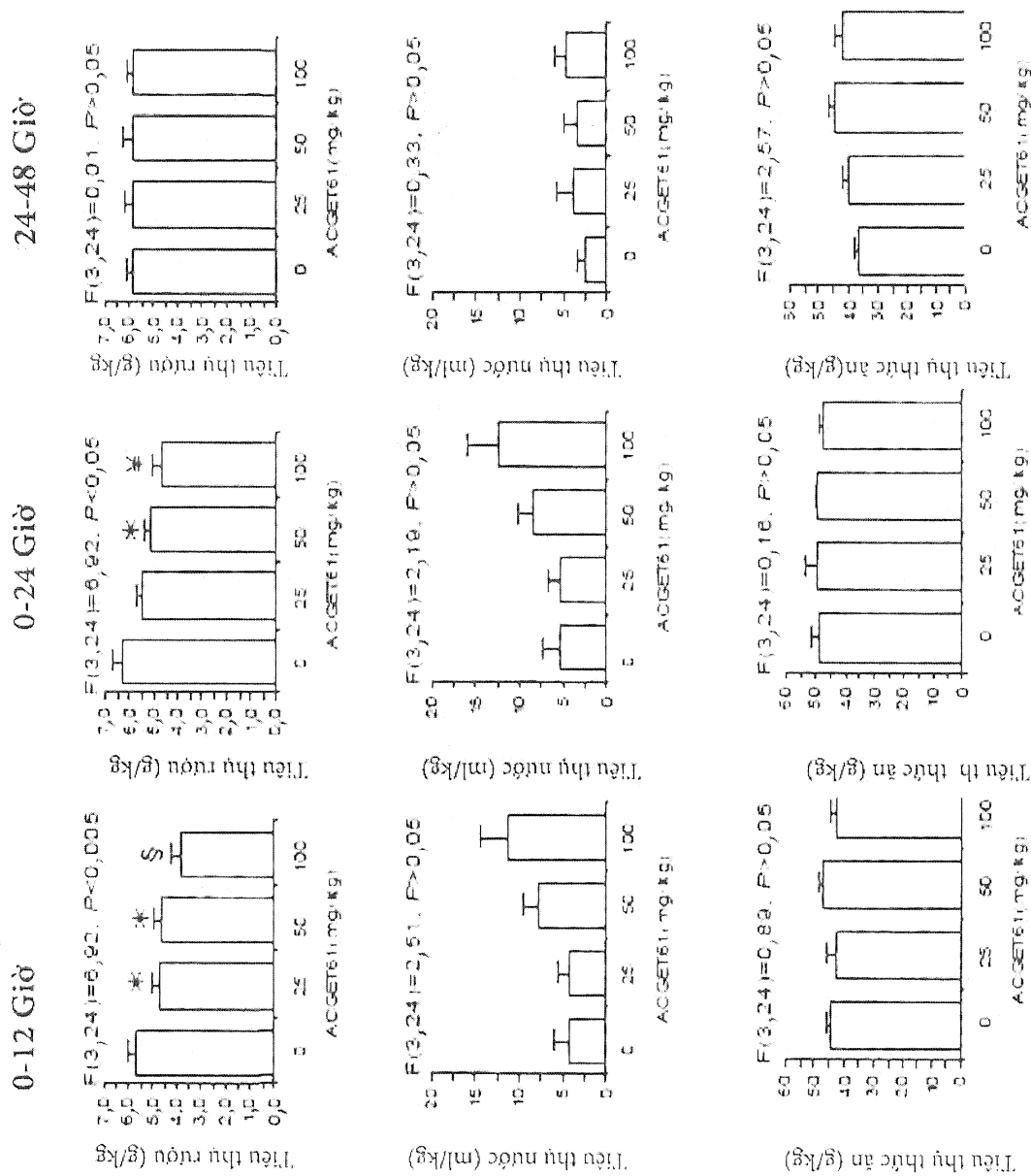


FIG. 1 tiếp



Thử nghiệm Newman-Keuls: *, $P<0,05$; †, $P<0,01$; ‡, $P<0,005$; và §, $P<0,001$ so với nhóm chuột được điều trị với 0-mg/kg ACGET61

FIG. 2

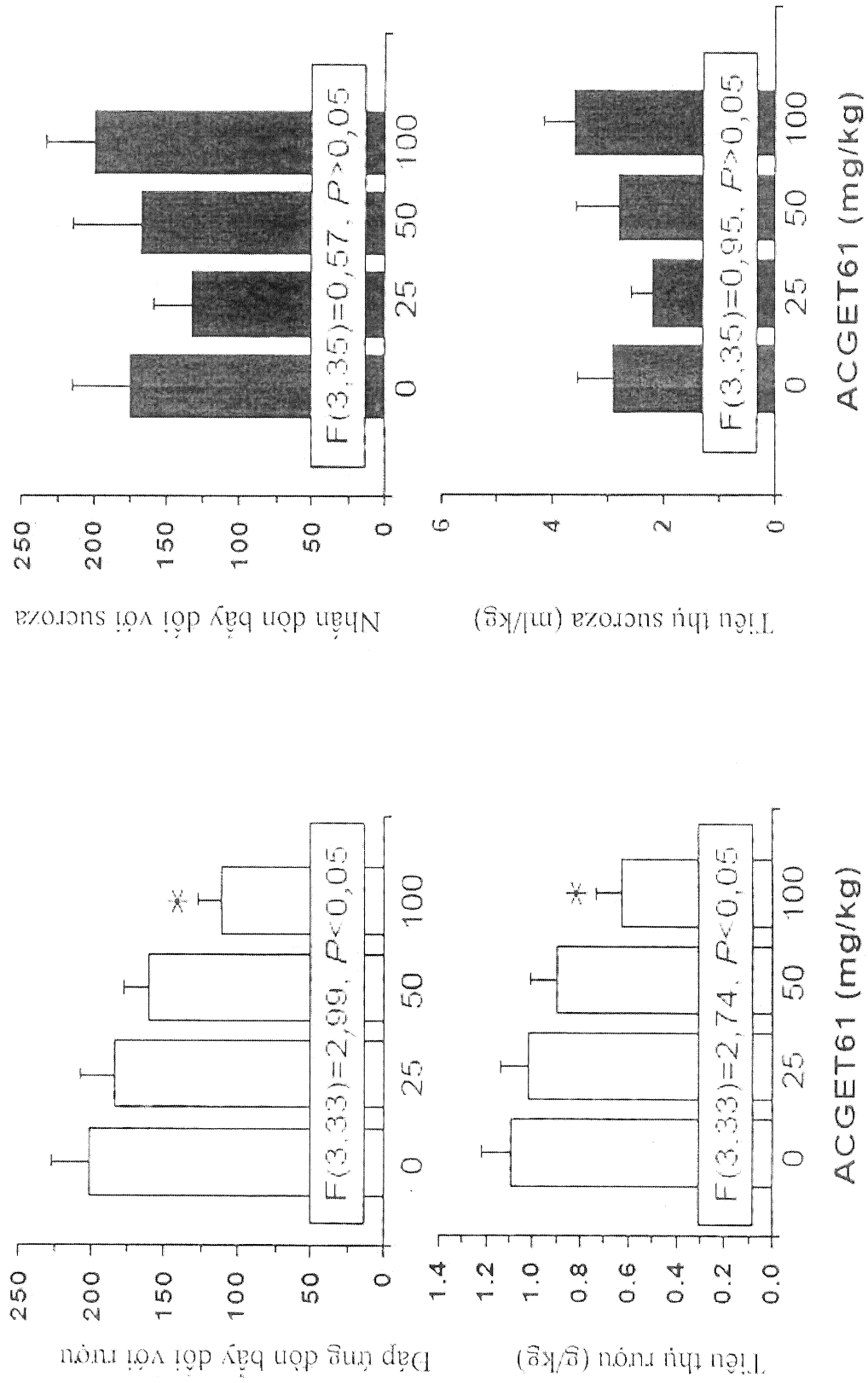


FIG. 3

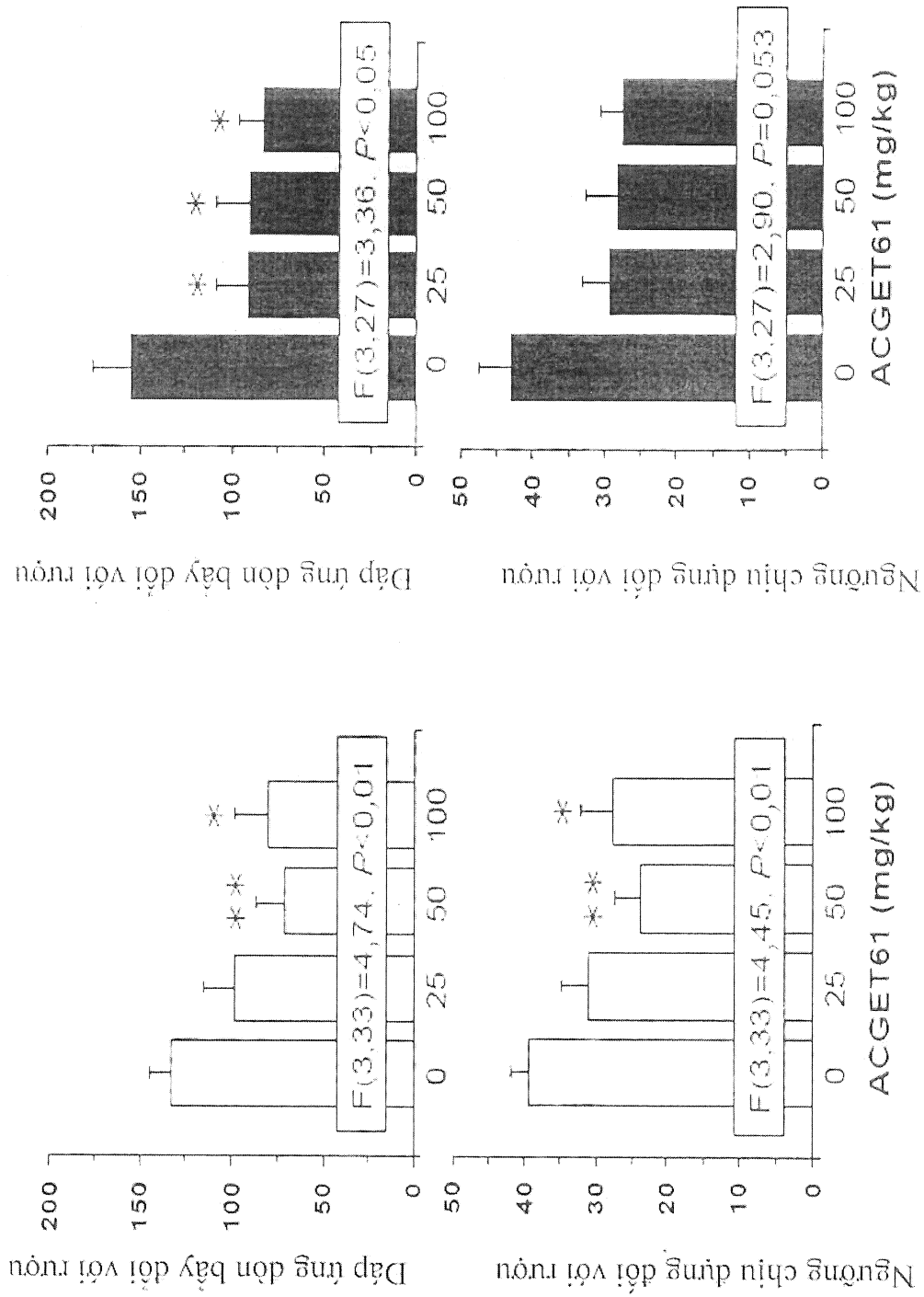


FIG. 4

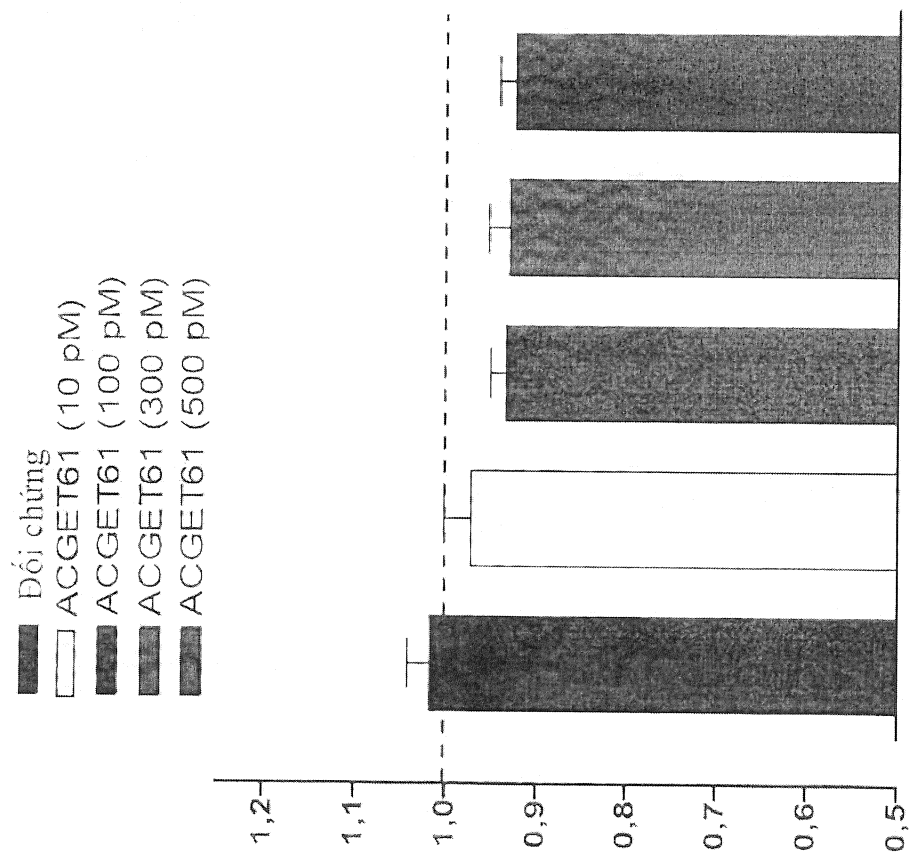
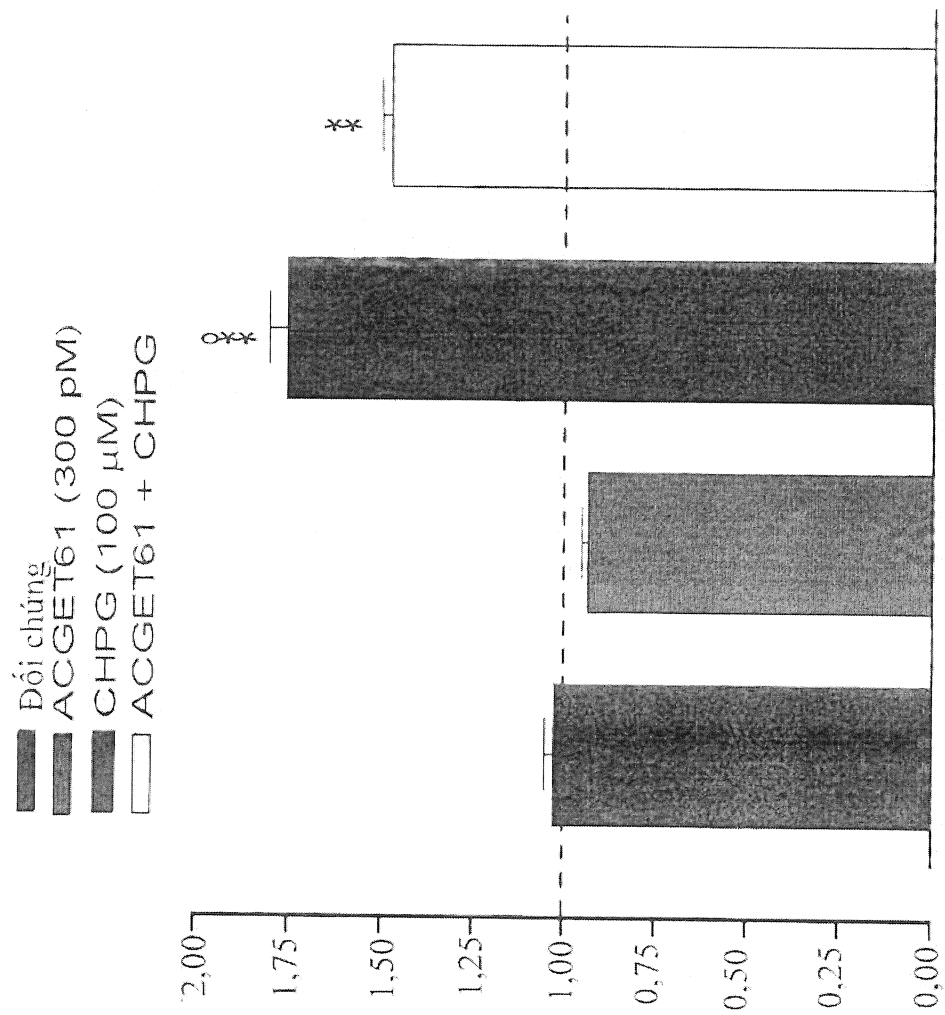
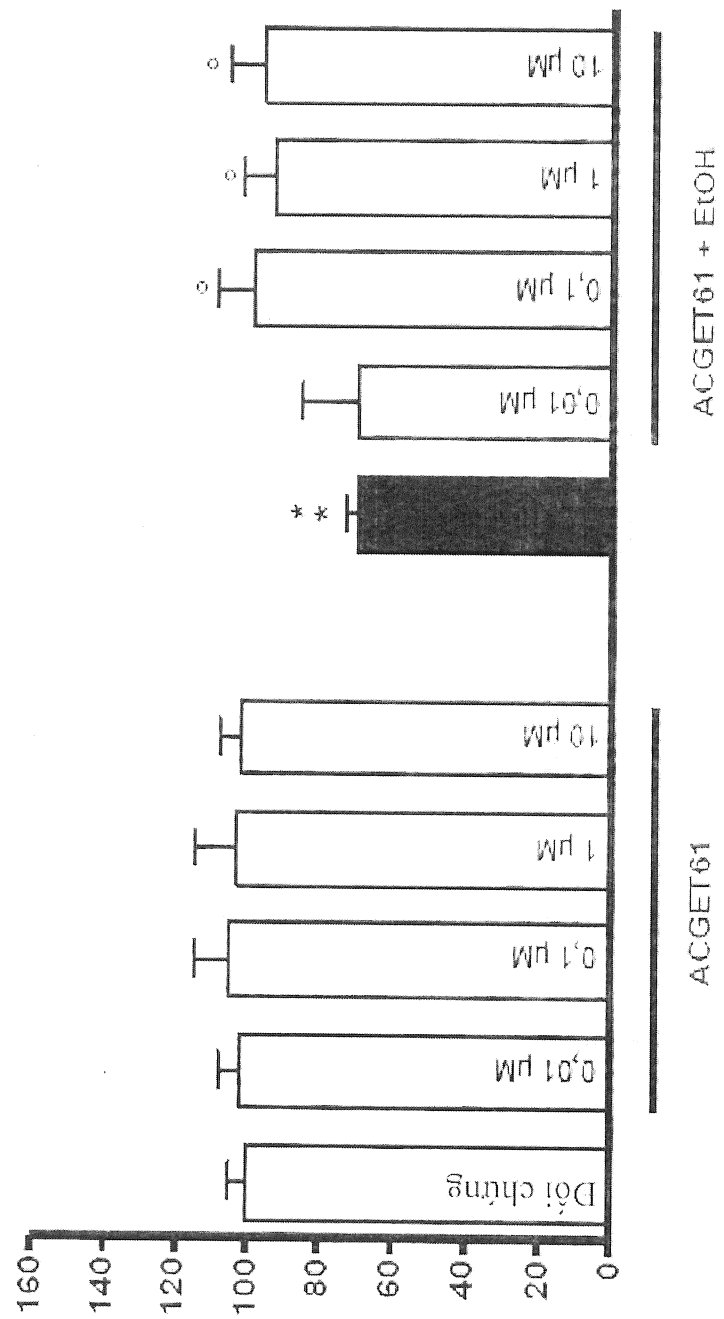


FIG. 5



7/8

FIG. 6



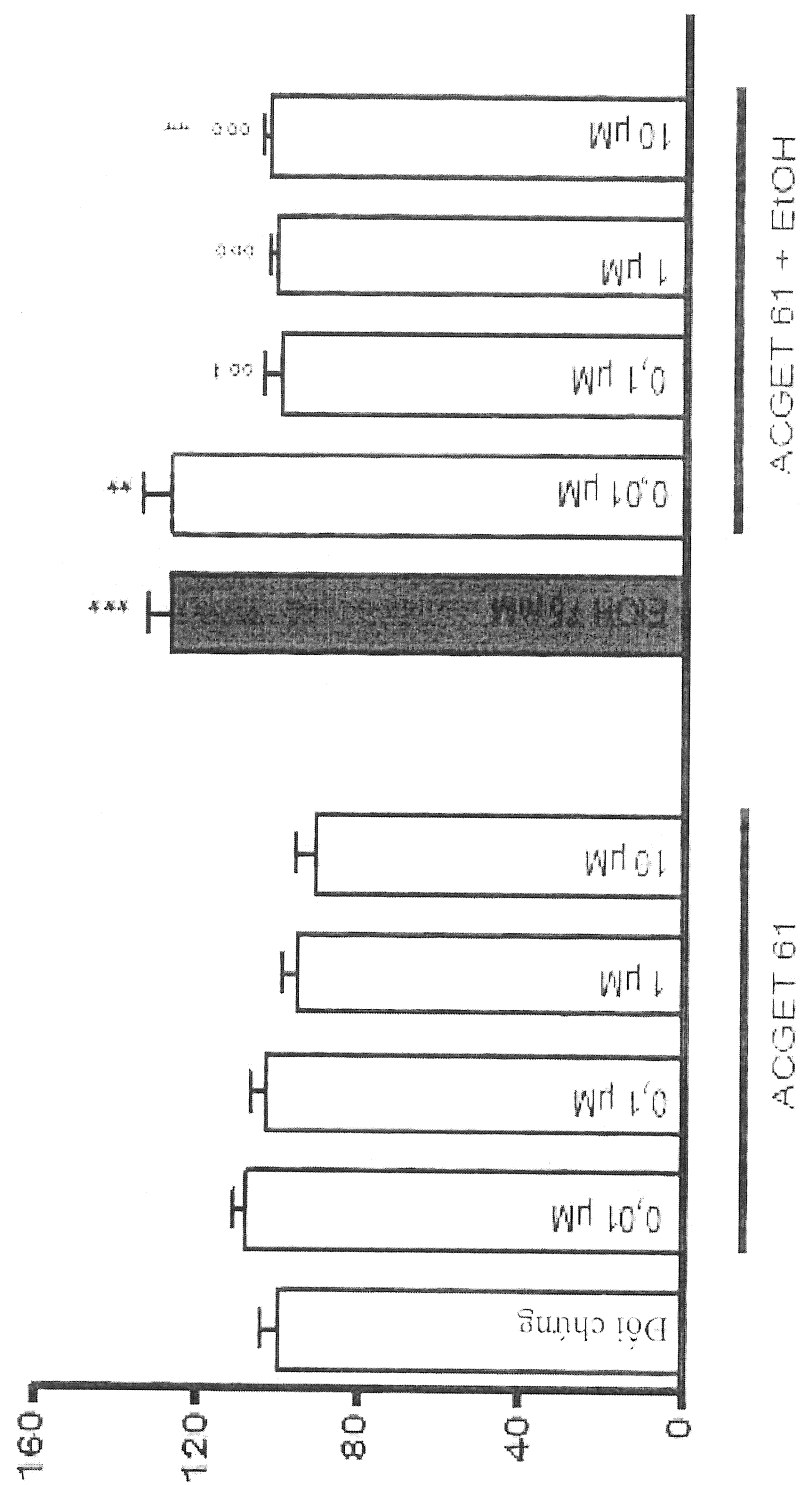


FIG. 7