



(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)



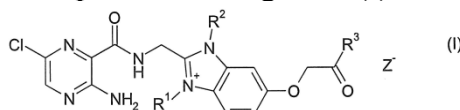
1-0036058

(51)⁸ C07F 9/28; A61K 31/66; A61P 11/00; (13) B
C07D 403/12; C07D 407/14; A61K
31/497; C07D 401/14

-
- (21) 1-2018-00800 (22) 20/08/2015
(86) PCT/EP2015/069152 20/08/2015 (87) WO2017/028927 23/02/2017
(45) 26/06/2023 423 (43) 25/06/2018 363A
(73) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (DE)
Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein, Germany
(72) HAMPRECHT, Dieter (AU); KLEY, Joerg (DE); HECKEL, Armin (DE);
WIEDENMAYER, Dieter (DE).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)
-

(54) HỢP CHẤT PHENOXYAXETAMIT ĐƯỢC BIẾN ĐỔI BẰNG CÁCH BỔ SUNG
VÒNG CỦA HỢP CHẤT VÒNG, DƯỢC PHẨM VÀ DƯỢC PHẨM KẾT HỢP
CHỨA HỢP CHẤT NÀY

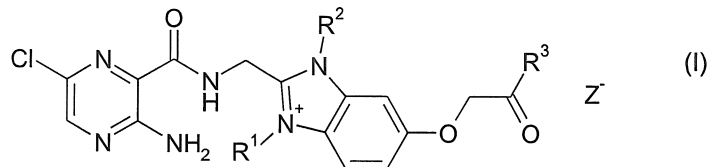
(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I):



trong đó R¹, R², R³, và Z⁻ có nghĩa như được nêu trong bản mô tả hoặc muối dược dụng của nó, đến dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất có công thức (I), cũng như dược phẩm kết hợp chứa một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I).

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I)



trong đó R^1 , R^2 , R^3 , và Z^- có nghĩa như được nêu trong bản mô tả hoặc muối được dụng của nó, đến được phẩm chứa ít nhất một hợp chất có công thức (I), cũng như được phẩm kết hợp chứa một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

WO2011079087, WO2015007516, WO2015007519, và WO2015007517 bộc lộ amit của axit 3,5-diamino-6-halo-pyrazin-2-carboxylic có cấu trúc liên quan thể hiện hoạt tính ức chế ENaC (Epithelial Sodium Channel).

Venanzi chỉ ra rằng nhóm amino ở vị trí 5 của gốc pyrazin của amilorit và chất tương tự của nó là cần thiết cho độ ổn định của phức phong bế với ENaC (Venanzi et al., Journal of Medicinal Chemistry, 1992, Vol. 35 (9), 1643-1649).

Mục đích của sáng chế là đề xuất các hợp chất khác để dùng trong trị liệu để điều trị các quá trình bệnh lý điều trị được bằng việc phong bế kênh natri biểu mô, đặc biệt là để điều trị phổi và đường hô hấp.

Các hợp chất này nên là chất ức chế hiệu nghiệm ENaC. Trị số IC_{50} thích hợp được xác định trong thử nghiệm Ussing Chamber thường nhỏ hơn 30 nM.

Ngoài ra, hợp chất này nên có độ thấm thấp là yếu tố có lợi để điều trị phổi tại chỗ. Trị số độ thấm thích hợp được xác định trong thử nghiệm tế bào CALU-3 thường nhỏ hơn 6×10^{-7} cm/giây.

Ngoài ra, hợp chất này nên có độ hoà tan cao trong môi trường nước là yếu tố có lợi để dùng bằng cách xông hít dung dịch nước. Trị số độ hoà tan thích hợp trong dung dịch đệm nước với trị số độ pH sinh lý dụng là bằng 2% hoặc cao hơn.

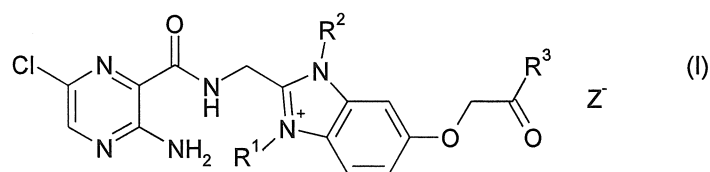
Ngoài ra, hợp chất này nên có độ bền thủy phân cao trong môi trường nước là yếu tố có lợi để dùng bằng cách xông hít dung dịch nước.

Ngoài ra, hợp chất này nên ức chế việc tái hấp thu nước in vivo trong phổi khi dùng tại chỗ. Việc dùng trong phổi tại chỗ liệu được chất của hợp chất theo sáng chế không nên hoặc chỉ nên làm tăng lượng aldosteron huyết tương ở mức thấp.

Bất ngờ, đã phát hiện ra rằng dẫn xuất của axit 3-amino-6-clo-pyrazin-2-carboxylic không chứa nhóm amino ở vị trí 5 của gốc pyrazin là chất ức chế ENaC hiệu nghiệm và còn có các đặc tính bổ sung nêu trên.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I),



trong đó

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ etyl, 2-hydroxyetyl, 2-tetrahydrofuranylmetyl và 4-tetrahydropyranylmetyl;

R^3 được chọn từ gốc NR^aR^b , trong đó R^a và R^b độc lập được chọn từ hydro, C_1 - C_4 -alkyl và 1-(2-etoxyetyl)piperidin-4-yl, trong đó C_1 - C_4 -alkyl này có thể mang 1

hoặc 2 phần tử thay thế được chọn từ hydroxyl, amino, C₁-C₄-alkylamino, di-C₁-C₄-alkylamino, (dimethylphosphinoyl)metoxy, 4-(dimethylphosphinoyl)phenyl, 6-metyl-3-hydroxy-pyridin-2-yl và oxyanion của 6-metyl-3-hydroxy-pyridin-2-yl, với điều kiện ít nhất một trong số các gốc R^a và R^b không phải là hydro,

hoặc trong đó R^a và R^b cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành gốc dị vòng được chọn từ piperidin và 1-oxothiomorpholinyl, trong đó gốc dị vòng này có thể mang 1 hoặc 2 phần tử thay thế được chọn từ NH₂; và

Z⁻ được chọn từ clorua, bromua, iodua, hydroxit, hydrosulfat, sulfat, nitrat, phosphat, format, axetat, trifloaxetat, fumarat, xitrat, tartrat, oxalat, succinat, mandelat, metansulfonat và p-toluensulfonat,

hoặc Z⁻ có thể không có mặt nếu R^a hoặc R^b là C₁-C₄-alkyl và mang oxyanion của 6-metyl-3-hydroxy-pyridin-2-yl;

hoặc muối được dụng của chúng.

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó như được xác định trong bản mô tả này là đặc biệt thích hợp để điều trị các quá trình bệnh lý điều trị được bằng việc phong bế kênh natri biểu mô, đặc biệt là để điều trị phổi và đường hô hấp.

Do đó, sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I) như được xác định trong bản mô tả này hoặc muối được dụng của nó dùng để làm thuốc.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I) như được xác định trong bản mô tả này hoặc muối được dụng của nó dùng để điều trị bệnh được chọn từ trong số bệnh hoặc căn bệnh về đường hô hấp và bệnh dị ứng của đường hô hấp.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I) như được xác định trong bản mô tả này hoặc muối được dụng của nó dùng để điều trị bệnh được chọn từ trong số viêm phế quản mạn tính, viêm phế quản cấp tính, viêm phế quản do nhiễm vi khuẩn hoặc virut

hoặc nấm hoặc giun sán, viêm phế quản dị ứng, viêm phế quản do chất độc, viêm phế quản tắc nghẽn mạn tính (COPD), hen (nội sinh hoặc dị ứng), hen nhi khoa, giãn phế quản, viêm phế nang dị ứng, viêm mũi dị ứng hoặc không dị ứng, viêm xoang mạn tính, xơ nang hoặc bệnh nhày nhớt, nhenh thiếu hụt alpha-1-antitrypsin, ho, khí thũng phổi, bệnh phổi kẽ, viêm phế nang, đường hô hấp dễ co thắt, polyp mũi, phù phổi, viêm thành phế nang do các nguyên nhân khác nhau, và khô mắt.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm chứa ít nhất một hợp chất có công thức (I) như được xác định trong bản mô tả này hoặc muối được dụng của nó và chất mang được dụng.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm kết hợp chứa ngoài một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I) như được xác định trong bản mô tả này hoặc muối được dụng của nó, ở dạng hoạt chất khác một hoặc nhiều hợp chất được chọn từ trong số các loại gồm chất ức chế ENaC, betamimetic, chất chống tiết cholin, corticosteroid, chất ức chế PDE4, chất đối kháng LTD4, chất ức chế EGFR, chất chủ vận dopamin, H1 chất kháng histamin, chất đối kháng PAF, chất ức chế MAP-kinaza, chất ức chế MPR4, chất ức chế iNOS, chất ức chế SYK, chất hiệu chỉnh yếu tố điều tiết vận chuyển xơ nang qua màng tế bào (cystic fibrosis transmembrane regulator-CFTR) và hoạt chất tăng tiềm lực CFTR hoặc tổ hợp đôi hoặc ba của chúng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các thuật ngữ và định nghĩa

Các thuật ngữ không được xác định cụ thể ở đây nên lấy nghĩa được gán cho chúng bởi một người có kỹ năng trong lĩnh vực theo bộc lộ và ngữ cảnh. Tuy nhiên, theo sử dụng trong bản mô tả này, trừ khi được xác định ngược lại, các thuật ngữ sau đây có ý nghĩa được chỉ rõ và những quy ước sau đây được tuân thủ.

Trong các nhóm, các gốc hoặc các phần định nghĩa dưới đây, số lượng nguyên tử cacbon thường được xác định ở trước nhóm, ví dụ, C₁₋₆-alkyl có nghĩa là nhóm hoặc gốc alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon.

Nói chung trong các nhóm đơn như HO, H₂N, OS, O₂S, NC (xyano), HOOC, F₃C hoặc nhóm tương tự, người có kỹ năng có thể thấy (các) điểm liên kết gốc với phân tử từ các hóa trị tự do của bản thân nhóm. Đối với các nhóm kết hợp gồm hai hoặc nhiều phân nhóm, thuật ngữ của nhóm cuối cùng chỉ ra điểm liên kết gốc, ví dụ, nhóm thế "aryl-C₁₋₃-alkyl" nghĩa là nhóm aryl mà được liên kết với nhóm C₁₋₃-alkyl, nhóm này được liên kết với nhân hoặc với nhóm mà nhóm thế được liên kết với nó.

Nếu hợp chất theo sáng chế được mô tả ở dạng tên hóa học và dạng công thức, trong trường hợp có bất kỳ sự không nhất quán nào, thì công thức chiếm ưu thế.

Nhiều thuật ngữ sau đây có thể được sử dụng lặp lại khi định nghĩa về công thức hoặc nhóm và trong mỗi trường hợp, có một trong số các ý nghĩa đưa ra ở trên, một cách độc lập với nhau.

Trừ khi có quy định khác, theo sáng chế, một tên hoặc công thức hóa học được nêu sẽ bao hàm cả các chất đồng phân và tất cả các chất đồng phân lập thể, quang học và hình học (ví dụ các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các chất đồng phân E/Z, v.v.) và các chất triệt quang của chúng cũng như các hỗn hợp với tỷ phần khác nhau của các chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ, các hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang, hoặc các hỗn hợp của dạng bất kỳ trong số các dạng nêu trên khi các chất đồng phân và các chất đồng phân đối ảnh như vậy tồn tại, cũng như các muối, gồm cả các muối được dùng của chúng và các solvat của chúng như ví dụ các hydrat gồm cả các solvat của các hợp chất tự do hoặc các solvat của muối của hợp chất.

Thuật ngữ "được thế" theo sử dụng ở đây, có nghĩa là bất kỳ một hoặc nhiều hydro trên nguyên tử xác định được thay thế bằng một phân tử lựa chọn từ nhóm xác định, với điều kiện hóa trị bình thường của nguyên tử xác định không được vượt quá và sự thế dẫn đến một hợp chất ổn định.

Cách diễn giải "phòng ngừa", "dự phòng", "điều trị dự phòng" hoặc "điều trị phòng ngừa" sử dụng ở đây cần được hiểu là đồng nghĩa và với nghĩa là, làm giảm nguy cơ phát triển một tình trạng đã nêu trước đó trong tài liệu này, nhất là ở bệnh nhân có nguy cơ

cao về các tình trạng nêu trên hoặc tiền sử bệnh tương ứng, ví dụ, nguy cơ cao phát triển rối loạn chuyển hóa như bệnh tiểu đường hoặc béo phì hoặc rối loạn khác đã nêu ở đây. Do đó, cách diễn giải "phòng ngừa bệnh" theo sử dụng ở đây có nghĩa là việc quản lý và chăm sóc một cá thể có nguy cơ phát triển bệnh trước khi bệnh khởi phát về mặt lâm sàng. Mục đích của phòng ngừa là chống lại sự phát triển bệnh, tình trạng hoặc rối loạn và bao gồm việc sử dụng các hợp chất hoạt tính để phòng ngừa hoặc làm chậm sự ập tới của triệu chứng hoặc biến chứng và để phòng ngừa hoặc làm chậm sự phát triển của bệnh, tình trạng hoặc rối loạn. Sự thành công của việc điều trị nêu trên được phản ánh về mặt thống kê bởi tần số mắc tình trạng nêu trên giảm ở một quần thể bệnh nhân có nguy cơ về tình trạng này so với quần thể bệnh nhân tương đương không được điều trị phòng ngừa.

Cách diễn giải "điều trị" hoặc "trị liệu" có nghĩa là điều trị trị liệu cho bệnh nhân đã phát triển một hoặc nhiều tình trạng nêu trên ở dạng rõ ràng, cấp tính hoặc mãn tính, bao gồm cả điều trị triệu chứng để làm giảm các triệu chứng của một chỉ định cụ thể hoặc điều trị nguyên nhân để làm đảo ngược hoặc đảo ngược một phần tình trạng bệnh hoặc để làm chậm sự tiến triển của tình trạng chỉ định trong chừng mực có thể, tùy thuộc vào tình trạng và mức độ trầm trọng của tình trạng này. Do đó, cách diễn giải "điều trị bệnh" theo sử dụng ở đây có nghĩa là, việc quản lý và chăm sóc cho một bệnh nhân đã phát triển bệnh, tình trạng hoặc rối loạn. Mục đích của điều trị là chống lại bệnh, tình trạng hoặc rối loạn. Việc điều trị bao gồm bước sử dụng các hợp chất hoạt tính để loại trừ hoặc kiểm soát bệnh, tình trạng hoặc rối loạn cũng như để làm giảm các triệu chứng hoặc biến chứng kết hợp với bệnh, tình trạng hoặc rối loạn.

Thuật ngữ "dược dụng" được dùng ở đây để chỉ các hợp chất, nguyên liệu, chế phẩm và/hoặc các dạng liều mà, trong phạm vi của đánh giá y tế thích hợp, thích hợp để dùng tiếp xúc với mô người và động vật mà không gây độc hại, kích ứng, phản ứng dị ứng quá mức hoặc không gây ra vấn đề hoặc biến chứng khác và tương xứng với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý.

Theo sử dụng ở đây, "muối dược dụng" được dùng để chỉ các dẫn xuất của các hợp chất được bộc lộ ở đây, trong đó hợp chất gốc được cải biến bằng cách tạo ra các

muối axit hoặc bazơ của nó. Ví dụ về các muối được dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối axit vô cơ hoặc hữu cơ của các gốc bazơ như các amin; các muối kiềm hoặc hữu cơ của các gốc axit như các axit cacboxylic; và muối tương tự. Ví dụ, các muối như vậy bao gồm các muối từ amoniac, L-arginin, betain, benetamin, benzathin, canxi hydroxit, cholin, deanol, dietanolamin (2,2'-iminobis(etanol)), dietylamin, 2-(diethylamino)-etanol, 2-aminoetanol, etylendiamin, N-etyl-glucamin, hydrabamin, 1H-imidazol, lysin, magie hydroxit, 4-(2-hydroxyetyl)-morpholin, piperazin, kali hydroxit, 1-(2-hydroxyetyl)-pyrolidin, natri hydroxit, trietanolamin (2,2',2"-nitrilotris(etanol)), trometamin, kẽm hydroxit, axit axetic, axit 2,2-diclo-axetic, axit adipic, axit alginic, axit ascorbic, axit L-aspartic, axit benzensulfonic, axit benzoic, axit 2,5-dihydroxybenzoic, axit 4-axetamido-benzoic, axit (+)-camphoric, axit (+)camphor-10-sulfonic, axit cacbonic, axit xinnamic, axit xitric, axit xyclamic, axit decanoic, axit dodexylsulfuric, axit etan-1,2-disulfonic, axit etansulfonic, axit 2hydroxy-etansulfonic, axit etylendiamintetraaxetic, axit formic, axit fumaric, axit galactaric, axit gentisic, axit D-glucoheptonic, axit D-gluconic, axit D-glucuronic, axit glutamic, axit glutaric, axit 2-oxo-glutaric, axit glyxerophosphoric, glyxin, axit glycolic, axit hexanoic, axit hippuric, axit hydrobromic, axit clohydric, axit isobutyric, axit DL-lactic, axit lactobionic, axit lauric, lysin, axit maleic, axit (-)-L-malic, axit malonic, axit DL-mandelic, axit metansulfonic, axit galactaric, axit naphtalen-1,5-disulfonic, axit naphtalen-2-sulfonic, axit 1-hydroxy-2-naphthoic, axit nicotinic, axit nitric, axit octanoic, axit oleic, axit orotic, axit oxalic, axit palmitic, axit pamoic (axit embonic), axit phosphoric, axit propionic, axit (-)-L-pyroglutamic, axit salixylic, axit 4-amino-salixylic, axit sebacic, axit stearic, axit suxinic, axit sulfuric, axit tanic, axit (+)-L-tartric, axit thioxyanic, axit p-toluensulfonic và axit undexylenic. Các muối được dụng khác có thể được tạo ra nhờ các cation từ các kim loại như nhôm, canxi, lithi, magie, kali, natri, kẽm và các kim loại tương tự. (Tương tự, xem trong tài liệu Pharmaceutical salts, Birge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19).

Các muối được dụng theo sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc mà chứa nhóm cation và tùy ý gốc axit hoặc bazơ bổ sung bằng các phương pháp hóa học thông thường. Nói chung, các muối này có thể được điều chế bằng cách cho các dạng muối khác của các hợp chất này phản ứng với lượng đủ của bazơ hoặc axit thích hợp trong

nước hoặc trong chất pha loãng hữu cơ như ete, etyl axetat, etanol, isopropanol, hoặc axetonitril, hoặc hỗn hợp của chúng. Ngoài ra, nói chung ion trái dấu có thể được trao đổi bằng phép sắc ký trao đổi ion.

Các muối của các axit khác các axit được đề cập trên đây mà, ví dụ hữu dụng trong tinh chế hoặc tách các hợp chất theo sáng chế (ví dụ các muối triflo axetat), cũng là một phần của sáng chế.

Thuật ngữ “C_{1-n}-alkyl”, trong đó n là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến n, độc lập hoặc kết hợp với gốc khác được dùng để chỉ gốc hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, không vòng, bão hòa có từ 1 đến n nguyên tử C. Ví dụ, thuật ngữ C₁₋₄-alkyl, như được sử dụng trong bản mô tả này và trong thuật ngữ C₁₋₄-alkylamino và di-C₁₋₄-alkylamino, bao gồm các gốc H₃C-, H₃C-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-, và H₃C-C(CH₃)₂-.

Trong tất cả các trường hợp có sự mâu thuẫn giữa cấu trúc và cách gọi tên, thì cấu trúc sẽ chiếm ưu thế.

Các phương án ưu tiên

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, trong đó ít nhất một trong số các gốc R¹ và R² là etyl. Được ưu tiên là hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, trong đó cả hai gốc R¹ và R² là etyl.

Theo phương án cụ thể khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, trong đó R¹ hoặc R² được chọn từ 2-hydroxyetyl, (S)-2-tetrahydrofuranylmetyl, và 4-tetrahydropyranylmetyl.

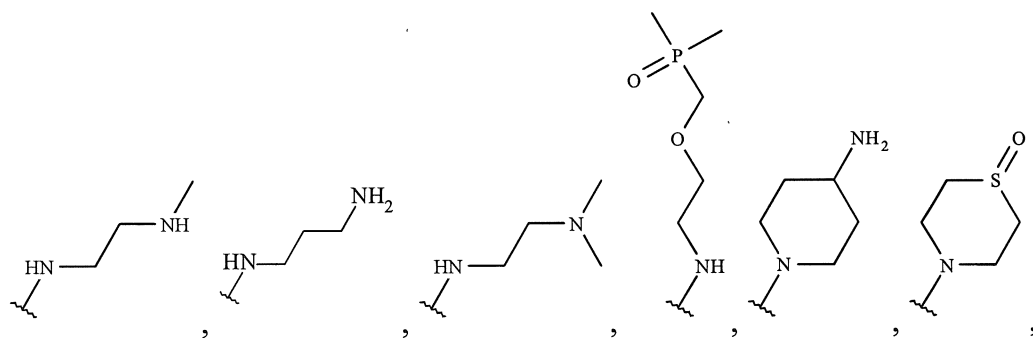
Theo phương án cụ thể khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, trong đó Z⁻ được chọn từ clorua, format, và trifloaxetat.

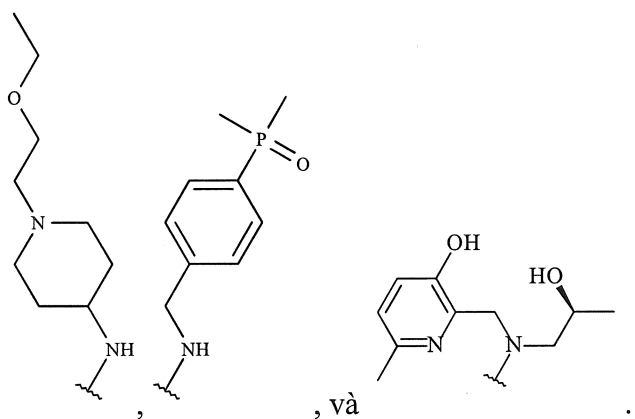
Theo phương án cụ thể khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, trong đó trong R^a hoặc R^b trong định nghĩa của R^3 là C_1 - C_4 -alkyl mang 1 phần tử thay thế được chọn từ dimethylphosphinoylmetoxy và 4-(dimethylphosphinoyl)-phenyl.

Theo phương án cụ thể khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, mang ít nhất một nhóm amino bậc một hoặc bậc hai, nghĩa là, hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, trong đó ít nhất một trong số các gốc R^a hoặc R^b trong định nghĩa của R^3 là C_1 - C_4 -alkyl, trong đó C_1 - C_4 -alkyl mang ít nhất một phần tử thay thế được chọn từ amino và C_1 - C_4 -alkylamino, hoặc hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^a và R^b trong định nghĩa của R^3 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào là piperidin mang 1 hoặc 2 phần tử thay thế được chọn từ NH_2 .

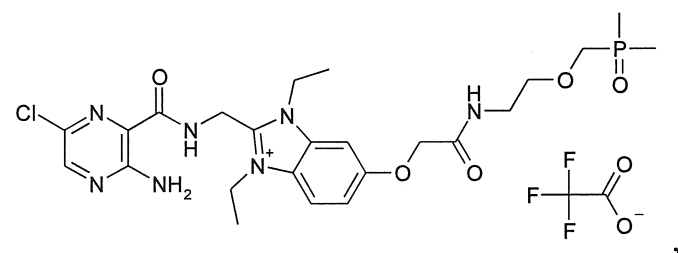
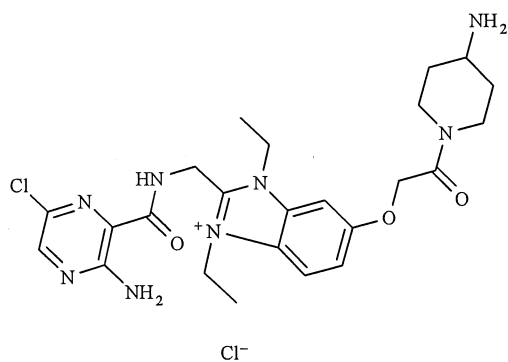
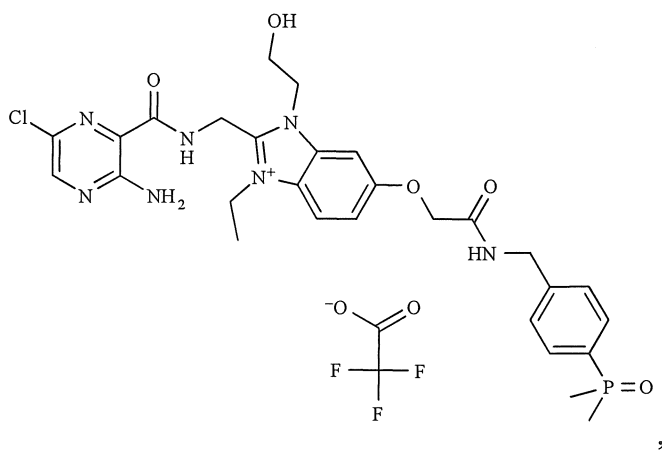
Theo phương án cụ thể khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^a hoặc R^b trong định nghĩa của R^3 là C_1 - C_4 -alkyl mang 6-metyl-3-hydroxy-pyridin-2-yl hoặc oxyanion của 6-metyl-3-hydroxy-pyridin-2-yl.

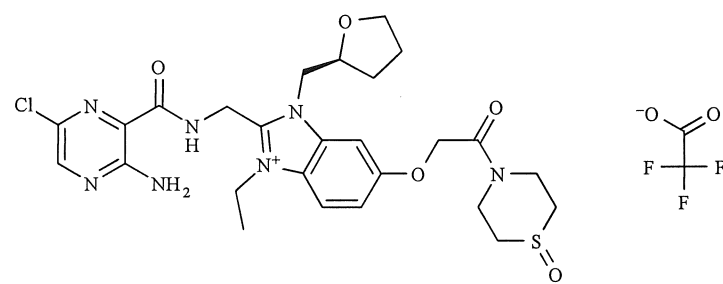
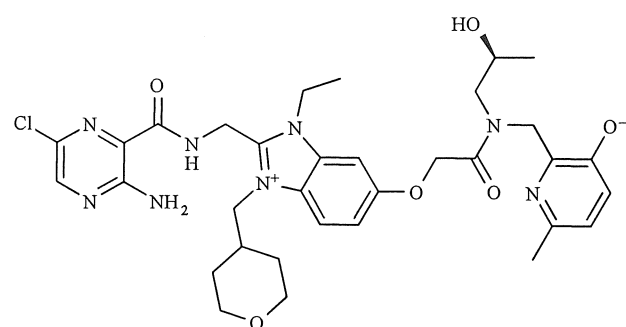
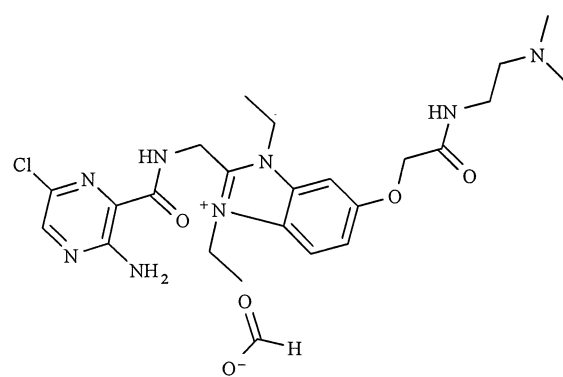
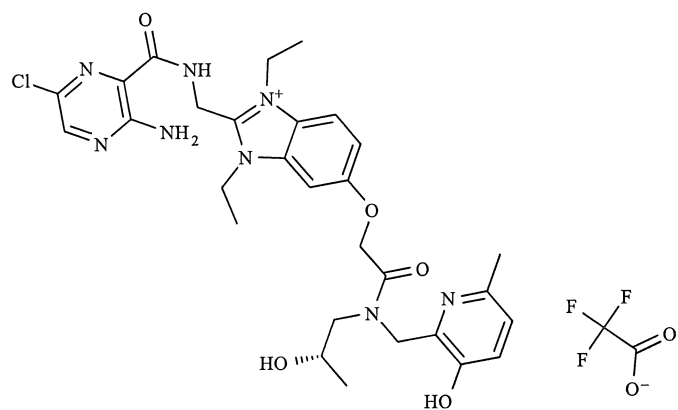
Được ưu tiên là hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 được chọn từ

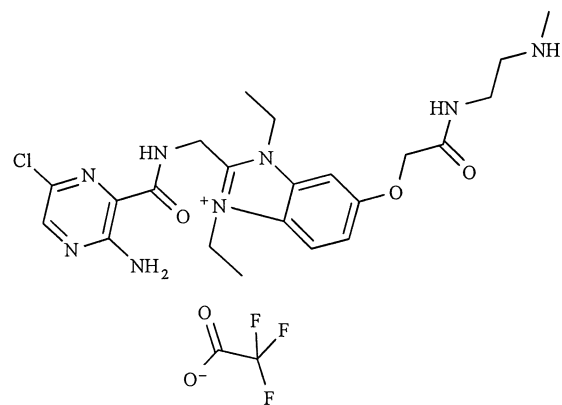
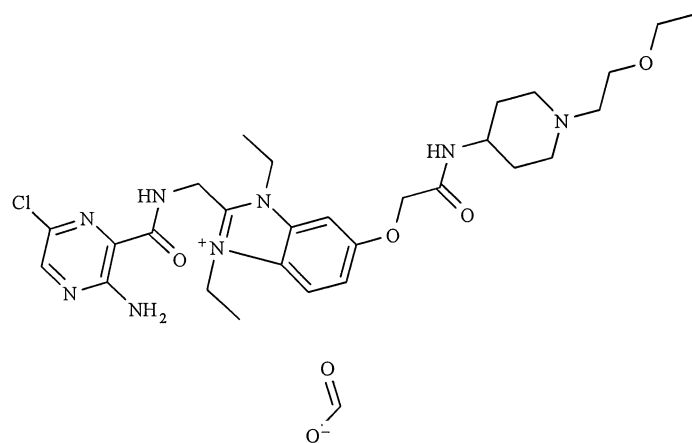
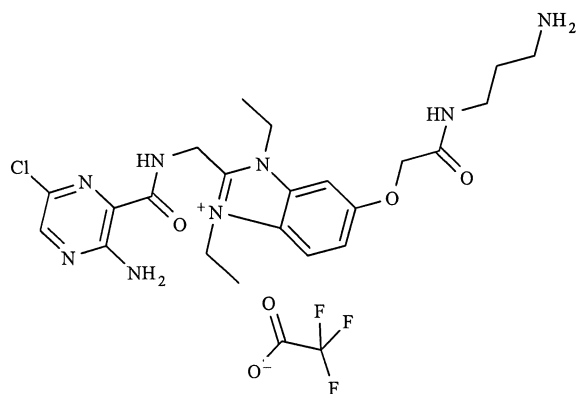




Theo phương án cụ thể khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dùng của nó, được chọn từ

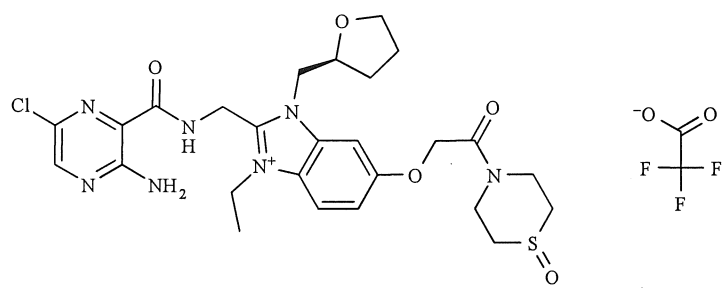
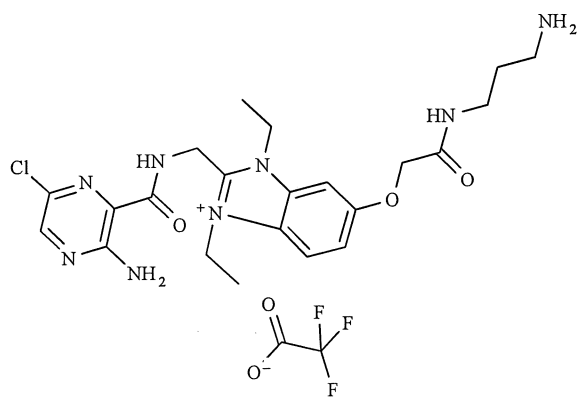
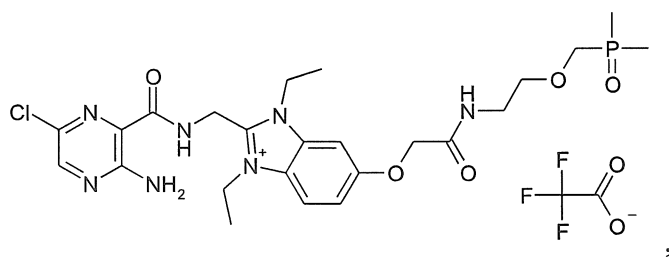
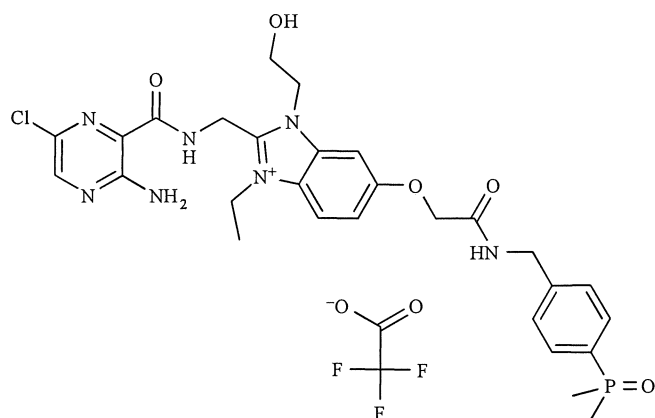


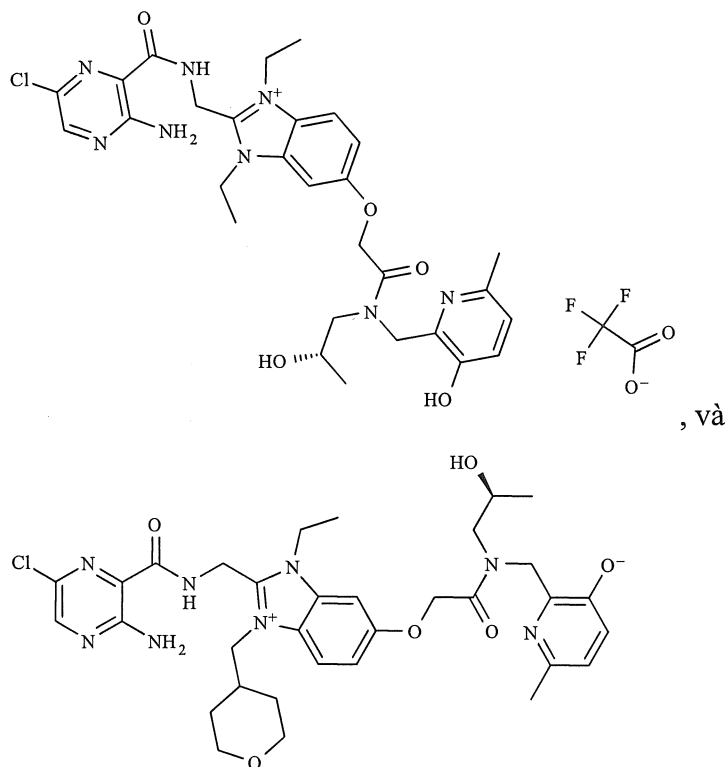




Theo phương án cụ thể khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) được đặc trưng bởi trị số diện tích bề mặt cực tô pô (topological polar surface area-TPSA) ít nhất là 150. Thuật ngữ “diện tích bề mặt cực tô pô” như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ trị số tính được như được bộc lộ cho mảnh dựa trên PSA trong Ertl P. et al., J. Med. Chem, 43 (2000), 3714-3717. Hợp chất có công thức (I) này thường có trị số TPSA nằm trong khoảng từ 150 đến 250. Các hợp chất này là các hợp chất cụ thể được

chọn từ





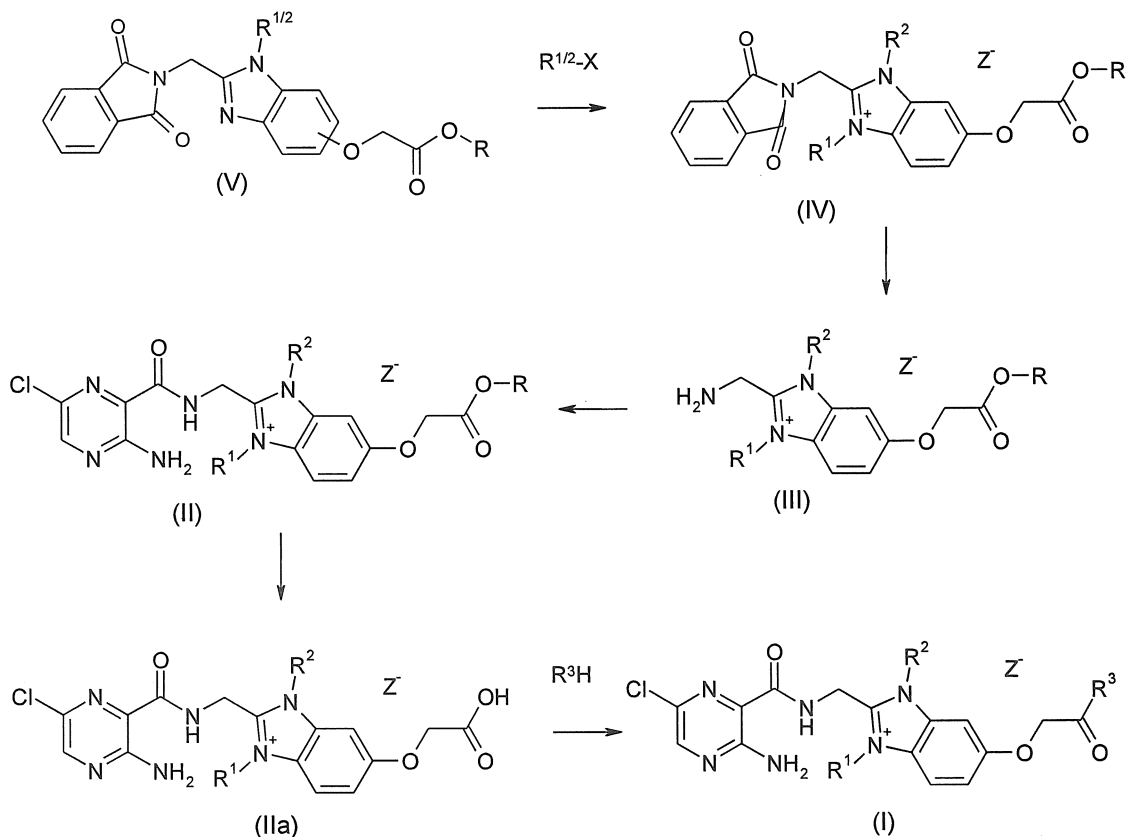
Phần tử thay thế bất kỳ trong số các phần tử thay thế được xác định trên đây có thể được kết hợp với nhau để tạo thành hợp chất bổ sung chưa được đưa ra làm ví dụ cụ thể trên đây. Được đặc biệt ưu tiên là hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó trong đó ít nhất 2, 3, hoặc 4 của phần tử thay thế được xác định trong bản mô tả này có một trong số các nghĩa cụ thể hoặc được ưu tiên như được xác định trong bản mô tả này.

Điều chế

Các phương pháp sau là thích hợp để điều chế hợp chất có công thức chung (I).

Hợp chất theo sáng chế có thể thu được sử dụng các phương pháp tổng hợp đã biết đối với một người có kỹ năng trong lĩnh vực và được mô tả trong tài liệu về tổng hợp hữu cơ. Các phương pháp chung đối với các bước bảo vệ và khử nhóm bảo vệ nhóm chức được mô tả ví dụ, trong: Greene, T.W. and Wuts, P.G.M. (eds.): Protective Groups in Organic Synthesis, third edition 1999; John Wiley và Sons, Inc. Tốt hơn nếu, hợp chất

thu được theo cách tương tự với phương pháp điều chế được giải thích cụ thể hơn dưới đây, cụ thể như được mô tả trong phần thử nghiệm.



Hợp chất có công thức chung (I) có thể được điều chế bằng quy trình amit hoá tiêu chuẩn từ axit có công thức chung (IIa) và amin bậc một hoặc bậc hai có công thức chung R^3H bằng cách áp dụng ví dụ, chất phản ứng liên hợp HATU. Điều hiển nhiên với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, ion trái dấu Z^- của sản phẩm được nạp điện thường xuyên, ví dụ, (I), có thể thường khác với ion trái dấu Z^- của nguyên liệu ban đầu được nạp điện thường xuyên, ví dụ, (IIa), tùy thuộc vào điều kiện của quá trình tổng hợp và tinh chế. Amin R^3H có thể được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp tổng hợp đã biết đối với một người có kỹ năng trong lĩnh vực và được mô tả trong tài liệu về tổng hợp hữu cơ. Phạm vi của phần tử thay thế của amin R^3H có thể vượt ra ngoài phạm vi được yêu cầu bảo hộ đối với hợp chất có công thức chung (I) dưới đây. Phần tử thay thế trong hợp chất R^3H có thể ví dụ, mang nhóm bảo vệ cần thiết hoặc có lợi ở bước amit hoá. R^3 có thể được cải biến ở các bước tổng hợp tiếp theo bằng cách, ví dụ, phản ứng khử nhóm bảo vệ và/hoặc amit hoá.

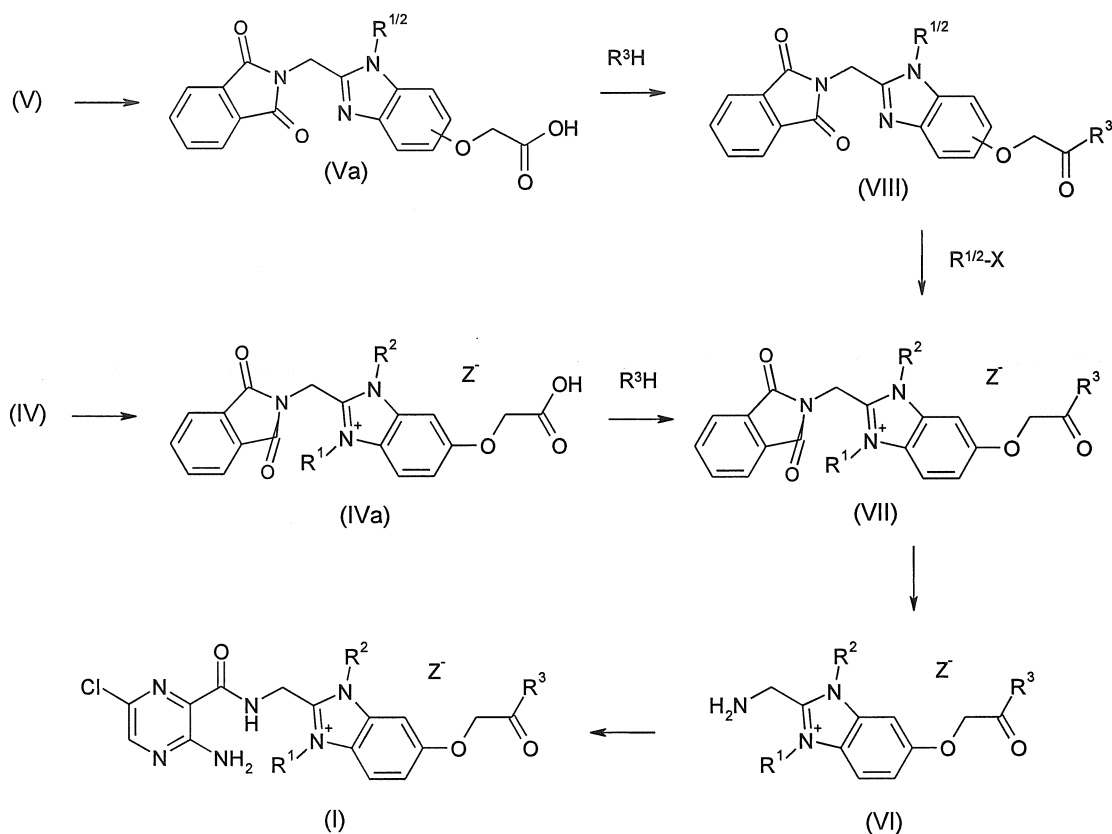
Hợp chất có công thức chung (IIa) có thể được điều chế bằng quy trình loại este tiêu chuẩn từ este có công thức chung (II). Gốc R trong hợp chất có các công thức chung

từ (II) đến (XI) có thể được chọn từ, ví dụ, metyl, etyl, hoặc *tert*-butyl. Thêm vào đó, trong trình tự phản ứng, gốc R có thể được thay đổi bằng cách áp dụng ví dụ, quy trình loại este tiếp theo là este hoá.

Hợp chất có công thức chung (II) có thể được điều chế bằng quy trình amit hoá tiêu chuẩn từ amin có công thức chung (III) và axit 3-amino-6-clo-pyrazin-2-carboxylic bằng cách áp dụng ví dụ, chất phản ứng liên hợp HATU.

Amin có công thức chung (III) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức chung (IV) bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ phtalimit bằng cách áp dụng quy trình khử nhóm bảo vệ tiêu chuẩn, ví dụ, đun nóng với hydrazin hydrat trong etanol.

Hợp chất benzimidazoli có công thức chung (IV) có thể được điều chế bằng cách alkyl hoá benzimidazol có công thức chung (V) bằng cách, ví dụ, đun nóng với chất alkyl hoá phù hợp R^1X hoặc R^2X (ví dụ, alkyl bromua được thể tùy ý) trong dung môi thích hợp như, ví dụ, THF.

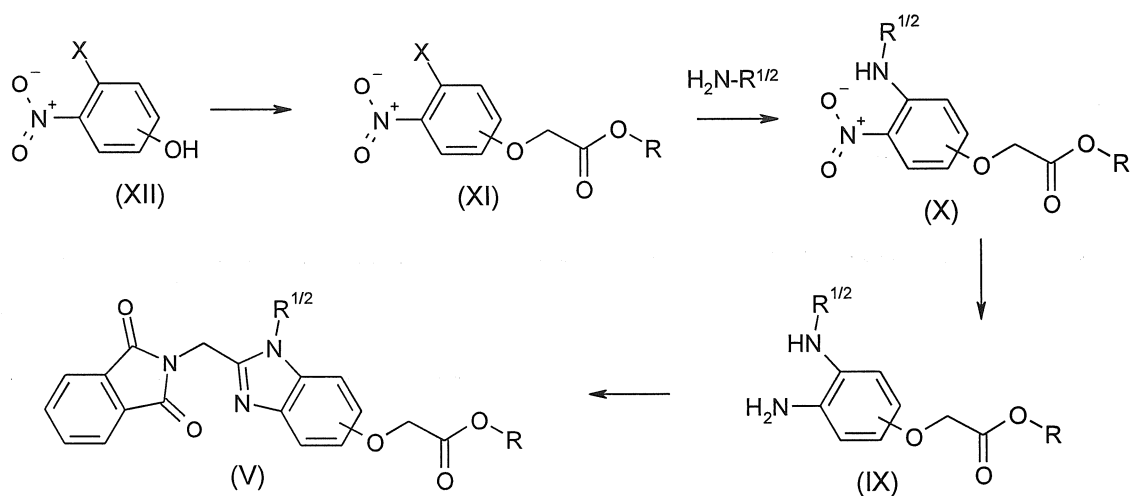


Theo cách khác, hợp chất có công thức chung (I) có thể được điều chế bằng quy trình amit hoá tiêu chuẩn từ axit 3-amino-6-clo-pyrazin-2-carboxylic và amin bậc một có công thức chung (VI) bằng cách áp dụng ví dụ, chất phản ứng liên hợp HATU.

Amin có công thức chung (VI) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức chung (VII) bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ phtalimit bằng cách áp dụng quy trình khử nhóm bảo vệ tiêu chuẩn, ví dụ, đun nóng với hydrazin hydrat trong etanol.

Hợp chất có công thức chung (VII) có thể được điều chế bằng quy trình amit hoá tiêu chuẩn từ axit có công thức chung (IVa) và amin bậc một hoặc bậc hai có công thức chung R^3H bằng cách áp dụng ví dụ, chất phản ứng liên hợp HATU. Hợp chất có công thức chung (IVa) có thể được điều chế bằng quy trình loại este tiêu chuẩn từ este có công thức chung (IV). Theo cách khác, hợp chất có công thức chung (VII) có thể được điều chế bằng cách alkyl hoá benzimidazol có công thức chung (VIII) bằng cách, ví dụ, đun nóng với chất alkyl hoá phù hợp R^1X hoặc R^2X (ví dụ, alkyl halogenua được thể tùy ý) trong dung môi thích hợp như, ví dụ, THF.

Hợp chất có công thức chung (VIII) có thể được điều chế bằng quy trình amit hoá tiêu chuẩn từ axit có công thức chung (Va) và amin bậc một hoặc bậc hai có công thức chung R^3H bằng cách áp dụng ví dụ, chất phản ứng liên hợp HATU. Hợp chất có công thức chung (Va) có thể được điều chế bằng quy trình loại este tiêu chuẩn từ este có công thức chung (V).



Benzimidazol có công thức chung (V) có thể được điều chế từ phenylendiamin (IX) trong quy trình hai bước bao gồm (i) amit hoá với N-phtaloylglyxin bằng cách sử dụng ví dụ, chất phản ứng liên hợp TBTU và (ii) đóng vòng trong điều kiện xúc tác axit, ví dụ, trong axit axetic băng ở nhiệt độ cao. Phenylendiamin có công thức chung (IX) có thể được điều chế từ nitroanilin tương ứng (X) trong điều kiện khử nitơ tiêu chuẩn (ví dụ, hydro hoá xúc tác bằng cách sử dụng raney-niken làm chất xúc tác).

Nitroanilin có công thức chung (X) có thể được điều chế từ aryl halogenua có công thức chung (XI) bằng phản ứng thế ái nhân với amin bậc một $\text{H}_2\text{N-R}^1$ hoặc $\text{H}_2\text{N-R}^2$. Nhóm rời chuyển được X trong hợp chất (XI) có thể là F hoặc Cl. Phần tử thay thế R^1 hoặc R^2 có mặt trong amin được sử dụng có thể vượt ra ngoài phạm vi yêu cầu bảo hộ của R^1 và R^2 trong hợp chất có công thức chung (I). R^1 và R^2 có thể ví dụ, chứa nhóm bảo vệ mà có thể được loại bỏ ở các giai đoạn sau bằng quy trình khử nhóm bảo vệ tiêu chuẩn.

Aryl halogenua có công thức chung (XI) có thể được điều chế bằng cách alkyl hoá phù hợp nitro-halo-phenol (XII) với este của axit bromo- hoặc cloaxetic ở nhiệt độ cao với sự có mặt của bazơ như, ví dụ, kali cacbonat trong dung môi như, ví dụ, ACN.

Hợp chất có công thức (I), như được xác định trên đây, là muối chứa anion Z^- . Các anion Z^- này có thể được tạo ra từ quá trình tổng hợp hoặc tinh chế hoặc được thay đổi từ một loại anion này thành một loại anion thích hợp khác bằng phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết. Ví dụ về các phương pháp này là trao đổi ion bằng cách sử dụng ví dụ, nhựa trao đổi ion hoặc thay thế ion trái dấu axit ra khỏi muối của nó bằng cách sử dụng một axit khác, thường là mạnh hơn. Ví dụ, xử lý hợp chất có công thức (I), như được xác định trên đây, trong đó Z^- là CF_3COO^- , bằng HCl trong dung môi thích hợp, như nước, metanol hoặc diethyl ete, có thể tạo ra hợp chất có công thức 1, như được xác định trên đây, trong đó Z^- là Cl^- .

Các hợp chất có công thức (I) nhất định, như được xác định trên đây, có thể chứa nhóm mà có thể được chuyển hoá tiếp thành muối của nó, để dùng trong dược phẩm, đặc biệt là thành muối được dùng với axit và bazơ vô cơ hoặc hữu cơ. Các axit có thể được sử dụng cho mục đích này bao gồm axit clohydric, axit bromhydric, axit sulphuric, axit metansulphonic, axit phosphoric, axit fumaric, axit succinic, axit lactic, axit citric, axit tartaric hoặc axit maleic. Các quy trình tương ứng là đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực này.

Ngoài ra, khi một hoặc nhiều chất đồng phân lập thể có thể tồn tại, hợp chất có công thức chung (I) hoặc hợp chất trung gian trong quá trình tổng hợp hợp chất có công thức chung (I) có thể thu được ở dạng hỗn hợp và tiếp theo, dung giải thành chất đồng

phân lập thể của chúng, ví dụ, chất đồng phân đối ảnh và/hoặc chất đồng phân không đối quang. Do đó, ví dụ, hỗn hợp *cis/trans* có thể được dung giải thành chất đồng phân *cis* và *trans* của chúng, và hợp chất triệt quang có thể được tách thành chất đồng phân đối ảnh của chúng.

Do đó, ví dụ, hỗn hợp *cis/trans* có thể được dung giải bằng phép sắc ký thành chất đồng phân *cis* và *trans* của nó. Hợp chất có công thức chung (I) hoặc hợp chất trung gian trong quá trình tổng hợp hợp chất có công thức chung (I), mà xuất hiện ở dạng triệt quang có thể được tách bằng phương pháp đã biết (xem: Allinger N. L. and Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) thành thể đối quang của chúng và hợp chất có công thức chung (I) hoặc hợp chất trung gian trong quá trình tổng hợp hợp chất có công thức chung (I) với ít nhất 2 nguyên tử cacbon bất đối xứng có thể được dung giải thành chất đồng phân không đối quang của chúng trên cơ sở của sự khác biệt lý-hoá bằng cách sử dụng phương pháp đã biết, ví dụ, bằng phép sắc ký và/hoặc kết tinh phân đoạn, và, nếu các hợp chất này thu được ở dạng triệt quang, sau đó, chúng có thể được dung giải thành chất đồng phân đối ảnh như nêu trên.

Tốt hơn nữa, các chất triệt quang được dung giải bằng phép sắc ký cột trên pha bất đối xứng hoặc bằng cách kết tinh ra khỏi dung môi quang hoạt hoặc bằng cách phản ứng với chất quang hoạt để tạo thành muối hoặc dẫn xuất như este hoặc amit với hợp chất triệt quang. Muối có thể được tạo thành với axit tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh đối với hợp chất bazơ và với bazơ tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh đối với hợp chất axit. Các dẫn xuất đồng phân không đối quang được tạo thành với hợp chất hỗ trợ tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh, ví dụ, axit, dẫn xuất hoạt hoá của chúng, hoặc rượu. Việc tách hỗn hợp đồng phân không đối quang của các muối hoặc dẫn xuất thu được như vậy có thể đạt được bằng cách dựa vào lợi thế về sự khác biệt về các đặc tính lý-hoá của chúng, ví dụ, sự khác biệt về độ hoà tan; thể đối quang tự do có thể được giải phóng từ muối hoặc dẫn xuất đồng phân không đối quang tinh khiết nhờ tác động của tác nhân thích hợp. Axit quang hoạt thường được sử dụng cho mục đích này là ví dụ, dạng D- và L- của axit tartric, axit dibenzoyltartric, axit ditoloyltartric, axit malic, axit mandelic, axit camphorsulfonic, axit glutamic, axit aspartic, hoặc axit quinic. Rượu quang hoạt dùng

được làm gốc hỗ trợ có thể là, ví dụ, (+) hoặc (-)-mentol và nhóm axyl quang hoạt trong amit có thể là, ví dụ, (+)- hoặc (-)-mentyloxycarbonyl.

Hợp chất theo sáng chế được tách và tinh chế theo cách đã biết, ví dụ, bằng cách chưng cất dung môi dưới áp suất giảm và tái kết tinh cặn thu được từ dung môi thích hợp hoặc cho nó qua một trong số các phương pháp tinh chế thông thường, như sắc ký trên nền mang thích hợp.

Hợp chất theo sáng chế có thể thu được một cách thuận lợi bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong các ví dụ sau, mà cũng có thể được kết hợp vì mục đích này với các phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết. Tương tự, các hợp chất khác theo sáng chế, mà quy trình điều chế nó không được mô tả một cách rõ ràng trong các ví dụ sau, có thể được điều chế theo cách tương tự hoặc giống như các ví dụ này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

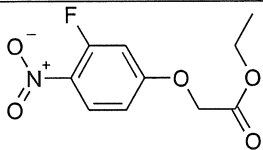
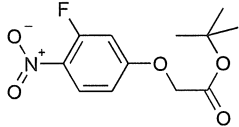
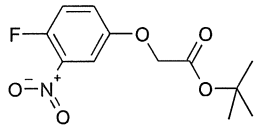
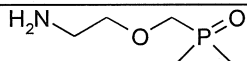
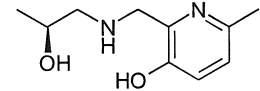
Các dấu hiệu và lợi thế khác của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng từ các ví dụ cụ thể sau đây, các ví dụ này nhằm để minh họa cho các nguyên lý của sáng chế.

Khi không chỉ rõ dạng muối của hợp chất, hợp chất có thể tồn tại ở dạng bazơ tự do hoặc muối hoặc ion lưỡng tính, tùy thuộc vào cấu trúc hoá học, điều kiện tổng hợp và quy trình xử lý và tinh chế được áp dụng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu được rằng hợp chất không bị giới hạn ở dạng muối nhất định. Khi chỉ rõ dạng muối của hợp chất, hệ số tỷ lệ của ion trái dấu thường được bỏ qua. Trong trường hợp ion trái dấu được nạp điện theo cấp số nhân, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu được rằng dạng muối thu được không bị nạp điện, tạo ra hệ số tỷ lệ tương ứng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu được rằng hợp chất không bị giới hạn ở dạng muối đơn và nó có thể tồn tại ở dạng muối kép, muối ba hoặc hợp chất khác: hệ số tỷ lệ của ion trái dấu. Thêm vào đó, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu được rằng hợp chất này có thể tồn tại bất ngờ ở dạng muối với ion trái dấu khác, tùy thuộc vào điều kiện tổng hợp và quy trình xử lý và tinh chế được áp

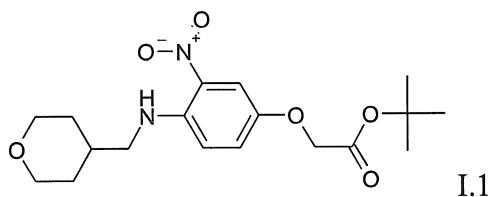
dụng. Chỉ nhằm mục đích xác định hiệu suất, sẽ thực hiện ước lượng bản chất của ion trái dấu và của hợp chất: hệ số tỷ lượng của ion trái dấu (như được thể hiện bằng công thức đã nêu).

TỔNG HỢP CÁC HỢP CHẤT TRUNG GIAN

Các hợp chất trung gian sau có thể được điều chế như được mô tả trong các tài liệu được nêu trong bảng sau:

Hợp chất trung gian số	Cấu trúc	Tài liệu và bình luận
I.1		US2015/18315 (“hợp chất VII.2”)
I.2		US2009/163552
I.3		Hợp chất trung gian I.3 có thể được điều chế bắt đầu từ 4-flo-3-nitrophenol theo cách tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian I.2 (US2009/163552).
I.4		Zeitschrift fuer Naturforschung, B: Chemical Sciences 50,7 (1995) 1086-90
I.5		Hợp chất trung gian I.5 có thể được điều chế theo cách tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp 6-Metyl-2-(methylaminometyl)-pyridin-3-ol trong J.Am.Chem.Soc. 71 (1949) 2968-71.

Hợp chất trung gian II.1



Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian aryl halogenua I.3 (17,2 g; 63,6 mmol), (tetrahydropyran-4-yl)-metylamin (11,5 g; 99,6 mmol) và kali cacbonat (13,2 g; 95,3 mmol) trong ACN (100 ml) được khuấy ở 60°C trong 2 h. Hỗn hợp này được làm bay hơi và cặn được hấp thụ trong EE và rửa bằng nước muối. Tách lớp hữu cơ, làm khô (MgSO₄) và làm bay hơi.

C₁₈H₂₆N₂O₆

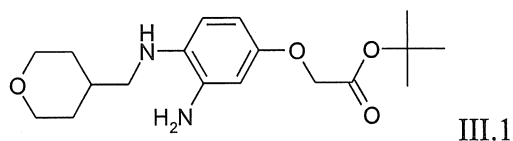
ESI phổ khối: m/z = 367 [M+H]⁺

Các hợp chất trung gian sau được điều chế tương tự từ aryl halogenua tương ứng và amin tương ứng như đã nêu. Tùy thuộc vào điều kiện được sử dụng, việc tổng hợp có thể tạo ra bazơ tự do, muối TFA hoặc các dạng muối khác mà có thể được sử dụng tương đương với việc tổng hợp các hợp chất ví dụ được mô tả dưới đây.

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Aryl halogenua được sử dụng	amin được sử dụng	Nhận xét về quy trình tổng hợp
II.2		I.1		2 đương lượng amin; không bổ sung bazơ; dung môi: metyl-THF
II.3		I.2		2 đương lượng amin; không bổ sung bazơ; dung môi: THF; phản ứng ở nhiệt độ trong phòng

II.4		I.1		2 đương lượng amin; không bổ sung bazơ; dung môi: THF; phản ứng ở nhiệt độ trong phòng
------	--	-----	--	--

Hợp chất trung gian III.1



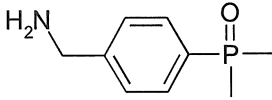
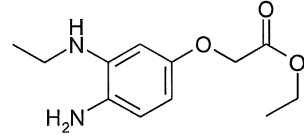
Hợp chất trung gian II.1 (23,1 g; 63,1 mmol) trong THF (200 ml) được hydro hoá trong bình Parr (50 °C; áp suất hydro 3 ba; chất xúc tác: 2,00 g Raney-Niken. Lọc chất xúc tác ra và dung môi được làm bay hơi.

$C_{18}H_{28}N_2O_4$

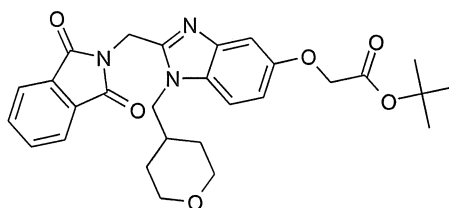
Phân tích HPLC: RT = 0,45 phút (Phương pháp HPLC A)

Các hợp chất trung gian sau được điều chế tương tự từ nguyên liệu ban đầu tương ứng như đã nêu. Tùy thuộc vào điều kiện được sử dụng, việc tổng hợp có thể tạo ra bazơ tự do, muối TFA hoặc các dạng muối khác mà có thể được sử dụng tương đương với việc tổng hợp các hợp chất ví dụ được mô tả dưới đây.

Hợp chất trung gian số	Cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu được sử dụng	Nhận xét về quy trình tổng hợp
III.2		II.2	
III.3		II.3	Phản ứng ở nhiệt độ trong phòng; chất xúc tác: Pd/C 5%

III.4		VII.1	Phản ứng trong amoniac metanol ở nhiệt độ trong phòng
III.5		II.4	chất xúc tác: Pd/C 5%

Hợp chất trung gian IV.1



IV.1

Bước 1:

Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian diamino III.1 (21,2 g; 63,1 mmol), THF (250 ml), N-phtaloyl glyxin (13,0 g; 63,1 mmol), TBTU (20,3 g; 63,14 mmol) và triethylamin (9,63 ml; 69,4 mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4h. Hỗn hợp này được rót vào hỗn hợp nước đá (800 ml) và khuấy cho đến khi đá tan hết. Chất kết tủa được lọc ra bằng cách hút, rửa bằng nước và làm khô ở 65 °C.

Bước 2:

Hợp chất trung gian được tạo thành như vậy được cho hấp thụ trong axit axetic (30 ml) và dioxan (120 ml) và khuấy ở 95 °C qua đêm. Hỗn hợp này được làm bay hơi, hấp thụ trong EE và chiết liên tiếp bằng dung dịch Na₂CO₃ và nước. Tách lớp hữu cơ và làm bay hơi. Nghiền cặn với TBDME, lọc ra bằng cách hút và sấy khô ở 50 °C.

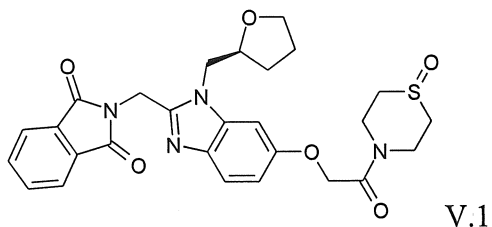
C₂₈H₃₁N₃O₆

ESI phổ khối: m/z = 506 [M+H]⁺

Các hợp chất trung gian sau được điều chế tương tự từ hợp chất diamino tương ứng như đã nêu. Trong trường hợp không tạo thành chất kết tủa, hợp chất trung gian được chiết. Tùy thuộc vào điều kiện được sử dụng, việc tổng hợp có thể tạo ra bazơ tự do, muối TFA hoặc các dạng muối khác mà có thể được sử dụng tương đương với việc tổng hợp các hợp chất ví dụ được mô tả dưới đây.

Hợp chất trung gian số	Cấu trúc	Hợp chất diamino được sử dụng	Nhận xét về quy trình tổng hợp
IV.2		III.2	Kết tinh từ EE
IV.3		III.3	Bước 2: phản ứng trong AcOH ở 100 °C; khuấy sản phẩm thô trong HCl (4 M trong dioxan) ở 100 °C trong 4h, làm bay hơi, nghiền với diethyl ete
IV.4		III.5	Kết tinh từ ACN

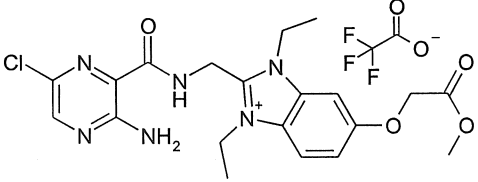
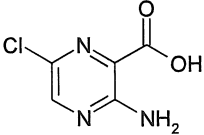
Hợp chất trung gian V.1



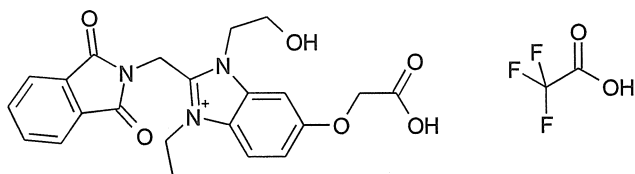
Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian axit IV.3 (2,00 g; 4,24 mmol), amin thiomorpholin-1-oxit (505 mg; 4,24 mmol), TBTU (1,36 g; 4,24 mmol), triethylamin (1,19 ml; 8,48 mmol) và DMF (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2h. Hỗn hợp này được rót vào hỗn hợp nước đá, tiếp theo, chiết với EE. Tách lớp hữu cơ, làm khô (MgSO₄), lọc và làm bay hơi. Tinh chế cặn bằng phép sắc ký silicagel (DCM/MeOH 0- >10%).

C₂₇H₂₈N₄O₆SESI phổ khối: m/z = 537 [M+H]⁺

Các hợp chất sau được điều chế tương tự bằng cách sử dụng axit và amin tương ứng như đã nêu. Tùy thuộc vào điều kiện được sử dụng, quy trình này có thể tạo ra muối clorua, muối TFA hoặc muối bis-TFA, ion lưỡng tính hoặc các dạng muối khác.

Hợp chất trung gian số	Cấu trúc	Axit được sử dụng	amin được sử dụng	Nhận xét về quy trình tổng hợp
V.2			XI.1	Tinh chế bằng RP-HPLC (C18; nước-ACN-TFA)

Hợp chất trung gian VI.1



VI.1

Bước 1: Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian benzimidazol IV.2 (5,00 g; 11,8 mmol), iodoetan (4,77 ml; 59,0 mmol) và ACN 50 ml) được đun nóng đến 120 °C (bức xạ vi sóng; bình phản ứng đầy kín) trong 2h.

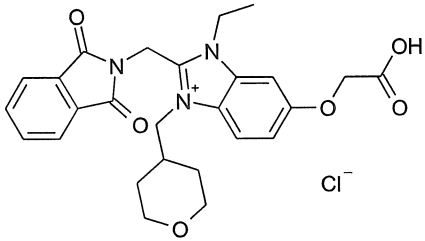
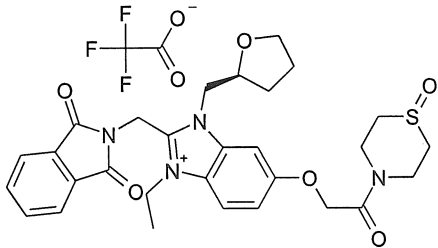
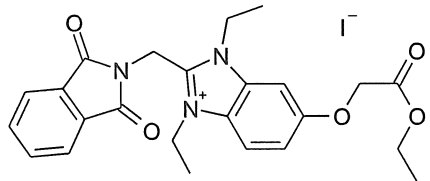
Bước 2: Hỗn hợp này được làm bay hơi và cặn được khuấy ở 65 °C trong 1h trong dung dịch nước HCl (4 mol/l; 50 ml; 200 mmol). Hỗn hợp này được làm đông khô nhanh.

Xử lý: Tinh chế cặn bằng RP-HPLC (C18; nước/ACN/TFA).

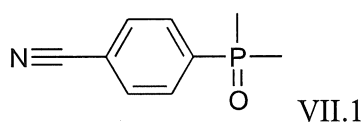
$C_{22}H_{22}N_3O_6$ ESI phổ khối: $m/z = 424 [M+H]^+$

Phân tích HPLC: RT = 0,37 phút (Phương pháp HPLC A)

Các hợp chất trung gian sau được điều chế tương tự từ benzimidazol tương ứng như đã nêu. Tùy thuộc vào điều kiện được sử dụng, việc tổng hợp có thể tạo ra bazơ tự do, muối TFA hoặc các dạng muối khác mà có thể được sử dụng tương đương với việc tổng hợp các hợp chất ví dụ được mô tả dưới đây.

Hợp chất trung gian số	Cấu trúc	Benzimidazol được sử dụng	Nhận xét về quy trình tổng hợp
VI.2		IV.1	Bước 2: phản ứng ở 80 °C; lọc sản phẩm ra khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng; không làm đông khô nhanh cũng như sắc ký
VI.3		V.1	Bước 2 được bỏ qua
VI.4		IV.4	Bước 2 được bỏ qua

Hợp chất trung gian VII.1

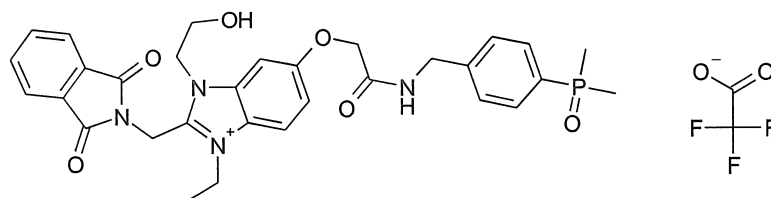


Hỗn hợp gồm 4-iodobenzonitril (2,29 g; 10,0 mmol), dimethylphosphinorit (800 mg; 10,3 mmol), triethylamin (6,97 ml; 50 mmol) và ACN (50 ml) được loại khí và giữ trong môi trường argon. Xantphos (400 mg; 0,691 mmol), tris(dibenzylidenacetone)dipaladi (300 mg; 0,328 mmol) và xeri cacbonat (4,0 g; 12,3 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong Argon ở 80 °C trong 2h. Bổ sung nước và chiết hỗn hợp bằng EE. Tách lớp hữu cơ, làm khô (MgSO₄) và làm bay hơi. Tinh chế cặn bằng phép sắc ký silicagel (DCM/MeOH 0->15%).

$C_9H_{10}NOP$

Phân tích HPLC: RT = 0,59 phút (Phương pháp HPLC B)

Hợp chất trung gian VIII.1



VIII.1

Bước 1: Hợp chất trung gian axit VI.1 (1,06 g; 1,97 mmol) được cho hấp thụ trong THF (10 ml).

Bước 2: TBDMS clorua (594 mg; 3,94 mmol) và imidazol (268 mg; 3,94 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày.

Bước 3: CDI (479 mg; 2,96 mmol) được bổ sung vào, và sau khi khuấy 30 phút, hợp chất trung gian amin III.4 (360 mg; 1,97 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy tiếp qua đêm.

Bước 4: TFA (3 ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1h.

Xử lý: Hỗn hợp này được làm bay hơi và tinh chế cặn bằng RP-HPLC (C18; nước/ACN/TFA).

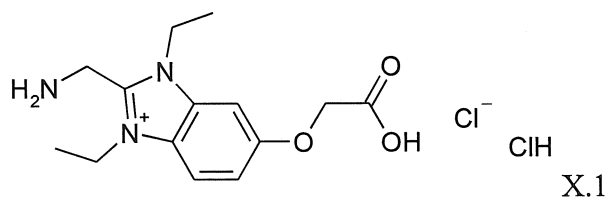
$C_{31}H_{34}N_4O_6P$ ESI phổ khối: $m/z = 589 [M+H]^+$

Phân tích HPLC: RT = 0,39 phút (Phương pháp HPLC A)

Các hợp chất sau được điều chế tương tự bằng cách sử dụng axit và amin tương ứng như đã nêu. Tùy thuộc vào điều kiện được sử dụng, quy trình này có thể tạo ra muối clorua, muối TFA hoặc muối bis-TFA, ion lưỡng tính hoặc các dạng muối khác.

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	Amin bảo vệ được sử dụng	Nhận xét về quy trình tổng hợp
IX.2		VIII.2	
IX.3		VI.3	
IX.4		VI.4	Phản ứng trong ACN/EtOH 1:1; 5 đương lượng hydrazin hydrat

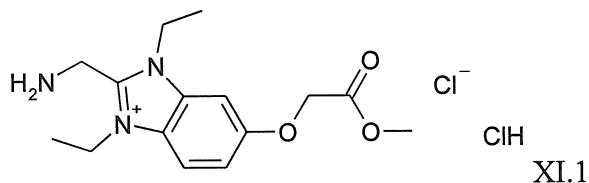
Hợp chất trung gian X.1



Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian IX.4 (13,5 g; 32,2 mmol) và dung dịch nước HCl (4 mol/l; 100 ml; 400 mmol) được khuấy ở 80 °C trong 2h, tiếp theo, làm mát xuống nhiệt độ trong phòng. Lọc các chất không tan ra và bỏ đi. Làm đông khô nhanh dịch lọc sau khi bổ sung ACN.



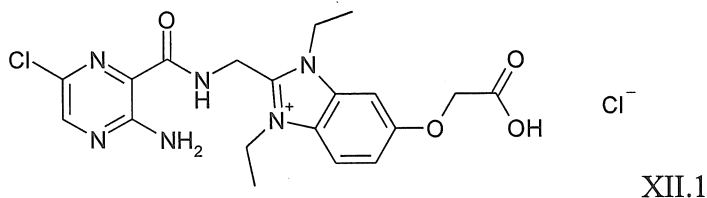
Hợp chất trung gian XI.1



Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian X.1 (14,3 g; 40,8 mmol) và HCl trong metanol (50 ml) được đun hồi lưu trong 30 phút, tiếp theo, lọc nóng và làm bay hơi đến khô.

$C_{15}H_{22}N_3O_3 \times HCl \times Cl$ ESI phổ khối: $m/z = 292 [M]^+$

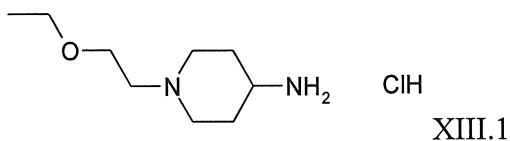
Hợp chất trung gian XII.1



Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian V.2 (2,00 g; 3,57 mmol) và dung dịch nước HCl (1 mol/l; 7,13 ml; 7,13 mmol) được khuấy ở 50 °C qua đêm. Hỗn hợp này được làm lạnh xuống 1 °C, chất kết tủa tạo thành được lọc ra bằng cách hút và sấy khô ở 50 °C.

$C_{19}H_{22}ClN_6O_4 \times Cl$ ESI phổ khối: $m/z = 433 [M]^+$

Hợp chất trung gian XIII.1



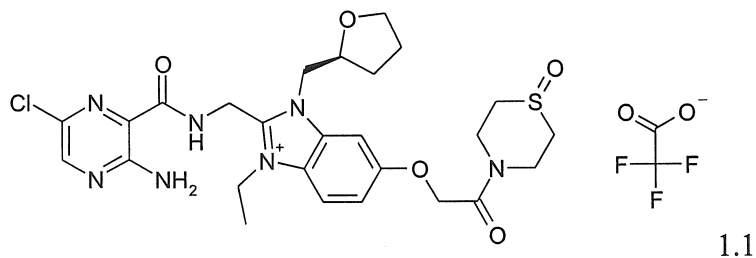
Bước 1: Vào hỗn hợp gồm 4-(BOC-amino)-piperidin (1,00 g; 4,99 mmol), DIPEA (1,72 ml; 9,99 mmol) và DMF (3,0 ml) bổ sung nhỏ giọt ở nhiệt độ trong phòng 2-bromoethyl-etylete (840 mg; 5,49 mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 2 h nữa, tiếp theo, nước được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết bằng dietyl ete. Tách lớp hữu cơ, làm khô và làm bay hơi đến khô.

Bước 2: Hợp chất trung gian được bảo vệ BOC thu được từ bước 1 được tạo huyền phù trong dung dịch nước HCl (6,10 ml; 24,4 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h, tiếp theo, làm bay hơi đến khô.

$C_9H_{20}N_2O \times HCl$

Tổng hợp hợp chất ví dụ

Ví dụ 1.01

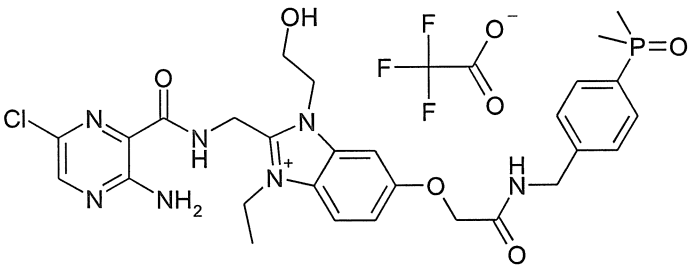
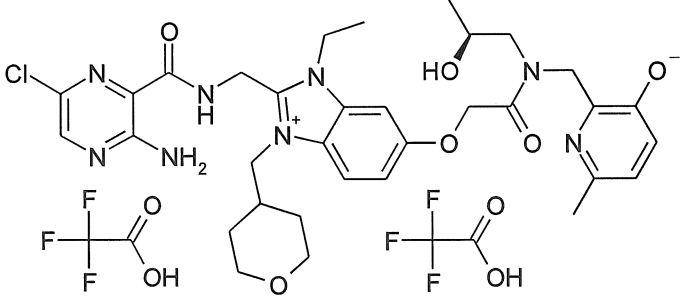


Hỗn hợp gồm axit 3-amino-6-clo-pyrazin-2-carboxylic (26,0 mg; 0,150 mmol), hợp chất trung gian amin IX.3 (100 mg; 0,151 mmol), TBTU (53,0 mg; 0,165 mmol), triethylamin (63,2 μ l; 0,450 mmol) và DMF (5,0 ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm bay hơi các chất dễ bay hơi và tinh chế cặn bằng RP-HPLC (C18; nước-ACN-TFA).

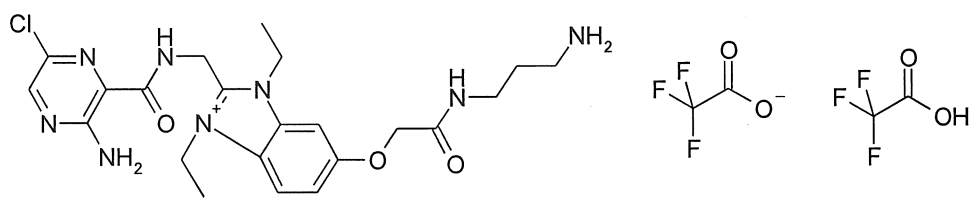
$C_{26}H_{33}ClN_7O_5S \times C_2O_2F_3$ ESI phổ khối: $m/z = 590 [M+H]^+$

Phân tích HPLC: RT = 0,42 phút (Phương pháp HPLC D)

Các hợp chất ví dụ sau được điều chế tương tự từ amin tương ứng như đã nêu. Tùy thuộc vào điều kiện được sử dụng, quy trình tổng hợp này có thể bất ngờ tạo ra hệ số tỷ lượng ion trái dấu hoặc các dạng muối khác.

Ví dụ số	Cấu trúc	Amin được sử dụng	M+	RT (phút)	Phương pháp HPLC
1,02		IX.1	614	0,39	A
1,03		IX.2	681 (M+H)+	0,38	A

Ví dụ 2.01



Bước 1: Vào hỗn hợp gồm hợp chất trung gian XII.1 (120 mg; 0,243 mmol), TBTU (156 mg; 0,486 mmol), triethylamin (101 μ l; 0,729 mmol) và DMF (3,0 ml) bổ sung amin *tert*-butyl N-(3-aminopropyl)carbamate (42,3 mg; 0,243 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 h, tiếp theo, làm bay hơi.

Bước 2: Hợp chất trung gian được bảo vệ BOC được tinh chế bằng RP-HPLC (C18; nước-ACN-TFA), hấp thu trong dung dịch nước HCl (37%; 1,0 ml) và làm bay hơi đến khô.

Bước 3: Tinh chế sản phẩm thô bằng RP-HPLC (C18; nước/ACN/TFA).

$C_{22}H_{30}ClN_8O_3 \times C_2O_2F_3 \times C_2HO_2F_3$ ESI phổ khối: $m/z = 489 [M+H]^+$

Phân tích HPLC: RT = 3,02 phút (Phương pháp HPLC C)

Các hợp chất ví dụ sau được điều chế tương tự từ amin tương ứng như đã nêu. Tùy thuộc vào điều kiện được sử dụng, quy trình tổng hợp này có thể bất ngờ tạo ra hệ số tỷ lượng ion trái dấu hoặc các dạng muối khác.

Ví dụ số	Cấu trúc	Amin được sử dụng	Nhận xét về quy trình	M+	RT (phút)	Phương pháp HPLC
2,02				489	2,97	C
2,03			Bước 3 được bỏ	515	3,05	C
2,04		I.4	Bước 2 được bỏ qua	566	0,38	A
2,05		I.5	Bước 2 được bỏ	611	0,37	A

Ví dụ số	Cấu trúc	Amin được sử dụng	Nhận xét về quy trình	M+	RT (phút)	Phương pháp HPLC
2,06			Chú thích (a)	503	3,03	C
2,07		XIII.1	Chú thích (a)	587	3,28	C

(a) Bước 2 được bỏ qua; tinh chế bằng RP-HPLC (C18; nước-ACN-axit formic)

Các phương pháp phân tích và sắc ký điều chế

Theo quy định, $^1\text{H-NMR}$ và phổ khối được thu thập với hợp chất điều chế được. Các đỉnh khối lượng được đưa ra (ví dụ, $(\text{M})^+$, $(\text{M}+\text{H})^+$, $(\text{M}+\text{HCOO})^-$) dùng để chỉ phân tử lượng đồng vị đơn.

HPLC điều chế:

Pha tĩnh (trừ khi có quy định khác): XBridge C18; 10 μm hoặc SunFire C18; 10 μm (cả hai được mua từ Waters, www.waters.com)

Phương pháp phân tích HPLC/MS

Thời gian lưu HPLC được nêu là được đo theo các thông số sau.

Phương pháp HPLC A

Cột:			SunFire C18, 2,1 x 30 mm, 2,5 µm (Waters)	
Gradient	% Sol	% Sol [ACN]	Dòng [ml/phút]	Nhiệt độ [°C]
Thời gian [phút]	[H ₂ O, TFA 0,1%]			
0,00	99	1	1,5	60
0,02	99	1	1,5	60
1,00	0	100	1,5	60
1,10	0	100	1,5	60

Phương pháp HPLC B

Cột:			SunFire, 3 x 30 mm, 2,5 µm (Waters)	
Gradient	% Sol	% Sol [ACN]	Dòng [ml/phút]	Nhiệt độ [°C]
Thời gian [phút]	[H ₂ O, TFA 0,1%]			
0,00	97	3	2,2	60
0,20	97	3	2,2	60
1,20	0	100	2,2	60
1,25	0	100	3	60
1,40	0	100	3	60

Phương pháp HPLC C

Cột: Atlantis dC18 5µm 4,6 x 50 mm, Nhiệt độ 35°C

Pha động: A = H₂O 90% + 10% CH₃CN + CF₃COOH 0,05%

B = CH₃CN 90% + 10% H₂O

Thời gian phút	%A	%B	Tốc độ dòng ml/phút
0,00	100	0	1,3
0,70	100	0	1,3
4,5	0	100	1,3
5,80	0	100	1,3
6,00	100	0	1,3

Phương pháp HPLC D

Cột:		XBridge BEH C18, 2,1 x 30 mm, 1,7 μ m (Waters)		
Gradien	% Sol	% Sol [ACN]	Dòng [ml/phút]	Nhiệt độ [°C]
Thời gian [phút]	[H ₂ O, TFA 0,1%]			
0,00	99	1	1,6	60
0,02	99	1	1,6	60
1,00	0	100	1,6	60
1,10	0	100	1,6	60

Các chữ viết tắt sau được sử dụng trong toàn bộ bản mô tả:

ACN	Axetonitril
Aq.	Dung dịch nước
BOC	tert-Butoxycarbonyl
Cbz	Carbobenzyloxy
CH	Xyclohexan
DCM	Diclometan
DIPEA	Diisopropyl-etylamin
DMAP	4-Dimetylamino-pyridin
DMF	N,N-Dimetylformamit
DPPF	1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen
EDC	1-Etyl-3-(3-dimetylamino-propyl)carbodiimide hydrochlorua
EE	etyl axetat
Eq.	Đương lượng phân tử gam
ESI	phương pháp ion hóa phun điện tử (electrospray ionization)
h	giờ
HATU	O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametylamoni hexaflophosphat
HCl	Axit clohydric
KOH	Kali hydroxit
l	Lit
LiHMDS	Lithi bis(trimetylsilyl)amit
M	mol/l

Min	Phút
Mp	Điểm nóng chảy:
NaOH	Natri hydroxit
n.d.	không được xác định
NMP:	N-Methylpyrrolidon
Pd/C	paladi trên than
r.t.	Nhiệt độ trong phòng (khoảng 20°C)
RT	thời gian lưu
TBME	Metyl tert-butyl ete
TBDMS	Tert-butyl-dimetylsilyl-
TBTU	2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni-tetraflorat
TEA	Trietylamin
TFA	Axit trifloaxetic
THF	Tetrahydrofuran
TLC	Sắc ký lớp mỏng
TMS	Trimetylsilyl
Xantphos	4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten

PHƯƠNG PHÁP THỬ NGHIỆM DƯỢC LÝ

Trị số IC_{50} của các hợp chất ví dụ nêu trên được xác định trong thử nghiệm Buồng Ussing (Ussing Chamber).

Buồng Ussing: Tế bào thận của chuột M-1 được cấy trong DMEM chứa 5% FCS và 5 μ M dexamethason trong thời gian 10 đến 12 ngày trên bộ lọc chuyển giếng polyeste. Bộ lọc này được lồng vào đĩa nhiều lỗ phủ teflon mà nó vừa với hệ buồng ussing. Trước khi đo, môi trường của các tế bào M-1 được cho thay bằng dung dịch đệm vận chuyển Caco-2 (Invitrogen, Germany). Trong quá trình đo, nhiệt độ của buồng Ussing được giữ ở 37°C. Dòng đoản mạch (I_{sc}) được đo bằng kẹp điện áp với gói phần mềm Lab View để thu thập dữ liệu và phân tích. Điện trở kháng qua biểu mô (transepithelial electrical resistance-TEER) được xác định bằng cách áp dụng các bước điện áp bằng $\pm 5mV$ cứ mỗi 5 giây. Hợp chất được dùng với nồng độ cuối cùng bằng 3 μ M hoặc với nồng độ tăng dần

(1-3-10 μ M) đến dung dịch đỉnh. Vào lúc kết thúc của mỗi thử nghiệm, độ nhạy với amilorit I_SC được đo bằng cách bổ sung 3 μ M amilorit vào ngăn đỉnh. Kết quả được thể hiện dưới dạng mức độ ức chế theo phần trăm tác dụng của amilorit hoặc IC₅₀.

Với các hợp chất ví dụ nêu trên, trị số IC₅₀ sau được xác định trong thử nghiệm buồng Ussing:

Ví dụ	1,01	1,02	1,03	2,01	2,02	2,03	2,04	2,05	2,06	2,07
IC ₅₀ [nM]	10	10	8	1	2	1	3	3	1	3

Độ thấm của tế bào CALU-3:

Số đo độ thấm qua các lớp đơn tế bào CALU-3 hợp dòng phân cực được nuôi trên nền mang bộ lọc thấm được sử dụng để cung cấp thông tin về khả năng đi qua biểu mô phổi của hợp chất. Hệ số thấm biểu kiến (Papp) của các hợp chất qua các lớp đơn CALU-3 tế bào được đo (pH = 7,4, nhiệt độ 37°C) theo chiều vận chuyển từ đỉnh đến đáy (AB: apical-to-basal) và chiều từ đáy đến đỉnh (BA: basal-to-apical). Độ thấm AB (Papp, AB) thể hiện khả năng hấp thu thuốc từ khoang phổi vào máu và độ thấm BA (Papp, BA) thể hiện việc vận chuyển thuốc từ máu vào khoang phổi chủ yếu nhờ độ thấm bị động do tế bào Calu-3 cũng như tế bào biểu mô phổi không thể hiện sự vận chuyển bài tiết như P-gp, mặc dù có thể thể hiện sự vận chuyển hấp thu.

Tế bào CALU-3 (1-2 x 10⁵ tế bào/1 cm² area) được cấy lên các dụng cụ lọc xen vào (bộ lọc Costar transwell polycarbonat, cỡ lỗ 0,4 μ m) và được nuôi cấy (trong 10 – 12 ngày trong DMEM) cho đến khi tạo thành các lớp đơn chặt chẽ. Các hợp chất quan tâm được hòa tan trong dung môi thích hợp (DMSO, dung dịch gốc 10mM). Dung dịch gốc được pha loãng bằng dung dịch đệm HTP-4 (128,13 mM NaCl, 5,36 mM KCl, 1 mM MgSO₄, 1,8 mM CaCl₂, 4,17 mM NaHCO₃, 1,19 mM Na₂HPO₄ x 7H₂O, 0,41 mM NaH₂PO₄xH₂O, 15 mM HEPES, 20 mM glucoza, 0,25 % BSA, pH=7,4) để điều chế các dung dịch vận chuyển (10 μ M hợp chất, DMSO cuối $\leq$ 0,5 %). Dung dịch vận chuyển (TL) được áp dụng lên phía cho ở vùng đỉnh hoặc vùng đáy bên để lần lượt xác định tính thấm A-B hoặc B-A (3 lần lọc lặp lại). Phía thể nhận cũng chứa dung dịch đệm như phía thể cho. Sau khi thích nghi trong 30 phút, gom các mẫu vào thời điểm bắt đầu

$t_0 = 0$ phút và kết thúc thử nghiệm $t_n = 90$ phút từ thể cho và vào thời điểm 0, 30, 60, và 90 phút cũng từ buồng nhận. Thể tích bị hao hụt được bù lại bằng dung dịch đệm HTP-4. Nồng độ hợp chất trong các mẫu được đo bằng HPLC-MS/MS hoặc đếm nhấp nháy. Hệ số độ thấm (Papp) và tỷ số thoát được tính theo:

$$\text{Papp [cm/s]} = (\text{nồng độ thể nhận [nM]} * \text{thể tích thể nhận [mL] / khoảng thời gian [giây]}) * (1/\text{diện tích lọc}) * (1/\text{nồng độ thể cho [nM]}).$$

Với các hợp chất ví dụ nêu trên, xác định được các trị số độ thấm sau trong thử nghiệm tế bào CALU-3:

Ví dụ	1,01	1,02	1,03	2,01	2,04	2,05	2,06
Papp, AB [10^{-6} cm/s]	0,8	0,6	0,4	0,2	<0,7	0,4	<1
Papp, BA [10^{-6} cm/s]	0,3	0,3	0,1	0,5	0,4	0,1	0,2

CHỈ ĐỊNH

Như đã được phát hiện, hợp chất có công thức 1 được đặc trưng bởi phạm vi ứng dụng rộng rãi của chúng trong lĩnh vực điều trị. Đặc biệt có thể kể đến các ứng dụng trong đó, hợp chất có công thức (I) theo sáng chế là đặc biệt thích hợp do hoạt tính dược lý của chúng làm các chất ức chế ENaC. Các ví dụ bao gồm các bệnh hoặc căn bệnh về đường hô hấp, bệnh dị ứng của đường hô hấp, hoặc khô mắt.

Đặc biệt có thể kể đến việc dự phòng và điều trị các bệnh ở đường hô hấp và ở phổi có kèm theo tăng sản xuất dịch nhầy, viêm và/hoặc các bệnh gây nghẽn đường khí. Các ví dụ bao gồm viêm phế quản cấp tính, dị ứng hoặc mạn tính, viêm phế quản tắc nghẽn mạn tính (COPD), ho, khí thũng phổi, viêm mũi dị ứng hoặc không dị ứng hoặc viêm xoang, mạn tính viêm mũi hoặc viêm xoang, hen, viêm phế nang, bệnh của người chăn nuôi, đường hô hấp dễ co thắt, viêm phế quản hoặc viêm thành phế nang lây nhiễm, hen nhi khoa, xuất huyết phổi, xơ hoá phổi, ARDS (acute adult respiratory distress syndrome), phù phổi, phù phổi, viêm phế quản, viêm phổi hoặc viêm phổi kẽ do các nguyên nhân, như hít, xông khí độc, hoặc viêm phế quản, viêm phổi hoặc viêm phổi

kể do suy tim, chiếu xạ, hoá trị liệu, xơ nang hoặc bệnh nhày nhớt, hoặc chứng thiếu hụt α_1 -antitrypsin.

Phần mô tả còn bộc lộ việc sử dụng hợp chất có công thức (I) để điều chế được phẩm để điều trị bệnh viêm hoặc tắc nghẽn đường hô hấp trên và dưới bao gồm phổi, ví dụ như viêm mũi dị ứng, viêm mũi mạn tính, giãn phế quản, xơ nang, COPD, viêm phế quản mạn tính, viêm xoang mạn tính và hen.

Được ưu tiên nhất là sử dụng hợp chất có công thức (I) để điều trị các bệnh viêm và tắc nghẽn như COPD, viêm phế quản mạn tính, viêm xoang mạn tính, hen, xơ nang, đặc biệt là COPD, viêm phế quản mạn tính, hen và xơ nang.

Lượng hữu hiệu điều trị thực tế hay liều điều trị tất nhiên sẽ tùy thuộc vào các yếu tố mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết như độ tuổi và thể trọng của bệnh nhân, đường dùng và mức độ nghiêm trọng của bệnh. Trong trường hợp bất kỳ, được phẩm kết hợp sẽ được sử dụng với liều và theo cách mà tạo ra lượng hữu hiệu điều trị dựa trên tình trạng đặc biệt của bệnh nhân.

DƯỢC PHẨM KẾT HỢP

Hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng riêng biệt hoặc cùng với các hoạt chất khác có công thức (I) theo sáng chế. Nếu muốn, hợp chất có công thức (I) tùy ý cũng có thể được sử dụng kết hợp với các hoạt chất được khác.

Do đó, sáng chế còn đề xuất được phẩm kết hợp tốt hơn nếu chứa, ngoài một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, ở dạng hoạt chất khác, một hoặc nhiều hợp chất được chọn từ trong số các loại gồm chất ức chế ENaC, betamimetic, chất chống tiết cholin, corticosteroid, chất ức chế PDE4, chất đối kháng LTD4, chất ức chế EGFR, chất chủ vận dopamin, chất kháng histamin H1, chất đối kháng PAF, chất ức chế MAP-kinaza, chất ức chế MPR4, chất ức chế iNOS, chất ức chế SYK, chất hiệu chỉnh yếu tố điều tiết vận chuyển xơ nang qua màng tế bào (CFTR) và hoạt chất tăng tiềm lực CFTR, hoặc tổ hợp đôi hoặc ba của chúng.

CÁC CHẾ PHẨM

Dạng thích hợp để sử dụng là, ví dụ bột có thể xông hít được hoặc dạng sol khí. Hàm lượng của (các) hợp chất có hiệu quả được lý trong mỗi một trường hợp cần phải nằm trong khoảng từ 0,2 đến 50% khối lượng, tốt hơn từ 0,5 đến 25% khối lượng của tổng thành phần, tức là với các lượng đủ để đạt được phạm vi liều lượng được xác định sau đây.

Khi được dùng bằng cách xông hít, hỗn hợp hoạt chất có thể được dùng ở dạng bột, ở dạng dung dịch nước hoặc nước - etanol hoặc sử dụng chế phẩm khí đẩy.

Do đó, tốt hơn được phẩm được đặc trưng bởi chúng chứa một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I) theo các phương án ưu tiên nêu trên.

Cũng được ưu tiên nếu hợp chất có công thức (I) được dùng theo cách xông hít, tốt nhất nếu chúng được dùng một lần hoặc hai lần mỗi ngày. Đối với mục đích này, hợp chất có công thức (I) cần phải có sẵn ở dạng thích hợp để xông hít. Chế phẩm có thể xông hít được bao gồm bột có thể xông hít được, dạng sol khí định liều có chứa chất đẩy hoặc dung dịch có thể xông hít được không chứa chất đẩy, các loại này tùy ý có mặt kết hợp với các tá dược chấp nhận được về mặt sinh lý thông thường.--

Trong phạm vi bảo hộ của sáng chế, thuật ngữ dung dịch có thể xông hít được không chứa chất đẩy cũng bao gồm cả các sản phẩm cô đặc hoặc dung dịch có thể xông hít được vô trùng chuẩn bị sẵn để dùng.- Các chế phẩm có thể được sử dụng theo sáng chế được mô tả một cách chi tiết hơn trong phần mô tả tiếp theo.

Bột có thể xông hít được

Nếu các hoạt chất có công thức (I) có mặt kết hợp với các tá dược chấp nhận được về mặt sinh lý, các tá dược chấp nhận được về mặt sinh lý sau có thể được sử dụng để điều chế bột có thể xông hít được theo sáng chế: monosacarit (ví dụ, glucoza hoặc

arabinoza), disacarit (ví dụ, lactoza, sacaroza, maltoza), oligo- và polysacarit (ví dụ, dextran), rượu đa chức (ví dụ, sorbitol, manitol, xylitol), muối (ví dụ, natri clorua, canxi cacbonat) hoặc hỗn hợp của các tá dược này với nhau. Tốt hơn, mono- hoặc disacarit được sử dụng, trong khi sử dụng lactoza hoặc glucoza là được ưu tiên, đặc biệt nhưng không chỉ duy nhất ở dạng hydrat của chúng. Đối với mục đích của sáng chế, lactoza là tá dược được ưu tiên đặc biệt, trong khi lactoza monohydrat là được ưu tiên nhất. Các phương pháp điều chế bột có thể xông hít được theo sáng chế bằng cách nghiền và tạo siêu mịn và sau cùng bằng cách trộn các thành phần với nhau là đã biết trong lĩnh vực.

Dạng sol khí có thể xông hít được chứa chất đẩy

Dạng sol khí có thể xông hít được chứa chất đẩy mà dạng này có thể được sử dụng theo sáng chế có thể chứa hợp chất có công thức (I) được hòa tan trong khí đẩy hoặc ở dạng phân tán. Khí đẩy mà có thể được sử dụng để điều chế dạng sol khí xông hít theo sáng chế là đã biết trong lĩnh vực. Khí đẩy thích hợp được chọn từ trong số các hydrocacbon như n-propan, n-butan hoặc isobutan và halohydrocacbon như tốt hơn các dẫn xuất flo hóa của metan, etan, propan, butan, xyclopropan hoặc xyclobutan. Khí đẩy nêu trên có thể được sử dụng riêng biệt hoặc trong các hỗn hợp của chúng. Khí đẩy đặc biệt được ưu tiên là các dẫn xuất alkan flo hóa được chọn từ TG134a (1,1,1,2-tetrafloetan), TG227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafloropropan) và hỗn hợp của chúng. Dạng sol khí xông dẫn động bằng chất đẩy được sử dụng trong phạm vi bảo hộ theo sáng chế cũng có thể chứa các thành phần khác như các đồng dung môi, chất ổn định, chất hoạt động bề mặt, chất chống oxy hóa, chất làm trơn và chất điều chỉnh độ pH.-- Tất cả các thành phần này đều đã biết trong lĩnh vực.

Dung dịch có thể xông hít không chứa chất đẩy

Hợp chất có công thức (I) theo sáng chế tốt hơn được sử dụng để điều chế dung dịch và huyền phù có thể xông hít được không chứa chất đẩy. Dung môi sử dụng cho mục đích này bao gồm dung dịch nước hoặc rượu, tốt hơn là dung dịch etanol. Dung môi có thể là nước riêng biệt hoặc hỗn hợp của nước và etanol. Dung dịch hoặc huyền phù được điều chỉnh tới độ pH nằm trong khoảng từ 3 đến 7, sử dụng các axit thích hợp. Độ pH có

thể được hiệu chỉnh sử dụng các axit được chọn từ các axit vô cơ hoặc hữu cơ. Ví dụ về axit vô cơ đặc biệt thích hợp bao gồm axit clohydric, axit bromhydric, axit nitric, axit sulphuric và/hoặc axit phosphoric. Ví dụ về axit hữu cơ đặc biệt thích hợp bao gồm axit ascorbic, axit xitric, axit malic, axit tartaric, axit maleic, axit suxinic, axit fumaric, axit axetic, axit formic và/hoặc axit propionic, v.v.. Các axit vô cơ được ưu tiên là axit clohydric và axit sulphuric. Cũng có thể sử dụng các axit mà chúng đã tạo ra muối cộng axit bằng một trong số các hoạt chất. Trong số các axit hữu cơ, axit ascorbic, axit fumaric và axit xitric là được ưu tiên. Nếu muốn, hỗn hợp của các axit nêu trên cũng có thể được sử dụng, nhất là trong trường hợp các axit có các đặc tính khác ngoài đặc tính axit hóa của chúng, ví dụ, làm chất tạo vị, chất chống oxy hóa hoặc chất tạo phức, như axit xitric hoặc axit ascorbic. Theo sáng chế, tốt nhất là sử dụng axit clohydric để điều chỉnh độ pH.

Các đồng dung môi và/hoặc tá dược khác có thể được bổ sung vào dung dịch có thể xông hít được không chứa chất đẩy được sử dụng cho mục đích của sáng chế. Đồng dung môi ưu tiên là các đồng dung môi chứa các nhóm hydroxyl hoặc các nhóm phân cực khác, ví dụ, các rượu - đặc biệt là rượu isopropyl, các glycol - đặc biệt là propylenglycol, polyetylenglycol, polypropylenglycol, glycolete, glyxerol, polyoxyetylen và các este axit béo của polyoxyetylen. Thuật ngữ tá dược và chất phụ gia trong ngữ cảnh này để chỉ chất bất kỳ được chấp nhận về mặt dược lý mà chất này không phải là một hoạt chất nhưng chất này có thể được phối chế cùng với hoạt chất hoặc các hoạt chất trong dung môi được dùng để cải thiện các đặc tính chất lượng của chế phẩm chứa hoạt chất. Tốt hơn, các chất này không có tác dụng dược lý hoặc kết hợp với liệu pháp điều trị mong muốn, không có tác dụng dược lý đáng kể nào hoặc ít nhất là không có tác dụng dược lý không mong muốn. Tá dược và chất phụ gia bao gồm, ví dụ, chất hoạt diện như lecithin đậu nành, axit oleic, sorbitan este, như polysorbat, polyvinylpyrrolidon, các chất ổn định, chất tạo phức, chất chống oxy hóa và/hoặc chất bảo quản khác mà chúng bảo đảm hoặc kéo dài thời gian bán hủy của dược phẩm thành phẩm, chất tạo vị, các vitamin và/hoặc các chất phụ gia khác đã biết trong lĩnh vực. Chất phụ gia cũng bao gồm các muối dược dụng như natri clorua làm chất tạo đẳng trương. Các tá dược ưu tiên bao gồm các chất chống oxy hóa như axit ascorbic, ví dụ, với điều kiện nó còn chưa được sử dụng để điều chỉnh độ pH, vitamin A, vitamin E, tocopherol và các vitamin hoặc tiền vitamin tương tự xuất hiện trong cơ thể con người. Chất bảo quản có

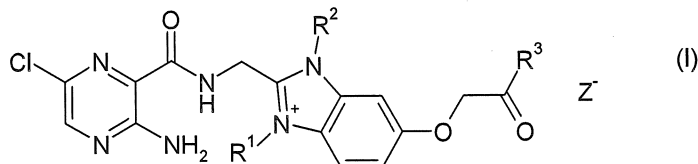
thể được sử dụng để bảo vệ chế phẩm không bị nhiễm bởi các tác nhân gây bệnh. Chất bảo quản thích hợp là các chất bảo quản đã biết trong lĩnh vực, đặc biệt là xetyl pyridinium clorua, benzalkon clorua hoặc axit benzoic hoặc các benzoat như natri benzoat với nồng độ đã biết trong lĩnh vực.

Đối với dạng điều trị mô tả ở trên, các bao gói sẵn sàng để dùng chứa thuốc để điều trị các bệnh về hô hấp được tạo ra, kèm theo phần mô tả bên trong bao gồm cả các thuật ngữ, ví dụ bệnh về hô hấp, COPD hoặc bệnh hen, hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều thành phần kết hợp được chọn từ các thành phần mô tả ở trên.

YÊU CẦU BẢO HỘ

(sửa đổi tự nguyện điểm 9 YCBH của đơn 1-2018-00800)

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ etyl, 2-hydroxyetyl, 2-tetrahydrofuranylmetyl và 4-tetrahydropyranylmetyl;

R^3 được chọn từ gốc NR^aR^b , trong đó R^a và R^b độc lập được chọn từ hydro, C_1 - C_4 -alkyl và 1-(2-etoxyetyl)piperidin-4-yl, trong đó C_1 - C_4 -alkyl có thể mang 1 hoặc 2 phần tử thay thế được chọn từ hydroxyl, amino, C_1 - C_4 -alkylamino, di- C_1 - C_4 -alkylamino, (dimethylphosphinoyl)metoxy, 4-(dimethylphosphinoyl)phenyl, 6-metyl-3-hydroxy-pyridin-2-yl và oxyanion của 6-metyl-3-hydroxy-pyridin-2-yl, với điều kiện ít nhất một trong số các gốc R^a và R^b không phải là hydro,

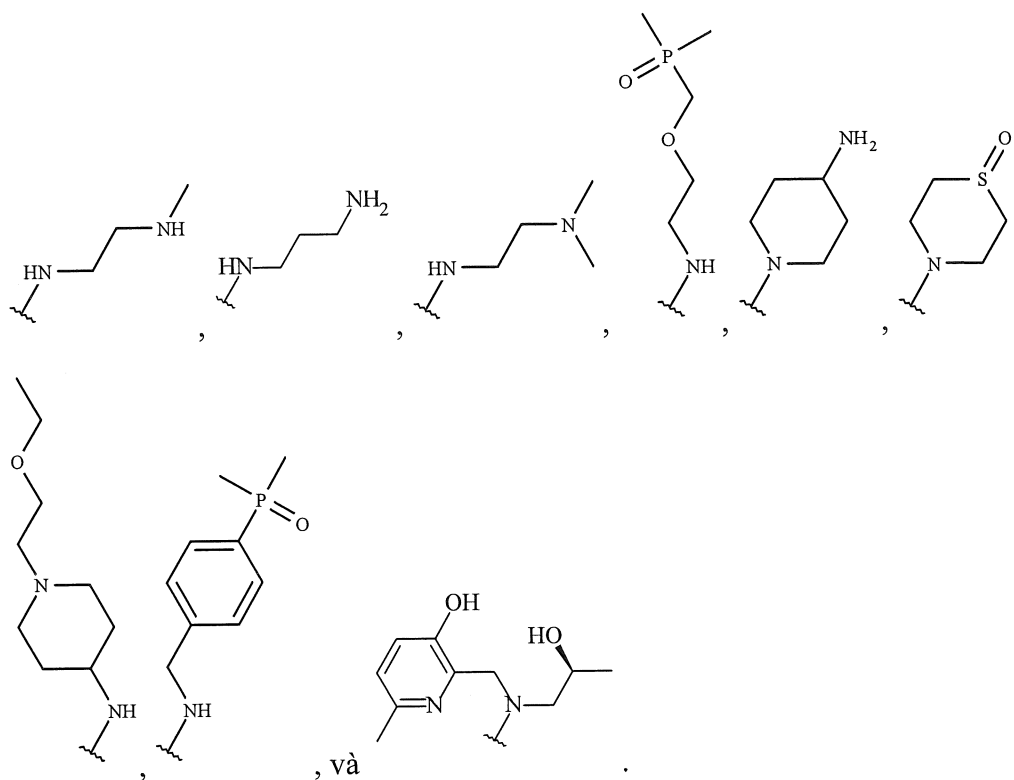
hoặc trong đó R^a và R^b cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành gốc dị vòng được chọn từ piperidin và 1-oxothiomorpholinyl, trong đó gốc dị vòng này có thể mang 1 hoặc 2 phần tử thay thế được chọn từ NH_2 ; và

Z^- được chọn từ clorua, bromua, iodua, hydroxit, hydrosulfat, sulfat, nitrat, phosphat, format, axetat, trifloaxetat, fumarat, xitrat, tartrat, oxalat, succinat, mandelat, metansulfonat và p-toluensulfonat,

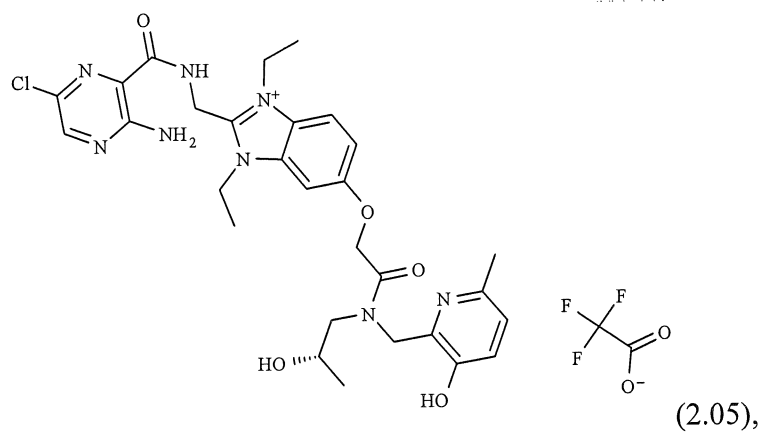
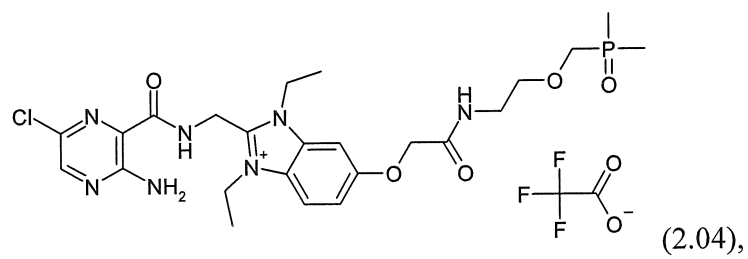
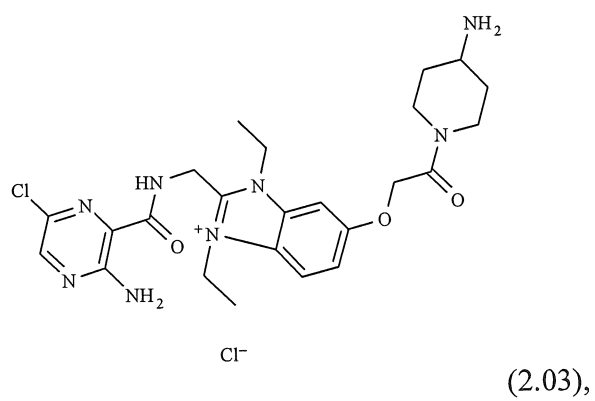
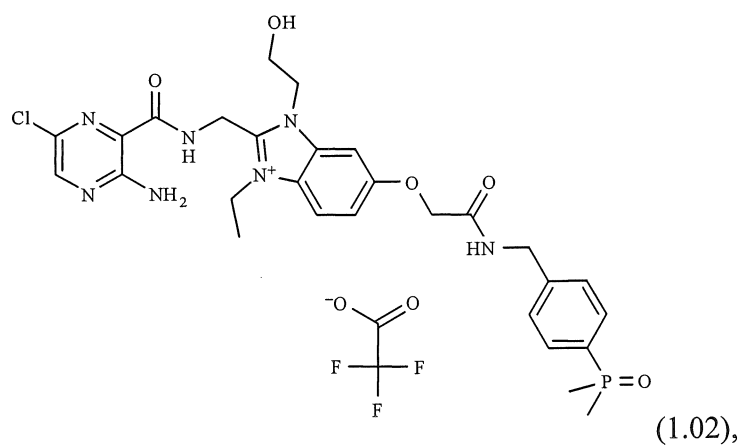
hoặc Z^- có thể không có mặt nếu R^a hoặc R^b là C_1 - C_4 -alkyl và mang oxyanion của 6-metyl-3-hydroxy-pyridin-2-yl;

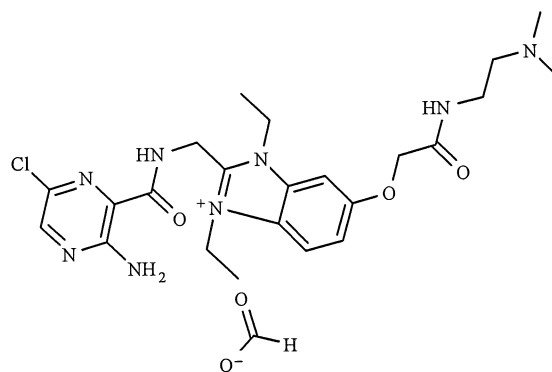
hoặc muối được dựng của chúng.

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó ít nhất một trong số các gốc R^1 và R^2 là etyl.
3. Hợp chất theo điểm 2, hoặc muối được dụng của nó, trong đó cả hai R^1 và R^2 là etyl.
4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Z^- được chọn từ clorua, format, và trifloaxetat.
5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 được chọn từ:

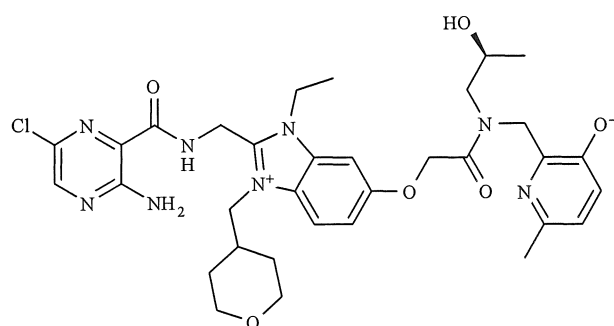


6. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

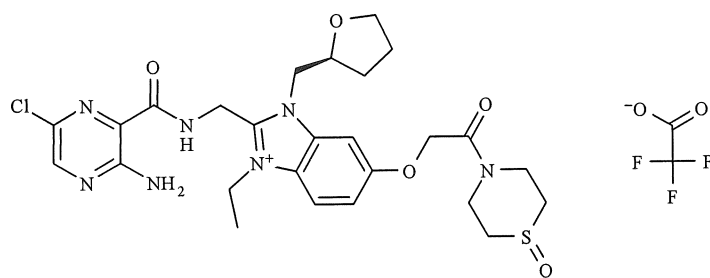




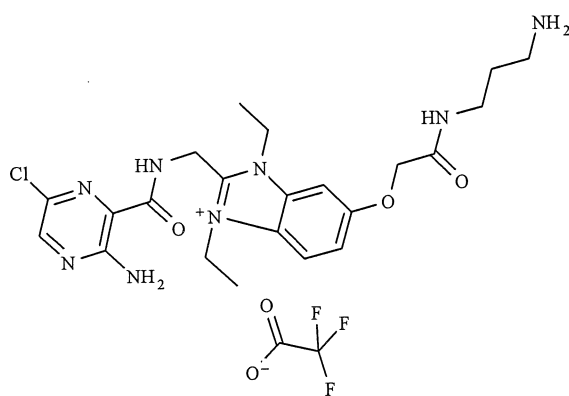
(2.06),



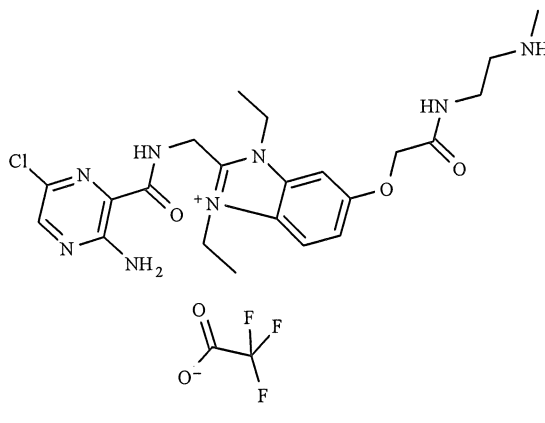
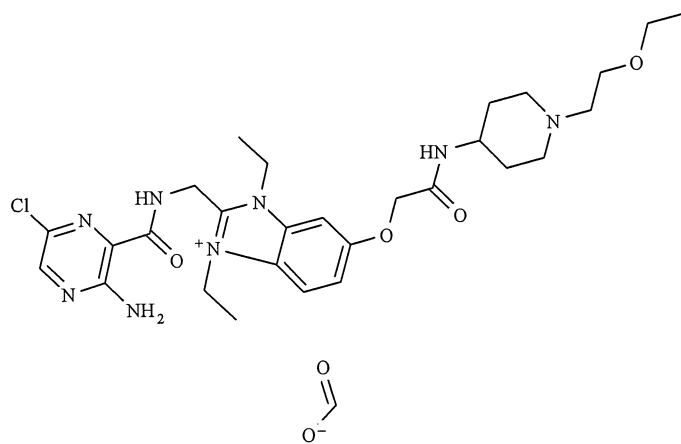
(1.03),



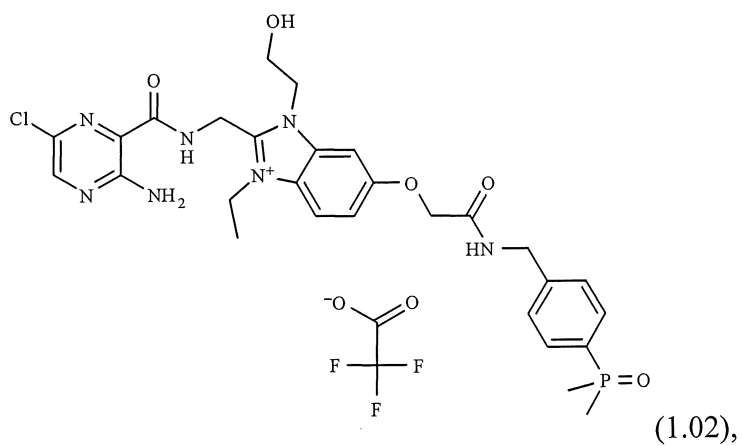
(1.1),

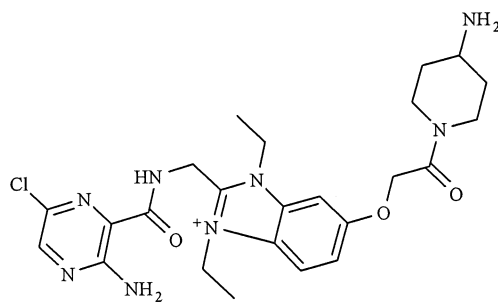


(2.01),

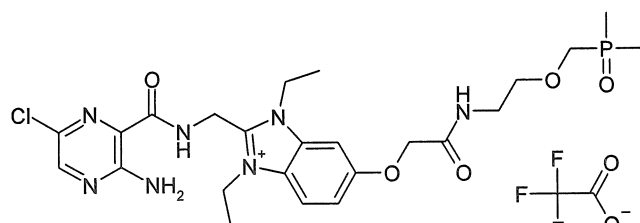


7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó hợp chất này là

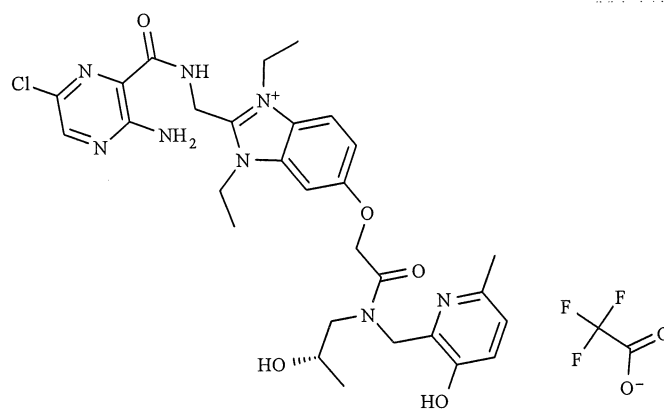


Cl⁻

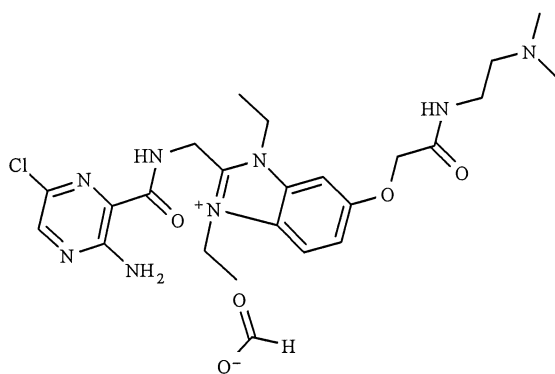
(2.03),



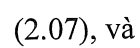
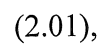
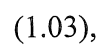
(2.04),

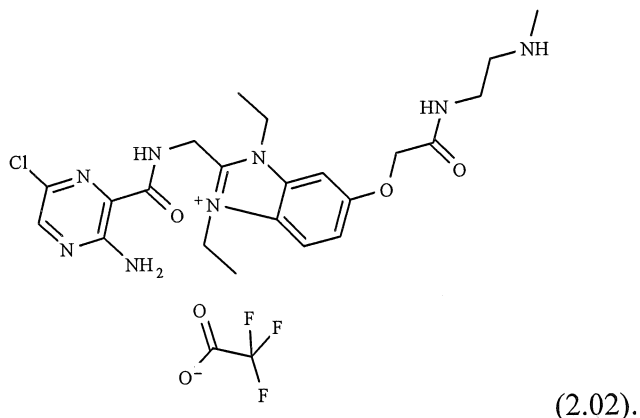


(2.05),



(2.06),





8. Phương pháp tổng hợp muối được dụng của hợp chất như được xác định trong điểm 7, trong đó hợp chất gốc, mà chứa nhóm cation, được cho phản ứng bằng phương pháp hoá học thông thường.
9. Phương pháp tổng hợp muối được dụng của hợp chất như được xác định trong điểm 7, trong đó hợp chất gốc, mà chứa nhóm cation, được cho phản ứng với lượng đủ của bazơ hoặc axit phù hợp trong nước hoặc chất pha loãng hữu cơ.
10. Muối được dụng của hợp chất gốc của hợp chất (1.02) như được xác định trong điểm 7.
11. Muối được dụng của hợp chất gốc của hợp chất (2.03) như được xác định trong điểm 7.
12. Muối được dụng của hợp chất gốc của hợp chất (2.04) như được xác định trong điểm 7.
13. Muối được dụng của hợp chất gốc của hợp chất (2.05) như được xác định trong điểm 7.
14. Muối được dụng của hợp chất gốc của hợp chất (2.06) như được xác định trong điểm 7.

15. Muối được dụng của hợp chất gốc của hợp chất (1.03) như được xác định trong điểm 7.
16. Muối được dụng của hợp chất gốc của hợp chất (1.1) như được xác định trong điểm 7.
17. Muối được dụng của hợp chất gốc của hợp chất (2.01) như được xác định trong điểm 7.
18. Muối được dụng của hợp chất gốc của hợp chất (2.07) như được xác định trong điểm 7.
19. Muối được dụng của hợp chất gốc của hợp chất (2.02) như được xác định trong điểm 7.
20. Dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất như được xác định trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19 hoặc muối được dụng của nó, và chất mang được dụng.
21. Dược phẩm kết hợp chứa, ngoài một hoặc nhiều hợp chất như được xác định trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19 hoặc muối được dụng của nó, ở dạng hoạt chất khác, một hoặc nhiều hợp chất được chọn từ trong số các loại gồm chất ức chế ENaC, betamimetic, chất chống tiết cholin, corticosteroid, chất ức chế PDE4, chất đối kháng LTD4, chất ức chế EGFR, chất chủ vận dopamin, chất kháng histamin H1, chất đối kháng PAF, chất ức chế MAP-kinaza, chất ức chế MPR4, chất ức chế iNOS, chất ức chế SYK, chất hiệu chỉnh yếu tố điều tiết vận chuyển xơ nang qua màng tế bào (cystic fibrosis transmembrane regulator-CFTR) và hoạt chất tăng tiềm lực CFTR hoặc tổ hợp đôi hoặc ba của chúng.