



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0035904

(51)⁷ C07D 207/48; A61K 9/00; C07C 57/15; (13) B
A61K 31/40; C07C 55/10

-
- (21) 1-2018-03619 (22) 17/03/2017
(86) PCT/KR2017/002913 17/03/2017 (87) WO 2017/164575 28/09/2017
(30) 10-2016-0036081 25/03/2016 KR; 10-2017-0018336 09/02/2017 KR
(45) 26/06/2023 423 (43) 25/12/2018 369A
(73) DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD. (KR)
35-14, Jeyakongdan 4-gil, Hyangnam-eup, Hwaseong-si, Gyeonggi-do 18623,
Republic of Korea
(72) KIM, Aeri (KR); CHO, Kwan Hyung (KR).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)
-

(54) MUỐI CỘNG AXIT CỦA 1-(5-(2,4-DIFLOPHENYL)-1-((3-FLOPHENYL)SULFONYL)-4-METOXY-1H-PYROL-3-YL)-N-METYLMETANAMIN, PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA MUỐI NÀY

(57) Sáng chế đề xuất muối cộng axit của 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmethanamin. Muối cộng axit mô tả ở trên có thể không chỉ có hoạt tính ức chế bơm proton, hoạt tính ngăn cản tổn thương dạ dày và tác dụng tăng cường yếu tố phòng vệ tốt, mà còn có hoạt tính diệt trừ tốt chống lại *H. pylori* và do đó có thể được sử dụng hiệu quả để ngăn ngừa và điều trị tổn thương dạ dày ruột do loét đường dạ dày ruột, viêm dạ dày, viêm thực quản trào ngược, hoặc *H. pylori*.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến muối cộng axit của 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetytanamin mới.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Việc chọn muối được dụng là bước quyết định trong quá trình nghiên cứu và phát triển thuốc mới. Đó là bởi vì muối của một số thuốc nhất định thường có thể là yếu tố quyết định quan trọng xác định tính dễ bào chế thuốc từ nguyên liệu thô, độ tan, độ ổn định khi phân phối và bảo quản, tính dễ phối chế và các đặc tính dược động học.

Việc sản xuất các loại muối khác nhau có thể là cách làm thay đổi các tính chất lý hóa và sinh học của thuốc mà không làm thay đổi cấu trúc hóa học của thuốc nhất định. Khi chọn muối được ưu tiên, phải xem xét các đặc tính của nhiều muối. Ví dụ, muối có thể được xem xét tùy thuộc môi trường và trường hợp mà sử dụng các yếu tố khác nhau như tính dễ sản xuất, độ ổn định, độ tan, và/hoặc độ hút ẩm của muối.

Đặc biệt, vẫn có nhu cầu về các chế phẩm được có độ sinh khả dụng tốt hơn hoặc độ ổn định tốt hơn, và do đó việc liên tục nghiên cứu tìm ra các muối mới hoặc muối tinh khiết hơn của các phân tử thuốc đã biết được thực hiện.

Theo đó, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng muối cộng axit 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetytanamin là một dược chất mới có hoạt tính có thể điều chế được và chúng có thể được sử dụng trong lĩnh vực dược nhờ các tính chất lý hóa của chúng và độ ổn định của chúng, nhờ đó đã hoàn thành sáng chế này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Mục đích của sáng chế là đề xuất muối cộng axit được dựng 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin mà có độ tan trong nước cao và độ ổn định tuyệt vời.

Giải pháp kỹ thuật

Để đạt được mục đích ở trên, sáng chế đề xuất:

1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin hydroclorua,

1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin suxinat,

1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin tartrat, và

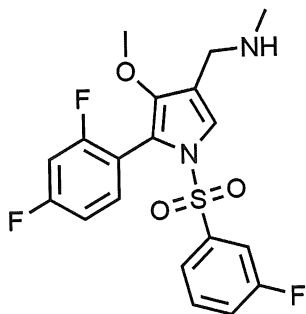
1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin fumarat.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết.

1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin, là một dược chất mới có hoạt tính, là hợp chất được biểu diễn bằng công thức hóa học (1) dưới đây, tương ứng với dẫn xuất 4-metoxypyrol:

Công thức hóa học 1



1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin nêu trên và muối được dựng của nó có thể không chỉ có hoạt tính ức chế bơm proton, hoạt tính ngăn cản tổn thương dạ dày và tác dụng tăng cường yếu tố phòng vệ, mà

còn có hoạt tính diệt trừ tốt chống lại *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Do đó, 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetytanamin và muối được dụng của nó có thể được sử dụng hiệu quả để ngăn ngừa và điều trị tổn thương dạ dày ruột do loét đường dạ dày ruột, viêm dạ dày, viêm thực quản trào ngược, hoặc *H. pylori*.

Muối được dụng của 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetytanamin có thể là muối cộng axit của 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetytanamin.

Trong trường hợp này, axit có thể là axit clohydric, axit suxinic, axit tartaric, hoặc axit fumaric.

Muối cộng axit của 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetytanamin có thể được điều chế bằng phương pháp điều chế bao gồm các bước:

1) hòa tan lần lượt 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetytanamin và axit trong dung môi hữu cơ để thu được dung dịch 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetytanamin và dung dịch axit; và

2) trộn dung dịch 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetytanamin và dung dịch axit và sau đó khuấy dung dịch được trộn.

Bước 1) là bước điều chế các dung dịch tương ứng bằng cách sử dụng dung môi tốt có thể hòa tan hoàn toàn lần lượt 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetytanamin và axit, và các dung môi được sử dụng để hòa tan 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetytanamin và axit có thể giống hoặc khác nhau.

Trong trường hợp này, axit clohydric, axit suxinic, axit tartaric, hoặc axit fumaric có thể được sử dụng làm axit.

Hơn nữa, dung môi hữu cơ có thể là một hoặc nhiều dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm n-hexan, etyl axetat, butyl axetat, axetonitril, clorofom, dietyl ete, axeton,

metanol và etanol.

Cụ thể, ở bước điều chế dung dịch 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin, dung môi hữu cơ có thể được sử dụng với thể tích (ml/g) bằng 1-20 lần, hoặc tốt hơn là với thể tích (ml/g) bằng 1-10 lần, so với khối lượng của 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin.

Hơn nữa, ở bước điều chế dung dịch axit, dung môi hữu cơ có thể được sử dụng với thể tích (ml/g) bằng 1-30 lần, hoặc tốt hơn là với thể tích (ml/g) bằng 5-30 lần, so với khối lượng của axit.

Bước 2) là bước trộn dung dịch thu được trong bước 1) và sau đó khuấy dung dịch đã trộn để tạo ra muối trong đó 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin và axit được liên kết hóa học.

Trong trường hợp này, ở bước trộn dung dịch đã thu được, axit có thể được sử dụng ở đương lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3 hoặc tốt hơn là ở đương lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 2, so với 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin. Trong khoảng ở trên, muối trong đó 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin và axit được liên kết ở tỷ lệ mol 1:0,5, 1:1, 1:1,5, hoặc 1:2 có thể được tạo ra.

Tiếp theo, bước khuấy các dung dịch đã trộn có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 24°C đến 28°C trong khoảng thời gian từ 30 phút đến 4 giờ. Ở thời điểm này, tốc độ khuấy có thể nằm trong khoảng từ 50 vòng/phút đến 300 vòng/phút. Trong khoảng này, muối có hiệu suất cao và độ tinh khiết cao có thể được tạo ra.

Muối cộng axit của 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin được điều chế bằng phương pháp điều chế ở trên có thể được thu hồi từ dung dịch bằng phương pháp lọc chân không. Nếu cần, muối cộng axit đã thu hồi được rửa và được làm khô dưới chân không để thu được muối cộng axit có độ tinh khiết cao. Ngoài ra, các điều kiện phản ứng như tỷ lệ dung môi, khoảng nhiệt độ, thời gian xử lý, và các

điều kiện tương tự được mô tả trong phương pháp điều chế ở trên có thể được điều chỉnh tùy thuộc dung môi được chọn.

Mặt khác, sáng chế đề xuất được phẩm để ngăn ngừa và điều trị tổn thương dạ dày ruột do loét đường dạ dày ruột, viêm dạ dày, viêm thực quản trào ngược, hoặc *H. pylori*, chứa một hoặc nhiều muối cộng axit được chọn từ nhóm bao gồm hydroclorua, suxinat, tartrat và fumarat của 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin.

Dược phẩm này có thể bao gồm các chất mang dược dụng mà thường được sử dụng. Chất mang này có thể là chất thường được sử dụng ở thời điểm bào chế, và nó bao gồm lactoza, dextroza, sucroza, sorbitol, manitol, tinh bột, gôm acacia, canxi phosphat, alginat, gelatin, canxi silicat, vi tinh thể xenluloza, polyvinylpyrrolidon, xenluloza, nước, sirô, metyl xenluloza, metyl hydroxybenzoat, propyl hydroxybenzoat, talc, magie stearat, dầu khoáng và các chất tương tự, nhưng không bị giới hạn ở đó. Dược phẩm này có thể còn chứa chất bôi trơn, chất thấm ướt, chất tạo ngọt, hương liệu, chất nhũ hóa, chất huyền phù, chất bảo quản, v.v. ngoài các thành phần ở trên.

Dược phẩm có thể được dùng qua đường miệng, hoặc được dùng ngoài đường tiêu hóa, bao gồm dùng trong tĩnh mạch, trong cơ, trong màng bụng, dưới da và qua da.

Trong trường hợp này, dược phẩm có thể được dùng ở lượng cho hiệu quả điều trị, ví dụ, ở lượng hữu hiệu nằm trong khoảng từ khoảng 0,001 mg/kg đến khoảng 100 mg/kg mỗi ngày. Liều lượng có thể thay đổi tùy thuộc phương pháp bào chế, phương pháp dùng, tuổi của bệnh nhân, trọng lượng cơ thể, sự lây nhiễm qua đường tình dục, chế độ ăn uống, thời gian dùng, đường dùng, tốc độ bài tiết hoặc tính miễn cảm.

Dược phẩm có thể được bào chế bằng phương pháp mà có thể được thực hiện dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực bằng cách sử dụng chất mang và/hoặc tá dược được dụng ở dạng liều đơn vị hoặc trong vật chứa đa liều. Trong trường hợp này, chế phẩm có thể được sử dụng không giới hạn miễn là chế phẩm ở dạng bất kỳ thích hợp để bào chế được bao gồm các dạng liều dùng qua đường miệng như bột, hạt, viên nén, viên nang,

huyền phù, nhũ tương, sirô hoặc sol khí, chế phẩm dùng bên ngoài như thuốc mỡ hoặc kem, viên đạn và dung dịch tiêm khử trùng. Ngoài ra, chất phân tán hoặc chất làm ổn định có thể cũng được bao gồm.

Hiệu quả của sáng chế

Muối cộng axit của 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxypyrrol-3-yl)-N-metylmethanamin theo sáng chế có độ tan trong nước cao và độ ổn định tuyệt vời dưới điều kiện chống ẩm và điều kiện tiếp xúc độ ẩm cao, và do đó có thể được sử dụng trong lĩnh vực dược.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, các phương án được ưu tiên sẽ được đưa ra để hỗ trợ việc hiểu sáng chế. Tuy nhiên, các ví dụ này được cung cấp chỉ để minh họa sáng chế, và không nên được hiểu là sáng chế giới hạn ở các ví dụ này.

Ví dụ điều chế: Điều chế 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxypyrrol-3-yl)-N-metylmethanamin (bazo tự do)

Bước 1-1) Điều chế axit 2-(2,4-diflophenyl)-2-((3-metoxypyrrol-3-yl)amino)acetic

2,4-diflophenyl glyxin (150,0 g, 801,5 mmol), dimetyl 2-(metoxymetylen)malonat (126,9 g, 728,6 mmol) và natri axetat (65,8 g, 801,5 mmol) được bổ sung vào metanol (800,0 ml), và hỗn hợp này sau đó được hồi lưu ở nhiệt độ 60°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và sau đó được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ khoảng 70% metanol, và sau đó được lọc. Chất rắn thu được được làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra 190,0 g hợp chất ở tiêu đề. (Hiệu suất: 79,2%).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,02-7,99 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,00-6,95 (m, 2H), 5,16 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,76 (s, 3H)

Bước 1-2) Điều chế methyl 5-(2,4-diflophenyl)-4-hydroxy-1H-pyrrol-3-carboxylat

Anhydrit axetic (1731,2 ml) và trietylamin (577,1 ml) được bổ sung vào axit 2-(2,4-

diflophenyl)-2-((3-metoxi-2-(metoxycarbonyl)-3-oxoprop-1-en-1-yl)amino)axetic (190,0 g, 577,1 mmol) được điều chế trong bước 1-1. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu ở nhiệt độ 140°C trong 30 phút và sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Nước đá (577,1 ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C, khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết thu được được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Hợp chất tạo thành được lọc bằng cách sử dụng silicagel để loại bỏ chất rắn, và sau đó được cô dưới áp suất giảm.

Tetrahydrofuran (140,0 ml) và nước (120,0 ml) được bổ sung vào cặn tạo thành, và hỗn hợp này được làm lạnh ở nhiệt độ 0°C và sau đó natri hydroxit (46,17 g, 1154,2 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút, được trung hòa bằng dung dịch axit clohydric chứa nước 1N và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết thu được được làm khô trên magie sulfat khan, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat: n-hexan = 1: 4 (thể tích/thể tích)) để tạo ra 22,0 g hợp chất ở tiêu đề. (Hiệu suất: 15,1%).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,80 (s, 1H), 8,17-8,12 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,86-6,83 (m, 1H), 3,88 (s, 3H)

Bước 1-3) Điều chế metyl 5-(2,4-diflophenyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-carboxylat

Metyl 5-(2,4-diflophenyl)-4-hydroxy-1H-pyrol-3-carboxylat (22,0 g, 86,9 mmol) được điều chế trong bước 1-2 được hòa tan trong tetrahydrofuran (434,5 ml) và metanol (173,9 ml). (Trimetylsilyl)diazometan (dung dịch dietyl ete 2,0 M, 173,8 ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 48 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết thu được được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat: n-hexan = 1:4 (thể tích/thể tích)) để tạo ra 18,1 g hợp chất ở tiêu đề. (Hiệu suất: 75,3%)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,78 (s, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,88 (t, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,85 (s, 3H)

Bước 1-4) Điều chế methyl 5-(2,4-diflophenyl)-4-metoxi-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-carboxylat

Methyl 5-(2,4-diflophenyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-carboxylat (18,0 g, 67,4 mmol) được điều chế trong bước 1-3 được hòa tan trong dimetylformamit (335,0 ml). Natri hydrua (60%, phân tán trong parafin lỏng) (4,0 g, 101,0 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. 3-flobenzensulfonyl clorua (13,37 ml, 101,0 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết thu được được làm khô trên magie sulfat khan, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat: n-hexan = 1: 4 (thể tích/thể tích)) để tạo ra hợp chất tiêu đề (26,1 g). (Hiệu suất: 91,1%).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 7,98 (s, 1H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,15 (q, 1H), 7,67 (q, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,77 (t, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,61 (s, 3H)

Bước 1-5) Điều chế 5-(2,4-diflophenyl)-4-metoxi-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-carbaldehyt

Methyl 5-(2,4-diflophenyl)-4-metoxi-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-carboxylat (26,0 g, 61,1 mmol) được điều chế trong bước 1-4 được hòa tan trong tetrahydrofuran (300,0 ml). Diisobutyl nhôm hydrua (dung dịch tetrahydrofuran 1,0 M) (183,4 ml, 183,4 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, được trung hòa bằng dung dịch axit clohydric 1N và sau đó được chiết bằng etylaxetat. Dịch chiết thu được được làm khô trên magie sulfat khan, và sau đó được cô dưới áp suất giảm.

Cặn tạo thành được hòa tan trong diclometan (300,0 ml), và sau đó xelit (26,0 g) và pyridini clocromat (39,5 g, 183,4 mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và sau đó được lọc để loại bỏ chất rắn, và dịch lọc thu được được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl

axetat: n-hexan = 1:2 (thể tích/thể tích)) để tạo ra hợp chất tiêu đề (17,2 g). (Hiệu suất: 70,9%).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 9,89 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,18 (q, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,77 (t, 1H), 3,63 (s, 3H)

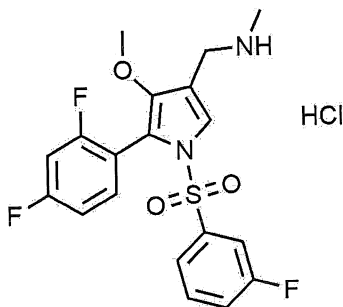
Bước 1-6) Điều chế 1-(5-(2,4-diflophenyl)-4-metoxi-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin

5-(2,4-diflophenyl)-4-metoxi-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-carbaldehyt (17,0 g, 43,0 mmol) được điều chế trong bước 1-5 được hòa tan trong metanol (430,0 ml). Metylamin (dung dịch metanol 9,8 M) (87,8 ml, 860,0 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Natri bohdyrua (16,3 g, 430,0 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết thu được được làm khô trên magie sulfat khan, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat: n-hexan = 1:2 (thể tích/thể tích)) để tạo ra hợp chất tiêu đề (15,2 g). (Hiệu suất: 86,1%).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 7,39-7,35 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,15 (q, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,78 (t, 1H), 3,60 (d, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,45 (s, 3H)

Sau đây, trong các ví dụ dưới đây, 1-(5-(2,4-diflophenyl)-4-metoxi-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin (bazơ tự do) được điều chế trong ví dụ điều chế được sử dụng.

Ví dụ 1: Điều chế 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin hydroclorua



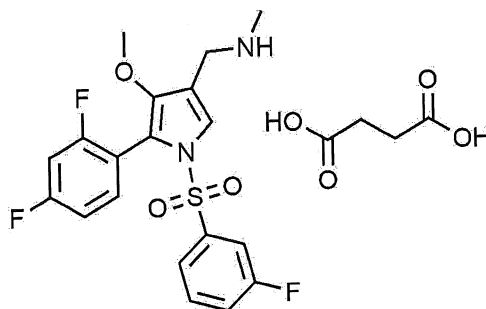
1-(5-(2,4-diflophenyl)-4-metoxi-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin (15,0 g, 36,6 mmol) được điều chế trong ví dụ điều chế được hòa tan trong etyl axetat (36,6 ml) mà dung dịch axit clohydric (dung dịch dietyl ete 2,0 M) (36,6 ml, 73,1 mmol) đã được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và sau đó được lọc, và chất rắn thu được được làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề (15,1 g). (Hiệu suất: 92,5%).

Khối lượng phân tử 446,87

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): 7,69(s, 1H), 7,58-7,53(m, 1H), 7,45(t, 1H), 7,30(d, 1H), 7,20-7,15(m, 2H), 7,02-6,94(m, 2H), 4,07(d, 2H), 3,46(s, 3H), 2,71(s, 3H)

Các hợp chất theo các ví dụ khác dưới đây được điều chế bằng phương pháp tương tự phương pháp điều chế theo ví dụ ở trên, ngoại trừ các nguyên liệu ban đầu được thay thế thích hợp theo cấu trúc của hợp chất được điều chế bằng cách tham khảo đến các phương pháp điều chế trong sáng chế.

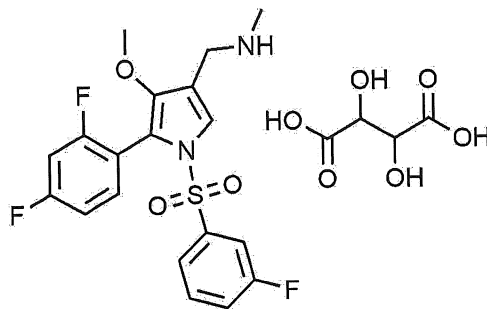
Ví dụ 2: Điều chế 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin suxinat



Khối lượng phân tử 510,51

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): 7,60(s, 1H), 7,57-7,52(m, 1H), 7,46-7,43(t, 1H), 7,30(d, 1H), 7,19-7,14(m, 2H), 7,01-6,94(m, 2H), 3,91(s, 2H), 3,45(s, 3H), 2,59(s, 3H), 2,50(s, 2H)

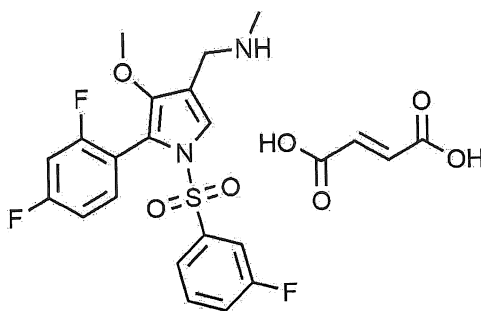
Ví dụ 3: Điều chế 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin tartrat



Khối lượng phân tử 560,50

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): 7,70(s, 1H), 7,58-7,53(m, 1H), 7,49-7,44(t, 1H), 7,31(d, 1H), 7,20-7,15(m, 2H), 7,03-6,94(m, 2H), 4,4(s, 2H), 4,07(s, 2H), 3,46(s, 3H), 2,71(s, 3H)

Ví dụ 4: Điều chế 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin fumarat



Khối lượng phân tử 526,48

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): 7,63(s, 1H), 7,58-7,53(m, 1H), 7,48-7,44(t, 1H), 7,30(d, 1H), 7,20-7,16(m, 2H), 7,02-6,94(m, 2H), 6,68 (s, 1H), 3,97(s, 2H), 3,45(s, 3H), 2,64(s, 3H)

Ví dụ thử nghiệm 1: Hiệu quả ức chế hoạt tính bơm proton (H^+/K^+ -ATPaza)

Hiệu quả ức chế hoạt tính bơm proton (H^+/K^+ -ATPaza) của 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin hydroclorua được điều chế trong ví dụ 1 được xác định như dưới đây.

Túi dạ dày được chuẩn bị từ dạ dày lợn theo phương pháp đã biết (Edd C. Rabon et al., Preparation of Gastric H^+/K^+ -ATPase., Methods in enzymology, vol.157 Academic Press Inc.,(1988), pp.649-654). Do đó, hàm lượng protein trong túi dạ dày đã chuẩn bị được xác

định lượng bằng bộ kit axit bixinchonic (BCA) (Thermo). 80µl (nồng độ được định trước của hợp chất thử nghiệm, DMSO 0,5%, $MgCl_2$ 2,5 mM, KCl 12,5 mM, EDTA 1,25 mM, Tris-HCl 60 mM, pH=7,4) được bổ sung vào mỗi lỗ của tấm 96 lỗ. 10 µl dung dịch phản ứng chứa túi dạ dày (60 mmol/l, đệm Tris-HCl, pH=7,4) và 10 µl dung dịch đệm Tris chứa adenosin triphosphat (ATP 10 mM, dung dịch đệm Tris-HCl, pH=7,4) được bổ sung vào mỗi lỗ và trải qua phản ứng enzym ở nhiệt độ 37°C trong 40 phút. 50 µl dung dịch xanh malachit (dung dịch xanh malachit 0,12% trong axit sulfuric 6,2 N, amoni molypdat 5,8% và Tween 20 11% được trộn ở tỷ lệ bằng 100:67:2) được bổ sung vào đó để làm ngừng phản ứng enzym, và 50 µl natri xitrat 15,1% được bổ sung vào đó. Lượng monophosphat (P_i) trong dung dịch phản ứng được xác định ở 570 nm bằng cách sử dụng bộ đọc vi tấm (FLUOstar Omega, BMG). Tỷ lệ ức chế (%) được xác định từ giá trị hoạt tính của nhóm đối chứng và giá trị hoạt tính của hợp chất thử nghiệm ở các nồng độ khác nhau. Nồng độ (IC_{50}) mà ức chế hoạt tính H^+/K^+ -ATPaza đến 50% được tính toán từ mỗi giá trị % ức chế của hợp chất sử dụng hàm 4 thông số logic của chương trình Sigmaplot 8.0.

Kết quả là, 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin hydroclorua được điều chế trong ví dụ 1 đã thể hiện giá trị IC_{50} bằng 0,024 µM. Do đó, muối cộng axit của 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin theo một phương án của sáng chế có hoạt tính ức chế bơm proton tốt và do đó có thể được sử dụng cho dược phẩm để ngăn ngừa và điều trị tổn thương dạ dày ruột do loét đường dạ dày ruột, viêm dạ dày, viêm thực quản trào ngược, hoặc *H. pylori*.

Ví dụ thử nghiệm 2: Kiểm tra độ hút ẩm

Việc kiểm tra độ hút ẩm được thực hiện đối với muối cộng axit được điều chế trong các ví dụ ở trên. Đầu tiên, 40 mg muối trong ví dụ được đóng kín và được dự trữ trong môi trường làm khô bằng thủy tinh chứa dung dịch nước bão hòa của nhiều loại muối trong ít nhất hai ngày dưới điều kiện độ ẩm tương đối không đổi như được thể hiện trong bảng 1 dưới đây. Sau đó, kết quả đo sự thay đổi khối lượng đối với mỗi muối trong số các muối này cho thấy

rằng không quan sát thấy sự thay đổi khối lượng do độ ẩm. Theo đó, có thể thấy rằng muối cộng axit được điều chế trong ví dụ không có tính hút ẩm.

Bảng 1

Bình làm khô	Độ ẩm tương đối	Loại dung dịch nước bão hòa muối
1	33%	Dung dịch nước bão hòa MgCl_2
2	53%	Dung dịch nước bão hòa $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$
3	64%	Dung dịch nước bão hòa NaNO_2
4	75%	Dung dịch nước bão hòa NaCl
5	93%	Dung dịch nước KNO_3

Ví dụ thử nghiệm 3: Kiểm tra xác nhận độ ổn định

Việc kiểm tra độ ổn định được thực hiện đối với muối cộng axit được điều chế trong ví dụ để đánh giá mức độ tạp chất được tạo ra khi dự trữ dưới điều kiện khắc nghiệt (điều kiện chống ẩm và điều kiện tiếp xúc độ ẩm cao). Các kết quả kiểm tra độ ổn định dưới điều kiện chống ẩm được thể hiện trong bảng 2 dưới đây, và các kết quả kiểm tra độ ổn định dưới điều kiện tiếp xúc độ ẩm cao được thể hiện trong bảng 3 dưới đây.

Đối với việc kiểm tra độ ổn định, các lọ nhỏ chứa 10 mg mỗi mẫu đã được cân chính xác và được lấy được điều chế với lượng dự tính, và chúng được bảo quản bằng cách chia vào nhóm điều kiện chống ẩm (60°C và nhỏ hơn 10% độ ẩm tương đối) và nhóm điều kiện tiếp xúc độ ẩm cao (60°C và 95% độ ẩm tương đối). Tuy nhiên, dưới điều kiện tiếp xúc độ ẩm cao, nút của lọ nhỏ không được sử dụng để sao cho mẫu tiếp xúc đủ với hơi ẩm trong không khí. Ở thời điểm cố định sau khi bắt đầu kiểm tra, hai lọ nhỏ mỗi thời điểm được lấy (số mẫu mỗi lần kiểm tra $n = 2$). 10 ml metanol được bổ sung vào mỗi lọ nhỏ để hòa tan mẫu, sau đó được ly tâm. Dịch nổi tạo thành được phân tích bằng cách sử dụng sắc ký lỏng. Diện tích đỉnh được xác định bằng cách tích hợp tất cả các đỉnh được phát hiện, và diện tích đỉnh tương đối đối với thành phần chính và tổng số tạp chất được tính toán và được biểu diễn theo giá trị trung bình.

Bảng 2

	Loại muối	Ban đầu		Sau 2 tuần		Sau 4 tuần	
		Diện tích đỉnh của thành phần chính (%)	Diện tích đỉnh của tổng số tạp chất (%)	Diện tích đỉnh của thành phần chính (%)	Diện tích đỉnh của tổng số tạp chất (%)	Diện tích đỉnh của thành phần chính (%)	Diện tích đỉnh của tổng số tạp chất (%)
Ví dụ 1	Hydroclorua	99,82	0,18	99,80	0,19	99,80	0,20
Ví dụ 2	Suxinat	99,55	0,45	99,61	0,39	99,55	0,45
Ví dụ 3	Tartrat	99,52	0,48	99,54	0,46	99,48	0,52
Ví dụ 4	Fumarat	99,38	0,62	99,36	0,64	99,37	0,63

Bảng 3

	Loại muối	Ban đầu		Sau 1 tuần		Sau 2 tuần		Sau 4 tuần	
		Diện tích đỉnh của thành phần chính (%)	Diện tích đỉnh của tổng số tạp chất (%)	Diện tích đỉnh của thành phần chính (%)	Diện tích đỉnh của tổng số tạp chất (%)	Diện tích đỉnh của thành phần chính (%)	Diện tích đỉnh của tổng số tạp chất (%)	Diện tích đỉnh của thành phần chính (%)	Diện tích đỉnh của tổng số tạp chất (%)
Ví dụ 1	Hydroclorua	99,82	0,18	99,81	0,19	99,80	0,20	99,80	0,20
Ví dụ 2	Suxinat	99,55	0,45	99,56	0,44	99,53	0,47	99,47	0,54
Ví dụ 3	Tartrat	99,52	0,48	99,48	0,52	99,43	0,57	99,23	0,77
Ví dụ 4	Fumarat	99,38	0,62	99,40	0,60	99,32	0,68	99,30	0,70

Như được thể hiện trên bảng 2 và 3, có thể xác nhận rằng muối cộng axit được điều chế trong ví dụ không thể hiện sự giảm đáng kể diện tích đỉnh của thành phần chính và sự tăng đáng kể diện tích đỉnh của tổng số tạp chất dưới điều kiện chống ẩm và điều kiện tiếp xúc độ ẩm cao. Do đó, xác nhận rằng muối cộng axit được điều chế trong ví dụ ức chế sự tăng tạp chất bất kể ảnh hưởng của độ ẩm dưới điều kiện khắc nghiệt và thể hiện độ ổn định hóa học tốt.

Ví dụ thử nghiệm 4: Kiểm tra độ tan trong nước

Việc kiểm tra độ tan trong nước được thực hiện đối với muối cộng axit được điều chế trong ví dụ, và các kết quả được thể hiện trong bảng 4 dưới đây. Đối với việc kiểm tra độ tan trong nước, mẫu nhỏ hơn 10 mg đầu tiên được cân chính xác và được lấy, và được đặt vào lọ nhỏ, 50 µl nước khử ion được bổ sung vào, lắc trong 30 giây và lắc siêu âm trong 1 phút, và các quy trình này được lặp lại nhiều lần. Độ tan trong nước được tính toán bằng cách xác định lượng nước được sử dụng để hòa tan tất cả các mẫu.

Bảng 4

	Loại muối	Độ tan trong nước (mg/ml)
Ví dụ 1	Hydroclorua	11,11
Ví dụ 2	Suxinat	7,20
Ví dụ 3	Tartrat	6,90
Ví dụ 4	Fumarat	1,73-2,60
Ví dụ điều chế	Bazo tự do	Nhỏ hơn 0,16

Như được thể hiện trên bảng 4, có thể xác nhận rằng muối cộng axit được điều chế trong các ví dụ này có độ tan trong nước bằng 10 lần hoặc cao hơn khi so với muối của bazo tự do được điều chế trong ví dụ điều chế. Ngoài ra, muối cộng axit được điều chế trong ví dụ thể hiện độ tan cao theo thứ tự hydroclorua, suxinat, tartrat và fumarat.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Muối cộng axit 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl)-N-metylmetanamin trong đó axit là axit suxinic hoặc axit tartric.

2. Phương pháp điều chế muối cộng axit 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl)-N-metylmetanamin theo điểm 1, trong đó phương pháp này bao gồm các bước:

(a) hòa tan lần lượt 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl)-N-metylmetanamin và axit trong dung môi hữu cơ để thu được dung dịch 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl)-N-metylmetanamin và dung dịch axit; và

(b) trộn dung dịch 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl)-N-metylmetanamin và dung dịch axit và sau đó khuấy dung dịch đã được trộn.

3. Phương pháp theo điểm 2 để điều chế muối cộng axit của 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl)-N-metylmetanamin, trong đó axit này là axit suxinic hoặc axit tartric.

4. Phương pháp theo điểm 2 để điều chế muối cộng axit của 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl)-N-metyl metanamin, trong đó dung môi hữu cơ là một hoặc nhiều dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm n-hexan, etyl axetat, butyl axetat, axetonitril, clorofom, dietyl ete, axeton, metanol và etanol.

5. Dược phẩm để điều trị tổn thương dạ dày ruột do loét đường dạ dày ruột, viêm dạ dày, viêm thực quản trào ngược, hoặc *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), chứa muối cộng axit của 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl)-N-metylmetanamin theo điểm 1.